



---

**Universidad de Valladolid**  
Facultad de Ciencias

**Trabajo Fin de Grado**

**Grado en Química**

**Estudio conformacional de la norleucina**

***Autor: Néstor Badás Molpeceres***

***Tutores: Susana Blanco y  
Juan Carlos López.***



# Índice

1. Abstract/Resumen .....	5
2. Introducción.....	6
3. Objetivos y plan de trabajo.....	15
4. Fundamento teórico.....	16
4.1 Introducción.....	16
4.2 Aproximación de Born-Oppenheimer .....	18
4.3 Métodos de cálculo .....	20
4.3.1 Método de Hartree-Fock .....	20
4.3.2 Métodos post Hartree Fock .....	32
4.3.3 Métodos semiempíricos .....	35
4.3.4 Métodos DFT (Density Functional Theory) .....	36
5. Resultados .....	39
5.1 Procedimiento.....	39
5.2 Tablas de resultados.....	41
5.2.1 Tablas de energías, constantes y poblaciones .....	44
5.2.2 Distancias y ángulos entre planos .....	50
5.3 Simulación del espectro de rotación .....	56
6. Conclusiones.....	59
7. Bibliografía.....	60



# 1. Abstract/Resumen

English:

Non proteinogenic aminoacids have traditionally been disregarded in the synthesis of proteins in favor of the proteinogenic aminoacids. The recently found applications for these non proteinogenic aminoacids have renewed the interest on the study of such molecules and its properties.

While on a biological matrix the aminoacids are typically ionized forming zwitterions, the study of the neutral aminoacids in isolation conditions is best achieved in gas phase. In order to carry out experiments to determine the structure of the isolated molecules it is useful to make a theoretical study to search for the most stable conformers and its abundances, prior to the experimental study.

This work is a compilation of the results of a theoretical study using ab initio and DFT theoretical methods on the most stable conformers of norleucine, a chiral ramificated aminoacid with four atoms of carbon on its chain. A fundamental goal is to study the stability of the conformers and the factors that explain such stability.

Español:

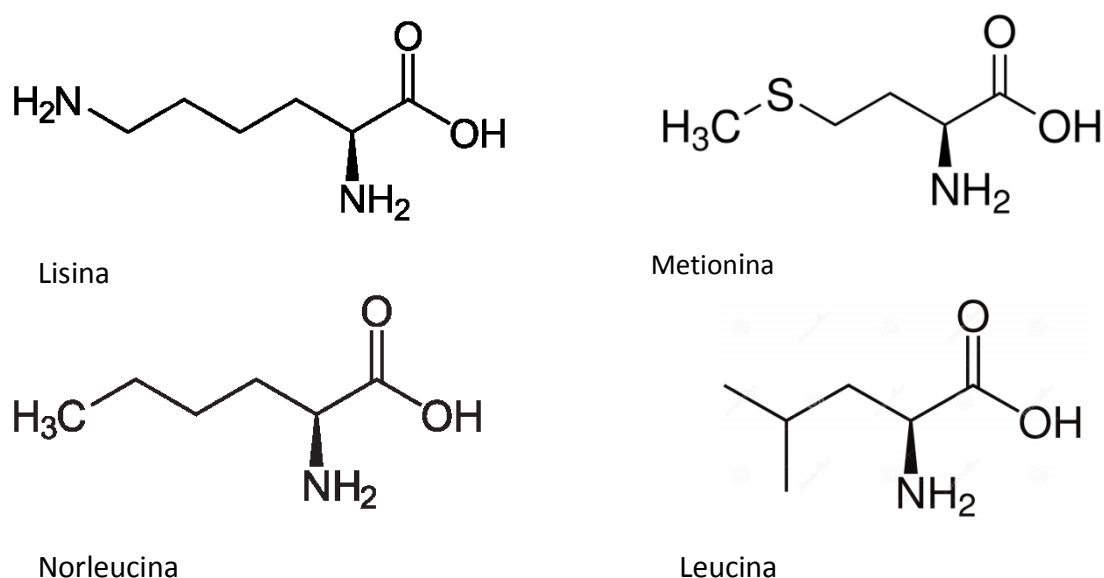
Los aminoácidos no proteinogénicos tradicionalmente han estado eclipsados por los aminoácidos proteinogénicos en la síntesis de proteínas. Esto se debe a que la síntesis de proteínas ha estado hasta hace poco limitada al uso de aminoácidos canónicos. Las nuevas aplicaciones para estos aminoácidos no proteinogénicos han renovado el interés en el estudio de estas moléculas y sus propiedades.

Pese a que en medio biológico los aminoácidos están normalmente ionizados en forma de zwitteriones el estudio de los aminoácidos neutros en condiciones de aislamiento se realiza en fase gas. Para llevar a cabo experimentos sobre la estructura de estas moléculas es útil hacer un estudio teórico previo de las estructuras y abundancias de los conformeros más estables, antes de su estudio experimental.

Este trabajo es una recopilación de resultados del estudio teórico usando métodos ab initio y DFT, sobre los conformeros más estables de la norleucina, un aminoácido quiral con una cadena de cuatro átomos de carbono. Un objetivo fundamental es estudiar la estabilidad de los conformeros y los factores que contribuyen a esa estabilidad.

## 2. Introducción

La norleucina es un  $\alpha$ -aminoácido no proteínogénico (no forma parte de las proteínas) de seis carbonos de estructura análoga a la metionina pero sin azufre (Figura 1), que se ha encontrado de manera natural asociado a algunas cepas bacterianas. Se detectó por primera vez en un péptido antifúngico producido por la *Bacillus subtilis* [1]. La norleucina se puede obtener como subproducto de la síntesis de la leucina, cuando se usa piruvato o  $\alpha$ -cetobutirato en lugar de  $\alpha$ -cetoisovalerato [2] o como producto de la desaminización de la L-lysina. [3]



**Figura 1** Moléculas de L-Lisina, L-Metionina, L-Norleucina y L-Leucina.

Pese a que no forma parte del código genético de las proteínas, la norleucina tiene propiedades biológicas conocidas: se sabe que la L-norleucina previene el daño cerebral en la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce [4] que ocurre cuando la leucina se acumula en el cerebro y se convierte en ácido  $\alpha$ -cetoisocaproico. Dado que la norleucina tiene una estructura muy similar a la leucina (Figura 1), ambas compiten por ocupar un lugar específico en el transportador de aminoácidos neutros grande (LAT1) que lleva aminoácidos al cerebro, por lo que cantidades controladas de norleucina en el cuerpo pueden limitar la concentración de leucina que llega al cerebro. Se ha observado que es una molécula con propiedades antifúngicas [5,6], y se puede utilizar con otros medicamentos que se absorben por la piel para acelerar su

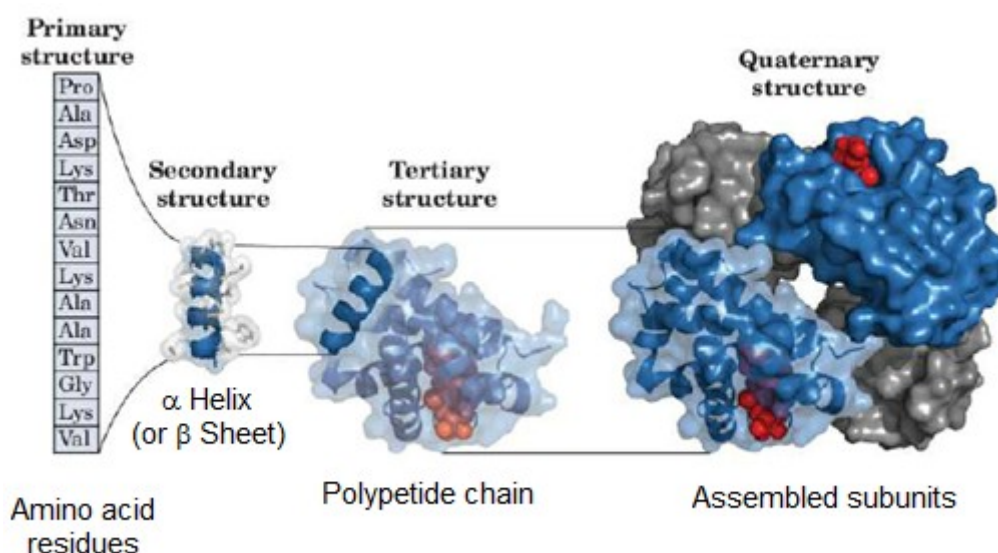
asimilación [7]. Además de ser necesaria para el correcto crecimiento de los huesos, juega un papel en el equilibrio de los niveles de nitrógeno en el cuerpo humano y tiene propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. [8].

Su papel biológico no es lo único que la hace interesante. Otro de los campos de estudio es el de la síntesis de biopolímeros utilizando aminoácidos no proteínogénicos como monómeros. En los últimos años ha aumentado el número de estudios para la síntesis de aminoácidos no convencionales, tanto *in vivo* como *in vitro*, por sus aplicaciones a la síntesis de nuevas proteínas, tradicionalmente limitada al uso de aminoácidos proteínogénicos [9,10]. La utilización de aminoácidos no proteínogénicos es por tanto algo relativamente nuevo para la bioquímica, que permite ampliar el número de cadenas proteicas y las estructuras que se pueden construir, con respecto de utilizar solamente aminoácidos proteínogénicos [10]. La estructura y propiedades de las proteínas dependen, entre otras, de los aminoácidos que lo componen, es por ello que el uso de aminoácidos no convencionales podría conducir a la síntesis de nuevas proteínas, o al descubrimiento de nuevas rutas sintéticas artificiales para proteínas. Por tanto el estudio de las propiedades de los aminoácidos (AAs) es un campo de conocimiento no solo de interés puramente químico, sino también para diferentes áreas de la medicina y bioquímica con aplicaciones directas en estos campos. Una de estas propiedades a estudiar es la estructura, directamente relacionada con la reactividad de los aminoácidos. Por ello es interesante conocer las conformaciones que estos aminoácidos pueden adoptar.

Los aminoácidos pueden presentarse en diferentes formas ya que actúan como anfóteros, no obstante la forma neutra canónica es la estructura que presentan cuando están aislados. Es por ello que el estudio de los aminoácidos en fase gas es una forma ideal para estudiar las propiedades intrínsecas de los aminoácidos. El estudio sobre las moléculas de interés biológico y sus propiedades como estructura y reactividad se realiza desde las macromoléculas más grandes, como proteínas, hasta los bloques estructurales más pequeños, como son los aminoácidos. Desde hace décadas el interés en el estudio de este campo ha aumentado considerablemente desde áreas diferentes de la Biología, Química y Física. Una de las metas principales es obtener información de las propiedades de las biomoléculas derivadas de su

estructura a nivel molecular. Por ello en los últimos años ha crecido el interés en el estudio de las biomoléculas en condiciones de aislamiento, como una buena forma de conocer las propiedades inherentes a dichas moléculas. Los ensayos en fase gas representan una oportunidad perfecta para realizar el estudio de estas propiedades inherentes en condiciones de aislamiento. [11-14].

Los aminoácidos pueden formar cadenas a través de su unión mediante el enlace peptídico. Las cadenas que resultan de esta interacción forman lo que llamamos estructura primaria. Este junto con la influencia de otras moléculas del medio, principalmente agua, ordena las cadenas de péptidos dando lugar a ordenaciones superiores en forma de estructura secundaria, terciaria y cuaternaria (Figura 2).



**Figura 2** Órdenes de organización de las proteínas

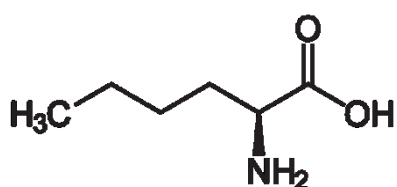
Las aminoácidos en medio biológico suelen estar disolución acuosa como iones divalentes o zwitteriones, pero en fase gas se presentan como moléculas neutras, lo que permite estudiar dichas moléculas en condiciones de aislamiento, que aportará información sobre las propiedades inherentes de éstas debido a su estructura. [15]

Los puentes de hidrógeno y otras interacciones no covalentes intramoleculares también juegan un papel importante en la formación de la estructura superior de las proteínas. Es por ello que resulta de interés conocer el papel de dichas interacciones en la estabilización de los conformeros más estables de los aminoácidos. Este trabajo se centrará en las interacciones intramoleculares de un aminoácido, la norleucina.



Debido a la variabilidad conformacional que pueden presentar los aminoácidos antes de entrar en su estudio se debe explicar la nomenclatura [16] para la designación de los diferentes conformeros en función del tipo de enlace de hidrógeno:

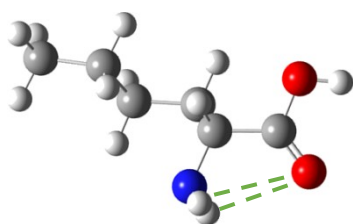
Se utilizará a molécula objeto de estudio de este trabajo, la norleucina (Figura 3), para ilustrar las explicaciones:



**Figura 3** Molécula de *L*-Norleucina

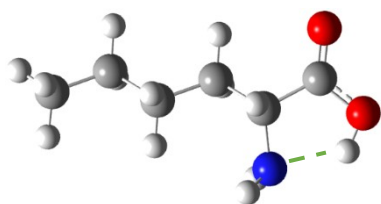
La clasificación utilizada se basa en la posición relativa de los grupos amino y carboxilo. Así se distinguen tres conformeros:

-De tipo I: En ellos existe un puente de hidrógeno entre los hidrógenos del grupo amino y el oxígeno con doble enlace del grupo carboxilo (NH $\cdots$ O) (Figura 4).



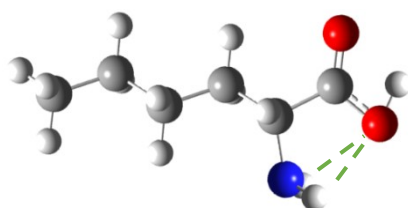
**Figura 4** Ejemplo de interacción de tipo I

-De tipo II: En los que el puente de hidrógeno se forma entre el hidrógeno del OH y el amoniaco del grupo amino (OH $\cdots$ NH) (Figura 5).



**Figura 5** Ejemplo de interacción de tipo II

-De tipo III: El puente de hidrógeno se forma entre los hidrógenos del grupo amino y el oxígeno del OH (NH $\cdots$ OH) (Figura 6).



**Figura 6** Ejemplo de interacción de tipo III

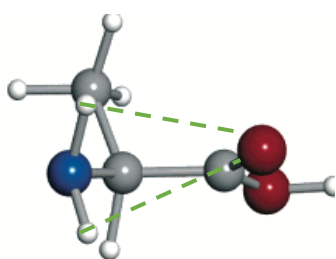
Además, para los confórmeros de tipo I ó III el enlace de hidrógeno se puede formar de tres formas, para ello hay que diferenciar los dos hidrógenos del grupo amino:

En el plano determinado por el carbono carboxílico, carbono  $\alpha$  y nitrógeno del amino habrá un hidrógeno del grupo amino que está en dirección de la cadena carbonada (quedando 'por encima' del plano N-C $\alpha$ -COOH), y otro hidrógeno que está en la otra dirección (que queda 'por debajo' del plano N-C $\alpha$ -COOH). Al primero se le llamará Ha, y al otro Hb.

-Para los confórmeros de tipo I o III, si el puente de hidrógeno lo forman ambos hidrógenos del grupo amino, se llama de tipo prima o bifurcado, siendo I' o III' (Figura 7).

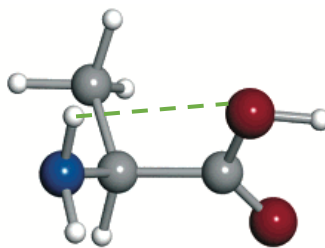
-Si dicha interacción se produce entre el hidrógeno por encima del plano, Ha, y el oxígeno se denomina interacción de tipo a, escribiéndose como Ia o IIIa (Figura 8).

-Si la interacción se produce entre el Hb y el oxígeno se denomina interacción de tipo b, escribiéndose como confórmero de tipo Ib o IIIb (Figura 9).



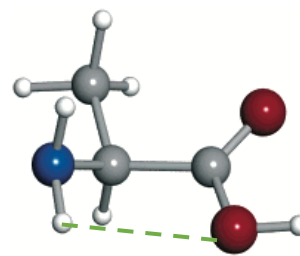
**Figura 7**

*Confórmero de tipo I'*



**Figura 8**

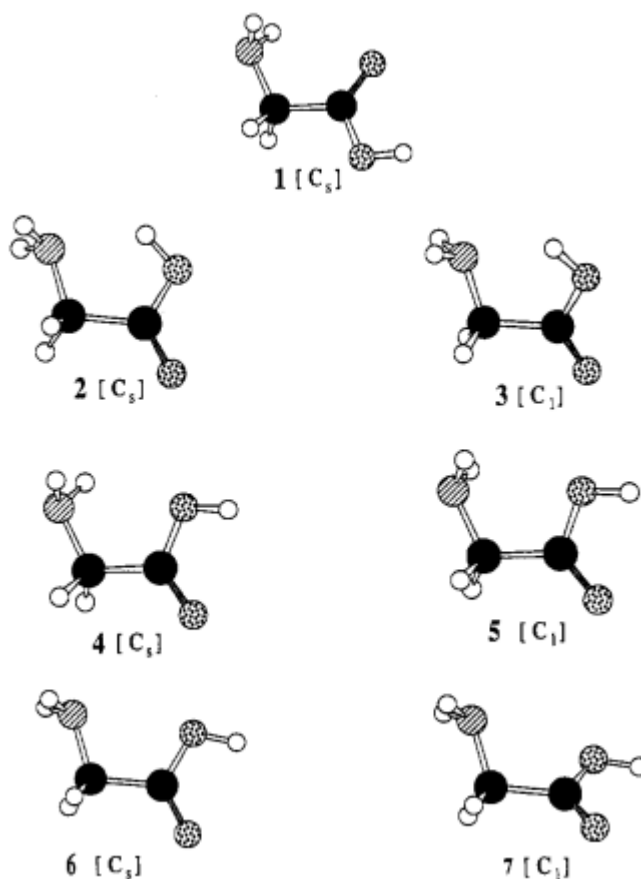
*Confórmero de tipo Ia  
ó IIIa*



**Figura 9**

*Confórmero de tipo Ib  
ó IIIb*

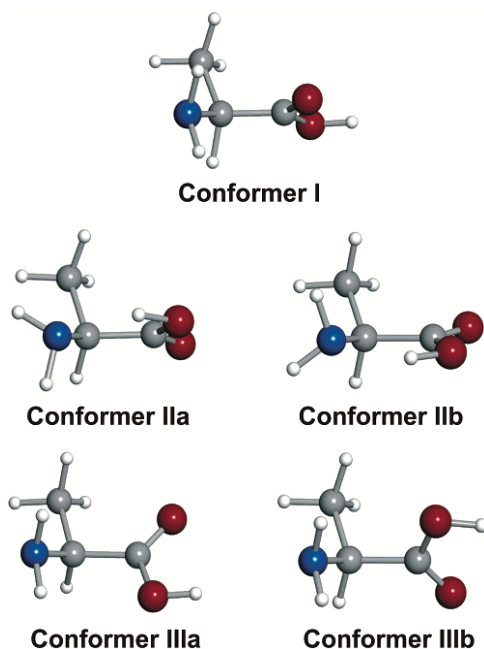
El análisis conformacional de los aminoácidos aislados se lleva realizando desde hace años, y los primeros estudios fueron sobre la glicina ya que es el aminoácido mas pequeño y el único no quiral.[17-21].



**Figura 10** *Comfórmoros predichos de glicina* IMAGEN EXTRAIDA DE [17]

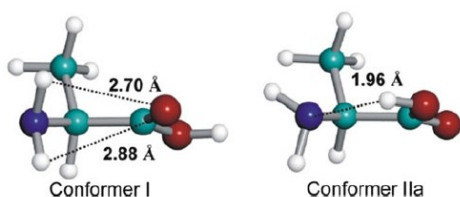
Pese a haberse predicho confórmoros de los tipos I, II y III; experimentalmente sólo se han encontrado confórmoros de tipo I y tipo II (Figura 10).

Si el aminoácido presenta una cadena lateral el número de conforméromos también aumenta. Tomando el ejemplo de la alanina, aminoácido quiral mas sencillo. El primer estudio conformacional corresponde a Godfrey et al. Un estudio posterior determinó sus conformaciones más estables [22,23] (Figura11).



**Figura 11** *Confórmeros predichos de alanina. IMAGEN EXTRAIDA DE [23]*

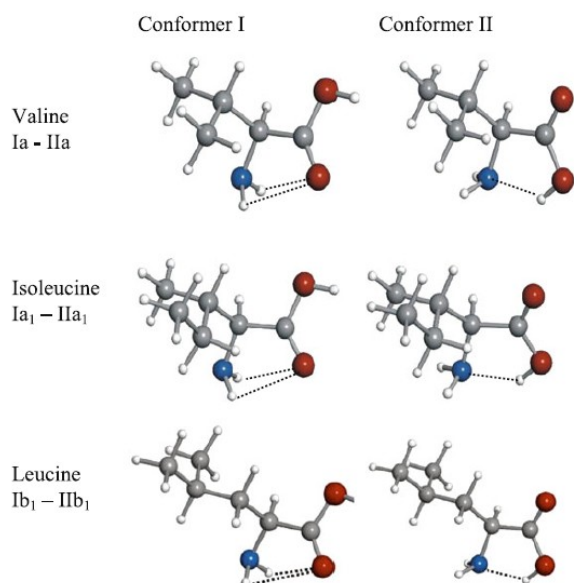
En este caso también sucede que pese haber predicho confórmeros I,II y III los confórmeros de tipo III no se han detectado experimentalmente (Figura 12).



**Figura 12** *Confórmeros observados de alanina. IMAGEN EXTRAIDA DE [23]*

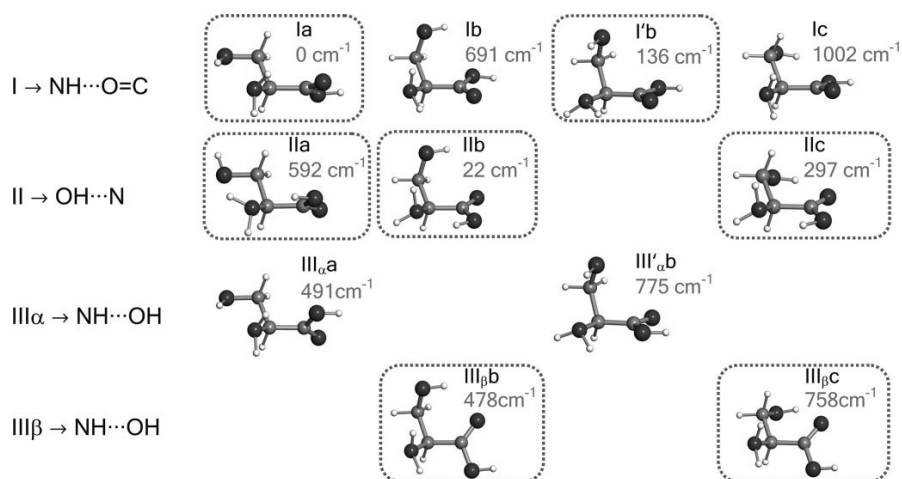
Según aumenta el número de átomos de la molécula aumenta el número total de posibles conformaciones, no obstante para el caso de los aminoácidos la longitud de la cadena lateral no es un factor determinante sobre la predilección conformacional de los aminoácidos. En los casos de la valina [24], leucina [25], isoleucina [16] o fenilalanina [25] al igual que para los casos de la glicina [17] y alanina [23] solamente

se detectaron experimentalmente conforméromos de tipo I y II (Figura 13), y para todos ellos el conforméromos más estable es de tipo I.



**Figura 13** *Conforméromos observados de valina, isoleucina y leucina. IMÁGENES EXTRAIDAS DE [24] [16] y [25].*

Por tanto el factor más importante en la estabilidad de los conforméromos es la formación y el tipo de puente de hidrógeno. Reforzando esta observación se encuentran los casos de aminoácidos con cadena lateral polar, como es el caso de la serina [26], cuyos conforméromos más estables se muestran la Figura 14.



**Figura 14** *Conforméromos predichos de la Serina. Los conforméromos recuadrados se han detectado experimentalmente. IMAGEN EXTRAIDA DE [25]*

en la que el confórmero más estable es de tipo Ia, que forma dos puentes de hidrógeno simultáneamente: uno de ellos se debe a la interacción entre el hidrógeno del grupo amino y el oxígeno carbonílico en el grupo carboxilo ( $\text{N-H} \cdots \text{O}=\text{C}$ ); mientras que el otro enlace de hidrógeno corresponde a la interacción entre el hidrógeno del grupo hidroxilo del carbono  $\beta$  y el átomo de nitrógeno del grupo amino ( $\text{O-H} \cdots \text{N-H}$ ) [27]. Los confórmeros de tipo III observados contrastan con los casos de los aminoácidos expuestos anteriormente.

Para otros aminoácidos de cadena lateral polar, como la cisteína [28] o el ácido aspártico [29] sucede lo mismo: Se detectan experimentalmente los confórmeros de tipo III.

La molécula de este trabajo, la norleucina, tiene una cadena lateral apolar, y pese a que no se ha comprobado experimentalmente qué confórmeros se observan en fase gas, cabe esperar que siguiendo la tendencia de los otros aminoácidos de cadena lateral apolar no se observen las disposiciones de tipo III. No obstante el alcance de este trabajo solamente llega a cubrir las predicciones teóricas.

### 3. Objetivos y plan de trabajo

Se propone un estudio teórico de la estructura en fase gas de la norleucina. Se pretende hallar la energía electrónica asociada a diferentes conformaciones para encontrar las más probables, así como obtener sus constantes de rotación, momentos dipolares, energías de Gibbs y predecir las poblaciones de los confórmeros más estables.

Para ello se siguió el siguiente plan de trabajo:

-Realización de una búsqueda conformacional de la molécula de norleucina con el objetivo de obtener varias disposiciones de tipos I, II y III por los métodos MMFF, AM1 y PM3.

-Optimización de geometría y eliminación de duplicados.

-Establecimiento de un umbral de energía máximo, descartando aquellas conformaciones que superen dicha energía.

-Segunda optimización de geometría a un nivel de cálculo superior.

-Obtención de energías electrónicas, de Gibbs y en el punto cero, obtención de constantes rotacionales y momentos dipolares.

-Estudio cualitativo de la estructura de los 5 confórmeros más estables de cada tipo tratando de explicar el orden de energía.

-Predicción de un espectro de rotación en base teniendo en cuenta las abundancias de los confórmeros.

## 4. Fundamento teórico

### 4.1 Introducción

La mecánica cuántica surge en el primer cuarto del siglo XX y se desarrolla posteriormente como un modelo matemático alternativo a la mecánica clásica, para entender el comportamiento de las partículas microscópicas. La aplicación de la mecánica cuántica permitió la resolución de problemas hasta entonces inexplicables por la física clásica como la emisión de radiación de un cuerpo negro en frecuencias superiores al visible o la estabilidad de los átomos o el efecto fotoeléctrico. [30]

Aplicando los principios mecanocuánticos se pueden predecir las propiedades de una partícula, o un conjunto de partículas, generalmente resolviendo la ecuación de Schrödinger mediante aproximaciones.

La ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo para una partícula en un espacio monodimensional es:

$$-\frac{\hbar}{2\pi i} \frac{\partial \Psi(x, t)}{\partial t} = -\frac{\hbar^2}{8\pi^2 m} \frac{\partial^2 \Psi(x, t)}{\partial x^2} + V(x, t)\Psi(x, t) \quad [4.1]$$

Tiene una solución exacta para sistemas que solo presentan un electrón, pero en el resto de sistemas es necesario utilizar aproximaciones para obtener un resultado.

En cualquier caso para las metodologías utilizadas en este trabajo no es necesario tener en cuenta la influencia del tiempo en el sistema, ya que los valores de energía que se buscan son estacionarios, por lo que para trabajar se puede utilizar la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo [30]:

$$-\frac{\hbar^2}{8\pi^2 m} \frac{\partial^2 \Psi(x, t)}{\partial x^2} + V(x, t)\Psi(x, t) = E \Psi(x) \quad [4.2]$$



El operador aplicado a la función de onda  $\Psi(x)$  se llama operador Hamiltoniano, y se define como:

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{8\pi^2m} \frac{\partial^2\Psi(x,t)}{\partial x^2} + V(x,t) \quad [4.3]$$

Que se puede reescribir como:

$$\hat{H}\Psi(x) = E\Psi(x) \quad [4.4]$$

Para un sistema que se encuentra en un espacio tridimensional y está compuesto de varios átomos, y la función de onda  $\Psi$  y el Hamiltoniano  $\hat{H}$  dependerán de las coordenadas de los núcleos  $\vec{R}$  y los electrones  $\vec{r}$ . Reescribiendo la ecuación de Schrödinger para una molécula poliatómica:

$$\hat{H}\Psi(\vec{R},\vec{r}) = E(\vec{R},\vec{r})\Psi \quad [4.5]$$

El operador Hamiltoniano se describe como la suma de todos los operadores que contribuyen a la energía en el sistema, que son: la energía cinética de los núcleos  $T_{nn}(\vec{R})$ , la energía cinética de los electrones  $T_{ee}(\vec{r})$ , el potencial de repulsión entre los electrones  $V_{ee}(\vec{r})$ , el potencial de repulsión de los núcleos  $V_{nn}(\vec{R})$  y el potencial de atracción entre electrones y núcleos  $V_{ne}(\vec{R},\vec{r})$ . El Hamiltoniano por tanto quedará como:

$$\hat{H} = \hat{T}_{nn}(\vec{R}) + \hat{T}_{ee}(\vec{r}) + \hat{V}_{ee}(\vec{r}) + \hat{V}_{nn}(\vec{R}) + \hat{V}_{ne}(\vec{R},\vec{r}) \quad [4.6]$$

Que para un sistema de N electrones y M núcleos se define como:

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{\alpha}^M \frac{1}{M_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 - \frac{1}{2} \sum_i^N \nabla_i^2 + \sum_i^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} - \sum_{\alpha}^M \sum_i^N \frac{Z_{\alpha}}{r_{\alpha i}} + \sum_{\alpha}^M \sum_{\beta}^M \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta}}{R_{\alpha\beta}} \quad [4.7]$$

## 4.2 Aproximación de Born-Oppenheimer

La existencia del término de atracción entre núcleos y electrones requiere que a la hora de resolver la ecuación de Schrödinger se tenga en cuenta simultáneamente la posición de electrones y núcleos, lo que lo hace irresoluble.

No obstante, puesto que los núcleos son considerablemente más pesados que los electrones, se los puede considerar como partículas estáticas con respecto de los electrones. En esto consiste la aproximación Born-Oppenheimer[31].

Si aproximamos para el sistema que los núcleos están parados, se puede considerar que los movimientos de los electrones son independientes del movimiento de los núcleos, lo que permite despreciar la contribución cinética de los núcleos  $\hat{T}_{nn}(\vec{R})$ , considerar que el término de repulsión de los núcleos es constante  $\hat{V}_{nn}(\vec{R})$ , y finalmente que el término de atracción entre electrones y núcleos  $\hat{V}_{ne}(\vec{R}, \vec{r})$ , depende exclusivamente de la posición de los electrones. Por tanto al realizar la aproximación Born-Oppenheimer el Hamiltoniano se aproxima a:

$$\hat{H}_e = \hat{T}_{ee}(\vec{r}) + \hat{V}_{ee}(\vec{r}) + \hat{V}_{nn}(\vec{R}) + \hat{V}_{ne}(\vec{R}, \vec{r}) \quad [4.8]$$

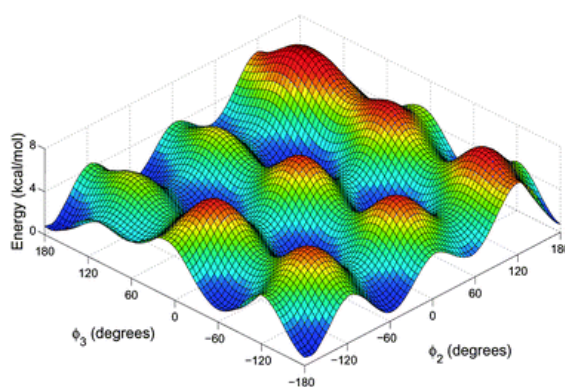
Aplicando este operador sobre la función de onda se obtiene la ecuación de Schrödinger electrónica:

$$\hat{H}_e \Psi_e(\vec{R}, \vec{r}) = E_e(\vec{R}) \Psi(\vec{R}, \vec{r}) \quad [4.9]$$

La resolución de esta expresión, considerablemente más fácil que la ecuación de Schrödinger completa, para cada posición de los núcleos permite obtener la energía electrónica asociada al sistema en función de la posición de los núcleos.

La representación de dicha energía en relación con la posición de los núcleos permite obtener una gráfica que se conoce como Superficie de Energía Potencial, SEP que es en realidad una hipersuperficie si el sistema tiene más de dos núcleos. La SEP es la representación de la energía electrónica frente a las diferentes coordenadas interatómicas del sistema (Figura 15).

Es de interés para el estudio teórico de las moléculas, ya que los mínimos globales se corresponden con las conformaciones más estables del sistema, y puntos de silla de primer orden (que son mínimos en todas las direcciones, menos en una que son máximos) con configuraciones intermedias o estados de transición[32]. Además esta hipersuperficie representa la función de energía potencial asociada a las vibraciones moleculares.



**Figura 15** Ejemplo de SEP

## 4.3 Métodos de cálculo

Se puede realizar una primera división de los métodos de cálculo en función de las aproximaciones realizadas para resolver la ecuación de Schrödinger, que de otra manera sería irresoluble debido a la presencia del término de repulsión electrón-electrón.

-Si se realiza el cálculo sin sustituir ningún parámetro por valores experimentales los métodos se denominan *ab initio*. A su vez dentro de este grupo hay variantes según las aproximaciones utilizadas para resolver la ecuación de Schrödinger.

-Si se sustituye algún parámetro de la ecuación por valores obtenidos experimentalmente se habla de métodos semiempíricos, que son útiles para obtener resultados para sistemas grandes en tiempos menores de lo que permitiría un método *ab initio*.

-Alternativamente existen métodos de cálculo no mecanocuánticos, como los de Mecánica Molecular, que aproximan el sistema atómico como un sistema de bolas y muelles y está basado en la mecánica clásica. Estos métodos tienen utilidad para macromoléculas y sistemas complejos

### 4.3.1 Método de Hartree-Fock [33,34]

Es también conocido como método del campo autoconsistente. Como se ha descrito antes, la energía de cada electrón depende de las posiciones del resto de electrones en cada instante. Se puede realizar un promedio del campo eléctrico generado por los otros electrones y aproximar la repulsión interelectrónica como la repulsión de cada electrón con dicho campo promedio.

Se parte de la ecuación de Schrödinger electrónica, el Hamiltoniano electrónico

es:

$$\hat{H}_e = \sum_{i=1}^N \hat{h}(i) + \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad [4.10]$$

En esta expresión los sumatorios en  $i$  y  $j$  se extienden a los  $N$  electrones del sistema y  $\alpha$  se extiende al número de núcleos  $M$ .

El término de  $\hat{h}(i)$  es el hamiltoniano monoeléctrico que se corresponde con la energía que tendría un electrón si éste fuera el único que estuviera en la molécula. El término incluye su energía cinética y la contribución de la atracción entre los núcleos de la molécula y ese electrón.

$$\hat{h}(i) = -\frac{1}{2}\nabla^2(i) - \sum_{\alpha=1}^M \frac{Z_{\alpha}}{r_{\alpha i}} \quad [4.11]$$

La ecuación de Schrödinger electrónica se resuelve para obtener el conjunto de funciones de onda con sus correspondientes energías. El método es iterativo y funciona de la siguiente manera[32,33]:

-Se eligen unas funciones de base iniciales, y se realiza una combinación lineal de dichas funciones que dará lugar a la función de onda total, esta función resultante debe ser antisimétrica y se puede reescribir como un determinante, formando el determinante de Slater, que es lo que se usará como función de onda de prueba en la ecuación de Schrödinger.

-Se definen unos operadores mecanocuánticos (Operadores de Fock), que aparecen al aplicar el Hamiltoniano a la función de prueba función de prueba. Estos operadores se usan para calcular la energía del sistema.

-Mediante el método de variaciones se minimiza la energía del sistema con respecto de la función de prueba. Se obtienen las ecuaciones de Fock, que se deben resolver para obtener una nueva función de onda, que tendrá otra energía asociada.

-Con esta segunda función de onda se construyen otros nuevos operadores de Fock y se resuelve, obteniendo una nueva función de onda, con otra energía asociada. Se repite esta iteración hasta que se cumple la condición de convergencia: que la diferencia de valores entre el resultado obtenido, y el resultado obtenido del paso inferior sea menor que un valor límite para la convergencia. Entonces se deja de iterar y se asume el valor obtenido como resultado. (Se obtiene una energía y una función de onda).

#### 4.3.1.1 Construcción de los Determinantes de Slater [31,32]

El primer paso por tanto consiste en la construcción del determinante de Slater, expresión que actuará como función de onda inicial sobre la que operar.

Este determinante se genera inicialmente como un producto de las funciones de onda monoeléctricas de todos los electrones.

Si un electrón 1 tiene una función de onda  $\chi_1$  y unas coordenadas espaciales  $x_1$ . Un sistema con n electrones formará la función de onda como producto de estas funciones de onda individuales de manera que la función de onda total  $\Psi$  será:

$$\Psi(\chi_1, \chi_2, \chi_3, \dots, \chi_n) = \chi_1(x_1) \chi_2(x_2) \chi_3(x_3) \dots \chi_n(x_n) \quad [4.12]$$

Que además tiene que cumplir la condición antisimetría, es decir:

$$\Psi(\chi_1, \chi_2, \chi_3, \dots, \chi_n) = -\Psi(\chi_1, \chi_3, \chi_2, \dots, \chi_n) \quad [4.13]$$

Para satisfacer esta condición siempre, no vale simplemente con aplicar el producto directo de las funciones de onda de los electrones, es necesario realizar una combinación tal que para un sistema de N electrones el determinante de Slater es:

$$\Psi(\chi_1, \chi_2, \chi_3, \dots, \chi_n) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_1(x_1) & \dots & \chi_n(x_1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_1(x_n) & \dots & \chi_n(x_n) \end{vmatrix} \quad [4.14]$$

Donde se usa el término  $\frac{1}{\sqrt{N!}}$  Como constante de normalización.

En el determinante cada fila representa cada uno de los electrones del sistema, y cada columna representa el espín-orbital para su electrón correspondiente. Intercambiar dos electrones se corresponde con intercambiar dos filas con el determinante cambiando de signo. Si hubiera dos filas iguales (dos electrones con el mismo spin-orbital) el determinante se anula, esto permite cumplir el principio de exclusión de Pauli y asegura la condición de antisimetría.

El determinante de Slater se puede escribir de manera abreviada como:

$$\Psi(\mathbf{1}, \mathbf{2}, \mathbf{3}, \dots, \mathbf{N}) = |\chi_1(\mathbf{1})\chi_2(\mathbf{2})\chi_3(\mathbf{3}) \dots \chi_N(\mathbf{N})| \quad [4.15]$$

Lo primero por tanto es contruir el determinante de Slater a partir de un conjunto ortonormal de spin-orbitales (normalizados y ortogonales entre sí). Los spin-orbitales pueden estar sujetos a restricciones de simetría:

$$\langle \chi_i | \chi_j \rangle = \delta_{ij} \quad [4.16]$$

$$\delta_{ij} = \mathbf{0} \text{ si } i \neq j \quad \delta_{ij} = \mathbf{1} \text{ si } i = j \quad [4.17]$$

#### 4.3.1.2 Definición de operadores

En un sistema de N electrones en el que se tiene un determinante de Slater de la forma abreviada [4.15] se introduce en la ecuación de Schrödinger, se opera y se reorganizan los términos se obtiene una expresión para la energía total del sistema tal que:

$$E = \sum_{i=1}^N h_{ii} + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N (J_{ij} - K_{ij}) \quad [4.18]$$

Siendo  $h_{ii}$  la integral correspondiente al elemento  $ii$  de la matriz del operador Hamiltoniano monoeléctrico para el electrón 1:  $\hat{h}(\mathbf{1})$

$$h_{ii} = \langle \chi_i | \hat{h}(\mathbf{1}) | \chi_i \rangle \quad [4.19]$$

$J_{ij}$  es la integral de Coulomb que incluye el potencial electrostático del electrón 1 localizado en el spin-orbital  $\chi_i$  al verse afectado por el campo eléctrico creado por el electrón 2 localizado en el spin-orbital  $\chi_j$ .  $K_{ij}$  es la integral de intercambio y aparece como consecuencia de la antisimetría introducida en la función de onda de prueba a través del determinante de Slater.

$$J_{ij} = \left\langle \chi_i(\mathbf{1}) \chi_j(\mathbf{2}) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_i(\mathbf{1}) \chi_j(\mathbf{2}) \right\rangle \quad [4.20]$$

$$K_{ij} = \left\langle \chi_i(\mathbf{1}) \chi_j(\mathbf{2}) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_j(\mathbf{1}) \chi_i(\mathbf{2}) \right\rangle \quad [4.21]$$

Estas integrales pueden considerarse como los elementos  $ij$  de las matrices de dos operadores. El operador de Coulomb  $\hat{J}_j$  y el operador de intercambio  $\hat{K}_j$ .

$$\hat{J}_j(\mathbf{1}) \chi_i(\mathbf{1}) = \left( \int \chi_j^*(\mathbf{2}) \frac{1}{r_{12}} \chi_j(\mathbf{2}) d\tau_2 \right) \chi_i(\mathbf{1}) \quad [4.22]$$

$$\hat{K}_j(\mathbf{1}) \chi_i(\mathbf{1}) = \left( \int \chi_j^*(\mathbf{2}) \frac{1}{r_{12}} \chi_j(\mathbf{2}) d\tau_2 \right) \chi_j(\mathbf{1}) \quad [4.23]$$

Las integrales de Coulomb y de intercambio se pueden expresar como:

$$\begin{aligned} J_{ij} &= \langle \chi_i(\mathbf{1}) | \hat{J}_j(\mathbf{1}) | \chi_i(\mathbf{1}) \rangle \\ K_{ij} &= \langle \chi_i(\mathbf{1}) | \hat{K}_j(\mathbf{1}) | \chi_i(\mathbf{1}) \rangle \end{aligned} \quad [4.24]$$

Finalmente se define el operador de Fock  $\hat{f}(i)$ , que incluye la energía cinética del electrón y de la atracción hacia los núcleos a través del operador Hamiltoniano monoeléctrico y además de la repulsión media con el campo creado por los demás electrones a través de los operadores de Coulomb y de intercambio.

$$\hat{f}(\mathbf{1}) = \hat{h}(\mathbf{1}) + \sum_{j=1}^N ( \hat{J}_j(\mathbf{1}) - \hat{K}_j(\mathbf{1}) ) \quad [4.25]$$



En el Operador de Fock están integrados los spin-orbitales del Determinante de Slater a través de las definiciones de los operadores de Coulomb y de intercambio.

#### 4.3.1.3 Minimización de la energía: Método Variacional

Parte del teorema de Eckart [35] según el cual el valor esperado de la energía obtenido para una función de onda aproximada siempre es mayor que el valor real de la energía. Se busca el conjunto de parámetros que den un valor mínimo de la energía esperada (el valor mas aproximado al verdadero) que serán los que den lugar a la función de onda que mejor defina el sistema.

$$\frac{dE}{d\chi_i} = 0 \quad [4.26]$$

Siendo la Energía la definida en la expresión [4.18], resulta:

$$E = \sum_{i=1}^N h_{ii} + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N (J_{ij} - K_{ij}) \quad [4.27]$$

Se opera con los operadores expuestos previamente y se reordena la expresión, resultando en las ecuaciones de Fock:

$$\hat{f}(1)\chi_i(1) = \sum_j^N e_{ij}\chi_j(1) \quad [4.28]$$

Siendo  $i = 1,2,3,\dots,N$

No existe un único conjunto de spin-orbitales que sean solución a las ecuaciones de Fock y minimicen la energía . Uno de estos conjuntos da lugar a una matriz para los elementos  $\varepsilon_{ij}$  que resulta ser un matriz diagonal, los spin-orbitales de dicho conjunto se denominan spin-orbitales canónicos, en función de los cuales las ecuaciones de Fock se convierten en:

$$\hat{f}(1)\chi_i(1) = \varepsilon_i\chi_i \quad [4.29]$$

Siendo  $i = 1,2,3,\dots,N$

En estas ecuaciones a cada spin-orbital hay asociado un parámetro  $\varepsilon_i$  que tiene unidades de energía y por ello se corresponde con la energía orbital. Para un electrón descrito por el spin-orbital  $\chi_i$  el parámetro  $\varepsilon_i$  da su energía cinética, su energía de atracción electrón-núcleos y el promedio de la energía de repulsión con el resto de electrones.

$$\varepsilon_i = h_{ii} + \sum_{j=1}^N (J_{ij} - K_{ij}) \quad [4.30]$$

Utilizando la expresión de energía electrónica total [4.18] se puede poner en función del conjunto de estas energías orbitales resultantes para cada spin-orbital:

$$\varepsilon_i = \sum_{i=1}^N \varepsilon_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N (J_{ij} - K_{ij}) \quad [4.31]$$

#### 4.3.1.4 Iteración

De la resolución de las ecuaciones de Fock se obtiene un conjunto de spin-orbitales con sus energías orbitales  $\varepsilon_i$  que forman parte de la función de onda que describe el sistema. Este primer conjunto de spin-orbitales se ha obtenido a partir de unas funciones de prueba.

A continuación se construye un nuevo operador de Fock con el conjunto de spin-orbitales obtenidos y un nuevo sistema de ecuaciones y se resuelve de nuevo, obteniendo un nuevo conjunto de spin-orbitales con sus energías. Se comparan ambos conjuntos de spin-orbitales y las energías; si la diferencia es superior al umbral establecido (condición de convergencia), se repite el cálculo con el nuevo conjunto de spin-orbitales obtenidos. En el momento que la diferencia sea menor que el valor establecido para la convergencia se acepta el conjunto de spin-orbitales como el mejor

posible. Cuando se ha cumplido esta condición se dice que el sistema ha alcanzado la convergencia y que se ha obtenido un conjunto de spin-orbitales que es consistente con el campo potencial creados por ellos mismos, es por ello que el método de Hartree Fock es también conocido como Método del Campo Autoconsistente.

#### 4.3.1.5 Hartree Fock en sistemas moleculares

El método de Hartree Fock descrito hasta ahora es solamente aplicable a átomos polielectrónicos. Para tratar con sistemas moleculares hay que introducir la aproximación de Roothaan [36] por la cual los los spin-orbitales monoeléctronicos que forman parte del determinante de Slater pueden escribirse como combinación lineal de un conjunto formado por K funciones base ( $\phi_i$ ).

$$\chi_i = \sum_{v=1}^K c_{vi} \phi_v \quad [4.32]$$

En los átomos las funciones monoeléctronicas describen los orbitales atómicos que están centrados en el núcleo atómico y la función de onda total se expresa como el producto antisimétrico de estas funciones monoeléctronicas. En sistemas moleculares de manera análoga la función de onda se puede expresar como el producto antisimétrico de orbitales moleculares, que son orbitales que están extendidos a varios núcleos. En la aproximación de Roothaan los orbitales moleculares se expresan como una combinación lineal de los orbitales atómicos.

Cuando los spin-orbitales del determinante de Slater, que en este caso son de orbitales moleculares, se expresan como combinación lineal de orbitales atómicos (CLOA), se obtiene un nuevo conjunto de ecuaciones que son el equivalente de las ecuaciones de Hartree-Fock cuando tomamos como base un conjunto de orbitales atómicos. Se llaman en este caso ecuaciones de Roothaan-Hall:

$$F(1) \sum_{v=1}^K c_{iv} \phi_v = \epsilon_i \sum_{v=1}^K c_{iv} \phi_v \quad [4.33]$$

Si en la expresión se multiplica por  $\phi_\mu^*$  y se introducen las integrales de recubrimiento ( $S_{\mu\nu} = \langle \phi_\mu | \phi_\nu \rangle$ ), se puede expresar el conjunto de ecuaciones como:

$$\sum_{v=1}^K (F_{\mu v} - \epsilon_i S_{\mu v}) c_{iv} = 0 \quad [4.34]$$

Siendo  $\mu = 1, 2, 3, \dots, K$

Se obtiene ahora un sistema de ecuaciones lineales denominado ecuaciones seculares en el que hay K incógnitas: los coeficientes  $c_{iv}$ . La solución requiere que el determinante dichos coeficientes sea cero (o que todos los coeficientes sea cero).

El determinante de los coeficientes es el determinante secular, cuya resolución proporciona las energías de los orbitales moleculares y los coeficientes de combinación de los orbitales atómicos.

La última expresión se puede escribir de forma mas reducida como  $FC = SCE$

Siendo F la matriz del operador de Fock, C el conjunto de coeficientes de combinación de los spin-orbitales, S la matriz de la integral de recubrimiento y E es la matriz de las energías orbitales. Al resolver este conjunto de ecuaciones se obtienen los coeficientes de combinación de los spin-orbitales.

#### 4.3.1.6 Método de Hartree Fock restringido y no restringido

El método de Hartree-Fock contempla dos situaciones según como sea la configuración electrónica del sistema:

1) Si los electrones están apareados, cada uno descrito con una función de spin que depende del otro electrón con el que esté apareado según el principio de Pauli. Los spin-orbitales están *restringidos*, por ello en esta situación el método es el de Hartree-Fock restringido (Restricted Hartree-Fock, RHF). La función de onda total que se reescribirá como determinante de Slater en este caso es del tipo:

$$\Psi_{RHF} = |\chi_1(1)\bar{\chi}_1(2)\chi_2(3)\bar{\chi}_2(4) \dots \chi_N(2N-1)\bar{\chi}_N(2N)| \quad [4.35]$$

2) Si los electrones están desapareados hay un sistema de capa abierta , pueden existir dos posibilidades:

-Que cada electrón esté descrito por su propio orbital sin que exista ningún par de electrones apareados. Cada electrón está descrito por una función orbital y una función de spin que no depende de las funciones de spin de los demás electrones en el sistema. En este sistema se aplicaría el método de Hartree-Fock no restringido (Unrestricted Hartree-Fock, UHF). La función de onda total que se describirá como determinante de Slater en este caso es del tipo:

$$\Psi_{UHF} = |\chi_1(1)\chi_2(2) \dots \chi_N(N)| \quad [4.36]$$

-Alternativamente pueden existir algunos pares de electrones apareados en los mismos orbitales del sistema, pero que otros queden desapareados o en capa abierta, en cuyo caso se aplicaría el método de Hartree-Fock de capa abierta restringido (Restricted Open-shell Hartree-Fock, ROHF). La función de onda total que se describirá como determinante de Slater en este caso es del tipo:

$$\Psi_{ROHF} = |\chi_1(1)\bar{\chi}_1(2)\chi_2(3)\bar{\chi}_2(4) \dots \chi_N(2N-1)\bar{\chi}_N(2N)| \quad [4.37]$$

El método de Hartree-Fock tiene algunas limitaciones.

#### 4.3.1.7 Funciones de base

El conjunto de funciones que se utilice es crucial en la resolución del cálculo, y en la consecución de la condición de convergencia. Dichas funciones de base son representativas de los orbitales atómicos, y puede utilizarse una sola por base o un conjunto de ellas.

Los dos tipos de funciones más utilizados son los STO y los GTO.

STO son las siglas de 'Slater Type Orbitals', es decir orbitales de tipo Slater[37]. Tienen una forma matemática:

$$\chi_{STO} = NY_{l,m}r^{n-1}e^{-\xi r} \quad [4.38]$$

Donde  $N$  es una constante de normalización;  $n$ ,  $l$  y  $m$  son los números cuánticos principal orbital y magnético respectivamente. Y  $Y_{l,m}$  son los armónicos esféricos que dependen de  $l$  y  $m$ ; y  $\zeta$  es un parámetro de la carga nuclear efectiva.

GTO son las siglas de Gaussian Type Orbital [38] y vienen descritos por:

$$\chi_{GTO} = NY_{l,m}r^{n-1}e^{-\alpha r^2} \quad [4.39]$$

La diferencia entre GTO y STO radica en la exponencial, que en el caso de los GTO varía con el cuadrado de  $r$ , además de tener un parámetro variacional  $\alpha$ .

Los sistemas que utilizan GTOs son más fáciles de resolver que los STO, pero describen peor el comportamiento de los electrones tanto en las cercanías del núcleo como cuando se aleja demasiado de éste. Pero si se realizan combinaciones lineales de múltiples GTO (llamadas en este punto funciones primitivas) que describan comportamientos a diferentes distancias al núcleo, el resultado es una función contraída (CGTO) que describe de manera más precisa que un STO el comportamiento electrónico y que además sigue siendo más fácil de resolver que un STO.

La precisión y la velocidad con la que se puede resolver un cálculo depende del número de funciones base que tenga. Cuantas más funciones base más se ajustará el cálculo a la situación real pero tardará más en ejecutarse.

Se denomina base mínima a aquella en la cual cada orbital atómico está descrito por una única función.

Se puede combinar más de una función de base para describir el comportamiento de un orbital atómico. Así si se describe un OA con una combinación de dos funciones primitivas la base resultante se denomina base doble- $\zeta$ , si se utilizan tres funciones primitivas para realizar la combinación la resultante será una base triple- $\zeta$ , etc.

Se puede refinar aún más la función del orbital desdoblándola, de manera que se use una base (o un conjunto de bases) para el comportamiento de dicho orbital en las proximidades del núcleo, y otra para describir la zona más externa del orbital.

De la misma manera se pueden tratar los orbitales por separado, considerando los orbitales de valencia (más externos) con un conjunto de funciones distinto al que se aplicaría a los orbitales interiores. Se puede aplicar esto a los orbitales de valencia con un conjunto de funciones diferente del resto, y desdoblar su comportamiento, de manera que se use un conjunto de funciones para describir el comportamiento del orbital de valencia en su parte más externa y otro para describir su comportamiento en la parte más interna.

Para moléculas, los orbitales moleculares se tienen que considerar de forma diferente de los orbitales atómicos, ya que cada orbital se ve influenciado por la presencia de varios átomos, lo que produce una distorsión en la distribución de carga. Para representar este efecto se puede añadir otro conjunto de funciones a los orbitales atómicos, que se denominan funciones de polarización. Estas funciones representan funciones cuyo número cuántico orbital,  $l$ , es superior al de los orbitales de valencia del átomo y permiten dar flexibilidad angular a los orbitales moleculares.

En moléculas para las que existe densidad electrónica a gran distancia del núcleo, como cuando hay puentes de hidrógeno o aniones, se pueden añadir otras funciones base difusas, que son orbitales GTO de número cuántico superior al habitual de tipo  $s$  y  $p$  cuyo exponente orbital es pequeño.

Para este trabajo se han utilizado dos bases de cálculo: 6-31G y 6-311G++ (2d,p)

-6-31G : Es una base en la que los orbitales internos están construido por 6 gaussianas, y los orbitales de valencia por dos funciones: una de 3 gaussianas que define su comportamiento en la región mas interior y otra de una gaussiana, que define su comportamiento en la región mas exterior.

-6-311++G(2d,p): Es una base que representa de forma mas precisa las moléculas. Consta de 6 funciones gaussianas para los orbitales internos, y tres funciones para los orbitales de valencia: una función consta de 3 gaussianas y las otras dos funciones tienen una gaussiana cada una. Los dos símbolos + significan que a la base se le añaden

funciones difusas s y p a los átomos pesados, y funciones difusas s a los átomos de hidrógeno. La parte entre paréntesis significa que a la base se le añaden dos funciones de polarización d a los átomos pesados y una función de polarización p a los átomos de hidrógeno.

## 4.3.2 Métodos post Hartree Fock

### 4.3.2.1 Método de Møller–Plesset [39]

Los métodos post Hartree Fock son aquellos que van un paso mas allá y tienen en cuenta la energía de correlación electrónica, en vez de considerar que el conjunto de electrones genera un campo eléctrico global. En concreto para este trabajo se ha utilizado el método de perturbaciones de Møller–Plesset.

Se parte de la base de que el sistema a estudiar es similar a otro sistema cuya solución es conocida. El Hamiltoniano del sistema a estudiar se considera una combinación del Hamiltoniano cuyo sistema es de solución conocida,  $H_0$ , más un término de perturbación, que es la diferencia de energía entre los dos sistemas.

Por tanto la ecuación de Schrödinger para el sistema a estudiar será:

$$\hat{H}\Psi(x) = E\Psi(x) \quad [4.40]$$

Y la ecuación de Schrödinger para el sistema sin perturbar es:

$$\hat{H}^{(0)}\Psi^{(0)} = E^{(0)}\Psi^{(0)} \quad [4.41]$$

Definiendo un parámetro  $\lambda$ , que puede valer desde cero (el sistema a estudiar y el sistema conocido son iguales) hasta la unidad (la perturbación es máxima). Se puede escribir el Hamiltoniano del sistema a estudiar como una suma del Hamiltoniano del



sistema que ya tiene solución  $\hat{H}^{(0)}$  (que corresponde con la solución obtenida por HF), mas un término de perturbación  $\hat{H}'$ , parametrizado por  $\lambda$ :

$$\hat{H} = \hat{H}^{(0)} + \lambda\hat{H}' \quad [4.42]$$

Para cualquier valor de  $\lambda$  se pueden obtener los valores de energías y funciones de onda asociadas, mediante desarrollos en serie de Taylor, con expresiones del tipo:

$$E = E^{(0)} + \lambda E^{(1)} + \lambda^{(2)} E^{(2)} + \dots + \lambda^n E^{(n)} \quad [4.43]$$

$$\Psi = \Psi^{(0)} + \lambda\phi^{(1)} + \lambda^{(2)}\phi^{(2)} + \dots + \lambda^n\phi^{(n)} \quad [4.44]$$

Si eventualmente se trabaja con diferente valores de  $\lambda$  hasta que se llegue a  $\lambda = 1$ , entonces las expresiones de arriba quedarán como una suma de los términos de orden cero, de orden uno, orden dos, ..., así hasta orden n. Los valores  $E^{(0)}$  y  $\psi^{(0)}$  son las soluciones ya conocidas, que son las de orden cero; los valores  $E^{(1)}$  y  $\phi^{(1)}$  son la corrección a la solución de primer orden; los valores  $E^{(2)}$  y  $\phi^{(2)}$  son la corrección de la solución de segundo orden, así hasta los valores  $E^{(n)}$  y  $\phi^{(n)}$  que serán la corrección de la solución de orden n.

Si se sustituye dicho desarrollo en series de Taylor en la Ecuación de Schrödinger para el sistema de estudio se obtiene:

$$\begin{aligned} &(\hat{H}^{(0)} + \lambda\hat{H}')(\Psi^{(0)} + \lambda\phi^{(1)} + \lambda^{(2)}\phi^{(2)} + \dots + \lambda^n\phi^{(n)}) = \\ &= (E^{(0)} + \lambda E^{(1)} + \lambda^{(2)} E^{(2)} + \dots + \lambda^n E^{(n)})(\Psi^{(0)} + \lambda\phi^{(1)} + \lambda^{(2)}\phi^{(2)} + \dots + \lambda^n\phi^{(n)}) \end{aligned} \quad [4.45]$$

Para que la anterior expresión se cumpla es necesario que los términos a ambos lados de la igualdad sean iguales para cada potencia de  $\lambda$ :

-Para  $\lambda^0$

$$\hat{H}^{(0)}\Psi^{(0)} = E^{(0)}\Psi^{(0)} \quad [4.46]$$

-Para  $\lambda^1$

$$(\hat{H}^{(0)}\phi^{(1)}) + (\hat{H}'\Psi^{(0)}) = (E^{(0)}\phi^{(1)}) + (E^{(1)}\Psi^{(0)}) \quad [4.47]$$

-Para  $\lambda^2$

$$(\hat{H}^{(0)}\phi^{(2)}) + (\hat{H}'\phi^{(1)}) = (E^{(0)}\phi^{(2)}) + (E^{(1)}\phi^{(1)}) + (E^{(2)}\Psi^{(0)}) \quad [4.48]$$

-De forma general para  $\lambda^n$

$$(\hat{H}^{(0)}\phi^{(n)}) + (\hat{H}'\phi^{(n-1)}) = \sum_{i=1}^n E^{(i)}\phi^{(i)} \quad [4.49]$$

La potencia de  $\lambda$  representa las solución ya conocida si es de orden cero, la corrección de primer orden es la de  $\lambda$ , la de segundo orden es la de  $\lambda^2$ , ...

Operando en la ecuación de primer orden se obtiene la corrección de energía de primer orden y la función de onda de primer orden, de manera análoga operando en la ecuación de orden n se puede obtener la energía de correlación y la función de onda de orden n. Se sustituyen estos valores obtenidos en las expresiones de la energía total y la función de onda total.

A diferencia del método de Hartree-Fock el método de Møller–Plesset incluye la energía de correlación aproximada entre pares de electrones. Para este método el Hamiltoniano de orden cero  $\hat{H}^{(0)}$  se obtiene como una combinación de operadores de Fock monoeléctricos extendido al total de electrones del sistema. Las funciones de onda de orden cero  $\psi^{(0)}$  son los determinantes de Slater obtenidos con el método de Hartree Fock. Con estas dos se puede obtener una energía de orden cero, que corresponde a la suma de las energías de los orbitales que conforman el determinante de Slater del método de Hartree Fock.

El Hamiltoniano de perturbación  $\hat{H}'$  incluye la correlación entre los electrones y se define como la diferencia entre la energía de repulsión verdadera de los electrones y el potencial promedio que se calcula por Hartree Fock.

$$\hat{H}' = \hat{H} + \hat{H}^{(0)} \quad [4.50]$$

No hay diferencia entre la energía obtenida por Hartree-Fock y el método de perturbaciones de Møller–Plesset aplicando solo la corrección de primer orden, ambas coinciden. Por lo que la energía de correlación electrónica verdadera se introduce a partir de la corrección de segundo orden.

Se pueden calcular correcciones de orden mayor que dos (MP3, MP4, etc) pero son más costosos y generalmente la diferencia de resultados no es la suficiente para justificar un cálculo mayor que de orden dos. Es por ello que el método MP2 (de orden dos) es el más utilizado.

#### 4.3.3 Métodos semiempíricos [40]

Con respecto del método de Hartree Fock, pretenden simplificar los cálculos mediante la omisión o la parametrización de algunas integrales utilizando en su lugar constantes obtenidas experimentalmente, como energías de ionización atómicas o momentos dipolares. Esto se traduce en menor tiempo de cálculo, por lo que los métodos semiempíricos son de especial interés en su aplicación para moléculas grandes. Los diferentes métodos semiempíricos se diferencian en las aproximaciones y parametrizaciones realizadas para resolver el cálculo. Los más simples como el método de Hückel permite estudiar moléculas planas con sistemas de electrones  $\pi$  conjugados, y el método de Hückel extendido permite también incluir los orbitales  $\sigma$ .

Existen otros métodos, y la mayoría se basan en la aproximación NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap). Dentro de esta categoría se encuentran los métodos AM1 (Austin Model 1) y PM3 (Parametriced Model 3), que han sido usados en este trabajo.

#### 4.3.4 Métodos DFT (Density Functional Theory) [32]

Se traslada la complejidad de operar con funciones de onda a un objeto determinable experimentalmente, la densidad electrónica.

El primer teorema de Hohenberg y Kohn [41] dice que en el estado fundamental la energía depende de la densidad electrónica, y se puede calcular por tanto como un funcional (una función de funciones) de la densidad electrónica:

$$E(\rho) = T(\rho) + E_{en}(\rho) + E_{ee}(\rho) \quad [4.51]$$

Siendo  $E(\rho)$  la energía total del sistema,  $T(\rho)$  la contribución de la energía cinética,  $E_{en}(\rho)$  la energía de atracción entre electrones y núcleos; y  $E_{ee}(\rho)$  la energía de repulsión entre electrones.

Como se ha mencionado un funcional es una función de funciones, en este caso todas las contribuciones energéticas dependen de la densidad electrónica, que a su vez se puede escribir como una función aproximándolo a la definición de Kohn-Sahm [42] de la densidad electrónica:

$$\rho(\vec{r}) = \sum_i^N \chi_i(\vec{r}) \chi_i^*(\vec{r}) \quad [4.52]$$

Se puede aproximar la energía cinética del sistema a:

$$T_{aprox}(\rho) = \sum_i^N \left\langle \chi_i \left| \frac{1}{2} \nabla^2 \right| \chi_i \right\rangle \quad [4.53]$$

Se puede reescribir la expresión de la energía:

$$E(\rho) = T_{aprox}(\rho) + J(\rho) + E_{xc}(\rho) \quad [4.54]$$

Donde  $J(\rho)$  es la energía de interacción de Coulomb entre electrones y  $E_{xc}(\rho)$  es el término de correlación-intercambio.

Si se igualan las expresiones de la energía [4.51] y [4.54]:

$$T(\rho) + E_{en}(\rho) + E_{ee}(\rho) = T_{aprox}(\rho) + J(\rho) + E_{xc}(\rho) \quad [4.55]$$

Se puede despejar el término de correlación:

$$E_{xc}(\rho) = T(\rho) - T_{aprox}(\rho) + E_{ee}(\rho) - J(\rho) \quad [4.56]$$

Esta expresión se puede separar en dos partes:

- 1) (  $T(\rho) - T_{aprox}(\rho)$  ) es la energía de correlación cinética, y
- 2) (  $E_{ee}(\rho) - J(\rho)$  ) aporta la energía de intercambio y el potencial de correlación.

El siguiente paso es como en Hartree Fock, se busca un conjunto de orbitales que minimicen la energía, imponiendo la condición de ortogonalidad:

$$\langle \chi_i | \chi_j \rangle = \delta \quad [4.57]$$

Entonces se obtienen una serie de ecuaciones, llamadas ecuaciones de Kohn-Sham:

$$\hat{h}_{ks}(1) \Psi_i = \varepsilon_i \Psi_i \quad [4.58]$$

$$\hat{h}_{ks}(1) \Psi_i = -\frac{1}{2} \nabla_1^2 + \hat{V}_{ef} \quad [4.59]$$

Se define el potencial  $V_{ef}$  como:

$$\hat{V}_{ef} = \int \frac{\rho(r_2)}{r_{12}} dr_2 - \sum_{\alpha}^N \frac{Z_{\alpha}}{r_{1\alpha}} + \hat{V}_{xc} \quad [4.60]$$

$V_{ef}$  es el potencial efectivo que engloba el potencial de repulsión entre los electrones, atracción entre electrones y núcleos; y el potencial de correlación e intercambio,  $V_x$ :

$$\hat{V}_{xc} = \frac{dE_{xc}}{d\rho(\vec{r})} \quad [4.61]$$

Y  $E_{xc}$  se compone a su vez de dos términos: uno de intercambio  $E_x(\rho)$  y otro de correlación  $E_c(\rho)$ :

$$E_{xc}(\rho) = E_x(\rho) + E_c(\rho) \quad [4.62]$$

Se han desarrollado diferentes funcionales para los términos de correlación y de intercambio, y cualquiera de estos se puede combinar entre sí, dando muchas posibilidades para definir un método. Los funcionales se han desarrollado basándose en distintas aproximaciones para obtener una fórmula final para  $E_{xc}$ :

-Aproximación de la densidad local (LDA): Se considera la densidad electrónica como un gas uniforme de electrones en el entorno molecular dicha densidad electrónica depende únicamente de  $\rho(r)$ . La energía de intercambio viene dada por:

$$E_x^{LDA} = -\frac{3}{2} \left( \frac{3}{4\pi} \right)^{\frac{1}{3}} \int \rho^{4/3}(\vec{r}) d\vec{r} \quad [4.63]$$

-Aproximación de gradiente generalizado (GGA): Se incorpora en las expresiones de energía de intercambio y energía de correlación el módulo del gradiente de la densidad electrónica ( $|\nabla\rho|$ ). Existe una variante de la aproximación GGA en el que el módulo del gradiente de la densidad está elevado al cuadrado.

-Funcionales híbridos: Los funcionales híbridos son aquellos en los que la función de la energía de intercambio incorpora la energía de intercambio del método Hartree-Fock. Se combinan con funcionales de correlación de otro tipo para dar lugar a métodos capaces de predecir bien las propiedades moleculares, con un coste computacional reducido.

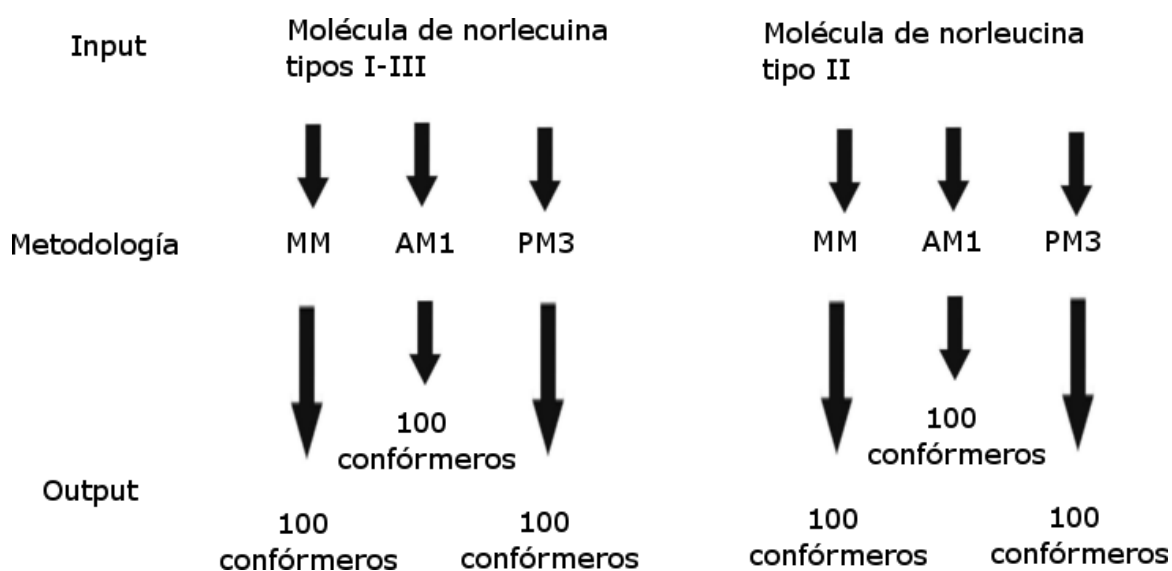
En este trabajo se ha utilizado el funcional híbrido B3LYP, se llama así porque incluye el funcional de correlación Becke's 3, que usa tres parámetros para introducir la energía de correlación e intercambio y el funcional LYP (por sus autores Lee Yang y Parr). Su ventaja principal frente a otros funcionales híbridos es que utiliza un menor número de parametrizaciones[42]. Todos los cálculos por B3LYP en este trabajo incluyen la corrección empírica de Grimme gd3, ya que el método no describe bien las fuerzas de dispersión necesarias para describir las interacciones no covalentes como el enlace de hidrógeno [44].

## 5. Resultados

### 5.1 Procedimiento

Con el programa Spartan se construyó una molécula de norleucina genérica, con el grupo carboxilo en configuración cis (para los tipos I y III), y otra con el grupo ácido en disposición trans (para el tipo II). A partir de estas moléculas iniciales se realizó una búsqueda conformacional con los métodos mecánica molecular, AM1 y PM3.

Se limitaron los resultados a 100 conformémeros de salida por cada conformación de entrada. Es decir, que **se obtuvieron 100 conformaciones para cada método y cálculo y tipo de conformémero** (Figura 16). Un total de 600 conformaciones.



**Figura 16** Esquema del procedimiento

Seguidamente se realiza un primer cálculo de optimización de geometría para los conformémeros hallados a nivel B3LYP/6-31G, de forma que muchas estructuras acabaron resultando ser la misma, eliminando así un gran número de conformémeros predichos inicialmente. Para cada conformémero resultante, se tabula su energía en Hartrees, sus constantes rotacionales en MHz y las tres componentes del momento dipolar en

Debyes. Y la energía relativa con respecto del conformero más estable, expresado en  $\text{cm}^{-1}$ .

A continuación se juntaron todos los conformeros obtenidos por todos los métodos, se ordenaron por energía creciente, y se eliminaron los repetidos. Se consideraron dos conformeros iguales cuando sus energías, constantes rotacionales y componentes del momento dipolar eran prácticamente iguales (Su diferencia era menor del 5%). De los 600 conformeros iniciales quedaron 240, de los cuales se seleccionaron aquellos cuya energía relativa no superó los  $500 \text{ cm}^{-1}$ , asumiendo que estos serían los más abundantes debido a ser los de menor energía. Un total de 34 conformeros cumplieron la condición de tener una energía relativa menor de  $500 \text{ cm}^{-1}$ , sobre estos se realizó un segundo cálculo de optimización de geometría, esta vez con una base 6-311++G (2d,p) en dos fases: En la primera tanda de cálculo los 34 conformeros serían sometidos a un cálculo de optimización de geometría por B3LYP, utilizando la base de cálculo 6-311++G (2d,p), a continuación se repetiría el cálculo con la misma base pero por MP2.

Finalmente se decidió acotar el estudio a los 10 conformeros de menor energía obtenidos por cada metodología, es decir, los 10 conformeros de menor energía calculados por B3LYP y los 10 conformeros de menor energía obtenidos por MP2. Estos diez conformeros de menor energía resultaron todos de tipo I y tipo II. Así que además se realizó una selección de los 5 conformeros de tipo III de menor energía del anterior nivel de cálculo, para tener al menos cinco conformeros de cada tipo.

Posteriormente se realizó un cálculo de frecuencias de vibración, con una base 6-311++G (2d,p) para verificar que todas las frecuencias fueran positivas (lo son), lo que significa que los conformeros obtenidos son mínimos absolutos en la superficie de energía potencial. Adicionalmente se anotó la energía libre de Gibbs ( $\Delta E$  Gibbs) y se calcularon las abundancias (a 298K y 1bar).

A continuación se analizarán dichos conformeros, intentando explicar su estabilidad, asumiendo que las diferencias energéticas entre conformeros se deben mayoritariamente a dos factores: los puentes de hidrógenos y las colocaciones de la cadena carbonada.



## 5.2 Tablas de resultados

Los conformeros obtenidos, su energía electrónica, constantes rotacionales y momentos dipolares se presentan a continuación en las primeras tablas, ordenados por energía creciente y separados por metodología utilizada (B3LYP ó MP2) y tipo de conformero en tipo I, tipo II, y tipo III. Para las tablas de MP2 se añaden además energías de Gibbs, abundancias y constantes de acoplamiento del cuadrupolo nuclear del átomo de nitrógeno.

En un segundo lugar se exponen las tablas de distancias entre átomos que forman los puentes de hidrógeno, y los ángulos entre planos como una forma de medir el plegamiento de la cadena lateral. Las tablas se presentan solamente para los conformeros predichos por MP2 y están separadas por tipos I, II y III. Al final de cada tabla hay un breve comentario en las razones que expliquen el orden de estabilidad.

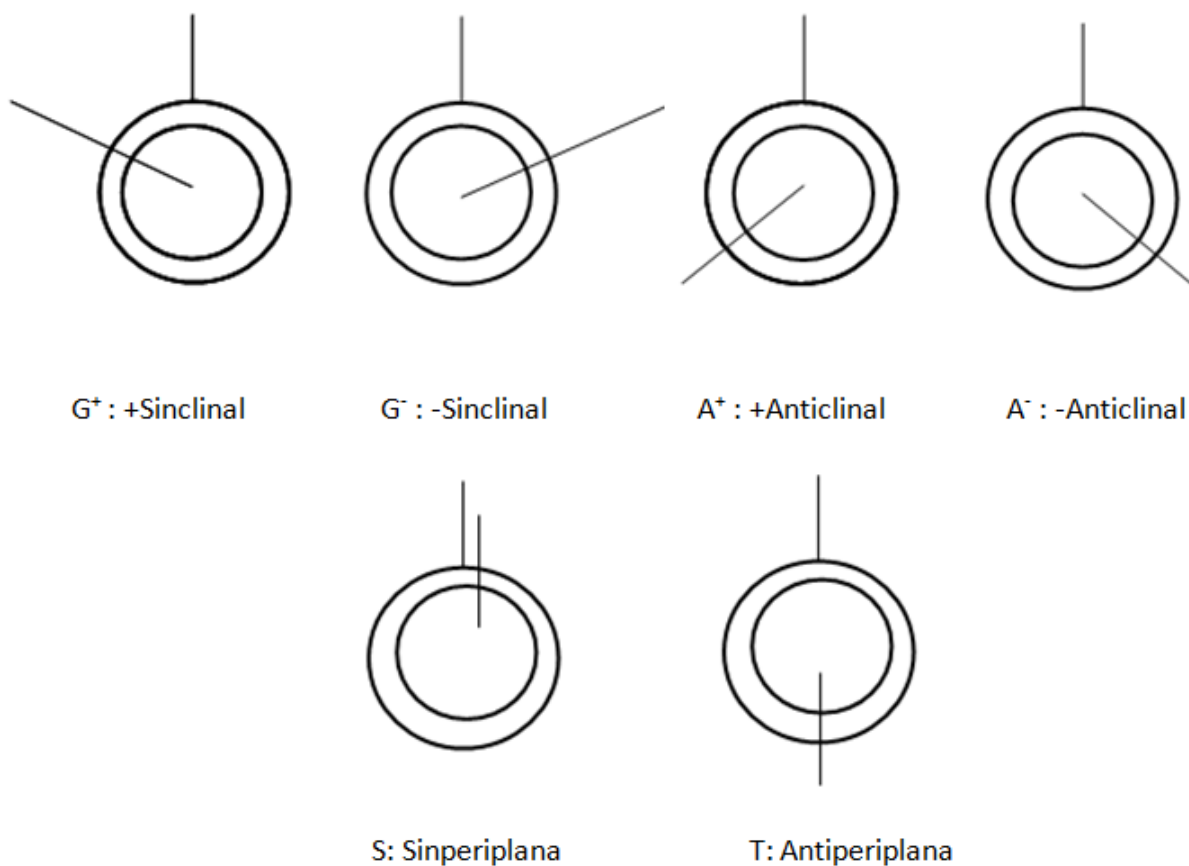
Finalmente se expone una simulación del espectro de rotación de la norleucina en fase gas utilizando los resultados predichos.

Los conformeros están nombrados en las tablas atendiendo al tipo de enlace de hidrógeno (tal y como se describe en la introducción de este trabajo) y teniendo en cuenta las posiciones relativas de los átomos correspondientes en tres proyecciones de Newman como se explicará ahora, el ángulo aproximado que forme el resto correspondiente respecto de la cadena carbonada determinará su nombre (ver Figura 17):

-Si el ángulo es de  $60^\circ$  la posición es sinclinal y se abrevia con una G mayúscula (de Gauche), si los  $60^\circ$  son positivos (en sentido antihorario) se denomina +sinclinal y se escribe  $G^+$  ; si el ángulo es de  $-60^\circ$  (sentido horario) se llama -sinclinal y se escribe como  $G^-$ .

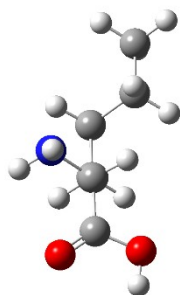
-Si el ángulo son  $120^\circ$  se denomina +anticlinal,  $A^+$  ; y si es  $-120^\circ$  -anticlinal,  $A^-$ .

-Si el ángulo que forman es cero grados, se denomina sinperiplana S, y si el ángulo es  $180^\circ$  la posición es antiperiplana T.



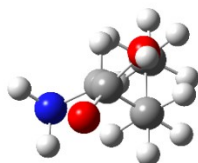
**Figura 17** Disposiciones en proyección de Newman

Se coloca el confórmero alineando los carbonos  $\alpha$  y  $\beta$ , de manera que el carbono carbonílico quede hacia fuera en el plano y la cadena carbonada hacia dentro del plano. Se anota la posición relativa del grupo amino con respecto del carbono  $\gamma$  (Figura 18).



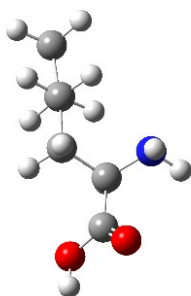
**Figura 18** Molécula de Norleucina con carbonos  $\alpha$  y  $\beta$  superpuestos.

Se alinean a continuación los carbonos  $\beta$  y  $\gamma$ , se anota la posición del carbono  $\alpha$  respecto del carbono  $\delta$  (Figura 19):



**Figura 19** Molécula de Norleucina con carbonos  $\beta$  y  $\gamma$  superpuestos.

Por último se alinean el carbono  $\gamma$  y el  $\delta$ , y se anota la posición del carbono  $\beta$  respecto al carbono  $\epsilon$  (Figura 20):



Ahora se escribe el resultado de la proyección  $\alpha$ - $\beta$ ,  $\beta$ - $\gamma$  y  $\gamma$ - $\delta$  separados por guiones. En

**Figura 20** Molécula de Norleucina con carbonos  $\gamma$  y  $\delta$  superpuestos

el caso de la molécula usada para ilustrar el confórmero quedaría como:

$G^+ - G^+ - T$

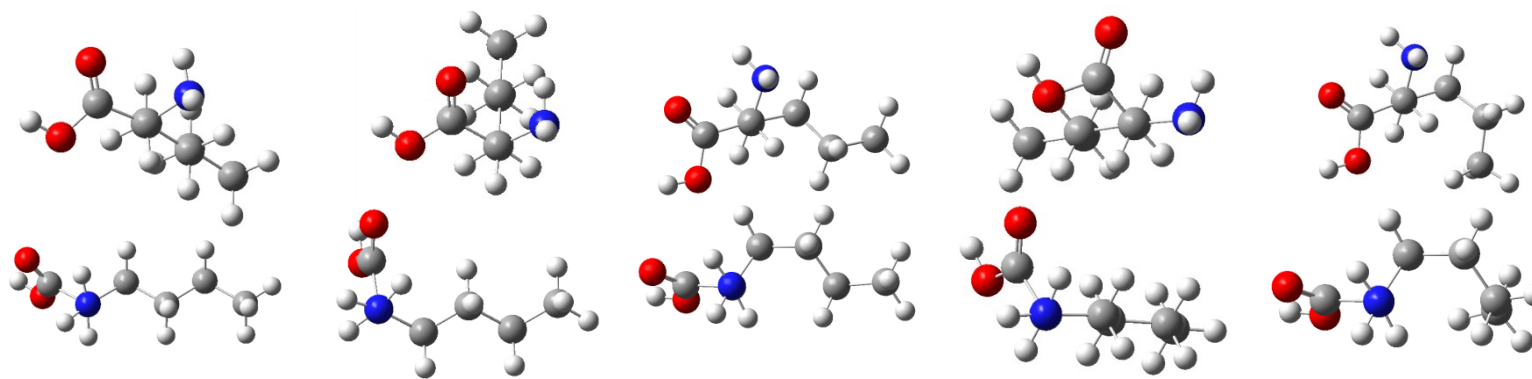
Precediendo el tipo de puente de hidrógeno se obtendría la denominación completa del confórmero, para el ejemplo ilustrado:

Ia -  $G^+ - G^+ - T$

## 5.2.1 Tablas de energías, constantes y poblaciones

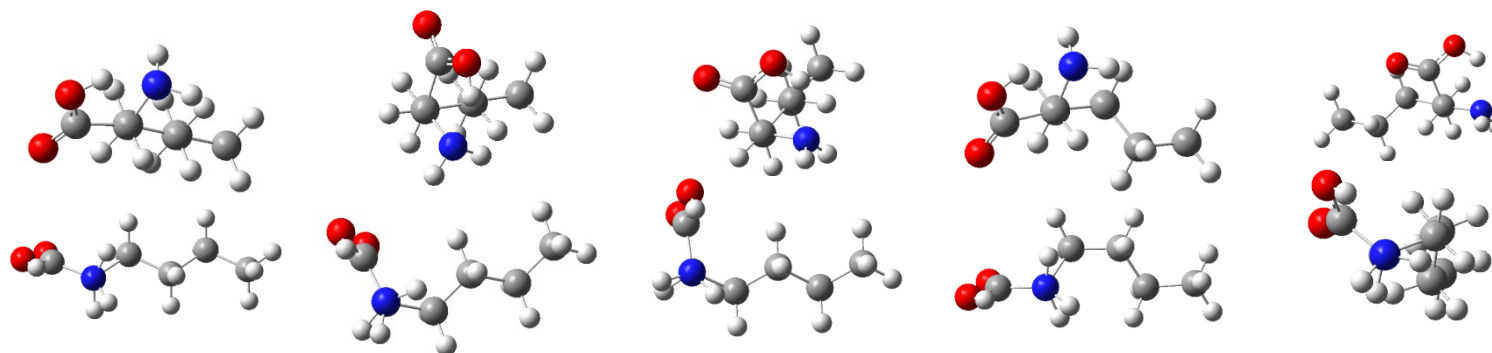
### 5.2.1.1 Conforméros de tipo I (B3LYP)

Parámetro	I'-G <sup>+</sup> -T-T	I'-G <sup>-</sup> -T-T	I'-G <sup>+</sup> -G <sup>+</sup> -T	Ia-T-T-T	I'-G <sup>+</sup> -G <sup>+</sup> -G <sup>+</sup>
E/Hartee	-441,85582	-441,8557	-441,85549	-441,85503	-441,85501
$\Delta E/ \text{cm}^{-1}$	0	26,97	73,28	173,45	177,77
A	3487,52	2418,36	3325,31	2524,84	2591,06
B	648,6	810,4	723,77	802,12	916,9
C	591,64	746,73	660,9	686,3	767,14
$\mu_a$	-0,07	-0,01	0,22	0,46	0,5
$\mu_b$	1,08	-0,89	1,2	0,9	1,11
$\mu_c$	0,68	1,01	-0,31	-0,96	-0,16



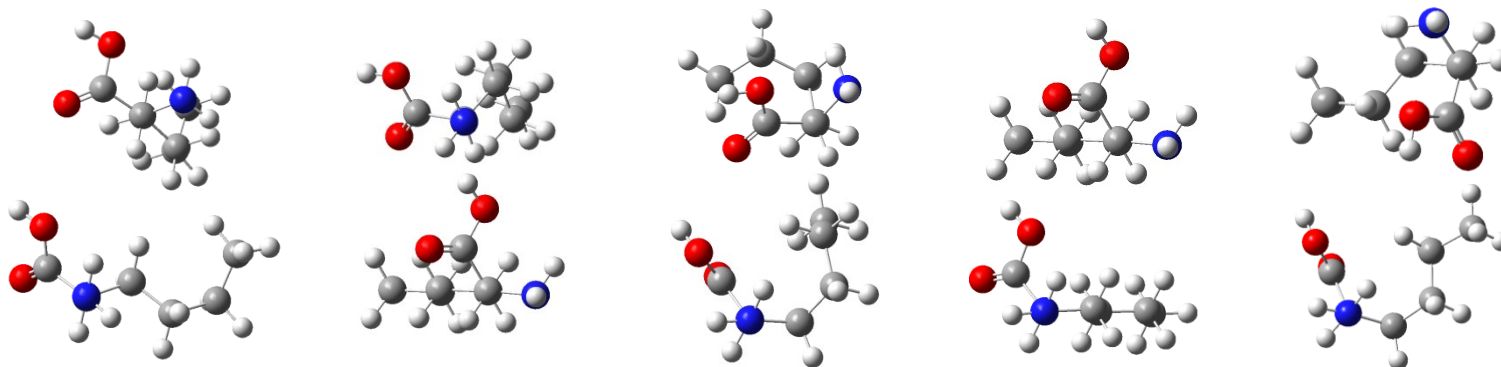
### 5.2.1.2 Conforméros de tipo II (B3LYP)

Parámetro	II-G <sup>+</sup> -T-T	II-G <sup>-</sup> -T-T	II-G <sup>-</sup> -T-T	II-G <sup>+</sup> -G <sup>+</sup> -T	II-T-G <sup>+</sup> -T
E/Hartee	-441,8558	-441,85577	-441,85556	-441,85523	-441,85506
$\Delta E/ \text{cm}^{-1}$	3,29	9,94	57,55	129,86	166,41
A	3814,75	2589,97	2451,26	3416,11	2667,71
B	641,54	795,49	816,81	714,44	914,93
C	570,06	723,35	759,65	649,81	767,28
$\mu_a$	-3,92	1,8	-1,83	-4,26	0,28
$\mu_b$	3,85	-4,94	5,01	3,49	-4,94
$\mu_c$	-0,15	-0,38	-0,23	0,48	0,85



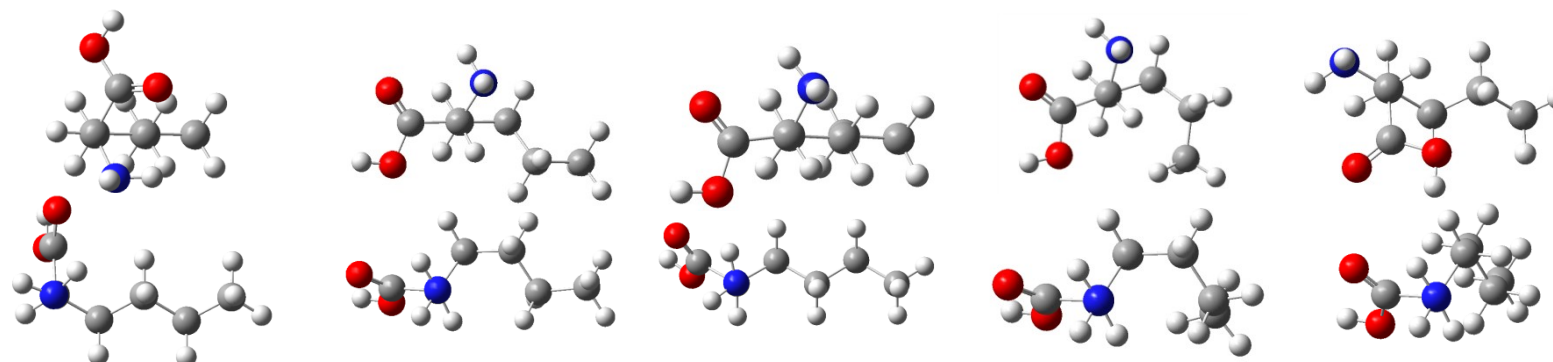
### 5.2.1.3 Conforméros de tipo III (B3LYP)

Parámetro	IIIa-T-T-T	IIIa-T-G <sup>-</sup> -T	III'-G <sup>-</sup> -G <sup>-</sup> -T	III'-G <sup>-</sup> -G <sup>-</sup> -G <sup>-</sup>	IIIa-G <sup>+</sup> -T-G <sup>+</sup>
E/Hartee	-441,85423	-441,85406	-441,85231	-441,85212	-441,85127
$\Delta E/ \text{cm}^{-1}$	349,56	387,15	769,68	812,5	997,58
A	2529,66	2371,86	2015,82	1899,35	2856,34
B	792,1	946,75	1072,85	1334,06	717,31
C	693,61	810,11	948,56	1035,5	694,8
$\mu_a$	0,04	-0,81	0,02	-0,45	2,36
$\mu_b$	-0,3	0,25	-0,35	-0,05	-0,44
$\mu_c$	1,58	-1,22	-1,46	1,48	1,44



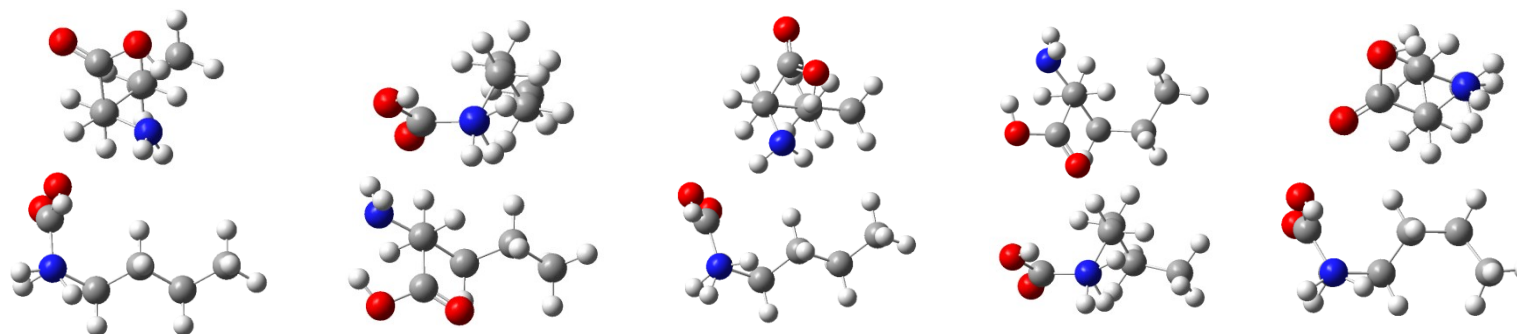
### 5.2.1.4 Conforméros de tipo I (MP2)

Parámetro	I'-G <sup>-</sup> -T-T	I'-G <sup>+</sup> -G <sup>+</sup> -T	Ia-G <sup>+</sup> -T-T	I'-G <sup>+</sup> -G <sup>+</sup> -G <sup>+</sup>	Ia-T-G <sup>-</sup> -T
E/Hartree	-440,66392	-440,66372	-440,66362	-440,6636	-440,66329
$\Delta E/ \text{cm}^{-1}$	10,07	53,82	75,48	80,06	148,58
A	2403,2	3394,62	3485,98	2606,14	2419,25
B	830,36	734,13	654,93	939,98	967,78
C	764,21	675,08	599,45	789,08	810,62
$\mu_a$	0,08	0,02	0,1	0,28	0,8
$\mu_b$	-0,97	-1,1	-1,05	1,07	0,93
$\mu_c$	-0,84	-0,3	-0,58	-0,04	-0,66
$\Delta E \text{ Gibbs}/ \text{cm}^{-1}$	0	81,43	11,41	274,12	350,28
Población	1	0,675	0,946	0,266	0,184
$\chi_{aa}$	0,22	-4,45	-3,68	-3,66	2,14
$\chi_{bb}$	-0,97	2,67	2,25	1,84	-3,48
$\chi_{cc}$	0,75	1,78	1,43	1,82	1,34
$\chi_{ab}$	2,45	1,42	2,15	2,57	2,33
$\chi_{ac}$	-1,40	-0,43	-1,39	0,79	0,59
$\chi_{bc}$	2,85	0,00	0,65	0,04	-1,45



### 5.2.1.5 Conforméros de tipo II (MP2)

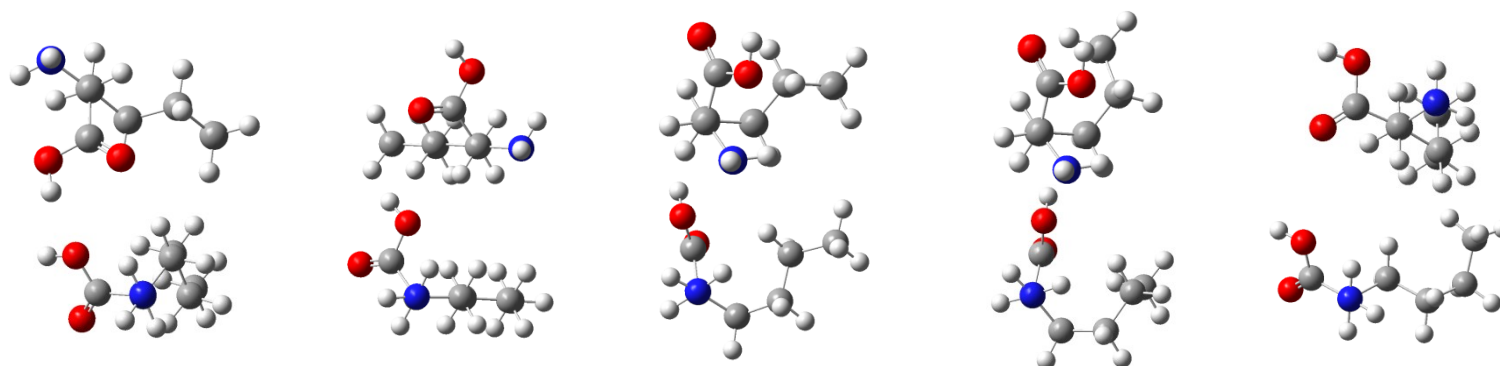
Parámetro	II-G <sup>-</sup> -T-T	II-T-G <sup>-</sup> -T	II-G <sup>-</sup> -T-T	II-T-G <sup>-</sup> -G <sup>-</sup>	II-G <sup>-</sup> -T-G <sup>-</sup>
E/Hartee	-440,66396	-440,66371	-440,66362	-440,66313	-440,66301
$\Delta E/ \text{cm}^{-1}$	0	54,63	74,29	182,58	209,53
A	2437,52	2657,18	2551,64	2516,43	2720,08
B	838,23	933,34	816,53	1023,09	853,57
C	779,64	783,56	742,9	861,72	776,5
$\mu_a$	-1,52	-0,39	1,63	-1,52	-2,65
$\mu_b$	5	-4,84	4,96	4,61	4,45
$\mu_c$	0,1	-0,79	0,35	0,03	-0,52
$\Delta E \text{ Gibbs}/ \text{cm}^{-1}$	248,45	480,43	208,28	733,26	464,41
Población	0,301	0,098	0,366	0,029	0,106
$\chi_{aa}$	1,71	0,29	-1,81	-1,70	1,40
$\chi_{bb}$	0,76	1,24	1,81	2,19	2,07
$\chi_{cc}$	-2,47	-1,53	-0,01	-0,50	-3,47
$\chi_{ab}$	-0,15	1,85	-1,48	1,53	0,39
$\chi_{ac}$	0,38	2,62	-2,63	-2,85	-1,33
$\chi_{bc}$	3,18	-1,66	-1,56	0,82	1,99





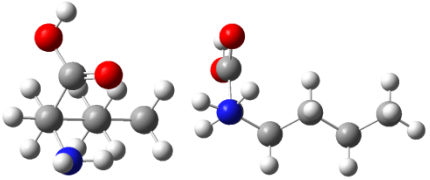
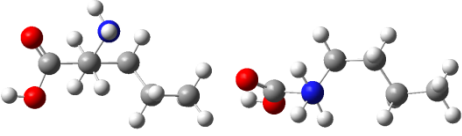
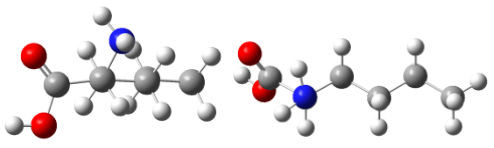
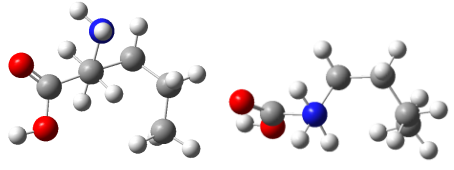
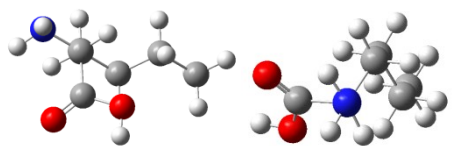
### 5.2.1.6 Conforméros de tipo III (MP2)

Parámetro	IIIa-T-G <sup>-</sup> -T	IIIa-T-T-T	III'-G <sup>-</sup> -G <sup>-</sup> -T	III'-G <sup>-</sup> -G <sup>-</sup> -G <sup>-</sup>	IIIa-G <sup>+</sup> -T-G <sup>+</sup>
E/Hartee	-440,66278	-440,66258	-440,6606	-440,66016	-440,65933
$\Delta E/ \text{cm}^{-1}$	258,5	303,12	738,2	834,57	1016,15
A	2363,07	2518,07	2018,4	1916,22	2841,42
B	973,7	813,27	1101,06	1354,92	731,67
C	832,36	708,3	973,37	1049,73	704,73
$\mu_a$	-0,73	0,07	0,03	-0,44	-2,32
$\mu_b$	-0,05	-0,13	-0,6	-0,19	0,09
$\mu_c$	1,17	1,48	1,26	-1,36	1,4
$\Delta E \text{ Gibbs}/ \text{cm}^{-1}$	556,37	486,58	1129,64	1347,35	1138,42
Población	0,068	0,095	0,004	0,001	0,004
$\chi_{aa}$	2,24	1,70	1,67	1,86	-3,44
$\chi_{bb}$	-3,52	-2,72	-4,52	-3,65	1,44
$\chi_{cc}$	1,28	1,02	2,85	1,79	2,00
$\chi_{ab}$	2,19	2,43	0,94	-0,78	-2,47
$\chi_{ac}$	0,60	0,50	-0,15	0,07	1,16
$\chi_{bc}$	-1,60	-2,30	0,87	-2,59	1,16



## 5.2.2 Distancias y ángulos entre planos

### 5.2.2.1 Tipo I

Imagen	Tipo	$\Delta E/ \text{cm}^{-1}$	Distancias/Å y ángulos
	I'-G <sup>-</sup> -T-T	10,07	$r(\text{H}_a \cdots \text{O}=\text{C}) = 2,58$ $r(\text{H}_b \cdots \text{O}=\text{C}) = 2,92$ $C_1 \widehat{C_2 C_3 C_4} = 61,75^\circ$ $C_2 \widehat{C_3 C_4 C_5} = -179,37^\circ$ $C_3 \widehat{C_4 C_5 C_6} = -179,66^\circ$
	I'-G <sup>+</sup> -G <sup>+</sup> -T	53,82	$r(\text{H}_a \cdots \text{O}=\text{C}) = 2,63$ $r(\text{H}_b \cdots \text{O}=\text{C}) = 2,92$ $C_1 \widehat{C_2 C_3 C_4} = -179,21^\circ$ $C_2 \widehat{C_3 C_4 C_5} = 58,90^\circ$ $C_3 \widehat{C_4 C_5 C_6} = 173,61^\circ$
	Ia-G <sup>+</sup> -T-T	75,48	$r(\text{H}_a \cdots \text{O}=\text{C}) = 2,56$ $r(\text{H}_b \cdots \text{O}=\text{C}) = 3,01$ $C_1 \widehat{C_2 C_3 C_4} = -170,73^\circ$ $C_2 \widehat{C_3 C_4 C_5} = -176,82^\circ$ $C_3 \widehat{C_4 C_5 C_6} = -179,29^\circ$
	I'-G <sup>+</sup> -G <sup>+</sup> -G <sup>+</sup>	80,06	$r(\text{H}_a \cdots \text{O}=\text{C}) = 2,63$ $r(\text{H}_b \cdots \text{O}=\text{C}) = 2,94$ $C_1 \widehat{C_2 C_3 C_4} = -177,07^\circ$ $C_2 \widehat{C_3 C_4 C_5} = 56,37^\circ$ $C_3 \widehat{C_4 C_5 C_6} = 56,75^\circ$
	Ia-T-G-T	148,58	$r(\text{H}_a \cdots \text{O}=\text{C}) = 2,62$ $r(\text{H}_b \cdots \text{O}=\text{C}) = 3,13$ $C_1 \widehat{C_2 C_3 C_4} = -56,69^\circ$ $C_2 \widehat{C_3 C_4 C_5} = -62,17^\circ$ $C_3 \widehat{C_4 C_5 C_6} = -175,67^\circ$

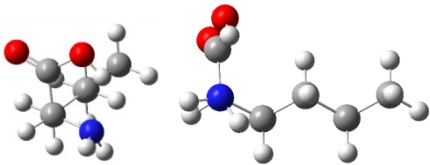
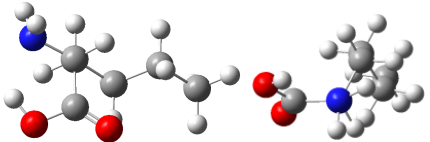
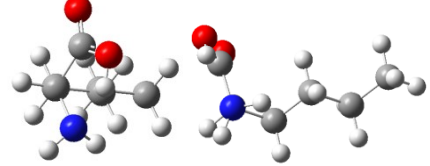
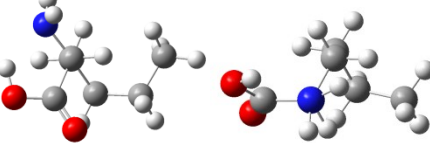

El conformero más estable ( $I'-G^-T-T$ ) presenta una interacción de tipo  $I'$ , es decir, con dos puentes de hidrógeno, que estabilizan más la estructura que un sólo puente de hidrógeno. Además de presentar una cadena completamente extendida con ángulos diedros de prácticamente ciento ochenta grados ( $C_2\widehat{C_3C_4C_5} = -179,37^\circ$  y  $C_3\widehat{C_4C_5C_6} = -179,66^\circ$ ) que minimiza el impedimento estérico.

El segundo conformero ( $I'-G^+G^+T$ ) tiene una cadena algo más impedida, lo que se aprecia en el ángulo diedro  $C_2\widehat{C_3C_4C_5}$  que es de  $59^\circ$ ; y el  $C_3\widehat{C_4C_5C_6}$  es prácticamente  $180$  grados. Esto en principio haría que su estabilidad fuera menor que la del tercer conformero ( $Ia-G^+T-T$ ), que presenta una cadena lateral más estirada, con ambos ángulos de diedros de casi  $180^\circ$ . No obstante, el segundo conformero presenta un puente de hidrógeno de tipo bifurcado con dos interacciones frente al tipo  $Ia$ , de una sola interacción que presenta el tercer conformero ( $Ia-G^+T-T$ ). Lo que en conjunto explica que el segundo conformero tenga menos energía.

Comparando el tercero ( $Ia-G^+T-T$ ) y el cuarto ( $I'-G^+G^+G^+$ ) se aprecia que sucede justo lo contrario, el tercer conformero presenta una interacción de tipo  $Ia$  menos estable que la  $I'$  del cuarto conformero, por lo que se explica su mayor energía en los impedimientos estéricos de la cadena carbonada para el cuarto conformero. Si el tercer conformero presenta una cadena estirada, el cuarto conformero presenta una cadena lateral bastante plegada, cuyos ángulos diedros  $C_2\widehat{C_3C_4C_5}$  y  $C_3\widehat{C_4C_5C_6}$  son respectivamente  $56,37$  y  $56,75$  grados.

Finalmente el quinto conformero ( $Ia-T-G^-T$ ) presenta una mayor energía debido al enlace de tipo  $Ia$  y al  $p$  moderado de su cadena con unos ángulos diedros  $C_1\widehat{C_2C_3C_4} = -56,69^\circ$  y  $C_2\widehat{C_3C_4C_5} = -62^\circ$

### 5.2.2.2 Tipo II

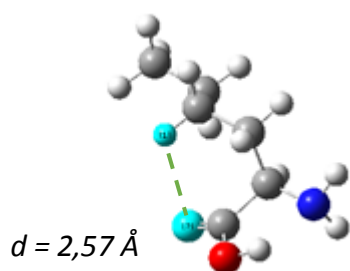
Imagen	Tipo	$\Delta E/ \text{cm}^{-1}$	Distancias/Å y ángulos
	II-G <sup>-</sup> -T-T	0,00	$r(\text{OH}\cdots\text{N}) = 1,89$ $C_1\widehat{C_2C_3}C_4 = 60,51^\circ$ $C_2\widehat{C_3C_4}C_5 = 179,71^\circ$ $C_3\widehat{C_4C_5}C_6 = 179,42^\circ$
	II-T-G <sup>-</sup> -T	54,63	$r(\text{OH}\cdots\text{N}) = 1,93$ $C_1\widehat{C_2C_3}C_4 = -56,72^\circ$ $C_2\widehat{C_3C_4}C_5 = -59,88^\circ$ $C_3\widehat{C_4C_5}C_6 = -174,42^\circ$
	II-G <sup>-</sup> -T-T	74,29	$r(\text{OH}\cdots\text{N}) = 1,88$ $C_1\widehat{C_2C_3}C_4 = 63,01^\circ$ $C_2\widehat{C_3C_4}C_5 = -176,85^\circ$ $C_3\widehat{C_4C_5}C_6 = -179,80^\circ$
	II-T-G <sup>-</sup> -G <sup>-</sup>	182,58	$r(\text{OH}\cdots\text{N}) = 1,93$ $C_1\widehat{C_2C_3}C_4 = -58,39^\circ$ $C_2\widehat{C_3C_4}C_5 = -57,90^\circ$ $C_3\widehat{C_4C_5}C_6 = -55,92^\circ$
	II-G <sup>-</sup> -T-G <sup>-</sup>	209,53	$r(\text{OH}\cdots\text{N}) = 1,89$ $C_1\widehat{C_2C_3}C_4 = 60,63^\circ$ $C_2\widehat{C_3C_4}C_5 = -177,15^\circ$ $C_3\widehat{C_4C_5}C_6 = -64,65^\circ$

El primer conformero (II-G<sup>-</sup>T-T) presenta una distancia entre los átomos que forman el puente de hidrógeno de 1,89 Ångström y una cadena lateral totalmente estirada.

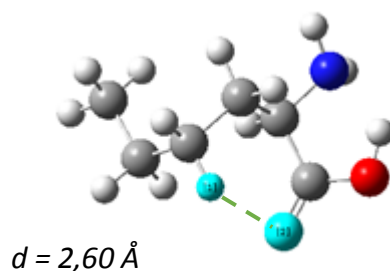
Comparando del segundo (II-T-G<sup>-</sup>T) y tercero (II-G<sup>-</sup>T-T): pese a que el segundo tiene un enlace de H mas largo que el tercero (1,93 y 1,88 Å respectivamente), y una cadena lateral mas plegada ( $C_2\widehat{C_3C_4}C_5 = -59,88^\circ$   $C_3\widehat{C_4C_5}C_6 = -174,42^\circ$ ), el II-T-G<sup>-</sup>T es de menor energía debido a que tiene una interacción débil entre un hidrógeno del carbono  $\gamma$  y el oxígeno con doble enlace, tal y como se muestra en la Figura 21. Esta idea se respalda en que la distancia entre ambos (2,57Å) átomos es menor que la suma de los radios de Van der Waals del hidrógeno (1,20 Å) y oxígeno (1,52 Å)

La estabilidad del tercer (II-G<sup>-</sup>T-T) y cuarto (II-T-G<sup>-</sup>G<sup>-</sup>) conformeros se explica de forma inmediata: el tercero tiene una distancia entre los átomos que forman el puente de hidrógeno menor que el cuarto conformero (1,88 frente a 1,93Å), además de que su cadena lateral está mas estirada ( $C_2\widehat{C_3C_4}C_5 = -176,85^\circ$  y  $C_3\widehat{C_4C_5}C_6 = -179,80^\circ$  para el II-G<sup>-</sup>T-T frente a  $C_2\widehat{C_3C_4}C_5 = -57,90^\circ$  y  $C_3\widehat{C_4C_5}C_6 = -55,92^\circ$  para el II-T-G<sup>-</sup>G<sup>-</sup>), lo que también implica menor impedimento estérico.

La estabilidad relativa entre el cuarto (II-T-G<sup>-</sup>G<sup>-</sup>) y quinto (II-G<sup>-</sup>T-G<sup>-</sup>) conformero no se explica de manera trivial, por un lado tenemos que la distancia entre los átomos que forman el puente de hidrógeno es menor para el quinto conformero (1,89Å frente a 1,93 Å), que además tiene una cadena lateral mas estirada como se aprecia al comparar los ángulos diedros de ambos ( $C_2\widehat{C_3C_4}C_5 = -177,15^\circ$  y  $C_3\widehat{C_4C_5}C_6 = -64,65^\circ$  frente a  $C_2\widehat{C_3C_4}C_5 = -57,90^\circ$  y  $C_3\widehat{C_4C_5}C_6 = -55,92^\circ$ ). Sin embargo la distancia entre uno de los hidrógenos del carbono  $\gamma$  y el oxígeno con doble enlace (2,60 Å) es algo menor que en la suma de los radios de Van der Waals del hidrógeno y oxígeno, por lo que se puede esperar una interacción débil entre ambos que estabilice la molécula (Figura 22)

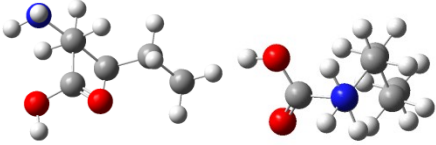

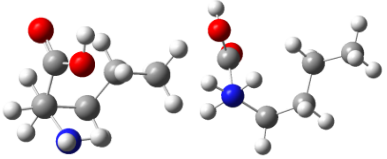
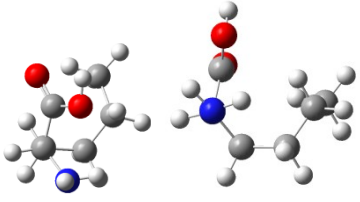
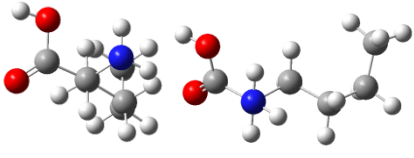


**Figura 21** Interacción entre el oxígeno carbonílico y el hidrógeno del carbono  $\gamma$ .



**Figura 22** Interacción entre el oxígeno carbonílico y el hidrógeno del carbono  $\gamma$ .

### 5.2.2.3 Tipo III

Imagen	Tipo	$\Delta E/ \text{cm}^{-1}$	Distancias/Å y ángulos
	IIIa-T-G <sup>-</sup> T	258,50	$r(\text{H}_a \cdots \text{O}=\text{C}) = 2,57$ $r(\text{H}_b \cdots \text{O}=\text{C}) = 3,19$ $C_1 \widehat{C_2 C_3} C_4 = -51,15^\circ$ $C_2 \widehat{C_3 C_4} C_5 = -59,63^\circ$ $C_3 \widehat{C_4 C_5} C_6 = -174,99^\circ$
	IIIa-T-T-T	303,12	$r(\text{H}_a \cdots \text{O}=\text{C}) = 2,60$ $r(\text{H}_b \cdots \text{O}=\text{C}) = 3,23$ $C_1 \widehat{C_2 C_3} C_4 = -54,70^\circ$ $C_2 \widehat{C_3 C_4} C_5 = -176,90^\circ$ $C_3 \widehat{C_4 C_5} C_6 = -179,70^\circ$
	III'-G <sup>-</sup> G <sup>-</sup> T	738,20	$r(\text{H}_a \cdots \text{O}=\text{C}) = 2,73$ $r(\text{H}_b \cdots \text{O}=\text{C}) = 2,54$ $C_1 \widehat{C_2 C_3} C_4 = 79,00^\circ$ $C_2 \widehat{C_3 C_4} C_5 = -59,65^\circ$ $C_3 \widehat{C_4 C_5} C_6 = -175,03^\circ$
	III'-G <sup>-</sup> G <sup>-</sup> G <sup>-</sup>	834,57	$r(\text{H}_a \cdots \text{O}=\text{C}) = 2,69$ $r(\text{H}_b \cdots \text{O}=\text{C}) = 2,57$ $C_1 \widehat{C_2 C_3} C_4 = 80,68^\circ$ $C_2 \widehat{C_3 C_4} C_5 = -63,17^\circ$ $C_3 \widehat{C_4 C_5} C_6 = -66,18^\circ$
	IIIa-G <sup>+</sup> T-G <sup>+</sup>	1016,15	$r(\text{H}_a \cdots \text{O}=\text{C}) = 2,42$ $r(\text{H}_b \cdots \text{O}=\text{C}) = 3,67$ $C_1 \widehat{C_2 C_3} C_4 = -173,33^\circ$ $C_2 \widehat{C_3 C_4} C_5 = 173,27^\circ$ $C_3 \widehat{C_4 C_5} C_6 = 63,08^\circ$

El confórmero más estable (el IIIa-T-G<sup>-</sup>-T) , lo es como en el resto de los casos debido a que tiene la menor distancia entre los átomos que forman el puente de hidrógeno, que por tanto dan lugar a la interacción mas estabilizante.

El segundo confórmero (IIIa-T-T-T) es de mayor energía que el primero debido a la mayor distancia entre los átomos que forman el puente e hidrógeno, pese a tener una cadena lateral muy estirada ( $C_2\widehat{C_3C_4}C_5 = -176,90^\circ$  y  $C_3\widehat{C_4C_5}C_6 = -179,70^\circ$ ).

El tercer confórmero (III'-G<sup>-</sup>-G<sup>-</sup>-T), siguiendo la tendencia, tiene un enlace de hidrógeno mas largo, además de una cadena lateral mas plegada, y por tanto con mayor impedimento estérico que el segundo confórmero (IIIa-T-T-T).

Comparando el tercer (III'-G<sup>-</sup>-G<sup>-</sup>-T) y el cuarto (III'-G<sup>-</sup>-G<sup>-</sup>-G<sup>-</sup>) confórmero se observa que pese a tener distancias de puentes de hidrógeno parecidas (y ambas de tipo III'), el cuarto confórmero tiene una cadena lateral considerablemente mas plegada que el tercero (El tercero III'-G<sup>-</sup>-G<sup>-</sup>-T tiene  $C_2\widehat{C_3C_4}C_5 = -59,65^\circ$  y  $C_3\widehat{C_4C_5}C_6 = -175,03^\circ$  y confórmero III'-G<sup>-</sup>-G<sup>-</sup>-G<sup>-</sup> tiene  $C_2\widehat{C_3C_4}C_5 = -63,17^\circ$  y  $C_3\widehat{C_4C_5}C_6 = -66,18^\circ$ ) lo que provocará mayor impedimento estérico, y disminuirá la estabilidad global de la molécula.

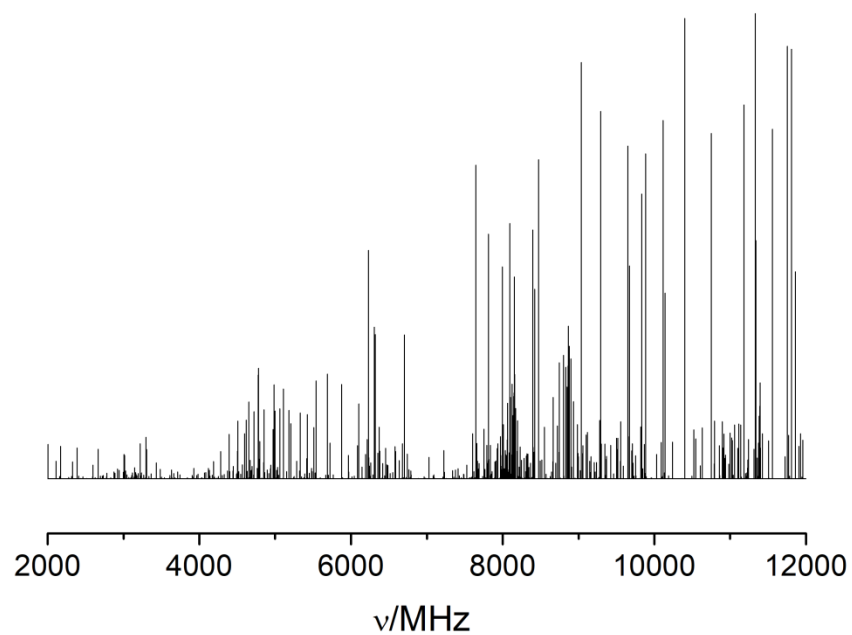
La última comparativa se realiza entre el cuarto (III'-G<sup>-</sup>-G<sup>-</sup>-G<sup>-</sup>) y quinto confórmero (IIIa-G<sup>+</sup>-T-G<sup>+</sup>). El quinto confórmero presenta una cadena lateral mas estirada ( $C_2\widehat{C_3C_4}C_5 = 173,27^\circ$  y  $C_3\widehat{C_4C_5}C_6 = 63,08^\circ$ ) que el cuarto ( $C_2\widehat{C_3C_4}C_5 = -63,17^\circ$  y  $C_3\widehat{C_4C_5}C_6 = -66,18^\circ$ ), pero su diferencia de estabilidad se explica por el tipo de puente de hidrógeno: El cuarto confórmero presenta un enlace de hidrógeno de tipo III' , mientras que el quinto de tipo IIIa. En el caso del cuarto confórmero el puente de hidrógeno está formado por tres átomos, los dos hidrógenos de la amina con el oxígeno del OH ; frente a un solo puente en el caso de la molécula de tipo IIIa.

### 5.3 Simulación del espectro de rotación

Se presenta a continuación un espectro de rotación simulado de la norleucina incluyendo todos aquellos confórmeros cuya abundancia relativa al confórmero más abundante es superior de 0,1. (Figura 23). Para ello se utilizó el programa SPCAT de Pickett [45] y a partir de las constantes rotacionales, momentos dipolares y constantes de acoplamiento del cuadrupolo nuclear del átomo de nitrógeno se generaron los ficheros .cat que posteriormente fueron usados en el programa de simulación ASCP [46]. Adicionalmente se muestra un espectro simulado solamente del confórmero más abundante (I'-G-T-T) con una ampliación de la transición  $1_{1,1} \leftarrow 0_{0,0}$  En la que se aprecia la estructura hiperfina debido al acoplamiento de cuadrupolo nuclear del átomo de  $N^{14}$  (Figura 24).

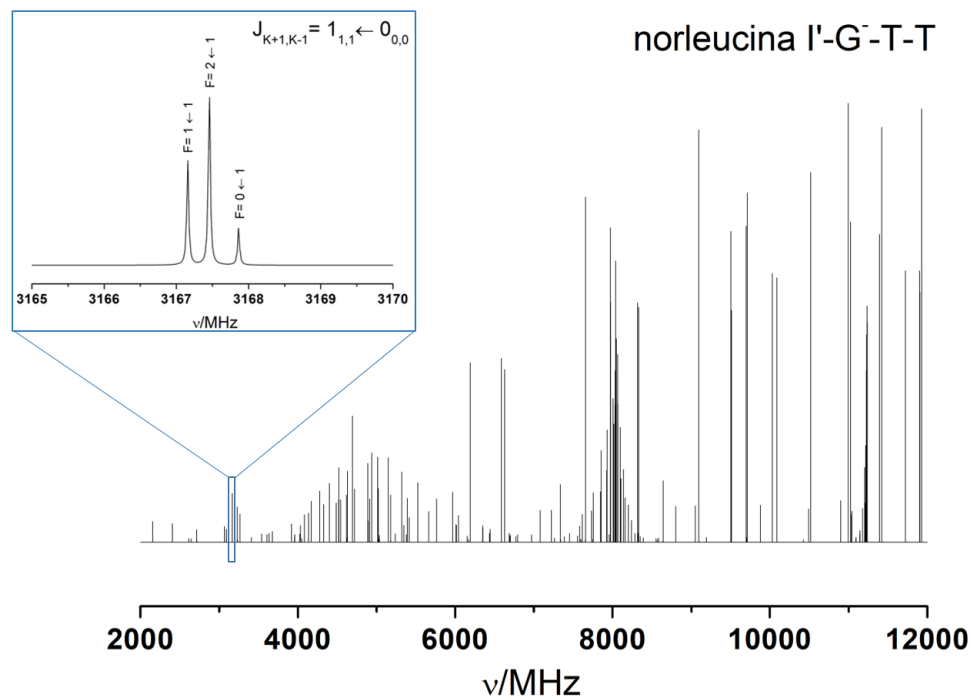


norleucina



**Figura 23** Espectro simulado de la norleucina, incluyendo los conformeros de abundancia superior a 0,1.

norleucina l'-G-T-T



**Figura 24** Espectro simulado del conformero mas abundante de la norleucina. En la ampliación se observa la estructura hiperfina.



## 6. Conclusiones

A vista de los resultados obtenidos se pueden extraer las siguientes conclusiones:

-El factor que más contribuye a la estabilidad intramolecular son los enlaces de hidrógeno.

-Las interacciones I' y III' de tipo bifurcado estabilizan por lo general más que las interacciones que solo presentan un puente de hidrógeno (las de tipos Ia, Ib, IIIa y IIIb).

-En ocasiones, cuando los puentes de hidrógeno no explican el orden de estabilidad hay que acudir a la disposición que presenta la cadena lateral, y observar las distancias y ángulos que forman, ya que a mayor plegamiento más impedimento existe entre los átomos, lo que aumenta la energía global de la molécula.

-Ordenando todos los conformeros por energía y seleccionando los treinta primeros (aquellos cuya  $\Delta E < 500\text{cm}^{-1}$ ), se aprecia que en la lista no se encuentra ningún conformero de tipo III, el primer conformero de tipo III se encuentra en la posición 39 (con una  $\Delta E = 561,53\text{cm}^{-1}$ ). Esta observación es consistente con lo que sucede en otros aminoácidos de cadena lateral apolar, en los que las estructuras de tipo III son también las menos estables en comparación con las de tipo I y II.

-Ordenados por energías de Gibbs se observa que los de tipo III son muy minoritarios, teniendo el conformero más abundante de tipo III una población relativa de 9,5%.

-Los resultados obtenidos por B3LYP y MP2 no coinciden, puesto que las metodologías son diferentes es normal que los resultados finales varíen, aunque están próximos en energía.

-Al ordenar los conformeros por energía electrónica y energía de Gibbs vemos que las posiciones de los conformeros no coinciden. Esto se debe a que los diferentes conformeros tendrán diferentes funciones de potencial, con diferentes cantidades de estados accesibles. Gaussian calcula la energía de Gibbs como la suma de la energía electrónica, la energía del punto cero y una corrección térmica, estas dos últimas dependen de la función de partición, que a su vez depende del foso de la curva potencial de la molécula. [47]

## 7. Bibliografía

- [1] Nandi P & SEN G.P. Nature 1953 172, 871–872.
- [2] Gregg Bogosian, Bernard N. Violand, Elaine J. Dorward-King, Wesley E. Workman, Patricia E. Jung, and James F. Kane. The journal of biological Chemistry 1989 Vol 264, No. 1, 531-539,
- [3] Haihong Penga D. ; Revell C.S. ; Mc Sweeney ; J.D.Brookera Animal Feed Science and Technology Volume 121, June 2005, 139-146
- [4] Jean K. Tews Alfred E. Harper. The Journal of Nutrition, Volume 116, Issue 8, 1 August 1986, Pages 1464–1472
- [5] Okada H. , Yamamoto K. , Tsutano S. & Nakamura S. The Journal of Antibiotics 1988 Jul; 41(7) 869-874.
- [6] Kisumi M, Sugiura M, Kato J, Chibata I. Journal of Biochemistry 1976 May ; 79(5) : 1021-8.
- [7] James L. Gaskill, Devon; Robert P.Giannini , East Norriton; Charles R.Daniels, Patent Number: 4,732,892 Mar. 22, 1988 Inventors: Pramod P. Sarpotdar, Audubon;
- [8] V. P. Skulachev Biochemistry (Moscow), 2009, Vol. 74, No. 12, 1400 -1403,
- [9] Hisaaki Hirose , Christos Tsiamantas , Takayuki Katoh and Hiroaki Suga Current Opinion in Biotechnology, Volume 58, August 2019, Pages 28-36
- [10] Birgit Wiltschi Fungal Genetics and Biology 89 (2016) 137–156
- [11] T.S.Zweir The Journal of Physical Chemistry A (2001), 105, 8827-8839
- [12] J. P. Schermann , M.S de Vries and K. Kleinermanns The European Physical Journal D(2002), 20(3) 309-316 R.Weinkauf
- [13] J. P. Simons Physical Chemistry Chemical Physics E7 (2004), 6(10)
- [14] J. P. Simons Physical Chemistry Chemical Physics (2007) , 9(32), 4443

- [15] J. L. Alonso, J.C. López Topics in Current Chemistry (2014), 335-401
- [16] A. Lesarri , E, J. Cocinero , J. C. López , J. L. Alonso Journal of the American Chemical Society(2005), 127(37), 12952-12956.
- [17] A. G. Csaszar Journal of the American Chemical Society(1992), 114(24), 9568-9575.
- [18] P.D. Godfrey, R. D. Brown Journal of the American Chemical Society(1995), 117(7), 2019-2023.
- [19] Miller, F. Thomas, III and David C. Clary. Physical Chemistry Chemical Physics(2004), 6(10) 2563-2571
- [20] S. J. McGlone , P. S. Elmes, R. D. Brown, P. D. Godfrey Journal of Molecular Structure(1999), 485-486, 225-238.
- [21] V. V. Ilyhushin , E. A. Alekseev , S. F. Dyubko , R. A. Motiyenko , F. J. Lovas Journal of Molecular Spectroscopy(2005), 231(1), 15-22
- [22] P.D. Godfrey, S. Firth, L. Hatheley , R. D. Brown , A. P. Pierlot. Journal of the American Chemical Society(1993), 115(21), 9687-9691.
- [23] Blanco, S., Lesarri, A., López, J. C., & Alonso, J. L. (2004). The Gas-Phase Structure of Alanine. Journal of the American Chemical Society, 126(37), 11675–11683.
- [24] A. Lesarri , E, J. Cocinero , J. C. López , J. L. Alonso Angewandte Chemie International Edition(2004), 43(5), 605-610.
- [25] C. Pérez , S. Mata , S. Blanco, J. C. López and J. L. Alonso. The Journal of Physical Chemistry A(2011), 115(34), 9653-9657
- [26] Cocinero, E. J., Lesarri, A., Grabow, J.-U., López, J. C., & Alonso, J. L. (2007). The Shape of Leucine in the Gas Phase. ChemPhysChem, 8(4), 599–604.
- [27] S. Blanco , M. E. Lopez , J. C. Alonso. Proceedings of the National Academy of Sciences(2007), 104(51), 20183-20188

- [28] Sanz, M. E., Blanco, S., López, J. C., & Alonso, J. L. (2008). Rotational Probes of Six Conformers of Neutral Cysteine. *Angewandte Chemie International Edition*, 47(33), 6216–6220.
- [29] Sanz, M. E., López, J. C., & Alonso, J. L. (2010). Six conformers of neutral aspartic acid identified in the gas phase. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 12(14), 3573.
- [30] I. N. Levine 1977 'Química cuántica' ,
- [31] J. Bertran, V. Branchadell, M. Moreno, M. Sodupe. 'Química cuántica 2002' ,
- [32] Frank Jensen. 'Introduction to computational Chemistry'
- [33] C. E. Eckart; *Physical Review* (1939) 36,878.
- [34] C. C. Roothaan *Reviews of Modern Physics* (1951) 23,69
- [35] D. R Hartree *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*(1928), 24, 328 ;
- [36] V. A. Fock *Zeitschrift für Physik*, (1930) 15, 126-148
- [37] J.C. Slater *Physical Review*, (1930) 36,57
- [38] S. F. Boys *Proceedings of the Royal Society*, (1950) 20, 542
- [39] C. Møller, M. S. Plesset *Physical Review*, (1934) 46, 618
- [40] P.W. Atkins R. S. Friedman *Molecular Quantum Mechanics* third edition 307-313
- [41] P. Hohenberg & W. Kohn *Physical Review*, (1968) 136, B864
- [42] W. Khon & L. J. Sham *Physical Review* (1965) 140, A1133
- [43] A.D. Becke (1993). *J. Chem. Phys.* 98 (2): 1372–1377
- [44] S. Grimme J. Anthony S.Ehrlich H. Krieg *J. Chem. Phys.* (2010) 132, 154104
- [45] H.M. Pickett *Journal of Molecular spectroscopy* 148 (1991) 371-377
- [46] Z.KisielE.Bialkowska-JaworskaL.Pszczółkowski *J.Mol.Spectrosc.* (1996) 177,240
- [47] Joseph W. Ochterski. *Thermochemistry in Gaussian*. June 2000