

MATERIAL ADICIONAL

Campos de fuerza

Tal y como se ha mostrado en la parte de resultados, la NAC es una molécula que presenta varios conformeros. Por ello, se hacía necesaria una búsqueda conformacional previa. Además, el análisis de las energías y los parámetros espectroscópicos más relevantes son de gran ayuda para la identificación conformacional del trabajo experimental. Los resultados experimentales, por comparación con los teóricos, nos permiten determinar cuáles son los conformeros que presenta la molécula realmente. Por ello, en esta sección se resumen los aspectos más importantes de las metodologías empleadas.

MERCK MOLECULAR FORCE FIELD

El campo de fuerzas MMFF (*Merck Molecular Force Field*) fue diseñado para su utilización en compuestos farmacéuticos tratando con precisión las interacciones energéticas conformacionales y las interacciones no enlazantes.

Es adecuado para estudiar moléculas tanto en fase gas como en fases condensadas. Tiene un gran número de términos cruzados, lo que es la razón principal de su gran transferibilidad, es decir, las propiedades calculadas no diferirán en gran medida al cambiar las condiciones en las que se encuentre la molécula.¹

El cálculo de la energía se obtiene como la suma de una serie de contribuciones que dependen de las coordenadas espaciales de los núcleos. Los términos que componen la función energía pueden ser agrupados en:

■ Términos de valencia: asociados a movimientos de tensión, flexión, torsión y flexión fuera del plano. Son términos que dependen directamente de los enlaces químicos.

- Tensión de enlaces: Se utiliza la ley de Hooke a la que se le añaden términos adicionales del desarrollo en serie de Taylor.

$$E_{enlace} = k_{enlace}(r_{ij} - r_{ij,eq})^2 \left[1 + cs(r_{ij} - r_{ij,eq}) + \frac{7}{12} cs^2(r_{ij} - r_{ij,eq})^2 \right] \quad (1)$$

donde k_{enlace} , es la constante de fuerza, r_{ij} , es la distancia entre átomos, $r_{ij,eq}$ es la distancia de equilibrio entre los átomos, y cs es la constante de estiramiento cúbica.

- Deformación de ángulos de valencia: Se utiliza una función análoga a la del caso anterior en la que se sustituyen las distancias de enlace por ángulos entre enlaces.

$$E_{\text{ángulo}} = K_{\theta}(\theta_{ijk} - \theta_{ijk,eq})^2 [1 + cb(\theta_{ijk} - \theta_{ijk,eq})] \quad (2)$$

donde K_{θ} es la constante de fuerza, θ_{ijk} es el ángulo de enlace entre los átomos i, j , y k , $\theta_{ijk,eq}$ es el ángulo de equilibrio, y cb es la constante cúbica de doblado.

Para ángulos próximos a la linealidad se tiene la siguiente aproximación:

$$E_{\text{ángulo,lineal}} = K_{ijk,lineal} (1 + \cos \theta_{ijk}) \quad (3)$$

- Tensión-Doblado.

$$E_{\text{estiramiento-doblado}} = [k_{ijk} (r_{ij} - r_{ij,eq}) + k_{kji} (r_{ij} - r_{ij,eq})] (\theta_{ijk} - \theta_{ijk,eq}) \quad (4)$$

donde k_{ijk} y k_{kji} son las constantes de fuerza que unen los estiramientos ij y kj al ángulo ijk .

- Doblado fuera del plano (OOP, *Out of plane*).

$$E_{OOP} = k_{oop} (\chi_{ijk;l})^2 \quad (5)$$

donde el término $\chi_{ijk;l}$ es el ángulo entre el enlace jl y el plano ijk , en el que j es el átomo central.

- Torsiones: Debido a que la torsión es un movimiento periódico (circular), la función que la describe también lo es.

$$E_{\text{torsión}} = \frac{1}{2} [V_1(1 + \cos \phi) + V_2(1 + \cos 2\phi) + V_3(1 + \cos 3\phi)] \quad (6)$$

donde los términos V son constantes de fuerza de la serie de Fourier y ϕ es el ángulo diedro.

■ Términos de no valencia: son los términos que reflejan las interacciones a larga distancia entre átomos no enlazados.

- Interacciones de Van der Waals: Surge de las interacciones entre las nubes electrónicas de dos átomos no enlazados.

$$E_{vaw} = \epsilon_{ij} \left(\frac{1.07 R_{ij}^*}{R_{ij} + 0.07 R_{ij}^*} \right)^7 \left(\frac{1.12 R_{ij}^{*7}}{R_{ij}^7 + 0.07 R_{ij}^{*7}} - 2 \right) \quad (7)$$

donde R_{ij} es la distancia entre los átomos i y j , R_{ij}^* es la distancia cuya energía de interacción entre átomos es mínima y ϵ_{ij} es la profundidad del pozo de energía potencial entre átomos.

- Términos cruzados: aparecen al considerar que los enlaces, ángulos de enlace y diedros en una molécula no están aislados, sino que pueden estar influenciados por los átomos y grupos químicos vecinos.
- Interacciones electrostáticas: Describen la interacción culómbica entre átomos con cargas parciales.

$$E_{ij} = \frac{q_i q_j}{D(R_{ij} + \delta)^n} \quad (8)$$

donde D es la constante dieléctrica, δ es la constante dieléctrica de amortiguación, y los términos q las cargas de los respectivos átomos.

■ Estrategias de parametrización: Son funciones que miden de la desviación entre los valores de energía predichos y los valores experimentales. La elección de estas funciones es arbitraria.²

OPLS

Los campos de fuerza basados en simulaciones de estado líquido, OPLS, han demostrado tener un gran éxito en el cálculo de propiedades termodinámicas en estado líquido y más recientemente en el modelado de proteínas y ligandos de proteínas.³

Términos de valencia:

- Tensión de enlaces:

$$E_{enlace} = \sum k_{enlace} (r_{ij} - r_{ij,eq})^2 \quad (9)$$

donde K_{enlace} , es la constante de fuerza, r_{ij} , es la distancia entre átomos, $r_{ij,eq}$ es la distancia de equilibrio entre los átomos.

- Deformación de ángulos de valencia:

$$E_{\text{ángulo}} = \sum K_{\theta} (\theta_{ijk} - \theta_{ijk,eq})^2 \quad (10)$$

- Torsiones:

$$E_{\text{torsión}} = \sum \frac{1}{2} [V_1(1 + \cos\phi) + V_2(1 + \cos 2\phi) + V_3(1 + \cos 3\phi) + V_4(1 + \cos 4\phi)] \quad (11)$$

donde los términos V son constantes de fuerza de la serie de Fourier y ϕ es el ángulo diedro.

■ Términos de no valencia:

- Interacciones de Van der Waals: vienen dadas por el sumatorio de las contribuciones del potencial de Lennard-Jones:

$$E_{VdW} = 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (12)$$

donde r_{ij} es la distancia entre los átomos i y j , r_{ij}^* es la distancia cuya energía de interacción entre átomos es mínima y ϵ_{ij} es la profundidad del pozo de energía potencial entre átomos

- Interacciones electrostáticas:

$$E_{ij} = \frac{q_i q_j}{D * r_{ij}} \quad (13)$$

donde D es la constante dieléctrica, y los términos q las cargas de los respectivos átomos. ^{4,5}

OPLS, OPLS 2005 Y OPLS3

El campo de fuerzas OPLS ha sido actualizado para obtener mejores resultados en estado líquido, pasando por el OPLS 2005, hasta su versión más actual el OPLS3. En el OPLS3 los parámetros de Van der Waals y algunas cargas atómicas, se obtienen del ajuste a los datos termodinámicos de estado líquido; los parámetros del campo de fuerza de valencia, como torsiones se determinan principalmente mediante el ajuste a los datos químicos cuánticos de alto nivel. Las correcciones de la carga de enlace se obtienen a partir del ajuste a los datos de energía libre de solvatación acuosa y de cálculos de química cuántica. ⁶

OPLS3 tiene un número sustancialmente mayor de tipos de parámetros de estiramiento y flexión en comparación con los campos de fuerza alternativos: 1187 tipos de estiramiento y 15236 tipos de flexión. Para OPLS 2005 encontramos 1054 parámetros de estiramiento y tan solo 3997 de flexión. El número de parámetros ha crecido de manera constante a medida que ha evolucionado el campo de fuerza de OPLS, alcanzando casi un orden de magnitud más en comparación con MMFF. Los parámetros en sí mismos se obtienen a partir del ajuste a datos químicos cuánticos para compuestos modelo, así como datos cristalográficos cuando están disponibles. ⁷

AMBER

Términos de valencia:

- Tensión de enlaces:

$$E_{enlace} = \sum k_{enlace} (r_{ij} - r_{ij,eq})^2 \quad (14)$$

donde K_{enlace} , es la constante de fuerza, r_{ij} , es la distancia entre átomos, $r_{ij,eq}$ es la distancia de equilibrio entre los átomos.

- Deformación de ángulos de valencia:

$$E_{ángulo} = \sum K_{\theta} (\theta_{ijk} - \theta_{ijk,eq})^2 \quad (15)$$

- Torsiones:

$$E_{torsión} = \sum \frac{1}{2} [V_n (1 + \cos (n\tau - \gamma))] \quad (16)$$

donde los términos V son constantes de fuerza de la serie de Fourier y ϕ es el ángulo diedro.

■ Términos de no valencia:

- Interacciones de Van der Waals: vienen dadas por el sumatorio de las contribuciones del potencial de Lennard-Jones:

$$E_{vdW} = \sum 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^n \right] \quad (17)$$

donde r_{ij} es la distancia entre los átomos i y j , r_{ij}^* es la distancia cuya energía de interacción entre átomos es mínima y ϵ_{ij} es la profundidad del pozo de energía potencial entre átomos, n puede ser 10 o 6.

- Interacciones electrostáticas:

$$E_{ij} = \sum \frac{q_i q_j}{D * r_{ij}} \quad (18)$$

donde D es la constante dieléctrica, y los términos q las cargas de los respectivos átomos. ⁴

Tipos de funcionales de la teoría del funcional de la densidad DFT

Existen varios tipos de funcionales de intercambio-correlación que sirven como aproximaciones detallando en mejor o peor medida la forma de la densidad electrónica. Se pueden clasificar de la siguiente manera:

- El primer enfoque propuesto inicialmente para modelar los funcionales XC es la aproximación de la densidad local (LDA). En el centro de este enfoque está la idea de un gas de electrones uniforme, por lo que estos funcionales dependen sólo de la densidad local de electrones. Calcula el valor del funcional de intercambio-correlación en un punto r como el valor de la densidad electrónica ρ en dicha posición.
- La aproximación de la densidad de espín local (LSDA) propuesta por Slater constituye una generalización directa de LDA para incluir el espín del electrón en los funcionales. Pero, aunque el LSDA da las longitudes de los enlaces de las moléculas y de los sólidos con una precisión asombrosa (de $\sim 2\%$), la experiencia ha demostrado que conduce a energías de enlace excesivas y a la subestimación de las alturas de barrera. La moderada precisión que proporciona el LSDA es, por tanto, insuficiente para la mayoría de las aplicaciones en química. Tiene una expresión como la siguiente, (19).

$$E_{xc}[\rho] = \int d^3r \rho(r) \varepsilon_{xc}(\rho(r)) \quad (19)$$

- El primer paso lógico para ir más allá del LSDA, teniendo en cuenta la no homogeneidad de la densidad electrónica real es añadir también el gradiente de la densidad local. Esta es la llamada aproximación de gradiente generalizada (GGA). (Generalized Gradient Approximation). Al incorporar una dependencia no solo de la densidad electrónica sino también de su gradiente se describe mejor la naturaleza no homogénea de las densidades moleculares.⁸
- Añadiendo entonces a la aproximación LSDA que sólo tiene en cuenta los valores locales de la densidad electrónica, el cambio local de la misma, es decir, su gradiente se obtiene la siguiente expresión:

$$E_{x/c}^{GGA}[\rho(r)] = E_{x/c}^{LSDA}[\rho(r)] + \Delta \epsilon_{x/c} \left[\frac{|\nabla \rho(r)|}{\rho^{4/3}(r)} \right] \quad (20)$$

En general, se ha demostrado que los funcionales GGA proporcionan mejores predicciones para energías totales, energías de atomización y propiedades estructurales en comparación con los funcionales LSDA. Sin embargo, siguen dando alturas de barrera demasiado bajas y, por regla general, fallan en la descripción de las interacciones de van der Waals.

- Una nueva clase de funcionales XC más flexibles, denominados meta-GGAs incluyen adicionalmente la energía cinética de Kohn-Sham para los orbitales ocupados. La gran desventaja de este tipo de funcionales es que están numéricamente más sujetos a problemas de convergencia. Otra de las deficiencias de los funcionales GGA es su incapacidad para describir correctamente el comportamiento de la densidad energética y el potencial de intercambio simultáneamente en regiones alejadas del núcleo para obtener una mejora. Estos funcionales añaden a los anteriores la segunda derivada de la densidad electrónica aplicando el operador Laplaciano a la expresión. Un ejemplo de estos funcionales son los de tipo M06.

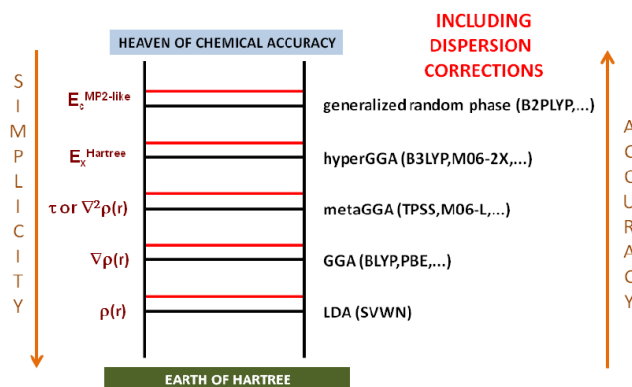


Figura 1. Escalera de Jacob. Fuente: DENSITY FUNCTIONAL THEORY

- Además, los funcionales XC conocidos como funcionales híbridos (o meta-híbridos) son combinaciones de funcionales GGA (o meta-GGA) con intercambio HF no local. También pueden denominarse funcionales hiper-GGA. Debido a que un funcional puro muestra poca contribución de spin, se añaden contribuciones del funcional de intercambio proporcionado por la función de onda de Hartree-Fock. Incluso aunque los funcionales híbridos son mucho más caros que los GGA puros, se están acercando progresivamente a la precisión deseada en muchas propiedades moleculares, y en

varios casos pueden incluso ofrecer resultados comparables a los de los métodos post-HF más sofisticados. Ejemplos de este tipo de funcionales que se aplican actualmente en química computacional incluyen el híbrido B3LYP y el metahíbrido M06.

Bases de cálculo

Bases de Pople

En este trabajo utilizamos una de las bases de cálculo de Pople, concretamente:

$$6-311++G(d,p)$$

La separación en la base queda descrita por el guion, que divide el núcleo (a la izquierda) de la valencia (a la derecha).

En este caso cada función base del núcleo se compone de seis funciones gaussianas. Para los orbitales de valencia se divide en dos funciones de base, denominadas a menudo función interior y función exterior. Utiliza en este caso una función triple zeta (311). Esto quiere decir que la función de base interna se compone de tres funciones gaussianas contraídas, (número 3) mientras que la función base externa añade dos gaussianas primitivas por separado (indicado por los dos números 1).

Cuando un conjunto de bases no tiene la flexibilidad necesaria para permitir que un electrón débilmente ligado se localice lejos de la densidad restante, pueden producirse errores significativos en las energías y otras propiedades moleculares.

Para hacer frente a esta limitación, los conjuntos de bases estándar a menudo se "aumentan" con funciones de base difusa. En la familia de conjuntos de bases de Pople, la presencia de funciones difusas se indica con un "+". Se utiliza para los átomos pesados (del segundo periodo en adelante). Un segundo más indica la presencia de funciones s difusas en H.^{9,10}

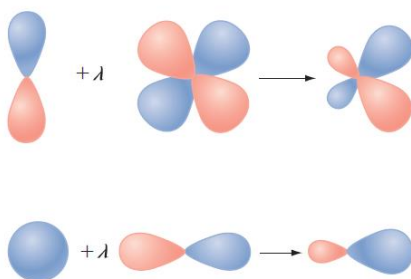


Figura 2. Efecto de las funciones de polarización. Fuente: *Quantum Chemistry & Spectroscopy* de Thomas Engel.

Estas funciones están menos contraídas que los orbitales de valencia, pues, aunque tienen el mismo número cuántico angular difieren en los exponentes que son más pequeños. Esto ocasiona que puedan extenderse a regiones espaciales más alejadas de los núcleos.

Finalmente, se introducen las funciones de polarización, que en nuestra base se corresponden con la parte en el interior del paréntesis (d,p). La utilidad de estas funciones radica en que describen mejor la distorsión de los orbitales atómicos cuando la densidad de carga está deformada por la interacción de unos átomos con otros. Es decir, aumentan la “flexibilidad” de las funciones base en la región de valencia.

Para ello las funciones de polarización combinan los orbitales a calcular con orbitales de un mayor número cuántico angular, creando un efecto de cambio en la densidad electrónica. Para ello se multiplica un factor λ , cuyo valor está comprendido entre 0 y 1.

La d quiere decir que los orbitales atómicos tipo p de los átomos pesados se combinan con funciones que describen orbitales tipo d, en cuanto a la p, de forma análoga los orbitales de tipo s de los hidrógenos (o helio) se combinan con los de tipo p. (Figura 2).^{10,11}

Bases de Ahlrichs

En este trabajo también se ha utilizado una base de Ahlrichs, concretamente:

Def2tzvp

Este tipo de bases se denominan 'def-bases' ('def' es una abreviatura de 'default'). Dentro de estas def2 es la versión más moderna. Es una base de valencia de triple zeta (TZV), (función de base compuesta por tres funciones gaussianas contraídas).

Se añade una función de polarización, p, para describir mejor la distorsión de los orbitales atómicos cuando la densidad de carga está deformada por la interacción de unos átomos con otros, aumentando la flexibilidad de las funciones base en la región de valencia.

Esta función de polarización p incluye sólo (1p) para H (los orbitales atómicos del H se combinan con funciones que describen orbitales 1p), (1f) para d elementos y conjuntos parcialmente reducidos para s elementos. Para p elementos, las bases def2-TZVP suele combinar para elementos hasta Kr, (2d1f).¹²

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Dehne, G. C. Review of McNaught & Wilkinson (1997): Compendium of Chemical Terminology, IUPAC Recommendations. *Terminol. Int. J. Theor. Appl. Issues Spec. Commun. / Int. J. Theor. Appl. Issues Spec. Commun.* **1997**, 4 (2), 347–351. <https://doi.org/10.1075/term.4.2.08deh>.
- (2) Andrés Bort, J. M. (ed.); Alvariño Herrero, J. M.; Andrés Bort, J. M.; Borondo Rodríguez, F.; Caballol Lorenzo, R.; Frau Munar, J. *Química Teórica y Computacional*, 1st ed.; Castelló de la Plana, U. J. I. S. de C. i P., Ed.; 2001.
- (3) Kaminski, G. A.; Friesner, R. A.; Tirado-Rives, J.; Jorgensen, W. L. Evaluation and Reparametrization of the OPLS-AA Force Field for Proteins via Comparison with Accurate Quantum Chemical Calculations on Peptides. *J. Phys. Chem. B* **2001**, 105 (28), 6474–6487. <https://doi.org/10.1021/jp003919d>.
- (4) Ramachandran, K. I.; Deepa, G.; Namboori, K. *Computational Chemistry and Molecular Modeling*; Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008.
- (5) Jorgensen, W. L.; Maxwell, D. S.; Tirado-Rives, J. *Development and Testing of the OPLS All-Atom Force Field on Conformational Energetics and Properties of Organic Liquids*; 1996.
- (6) Abel, R.; Wang, L.; Harder, E. D.; Berne, B. J.; Friesner, R. A. Advancing Drug Discovery through Enhanced Free Energy Calculations. *Acc. Chem. Res* **2017**, 50, 1625–1632. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.7b00083>.
- (7) Harder, E.; Damm, W.; Maple, J.; Wu, C.; Reboul, M.; Xiang, J. Y.; Wang, L.; Lupyan, D.; Dahlgren, M. K.; Knight, J. L.; Kaus, J. W.; Cerutti, D. S.; Krilov, G.; Jorgensen, W. L.; Abel, R.; Friesner, R. A. OPLS3: A Force Field Providing Broad Coverage of Drug-like Small Molecules and Proteins. *J. Chem. Theory Comput.* **2016**, 12 (1), 281–296. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.5b00864>.
- (8) Orio, M.; Pantazis, D. A.; Neese, F. Density Functional Theory. *Photosynthesis Research*. 2009, pp 443–453. <https://doi.org/10.1007/s11120-009-9404-8>.
- (9) Bachrach, S. M. *Computational Organic Chemistry*, Second.; Wiley, 2014.
- (10) Cramer, C. J. *Essentials of Computational Chemistry*; John Wiley & Sons Ltd, 2004. [https://doi.org/10.1016/0025-5408\(96\)80018-3](https://doi.org/10.1016/0025-5408(96)80018-3).
- (11) Engel, T.; Reid, P.; Hehre, W. *Química Física*; Pearson, 2006.
- (12) Weigend, F.; Ahlrichs, R. Balanced Basis Sets of Split Valence, Triple Zeta Valence and Quadruple Zeta Valence Quality for H to Rn: Design and Assessment of Accuracy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, 7 (18), 3297–3305. <https://doi.org/10.1039/b508541a>.

ÍNDICE DE FIGURAS Y ECUACIONES.

Figura 1. Escalera de Jacob. Fuente: DENSITY FUNCTIONAL THEORY	2
Figura 2. Efecto de las funciones de polarización. Fuente: Quantum Chemistry & Spectroscopy de Thomas Engel.	2
<u>Ecuación 1. Término de energía de enlace campo MMFF.</u>	1
<u>Ecuación 2. Término de energía de deformación de ángulos de valencia. Campo MMFF.</u>	2
<u>Ecuación 3. Término de energía de deformación de ángulos de valencia lineales. Campo de fuerzas MMFF.</u>	2
<u>Ecuación 4. Término de energía de estiramiento doblado. Campo de fuerzas MMFF.</u>	2
<u>Ecuación 5. Término de energía de Doblado fuera del plano. Campo de fuerzas MMFF.</u>	2
<u>Ecuación 6. Término de energía de torsión. Campo de fuerzas MMFF.</u>	2
<u>Ecuación 7. Término de energía de Interacciones de Van der Waals. Campo de fuerzas MMFF.</u>	3
<u>Ecuación 8. Término de energía de Interacciones electrostáticas. Campo de fuerzas MMFF.</u>	3
<u>Ecuación 9. Término de energía de enlace. Campo de fuerzas OPLS.</u>	3
<u>Ecuación 10. Término de energía de deformación de ángulos de valencia. Campo de fuerzas OPLS.</u>	4
<u>Ecuación 11. Término de energía de torsión. Campo de fuerzas OPLS.</u>	4
<u>Ecuación 12. Término de energía de interacciones de Van der Waals. Campo de fuerzas OPLS.</u>	4
<u>Ecuación 13. Término de energía de interacciones electrostáticas. Campo de fuerzas OPLS.</u>	4
<u>Ecuación 14. Término de energía de enlace. Campo de fuerzas AMBER.</u>	5
<u>Ecuación 15. Término de energía de deformación de ángulos de valencia. Campo de fuerzas AMBER.</u> ..	5
<u>Ecuación 16. Término de energía de torsión. Campo de fuerzas AMBER.</u>	5
<u>Ecuación 17. Término de energía de interacciones de Van der Waals. Campo de fuerzas AMBER.</u>	5
<u>Ecuación 18. Término de energía de interacciones electrostáticas. Campo de fuerzas AMBER.</u>	6
<u>Ecuación 19. Energía aproximación de la densidad de espín local (LSDA).</u>	7
<u>Ecuación 20. Gradiente de energía aproximación de LSDA.</u>	8