



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Químicas

**CONFORMACIÓN Y ESTRUCTURA DE MOLÉCULAS DE INTERÉS
BIOLÓGICO: CONFORMACIÓN DE LA AMOXICILINA**

Autora: ANDREA GONZÁLEZ GÓMEZ

**Tutores: JUAN CARLOS LÓPEZ ALONSO
SUSANA BLANCO RODRÍGUEZ**

Año 2022/2023

ÍNDICE

1.	RESUMEN/ABSTRACT.....	3
2.	INTRODUCCIÓN	4
3.	OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO	6
4.	FUNDAMENTO TEÓRICO	7
	4.1 ECUACIÓN DE SCHRODINGER Y APROXIMACION DE BORN- OPPENHEIMER_____	7
	4.2 METODOS DE CÁLCULO _____	10
	4.2.1 MECÁNICA MOLECULAR_____	10
	4.2.2 MÉTODOS AB INITIO _____	12
	4.3 METODOS SEMIEMPIRICOS _____	15
	4.4 TEORIA FUNCIONAL DE LA DENSIDAD DFT _____	16
	4.5 FUNCIONES DE BASE _____	17
	4.6 MÉTODO DE BÚSQUEDA DE CONFORMEROS CREST _____	20
5.	RESULTADOS.....	22
	5.1 PROCEDIMIENTO _____	22
	5.2 ETIQUETADO DE CONFORMEROS_____	22
	5.3 ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES INTRAMOLECULARES Y PUNTOS CRÍTICOS ____	29
	5.4 RESULTADOS OBTENIDOS _____	30
6.	CONCLUSIONES.....	43
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	44
8.	LISTADO DE TABLAS	47
9.	LISTADO DE FIGURAS	47

1. RESUMEN/ABSTRACT

Este Trabajo de Fin de Grado tiene como objetivo principal el estudio teórico de la amoxicilina, analizando sus conformaciones, estimando sus energías y evaluando las interacciones intramoleculares que las estabilizan. Para la búsqueda de conformeros se ha empleado el método CREST¹ (Conformer-Rotamer Ensemble Sampling Tool). Los conformeros obtenidos se han optimizado utilizando el funcional B3LYP con correcciones empíricas GD3-BJ a la dispersión y la base de Pople 6-311++G(d,p). Se han encontrado 54 conformeros y se han analizado en detalle los 16 de menor energía. El conformero más estable tiene una estructura extendida. El conocimiento de la estructura molecular es básico para entender otras propiedades moleculares y como actúa en los procesos de reconocimiento molecular.

The main objective of this End-of-Degree project is the theoretical study of amoxicillin, analyzing its conformations, estimating its energies, and evaluating the intramolecular interactions that stabilize them. The CREST¹ method (Conformer-Rotamer Ensemble Sampling Tool) has been used for the conformational search. The obtained conformers were optimized using the B3LYP functional with GD3-BJ empirical corrections for dispersion and the 6-311++G(d,p) Pople basis set. A total of 54 conformers were found, and a detailed analysis was conducted on the 16 conformers with the lowest energy. The most stable conformer has an extended structure. Understanding the molecular structure is fundamental to comprehend other molecular properties and how it functions in molecular recognition processes.

2. INTRODUCCIÓN

Durante muchos años, las enfermedades infecciosas han sido una de las principales preocupaciones en cuanto a la salud mundial, llegando a ser catalogadas por la organización mundial de salud, en el año 2005, como la principal carga mundial de morbilidad y la principal causa de mortalidad en los niños.

Con el fin de frenar su propagación y encontrar una cura han sido estudiadas a lo largo de la historia. Sin embargo, no fue hasta el año 1928 con el descubrimiento de la penicilina y la posterior aparición de novedosos antibióticos que se produjo un gran avance en el tratamiento y cura de estas enfermedades y, por lo tanto, en la ciencia y la medicina. ²

Debido a la gran diversidad de medicamentos surgidos para combatir las bacterias es necesario su clasificación. La identificación de los antibióticos se lleva a cabo de diversas formas, como su origen, efectos y configuración química. El último criterio es el más habitual, puesto que se basa en las similitudes químicas entre los núcleos bases de su estructura. Esto posibilita identificar posibles interacciones entre diferentes sustancias y prever posibles efectos secundarios o incompatibilidades en el uso terapéutico. En definitiva, la clasificación de compuestos en función de su estructura química es una herramienta útil en el estudio y desarrollo de nuevos fármacos, así como en la optimización de tratamientos ya existentes.

Estructuralmente, las penicilinas están formadas por la fusión de los anillos betalactámico y tiazolidínico, originando el ácido 6-aminopenicilánico, con una cadena lateral en la posición 6 del anillo β -lactámico (Figura 1). Variando esta cadena se modifican propiedades y surge la diversidad de miembros de la familia.

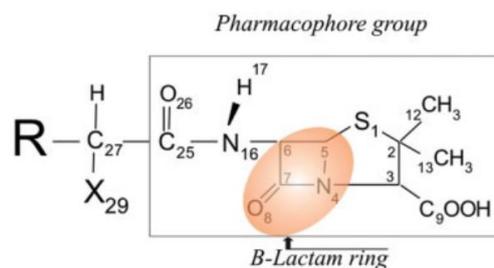


Figura 1. Estructura básica de los compuestos b-lactámicos³

Son antibióticos potentes, de amplio espectro bactericida y baja toxicidad. Dentro del grupo se pueden destacar la bencilpenicilina (penicilina G) y la fenoximetilpenicilina (penicilina V), consideradas como representantes clásicos de esta familia de betalactamas, efectivas frente a gérmenes grampositivos. También resultan relevantes la ampicilina y la amoxicilina, caracterizadas por su amplio espectro de acción y eficacia al ser combinadas con inhibidores de las betalactamasas. ^{4,5}

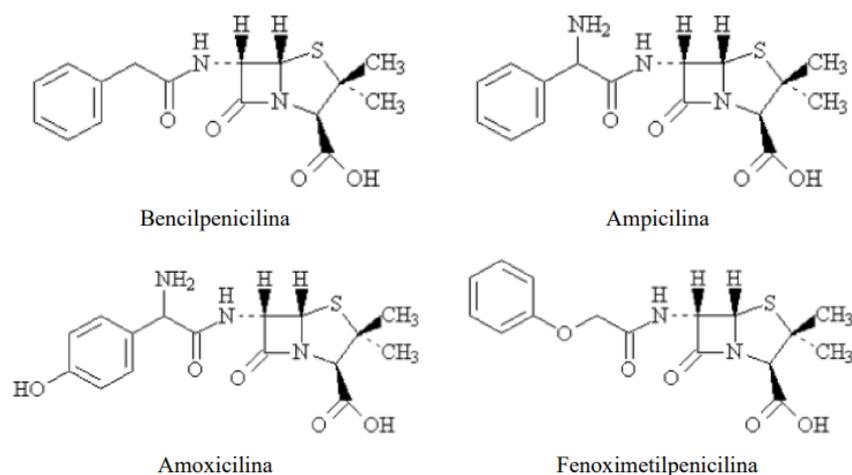


Figura 2. Estructuras moleculares de las penicilinas⁵

La amoxicilina es un antibiótico bacteriolítico β lactámico de espectro moderado obtenido en 1970 que se utiliza para tratar infecciones bacterianas. Es eficaz contra muchas bacterias, como la *Haemophilus influenzae*, la *Neisseria gonorrhoeae* y la *Escherichia coli*, entre otras. En general, es el medicamento más recomendado de los antibióticos β -lactámicos, esto es debido a su alta eficacia y absorción por administración oral. Su mecanismo de acción se basa en interferir con la síntesis de la pared celular bacteriana, lo que debilita la estructura de la bacteria y la hace más susceptible a ser destruida por el sistema inmunológico o por otros mecanismos de defensa del cuerpo.⁶

En este trabajo se realizó una búsqueda conformacional de la amoxicilina con el fin de estudiar la flexibilidad de este antibiótico y obtener su panorama de conformaciones. La estructura de los confórmeros obtenidos se optimizó, empleando la teoría del funcional de la densidad, a nivel B3LYP-D3BJ/ 6-311++G(d,p). Asimismo, se ha buscado caracterizar las interacciones intramoleculares que estabilizan sus conformaciones estables. El estudio estructural permite además identificar los posibles puntos de interacción con otros sistemas esenciales para controlar la función biológica. También se calcularon sus propiedades espectroscópicas.^{4,5,7,8}

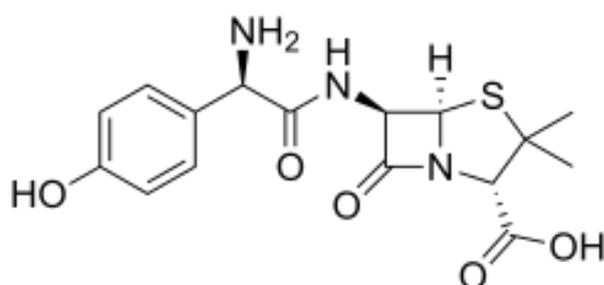


Figura 3. Molécula de Amoxicilina

3. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

El objetivo de este Trabajo de Fin de Grado es el estudio teórico de la amoxicilina, conocer las posibles conformaciones, estimar sus correspondientes energías y analizar las interacciones intramoleculares que las estabilizan.

Para ello se diseña el siguiente plan de trabajo:

- ✚ Búsqueda bibliográfica, que permite obtener información sobre las funciones de la molécula, su mecanismo de acción en el organismo, etc. Consulta de estudios previos.
- ✚ Búsqueda de conformeros mediante el empleo del programa CREST (Conformer-Rotamer Ensemble Sampling Tool).
- ✚ Optimización geométrica de las conformaciones obtenidas, utilizando el programa Gaussian a nivel B3LYP-D3BJ/ 6-311++G (d, p), así como las energías electrónicas, las frecuencias, las constantes de rotación, las constantes de acoplamiento de cuadrupolo y los momentos dipolares. Esto permite eliminar las conformaciones duplicadas. Cálculo con la aproximación armónica de las frecuencias de vibración, para comprobar que se corresponden con mínimos de la función de potencial, y obtención de las energías de Gibbs para cada conformero.
- ✚ Estudio de la estructura de los conformeros más estables.
- ✚ Análisis QTAIM (Quantum Theory of Atoms in Molecules) y NCI (Non-covalent Interaction) de las fuerzas intramoleculares de los conformeros del apartado anterior mediante el análisis de la teoría cuántica de átomos en el programa Multiwfn.

4. FUNDAMENTO TEÓRICO

A causa de la incapacidad de la mecánica clásica para describir correctamente el comportamiento de las partículas microscópicas, surgió la mecánica cuántica. Con su llegada en el siglo XX, se originó un nuevo campo científico, conocido hoy en día como la química cuántica.⁹

La aplicación de los ppos de la mecánica cuántica al estudio de las moléculas ha revolucionado el campo de la química. Gracias a la resolución de la ecuación de Schrödinger somos capaces de obtener información acerca de las siguientes propiedades:

- ✚ Geometría molecular
- ✚ Energías de las moléculas
- ✚ Reactividad química
- ✚ Espectros moleculares
- ✚ Interacciones
- ✚ Propiedades físicas
- ✚ Evolución temporal

Nuestra comprensión sobre estas propiedades y otros problemas químicos fundamentales se basan en gran medida a nuestro conocimiento del comportamiento detallado de los electrones en los átomos y moléculas.¹⁰

En los últimos años ha cobrado protagonismo el empleo de ordenadores como herramientas básicas en la investigación química. Esto condujo al desarrollo de una nueva rama dentro de la química cuántica, la química computacional. Cuyo propósito es el estudio cuantitativo de los sistemas químicos mediante teorías y modelos capaces de deducir información previa a la realización de un experimento. De manera que su objetivo no es sustituir la experimentación, que siempre será necesaria, sino complementarla.

Se pueden considerar tres tipos de métodos de cálculos teóricos: métodos de orbitales moleculares ab initio y semiempíricos así como los métodos de mecánica molecular o campos de fuerzas empíricos. La elección de uno u otro depende de varios factores, como el tamaño de la molécula, el tiempo de información y el tiempo requerido.^{11,12}

4.1 ECUACIÓN DE SCHRÖDINGER Y APROXIMACION DE BORN- OPPENHEIMER

La ecuación de Schrödinger independiente del tiempo es la siguiente:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi$$

donde Ψ es la función de onda del sistema, \hat{H} es su Hamiltoniano, y E es su energía.

Para poder llevar a cabo la resolución de la ecuación el primer paso es establecer el hamiltoniano, para poder determinar los valores propios de la energía y de las funciones de onda propias.

En una molécula se tienen no solo varios electrones sino también varios núcleos. La función de onda total va a depender de la posición de los núcleos, \vec{R} , y de las coordenadas de los electrones, \vec{r} .

$$\hat{H}\Psi(\vec{R}, \vec{r}) = E\Psi(\vec{R}, \vec{r})$$

Es por ello que el hamiltoniano se puede desglosar en una parte electrónica y en otra nuclear:

$$\hat{H} = \hat{H}_{elec} + \hat{H}_N$$

$$\hat{H}_{elec} = -\frac{1}{2}\sum_i \nabla_i^2 - \sum_A \sum_i \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}}$$

$$\hat{H}_{elec} = \hat{T}_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee}$$

Cinética
Atracción
Repulsión
electrónica
núcleos-electrones
interelectrónica

$$\hat{H}_N = -\frac{1}{2}\sum_i \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 - \sum_A \sum_{A>B} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}$$

$$\hat{H}_N = \hat{T}_N + \hat{V}_{NN}$$

Cinética
Repulsión
nuclear
internuclear

Donde los subíndices Alfa y Beta se refieren a los núcleos, y los subíndices i y j a los electrones, y los subíndices e y n a electrones y núcleos respectivamente.

Por lo tanto:

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{T}_N + \hat{V}_{NN}$$

Mientras que en los átomos monoelectrónicos se puede considerar el núcleo fijo y estudiar el movimiento de los electrones alrededor del núcleo, para moléculas la función de onda depende a la vez de las posiciones de los núcleos y de las posiciones de los electrones.

Por este motivo la ecuación de Schrödinger solo se puede resolver de forma exacta si se aplica para sistemas monoatómicos (como es el átomo de hidrógeno o la molécula de H_2^+), siendo irresoluble para moléculas con más de un electrón, ya que no es posible obtener la función de onda exacta. De modo que se han desarrollado métodos para resolver esta ecuación de forma aproximada, pudiendo ser empleada así en sistemas polielectrónicos.

Estos métodos, que proporcionan soluciones aproximadas, se agrupan según el modelo del que parten y los procedimientos utilizados, conociéndose:

- Métodos semiempíricos: Utilizan valores obtenidos de manera experimental para facilitar la resolución de la ecuación.
- Métodos ab initio: No emplean ningún tipo de información experimental, sino que parten de las leyes físicas.
- Teoría del funcional de la densidad (DFT): aplica una metodología alternativa, centrándose en la densidad electrónica.

El primer paso en el tratamiento de la mecánica cuántica de los sistemas moleculares es la consideración de los movimientos electrónicos y nucleares por separado, que se puede lograr utilizando la aproximación de Born-Oppenheimer.

Esta aproximación se basa en la gran diferencia de masa entre los electrones y los núcleos. Dado que los núcleos son bastante más pesados que los electrones, su movimiento es mucho más lento. Es por ello que se puede asumir que ambos movimientos están desacoplados.

Se considera a los núcleos en posiciones fijas, debido a su mayor masa. Esto permite la eliminación del término de la energía cinética de los núcleos y hace que la repulsión intranuclear (\hat{V}_{NN}) sea una constante que se pueda sumar al final, siendo posible trabajar únicamente con el denominado hamiltoniano electrónico geométrico.

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} + \cancel{\hat{T}_N} + \hat{V}_{NN}$$

$$\hat{H} = \hat{H}_{elec} + \hat{V}_{NN}$$

Asimismo, se podrá expresar el término de la repulsión electrónica con la variable de la posición de los electrones, \vec{r} , ya que, \vec{R} es un parámetro constante. De modo que la ecuación de Schrödinger electrónica es la siguiente:

$$\hat{H}_e \Psi_e(\vec{R}, \vec{r}) = E_e(\vec{R}) \Psi_e(\vec{R}, \vec{r})$$

De esta manera la ecuación es ahora más sencilla, y por lo tanto más fácil de resolver, obteniéndose la función de onda y la energía electrónicas para las distintas posiciones de los núcleos.

La representación de todas las energías electrónicas posibles para cada posición de los núcleos frente a la posición de éstos nos permite obtener la Superficie de Energía Potencial (SEP), una función multidimensional (ver superficie correspondiente a dos coordenadas en **Figura 4**).

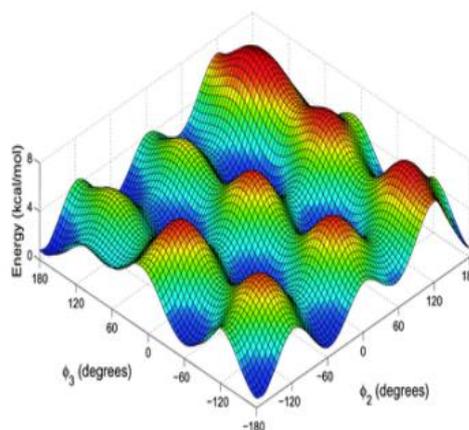


Figura 4. Representación de una Superficie de Energía Potencial

El análisis de esta superficie es imprescindible para el estudio computacional de moléculas. Este nos permite extraer la siguiente información en relación con la química estructural:

- ✚ Información sobre la geometría molecular: permite predecir espectros de rotación.
- ✚ Información sobre frecuencias de vibración moleculares: predecir espectros de IR.
- ✚ Estudio de los mínimos locales en la SEP, ya que estos corresponden a los posibles isómeros del sistema molecular. Indican estructuras de equilibrio y configuraciones estables.
- ✚ Estudio de los máximos o puntos de silla: Estos son cruciales en el estudio de reacciones químicas, ya que están asociados a configuraciones intermedias o barreras de potencial, es decir, representan los estados de transición entre diferentes estados químicos.
- ✚ Estudio de estados de transición: permiten el cálculo de constantes cinéticas a partir de la altura y perfil de la SEP alrededor de un estado de transición.

No obstante, obtener una representación completa de la superficie de energía potencial (SEP) es casi imposible debido a la gran cantidad de dimensiones que involucra en sistemas moleculares (las coordenadas de un sistema con N átomos son $3N-6$). Además, tiene un alto costo computacional. Por lo tanto, la alternativa más factible consiste en analizar las áreas de interés químico en estas superficies, es decir, los puntos críticos (máximos y mínimos).

Así pues, el conocimiento de la SEP es un factor clave que permite conocer la estructura y las propiedades moleculares o la reactividad de la molécula. ¹³⁻¹⁹

4.2 METODOS DE CÁLCULO

4.2.1 MECÁNICA MOLECULAR

La expresión Mecánica Molecular es ampliamente utilizada para definir un método de cálculo basado en la mecánica clásica que tiene como objetivo obtener a priori las estructuras y las energías de las moléculas.

El método de la mecánica molecular se centra simplemente en el estudio de la disposición de los núcleos y asume que los electrones se distribuirán óptimamente alrededor de ellos, así pues en la mecánica molecular se considera la molécula como un conjunto de bolas (los átomos) unidas por muelles (los enlaces), cuya energía varía en función de la geometría de la misma, ya que los resortes pueden encontrarse distorsionados respecto de su longitud de enlace o ángulo natural y, en el caso de las bolas, los átomos muestran una fuerza de oposición a estar demasiado juntos.

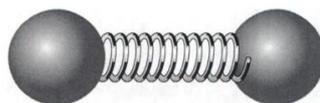


Figura 5. Modelo de dos átomos unidos mediante un resorte²⁰

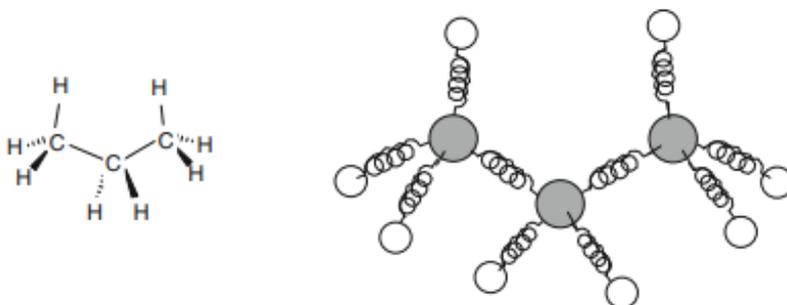


Figura 6. Ejemplo de tratamiento molecular para una molécula (C₃H₈)¹⁸

La energía potencial de una molécula podría expresarse, por tanto, como una función de su resistencia al estiramiento y flexión del enlace y el acercamiento de los átomos, y empleando la ecuación de energía podrían determinarse las longitudes de enlaces, los ángulos y los diedros correspondientes al mínimo o mínimos superficiales posibles de energía potencial.

La forma de la expresión matemática de esta energía y sus parámetros constituyen el diseño de un campo de fuerza, que contiene un conjunto de parámetros optimizables.

La parametrización del campo de fuerzas es clave, requiere de una minuciosa selección de los datos experimentales, dado que el grado de fiabilidad del método se ve afectado por la precisión de los mismos.

Es una metodología rápida y de bajo coste computacional, permite determinar los momentos dipolares y obtener las geometrías de los confórmeros de menor energía. Sin embargo, no permite calcular las propiedades electrónicas. Su uso se extiende desde sistemas pequeños a sistemas grandes, tales como enzimas, así como para sistemas o procesos que no impliquen una ruptura o formación de enlaces.^{12,18}

4.2.2 MÉTODOS AB INITIO

Estos métodos abordan los sistemas basándose en la mecánica cuántica, resolviendo la ecuación de Schrödinger sin asumir parámetros externos. Se evalúan las integrales del Hamiltoniano empleando exclusivamente los valores de constantes universales, sin usar ningún tipo de información experimental. Utiliza pocas aproximaciones.

Se tratan de métodos útiles para un amplio rango de sistemas, capaz de calcular los estados de transición y los estados excitados. Proporcionan datos muy precisos, sin embargo, resultan inviables para sistemas de gran tamaño y además son computacionalmente caros.

Se clasifican en:

- ✚ Métodos Hartree-Fock (HF): se considera a la repulsión interelectrónica como un promedio
- ✚ Métodos post-HF: incluyen la correlación electrónica haciendo uso de procedimientos variacionales (CI), perturbativos (MP) y coupled clusters (CC)

En la práctica, el empleo de la metodología ab initio, se traduce en el uso del hamiltoniano electrónico dentro de la aproximación de Born-Oppenheimer, y una vez se sabe la función de onda aproximada, junto con la base específica, no se llevan a cabo más aproximaciones significativas. En particular se consideran explícitamente todos los electrones de la molécula.

4.2.2.1 Método Hartree-Fock (HF) o SCF (campo autoconsistente)

El método Hartree-Fock (HF), conocido también como el método del campo autoconsistente (SCF), considera que cada electrón se mueve en un campo eléctrico promedio generado por el resto de los electrones.

Se basa en solucionar la ecuación de Schrödinger electrónica:

$$\hat{H}_e \Psi_e = E_e \Psi_e$$

El hamiltoniano electrónico se puede dividir en una parte monoeléctronica, que incluye la energía cinética del electrón y la energía potencial de atracción de todos los núcleos de la molécula, y otra bielectrónica:

$$\hat{H}_{elec} = \underbrace{-\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_A \frac{Z_A}{r_{iA}}}_{\text{Parte monoeléctronica}} + \underbrace{\sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}}}_{\text{Parte bielectrónica}}$$
$$\hat{H}_{elec} = \sum_i \hat{h}_{ii} + \hat{V}_{ee}$$

La idea básica del método es que, dado que no se puede calcular de manera exacta el término bielectrónico, se va a considerar la interacción promediada para cada electrón con el resto de electrones, suponiendo una distribución de carga inicial, que irá mejorando de manera iterativa. De este modo seremos capaces de resolver la ecuación de Schrödinger electrónica y obtener el conjunto de las funciones de onda cada una con su energía.

Por lo tanto, los pasos en un cálculo de Hartree-Fock comienzan una suposición inicial de los coeficientes orbitales. De modo que:

En primer lugar, se eligen unas funciones de base iniciales y se realiza una combinación lineal de estas, obteniéndose así una función de onda de prueba que se introduce en la ecuación de Schrödinger. Estas funciones de onda de prueba forman el determinante de Slater.

A continuación, se definen los operadores mecanocuánticos, denominados operadores de Fock, utilizando las funciones de prueba y son esenciales para obtener la energía del sistema.

Después se aplica un método variacional que permite minimizar la expresión de la energía del sistema con respecto a la función de prueba. De este modo se obtienen las ecuaciones de Roothaan y mediante su resolución se obtiene una nuevas energías y funciones de onda. Por último, se construye un nuevo sistema de ecuaciones de Roothaan a partir de esta nueva función de onda obtenida y se resuelve obteniéndose una nueva función de onda con otra energía distinta asociada. Si el valor de la energía de esta nueva función difiere de las obtenida en la etapa anterior, se construye de nuevo un sistema de Ecuaciones de Roothaan y se resuelve. Este proceso se repite hasta cumplir la condición de convergencia, hasta que se logre obtener una función de onda con su energía que apenas difiera de los resultados de la etapa anterior, se dice entonces que se ha alcanzado la autoconsciente o autoconherencia.²¹

Una de las principales ventajas que presenta este método es la obtención de ecuaciones simples monoeléctricas. Cada una de estas ecuaciones se resuelve, dando lugar a una sola función de onda del electrón, denomina orbital, y una única energía, la energía orbital. El orbital describe el comportamiento de un electrón en el campo neto del resto de los electrones.

La segunda aproximación que tiene lugar en los cálculos de HF se debe a la necesidad de expresar la función de onda como una función matemática. Las funciones de base se multiplican por una función angular dotando así al orbital de simetría. A continuación, se combinan estos orbitales en un determinante, el determinante de Slater, satisfaciéndose así el principio de Pauli.

El método de Hartree-Fock tiene una serie de limitaciones; la principal surge al no tener en cuenta la correlación electrónica. Asimismo, se trata de un método iterativo, lo que hace necesarias varias etapas de cálculo. El número de etapas está directamente relacionado con el conjunto de bases empleado, de modo que la elección de la base de función supone un factor crítico en el cálculo. Si las funciones difieren bastante de la real, el cálculo puede tardar mucho en alcanzar la convergencia, puede incluso no alcanzarla.

Es por ello que hay que definir la base que se va a usar y el número de ellas, en función al tipo de molécula a estudiar.^{12,18,22-25}

4.2.2.2 Métodos post Hartree Fock

Como se ha comentado anteriormente, la principal fuente de error del método HF proviene de no tener en cuenta de manera explícita las interacciones entre electrones (correlación electrónica). Para solventarlo se han desarrollado distintos métodos que incorporan la correlación electrónica.

Interacción de Configuraciones (CI)

Se trata de un método variacional en el que se expresa la función de onda como combinación de la función de onda HF y las correspondientes a los estados excitados.

Este tipo de cálculos nos permiten tener una descripción cualitativamente correcta de la mayoría de los procesos disociativos y/o reactivos que se estudian, pero presenta un pequeño inconveniente y es su elevado coste computacional.

Los cálculos de interacción de configuraciones se clasifican en función del número de excitaciones empleados en la realización del determinante.

Las funciones de onda de los estados excitados son obtenidas por excitación de los electrones pasando a ocupar los orbitales vacíos en el estado fundamental. De manera que pueden tenerse desde simples excitaciones hasta cuádruples excitaciones

Un cálculo en el que se consideren todas las posibles excitaciones del sistema, se denomina full CI. Sin embargo, no es habitual su uso ya que tiene un elevado coste computacional. Esto se debe en gran medida a que, al aumentar el conjunto de bases, la convergencia hacia un valor óptimo de energía suele ser lenta. Por este motivo se suelen realizar dos aproximaciones: truncar ese conjunto de bases, o lo que es lo mismo, el número de espín-orbital, y truncar el número de excitaciones consideradas^{23,26}

Método Coupled-Cluster

En el método de cluster acoplado también se consigue la función de onda considerando las excitaciones de una función de partida. Pero en este método la función utilizada es exponencial, en vez de lineal. Esto da lugar a una ventaja y es que la convergencia no es tan lenta como el procedimiento CI.

El estado electrónico CC está constituido por una combinación lineal de configuraciones excitadas, donde el peso de cada configuración está determinado por la combinación de probabilidades de existencia de todos los mecanismos que conducen a una determinada excitación.

De modo que se define un operador (generador de excitaciones) y, al igual que en el método anterior, al truncar estas series se obtienen los distintos niveles de aproximación.

La ventaja de este método con respecto de CI está en que al truncar el operador CC, se conserva la consistencia de tamaño, lo cual se debe a la posible aparición en este método de excitaciones triples, cuádruples, etc, obtenidas como producto de las excitaciones simples y dobles. Asimismo, la función de onda CC difiere de CI se diferencia en la combinación lineal de configuraciones excitadas, ya que la probabilidad de cada configuración excitada en la función de onda CI se evalúa por separado, es decir, individualmente.^{23,26}

Teoría de la perturbación Møller-Plesset

La teoría de perturbaciones proporciona una manera distinta de obtener la función de onda electrónica basada en el desarrollo de la energía y la función de onda para cada orden de perturbación. La correlación electrónica se trata como una perturbación sobre la función HF, es decir la función de onda estará formada por la función de onda sin perturbar, más unas correcciones desde primer orden hasta quinto orden (MP2, MP3, MP4 y MP5), e igual ocurre en la energía.

De modo que las funciones de onda y energías se obtienen como series que incorporan las correlaciones de orden n . Truncando estas expansiones se obtienen los diferentes niveles de aproximación de perturbaciones.

Se trata de un método usualmente utilizado ya que su coste computacional es menor que en los anteriores. Sin embargo, tienen un pequeño inconveniente, al no tratarse de un método variacional, su resultado no está garantizado.

Además, presenta una relevante limitación, y que es que para lograr resultados fiables la perturbación debe ser pequeña. Esto quiere decir que la función cero ($n=0$) ha de ser una buena aproximación de la función real.^{23,26}

4.3 METODOS SEMIEMPIRICOS

Este método facilita el cálculo de la ecuación de Schrödinger. Se permite despreciar o simplificar algunas de las integrales que componen los términos del Hamiltoniano. Hace uso de datos experimentales, o bien datos ab initio y múltiples aproximaciones. Atendiendo a las aproximaciones que empleen tendrán una menor o mayor calidad.

Al igual que la metodología ab initio es capaz de calcular estados de transición y estados excitados. Pero presenta una clara ventaja con respecto a esta y es la menor demanda de capacidad computacional, que se ve reflejada directamente en su inferior coste.

Una de las aproximaciones más conocidas es la aproximación de recubrimiento diferencial nulo ZDO (Zero Differential Overlap). Esta considera los orbitales s y p en conjunto. Son simples y rápidos, y proporcionan resultados de fácil interpretación. No obstante, tienen un inconveniente, no es adecuado para problemas donde el spin sea relevante.

Los métodos semiempíricos son utilizados para el estudio de sistemas de tamaño intermedio y/o sistemas que involucran transiciones electrónicas. Una de sus principales desventajas es la fiabilidad, debido al gran número de aproximaciones esta es menor que para los métodos ab initio.²⁷⁻²⁹

4.4 TEORIA FUNCIONAL DE LA DENSIDAD DFT

Los métodos DFT se fundamentan en el teorema Hohenberg-Kohn, que establecen que para el estado electrónico fundamental de un sistema la energía (E) depende de la densidad electrónica (ρ) y, por lo tanto, puede calcularse como un funcional de la densidad de electrones:

$$E(\rho) = T(\rho) + E_{en}(\rho) + E_{ee}(\rho)$$

Donde el término $T(\rho)$ corresponde a la energía cinética, $E_{en}(\rho)$ a la energía de interacción electrón-núcleo y $E_{ee}(\rho)$ a la energía de interacción electrón-electrón.

Sin embargo, este teorema no era del todo correcto, dado que la densidad electrónica en un sistema de $2N$ electrones que no interactúan entre sí, debía coincidir con la densidad electrónica que presente un sistema real, en el cual sí que hay interacciones.

No fue hasta tiempo después, cuando Kohn y Sham tuvieron en cuenta dicha idea, pudiéndose reescribir la ecuación (ec anterior) de la siguiente manera:

$$E(\rho) = T_{aprox}(\rho) + E_{en}(\rho) + J(\rho) + E_{xc}(\rho)$$

En la que el término $T_{aprox}(\rho)$ hace referencia a una aproximación de la energía cinética real, $J(\rho)$ es la energía de interacción de Coulomb entre electrones y $E_{xc}(\rho)$ es el término de correlación e intercambio.

Su resolución se lleva a cabo de manera análoga al método HF: se busca el conjunto de orbitales que minimicen la energía con la condición de que sean ortogonales entre ellos, y, posteriormente, se obtiene las ecuaciones de Kohn-Sham.

La clave del método DFT reside en la búsqueda de las expresiones apropiadas para el término $E_{xc}(\rho)$, que a su vez se subdivide en un término de intercambio y otro de correlación. Por ello, se han desarrollado diferentes funcionales basados en las distintas aproximaciones que se han llevado a cabo para la estimación de este término:

- Aproximación de densidad local (LDA): En esta aproximación se considera que el funcional solo depende de la densidad un gas uniforme de electrones.

- Aproximación de gradiente generalizado (GGA): En esta aproximación se incorpora a la expresión de energía una dependencia con la densidad electrónica (ρ) y con el módulo del gradiente de dicha densidad electrónica ($|\nabla\rho|$)

- Funcionales híbridos: El empleo de funcionales híbridos implica la incorporación de la energía de intercambio del método HF a la energía.

El empleo de funcionales híbridos junto con otros funcionales, permite mejorar los resultados HF, pero a un menor coste computacional. Es por esta ventaja que la teoría de DFT es una de las técnicas más usadas para cálculo de estructura molecular.^{18,29,30}

4.5 FUNCIONES DE BASE

Como se ha mencionado anteriormente el conjunto de funciones elegidas es crucial a la hora de obtener de una resolución óptima del método. Esta elección se basa en dos características: tipo de función elegir y cuántas funciones usar.

4.5.1 TIPOS DE BASES

Los orbitales moleculares se describen como combinaciones lineales de un conjunto de funciones orbitales atómicas (OM-CLOA)

Un orbital molecular se define:

$$\phi_i = \sum_{\mu=1}^N C_{\mu i} \chi_{\mu}$$

Que puede expresarse como:

$$\chi = N Y(\theta, \gamma) R(r)$$

En la que N es una constante de normalización, $Y(\theta, \gamma)$ la parte angular y $R(r)$ la función radial.

La función angular se describe mediante los armónicos esféricos para todos los orbitales. En cambio, para la función radial hay dos tipos de orbitales: Orbitales Tipo Slater (STO) y Orbitales Tipo Gaussiano (GTO).

Los orbitales de tipo Slater, STO (Slater Type Orbitals), están definidos por:

$$\phi_{nlm_l}^{STO} = N_{\zeta} r^{n-1} e^{-\zeta r} \phi_l^{m_l}$$

Siendo ζ un parámetro variacional y N_{ζ} la constante de normalización.

Los orbitales de tipo gaussiano, GTO (Gaussian Type Orbitals), están definidos por:

$$\phi_{nlm_l}^{GTO} = N_{\alpha} r^{n-1} e^{-\alpha r^2} \phi_l^{m_l}$$

Siendo α es un parámetro variacional y N_{α} es la constante de normalización.

Un orbital Slater difiere de un orbital hidrogenoide en el término r . Se reemplaza el término polinómico en r por una única potencia de r , manteniéndose el término exponencial. Por otra parte, un orbital gaussiano y un orbital Slater difieren en la forma de la función exponencial.

En el caso de los orbitales GTO y STO, ambos, presentan una característica común y es su no ortogonalidad. Sin embargo, la resolución de las integrales bielectrónica es más sencilla cuando se trata de orbitales tipo gaussiano. No obstante, los orbitales GTO presentan claras deficiencias en cuanto a su comportamiento asintótico y cerca del origen.

Esto se debe a que mientras que en los orbitales de tipo Slater en el caso del orbital 1s del átomo de hidrogeno coincide exactamente con el orbital hidrogenoide, en el caso de los orbitales de tipo gaussiano 1s para el átomo de hidrógeno no coincide.

Se inserta, a continuación, la Figura 7 en la que se puede apreciar lo mencionado.

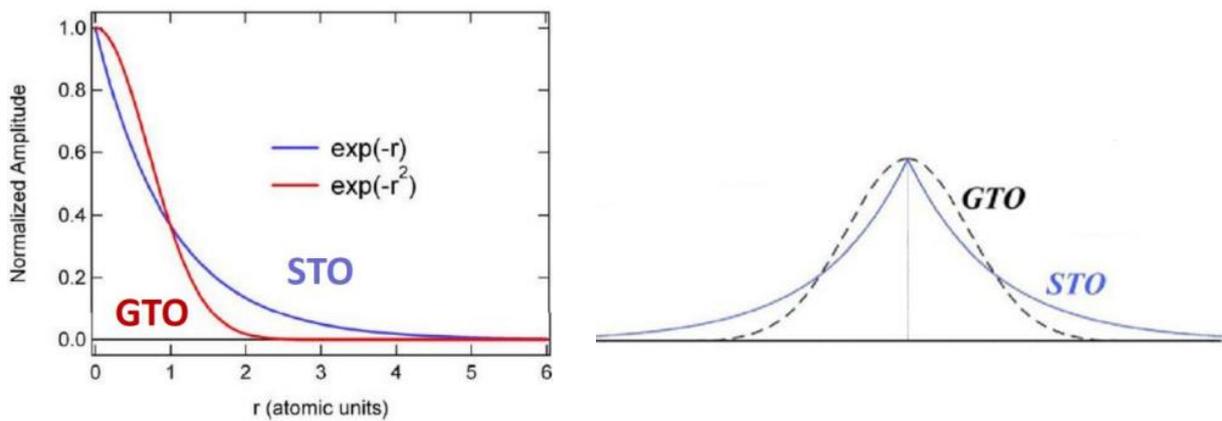


Figura 7. Descripción gráfica de las funciones GTO y STO (a) y de su función de distribución radial (b)

A la vista de la pobre representación que supone el uso de una única función gaussiana, se emplean los denominados orbitales atómicos contractos (CGTO), que son combinaciones lineales de las mismas con diferentes exponentes, conocidas como funciones primitivas.

$$\phi^{CGTO} = \sum_{p=1}^L d_p g_p^{GTO}$$

Los coeficientes de la combinación lineal no son parámetros variacionales, sino que se determinan sus valores para cálculos atómicos y se mantienen fijos para los cálculos moleculares.

Cuantas más funciones participen en la contracción, más similar al orbital de Slater será la función obtenida y por tanto mejor será el resultado. Aunque sí que es verdad que el uso de orbitales CGTO implica un mayor número de integrales a evaluar, este cálculo es bastante rápido, siendo su uso más eficiente que otro tipo de funciones. ^{31,14,28,32}

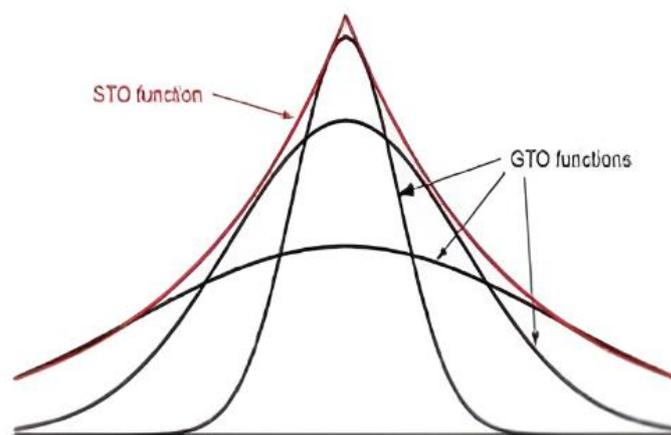


Figura 8. Aproximación de varios orbitales GTO a un orbital STO.

4.5.2 NÚMEROS DE BASES

Una vez elegido el tipo de función de base a utilizar, debe establecerse el número de las mismas a usar. Este número de funciones será proporcional al coste computacional, siendo más preciso el cálculo cuantas más bases se empleen, pero mayor el coste computacional.

La aproximación más simple, denominada base mínima, es aquella en la que cada orbital atómico está descrito por un STO. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, esto no da buenos resultados. Por lo que se debe aumentar el número de funciones primitivas empleadas en la descripción de cada orbital atómico, utilizando para ello bases extendidas.

Así pues, dependiendo de las funciones de base que se combinen para describir el orbital atómico hay bases doble- ζ (doble-Zeta), cuando se describe cada orbital atómico con una combinación de dos funciones de base que difieren en el término exponencial; triple- ζ (triple-Zeta), si se utiliza una combinación de 3 funciones de base; y así sucesivamente con el número de funciones de base que se combine.

Estas funciones de base adicionales se eligen de manera específica, adaptándose mejor a la forma y el comportamiento del orbital que estamos tratando de describir. Al combinar varias de estas funciones de base, podemos obtener una representación aún más detallada y precisa de cómo se distribuyen los electrones en un átomo o molécula. En resumen, se trata de utilizar un conjunto más grande y específico de funciones de base para capturar con mayor precisión la estructura de los orbitales.

En una molécula, los orbitales atómicos, al estar en el entorno de otros átomos, se distorsionan, y, en consecuencia, su distribución de carga no se encuentra centrada en el átomo, es decir, existe una cierta polarización en la distribución de carga. Para tener en cuenta este efecto, los cálculos incluyen funciones de base que representan orbitales desocupados en el estado fundamental, llamadas funciones de polarización¹.

¹ orbitales con un número cuántico orbital mayor que el orbital de valencia

Hay veces en las que para algunas moléculas es de gran interés conocer su densidad electrónica a largas distancias del núcleo. Para ello, se añade a la base funciones difusas², que son funciones descritas por orbitales GTO de tipo s y p, pero con exponentes menores.

Ninguna de estas posibles extensiones de las bases es excluyente, así que se puede tener una base de funciones con funciones de polarización y funciones difusas simultáneamente.³³

4.5.3 MÉTODOS Y FUNCIONES DE BASES UTILIZADOS

Se utilizó el programa Gaussian para la optimización de la geometría, aplicando uno de los funcionales híbridos DFT más utilizado en cuanto a moléculas orgánicas se trata, el B3LYP. El funcional B3LYP³⁴ (Becke Three Parameter Hybrid Functional) es un funcional híbrido que combina una expresión para la energía de intercambio del método Hartree-Fock con una expresión para la energía de correlación que mezcla el funcional VWN y el funcional LYP (Lee, Yang y Parr)³⁵. Sin embargo, este funcional no describe las fuerzas de dispersión, por lo que se complementa con la corrección semiempírica GD3³⁶ y el factor de "dumping" de Becke-Johnson (BJ).

Por otro lado, se aplicó la base 6-311++G (d, p). Se trata de un base de Pople en la que los orbitales internos son descritos como una combinación de 6 funciones gaussianas primitivas y los orbitales de valencia se encuentran desdoblados, es decir, cada orbital es triple- ζ , la parte más interna es descrita con una combinación de 3 GTO primitivas, mientras que la parte más externa con una GTO. Los dos símbolos "+" indican la incorporación de funciones difusas "s" y "p" a los átomos más grandes, como son el carbono (C), el oxígeno (O) y el nitrógeno (N), y solamente funciones difusas "s" a los átomos de hidrógeno (H). EL término (d,p) hace referencia a una función de polarización de para los átomos pesados y una función de polarización p para los átomos de Hidrógeno.³⁷

4.6 MÉTODO DE BÚSQUEDA DE CONFORMEROS CREST

La química computacional ha ganado popularidad en las últimas décadas debido a los avances en los métodos de teoría funcional de la densidad (DFT), siendo útil en distintos campos de la química. Uno de sus principales usos es la búsqueda conformacional.

Es de vital importancia conocer las conformaciones de una molécula para entender sus propiedades. Para resolver el desafío de encontrar los conformeros de moléculas biológicas se han desarrollado diferentes métodos. Uno de estos métodos se basa en algoritmos que intentan crear estructuras moleculares a partir de datos estructurales previos. Asimismo, las conformaciones también pueden generarse a partir de cálculos mecanocuánticos, los cuales no requieren reglas especiales y determinan la estructura molecular a través del análisis de la SEP.

² Orbitales con un número cuántico orbital igual al orbital de valencia

El paquete CREST¹ (Conformer-Rotamer Ensemble Sampling Tool) es un programa de cálculo que utiliza un nuevo método para generar las diferentes conformaciones de una molécula. Este método se basa en muestras semiempíricas que ofrecen resultados precisos y razonables para todas las sustancias químicas. El programa es especialmente útil para generar diferentes conformaciones de una molécula utilizando el algoritmo iMTD-GC (Improved Moments Transition State Theory with the G Conductor). También puede ser utilizado para estudiar agregados con enlaces no covalentes y para identificar los distintos sitios de protonación de una molécula.

4.6.1 Identificación de confórmeros

Los confórmeros son estereoisómeros de una molécula que se diferencian en su forma tridimensional. Esto se debe a que, aunque su estructura covalente es la misma, su posición relativa en el espacio varía. Cada uno de ellos tiene una energía potencial mínima diferente, lo que significa que uno puede ser más estable que el otro.

Es crucial diferenciar entre estructuras idénticas para así evitar el doble conteo. La distinción se puede hacer mediante estructuras tridimensionales y energías de los isómeros, puesto que cada uno de los confórmeros se caracteriza por su mínimo en la superficie de energía potencial. Aunque los parámetros estructurales son útiles para comparar, la información estructural siempre debe combinarse con la energía para la correcta identificación de las diferentes conformaciones, pues, los parámetros estructurales no proporcionan ninguna información sobre si la estructura está en la geometría de equilibrio o si es un estado transitorio de mayor energía.

4.6.2 Algoritmo

La generación de conformaciones moleculares mediante la rotación alrededor de ángulos diedros no es una opción práctica para moléculas grandes y flexibles, y, además, requiere de una definición manual previa de las coordenadas conformacionales. Para abordar este problema, se ha propuesto un método basado en la simulación metadinámica (MDT). La energía asociada a las fuerzas atómicas se expresa mediante un potencial Gaussiano:

$$V_{bias} = \sum_i^n k_i \exp(-\alpha_i \Delta_i^2)$$

Siendo k_i la fuerza de empuje, α_i el parámetro que determina la forma de los potenciales y Δ_i^2 las variables colectivas.

De manera, que esta expresión de energía genera fuerzas a nivel atómico que son incluidas como fuerzas adicionales en las simulaciones MTD.

La generación de conformaciones se lleva a cabo a nivel GFNn-xTB (Geometries, Frequencies and Noncovalent interactions extended Tight-Binding) dentro del algoritmo iMTD-GC. El enfoque se basa en métodos semiempíricos y proporciona cálculos rápidos y robustos.¹

5. RESULTADOS

5.1 PROCEDIMIENTO

En primer lugar, se empleó el programa CREST para realizar una búsqueda conformacional de la molécula de amoxicilina³, encontrándose un total de 85 conformeros. Seguidamente, con Gaussian16, se llevó a cabo su optimización con el funcional híbrido de correlación de intercambio B3LYP con la corrección empírica de dispersión GD3-BJ junto con el conjunto de bases estándar 6-311++G (d, p).

Se obtuvo la energía libre de Gibbs de cada conformero, así como sus constantes de rotación y sus componentes del momento dipolar, en MHz y Debyes respectivamente. Se realizó una tabla en Excel en la que se recogían todos estos parámetros, en ella se expresó la energía relativa respecto a la del conformero más estable (en cm^{-1}).

Durante el proceso de optimización, se encontró que algunos conformeros convergían en la misma estructura, lo que significa que representaban el mismo conformero. De modo que se procedió a eliminar dichas estructuras duplicadas, dejando un total de 54 conformeros.

Con objeto de comprobar que los conformeros obtenidos son mínimos de la SEP se hizo un cálculo de frecuencias dentro de la aproximación armónica que además nos proporciona datos termodinámicos relevantes como la energía de Gibbs necesaria para predecir la población relativa de los distintos conformeros. En esta memoria se dan los detalles para los 16 conformeros de menor energía ($<800 \text{ cm}^{-1}$).

Por último, haciendo uso del paquete Multiwfn³⁸ se pudieron visualizar las interacciones intramoleculares tales como enlaces de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals que actúan en los diferentes conformeros seleccionados.

5.2 ETIQUETADO DE CONFORMEROS

Es necesario describir la nomenclatura utilizada para los diferentes conformeros antes de presentar los resultados y su correspondiente análisis. Se ha considerado por una parte el 2-amino-2-(4-hidroxifenil) acetamido (parte roja) y el biciclo (parte azul) como se muestra en la siguiente imagen:

³ ácido (2S,5R,6R)-6-[(2R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil) acetamido]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0] heptano-2-carboxílico

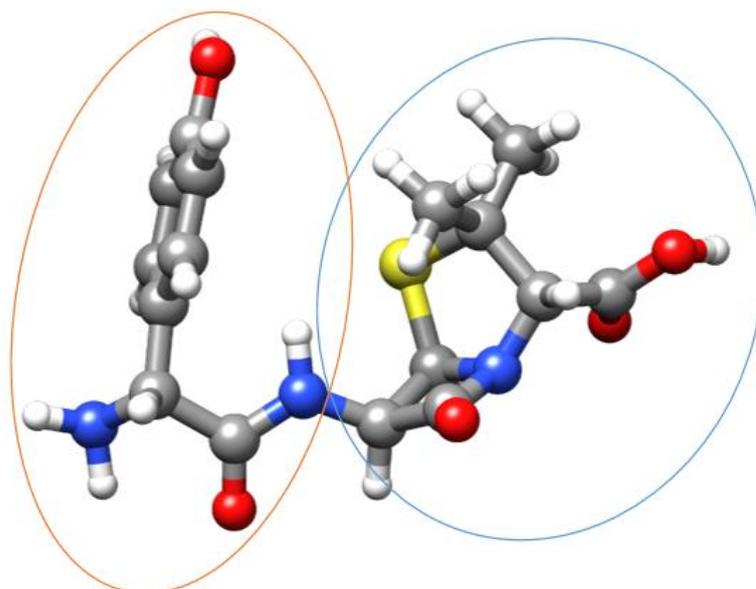


Figura 9. Molécula de amoxicilina

En cuanto a la variación de la 2-amino-2-(4-hidroxifenil) acetamido se han realizado las proyecciones de Newman correspondientes, considerándose el grupo hidroxilo como R:

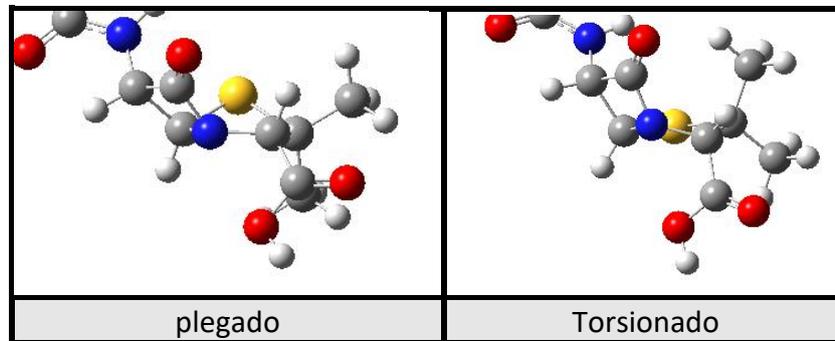
Tabla 1. Proyecciones de Newman

Anti (R)	Anti (S)	Gauche (R) g α	Gauche (S) G β
Gauche (R) g β	Gauche (R) G β	Gauche (S) G α	

Para llevar a cabo la nomenclatura de las proyecciones de Newman se han considerado la posición del grupo R con respecto a la del O del enlace C=O. Se ha respetado S en sentido de las agujas de reloj y R en sentido anti horario. Por otra parte, G y g hacen referencia a la posición del grupo R, siendo G cuando R se encuentra arriba y g cuando R se encuentre abajo. Las letras α y β indican el grupo que se encuentra en la misma posición que el O del enlace C=O, siendo α cuando este grupo sea la amina y β cuando el grupo que ocupa esa posición es el H.

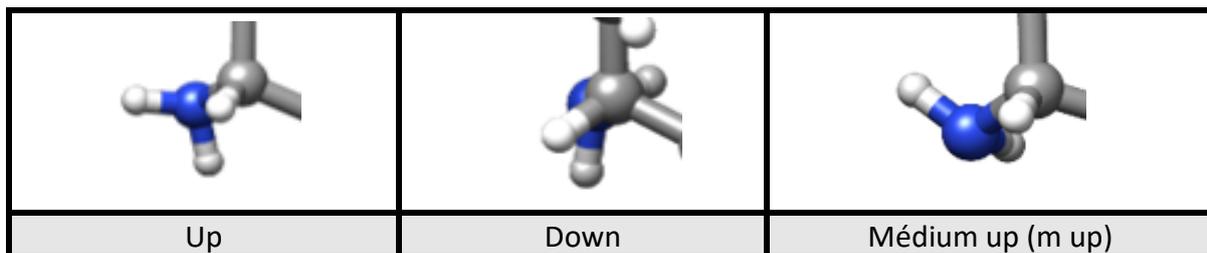
En cuanto a los anillos de cuatro y cinco átomos (Círculo azul) se encuentran dos orientaciones distintas; plegado cuando un metilo se orienta hacia arriba y el otro hacia abajo, y Torsionado cuando ambos metilos se orientan hacia arriba.

Tabla 2. Nomenclatura del biciclo



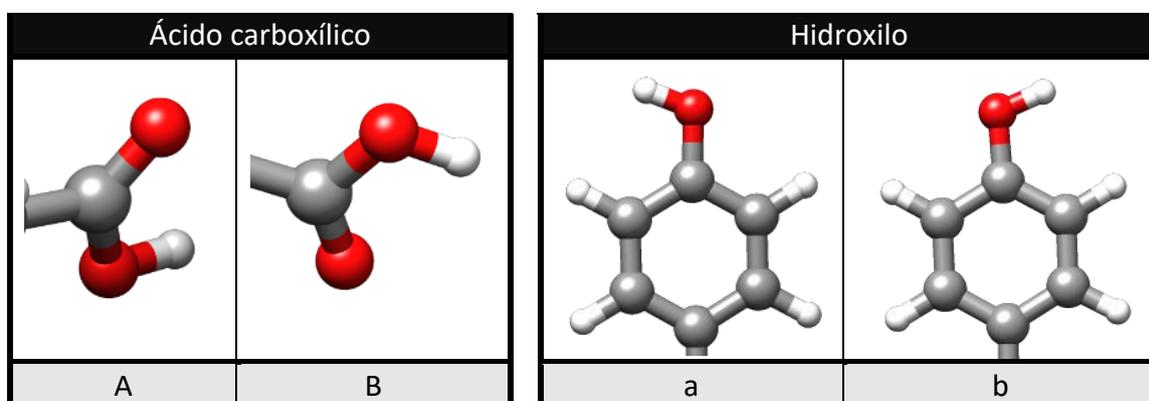
Los hidrógenos de la amina primaria pueden estar orientados de dos formas etiquetado como up o Down:

Tabla 3. Nomenclatura de la amina primaria



Por otro lado, el grupo hidroxilo y el ácido carboxílico pueden estar orientados de dos formas etiquetado como a o b (hidroxilo) y A o B (grupo ácido):

Tabla 4. Posible nomenclatura de los grupos hidroxilo y COOH



A continuación se inserta en la **Tabla 5** en la que se recoge el etiquetado final de los conformeros:

Tabla 5. Nomenclatura de conformeros

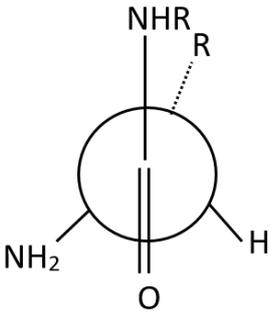
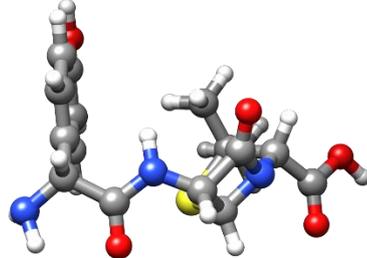
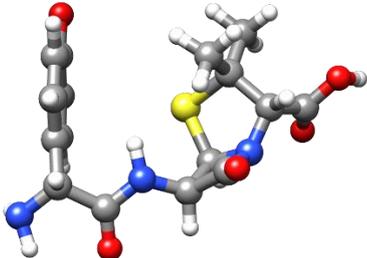
<p>Los conformeros 9 y 10 tienen la misma proyección de Newman: Anti (S). Se diferencian en la posición de los ciclos, así como en la orientación del grupo OH del hidroxilo.</p> 	
<p>Conformero 9 Anti (S) plegado aB up</p>	
<p>Conformero 10 Anti (S) torsionado bB up</p>	

Tabla 5. Nomenclatura de conformeros

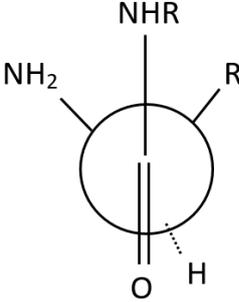
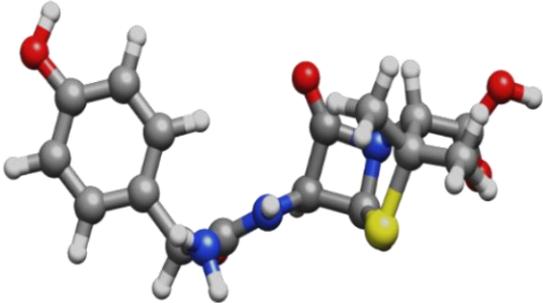
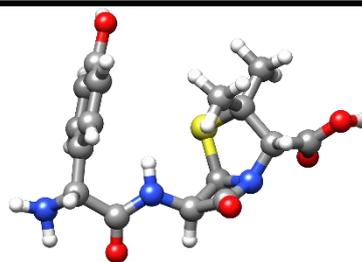
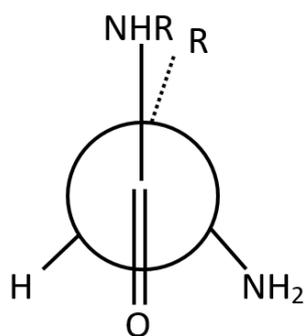
<p>El conformero 5 tiene la siguiente proyección de Newman: Gauche (S) G β.</p> 	
<p>Conformero 5 Gauche (S) G β torsionado bB Down</p>	

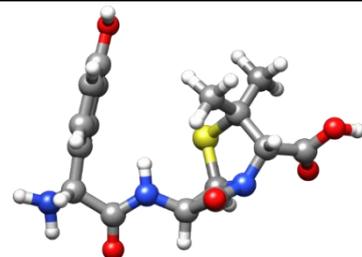
Tabla 5. Nomenclatura de conforméromos

Los conforméromos 1, 2, 3 y 13 tienen la misma proyección de Newman: **Anti (R)**. El conforméromos 1 se diferencia del resto en la orientación del grupo OH del hidroxilo. El conforméromos 3 se diferencia del resto en la orientación del grupo COOH. Los conforméromos 2 y 13 se diferencian en la orientación de los H de la amina primaria.



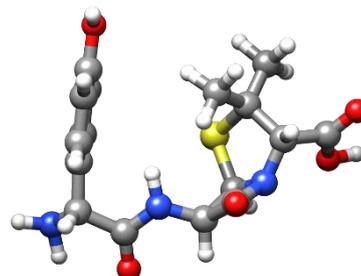
Conforméromos 1

Anti (R) torsionado bB up



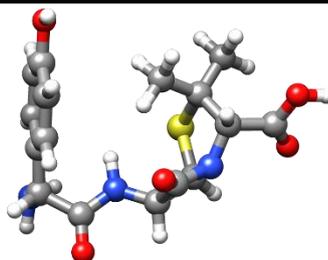
Conforméromos 2

Anti (R) torsionado aB up



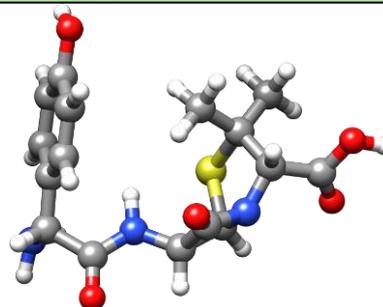
Conforméromos 3

Anti (R) torsionado aA up



Conforméromos 13

Anti (R) torsionado bB Down

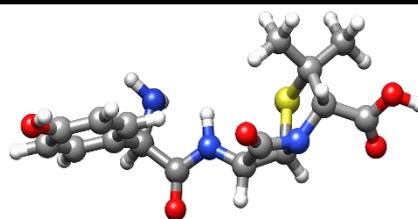
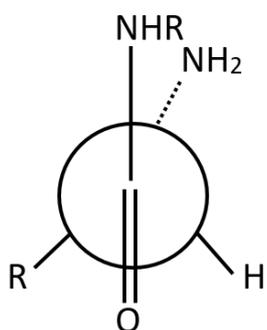


Conforméromos 15

Anti (R) torsionado aB Down

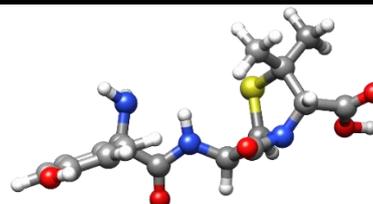
Tabla 5. Nomenclatura de conformeros

Los conformeros 4, 6, 8, 12 y 14 tienen la misma proyección de Newman: **Gauche (R) g α** . El conformero 4 se diferencia del resto en la orientación del grupo COOH. El resto de conformeros se diferencian en la orientación del Og del grupo y la orientación del biciclo.



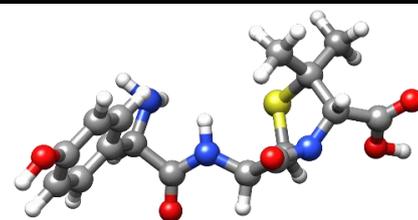
Conformero 4

Gauche (R) g α torsionado bB m up



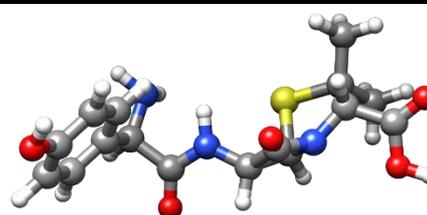
Conformero 6

Gauche (R) g α torsionado bA m up



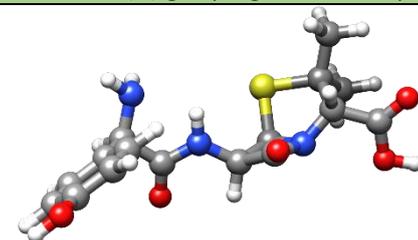
Conformero 8

Gauche (R) g α torsionado aA m up



Conformero 12

Gauche (R) g α plegada bB m up



Conformero 14

Gauche (R) g α plegada aB m up

Tabla 5. Nomenclatura de conforméros

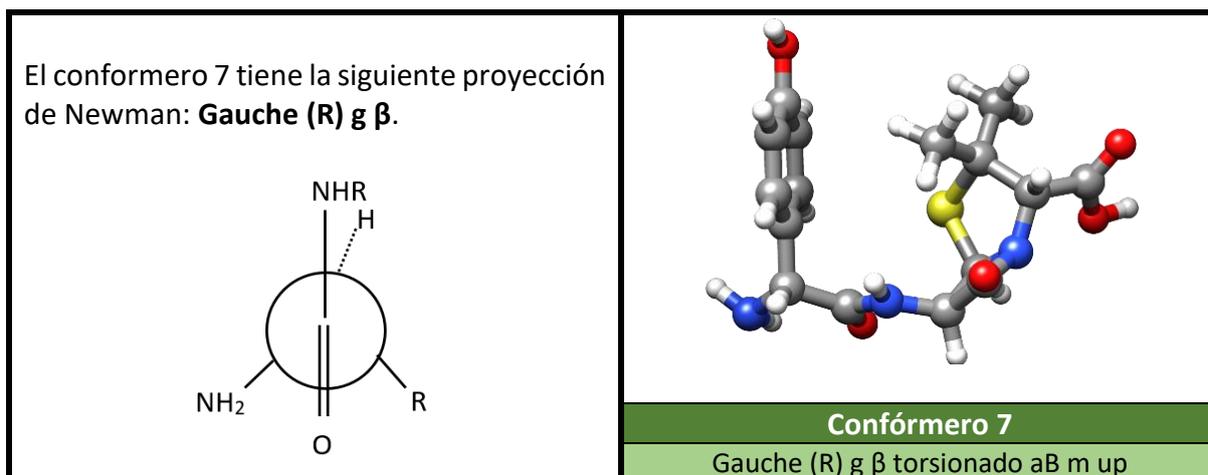


Tabla 5. Nomenclatura de conforméros

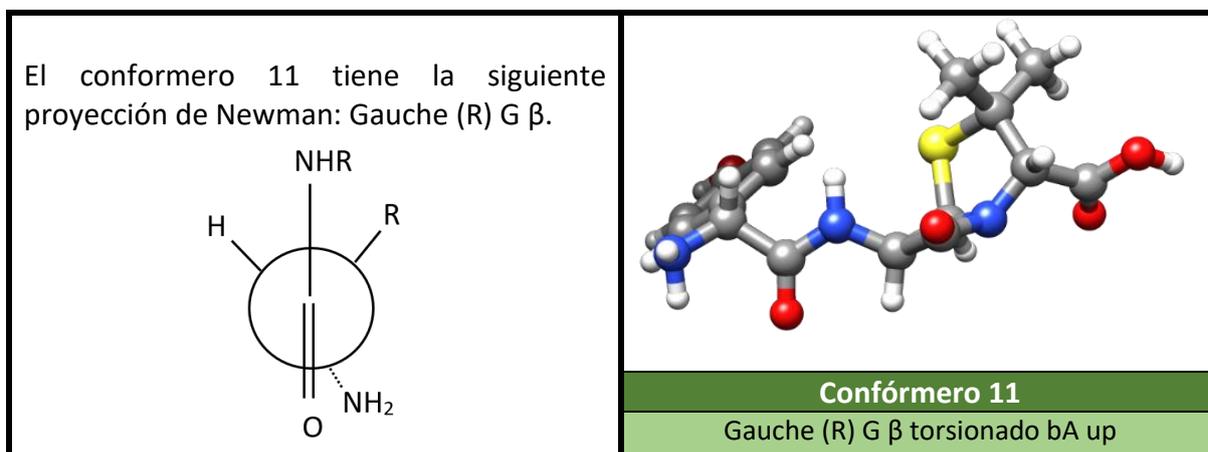
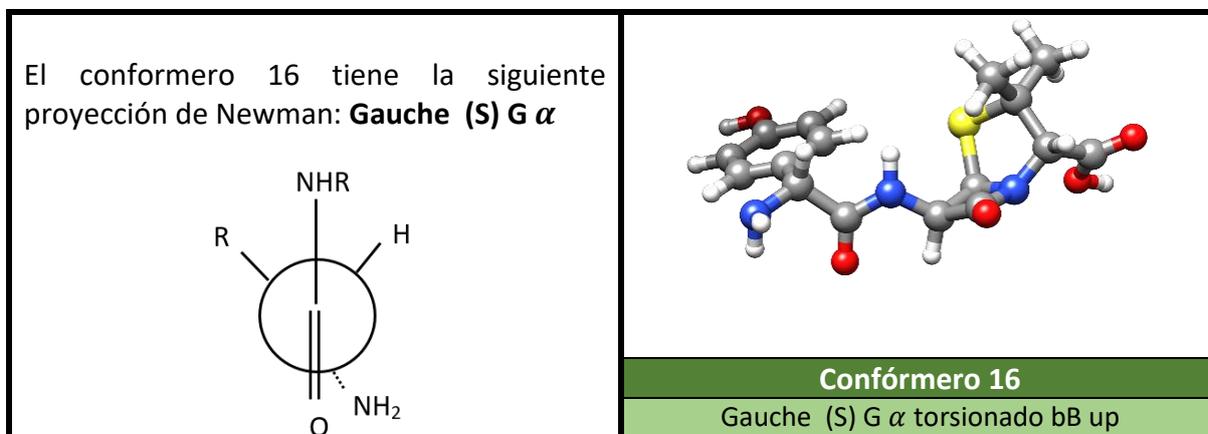


Tabla 5. Nomenclatura de conforméros



5.3 ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES INTRAMOLECULARES Y PUNTOS CRÍTICOS

Una vez determinada la nomenclatura de los conformeros, se procede a realizar su análisis energético.

En primer lugar, se verifica que los valores de las frecuencias de vibración son positivos. Esto nos garantiza la estabilidad de los conformeros.

La estabilidad de una molécula depende, entre otros factores, de las diversas interacciones que tienen lugar en su interior, tales como los puentes de hidrógeno o las repulsiones entre átomos. Para estudiar estas interacciones, se realizó en primer lugar un análisis NCI (Non-covalent Interaction) y, en segundo lugar, análisis QTAIM (Quantum Theory of Atoms in Molecules).

El análisis NCI utiliza la densidad electrónica en diferentes regiones de la molécula para identificar el tipo de fuerzas intramoleculares presentes. De esta manera, es más fácil visualizar cómo las diferentes fuerzas interactúan y afectan la estabilidad de la molécula. Las superficies coloreadas permiten identificar fácilmente el tipo de fuerza intramolecular presente; las interacciones de Van der Waals generalmente tienen poca densidad electrónica, mientras que las regiones correspondientes a efectos estéricos o interacciones de atracción tienen mayor densidad electrónica.

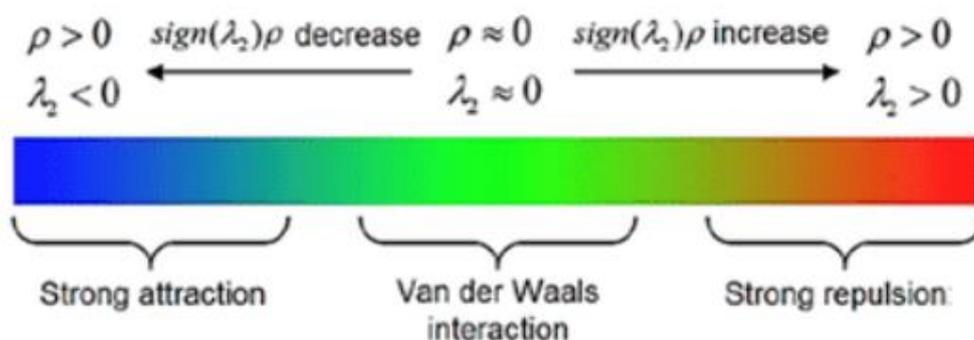


Figura 10 . Relación color-interacción³⁹

Las áreas de color azul representan atracciones fuertes como son las interacciones dipolo-dipolo o los enlaces de hidrógeno. Por otro lado, las áreas de color verde indican interacciones débiles, como son las de tipo Van der Waals. Las regiones de color rojo representan repulsiones fuertes, como los efectos estéricos dentro de un anillo. Estas representaciones visuales nos permiten identificar claramente las diferentes interacciones presentes en la molécula y su relación con la estabilidad y propiedades químicas de la misma.

Asimismo, a través de este método, se genera un gráfico de dispersión (ver **Figura 11**) en el que el eje X representa el producto de la densidad electrónica (ρ) por $\text{sign}(\lambda_2)$, mientras que el eje Y representa el gradiente de densidad reducida (RDG). Cada punto en este gráfico representa un punto en un espacio tridimensional.

Los puntos en los vértices del gráfico corresponden a los puntos críticos según la teoría AIM ("atoms in molecules"). Los picos a la izquierda indican interacciones atractivas, mientras que los puntos a la derecha representan interacciones repulsivas. Si trazamos una línea horizontal en el gráfico, los puntos que la atraviesen corresponden a las superficies generadas en el análisis NCI.⁴⁰

Por otro lado, el análisis **QTAIM**, basado en la teoría de Bader, nos permite identificar puntos críticos, que son aquellos en los que el gradiente de densidad electrónica es cero. Estos puntos críticos pueden ser de diferentes tipos: puntos críticos nucleares, entendiéndose estos como los puntos críticos que se dan en átomos pesados con la misma posición nuclear; puntos críticos de enlace, aquellos que se producen entre átomos atractivos; puntos críticos en el centro de los anillos, los cuales indican la existencia de orbitales antienlazantes; y finalmente, puntos críticos en el centro de una caja. De modo que estos puntos críticos son indicativos de las interacciones entre los átomos presentes.

El camino de enlace, también conocido como bond path, es la línea que representa la máxima densidad electrónica y conecta los núcleos de dos átomos enlazados. La colección de estos caminos de enlace se conoce como gráfico molecular.⁴¹

En las representaciones visuales, los puntos críticos se muestran como bolas amarillas y los caminos de enlace se representan como líneas naranjas. Estas características nos permiten comprender mejor la distribución de la densidad electrónica y la conexión entre los átomos en la molécula.

5.4 RESULTADOS OBTENIDOS

A continuación, se inserta una tabla (**tabla 1**)⁴ en la que se recogen los 16 confórmeros más estables obtenidos, en orden creciente de energía, así como sus parámetros rotacionales y energéticos como se ha mencionado con anterioridad:

⁴ Donde E es la energía relativa absoluta; Erel es la energía electrónica relativa al confórmero de menor energía; ΔE_{Gibbs} es la energía de Gibbs relativa al confórmero más estable medida; A, B y C son las constantes de rotación; μ_a , μ_b , μ_c y μ_t son los momentos dipolares. Las constantes cuadrupolo del átomo de Nitrógeno también se han calculado, pero no se han incluido en las tablas.

Tabla 6. Parámetros energéticos y rotacionales obtenidos con el método B3LYP-D3/6-311G++G(d, p) para los 16 conformeros más estables de la amoxicilina

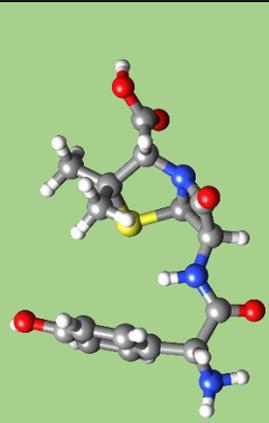
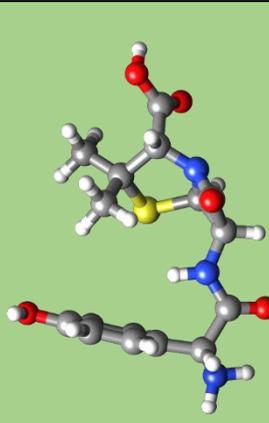
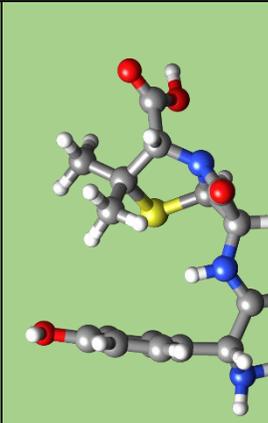
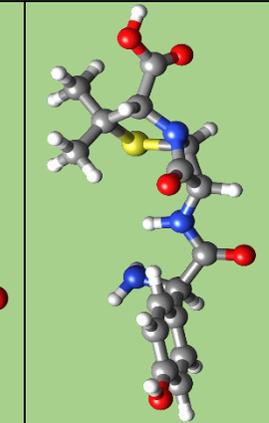
					
		Confórmero 1	Confórmero 2	Confórmero 3	Confórmero 4
ENERGÍA	E / Hartrees	-1560.18682	-1560.18624	-1560.18583	-1560.18532
	E_{rel} / cm^{-1}	0.00	129.16	218.40	330.48
	$\Delta E_{Gibbs} / \text{cm}^{-1}$	81.4	0.0	76.8	196.6
CTES DE ROTACIÓN	A / MHz	315.03	313.36	312.70	471.62
	B / MHz	158.35	157.91	158.71	94.18
	C / MHz	122.54	123.86	125.10	90.34
MTO DIPOLAR	μ_a / D	-1.12	0.86	-0.48	-2.97
	μ_b / D	-5.15	5.02	3.12	-1.07
	μ_c / D	-0.45	1.62	-0.14	-4.90
	μ_t / D	5.29	5.35	3.16	5.83

Tabla 6. Parámetros energéticos y rotacionales obtenidos con el método B3LYP-D3/6-311G++G(d, p) para los 16 conformeros más estables de la amoxicilina

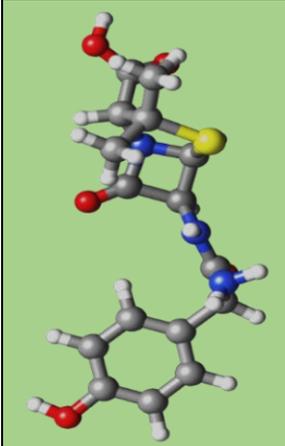
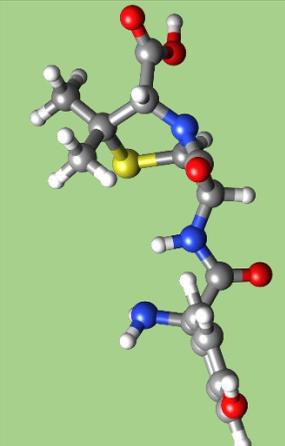
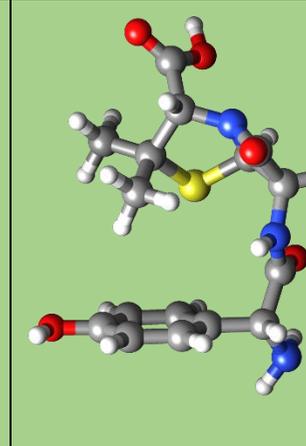
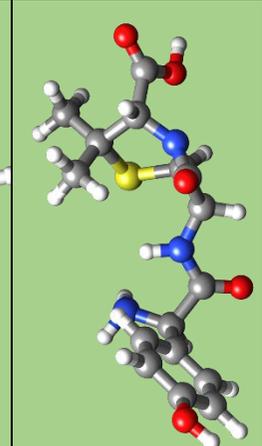
					
		Confórmero 5	Confórmero 6	Confórmero 7	Confórmero 8
ENERGÍA	E / Hartrees	-1560.18503	-1560.18484	-1560.18479	-1560.18454
	E_{rel} / cm^{-1}	393.72	435.70	445.42	501.50
	$\Delta E_{Gibbs} / \text{cm}^{-1}$	74.0	225.4	723.8	86.5
CTES DE ROTACIÓN	A / MHz	485.79	474.54	311.09	490.73
	B / MHz	91.93	94.02	168.73	91.65
	C / MHz	89.03	90.31	133.94	88.84
MTO DIPOLAR	μ_a / D	-1.18	-2.02	-0.60	-0.06
	μ_b / D	1.01	1.30	2.75	3.33
	μ_c / D	-4.15	-3.69	0.59	-2.77
	μ_t / D	4.43	4.40	2.88	4.33

Tabla 6. Parámetros energéticos y rotacionales obtenidos con el método B3LYP-D3/6-311G++G(d, p) para los 16 conformeros más estables de la amoxicilina

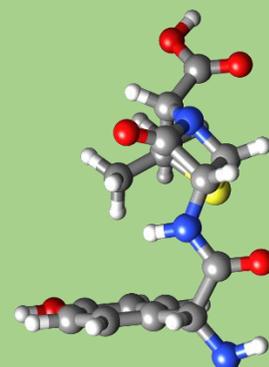
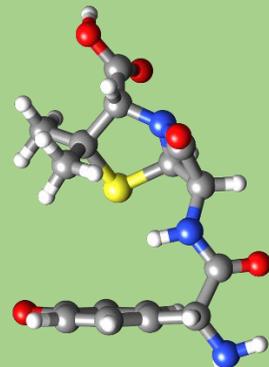
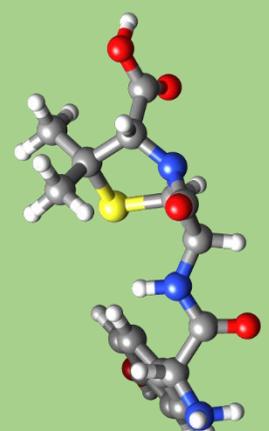
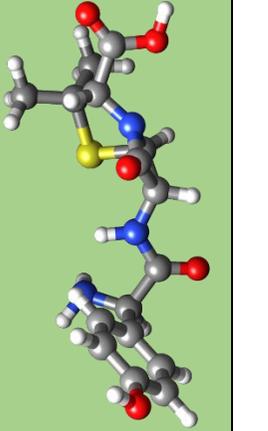
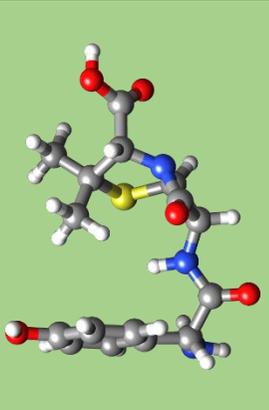
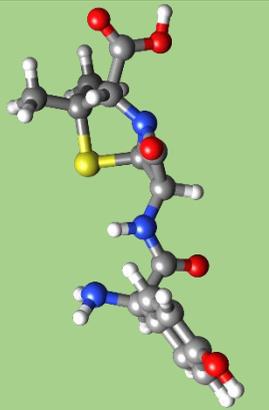
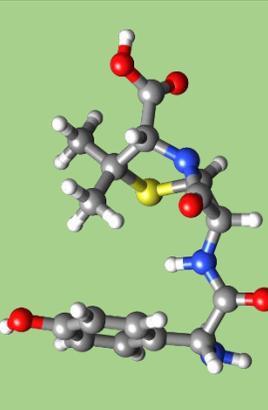
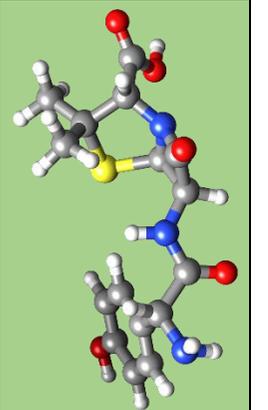
		 Confórmero 9	 Confórmero 10	 Confórmero 11	 Confórmero 12
ENERGÍA	E / Hartrees	-1560.18441	-1560.18388	-1560.18388	-1560.18362
	E_{rel} / cm^{-1}	530.49	645.23	645.23	703.77
	$\Delta E_{Gibbs} / \text{cm}^{-1}$	365.9	367.8	368.7	444.4
CTES DE ROTACIÓN	A / MHz	316.04	314.27	314.27	469.39
	B / MHz	157.69	157.07	157.09	89.78
	C / MHz	128.62	121.84	121.85	83.54
MTO DIPOLAR	μ_a / D	-0.84	-2.69	2.69	2.29
	μ_b / D	-4.95	-5.56	5.56	2.06
	μ_c / D	1.22	-1.11	-1.11	1.97
	μ_t / D	5.17	6.28	6.27	3.65

Tabla 6. Parámetros energéticos y rotacionales obtenidos con el método B3LYP-D3/6-311G++G(d, p) para los 16 conformeros más estables de la amoxicilina

		 Confórmero 13	 Confórmero 14	 Confórmero 15	 Confórmero 16
ENERGÍA	E / Hartrees	-1560.18340	-1560.18337	-1560.18335	-1560.18323
	E_{rel} / cm^{-1}	750.89	758.39	761.47	787.96
	$\Delta E_{Gibbs} / \text{cm}^{-1}$	713.3	449.3	808.5	415.0
CTES DE ROTACIÓN	A / MHz	312.59	479.39	313.27	313.91
	B / MHz	156.68	88.51	154.26	158.24
	C / MHz	126.21	82.85	123.58	122.75
MTO DIPOLAR	μ_a / D	-2.83	0.42	2.08	1.04
	μ_b / D	-4.27	3.66	4.93	4.57
	μ_c / D	-0.93	0.47	-3.21	-3.13
	μ_t / D	5.21	3.72	6.24	5.63

Además, se realizó también estudio de poblaciones relativas para esos conformeros. La población de un conformero relativo al conformero más estable se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$N_i = e^{-\Delta G/KT}$$

Siendo ΔG la energía de Gibbs relativa al conformero más estable medida, K la constante de Boltzmann (J/K) y T la temperatura (en este caso utilizamos la temperatura ambiente= 278K).

Tabla 7. Valores de poblaciones relativas a 278 K para cada conformero

CONFÓRMEROS	$\Delta G/\text{cm}^{-1}$	POBLACIÓN
1	81.4	0.675
2	0.0	1.000
3	76.8	0.690
4	196.6	0.387
5	74.0	0.700
6	225.4	0.337
7	723.8	0.030
8	86.5	0.659
9	365.9	0.171
10	367.8	0.169
11	368.7	0.168
12	444.4	0.117
13	713.3	0.032
14	449.3	0.114
15	808.5	0.020
16	415.0	0.135

Las variaciones energéticas entre los conformeros se explican por las posibles interacciones que estabilizan el sistema, por lo que procederemos a analizar estas interacciones dentro de la molécula. De modo que se realizó el análisis energético (NCI y QTAIM) de los conformeros. Asimismo, para el más estable se realizó un gráfico de dispersión. A continuación, insertan los resultados obtenidos:

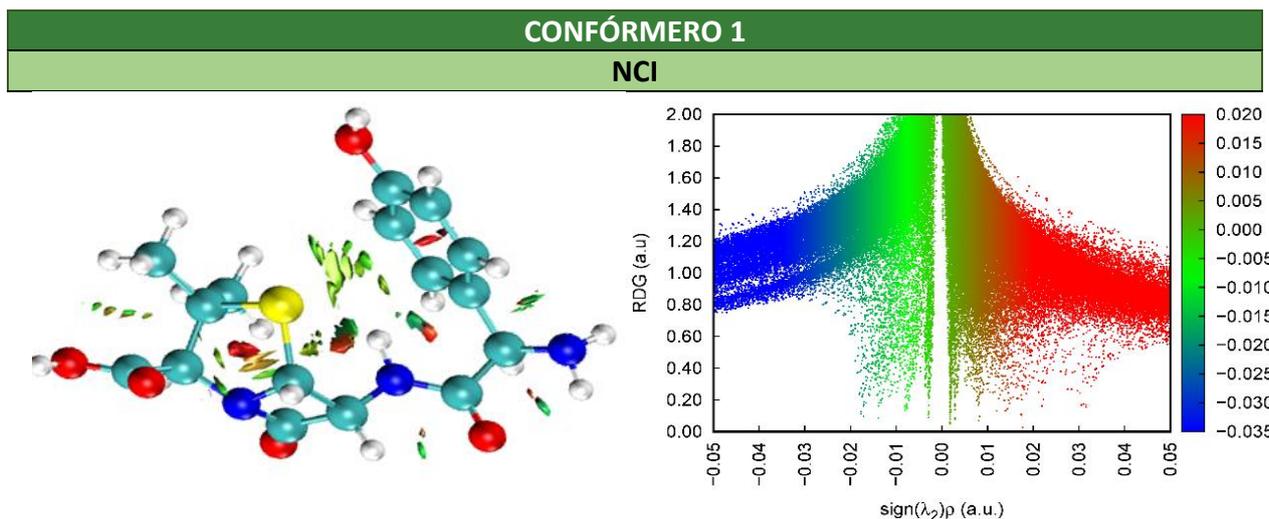


Figura 11. Diagrama de dispersión de interacción no covalente (NCI) para el conformero 1

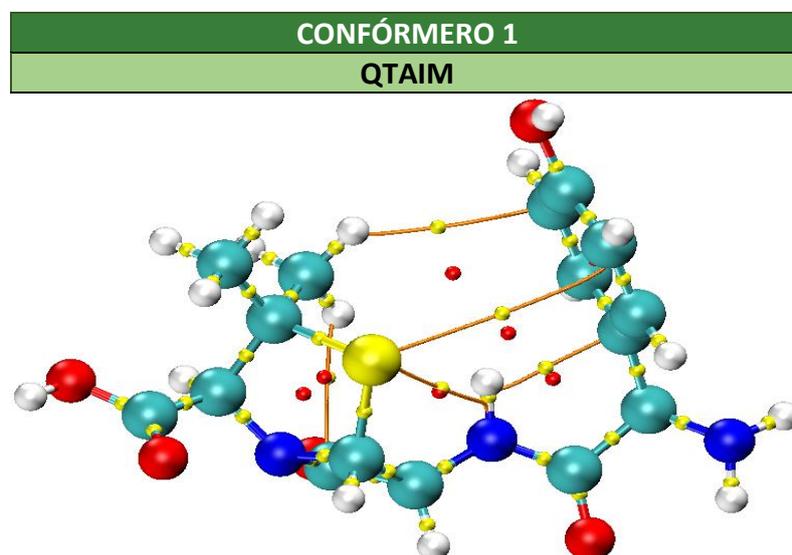


Figura 12. Análisis QTAIM del conformero 1

En el conformero Amox Bend cis aB, al cual nos referiremos como conformero 1, aparecen diversos puntos críticos de enlace y de anillo que ponen de manifiesto una red de interacciones intramoleculares que contribuyen a la estabilización de este conformero. Entre estos destacan interacciones C-H \cdots π , interacciones NH \cdots S y contactos S \cdots π . Estos se corresponden con interacciones de naturaleza diversa, probablemente con gran contribución de fuerzas dispersivas. En cuanto al análisis NCI pone de manifiesto la existencia de fuerzas repulsivas y fuerzas atractivas débiles no contempladas por el método QTAIM. Este tipo de interacciones se observan también en otros conformeros analizados como se ve en las figuras que se muestran a continuación.

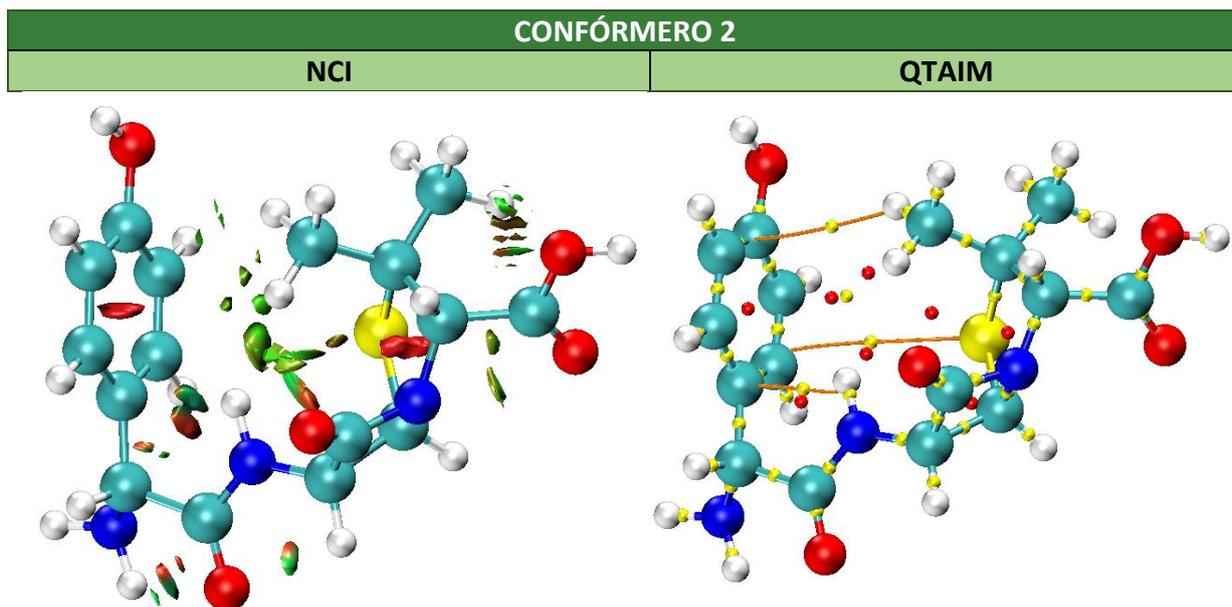


Figura 13. Análisis energético del conformero 2

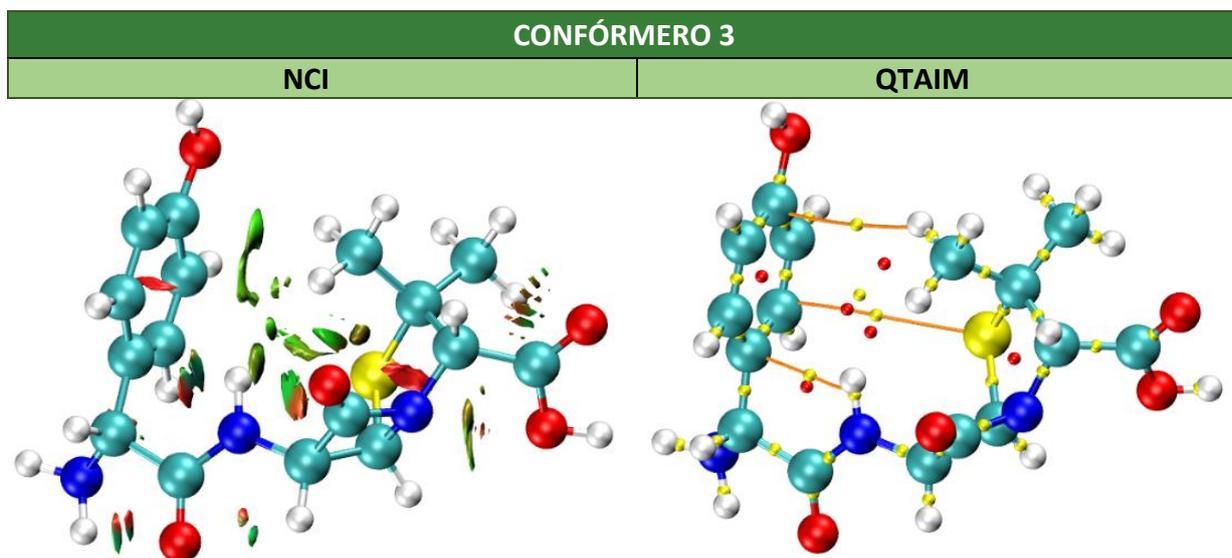


Figura 14. Análisis energético del conformero 3

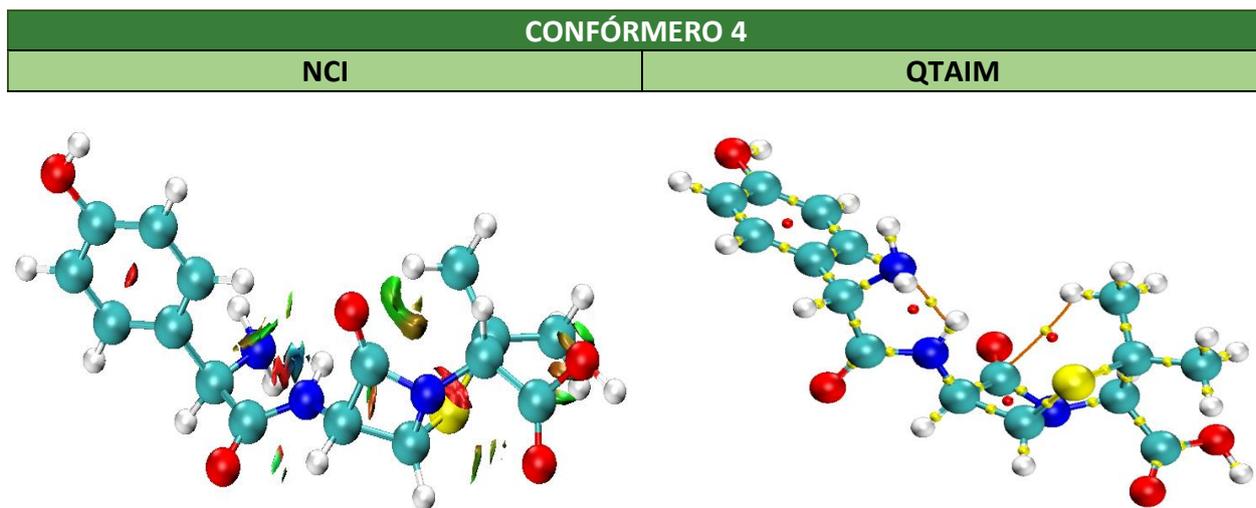


Figura 15. Análisis energético del conformero 4

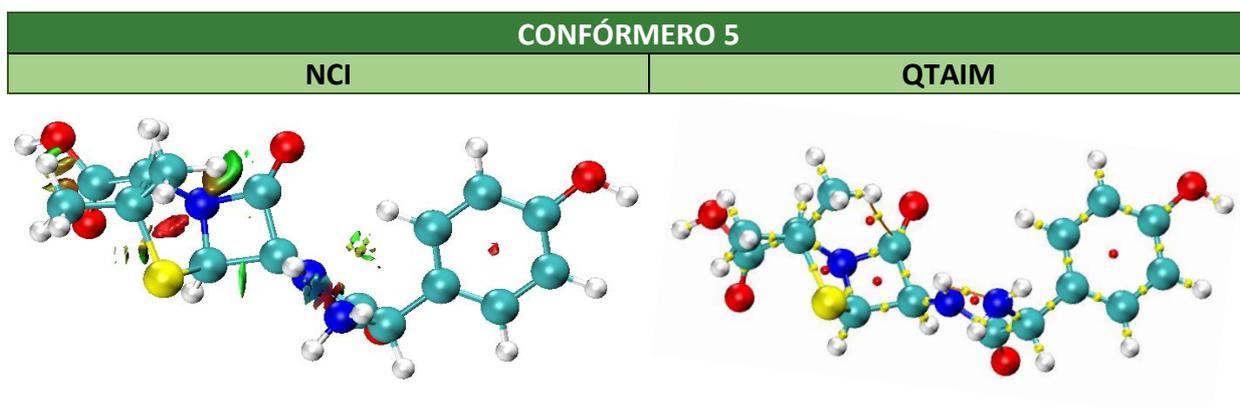


Figura 16. Análisis energético del conformero 5

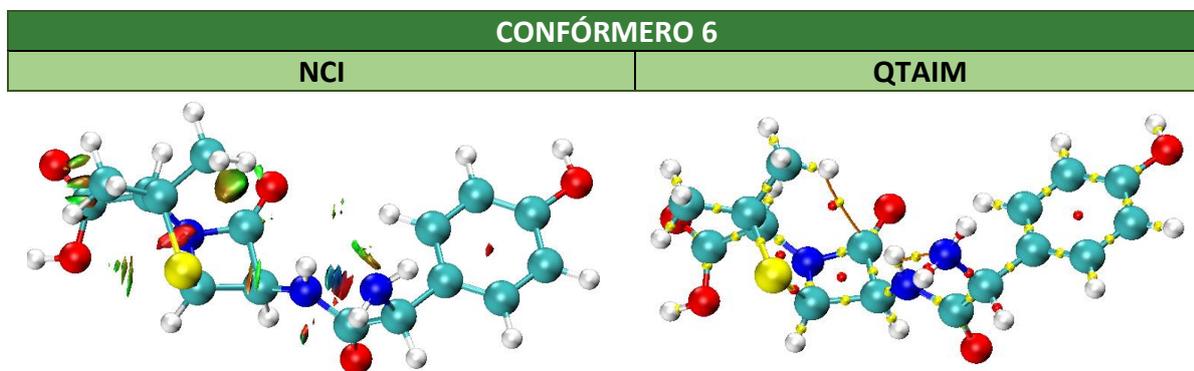


Figura 17. Análisis energético del conformero 6

CONFÓRMERO 7	
NCI	QTAIM

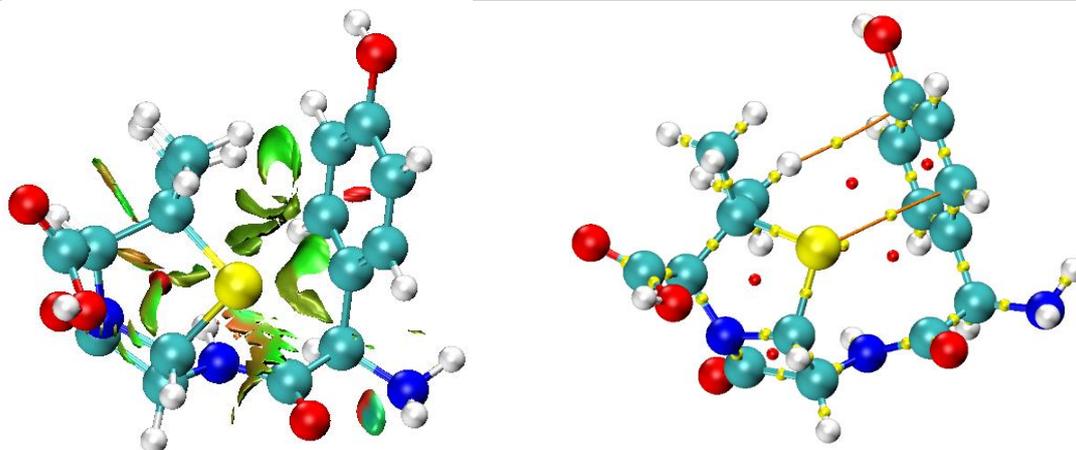


Figura 18. Análisis energético del conformero 7

CONFÓRMERO 8	
NCI	QTAIM

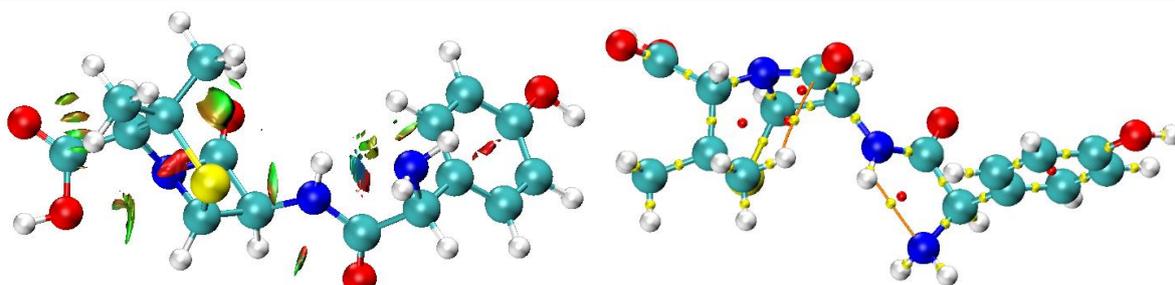


Figura 19. Análisis energético del conformero 8

CONFÓRMERO 9	
NCI	QTAIM

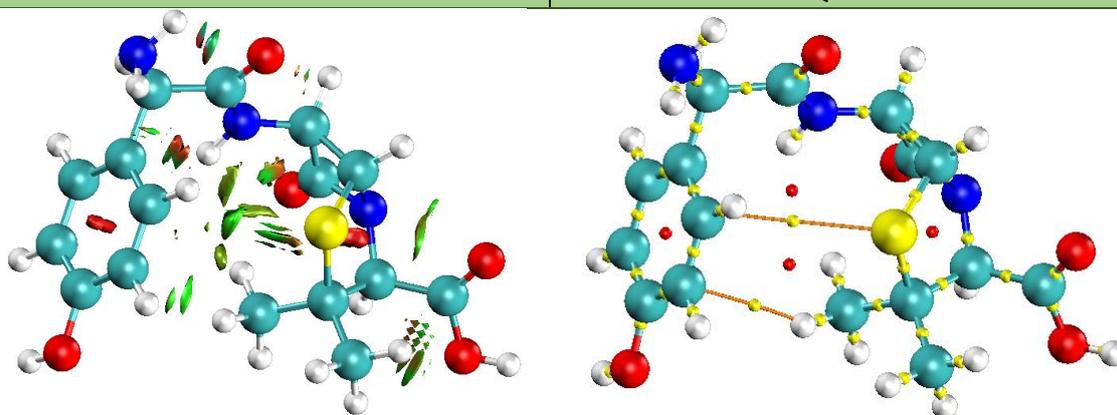


Figura 20. Análisis energético del conformero 9

CONFÓRMERO 10	
NCI	Q<TAIM

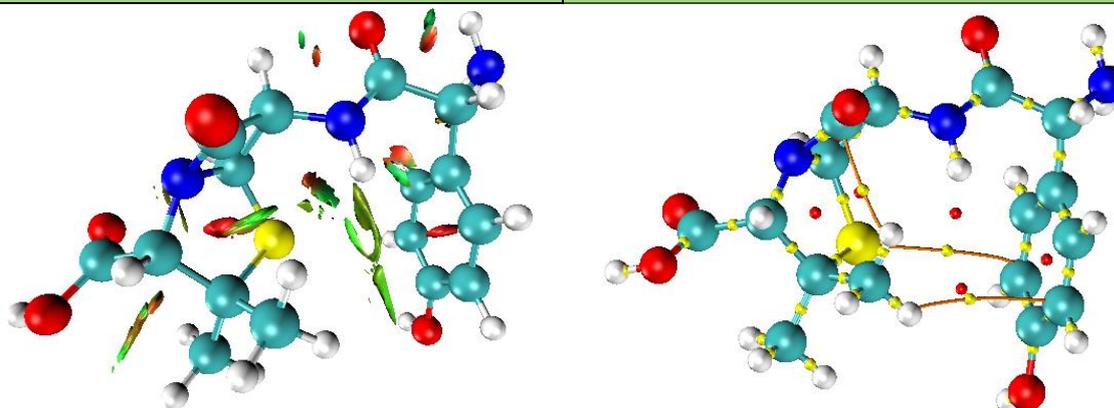


Figura 21. Análisis energético del conformero 10

CONFÓRMERO 11	
NCI	QTAIM

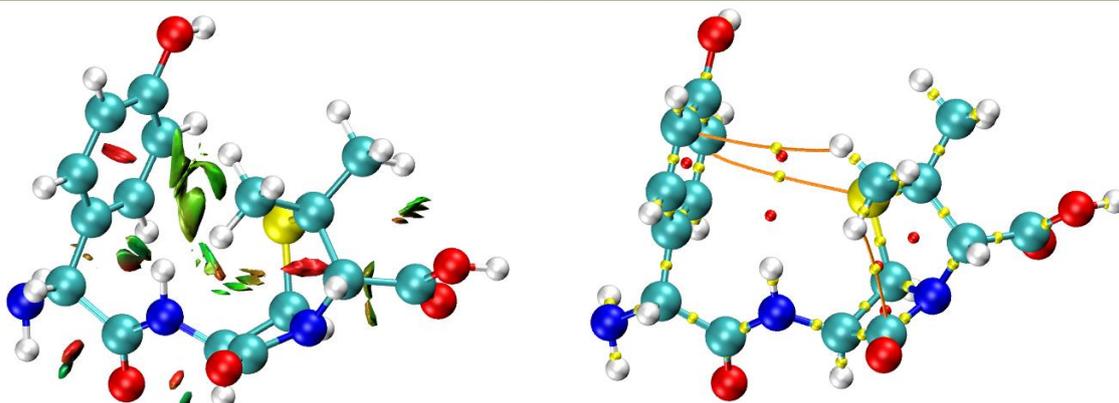


Figura 22. Análisis energético del conformero 11

CONFÓRMERO 12	
NCI	QTAIM

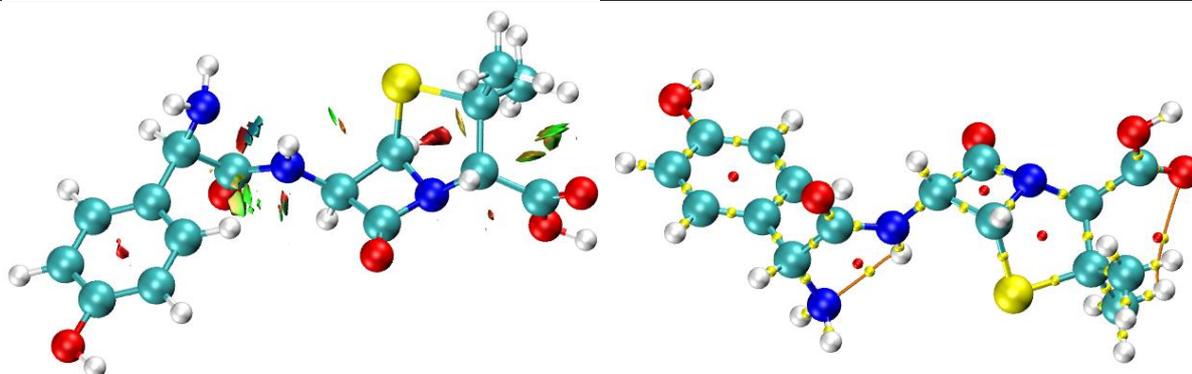


Figura 23. Análisis energético del conformero 12

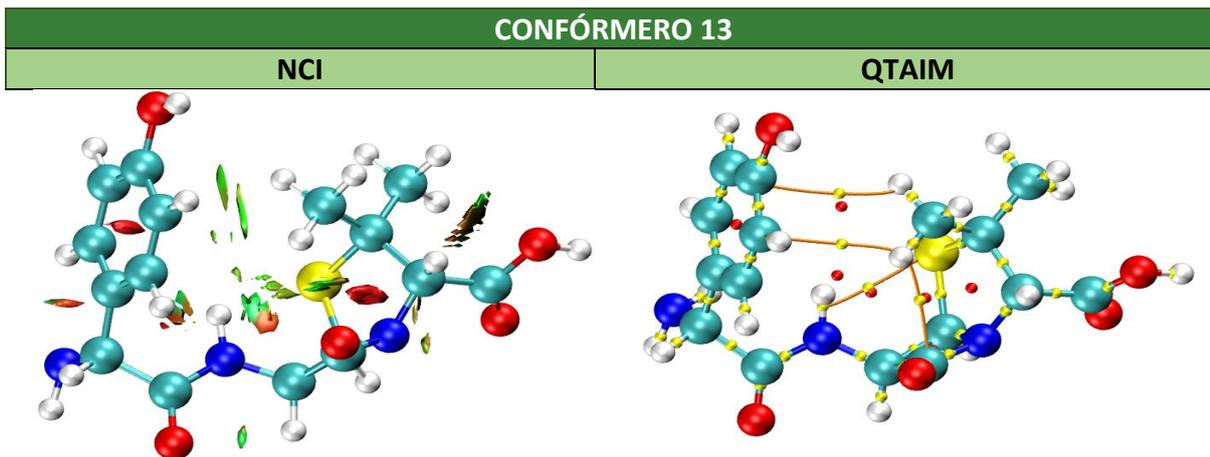


Figura 24. Análisis energético del conformero 13

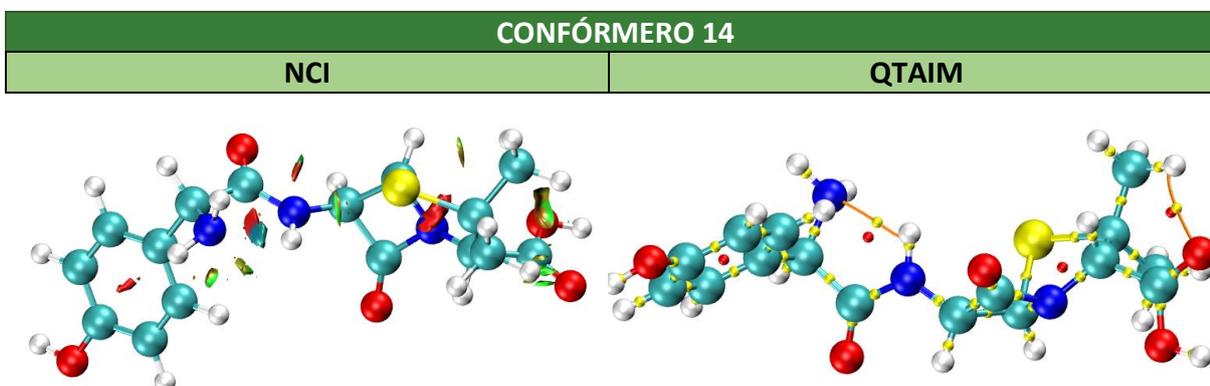


Figura 25. Análisis energético del conformero 14

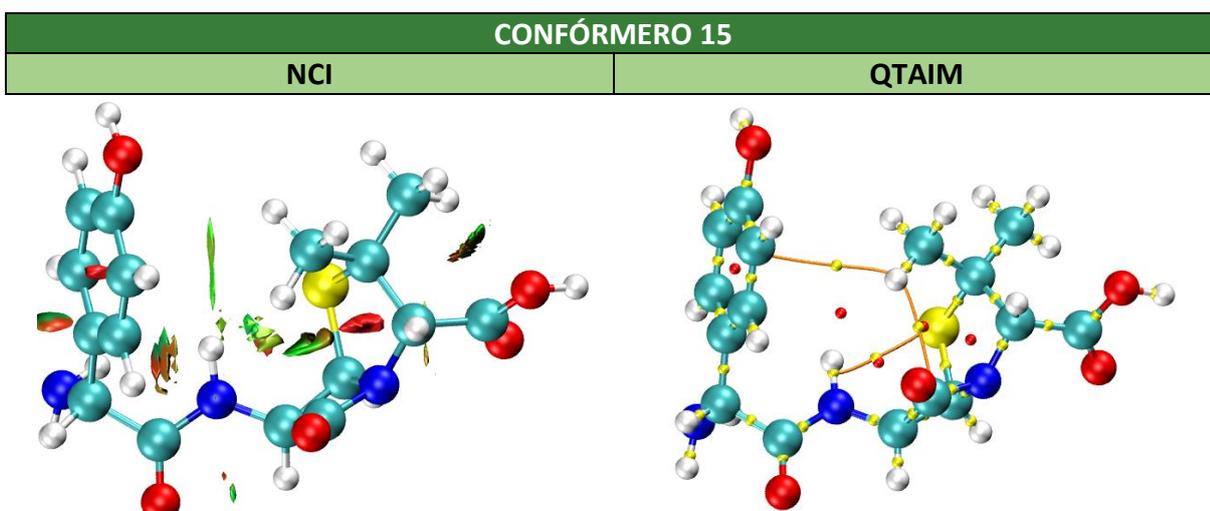


Figura 26. Análisis energético del conformero 15

CONFÓRMERO 16	
NCI	QTAIM

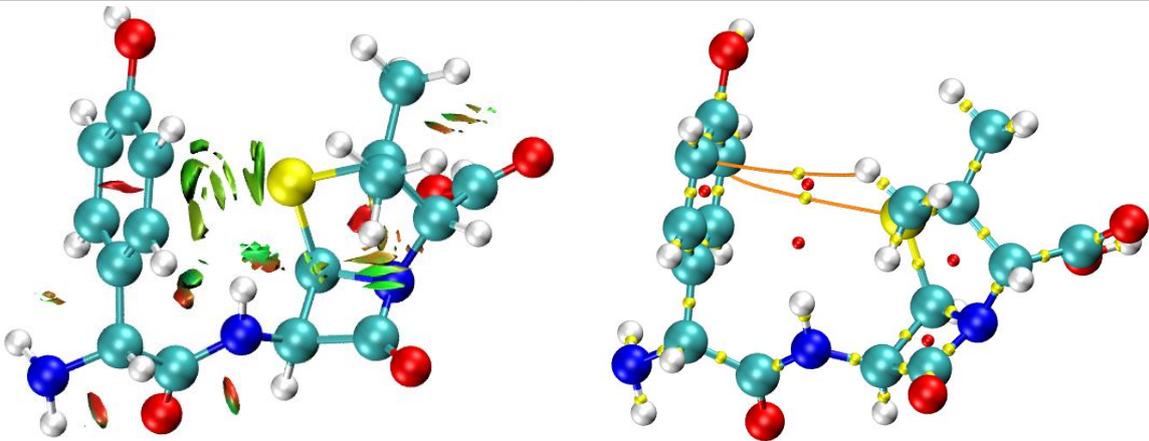


Figura 27. Análisis energético del conformero 16

6. CONCLUSIONES

Se ha realizado el estudio conformacional de la amoxicilina, obteniéndose una gran variedad de conformeros. Posteriormente, con la finalidad de garantizar que todas las frecuencias fueran positivas y verificar que se trataban de puntos mínimos en la superficie de energía potencial, se realizó un cálculo de frecuencias. En el trabajo se obtuvieron las siguientes conclusiones:

- ✚ Se han obtenido 54 conformeros utilizando el método CREST¹ (Conformer-Rotamer Ensemble Sampling Tool), seguido de una optimización utilizando el funcional B3LYP con correcciones empíricas GD3-BJ a la dispersión y la base de Pople 6-311++G(d,p). Se han analizado en detalle los 16 conformeros más estables.
- ✚ Se obtienen estructuras extendidas y estructuras plegadas de tal forma que el grupo aromático queda cercano a los anillos.
- ✚ En todos los conformeros se observan numerosos contactos intramoleculares que los estabilizan. En las estructuras plegadas se dan interacciones de Van der Waals o puentes de hidrogeno, mientras que, en las extendidas, en general menos estables, esto ocurre en menor extensión.
- ✚ El cálculo de poblaciones relativas a temperatura ambiente utilizando las energías de Gibbs muestra que el conformero más poblado es el conformero 2 que no coincide con el conformero más estable de acuerdo con la energía electrónica que es el conformero 1.

7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Pracht, P.; Bohle, F.; Grimme, S. Automated Exploration of the Low-Energy Chemical Space with Fast Quantum Chemical Methods. *Phys. Chem. Chem. Phys. PCCP* **2020**, 22 (14), 7169–7192. <https://doi.org/10.1039/c9cp06869d>.
- (2) Kaur, S. P.; Rao, R.; Nanda, S. Amoxicillin: a Broad Spectrum Antibiotic *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2011**, 3 (3), 30-37.
- (3) Estructura electrónica y propiedades fisicoquímicas de penicilinas seleccionadas - Soriano-Correa - **2007** - *International Journal of Quantum Chemistry* - Wiley Online Library. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/qua.21165?casa_token=kjlK8AljXioAAA%3Ar_RqxBvwx80gTYyqbNHgJfQoNyO9wj0XdahZVXL12Gi__T1VDYzLIG5e5RpKtiJrVd59gJOVyXfKNjBc (accessed 2023-05-20).
- (4) Cruz Cruz, E.; Díaz Ramón, G. Modelación molecular de antibióticos betalactámicos: una preocupación de todos. *Medisur* **2010**, 8(1), 13-19.
- (5) Cruz Cruz, E.; Sánchez Domínguez, E. Modelación Molecular de Cuatro Penicilinas: Bencilpenicilina, Fenoximetilpenicilina, Ampicilina y Amoxicilina. *MediSur* **2009**, 7 (4), 13–20.
- (6) Cruz Cruz, E. Estudios in Silico de Propiedades Estructurales y Electrónicas de Una Muestra de Antibióticos Betalactámicos e Inhibidores de Las Betalactamasas; **2011**.
- (7) Cruz, E. M. C.; Domínguez, E. S.; Pérez, S. R. Estudio in silico de bases moleculares en la actividad de antibióticos betalactámicos. *Rev. Electrónica Dr Zoilo E Mar. Vidaurreta* **2014**, 39 (7).
- (8) Bebu, A.; Szabó, L.; Leopold, N.; Berindean, C.; David, L. IR, Raman, SERS and DFT Study of Amoxicillin. *J. Mol. Struct.* **2011**, 993 (1), 52–56. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2010.11.067>.
- (9) Lombardi, O.; Martínez González, J. C. Entre mecánica cuántica y estructuras químicas: ¿a qué refiere la química cuántica? *Sci. Stud.* **2012**, 10, 649–670. <https://doi.org/10.1590/S1678-31662012000400002>.
- (10) Lowe, J. P.; Peterson, K. *Quantum Chemistry*; Elsevier, **2011**.
- (11) The Nobel Prize in Chemistry **1998**. NobelPrize.org. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1998/press-release/> (accessed 2023-04-11).
- (12) Pérez, M. S. A. Mecánica molecular. In *Diseño de medicamentos*. Real Academia Nacional de Farmacia. **1994**, 99-129
- (13) Lombardi, O.; Martínez González, J. C. Entre mecánica cuántica y estructuras químicas: ¿a qué refiere la química cuántica? *Sci. Stud.* **2012**, 10, 649–670. <https://doi.org/10.1590/S1678-31662012000400002>.

- (14) Rusca, J. B.; Ferrer, M. M.; Gallo, V. B.; Roura, M. S. Química cuántica. Fundamentos y aplicaciones computacionales. **2002**, 298p.
- (15) Lewars, E. G. Computational Chemistry; Springer International Publishing: Cham, **2016**. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-30916-3>.
- (16) Jensen, F. Introduction to computational chemistry. John Wiley & Sons. **2017**
- (17) Sindhu, P. S. Fundamentals of Molecular Spectroscopy.; New Age International, **2006**.
- (18) Lewars, E. G. Computational Chemistry; Springer International Publishing: Cham, **2016**. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-30916-3>.
- (19) Mabel Pacheco, A.; Carmenza Uribe, B.; Carlos A. Peláez, J. Aproximaciones a los Estudios Cuantitativos de la Relación Estructura- Actividad y Estructura- Propiedad. Revista Vitae. **1996**, 4 (2), 26-38.
- (20) Algunos Aspectos Basicos de la Química Computacional; UNAM.
- (21) Rivas Silva, J. F.; & Durand Niconoff, J. S. Los sistemas polielectrónicos y la mecánica cuántica. **1994**, 77-84.
- (22) Pilar, F. L. Elementary Quantum Chemistry; Courier Corporation, 2001.
- (23) Young, D. Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems; John Wiley & Sons, 2004.
- (24) Perlt, E. Basis Sets in Computational Chemistry; Springer, 2021.
- (25) CJUNO, A.; ARROYO, J. La química teórica y la química cuántica computacional. Boletín CSI, 2003, vol. 48, p. 16-19.
- (26) Métodos post-Hartree-Fock.
- (27) Pilar, F. L. Elementary Quantum Chemistry; Courier Corporation, 2001.
- (28) Algunos Aspectos Basicos de la Química Computacional; UNAM.
- (29) Jensen, F. Introduction to Computational Chemistry; John Wiley & Sons, 2017.
- (30) Carloni, P.; Alber, F. Quantum Medicinal Chemistry; John Wiley & Sons, 2006.
- (31) Levine, I. N. Química cuántica; Pearson Educación, 2001.
- (32) Nagy, B.; Jensen, F. Basis Sets in Quantum Chemistry. In Reviews in Computational Chemistry; Parrill, A. L., Lipkowitz, K. B., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2017; pp 93–149. <https://doi.org/10.1002/9781119356059.ch3>.

- (33) Papajak, E.; Zheng, J.; Xu, X.; Leverentz, H. R.; Truhlar, D. G. Perspectives on Basis Sets Beautiful: Seasonal Plantings of Diffuse Basis Functions. *J. Chem. Theory Comput.* 2011, 7 (10), 3027–3034. <https://doi.org/10.1021/ct200106a>.
- (34) Young, D. C. *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems*, 1st ed.; Wiley, 2001. <https://doi.org/10.1002/0471220655>.
- (35) Raghavachari, K. Perspective on “Density Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange.” *Theor. Chem. Acc.* 2000, 103 (3), 361–363. <https://doi.org/10.1007/s002149900065>.
- (36) Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. A Consistent and Accurate Ab Initio Parametrization of Density Functional Dispersion Correction (DFT-D) for the 94 Elements H-Pu. *J. Chem. Phys.* 2010, 132 (15), 154104. <https://doi.org/10.1063/1.3382344>.
- (37) Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. Self—Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian—Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules. *J. Chem. Phys.* 1972, 56 (5), 2257–2261. <https://doi.org/10.1063/1.1677527>.
- (38) Lu, T.; Chen, F. Multiwfn: A Multifunctional Wavefunction Analyzer. *J. Comput. Chem.* 2012, 33 (5), 580–592. <https://doi.org/10.1002/jcc.22885>.
- (39) Theoretical Chemistry Accounts. https://www.researchgate.net/journal/Theoretical-Chemistry-Accounts-1432-2234?_tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6Il9kaXJlY3QiLCJwYWdlIjoieX2RpcmVjdCJ9fQ (accessed 2023-09-15).
- (40) Liu, Y.; Fan, J.; Xue, Z.; Lu, Y.; Zhao, J.; Hui, W. Crystal Structure and Noncovalent Interactions of Heterocyclic Energetic Molecules. *Molecules* 2022, 27 (15), 4969. <https://doi.org/10.3390/molecules27154969>.
- (41) Bader, R. F. W. A Quantum Theory of Molecular Structure and Its Applications. *Chem. Rev.* 1991, 91 (5), 893–928. <https://doi.org/10.1021/cr00005a013>.

8. LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Proyecciones de Newman	23
Tabla 2. Nomenclatura del biciclo.....	24
Tabla 3. Nomenclatura de la amina primaria	24
Tabla 4. Posible nomenclatura de los grupos hidroxilo y COOH	24
Tabla 5. Nomenclatura de confórmeros	25
Tabla 6. Parámetros energéticos y rotacionales obtenidos con el método B3LYP-D3/6-311G++G(d, p) para los 16 confórmeros más estables de la amoxicilina	1
Tabla 7. Valores de poblaciones relativas a 278 K para cada confórmero	36

9. LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Estructura básica de los compuestos b-lactámicos ³	4
Figura 2. Estructuras moleculares de las penicilinas ⁵	5
Figura 3. Molécula de Amoxicilina	5
Figura 4. Representación de una Superficie de Energía Potencial	10
Figura 5. Modelo de dos átomos unidos mediante un resorte ²⁰	11
Figura 6. Ejemplo de tratamiento molecular para una molécula (C ₃ H ₈) ¹⁸	11
Figura 7. Descripción gráfica de las funciones GTO y STO (a) y de su función de distribución radial (b).....	18
Figura 8. Aproximación de varios orbitales GTO a un orbital STO.....	19
Figura 9. Molécula de amoxicilina.....	23
Figura 10 . Relación color-interacción ⁴⁰	29
Figura 11. Diagrama de dispersión de interacción no covalente (NCI) para el confórmero 1	37
Figura 12. Análisis QTAIM del confórmero 1	37
Figura 13. Análisis energético del confórmero 2	37
Figura 14. Análisis energético del confórmero 3	37
Figura 15. Análisis energético del confórmero 4	38
Figura 16. Análisis energético del confórmero 5	38
Figura 17. Análisis energético del confórmero 6	38
Figura 18. Análisis energético del confórmero 7	39
Figura 19. Análisis energético del confórmero 8	39
Figura 20. Análisis energético del confórmero 9	39
Figura 21, Análisis energético del confórmero 10	40
Figura 22. Análisis energético del confórmero 11	40
Figura 23. Análisis energético del confórmero 12	40
Figura 24. Análisis energético del confórmero 13	41
Figura 25. Análisis energético del confórmero 14	41
Figura 26. Análisis energético del confórmero 15	41
Figura 27. Análisis energético del confórmero 16	42

