



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

TRABAJO DE TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO TEÓRICO DE UNA FAMILIA DE
N-GLICOSILSULFONAMIDAS CON
ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA**

Lic. Martín José Lavecchia
Director Dr. Reinaldo Pis Diez
Codirector Dr. Pedro Alfonso Colinas

2013

A mi familia, y en especial a la abuela “Minga”

Agradecimientos

Quiero agradecer, en primer lugar, a mis directores Pili y Pedro. Ellos me han dado libertad para trabajar, pero sostenido en los momentos de tambaleo. Además, se que he tenido mucha suerte, porque no sólo son buenos académicamente, sino que también son muy buena gente, y eso es invaluable!

A mis viejos, que me han facilitado mucho las cosas para llegar hasta acá y cuando digo mucho, es mucho! Además, siempre están de forma incondicional cuando las papas queman.

A mis hermanos, que junto a mis cuñadas y mis viejos, me dan la cuota de felicidad durante los fines.

A la abuela Minga, a la cual le debo mucho pero que no se lo puedo devolver porque se fue hace un tiempo.

A Carlitos, vínculo que empezó con el odio normal que puede manifestar hacia él cualquiera de sus alumnos, pero que luego se transformó en una amistad, y de quien he aprendido muchas cosas, sobre todo de la vida.

A Vero, quien me ayudó mucho, no sólo corrigiendo parte del texto de este trabajo (de los errores que puedan quedar me hago responsable), sino también encargándose de la cocina (engorde varios kilos) y haciéndome mucho más fácil estos últimos meses que he empezado a recorrer junto a ella.

A Magui, que me enseñó que no es necesario andar corriendo por la vida para que salgan las cosas bien.

A Sole, que llena y contagia de alegría el CEQUINOR, y me ha ayudado a cumplir algunas metas (...algunas en la montaña).

A Lu, tú sabes...en el último tiempo se empecinó en presionarme (obviamente sin violencia) para que termine de una vez con esta etapa, así que muchas gracias!

A Tama, que si bien nuestros caminos siguieron rumbos distintos, su compañía ha sido muy importante durante algunos años de mi vida. Además, un ejemplo de pasión y responsabilidad con el trabajo.

A Anita, Bea, Betty, Elizabeth, Eve, Sonia y Patricia, autodenominadas “las brujas”, son las viejitas (con cariño!) del CEQUINOR, con las cuales es un placer compartir los mediodías, y muchas veces hacen de madre (de ahí lo de “viejitas”).

A mis amigos, algunos también ya sin recuperación a causa de la Química

(atención que está escrito con mayúsculas y no se refiere a una droga en particular), parte me acompaña desde los años de la Escuela Técnica (Julito, Tincho, Mauro, Matias) y otros que cruce por primera vez en la Facultad, (Eze, Nacho, Walde, Lu, Luquitas, Pablo, Pame, Mer, Coqui, Juanma, Emi, Eva, Dario, Marcos).

A Alicia, nuestra “abuela científica”.

A María Inés Florit, Dionisio Posadas, María José Rodríguez Presa y María Elisa Martins, quienes me guiaron en los comienzos.

A Manuel Carlevaro y Luis Pugnaroni, quienes a través de su predisposición para enseñar, me dieron las herramientas para empezar a programar.

A Sebastián Andujar y Lucas Gutierrez, integrantes del grupo del Dr. Daniel Enriz, quienes me introdujeron en la técnica de *docking* durante una visita por San Luis.

A los chicos de la Administración de Internet, predispuestos siempre para solucionar problemas de conexión, fundamental para el trabajo.

A Luján Alegre, que me cedió su lugar y a Gandalf, la Pentium Celeron que me acompañó durante varios años en el LQT.

Al CONICET, la UNLP y el CEQUINOR por brindarme un espacio y la financiación necesaria para llevar a cabo este trabajo.

Resumen

En el presente trabajo se estudia, desde el punto de vista computacional y utilizando métodos semiempíricos y herramientas de la teoría del funcional de la densidad, propiedades de una familia de *N*-glicosilsulfonamidas con actividad farmacológica con el fin de profundizar la comprensión de distintos parámetros estructurales y espectroscópicos de las mismas. En primera instancia, una vez determinada la validez de la metodología (Parte I, pag. 13), se calcularon propiedades no accesibles experimentalmente pero de gran utilidad para el entendimiento estructural y espectroscópico de estas moléculas (Parte II, pag. 89). Asimismo, se inició un estudio preliminar para intentar comprender la actividad presentada por estos compuestos mediante la utilización de descriptores moleculares y la técnica de acoplamiento molecular con un método desarrollado en este trabajo (Parte III, pag. 151).

Nomenclatura

AG	Algoritmo genético
AIM	Teoría de Átomos en Moléculas
α^1C_4	Conformación α del conjunto SP con el carbono anomérico por encima del plano
α^4C_1	Conformación α del conjunto SP con el carbono 4 del anillo por encima del plano
α^5H_O	Conformación α del conjunto SG con el carbono 5 del anillo por encima del plano
$\alpha^O H_5$	Conformación α del conjunto SG con el oxígeno del anillo por encima del plano
β^1C_4	Conformación β del conjunto SP con el con el carbono anomérico por encima del plano
β^4C_1	Conformación β del conjunto SP con el carbono 4 del anillo por encima del plano
β^5H_O	Conformación β del conjunto SG con el carbono 5 del anillo por encima del plano
$\beta^O H_5$	Conformación β del conjunto SG con el oxígeno del anillo por encima del plano
CAs	Anhidrasas carbónicas (<i>carbonic anhydrases</i>)
DFT	Teoría del Funcional de la Densidad
DM	Dinámica molecular
hCA	Anhidrasa carbónica humana
HF	Hartree-Fock
PES	Superficie de energía potencial

- RI Resolución de la Identidad
- RMN Resonancia magnética nuclear
- RMSD Desviación cuadrática media (*root mean square deviation*)
- SG** Conjunto de sulfonamidas obtenido mediante sulfonamidoglicosilación de Ferrier de D-glicales
- SP** Conjunto de sulfonamidas obtenido por sulfonamidoglicosilación de carbohidratos per-*O*-acetilados

Índice general

Agradecimientos	V
Resumen	VII
Nomenclatura	IX
1. Introducción	1
1.1. Las Sulfonamidas, los inicios	1
1.1.1. El Grupo Sulfonamida	1
1.1.2. Un Poco de Historia	1
1.2. Los Compuestos a Estudiar	5
1.3. Química Computacional, una tercer forma de hacer ciencia	6
I NEXO CON LA EXPERIENCIA	13
2. La Partida	15
3. Mecánica Cuántica	19
3.1. Breve (brevísima) Introducción	19
3.2. Métodos Semiempíricos	26
3.3. Teoría del Funcional de la Densidad	28
3.3.1. Aproximación de la Resolución de la Identidad	36
3.4. Como Herramienta	37
3.5. Resultados y Conclusiones	37
3.5.1. Elección de métodos basados en la DFT	37
3.5.2. Elección de método semiempírico	39
4. Búsqueda Conformacional	43
4.1. Fuerza Bruta	44
4.1.1. Una Introducción	44
4.1.2. Como Herramienta	44
4.1.3. Resultados y Conclusiones	44
4.2. Dinámica Molecular	45

4.2.1.	Una Introducción	45
4.2.2.	Como Herramienta	49
4.2.3.	Resultados y Conclusiones	51
4.3.	Algoritmo Genético	52
4.3.1.	Una Introducción	52
4.3.2.	Como Herramienta	53
4.3.3.	Resultados y Conclusiones	54
5.	Optimización de Geometría y Análisis Vibracional	55
5.1.	Una Introducción...	55
5.1.1.	...a la Optimización de Geometría	55
5.1.2.	...al Análisis Vibracional	58
5.2.	Como Herramientas	59
5.3.	Resultados y Conclusiones	62
6.	Resonancia Magnética Nuclear	73
6.1.	Una Introducción	73
6.2.	Como Herramienta	77
6.3.	Resultados y Conclusiones	78
II	NEXO CON LO INACCESIBLE	89
7.	Orbitales Naturales de Enlace NBO	91
7.1.	Una Introducción	91
7.1.1.	Efecto Anomérico	93
7.2.	Como Herramienta	94
7.3.	Resultados y Conclusiones	95
8.	Teoría de Átomos en Moléculas (AIM)	103
8.1.	Una Introducción	103
8.1.1.	Propiedades de los enlaces	108
8.2.	Como Herramienta	109
8.3.	Resultados y Conclusiones	109
9.	Estudios Dinámicos	125
9.1.	Una Introducción	125
9.1.1.	Sistema de coordenadas de Cremer y Pople	125
9.2.	Como Herramienta	129
9.3.	Resultados y Conclusiones	129

<i>ÍNDICE GENERAL</i>	XIII
III NEXO CON LA ACTIVIDAD	151
10.Descriptores Moleculares	153
10.1. Resultados y Conclusiones	154
11.Acoplamiento Molecular	159
11.1. Una Introducción	159
11.2. Anhidrasas Carbónicas	159
11.3. Como Herramienta	166
11.4. Resultados y Conclusiones	168
IV CONCLUSIONES GENERALES Y PERSPECTIVAS	177
V APENDICES	185
A. Parámetros geométricos y energías libres	187
B. Resultados de RMN	211
Bibliografía	233
Índice de Figuras	238
Índice de Tablas	241

Contenidos en *Soporte Digital de material complementario*:

- Estructuras de los conformeros más estables.
- Trayectorias de dinámica molecular.
- Figuras de histogramas de frecuencia y variación en el tiempo de ángulos diedros a los largo de las trayectorias de dinámica molecular.
- Rutinas
- Versión digital de este trabajo.

Capítulo 1

Introducción

1.1. Las Sulfonamidas, los inicios

1.1.1. El Grupo Sulfonamida

Sulfonamidas, según la definición de IUPAC, “amidas de ácidos sulfónicos $RS(=O)_2NR'_2$ ”,¹ se pueden pensar como el resultado de sustituir un hidrógeno del amoniaco o de las aminas primarias y secundarias por un grupo sulfonilo $R-SO_2^-$, para dar lugar a las correspondientes sulfonamidas sin sustituyentes o sustituidas, respectivamente. Considerando el primer caso, es posible observar que las sulfonamidas primarias presentan una serie de características fisicoquímicas de gran interés desde el punto de vista de la química farmacéutica. Por ejemplo, la capacidad como aceptor-donor en la formación de enlaces de hidrógeno, Fig. 1.1, lo que favorecerá la unión a receptores biológicos.

1.1.2. Un Poco de Historia

Hacia fines del siglo XIX, el médico Paul Ehrlich, decidido a dedicarse a la investigación, se embarca en el descubrimiento de un fármaco antifilético que se comporte como una “bala mágica”. Es decir, una sustancia que sea capaz de matar al organismo invasor pero a la vez de respetar la vida del enfermo. Ehrlich empezó a utilizar el concepto de toxicidad selectiva, emprendiendo la búsqueda de una sustancia que tenga afinidad por los microbios, el haptóforo, a la que se le adose una cadena lateral tóxica, el toxóforo, que, una vez fijado, matara al agente causal de la infección.

En aquel momento ya era conocida la capacidad de tinción de los colorantes sobre las bacterias. De hecho ya se utilizaba el colorante de Gram, el Violeta de Genciana, capaz de teñir a un gran número de ellas y que daría lugar a los dos grandes grupos: Gram positivas y Gram negativas. Ehrlich emprende la búsqueda de colorantes, y según se cuenta, tenía un ayudante japonés. Éste llegó a ensayar hasta 605 compuestos, todos ellos inactivos.

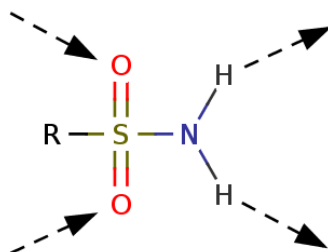


Figura 1.1: Grupo sulfonamida, con los sitios marcados para actuar en interacciones de puente de hidrógeno

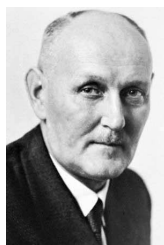


Figura 1.2: Gerhard Domagk (1895-1964).

Fuente: Archiv für Kunst und Geschichte

El fracaso, junto a la dificultad de entendimiento con su jefe, de quien se dice que tenía un carácter bastante complicado, le animaron a abandonar el laboratorio y volver a su país de origen. Su sustituto, otro japonés llamado Hata, ensayó sobre conejos el compuesto 606 o arsfenamina, cuyo nombre comercial fue el de *Salvarsan*.^{2,3} Este compuesto sintético resultó ser eficaz contra la sífilis y, gracias a este descubrimiento, le concedieron a Ehrlich en 1908 el Premio Nobel. Hoy en día ya no se utiliza *Salvarsan* para tratar la sífilis ya que ha sido reemplazado por un producto más efectivo, el antibiótico penicilina.

Al principio de la década de los treinta, Gerhard Domagk (Fig. 1.2) decidió aplicar la teoría de Ehrlich de la “bala mágica” y continuó buscando colorantes capaces de matar a las bacterias. Uno de los que ensayó fue el *Prontosil Rubrum*, producto de color rojo intenso sintetizado anteriormente por dos químicos de Bayer, Josef Klarer y Fritz Mietzsch.

Domagk pensó que, puesto que el grupo sulfonamida favorece la unión del colorante con la lana, el *Prontosil* también podría unirse fuertemente a las bacterias. Lo probó frente a ratones infectados con *Staphylococcus aureus*, infección letal en este roedor, consiguiendo que todos ellos continuaran viviendo. Este resultado, auténticamente espectacular para la época, mo-

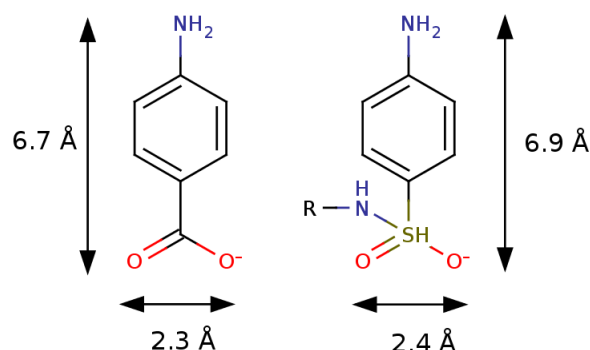


Figura 1.3: Estructura del ácido paraaminobenzoico y sulfanilamida muestran distancias cristalinas similares. La incorporación de la sulfonamida en vez de PABA inhibe la síntesis del ácido tetrahidrofólico.

tivó a Domagk a probarlo en seres humanos. Se ha dicho que la primera fue su hija enferma de septicemia, una infección generalizada del organismo con un pronóstico muy negativo y que, gracias al *Prontosil Rubrum* consiguió salvarla. Domagk fue galardonado por su hallazgo con el Premio Nobel de Medicina en 1939 y marca el punto de partida de la terapia antiinfecciosa. No obstante, quedaba un misterio sin resolver.

Cuando se probó la actividad in vitro del colorante, se encontró que era totalmente inactivo. Científicos de Instituto Pasteur de París bajo la dirección de Fournéau, pensaron en la posibilidad de que el *Prontosil* sufriera alguna modificación, bioactivación, en el organismo. Suministraron una gran cantidad del mismo a las ratas y encontraron la sulfanilamida, junto a producto sin transformar en la orina. La explicación de estos hechos consiste en que el *Prontosil Rubrum*, como tal, no tiene acción frente a las bacterias, pero sí la posee un metabolito suyo, producido por las reductasas hepáticas (Figura 1.4). Estas enzimas provocan la hidrogenólisis del grupo azoico dando lugar a la sulfanilamida. Este es el compuesto responsable de la acción antibacteriana, tanto in vitro como in vivo. Su estructura es similar al ácido paraaminobenzoico (PABA) (Fig. 1.3). Los microorganismos que son susceptibles a las sulfamidas, requieren del PABA extracelular para la producción del ácido dihidrofólico, un paso esencial en la producción de las purinas y la síntesis de ácidos nucleicos. Las sulfamidas actúan como análogos estructurales del PABA, inhibiendo competitivamente a la enzima dihidropteroato sintasa. Al bloquear la síntesis del ácido fólico, se inhibe el crecimiento y reproducción del germen. Como el hombre y los animales superiores pueden formar ácido dihidrofólico a partir del ácido fólico de la dieta, las sulfonamidas no interfieren en su metabolismo, por lo que aparece una toxicidad selectiva para el microorganismo.

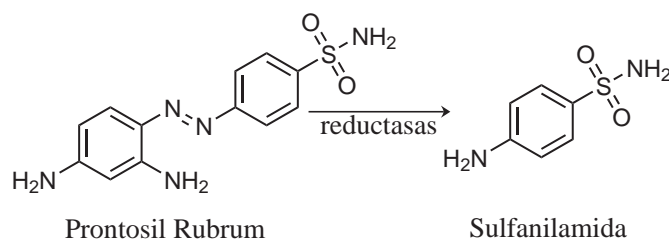


Figura 1.4: Metabolismo del Prontosil Rubrum.

La sulfanilamida había sido preparada por primera vez en el año 1908 por el químico austriaco Gelmo, durante el desarrollo de un trabajo de investigación sobre colorantes azoicos. Sin embargo, sus propiedades terapéuticas no fueron detectadas. A partir de los trabajos de Fournneau se comercializó como *Prontosil Album*, ya que, entre otras ventajas, al ser el fármaco incoloro, no daba lugar a los sustos de los pacientes al ver la orina de un color rojo intenso, típico color que aparecía con el precursor.

La sulfanilamida fue el origen de toda una gran variedad de derivados. A finales de los cuarenta ya se contaban unas seis mil, la mayoría sintetizada por sustitución de un hidrógeno de la sulfonamida por diversos sistemas heterocíclicos. El grupo sustituyente del nitrógeno en las sulfonamidas marca las diferencias entre unas y otras y, de forma especial, en su farmacocinética. En la Fig. 1.5 se han representado cuatro ejemplos. Los tres primeros varían en la duración de su acción y el último, más soluble en medios acuosos, ha dado lugar a su empleo en oftalmología.

Asimismo, algunas sulfonamidas presentan una actividad antimalárica de gran importancia, entre otras la sulfamidina y la sulfadoxina.

Además de la capacidad antibacteriana, las sulfonamidas han mostrado otras actividades farmacológicas tales como antidiabéticos, diuréticos, y antitiroideo.⁴ Además, se han publicado recientemente varios conjuntos de sulfonamidas como fármacos, por ejemplo, antagonistas de receptores de endotelinas, antagonistas del receptor 5-HT₆, agonistas de los receptores adrenérgicos β_3 e inhibidores de trombina.

A modo de ejemplo, pueden mencionarse la E7010,⁵ que se encuentra en la fase I de su investigación clínica y ha demostrado ser activa frente a 26 clases de tumores humanos, y la T138067,⁶ en fase II, que presenta actividad frente a tumores resistentes a la quimioterapia actualmente en uso. El mecanismo de acción de estas sulfonamidas se basa en su unión (reversible o irreversible) al sitio activo de la colchicina en la tubulina, impidiendo o retrasando la polimerización de la misma.⁷ De esta manera se afectaría el movimiento normal de los microtúbulos en la etapa de mitosis celular, lo cual provocaría el desarrollo de células multinucleares debido a la imposibilidad de las mismas de dividirse para producir posteriormente la apoptosis. Se han descrito numerosas sulfonamidas que poseen esta capacidad inhibitoria

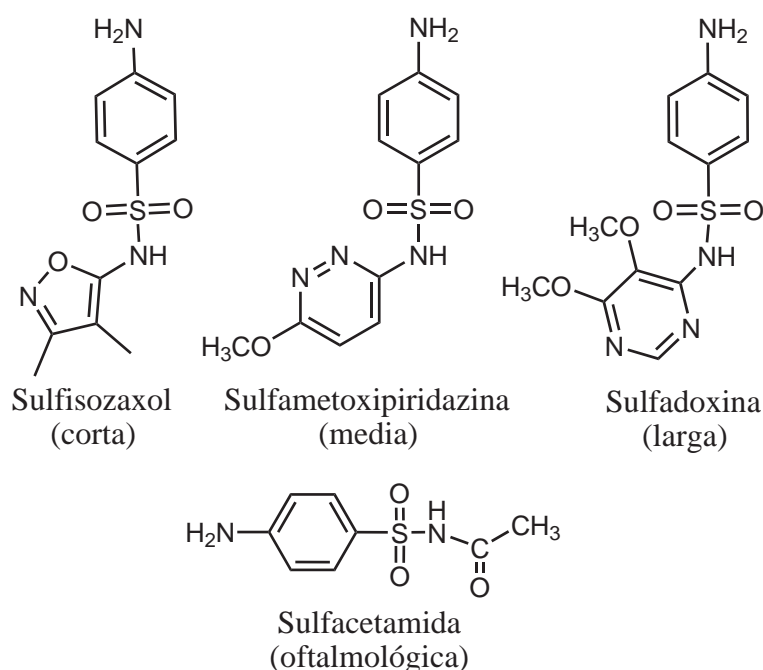


Figura 1.5: Distintos derivados y la variación de respuesta en la actividad.

pero la comprensión de su actividad, en vista de cómo las mismas se unen al sitio activo de la colchicina, se ha logrado recientemente.⁸

Por otro lado, en los últimos años se ha encontrado que algunas de las isozimas de la anhidrasa carbónica (especialmente la CA IX) son expresadas por tumores cancerígenos,⁹ por lo que su inhibición podría ser útil en las terapias antitumorales. En este sentido, se ha comprobado que diversas sulfonamidas presentan propiedades anticancerígenas.¹⁰ En la Parte III de este trabajo, se abordará con más detalle la inhibición de las anhidrasas carbónicas.

Por lo tanto, el grupo funcional sulfonamida parece ser crucial para interactuar con diversos receptores.

1.2. Los Compuestos a Estudiar

Las sulfonamidas anoméricas son una clase de glicósidos que poseen un grupo sulfonamida unido directamente al centro anomérico de un carbohidrato. En muchos casos, el uso de carbohidratos como drogas se presenta como un importante desafío, dada la sensibilidad de estos a la presencia de enzimas y medios ácidos o básicos. Por lo tanto, el diseño de ligandos que se unan a las enzimas pero que no sean degradados, es un área de investigación muy activa.

Los carbohidratos son los productos naturales más abundantes. Además de su papel en el metabolismo y como bloques en la construcción de estructuras, son componentes fundamentales de las superficies de las células y se encuentran implicados en varios de los procesos de reconocimiento celular. Sin embargo, son una fuente de nuevos medicamentos relativamente sin explorar y, por lo tanto, ofrecen nuevas e interesantes oportunidades terapéuticas.

Los avances en la comprensión funcional de las interacciones proteína-carbohidrato han permitido el desarrollo de una nueva clase de moléculas pequeñas, conocidas como glicomiméticos. Estos compuestos bioactivos cumplen similar función que los carbohidratos sin los inconvenientes que estos presentan, es decir, su baja actividad e inestabilidad.¹¹ Un reemplazo para el enlace glicosídico resistente a las enzimas, es la sulfonamida correspondiente a la unión de un ácido sulfónico anomérico y una amina, o una glicosilamina con un grupo sulfonilo en el nitrógeno. Estos nuevos glicósidos han demostrado ser inhibidores enzimáticos o agentes antitumorales.¹²

Los compuestos objeto de estudio de este trabajo pertenecen a la familia de *N*-glicosilsulfonamidas, ver Figs. 1.6 y 1.7. En Tabla 1.1 se muestran sus nombres. Los mismos han sido sintetizados y caracterizados en el Laboratorio de Estudio de Compuestos Orgánicos (LADECOR, Facultad de Ciencias Exactas - UNLP).

El conjunto de *N*-glicosilsulfonamidas de la Fig. 1.6 fue obtenido mediante una sulfonamidoglicosilación de Ferrier de D-glicales.¹³ En todos los casos, estos compuestos tuvieron una alta selectividad para dar el anómero α .

Las *N*-glicosilsulfonamidas que se muestran en la Fig. 1.7 fueron obtenidas por medio de sulfonamidoglicosilación de carbohidratos per-*O*-acetilados, pero en este caso con una alta selectividad hacia el anómero β .¹⁴

En la Fig. 1.8 se muestra un esquema de las reacciones de síntesis mencionadas anteriormente.

Algunos de estos compuestos, aquellos derivados de sulfamida, fueron probados como inhibidores de las distintas isozimas de la anhidrasa carbónica. En la Tabla 1.2 se observan las actividades de algunas de las moléculas estudiadas.

También fue estudiada la inhibición del crecimiento de las líneas celulares de los carcinomas hepatocelular (Hep-G2) y pulmonar (A549) humanos, ver Tabla 1.3.¹⁷

1.3. Química Computacional, una tercer forma de hacer ciencia

Con la reciente evolución de la informática y de las matemáticas modernas, es posible realizar cálculos que años antes eran impensables.

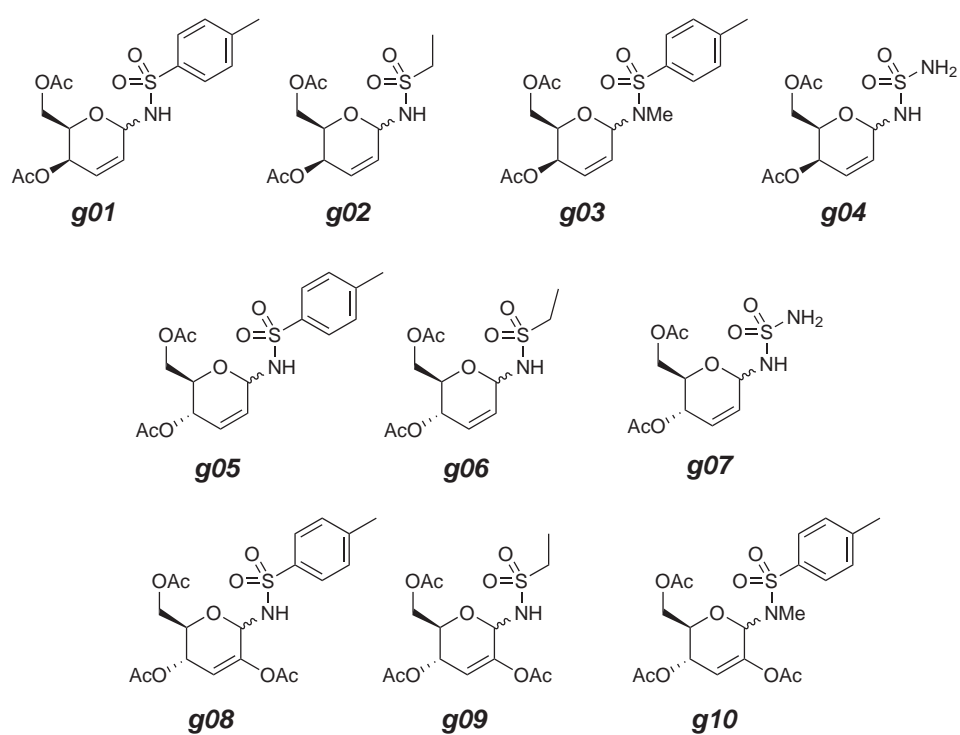


Figura 1.6: *N*-glicosulfonamidas obtenidas mediante la sulfonamidoglicosilación de Ferrier de D-glicales

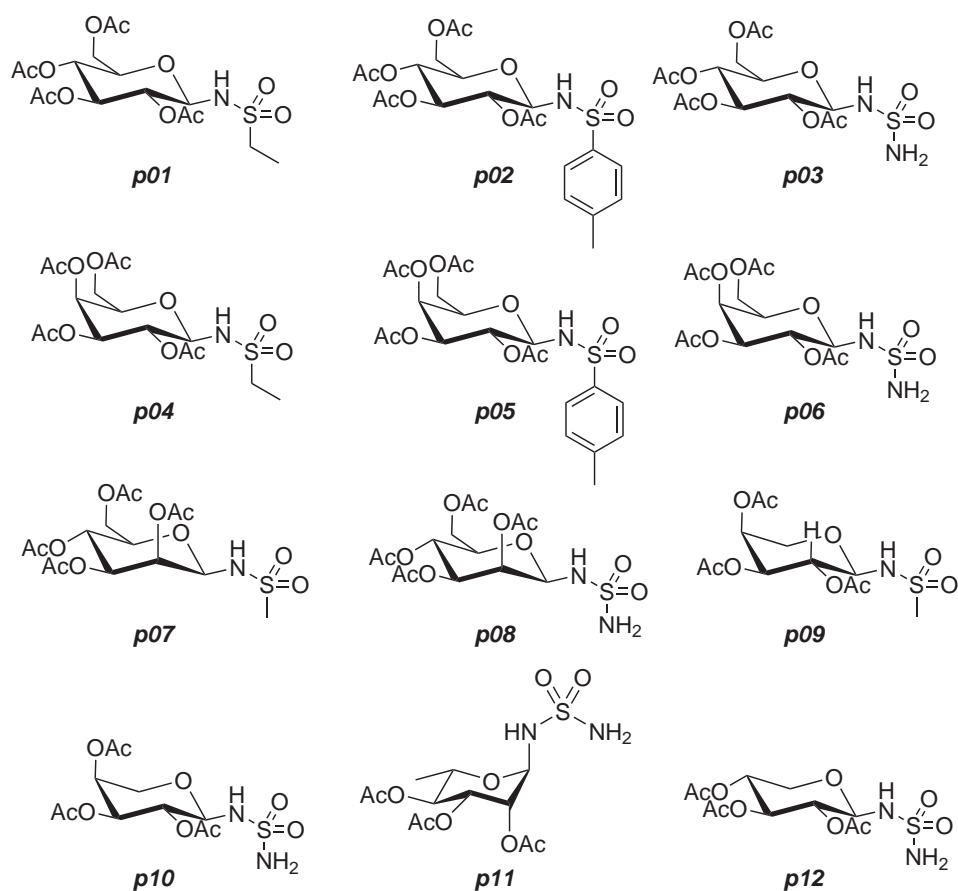


Figura 1.7: *N*-glicosulfonamidas obtenidas por sulfonamidoglicosilación de carbohidratos per-*O*-acetilados

El desarrollo de los computadores digitales a partir de la década de los '50, y su aplicación a la resolución de problemas científicos, ha introducido lo que algunos han llamado “una tercera metodología” a la investigación científica: la simulación computacional, Fig 1.8. De carácter complementario, y muchas veces alternativo a los modos convencionales de hacer ciencia, el experimental y el teórico, ha ejercido un fuerte impacto en prácticamente todos los campos de la ciencia, como así también, en otras áreas del conocimiento.

En el ámbito científico en particular, la simulación computacional se ha constituido en una herramienta de cálculo esencial. Mediante un buen modelo computacional no sólo se pueden reproducir experimentos de laboratorio sino que, además, gracias a que es posible variar libremente los parámetros empleados, permite probar (o falsar) modelos teóricos existentes en rangos de valores imposibles de alcanzar experimentalmente hasta el momento, resolviendo así conflictos entre la explicación teórica y la observación. Un papel

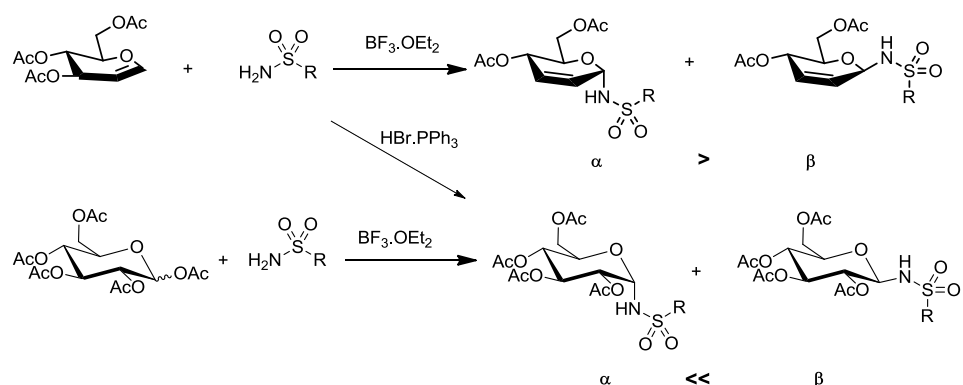


Figura 1.8: Reacciones llevadas a cabo para obtener las *N*-glicosulfonamidas estudiadas en este trabajo.

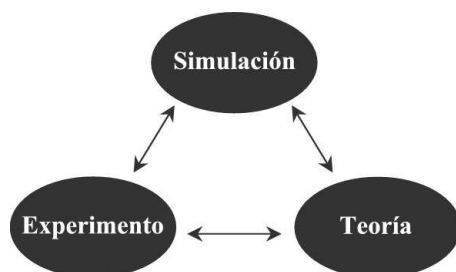


Figura 1.9: Relación de la simulación con la teoría y la experimentación

fundamental también lo juega hoy en día la visualización de los resultados obtenidos.

Cuando se aplica la simulación computacional en Ciencias Químicas, surge la Química Computacional como disciplina. Con numerosas utilidades, se recurre a ella en éste trabajo para estudiar el conjunto de moléculas de interés.

Tabla 1.1: Nombres de los compuestos estudiados y los códigos a emplear a lo largo de este texto.

Cod.	Nombre
g01	4,6-Diacetil-2,3-dideoxi-D- <i>treo</i> -hex-2-enopiranosil p-toluensulfonamida
g02	4,6-Di- <i>O</i> -acetil-2,3-dideoxi-D- <i>treo</i> -hex-2-enopiranosil etansulfonamida
g03	4,6-Di- <i>O</i> -acetil-2,3-dideoxi-D- <i>treo</i> -hex-2-enopiranosil <i>N</i> -metil-p-toluensulfonamida
g04	4,6-Di- <i>O</i> -acetil-2,3-dideoxi-D- <i>treo</i> -hex-2-enopiranosil sulfamida
g05	4,6-Di- <i>O</i> -acetil-2,3-dideoxi-D- <i>eritro</i> -hex-2-enopiranosil p-toluensulfonamida
g06	4,6-Di- <i>O</i> -acetil-2,3-dideoxi-D- <i>eritro</i> -hex-2-enopiranosil etansulfonamida
g07	4,6-Di- <i>O</i> -acetil-2,3-dideoxi-D- <i>eritro</i> -hex-2-enopiranosil sulfamida
g08	2,4,6-Tri- <i>O</i> -acetil-3-deoxi-D- <i>eritro</i> -hex-2-enopiranosil p-toluensulfonamida
g09	2,4,6-Tri- <i>O</i> -acetil-3-deoxi-D- <i>eritro</i> -hex-2-enopiranosil etansulfonamida
g10	2,4,6-Tri- <i>O</i> -acetil-3-dideoxi-D- <i>eritro</i> -hex-2-enopiranosil <i>N</i> -metil-p-toluensulfonamida
p01	2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetil-D-glucopiranosil etansulfonamida
p02	2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetil-D-glucopiranosil p-toluen-sulfonamida
p03	2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetil-D-glucopiranosil sulfamida
p04	2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetil-D-galactopiranosil etansulfonamida
p05	2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetil-D-galactopiranosil toluensulfonamida
p06	2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetil-D-galactopiranosil sulfamida
p07	2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetil-D-mannopiranosil metansul-fonamida
p08	2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetil-D-mannopiranosil sulfamida
p09	2,3,4,-Tri- <i>O</i> -acetil-L-arabinopiranosil metansulfonamida
p10	2,3,4,-Tri- <i>O</i> -acetil-L-arabinopiranosil sulfamida
p11	Tri- <i>O</i> -acetil-L-ramnopiranosil sulfamida
p12	Tri- <i>O</i> -acetil-D-xilopiranosil sulfamida

Tabla 1.2: Actividades de las sulfamidas estudiadas en concentración nM necesaria para disminuir al 50% la actividad de la enzima.^{15,16}

COD.	hCA I	hCA II	hCA IX	hCA XII	hCA I/hCA IX	hCA II/hCA IX
g04	590	6	11	9.8	53.6	0.5
g07	780	58	9	11	86.7	6.4
p03	3714	81	7.7	5.4	482.3	10.5
p06	8637	76	7.2	6.5	1198.6	10.6
p08	9703	85	5	5.6	1940.6	17.0
p10	6857	93	8.1	7.2	846.5	11.5
p11	9530	82	5.3	5.8	1798.1	15.5
p12	7195	66	7.5	5.6	959.3	8.8

Tabla 1.3: Actividades (μM) de las sulfonamidas estudiadas contra líneas celulares A549 y HepG2.¹⁷

Cod.	A549	HepG2
g01	829.4	156.5
g02	280.1	231.2
g04	703.8	336
g05	1142.4	306.7
g06	1151.4	192
g08	34.9	39.2
g09	21.9	17.4

Parte I

NEXO CON LA EXPERIENCIA

En esta parte del trabajo se trata, en primera instancia, la selección de la metodología a emplear, para luego dar lugar al análisis de resultados que se pueden correlacionar directamente con valores determinados de forma experimental, permitiendo así, una validación bidireccional entre la experiencia y el cálculo.

Capítulo 2

La Partida

Para estudiar las moléculas objeto de este trabajo, ver Figs. 1.6 y 1.7, se plantearon las estructuras iniciales de las mismas. Tanto en el conjunto obtenido mediante sulfonamidoglicosilación de Ferrier de D-glicales (**SG**) como en el obtenido por sulfonamidoglicosilación de carbohidratos per-*O*-acetilados (**SP**), tienen la posibilidad de presentarse como anómero α o β , debido a que poseen un carbono anomérico.

Asimismo, el anillo presenta variaciones conformacionales. Esta característica debe ser tenida en cuenta si se desea estudiar la riqueza estructural de estos compuestos. Esta variación en el conjunto **SG** se plantea según las conformaciones semi-silla (o *half-chair*) ${}^O H_5$ y ${}^5 H_O$, en función de la posición relativa del oxígeno O5 (oxígeno del anillo) con respecto al carbono C5 (unido al O5, diferente del anomérico). Esto se encuentra representado en la Fig. 2.1 junto con las siglas a utilizar a lo largo de este trabajo.

Por su lado, en el conjunto **SP**, el anillo también presenta variaciones conformacionales. Se consideran las conformaciones sillas (o *chair*) ${}^1 C_4$ y ${}^4 C_1$, definidas por la posición relativa del C1 y el C4 con respecto al plano formado por el C2, C3, C5 y O5. En la Fig. 2.2 se describen las estructuras junto también a sus respectivas siglas.

Las conformaciones iniciales de cada compuesto de los conjuntos **SG** y **SP** fueron generadas empleando el editor molecular *Avogadro*,¹⁸ teniendo en cuenta la variación en el carbono anomérico y la estructura del anillo central. Esto hace un total de cuatro conformaciones de partida para cada compuesto estudiado. En el conjunto **SG** las conformaciones $\alpha^O H_5$, $\alpha^5 H_O$, $\beta^O H_5$ y $\beta^5 H_O$; en el conjunto **SP** las conformaciones $\alpha^1 C_4$, $\alpha^4 C_1$, $\beta^1 C_4$ y $\beta^4 C_1$.

Los átomos fueron numerados como se muestra en la Fig. 2.3 y ésta será la forma de referenciarlos a lo largo de todo el trabajo, donde C1 es el carbono anomérico, y en sentido horario, se numeran el resto de los carbonos, hasta C6.

Los oxígenos y los grupos exocíclicos fueron numerados en función del

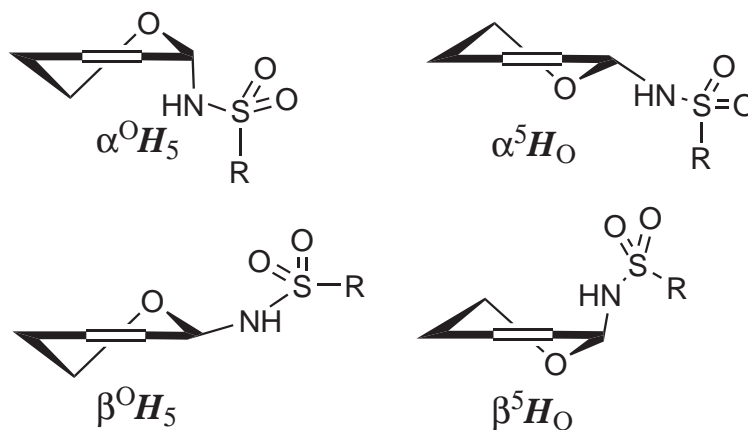


Figura 2.1: Conformaciones y nomenclatura empleadas en este trabajo para las *N*-glicosilsulfonamidas obtenidas mediante sulfonamidoglicosilación de Ferrier de D-glicales.

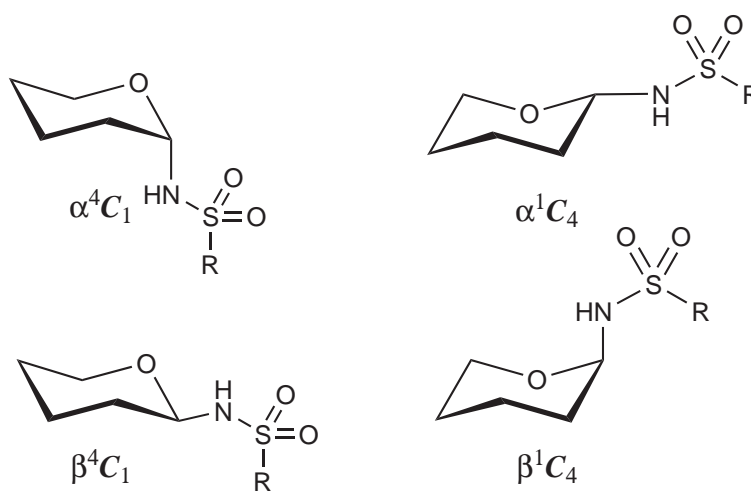


Figura 2.2: Conformaciones y nomenclatura empleadas en este trabajo para las *N*-glicosilsulfonamidas obtenidas por sulfonamidoglicosilación de carbohidratos per-*O*-acetilados.

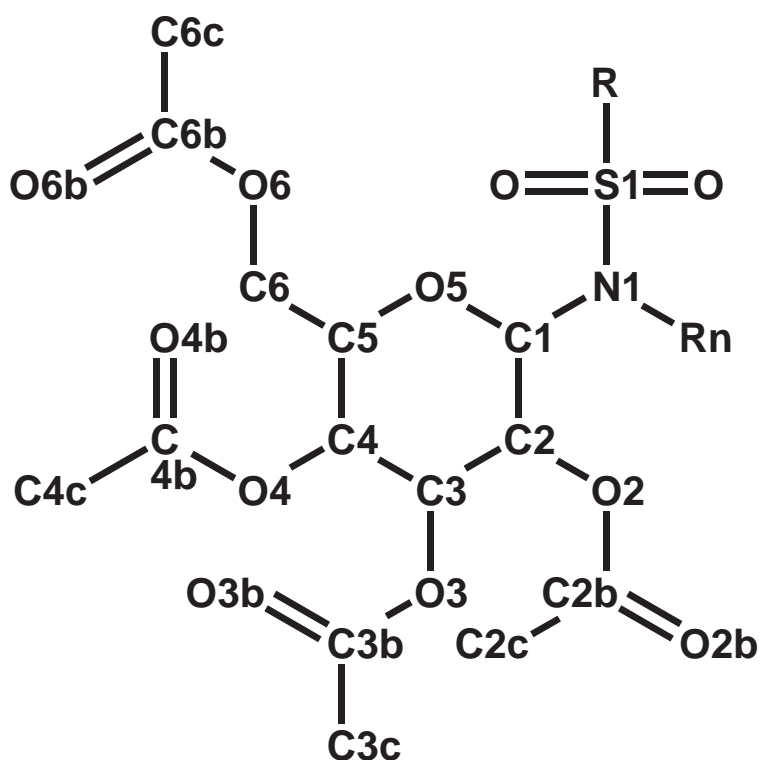


Figura 2.3: Numeración de los átomos a utilizar de forma general a lo largo del trabajo.

átomo de carbono al cual se encuentran enlazados. Así, el oxígeno del anillo unido a C5, lleva como denominación O5. El oxígeno O4 es aquel que se encuentra enlazado a C4. Al resto del grupo acetilo se le adiciona una letra, manteniendo el número del carbono del anillo. Siguiendo con este ejemplo, -O4-C4b(=O4b)-C4cH₃.

El nitrógeno unido al anillo toma la numeración N1 y el azufre, S1. El grupo adicional enlazado al azufre toma la denominación general R.

Capítulo 3

Mecánica Cuántica

3.1. Breve (brevísima) Introducción

El postulado fundamental de la mecánica cuántica está basado en la función de onda, Ψ , la cual es definida para cualquier sistema, y los operadores apropiados (funciones) que actúan sobre Ψ y devuelven las propiedades observables del sistema. En notación matemática,

$$\theta\Psi = e\Psi \quad (3.1)$$

donde θ es un operador y e es un valor escalar para alguna propiedad del sistema. Por analogía al algebra matricial, en la Ec. (3.1), Ψ es denominada autofunción y tiene la forma de un vector columna de N elementos, e es un autovalor y θ es una matriz cuadrada $N \times N$. Una cuestión importante es que el producto de la función de onda Ψ con su complejo conjugado ($|\Psi^*\Psi|$) tiene unidades de densidad de probabilidad. Así, la probabilidad que un sistema químico sea encontrado en alguna región del espacio multidimensional es igual a la integral de $|\Psi|^2$ sobre dicha región.¹⁹

El operador en la Ec. (3.1) que devuelve la energía del sistema, E , como un autovalor es llamado el operador Hamiltoniano, H ,

$$H\Psi = E\Psi \quad (3.2)$$

La Ec. 3.2 es la denominada ecuación de Schrödinger. La forma típica del operador Hamiltoniano que nos interesa, tiene en cuenta cinco contribuciones a la energía total de un sistema: la energía cinética de los electrones, la energía cinética de los núcleos, la atracción de los electrones al núcleo, las repulsiones interelectrónicas y las repulsiones internucleares. En casos más complejos, es decir, en presencia de un campo eléctrico externo, acoplamiento significativo de spin-orbita para elementos pesados, efectos relativistas, etc., son necesarios en el Hamiltoniano otros términos. Expresado el Hamiltoniano en notación matemática,

$$H = -\sum_i \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 - \sum_k \frac{\hbar^2}{2m_k} \nabla_k^2 - \sum_i \sum_k \frac{e^2 Z_k}{r_{ik}} + \sum_{i<j} \frac{e^2}{r_{ij}} + \sum_{k<l} \frac{e^2 Z_k Z_l}{r_{kl}} \quad (3.3)$$

donde i y j varían sobre los electrones, k y l sobre los núcleos, \hbar es la constante de Planck dividida por 2π , m_e es la masa del electrón, m_k es la masa del núcleo k , ∇^2 es el operador Laplaciano, e es la carga del electrón, Z es un número atómico y r_{ab} es la distancia entre las partículas a y b . Notar que Ψ es una función de $3n$ coordenadas donde n es el número total de partículas (núcleos y electrones). En coordenadas cartesianas el Laplaciano tiene la forma

$$\nabla_i^2 = \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2} \quad (3.4)$$

En general, la Ec. (3.2) tiene varias autofunciones aceptables Ψ para una molécula dada, cada una caracterizada por un autovalor asociado E diferente. Es decir, existe un conjunto completo (quizás infinito) de Ψ_i con autovalores E_i . Consideraremos que las funciones de onda son ortonormales, matemáticamente expresado para un sistema de una partícula donde la función de onda depende de sólo tres coordenadas,

$$\int \int \int \Psi_i \Psi_j dx dy dz = \delta_{ij} \quad (3.5)$$

donde δ_{ij} es la delta de Kronecker (igual a 1 si $i = j$ e igual a 0 de otra forma). De manera generalizada para un elemento de volumen de $3n$ dimensiones $d\mathbf{r}$, la Ec. (3.5) es reescrita como

$$\int \Psi_i \Psi_j d\mathbf{r} = \delta_{ij} \quad (3.6)$$

Si consideramos la Ec. (3.2) para una Ψ_i , multiplicando por la izquierda por Ψ_j e integrando

$$\int \Psi_i H \Psi_j d\mathbf{r} = \int \Psi_i E_i \Psi_j d\mathbf{r} \quad (3.7)$$

Debido a que E es un valor escalar, podemos sacarlo fuera de la integral y utilizar la Ec. (3.6)

$$\int \Psi_i H \Psi_j d\mathbf{r} = E_i \delta_{ij} \quad (3.8)$$

El Principio Variacional

Pero hasta ahora no hemos dicho nada de como obtener el conjunto ortonormal de funciones de onda. Suponiendo que seleccionamos una función

arbitraria Φ , la cual la definimos como una combinación lineal del conjunto de funciones de onda ortonormal Ψ_i , es decir

$$\Phi = \sum_i c_i \Psi_i \quad (3.9)$$

donde, como no se conocen las funciones de onda Ψ_i , tampoco se conocen los coeficientes c_i . Sin embargo la condición de normalidad impone una restricción

$$\int \Phi^2 d\mathbf{r} = 1 = \int \sum_i c_i \Psi_i \sum_j c_j \Psi_j d\mathbf{r} = \sum_{ij} c_i c_j \int \Psi_i \Psi_j d\mathbf{r} = \sum_{ij} c_i c_j \delta_{ij} = \sum_i c_i^2 \quad (3.10)$$

Ahora, para evaluar la energía asociada con la función de onda Φ ,

$$\int \Phi H \Phi d\mathbf{r} = \sum_{ij} c_i c_j \int \Psi_i H \Psi_j d\mathbf{r} = \sum_i c_i^2 E_i \quad (3.11)$$

Así, la energía asociada con la función de onda genérica Φ puede determinarse a partir de los coeficientes c_i (que definen cómo el conjunto ortonormal de Ψ_i se combinan para formar Φ) y sus energías asociadas E_i . Si bien aún desconocemos estos parámetros, en el conjunto de todas las E_i debe haber un valor de energía menor, la cual corresponde al llamado estado fundamental, E_0 .

Combinando las Ecs. (3.10) y (3.11)

$$\int \Phi H \Phi d\mathbf{r} - E_0 \int \Phi^2 d\mathbf{r} = \sum_i c_i^2 (E_i - E_0) \quad (3.12)$$

Asumiendo que los coeficiente deben ser números reales, cada término c_i^2 debe ser más grande o igual que cero. Por definición de E_0 , la cantidad $(E_i - E_0)$ debe ser más grande o igual que cero. Así,

$$\int \Phi H \Phi d\mathbf{r} - E_0 \int \Phi^2 d\mathbf{r} \geq 0 \quad (3.13)$$

y reordenando

$$\frac{\int \Phi H \Phi d\mathbf{r}}{\int \Phi^2 d\mathbf{r}} \geq E_0 \quad (3.14)$$

La Ec. (3.14) se puede utilizar para buscar la mejor función de onda para definir el estado fundamental de un sistema, evaluando las energías asociadas, cuanto más baja mejor.

La Aproximación de Born-Oppenheimer

El cálculo para sistemas moleculares es dificultoso debido al movimiento correlacionado de las partículas que los componen. Así, el Hamiltoniano en la Ec. (3.3) contiene términos de atracción y repulsión entre pares, lo que implica que las partículas no tienen un movimiento independiente del resto. Esta interdependencia es denominada correlación. Una simplificación significativa a este hecho es la aproximación de Born-Oppenheimer. En condiciones normales, los núcleos de los sistemas moleculares se mueven mucho más lentamente que los electrones debido a la diferencia de masas. Para fines prácticos, la relajación electrónica con respecto al movimiento nuclear es instantánea, por lo que se puede simplificar y desacoplar estos dos movimientos, y calcular las energías electrónicas en las posiciones fijas de los núcleos. Como consecuencia, el término de energía cinética nuclear es considerado independiente de los electrones, la correlación en el término de energía potencial atractiva electrón-núcleo es eliminado y el término de energía potencial repulsiva núcleo-núcleo pasa a ser constante para una determinada geometría. Así, la ecuación de Schrödinger “electrónica” se puede expresar como

$$(H_{el} + V_N)\Psi_{el}(\mathbf{q}_i; \mathbf{q}_k) = E_{el}\Psi_{el}(\mathbf{q}_i; \mathbf{q}_k) \quad (3.15)$$

donde el subíndice “*el*” enfatiza la utilización de la aproximación de Born-Oppenheimer, H_{el} incluye sólo el primer, tercer y cuarto término de la Ec. (3.3), V_N es la energía de repulsión núcleo-núcleo y las coordenadas electrónicas \mathbf{q}_i son variables independientes mientras que las coordenadas nucleares \mathbf{q}_k son parámetros. El autovalor de la ecuación de Schrödinger es denominada la “energía electrónica”. V_N es una constante para un determinado conjunto de coordenadas nucleares fijas. Basados en esta aproximación surge el concepto de superficie de energía potencial, PES (por sus siglas en inglés, potential energy surface), como la superficie definida por E_{el} sobre todas las coordenadas nucleares, como así también la definición de geometrías en estado de equilibrio y de transición, debido a que son puntos críticos sobre la PES. A excepción de algunos problemas particulares, la aproximación de Born-Oppenheimer permite tratar sistemas químicos de manera satisfactoria.

La Ec. (3.15) es más simple que la Ec. (3.2) debido a que la correlación electrón-núcleo ha sido eliminada. La correlación restante, es decir aquella entre electrones, es más problemática. Si consideramos un sistema con un solo electrón, la función de onda electrónica pasa a depender únicamente de las coordenadas nucleares fijas y las tres coordenadas cartesianas del electrón. Las autofunciones de la Ec. (3.15) para un sistema molecular se denominan orbitales moleculares, OM.

El método de Hartree-Fock (HF) aproxima la función de onda como un producto antisimetrizado de espín-orbitales monoeléctricos, y proporciona los mejores orbitales espaciales incluidos en los espín-orbitales. Los cálculos

de HF se hacen generalmente desarrollando cada orbital como una combinación lineal de funciones base, y resolviendo iterativamente las ecuaciones de HF.²⁰

Funciones Base

El conjunto de funciones base permite obtener una representación de los orbitales de un sistema químico (átomos y moléculas), siendo parte del modelo químico junto con el método teórico. La mayoría de las implementaciones de los métodos basados en la función de onda, los métodos semiempíricos y los métodos basados en la teoría del funcional de la densidad usan conjuntos base.²¹

La expansión de una función desconocida, como un orbital molecular, en un conjunto de funciones conocidas, no es una aproximación si se tiene una base completa; sin embargo, para el espacio vectorial que contiene a los orbitales moleculares, una base completa significa el uso de un número infinito de funciones base.

La elección de la base de cálculo es muy importante, ya que las bases pequeñas, que permiten cálculos rápidos y poco demandantes de recursos computacionales, no son precisas, dado que implican una representación pobre de la realidad física. Además, el tipo de funciones empleadas influye directamente en la precisión de un cálculo. Por lo tanto existe el compromiso de emplear el menor número de funciones base para lograr el nivel de precisión deseada.

Los dos tipos de funciones base más utilizadas, también llamadas orbitales atómicos (OA), aún cuando en general no son soluciones a la ecuación de Schrödinger de un átomo, son los orbitales de tipo Slater (STO, por sus siglas en inglés, *Slater type orbitals*) y los de tipo gaussiano (GTO, por sus siglas en inglés, *gaussian type orbitals*).

Los orbitales de tipo Slater tienen la forma:

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \varphi) = NY_{l,m}(\theta, \varphi)r^{n-1}e^{-\zeta r} \quad (3.16)$$

donde N es la constante de normalización, $Y_{l,m}$ son las funciones conocidas como armónicos esféricos, mientras que ζ es el exponente orbital de Slater. Este tipo de funciones depende exponencialmente de la distancia entre el núcleo y el electrón en cuestión. La dependencia exponencial asegura una rápida convergencia, aún cuando se incrementa el número de funciones necesarias; sin embargo, las integrales bielectrónicas de tres y cuatro centros no pueden ser calculadas de forma analítica. Este tipo de orbitales son usados para calcular propiedades de sistemas atómicos y diatómicos, donde se requiere una elevada precisión, y en los métodos semiempíricos, donde no se calculan las integrales tri y tetracéntricas.

Los orbitales de tipo gaussiano pueden escribirse en términos de coordenadas polares (Ec. 3.17) o cartesianas (Ec. 3.18).

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \varphi) = NY_{l,m}(\theta, \varphi)r^{2n-2-l}e^{-\zeta r} \quad (3.17)$$

$$\chi_{\zeta,l_x,l_y,l_z}(x, y, z) = Nx^{l_x}y^{l_y}z^{l_z}e^{-\zeta r^2} \quad (3.18)$$

donde la suma l_x, l_y y l_z determina el tipo de orbital (por ejemplo, $l_x+l_y+l_z = 1$ para un orbital p) y ζ es el exponente del orbital gaussiano. Aún cuando los orbitales de tipo gaussiano parecen similares en los dos conjuntos de coordenadas, hay una diferencia sustancial. Un orbital tipo d tiene cinco componentes en coordenadas esféricas pero seis en coordenadas cartesianas, las cuales pueden ser transformadas en cinco funciones esféricas tipo d y una función s . En forma análoga, hay diez funciones cartesianas de tipo f , que pueden ser transformadas en siete funciones f y un conjunto de funciones p , todas de tipo esférico. Por lo tanto, en coordenadas esféricas, además de eliminar una función s de las funciones d , el uso exclusivo de componentes esféricos reduce el problema de dependencia lineal propio de las funciones base grandes. La dependencia lineal significa que una o más de las funciones base pueden escribirse como una combinación lineal de otras.

Una diferencia entre las gaussianas y las del tipo Slater, es que las primeras decaen más rápidamente al alejarse del núcleo, y por lo tanto, las propiedades asintóticas de la función de onda no se representan apropiadamente.

La razón del porqué se emplean funciones gaussianas en la mayoría de los cálculos es consecuencia de que las integrales bielectrónicas siempre se pueden calcular en forma semi-analítica. Por otro lado, las funciones gaussianas permiten un manejo más simple del problema. La razón principal es que el producto de dos funciones gaussianas $1s$, centradas en diferentes puntos, es otra función gaussiana localizada en un tercer punto. Así, las integrales bielectrónicas se calculan en forma rápida y eficiente mediante funciones gaussianas, aunque éstas no son las óptimas desde el punto de vista de la representación física. Para obtener mejores funciones base se utilizan combinaciones lineales de funciones gaussianas preestablecidas, conocidas como funciones primitivas, (GF, *gaussian function*) Φ_p^{GF} . Esta combinación lineal permite obtener funciones denominadas gaussianas contraídas, (CGF, *contracted gaussian function*) :

$$\phi_{\mu}^{CGF}(r - R_A) = \sum_{p=1}^L d_{p\mu} \phi_p^G(\alpha_{p\mu} r - R_A) \quad (3.19)$$

donde L es el tamaño de la contracción (que es el número de funciones gaussianas primitivas que se incorporan en la función gaussiana contraída y cuyo valor varía por lo general entre 1 y 10) y las constantes $d_{p\mu}$ son el coeficiente de la contracción.

Con la selección apropiada de los parámetros de contracción es posible tener funciones base que constituyen buenas aproximaciones a funciones atómicas de tipo Slater, manteniendo las ventajas de poder evaluar las integrales con funciones gaussianas. La solución al problema se tiene al obtener orbitales tipo Slater mediante la combinación lineal de un conjunto creciente de funciones gaussianas primitivas ($L = 1, 2, 3, 4, \dots$). A este procedimiento se le denomina STO-NG.

El número de funciones y la precisión deseada son los factores más importantes que se deben considerar en la elección de un conjunto de funciones base. La base más pequeña disponible se denomina base mínima, ya que sólo incorpora las funciones base necesarias para contener todos los electrones de los átomos neutros. Para el hidrógeno y el helio emplea una función s . Para los elementos del segundo período de la tabla periódica utiliza funciones s ($1s$ y $2s$) y un conjunto de funciones p ($2p_x$, $2p_y$ y $2p_z$). Para los átomos de la tercera fila se emplean tres funciones s ($1s$, $2s$ y $3s$) y dos conjuntos de funciones p . Esta base mínima permite realizar cálculos rápidos de moléculas pequeñas y abordar sistemas moleculares con poca precisión.

Una primera mejora que se puede incorporar es aumentar el tamaño de la base doblando todas las funciones para producir lo que se llama bases doble zeta o doble- ζ . Es decir dos funciones s para el hidrógeno (s y s'), cuatro funciones s ($1s$, $2s$, $1s'$, $2s'$) y dos conjuntos de funciones p ($2p$ y $2p'$) para los primeros elementos, y seis funciones s y cuatro p para los átomos de la segunda fila.

Una variante de las bases doble ζ consiste en duplicar sólo el número de orbitales de Slater de valencia para producir las llamadas bases de valencia dividida. En la actualidad es poco común encontrar cálculos donde se dupliquen los orbitales internos o de core, ya que estos no tienen gran influencia en los enlaces químicos.

El camino hacia bases más completas lleva a las bases triple ζ , que triplican la base mínima y las bases triple ζ de valencia dividida. Esta progresión puede continuar a las bases cuadruple ζ y quintuple ζ .

Las funciones base desarrolladas por Pople se describen de manera $k - nlmG$ y pertenecen al tipo de valencia dividida. El término k antes del guión indica el número de funciones gaussianas primitivas que se usan para representar a los orbitales internos y los números nlm expresan tanto el número de funciones en que se dividieron los orbitales de valencia como la cantidad de funciones gaussianas primitivas que son empleadas para su representación. La base de Pople 3-21G es una de valencia dividida, donde los electrones internos se representan como el producto de la contracción de tres gaussianas primitivas, seguidas de funciones base de dos tamaños diferentes respectivamente (el tamaño se refiere al número de funciones primitivas empleadas en la contracción) para representar cada orbital de valencia. La primera parte de los orbitales de valencia es el producto de la contracción de dos gaussianas primitivas, mientras que la segunda se representa mediante

la contracción de una.

La base 6-31G es también una de valencia dividida, donde los orbitales internos son el producto de la contracción de seis funciones primitivas. La región de valencia está dividida y es producto de tres gaussianas primitivas por una parte y de una por la otra.

La división de valencia permite cambiar el tamaño de los orbitales pero no su forma. Las bases con polarización evitan esta limitación al adicionar orbitales con mayor momento angular respecto al requerido para la descripción del estado basal de cada átomo.

La incorporación de funciones difusas permite a los orbitales ocupar un espacio mayor. Son importantes porque al describir mejor la parte final de la función de onda también describen mejor a los electrones que se encuentran distantes del núcleo. Por ejemplo, estas funciones son básicas para representar apropiadamente aniones, moléculas con pares electrónicos no compartidos, estados excitados, moléculas con elevada carga negativa, sistemas con potenciales de ionización bajos, etc. Las funciones de polarización se simbolizan con un “*” y las funciones difusas con un “+”. Así, 6-31G*, es la base doble ζ de valencia dividida con polarización (d) para describir los átomos pesados. La base 6-31++G** incorpora una base doble ζ de valencia dividida con polarización y funciones difusas en átomos pesados y ligeros.

Otras funciones base que se han ensayado en este trabajo, son las bases creadas por Dunning denominadas *correlation consistent* (cc),²² las cuales apuntan a incorporar la energía de correlación de los electrones de valencia. Incluyen la polarización por definición y se encuentran disponibles diversos tamaños de estas bases en términos del número final de funciones contraídas. Estas son conocidas por las siglas cc-pVDZ, cc-pVTZ, cc-pVQZ, etc., las cuales se refieren a *correlation consistent polarized Valence Double/Triple/Quadruple Zeta*, etc. respectivamente. Las mismas pueden ser aumentadas con funciones difusas, las cuales se indican con el prefijo *aug*.²³

3.2. Métodos Semiempíricos

El costo de llevar a cabo un cálculo Hartree-Fock escala a la cuarta potencia del número de funciones base. Esto es debido al número de integrales bielectrónicas necesarias para construir la matriz de Fock. Los métodos semiempíricos reducen el costo computacional disminuyendo el número de dichas integrales.

Como primera medida, se consideran sólo de manera explícita los electrones de valencia. Los electrones internos son tenidos en cuenta reduciendo la carga nuclear o introduciendo funciones para modelar la combinación entre la repulsión nuclear y los electrones internos. Se usa un conjunto de funciones base (el mínimo necesario para acomodar los electrones en el átomo neutro) para los electrones de valencia. En general, se usan para estos elec-

trones orbitales de Slater y funciones s y p . Así por ejemplo, el hidrógeno posee una sola función base, y todos los átomos de las segunda y tercer fila de la tabla periódica tienen cuatro funciones base (uno s y un conjunto de orbitales p)

La aproximación común a casi todos los métodos semiempíricos es la del solapamiento diferencial nulo ZDO (*zero differential overlap*), en la cual se desprecian todos los productos de funciones base que dependen de las mismas coordenadas electrónicas cuando están en átomos diferentes. Si el orbital atómico sobre el centro A es ϕ_A y el orbital atómico sobre el centro B es ϕ_B , entonces $\phi_A\phi_B = 0$, y por tanto la matriz de solapamiento S será la matriz unidad. Bajo esta aproximación se anulan también las integrales monoeléctricas que involucran tres centros y las bielectrónicas de tres y cuatro centros. Las integrales restantes se ajustan de forma paramétrica con valores obtenidos de datos experimentales. Los diferentes tipos de métodos quedan definidos por el número de integrales que desprecian y por el tipo de parametrización hecha.

En el método NDDO (*neglect of diatomic differential overlap*) se usan las aproximaciones antes mencionadas y la carga nuclear reducida debido a los electrones internos. En el método INDO (*intermediate neglect of differential overlap*) le suma a lo descartado en NDDO, todas las integrales bielectrónicas que no son del tipo de Coulomb. En el modelo CNDO (*complete neglect of differential overlap*) se desprecian además las integrales bielectrónicas de Coulomb.

Los cuatro métodos semiempíricos probados en este trabajo (MNDO,²⁴ AM1,²⁵ PM3,^{26,27} PM6²⁸) tienen muchas características en común. Todos ellos son métodos auto-consistentes (SCF, *self consistent field*), toman en cuenta la repulsión electrostática y la estabilización de intercambio, y todas las integrales calculadas son evaluadas de forma aproximada. Además, todos ellos utilizan un conjunto base restringido a un orbital s y tres orbitales p (p_x , p_y y p_z) y, a veces, cinco orbitales d por átomo e ignora las integrales de solapamiento de la ecuación secular. Así, en vez de tratar

$$|H - ES| = 0 \quad (3.20)$$

se resuelve la expresión

$$|H - E| = 0 \quad (3.21)$$

en la cual H es el determinante secular, S la matriz de solapamiento y E es el conjunto de autovalores. Estas aproximaciones simplifican considerablemente los cálculos de mecánica cuántica sobre los sistemas químicos. Los métodos computacionales son modelos y no hay ninguna ventaja en resolver rigurosamente la ecuación de Schrödinger para un sistema de gran tamaño si el sistema ha tenido que ser acotado a fin de hacer los cálculos tratables.

Los métodos semiempíricos tienen un equilibrio: son lo suficientemente precisos para tener utilidad con poder de predicción y lo suficientemente rápidos como para permitir estudiar sistemas grandes.

Todos los métodos semiempíricos contienen conjuntos de parámetros. En el caso de PM6, este tiene parámetros atómicos y diatómicos, mientras que MNDO, AM1 y PM3 utiliza solo parámetros monoatómicos. No todos los parámetros están optimizados para todos los métodos, por ejemplo, en MNDO y AM1 las integrales bielectrónicas se toman normalmente de espectros atómicos. En la Tabla 3.1 se listan los parámetros para los métodos semiempíricos MNDO, AM1, PM3 y PM6. Los parámetros optimizados para un método determinado se indican con *, un + indica que el valor del parámetro se obtuvo experimentalmente (no optimizado), y cuando no se muestra ningún símbolo, el parámetro asociado no se utiliza en ese método.

Estos métodos semiempíricos utilizan además dos parámetros por átomo: el peso atómico y el calor de atomización.

3.3. Teoría del Funcional de la Densidad

La Teoría del Funcional de la Densidad (DFT, *Density Functional Theory*) es uno de los métodos de mecánica cuántica más populares. Hoy en día es aplicado cotidianamente para calcular, por ejemplo, la energía de enlace de las moléculas en química y la estructura de bandas de sólidos en física. En los últimos años, las primeras aplicaciones relevantes han comenzado a surgir para campos tradicionalmente considerados más distantes de la mecánica cuántica, tal como la biología y la mineralogía. DFT debe esta versatilidad a la generalidad de sus conceptos fundamentales y a la flexibilidad para implementarlos. A pesar de esta flexibilidad y generalidad, la DFT está basada completamente sobre una estructura conceptual rigurosa. En la Fig. 3.1 podemos observar como ha producido una “explosión” en lo que al uso de la DFT se refiere.

En mecánica cuántica, toda la información posible que podemos tener sobre un determinado sistema está contenida en su función de onda, Ψ . El método usual de mecánica cuántica para la ecuación de Schrödinger (ES) puede resumirse por la siguiente secuencia

$$\nu(r) \xrightarrow{ES} \Psi(r_1, r_2, \dots, r_N) \xrightarrow{\langle \Psi | \dots | \Psi \rangle} \text{observables} \quad (3.22)$$

Es decir, uno especifica el sistema por la elección del potencial $\nu(r)$, lo inserta en la ecuación de Schrödinger, resuelve esta ecuación para la función de onda Ψ y luego calcula los observables tomando los valores esperados de los operadores con esta función de onda. Uno de estos observables, que es calculado de esta forma, es la densidad electrónica

Tabla 3.1: Parámetros utilizados en los métodos semiempíricos

Parámetro	Descripción	Unidad	MNDO	AM1	PM3	PM6
U_{ss}, U_{pp} y U_{dd}	Integrales monoeléctricas monocentradas s, p y d	eV	*	*	*	*
β_s, β_p y β_d	Términos de integrales de resonancia de orbitales atómicos monoeléctricas bicentradas s, p y d	eV	*	*	*	*
ξ_s, ξ_p y ξ_d	Exponente de orbital atómico de Slater s, p y d	bohrn ⁻¹	*	*	*	*
ξ_{sn}, ξ_{pn} y ξ_{dn}	Exponente de orbital atómico interno de Slater s, p y d	bohrn ⁻¹	*	*	*	*
α_A	Término de repulsión núcleo – núcleo para el átomo A	Å ⁻¹	*	*	*	*
α_{AB}	Término de repulsión núcleo – núcleo para los átomos A y B	Å ⁻¹				*
G_{ss}	Integrales de repulsión monocentrada bielectrónica para orbitales atómicos $s-s$	eV	+	+	*	*
G_{sp}	Integrales de repulsión monocentrada bielectrónica para orbitales atómicos $s-p$	eV	+	+	*	*
G_{pp}	Integrales de repulsión monocentrada bielectrónica para orbitales atómicos $p-p$	eV	+	+	*	*
G_{p^2}	Integrales de repulsión monocentrada bielectrónica para orbitales atómicos $p-p'$	eV	+	+	*	*
H_{sp}	Integral de intercambio monocentrada bielectrónica para orbitales atómicos $s-p$	eV	+	+	*	*
K_{nA} o a_{nA}	Un multiplicador gaussiano para la n° Gaussiana del átomo A	–		*	*	*
L_{nA} o b_{nA}	Un exponente gaussiano que multiplica la Gaussiana del átomo A	Å ⁻²		*	*	*
M_{nA} o c_{nA}	Un radio de centro de la n° Gaussiana del átomo A	Å		*	*	*

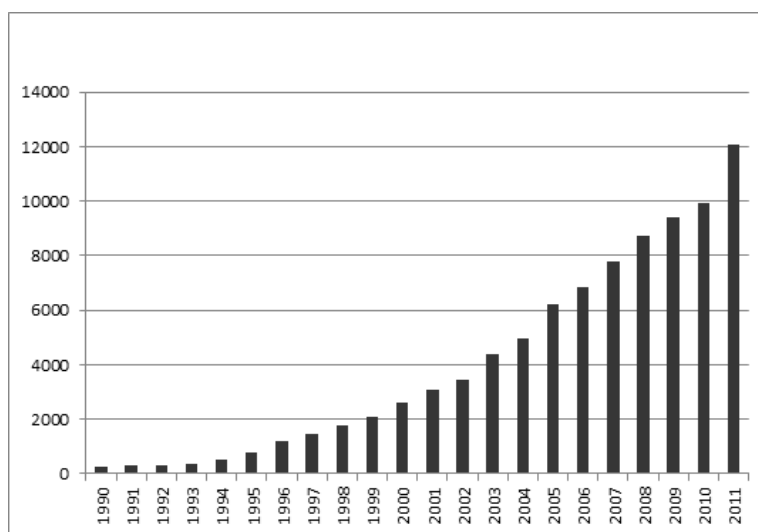


Figura 3.1: Incremento del número de publicaciones que utilizan o mencionan el DFT en función de los años.

Fuente: accelrys.com

$$\rho(r) = N \int d^3r_2 \int d^3r_3 \cdots \int d^3r_N \Psi^*(r_1, r_2, \cdots, r_N) \Psi(r_1, r_2, \cdots, r_N) \quad (3.23)$$

Han sido desarrollados varios métodos poderosos para resolver la ecuación de Schrödinger durante décadas de esforzarse con los problemas de varios cuerpos, como por ejemplo, los métodos de interacción de configuraciones (CI) en química. El problema con estos métodos es la gran demanda de recursos computacionales, es muy difícil de aplicarlos eficientemente a sistemas grandes y complejos, como por ejemplo el cálculo de las propiedades químicas de una molécula de 100 átomos con full CI. Es acá donde el DFT provee una alternativa viable, menos precisa quizás, pero mucho más versátil.

Los mejores métodos DFT lograron una precisión más grande que la teoría de Hartree-Fock a solo un modesto incremento en el costo computacional (por lejos menos que los basados en la teoría de perturbaciones de Møller – Plesset de segundo orden, MP2, para sistemas moleculares de tamaño medio y grande). Estos se acercan a la inclusión de algunos de los efectos de la correlación electrónica mucho menos costosa que los métodos tradicionales de correlación.²⁹

Muchas de las propiedades eléctricas, magnéticas y estructurales de los materiales han sido calculados usando DFT y el alcance de las contribuciones del DFT a la ciencia de las moléculas es reflejado por el premio Nobel de

Química 1998 para Walter Kohn, el padre fundador del DFT y John Pople quien implemento el DFT en la Química Computacional.

Podemos definir a la Teoría del Funcional de la Densidad como aquella que persigue el objetivo de calcular la energía electrónica del estado fundamental de un sistema de N electrones por medio únicamente de su densidad, sin necesidad de conocer previamente la función de onda de dicho sistema. De esta forma, el problema $3N$ -dimensional se reduce a uno tridimensional que, en principio, debe ser más sencillo de resolver.

DFT puede ser resumido por la secuencia

$$\rho(r) \implies \Psi(r_1, \dots, r_N) \implies \nu(r) \quad (3.24)$$

O sea, el conocimiento de $\rho(r)$ implica el conocimiento de la función de onda y del potencial, y entonces de todos los otros observables. Aunque esta secuencia describe la estructura conceptual del DFT, no representa realmente lo que se realiza en las aplicaciones reales, las cuales típicamente proceden a lo largo más bien de diferentes líneas y no hacen explícito el uso de funciones de onda de varios cuerpos.

Por la década de 1920, Thomas y Fermi, de manera independiente y utilizando argumentos estadísticos, establecieron la forma del primer funcional de la densidad, en este caso para la energía cinética

$$T_{TF}[\rho(\mathbf{r})] = \frac{3}{10}(3\pi^2)^{2/3} \int \rho(r)^{5/3} d\mathbf{r} \quad (3.25)$$

y Dirac en el 1930 propuso un funcional de la densidad para la energía de intercambio

$$K_D[\rho(\mathbf{r})] = -\frac{3}{4}\left(\frac{3}{\pi}\right)^{1/3} \int \rho(\mathbf{r})^{4/3} d\mathbf{r} \quad (3.26)$$

Una expresión de la energía electrónica total de un sistema de N electrones sometidos a un campo externo $\nu(\mathbf{r})$ como un funcional de la densidad

$$E_{TFD}[\rho(\mathbf{r})] = T_{TF}[\rho(\mathbf{r})] + \int \nu(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} + \frac{1}{2} \int \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}' + K_D[\rho(\mathbf{r})] \quad (3.27)$$

sujeto a la condición de normalización sobre la densidad

$$\int \rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} = N \quad (3.28)$$

En la Ec. (3.27), conocida como el modelo de Thomas, Fermi y Dirac (TFD), el segundo término a la derecha representa la interacción de la nube electrónica con el potencial externo (que en el caso de átomos y moléculas es el creado por el o los núcleos) y el tercer término es la interacción electrostática clásica entre electrones. Notar que los términos de la Ec. (3.27) son todos locales, lo que mejora notablemente el tiempo de cálculo con respecto a métodos HF. Pero, la exactitud del modelo TFD no resultó adecuada para predicciones cuantitativas.

Luego de más de treinta años, Hohenberg y Kohn (HK) establecieron las bases de la DFT moderna, que incluye al modelo TFD como un caso particular. Para un sistema de N electrones, el potencial externo $\nu(\mathbf{r})$ determina completamente el Hamiltoniano del sistema y de aquí su energía, función de onda y otras propiedades. Entonces es posible reescribir la energía total de una forma completamente general tomando a la densidad como variable fundamental

$$E[\rho(\mathbf{r})] = T[\rho(\mathbf{r})] + \int \nu(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} + V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] \quad (3.29)$$

$T[\rho(\mathbf{r})]$ y $V_{ee}[\rho(\mathbf{r})]$ son los funcionales de la energía cinética y de la repulsión electrónica, respectivamente.

HK también proporcionaron un principio variacional para la energía estableciendo que si $\bar{\rho}(\mathbf{r})$ es una densidad de prueba distinta de la exacta, $\rho(\mathbf{r})$, pero con sus mismas condiciones de contorno y propiedades globales se cumple que

$$E[\rho(\mathbf{r})] \leq E[\bar{\rho}(\mathbf{r})] \quad (3.30)$$

Si bien las ecuaciones 3.29 y 3.30 sientan las bases de la DFT moderna, no predicen ninguna forma explícita para $T[\rho(\mathbf{r})]$ y $V_{ee}[\rho(\mathbf{r})]$ aunque en la actualidad se conocen un número importante de funcionales que proveen de resultados suficientemente precisos y confiables para ser aplicados.

Kohn y Shan, en 1965, presentaron una solución al problema de la indeterminación de los funcionales. Consideraron un sistema de referencia de N electrones no interactuantes sometidos únicamente a la acción de un potencial externo $\nu(\mathbf{s})$ y cuya energía se escribe como

$$E_s[\rho(\mathbf{r})] = T_s[\rho(\mathbf{r})] + \int \nu_s(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (3.31)$$

Usando un conjunto base auxiliar $\{\phi\}$, se puede escribir la densidad en función del mismo

$$\rho_s(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N \phi_i(\mathbf{r})\phi_i^*(\mathbf{r}) \quad (3.32)$$

y el operador energía cinética como $-\frac{1}{2}\nabla_i^2$. La ecuación para el sistema de electrones no interactuantes se transforma en

$$E_s[\rho(\mathbf{r})] = -\frac{1}{2} \sum_i \int (\nabla_i^2 \phi_i(\mathbf{r}))\phi_i^*(\mathbf{r})d\mathbf{r} + \sum_i \int \nu_s(\mathbf{r})\phi_i(\mathbf{r})\phi_i^*(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (3.33)$$

Suponiendo que ρ para un sistema interactuante es similar a la del sistema no interactuante, se escribe la expresión para la energía total de un sistema de N electrones interactuantes como

$$\begin{aligned} E[\rho(\mathbf{r})] &= \\ &= T[\rho(\mathbf{r})] + T_s[\rho(\mathbf{r})] - T_s[\rho(\mathbf{r})] + V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] + J[\rho(\mathbf{r})] - J[\rho(\mathbf{r})] + \int \nu(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} \\ &= T_s[\rho(\mathbf{r})] + J[\rho(\mathbf{r})] + \int \nu(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} + E_{ex}[\rho(\mathbf{r})] \end{aligned} \quad (3.34)$$

$$J[\rho(\mathbf{r})] = \frac{1}{2} \int \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}', \quad (3.35)$$

y

$$E_{ex}[\rho(\mathbf{r})] = V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] - J[\rho(\mathbf{r})] + T[\rho(\mathbf{r})] - T_s[\rho(\mathbf{r})] \quad (3.36)$$

la energía de intercambio y correlación conformada por la parte no clásica de la interacción electrónica y por el error cometido al reemplazar al verdadero funcional de la energía cinética $T[\rho(\mathbf{r})]$ por el correspondiente al sistema de electrones no interactuantes, $T_s[\rho(\mathbf{r})]$.

Asumiendo que el sistema de electrones interactuantes también acepta un conjunto base auxiliar $\{\phi\}$, la energía total puede reescribirse como

$$\begin{aligned} E[\rho(\mathbf{r})] &= -\frac{1}{2} \sum_i \int (\nabla_i^2 \phi_i(\mathbf{r}))\phi_i^*(\mathbf{r})d\mathbf{r} + \int \nu(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} + \\ &+ \frac{1}{2} \int \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}' + E_{ex}[\rho(\mathbf{r})] \end{aligned} \quad (3.37)$$

Aplicando el principio variacional a la ecuación anterior con respecto a pequeñas variaciones en el conjunto base $\{\phi\}$ y con la restricción de normalización sobre la densidad, se obtiene

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla_i^2 + \nu_{ef}(\mathbf{r})\right]\phi_i(\mathbf{r}) = \varepsilon_i\phi_i(\mathbf{r}), i = 1, 2, \dots, N \quad (3.38)$$

donde

$$\nu_{ef}(\mathbf{r}) = \nu(\mathbf{r}) + \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' + \nu_{ex}(\mathbf{r}) \quad (3.39)$$

y

$$\nu_{ex}(\mathbf{r}) = \frac{\delta E_{ex}[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \quad (3.40)$$

es el potencial de intercambio y correlación, de naturaleza absolutamente local. Los ε corresponden a los multiplicadores de Lagrange que surgen de la condición de normalización sobre la densidad.

Las ecuaciones 3.38 a 3.40 son conocidas como ecuaciones de Kohn-Sham (KS) y deben resolverse autoconsistentemente (KS-SCF). Estas ecuaciones tienen tres características destacables:

- La introducción de N funciones auxiliares que permiten tratar al funcional de la energía cinética de una manera indirecta, esto es a través de $T_s[\rho(\mathbf{r})]$ en lugar de $T[\rho(\mathbf{r})]$, pero exacta. El precio de esta exactitud es tener que resolver autoconsistentemente N ecuaciones monoeléctricas en lugar de sólo una como el modelo TFD.
- Gracias al carácter local de $\nu_{ex}(\mathbf{r})$ las ecuaciones SCF-KS son mucho más fáciles de resolver que las análogas HF con la función de onda multielectrónica representada por un único determinante de Slater.
- Las funciones auxiliares $\{\phi\}$ en las ecuaciones SCF-KS no necesariamente representan los orbitales atómicos que resultan de resolver la ecuación de Schrödinger. Como consecuencia de esto, los autovalores asociados no necesariamente tienen el significado de energías orbitales, no poseen significado físico. Sin embargo, gracias a que $\nu_{ef}(\mathbf{r})$ tiene el comportamiento asintótico correcto ($\lim_{r \rightarrow \infty} \nu_{ef}(\mathbf{r}) = 0$), el autovalor que corresponde a la última función ocupada se asocia con el primer potencial de ionización cambiado de signo.

Ahora es el nuevo funcional $E_{ex}[\rho(\mathbf{r})]$ el que permanece desconocido. Usualmente se separa en dos contribuciones

$$E_{ex}[\rho(\mathbf{r})] = E_x[\rho(\mathbf{r})] + E_c[\rho(\mathbf{r})] \quad (3.41)$$

Esta separación da lugar a dos potenciales, $\nu_x(\mathbf{r})$ y $\nu_c(\mathbf{r})$, dentro del potencial efectivo de Kohn y Sham. La forma más sencilla de modelar y es a través de expresiones locales, es decir, que dependen sólo de $\rho(\mathbf{r})$,

$$E_x[\rho(\mathbf{r})] = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{1/3} \int \rho(\mathbf{r})^{4/3} d\mathbf{r} \quad (3.42)$$

o en forma más general

$$E_x[\rho(\mathbf{r})] = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_x(\rho(\mathbf{r}), \xi) d\mathbf{r} \quad (3.43)$$

donde $\varepsilon_x(\rho(\mathbf{r}), \xi)$ es la energía de intercambio por electrón y

$$\xi = \frac{\rho^\alpha(\mathbf{r}) - \rho^\beta(\mathbf{r})}{\rho(\mathbf{r})} \quad (3.44)$$

es la denominada polarización de espín.

$\varepsilon_x(\rho(\mathbf{r}), \xi)$ puede expresarse como

$$\varepsilon_x(\rho(\mathbf{r}), \xi) = \varepsilon_x(\rho(\mathbf{r}), 0) + [\varepsilon_x(\rho(\mathbf{r}), 1) - \varepsilon(\rho(\mathbf{r}), 0)] f(\xi) \quad (3.45)$$

donde $\varepsilon_x(\rho(\mathbf{r}), 0)$ y $\varepsilon_x(\rho(\mathbf{r}), 1)$ son las energías de intercambio por electrón para un sistema con espín no polarizado y totalmente polarizado, respectivamente y $f(\xi)$ es una función de peso

$$f(\xi) = \frac{(1 + \xi)^{4/3} + (1 - \xi)^{4/3} - 2}{2^{4/3} - 2} \quad (3.46)$$

Si se cumple $\varepsilon_x(\rho(\mathbf{r}), \xi) = \varepsilon_x(\rho(\mathbf{r}), 0)$, $E_x[\rho]$ se reduce a la expresión

$$E_x[\rho(\mathbf{r})] = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{1/3} \int \rho(\mathbf{r})^{4/3} d\mathbf{r} \quad (3.47)$$

El funcional de correlación local más utilizado es el de Vosko, Wilk y Nusair (VWN). Este tipo de metodología de trabajo se denomina Aproximación de la Densidad Local (LDA) y en un sistema de capa abierta, Aproximación de la Densidad de Espín Local (LSDA). Tanto la LDA como la LSDA conducen a una sobrestimación en la energía de disociación de enlace y a longitudes de enlace demasiado cortas.

Para solucionar estos inconvenientes se han ideado otro tipo de funcionales. Los funcionales corregidos por gradientes de la densidad involucran

valores de las densidades de spin electrónico y sus gradientes, así incluyen la no homogeneidad de la densidad en los sistemas reales. Tales funcionales son a veces referidos en la literatura como no locales (NL(S)DA).

Algunos esquemas introducen de manera conjunta el intercambio y la correlación, como la Aproximación de Gradiente Generalizado (GGA). Otros, en cambio, presentan un tratamiento no local para el intercambio o bien para la correlación. Un funcional de intercambio corregido por gradientes de la densidad popular es uno propuesto por Becke en 1988 (B88 o simplemente B); un funcional de correlación corregido por gradientes de la densidad es el funcional LYP de Lee, Yang y Parr. La combinación de estos dos forma el método B-LYP.

Hay también varios funcionales híbridos, alguno de los cuales definen el funcional de intercambio como una combinación lineal de Hartree-Fock, local, y los términos de intercambio corregido por gradientes de la densidad. Este funcional de intercambio es luego combinado con un funcional local y/o de correlación corregido por gradientes de la densidad. El mejor conocido de estos funcionales híbridos es la formulación de tres parámetros de Becke (B3).³⁰

$$E_{cx} = a_0 E_x^{HF} + (1 - a_0) E_x^{L(S)DA} + a_x E_x^{B88} + E_c^{L(S)DA} + a_c E_c^{GGA} \quad (3.48)$$

donde a_0 , a_x y a_c son coeficientes que se determinan por ajustes con resultados experimentales.

El uso de funcionales con parámetros determinados empíricamente claramente descalifica a un método como método *ab initio*, pero a diferencia de los métodos semiempíricos como AM1 o PM3, estos parámetros no varían con la clase de átomos.³⁰

3.3.1. Aproximación de la Resolución de la Identidad

Una aproximación muy útil que acelera en gran medida los cálculos de DFT a menos que la molécula sea muy grande es la llamada aproximación de la resolución de la identidad (RI). En resumen, las distribuciones de carga que surgen de los productos de las funciones base son aproximados por una combinación lineal de funciones bases auxiliares:

$$\phi_i(\vec{r}')\phi_j(\vec{r}') \approx \sum_k c_k^{ij} \eta_k(\mathbf{r}) \quad (3.49)$$

Existen una variedad de posibilidades diferentes para determinar los coeficientes de expansión c_k^{ij} . Almlöf y colaboradores³¹ han mostrado que para la aproximación de las integrales de repulsión electrónica, la mejor elección es minimizar la repulsión residual. Se define:

$$R_{ij} \equiv \phi_i(\vec{r})\phi_j(\vec{r}) - \sum_k c_k^{ij} \eta_k(\vec{r}) \quad (3.50)$$

y

$$T_{ij} = \int \int R_{ij}(\vec{r}) \frac{1}{|\vec{r} - \vec{r}'|} R_{ij}(\vec{r}') d^3r d^3r' \quad (3.51)$$

3.4. Como Herramienta

Debido a la diversidad conformacional que tienen los compuestos estudiados en este trabajo (posibilidad de formación de anómeros α y β , y variación en la disposición en la estructura del anillo central), sumado a la flexibilidad de los sustituyentes, el número de las conformaciones generadas por los métodos de búsqueda conformacional es elevado. Este hecho hace necesario la utilización de un método de cálculo, al menos en primera instancia, que no involucre un gran costo computacional, con el objetivo de reducir el número de conformaciones a tratar.

El programa empleado para aplicar los métodos semiempíricos fue el MOPAC 2009.³² El mismo es un paquete gratuito para uso académico especializado en métodos semiempíricos. El archivo de entrada contiene una línea donde se especifican las condiciones de cálculo y luego contiene la estructura atómica, que puede ser introducida tanto en coordenadas cartesianas como en matriz Z.

Para aplicar los funcionales de la Teoría del Funcional de la Densidad, el programa empleado fue el *Gaussian 03*.³³ Este es el paquete de química computacional más difundido en la actualidad.

También se evaluaron otras aplicaciones. Una de ellas fue el programa ORCA.³⁴ Sin embargo, a pesar que con algunos funcionales el desempeño fue mejor en cuanto a velocidad de cálculo con respecto al Gaussian, la versión analizada tenía problemas en el algoritmo de análisis vibracional.

3.5. Resultados y Conclusiones

3.5.1. Elección de métodos basados en la DFT

Con el fin de hallar un funcional de DFT que sea veloz sin perder calidad en el cálculo, se ensayaron diversos funcionales.

Funcionales Puros

Se realizaron pruebas con los funcionales BLYP, BPW91 y PW91PW91 con las bases 6-31++G**, 6-311++G** y aug-cc-pVDZ sobre conformaciones de la **g07**.

Tabla 3.3: Relación entre tiempos de cálculo, con y sin la aproximación de la resolución de la identidad RI, para distintos modelos de DFT aplicados a la optimización de una conformación de la **g07**.

Modelo	$t(\text{con RI}) / t(\text{sin RI})$
BLYP/6-311++G**	0.37
BLYP/6-31++G**	0.61
BLYP/aug-cc-pVDZ	0.21
BPW91/6-311++G**	0.39
BPW91/6-31++G**	0.48
BPW91/aug-cc-pVDZ	0.18
PW91PW91/6-311++G**	0.40
PW91PW91/6-31++G**	0.56
PW91PW91/aug-cc-pVDZ	0.24
Promedio	0.4 ± 0.1

En primera instancia se comprobó la eficiencia de la aproximación *RI* comparando los tiempos de cálculo necesarios para la optimización de una conformación de **g07**, con y sin ésta aproximación. En la Tabla 3.3 se pueden observar los resultados obtenidos. En todos los casos, el uso de *RI* disminuyó el tiempo necesario para un determinado cálculo, con un promedio de 0.4 veces el tiempo requerido sin aplicar la aproximación.

Por otro lado, se compararon los resultados obtenidos con B3LYP/6-311++G** y la estructura obtenida por difracción de rayos X, tomando en cuenta tanto el valor de RMSD como el tiempo de cálculo.

La función de la desviación cuadrática media, RMSD, se expresa como

$$RMSD = \left(\frac{\sum_{i=1}^N |\mathbf{x}_i - \mathbf{y}_i|^2}{N} \right)^{1/2} \quad (3.52)$$

donde \mathbf{x}_i e \mathbf{y}_i son los vectores posición de los N átomos pertenecientes a la geometría calculada y a la geometría experimental que se quieren comparar. Cuanto más bajo es el valor del parámetro RMSD, mayor la similitud entre las geometrías obtenidas experimentalmente y calculadas.

Los modelos PW91PW91/6-31++G** y BPW91/6-31++G** arrojaron resultados similares en tiempo y RMSD (levemente mejor en estos aspectos el primero), pero se optó por seleccionar el funcional BPW91 debido a que el orden energético entre los diferentes conformeros se asemeja más a los resultados obtenidos con B3LYP. Esto último no es menor, si se quiere emplear esta instancia para seleccionar aquellos conformeros de menor energía para luego emplear el funcional B3LYP.

La selección de funcionales puros fue fundamental para poder emplear el método de resolución de la identidad.

Tabla 3.4: RMSD respecto a estructuras optimizadas con BPW91/6-31++G*/RI para 37 conformeros de **g07** optimizados con métodos semiempíricos. Las estructuras de partida fueron: 1. conformaciones obtenidas del AG sin tratamiento previo; 2. conformaciones optimizadas con BPW91/6-31++G**.

Método	RMSD ¹	RMSD ²
AM1	0.633	0.505
MNDO	0.910	0.893
PM3	0.931	0.943
PM6	0.845	0.864

Funcionales Híbridos

Se optó por utilizar el funcional B3LYP debido a la gran difusión y buenos resultados que han sido reportados en bibliografía. En la Tabla 3.6 se muestra el *ranking* de aquellos funcionales considerados “mejores” elaborado a partir de encuestas difundidas en medios de comunicación habituales para los químicos computacionales. Se observa que el funcional B3LYP es el que tiene el mayor número de citas.

El promedio del cociente entre el tiempo requerido para optimizar una estructura con el funcional BPW91 utilizando *RI* y el funcional híbrido B3LYP da un valor de 0.55 ± 0.09 . Es decir, el funcional híbrido lleva aproximadamente el doble de tiempo en optimizar una estructura con respecto al funcional puro con la aproximación de la resolución de la identidad.

3.5.2. Elección de método semiempírico

La selección del método semiempírico se llevó a cabo en función de los valores de RMSD entre geometrías optimizadas con MNDO, AM1, PM3 y PM6 con respecto a las optimizadas con el modelo BPW91/6-31++G**, derivado de la Teoría del Funcional de la Densidad. En la Tabla 3.4 se observan los resultados obtenidos.

El menor RMSD se obtuvo con el método AM1. Es decir, con éste método se obtienen estructuras más cercanas a las optimizadas con el modelo elegido de DFT. Sin embargo, como es sabido, la optimización con el método AM1 produce geometrías donde el átomo de nitrógeno tiende a estructuras triangulares planas, que difieren de lo observado experimentalmente y mediante DFT, ver Tabla 3.5 y Fig. 3.2.

Por otro lado, el orden energético obtenido a partir de la optimización semiempírica con respecto al orden establecido con BPW91, arrojó una mejor correlación para PM6. Esto es esencial si se desea emplear la instancia semiempírica como un primer filtro de conformaciones.

En conclusión, por los resultados anteriormente descriptos y las discre-

Tabla 3.5: Ángulo diedro impropio ϕ y ángulo de enlace τ para el nitrógeno amino de la **g07**. *Este valor experimental fue estimado a partir del agregado y refinamiento de los hidrógenos.³⁵

Método	$\phi(\text{N-C-S-H})$	$\tau(\text{C-N-S})$
AM1	3.0	122.4
MNDO	17.2	124.8
PM3	14.4	124.4
PM6	15.8	117.1
BPW91/6-31++G**	22.2	118.2
Exp. RX	19.3*	119.7

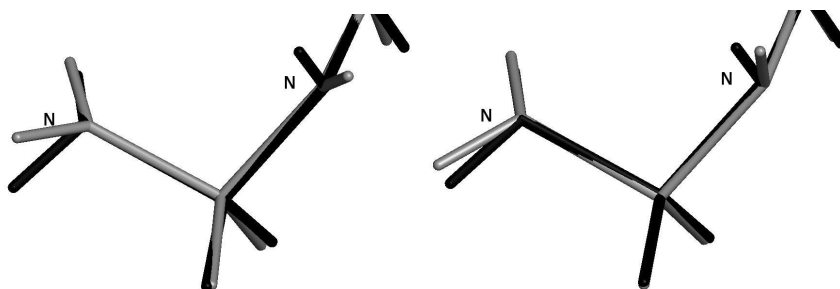


Figura 3.2: Ejemplo de modificación en la disposición que adquieren los grupos enlazados al nitrógeno luego de la optimización con un método semiempírico en color gris (izquierda AM1, derecha PM6) con respecto al optimizado con el modelo de DFT BPW91/6-31++G** (color negro).

Tabla 3.6: *Ranking* de funcionales DFT2012 obtenido a partir de las encuestas anuales *Density functionals poll.*³⁶

	Funcional	Año	Citas	+	o	-	NS/NC	Ptos.
1	PBE	1996	24231	75	45	7	44	263
2	PBE0	1996	3754	70	40	11	50	239
3	B3LYP	1994	25488	66	36	32	37	202
4	PW91	1992	9582	45	43	11	72	167
5	BP86	1988	909	38	45	10	78	149
6	B97-D	2006	85	28	50	11	82	123
7	B3LYP-D	2006	56	29	50	21	71	116
8	M06-2X	2008	389	41	25	33	72	115
9	BLYP	1988	1347	28	48	18	77	114
10	revPBE	1998	561	25	44	11	91	108
11	CAM-B3LYP	2004	1033	23	45	11	92	103
12	B2PLYP	2006	428	21	44	12	94	95
13	B3PW91	1993	1218	21	45	14	91	94
14	SSB-D	2009	39	15	43	11	102	77
15	TPSSh	2003	62	12	48	12	99	72

pancias obtenidas con el método AM1 (teniendo en cuenta que el nitrógeno es un elemento característico de la función sulfonamida presente en todos los compuestos que se estudiaron, siendo muy importante su correcta descripción), se elige el método PM6 como método semiempírico de cálculo.

Por otro lado, en cuanto a la utilización de DFT, se planteó realizar una primera optimización con el nivel de teoría BPW91/6-31++G**/RI para luego reoptimizar con B3LYP/6-31++G**.

Capítulo 4

Búsqueda Conformacional

Debido a la riqueza estructural de los carbohidratos, que no sólo se debe a la variación en la estructura del anillo, sino también a la variación en la posición de los grupos exocíclicos, toda información que se obtenga con respecto a las propiedades conformacionales de estos compuestos es importante para el entendimiento de las interacciones con otras biomoléculas, tales como las proteínas.

La búsqueda conformacional es un paso crítico a la hora de realizar cálculos computacionales sobre moléculas. Su objetivo es generar la mayor diversidad estructural sobre el sistema, con el fin de producir geometrías que sirvan como punto de partida para la optimización de geometría. El propósito final es hallar un número elevado de mínimos locales sobre la superficie de energía potencial y, si se tiene fortuna, obtener el “utópico” mínimo global.

Ahora bien, la pregunta es por qué deseamos hallar el mínimo global o, en su defecto, mínimos locales próximos. La respuesta a este interrogante surge de reconocer a la energía como un parámetro esencial si deseamos comparar los cálculos realizados con datos experimentales.

La búsqueda conformacional se trata de encarar de la forma más inteligente, tratando de obtener un equilibrio entre el número de conformaciones generadas y la capacidad de cálculo de la que se dispone. Si el número de conformaciones es reducido, se corre el riesgo de encontrar en la optimización un mínimo local alejado del mínimo global. Por el contrario, si el número de conformaciones generado es elevado, si bien se explora la superficie de energía potencial en mayor medida de la mano con un aumento en la probabilidad de estar próximos al mínimo global, se incrementan los recursos de cálculo a niveles insostenibles.

Con el fin de optimizar la búsqueda conformacional, se utilizaron tres metodologías con enfoques claramente diferentes, de los cuales se hará una breve descripción.

4.1. Fuerza Bruta

4.1.1. Una Introducción

Esta metodología consiste en modificar ciertos parámetros de manera secuencial, de forma de obtener un número de conformaciones igual a la combinatoria de los valores tomados por estos parámetros. Idealmente, esta metodología permitiría obtener el mínimo global, pero dependiendo del sistema a estudiar, se puede convertir en una tarea casi imposible de concluir. En general, para acotar el número de conformaciones generadas, se suele seleccionar sólo algunos ángulos diedros que varíen entre tres o cuatro valores definidos.

Para clarificar, supongamos que se desea estudiar una molécula a la que se quiere variar cinco ángulos diedros con tres valores definidos, -60, 60 y 180. Así el número de conformaciones a generar es igual a $3^5 = 243$. Lo que hace a esta metodología ineficiente si se desea estudiar una molécula con numerosos ángulos diedros o si se pretende estudiar una elevada cantidad de moléculas.

4.1.2. Como Herramienta

El programa para llevar a cabo la búsqueda conformacional por fuerza bruta fue desarrollado en el lenguaje de programación Python empleando algunos módulos del editor molecular PyMol³⁷ (rutina disponible en *Soporte Digital de material complementario*). Este permite definir de forma independiente o global los valores que tomarán los parámetros a modificar.

4.1.3. Resultados y Conclusiones

Este método no fue utilizado para la búsqueda conformacional de las moléculas aisladas, debido a que en pruebas independientes en comparación con el algoritmo genético (AG), ver sección 4.3, no fue buena la relación costo computacional/beneficio obtenida. Es decir, el número de conformaciones generadas fue muy elevado y no siempre se obtenía un mínimo más bajo que el obtenido por AG.

Para solucionar este inconveniente, queda planteado el diseño de una búsqueda mediante fuerza bruta de forma racional, lo que significa que los valores que toman los parámetros varíen de forma dinámica.

El principal uso que se realizó de esta técnica durante el trabajo, fue el desarrollo de una metodología que permita predecir estructuras experimentales de las sulfonamidas enlazadas a la anhidrasa carbónica II humana (hCA II), para la cual se realizó una búsqueda conformacional de fuerza bruta del ligando dentro de un fragmento de esta proteína, ver Cap. 11.

4.2. Dinámica Molecular

4.2.1. Una Introducción

Las simulaciones de dinámica molecular calculan las posiciones y velocidades futuras de los átomos, basándose en sus posiciones y velocidades actuales. Una simulación primero determina la fuerza sobre cada átomo (\mathbf{F}_i) como una función del tiempo, igual al gradiente negativo de la energía potencial

$$\mathbf{F}_i = -\frac{\partial V}{\partial \mathbf{r}_i} \quad (4.1)$$

donde V es la función energía potencial y \mathbf{r}_i la posición del átomo i .

Se puede luego determinar la aceleración \mathbf{a}_i de cada átomo dividiendo la fuerza actuante sobre éste por la masa del átomo

$$\mathbf{a}_i = \frac{\mathbf{F}_i}{m_i} \quad (4.2)$$

El cambio en las velocidades \mathbf{v}_i es igual a la integral de la aceleración con respecto al tiempo. El cambio en la posición \mathbf{r}_i es igual a la integral de la velocidad con respecto al tiempo. La energía cinética T es definida en términos de las velocidades de los átomos como

$$T = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N m_i v_i^2 = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{m_i} \quad (4.3)$$

La energía total del sistema es la suma de las energías cinética y potencial

$$H(r, p) = T(p) + V(r) \quad (4.4)$$

donde r es el conjunto de coordenadas cartesianas y p es el momento de los átomos.

Algoritmo de Integración

El algoritmo de integración utilizado fue el algoritmo de Verlet. Este es uno de los más difundidos, el cual se basa en dos expansiones de Taylor, $(t + \Delta t)$ y $(t - \Delta t)$,³⁸

$$\mathbf{r}_{n+1} = \mathbf{r}_n + \mathbf{v}_n \Delta t + \frac{1}{2} \left(\frac{\mathbf{F}_n}{m} \right) \Delta t^2 + O(\Delta t^3) \quad (4.5)$$

$$\mathbf{r}_{n-1} = \mathbf{r}_n + \mathbf{v}_n \Delta t + \frac{1}{2} \left(\frac{\mathbf{F}_n}{m} \right) \Delta t^2 - O(\Delta t^3) \quad (4.6)$$

La suma de las dos expansiones conduce a un algoritmo para la propagación de la posición

$$\mathbf{r}_{n+1} = 2\mathbf{r}_n - \mathbf{r}_{n-1} + \left(\frac{\mathbf{F}_n}{m}\right) \Delta t^2 - O(\Delta t^4) \quad (4.7)$$

El algoritmo es desarrollado en dos pasos:

1. Utilización de la posición actual \mathbf{r}_n para calcular la fuerza actual \mathbf{F}_n .
2. Uso de la posición previa \mathbf{r}_{n-1} y actual \mathbf{r}_n junto a la fuerza actual \mathbf{F}_n (calculada en el paso anterior), para calcular la posición en el próximo paso, \mathbf{r}_{n+1} , de acuerdo a la Ec. 4.7.

Estos dos cálculos son repetidos en cada paso de tiempo para cada átomo. Sustrayendo las Ec. 4.6 de la Ec. 4.5, se obtiene el algoritmo para calcular las velocidades

$$\mathbf{v}_n = \frac{\mathbf{r}_{n+1} - \mathbf{r}_{n-1}}{2\Delta t} + O(\Delta t^2) \quad (4.8)$$

Extensión de las Simulaciones

A cada paso Δt , el algoritmo evalúa la energía y las fuerzas del sistema molecular. Intervalos pequeños permiten a la simulación integrar adecuadamente los movimientos de más alta frecuencia del sistema, usualmente los modos de estiramiento de los enlaces están en el orden de varios picosegundos. Se debe ajustar Δt para cada sistema molecular en particular para conseguir la conservación de la energía.

Una desventaja de una simulación de dinámica molecular es que la extensión de la trayectoria calculada en un tiempo razonable es varios órdenes de magnitud más corto que cualquier proceso químico y la mayoría de los procesos físicos, los cuales ocurren en nanosegundos o tiempos más largos.

Conservación de la Energía

Los cálculos de dinámica molecular usan las ecuaciones 4.5 a 4.7. En ausencia de regulación de temperatura, no hay fuentes externas o sumideros de energía. Es decir, no existen otros términos de energía en el Hamiltoniano y la energía total del sistema es constante. Una forma de probar el éxito de una simulación dinámica y el largo del intervalo de tiempo es determinar el cambio en la energía cinética y potencial entre los pasos. En el ensamble microcanónico (energía, volumen y número de partículas constante), el cambio en la energía cinética debería ser de signo opuesto y magnitud exacta al cambio en la energía potencial. Si bien, la energía total del sistema no debería cambiar durante la simulación, la dinámica molecular solo aproxima esta condición. La conservación de la energía es difícil de mantener usando computadoras con precisión finita.

Debido a la limitación en el tiempo y el poder de cálculo, es frecuentemente impracticable correr una simulación de dinámica molecular con energía constante. Es posible realizar varias aproximaciones a la energía (usualmente a la energía potencial), las cuales requieren modificar el Hamiltoniano. La aproximación más extrema es cortar las interacciones intermoleculares no enlazantes. Otra modificación común es el escalado de temperatura: cambiando las velocidades atómicas para mantener una cantidad de energía cinética deseada.

Control de Temperatura

En un cálculo de dinámica molecular, se puede agregar un término para ajustar las velocidades, manteniendo el sistema molecular cercano a una temperatura deseada mediante un “termostato”. El más difundido es el termostato de Berendsen.³⁹ Durante una simulación a temperatura constante, las velocidades son escaladas a cada intervalo. Esto acopla al sistema a un baño térmico simulado a T_0 , con un tiempo de relajación de temperatura τ . Las velocidades son escaladas por un factor λ , donde

$$\lambda = \left[1 + \frac{\Delta t}{\tau} \left(\frac{T_0}{T} - 1\right)\right]^{1/2} \quad (4.9)$$

Para una trayectoria estable se usa una constante de relajación del baño mayor que 0.1 ps. Una constante de 0.01 ps es demasiado chica y puede causar alteraciones en la simulación.

Períodos de Simulación

Una simulación de dinámica molecular puede tener tres períodos de tiempo y temperatura distinguibles: calentamiento, simulación (corrida) y enfriamiento. Si se quiere medir propiedades de equilibrio de un sistema molecular, se puede dividir el período de simulación en dos partes: equilibración y recolección de datos.

Condiciones iniciales y calentamiento

Una simulación de dinámica molecular usualmente comienza con una estructura molecular refinada por optimización de geometría, pero sin velocidades atómicas. Para describir completamente la dinámica de un sistema clásico que contiene N átomos, se debe definir $6N$ variables. De estas, $3N$ corresponden a coordenadas geométricas (x , y y z) y $3N$ variables para la velocidad de cada átomo en las direcciones x , y y z .

Dado que los sistemas moleculares optimizados están a 0 K (los átomos poseen velocidad cero), una simulación usualmente comienza por ajustar el sistema a una temperatura mayor durante una etapa de calentamiento. El calentamiento puede tomar lugar en una etapa (desde 0 K hasta la temperatura de simulación), pero es mejor calentar lentamente hacia la temperatura

de simulación en pequeños incrementos de temperatura. El calentamiento lento permitirá al sistema acercarse al equilibrio durante cada etapa de calentamiento, así el sistema requiere menos tiempo en la temperatura de simulación para alcanzar el equilibrio.

En general se puede usar inicialmente velocidades generadas previamente en una simulación o asignar una distribución gaussiana de velocidades iniciales obtenidas desde un generador de números al azar. Los números al azar evitan introducir una correlación del movimiento al comienzo de la simulación.

Luego se escala (ajusta) inmediatamente las velocidades de cada átomo de modo que el total de energía cinética sea igual a $3/2kT$, donde k es la constante de Boltzmann y T es la temperatura especificada al comienzo. El escalamiento crea una distribución gaussiana de velocidades. Luego de 100 a 300 etapas de simulación, esta se convierte en la distribución de Maxwell - Boltzmann.

Para la simulación de dinámica molecular, se usan moléculas que son optimizadas en un mínimo de energía o un valor pequeño de gradiente. Esto evita artificios causados por enormes fuerzas locales en una región de alta energía. Si una región de la molécula está altamente tensa, la simulación de dinámica molecular intenta la liberación de la tensión durante unos pocos pasos iniciales, conduciendo a una “explosión” de la molécula o deformando la estructura. La adecuada optimización de la geometría es particularmente importante para las simulaciones de dinámica molecular de péptidos o de moléculas largas y flexibles.

Equilibración y Recolección de Datos

En la mayoría de las simulaciones de dinámica molecular, la etapa de equilibración es considerada separada de la etapa de recolección de datos. El equilibrio es generalmente necesario para evitar posibles artificios introducidos durante la etapa de calentamiento y para asegurar que la trayectoria este realmente simulando propiedades de equilibrio. El período requerido para la equilibración depende de la propiedad de interés y del sistema molecular. Este puede tomarse de alrededor de 100 ps para un sistema que se acerca hacia el equilibrio, pero algunas propiedades son bastantes estables luego de los 10-20ps. Los rangos de tiempo sugeridos están entre 5 ps y cerca de los 100ps para moléculas de tamaño grande como proteínas. La equilibración corrige las velocidades de los átomos. Las velocidades resultantes del calentamiento no simulan el tipo de movimiento encontrado en un sistema molecular real. Sin embargo, estas velocidades dependen de una distribución aleatoria de valores correspondientes a una temperatura determinada y sobre las fuerzas en una estructura parcialmente minimizada.

Para generar velocidades características y llevar a un sistema molecular al equilibrio a la temperatura de simulación, los átomos tienen permitido interactuar uno con el otro a través de las ecuaciones del movimiento. Para simulaciones isotérmicas, el “baño térmico” escala las velocidades para llevar

al sistema hacia la temperatura de simulación. El escalado ocurre en cada etapa de una simulación según la Ec. (4.9).

Para determinar cuando un sistema molecular alcanza el equilibrio, se puede monitorear las fluctuaciones en la temperatura, energía cinética, energía total, número de enlaces de hidrógenos o interacciones no enlazantes o el número de veces que surge una configuración particular. Si se grafica la energía potencial vs. el tiempo durante una corrida a temperatura constante, se está próximo a la equilibración cuando la energía potencial promedio es constante. Otras propiedades del sistema molecular pueden también hacerse constantes a menos que ocurra un cambio conformacional.

Luego del calentamiento inicial y equilibración, la trayectoria puede ser estable para miles de puntos de tiempo. Durante esta fase de una simulación se puede recolectar datos. En general, cuanto más prolongada es una simulación, más confiables son las propiedades calculadas. Se puede también realizar un promedio de varias simulaciones.

Enfriamiento

Enfriar un sistema molecular luego del calentamiento o la equilibración puede servir para reducir la tensión sobre las moléculas causada por una simulación a temperaturas elevadas. El proceso de enfriamiento, llamado temple simulado, lleva nuevamente estados conformacionales de alta energía hacia conformaciones más estables. En este trabajo no se hizo uso de esta etapa.

4.2.2. Como Herramienta

Una de las consideraciones más importantes en el uso de dinámica molecular para una búsqueda conformacional es determinar el intervalo de muestreo. Si este es demasiado corto, la cantidad de estructuras recolectadas debe ser grande sino se quiere perder diversidad estructural. Si el intervalo de muestreo es demasiado grande, el número total de estructuras recolectadas es pequeño y se pueden perder conformaciones intermedias.

Las simulaciones de dinámica molecular a alta temperatura agregan otra consideración a la configuración del largo del intervalo de muestreo. Regiones de energía potencial baja en una molécula pueden provocar velocidades y energías cinéticas altas. Si se toman muestras de una simulación de dinámica molecular, hay una alta probabilidad de observar las conformaciones de movimiento lento que tienen energía potencial alta. Períodos de muestreo más largos acentúan este efecto. Se debe considerar estos factores cuando se decide sobre el intervalo de muestreo. No hay un intervalo ideal para todas las moléculas; sin embargo son a menudo usados intervalos de 0.5 a 1.0 ps.

Tiempo de calentamiento

La elección del tiempo de calentamiento depende del propósito de la simulación de la dinámica molecular. Si la simulación es realizada para llevar a cabo una búsqueda conformacional, la etapa de calentamiento no es crucial para obtener cálculos correctos. La etapa de calentamiento puede ser rápida para inducir grandes cambios estructurales que proveen acceso a más de un espacio conformacional.

El calentamiento y la equilibración son cruciales para investigar propiedades del equilibrio de sistemas moleculares. Existen varias estrategias para calentar y equilibrar moléculas. En general, tiempos cortos de calentamiento y largas etapas de temperatura perturban al sistema inicial más que tiempos de calentamientos más largos y etapas pequeñas de temperatura.

Simulación o Tiempo de Corrida

La simulación o el tiempo de corrida incluye el tiempo para que el sistema se equilibre a la temperatura de simulación más el tiempo para la recolección de datos, mientras que se desarrolla la trayectoria. Los tiempos de simulación dependen de la escala de tiempos de las propiedades que se quieren investigar. Por ejemplo para las moléculas de tamaño mediano en fase gaseosa, con vibraciones mayores que 50 cm^{-1} , una trayectoria de 10 ps debe ser adecuada para explorar los movimientos debido a las vibraciones. Por otro lado, para una molécula de una proteína con movimientos a una frecuencia de aproximadamente 1 cm^{-1} , el periodo vibracional es aproximadamente de 30 ps; claramente son necesarios para una simulación centenares de picosegundos para probar adecuadamente los movimientos de este sistema.

Tamaño del paso

El tamaño del paso es crítico en todas las simulaciones. Este es el incremento para la integración de las ecuaciones del movimiento. Finalmente, determina la precisión de la integración numérica. Para moléculas con movimientos de alta frecuencia, tal como las vibraciones de los enlaces que involucran hidrógeno, deben usar pasos de tamaño pequeño. La temperatura también determina el tamaño del paso. Un paso aceptable para simulaciones a temperatura ambiente esta alrededor de $0.5 - 1 \text{ fs}$. En general, pasos pequeños conducen a trayectorias más precisas pero pueden incrementar el tiempo de cálculo considerablemente. Dado que cada paso de integración requiere alrededor del mismo tiempo de cálculo, disminuir el paso desde 1.0 fs a 0.1 fs puede requerir un orden de magnitud más de tiempo. Se debe balancear la precisión con los recursos computacionales disponibles.

Temperaturas altas corresponden al incremento en las velocidades y distancias recorridas por los átomos más grandes entre cada paso. Generalmen-

te, el largo de un paso debería solo permitir un cambio energético pequeño. Sin embargo, altas temperaturas de simulación pueden provocar grandes cambios en la energía entre los pasos, resultando en integraciones imprecisas y trayectoria de dinámica molecular inestables. Si una búsqueda conformacional a alta temperatura utiliza un paso largo (> 1 fs), la estructura molecular puede “explotar”. Estas situaciones a veces requiere pasos pequeños del orden de 0.1 fs.

Temperatura

La temperatura de una simulación depende de nuestros objetivos. Se puede usar altas temperaturas para buscar conformaciones adicionales de una molécula. En este trabajo se emplearon dos temperaturas para aprovechar este efecto.

El programa empleado para llevar a cabo las dinámicas moleculares fue desarrollado en el grupo y tiene la capacidad de utilizar como campo de fuerza métodos semiempíricos. Esto permite tratar sistemas sin una parametrización previa y resulta más sencilla la transferencia.

4.2.3. Resultados y Conclusiones

Las dinámicas moleculares ensayadas para realizar la búsqueda conformacional tuvieron los siguientes parámetros:

- campo de fuerzas : PM6
- ensamble: NVT
- termostato: Berendsen
- temperaturas: 300 K y 700 K
- paso: 1.0 fs
- tiempo de calentamiento: 0.1 ps
- tiempo de equilibración: 2.0 ps
- tiempo de producción: 20.0 ps
- período de muestreo: 1.0 ps

En base al análisis de las conformaciones obtenidas mediante dinámica molecular y su comparación con los otros métodos de búsqueda conformacional estudiados, arrojo que en muy pocos casos este fue superior y en general el Algoritmo Genético (ver próxima sección) produjo mejores resultados con respecto a la búsqueda de mínimos sobre la hipersuperficie de energía potencial y tiempos de cálculo. Sin embargo, gracias a la posibilidad de obtener

información de la dinámica del sistema, ésta metodología fue empleada en otras secciones de este trabajo.

4.3. Algoritmo Genético

4.3.1. Una Introducción

Los algoritmos genéticos (AGs) son métodos adaptativos que pueden usarse para resolver problemas de búsqueda y optimización. Están basados en el proceso genético de los organismos vivos. A lo largo de las generaciones, las poblaciones evolucionan en la naturaleza de acuerdo con los principios de la selección natural y la supervivencia de los más fuertes, postulados por Darwin (1859).

Por imitación de este proceso, los algoritmos genéticos son capaces de ir creando soluciones para problemas del mundo real. La evolución de dichas soluciones hacia valores óptimos del problema depende en buena medida de una adecuada codificación de las mismas.

Los principios básicos de los algoritmos genéticos fueron establecidos por Holland (1975). En la naturaleza los individuos de una población compiten entre sí en la búsqueda de recursos tales como comida, agua y refugio. Incluso los miembros de una misma especie compiten a menudo en la búsqueda de un compañero. Aquellos individuos que tienen más éxito en sobrevivir y en atraer compañeros tienen mayor probabilidad de generar un gran número de descendientes. Por el contrario, individuos poco aptos producirán un menor número de descendientes. Esto significa que los genes de los individuos mejor adaptados se propagaran en sucesivas generaciones hacia un número de individuos creciente. La combinación de buenas características provenientes de diferentes ancestros, puede a veces producir descendientes “superindividuos”, cuya adaptación es mucho mayor que la de cualquiera de sus ancestros. De esta manera, las especies evolucionan logrando unas características cada vez mejor adaptadas al entorno en el que viven.

Los algoritmos genéticos usan una analogía directa con el comportamiento natural. Trabajan con una población de individuos, cada uno de los cuales representa una solución factible a un problema dado. A cada individuo se le asigna un valor o puntuación, relacionado con la bondad de dicha solución. En la naturaleza esto equivaldría al grado de efectividad de un organismo para competir por unos determinados recursos. Cuanto mayor sea la adaptación de un individuo al problema, mayor será la probabilidad de que el mismo sea seleccionado para reproducirse, cruzando su material genético con otro individuo seleccionado de igual forma. Este cruce producirá nuevos individuos (descendientes de los anteriores) los cuales comparten algunas de las características de sus padres.

Cuanto menor sea la adaptación de un individuo, menor será la probabilidad de que dicho individuo sea seleccionado para la reproducción, y por

tanto de que su material genético se propague en sucesivas generaciones. De esta manera se produce una nueva población de posibles soluciones, la cual reemplaza a la anterior y verifica la propiedad interesante de que contiene una mayor proporción de buenas características en comparación con la población anterior. Así a lo largo de las generaciones las buenas características se propagan a través de la población. Favoreciendo el cruce de los individuos mejor adaptados, van siendo exploradas las áreas más prometedoras del espacio de búsqueda. Si el algoritmo genético ha sido bien diseñado, la población convergerá hacia una solución óptima del problema.

El poder de los algoritmos genéticos proviene del hecho de que se trata de una técnica robusta, y pueden tratar con éxito una gran variedad de problemas provenientes de diferentes áreas, incluyendo aquellos en los que otros métodos encuentran dificultades. Si bien no se garantiza que el algoritmo genético encuentre la solución óptima del problema, existe evidencia empírica de que se encuentran soluciones de un nivel aceptable, en un tiempo competitivo con el resto de algoritmos de optimización combinatoria. En el caso de que existan técnicas especializadas para resolver un determinado problema, lo más probable es que superen al algoritmo genético, tanto en rapidez como en eficacia. El gran campo de aplicación de los algoritmos genéticos se relaciona con aquellos problemas para los cuales no existen técnicas especializadas. Incluso en el caso en que dichas técnicas existan, y funcionen bien, pueden efectuarse mejoras de las mismas mezclándolas con los algoritmos genéticos.

4.3.2. Como Herramienta

El programa empleado para llevar a cabo la búsqueda conformacional mediante algoritmos genéticos fue el Balloon.⁴⁰ Este genera coordenadas atómicas 3D a partir de la conectividad molecular por medio de la distancia geométrica y el ensamble del confórmero utilizando un algoritmo genético multiobjetivo.

El comando para invocar el programa con los ajustes de parámetros utilizado fue:

```
balloon -f MMFF94.mff -nconfs 15 -nGenerations 300 nombreentrada.mol2  
nombresalida.sdf -v 2
```

donde *MMFF94* indica que el campo de fuerzas utilizado para el cálculo de la energía fue del tipo mecánica molecular MMFF94, *nconfs 15* indica la cantidad de confórmeros generados en el ensamble inicial, *nGenerations 300* la cantidad de ciclos de “peleas”, *nombreentrada.mol2* nombre del archivo que contiene la estructura a la cual se le aplicará la búsqueda mediante algoritmo genético, *nombresalida.sdf* el nombre del archivo donde serán almacenadas todas las conformaciones generadas y *v 2* el nivel de detalle de información que muestra el programa en pantalla (en este caso, máximo). Esto último es importante para analizar que resultó al aplicar cada búsqueda.

Para obtener de forma separada las conformaciones almacenadas en el archivo de extensión *.sdf* se utilizó el programa OpenBabel,⁴¹ que permite convertir distintos formatos de archivos de estructuras químicas entre sí. Este programa ha sido de suma utilidad no sólo en este paso, sino en todas las instancias de este trabajo.

4.3.3. Resultados y Conclusiones

Aplicando el algoritmo genético sobre cada confórmero, los cuales habían sido optimizados previamente con el método semiempírico PM6, generó un conjunto de entre 10 a 40 conformaciones para cada uno.

Estas fueron luego optimizados nuevamente con PM6 y filtradas según su RMSD para eliminar conformaciones duplicadas. Este paso es fundamental para disminuir el tiempo de cálculo, ya que éstas conformaciones son luego tratadas con herramientas de DFT, métodos cuyo requerimiento computacional es más elevado.

De los tres métodos de búsqueda conformacional, este fue el que arrojó mejores resultados, considerando que el objetivo buscado era recorrer la riqueza estructural de la moléculas para hallar mínimos sobre la hipersuperficie de energía potencial. Además, el AG fue el menos costoso desde el punto de vista computacional.

Capítulo 5

Optimización de Geometría y Análisis Vibracional

5.1. Una Introducción...

5.1.1. ...a la Optimización de Geometría

Una superficie de energía potencial es una relación matemática que conecta la estructura molecular descrita en términos de las coordenadas de los núcleos y la energía resultante. Para una molécula diatómica, se puede representar como un gráfico bidimensional con la separación internuclear sobre el eje x y la energía a esta distancia de enlace sobre el eje y , produciendo una curva. Para sistemas más grandes, la superficie tiene tantas dimensiones como grados de libertad tiene la molécula, de ahí que su denominación correcta es la de hipersuperficie.

Ahora, pensemos ésta superficie como ejemplifica la Fig. 5.1. En ésta se muestran tres mínimos. Un mínimo es la parte más baja de un valle sobre la superficie potencial. Desde este punto, el movimiento en cualquier dirección conduce a un incremento en la energía. Un mínimo puede ser un mínimo local, donde éste es el punto más bajo de energía en alguna región limitada de la superficie potencial, o puede ser el mínimo global, el punto de energía más bajo de toda la superficie potencial. El mínimo aparece en estructuras en equilibrio para el sistema, con diferentes mínimos correspondientes a diferentes conformaciones o isómeros estructurales en el caso de moléculas solas o moléculas reactivas o productos, en el caso de sistemas multicomponentes.

Las cimas y puntos de ensilladura corresponden al máximo de la superficie de energía potencial. Una cima es un máximo en todas direcciones. Un punto de ensilladura representa un máximo en una o más direcciones (o dimensiones de la superficie) y un mínimo en el resto.

Las optimizaciones de geometría usualmente intentan localizar un mínimo sobre la superficie de energía potencial, por consiguiente, predecir las

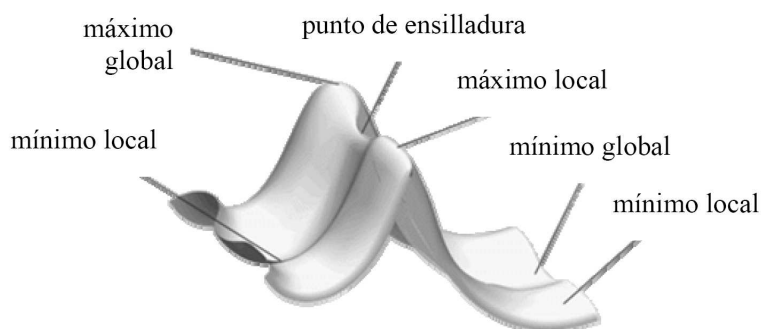


Figura 5.1: Ejemplo de superficie con las características topológicas

estructuras de equilibrio de sistemas moleculares. Las optimizaciones pueden también localizar estructuras de transición. Sin embargo este trabajo se focaliza en las estructuras de equilibrio.

Tanto en los puntos de ensilladura como en los mínimos, la derivada primera de la energía respecto a las coordenadas nucleares, conocida como el gradiente, es cero. Dado que el gradiente es el opuesto a las fuerzas, las fuerzas también son cero en estos puntos. Un punto sobre la superficie de energía potencial donde las fuerzas son cero es llamado un punto estacionario. Todas las optimizaciones exitosas localizan un punto estacionario, aunque no siempre el que se desea. Una optimización de geometría comienza con la estructura molecular especificada como su entrada y da un paso sobre la superficie de energía potencial. Se calcula la energía y el gradiente en este punto y luego determina hasta donde y cuál dirección tomar en el próximo paso. El gradiente indica la dirección sobre la superficie en la cual la energía decrece más rápidamente desde el punto presente así como también la inclinación de esta pendiente.

La mayoría de los algoritmos de optimización también estiman o calculan el valor de la derivada segunda de la energía con respecto a las coordenadas, actualizando la matriz de las constantes de fuerza, conocida como el Hessiano. Estas constantes de fuerza especifican la curvatura de la superficie en ese punto, el cual provee información adicional útil para determinar el siguiente paso.

Criterios de convergencia

Una optimización está completa cuando se dice que ha convergido: esencialmente, cuando las fuerzas son cero, el siguiente paso es muy pequeño, por debajo de un valor predefinido por el algoritmo y cuando son reunidas algunas otras condiciones. Estos son los criterios de convergencia por defecto usados por Gaussian en unidades atómicas:

- Las fuerzas deben ser esencialmente cero. Específicamente el componente máximo de la fuerza debe estar por debajo del valor de corte de 0.00045.
- La desviación cuadrática media de las fuerzas debe ser esencialmente 0 (por debajo de la tolerancia definida de 0.0003)
- El desplazamiento calculado para el siguiente paso debe ser más pequeño que el valor definido de corte de 0.0018.
- La desviación cuadrática media de lo desplazamientos para el siguiente paso debe estar también por debajo de su valor de corte de 0.0012.

La presencia de cuatro criterios de convergencia previene una identificación prematura del mínimo. Por ejemplo, en un valle casi plano sobre la superficie de energía potencial, las fuerzas pueden ser cercanas a cero mientras los pasos calculados permanecen bastantes grandes cuando la optimización se mueve hacia la parte más baja del valle. O, en regiones extremadamente empinadas, el tamaño del paso puede hacerse muy pequeño mientras las fuerzas permanecen muy grandes.⁴²

El algoritmo de Berny, desarrollado por Bernhard Schlegel⁴³ y el denominado *Eigenvector Following* o simplemente EF, desarrollado por Baker,⁴⁴ son los algoritmos de optimización empleados por defecto en Gaussian y MOPAC, respectivamente.

Efecto Solvente

El efecto solvente fue contemplado en los cálculos de manera implícita, lo cual implica básicamente generar una cavidad vacía dentro de un campo continuo de constante dieléctrica homogénea.

El modelo implementado en MOPAC es COSMO (*Conductor-like Screening Model*).⁴⁵ Este es del tipo continuo y permite evaluar la energía y también las derivadas primeras de la energía con respecto a las coordenadas atómicas.

El método genera una superficie poligonal alrededor del sistema (ión o molécula) denominada superficie accesible por el solvente o SAS, a la distancia de Van der Waals. A través de un factor de corrección en las expresiones para evaluar la energía y su gradiente

$$f(\epsilon) = \frac{\epsilon - 1}{\epsilon + \frac{1}{2}} \quad (5.1)$$

el cual es función de la constante dieléctrica ϵ y permite extender la teoría a constantes dieléctricas finitas con un error relativamente reducido.

En Gaussian, se encuentran implementados diversos métodos para contemplar el efecto solvente. El seleccionado por defecto es un método desarrollado por Tomasi y sus colaboradores, *Integral Equation Formalism Variant Polarizable Continuum Model* (IEFPCM).⁴⁶ Este utiliza esferas, cuyos radios dependen de los átomos del solvente, para construir la superficie alrededor del sistema.

5.1.2. ...al Análisis Vibracional

Una vez que el cálculo ha convergido a un posible mínimo, además de tener gradiente nulo, la matriz de derivadas segundas de la energía tiene que tener todos sus valores propios positivos. Si se cumplen los dos requisitos podrá asegurarse que se trata de un mínimo de energía en la hipersuperficie de potencial. De lo que nunca se podrá estar seguro es de que éste sea el único mínimo de la superficie o el mínimo absoluto.

Para pequeños desplazamientos de una molécula alrededor de un mínimo, la energía potencial puede expresarse mediante un desarrollo de Taylor hasta segundo orden

$$U = U_e + \sum_i \left(\frac{\partial U}{\partial q_i} \right)_e q_i + \frac{1}{2} \sum_i \sum_j \left(\frac{\partial^2 U}{\partial q_i \partial q_j} \right)_e q_i q_j \quad (5.2)$$

donde el subíndice e se refiere al mínimo o posición de equilibrio que se hace coincidir con el origen de coordenadas. Dado que el punto de equilibrio es un punto estacionario, el término en derivadas primeras es nulo.

La diagonalización de la matriz de derivadas segundas permite, además, un análisis teórico del espectro de vibración de una molécula. Para ello, el Hessiano debe obtenerse usando coordenadas cartesianas ponderadas por la masa que se definen por

$$\xi_i = x_i m_i^{1/2} \quad (5.3)$$

donde x_i se refiere a una coordenada cartesiana (x, y, z) del átomo i de masa m_i .

Las columnas de la matriz unitaria que diagonaliza el Hessiano en coordenadas cartesianas ponderadas, indican las componentes de los vectores propios q_i , que se denominan modos normales de vibración, mientras que los correspondientes valores propios k_i , son las constantes de fuerza de cada modo normal. La expresión de la energía en términos de modos normales se reduce a

$$U = U_e + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{3N-6(5)} \left(\frac{\partial^2 U}{\partial q_i^2} \right)_e q_i^2 \quad (5.4)$$

Así, en las proximidades del mínimo, las vibraciones de la molécula se pueden aproximar mediante osciladores armónicos, donde las frecuencias de los modos normales de vibración vienen dadas por

$$\nu_i = \frac{1}{2\pi} k_i^{1/2} \quad (5.5)$$

También se puede demostrar que el operador de energía cinética expresado matricialmente en función de los modos normales adopta una forma diagonal. Así, el uso de los modos normales permite, en una aproximación armónica, tratar la vibración global de una molécula como un conjunto de osciladores armónicos independientes.⁴⁷

5.2. Como Herramientas

Optimización de Geometría

MOPAC2009 fue la aplicación elegida para optimizar con métodos semiempíricos, mientras que el paquete Gaussian03 fue empleado para optimizar con funcionales de DFT.

Con el objetivo de disminuir y acotar el número de conformaciones a tratar a medida que se aumenta el costo computacional del nivel de cálculo, se procedió a través de los siguientes pasos:

1. Optimización de conformeros iniciales con el método semiempírico PM6 (4 conformeros por molécula a estudiar).
2. Búsqueda conformacional (generación de un número de conformaciones que varió según la molécula).
3. Reoptimización con método semiempírico PM6.
4. Aplicación de filtro por medio de RMSD, ver Ec. (3.52), eliminando conformeros duplicados.
5. Optimización con modelo DFT puro BPW91/6-31++G** y aproximación de la resolución de la identidad.
6. Aplicación de filtro por medio de RMSD, eliminando conformeros duplicados y límite máximo de energía con respecto a la más estable de 2 kcal mol⁻¹.
7. Optimización final con el modelo DFT híbrido B3LYP/6-31++G**.

El límite de 2 kcal mol⁻¹ por encima de la más estable se debe a la contribución C_i que realiza cada conformación de una energía E_i según la distribución de Maxwell-Boltzmann a una determinada propiedad x .

Tabla 5.1: Porcentaje de contribución a una cierta propiedad C_i en función de la energía E según la distribución de Maxwell-Boltzmann.

E (kcal mol ⁻¹)	% C_i
0.0	56.94
0.5	24.61
1.0	10.64
1.5	4.60
2.0	1.99
2.5	0.86
3.0	0.37

$$C_i = \frac{x_i e^{-\frac{E_i}{RT}}}{\sum_i x_i e^{-\frac{E_i}{RT}}} \quad (5.6)$$

En la Tabla 5.1 se observa cómo disminuye el porcentaje de contribución cuando aumenta la energía de la conformación. Observar que si se elige una energía de 2 kcal mol⁻¹ como rango de selección, se descarta menos del 2% de contribución.

Análisis Vibracional

Es importante mencionar que el análisis vibracional es válido sólo cuando las primeras derivadas de la energía con respecto al desplazamiento de los átomos son cero. En otras palabras, la geometría usada para el análisis vibracional debe ser optimizada al mismo nivel de teoría y con el mismo conjunto de funciones base con la que serán generadas las segundas derivadas.

El análisis vibracional puede ser aplicado con diferentes propósitos:

- Predicción de espectros infrarrojos y Raman de moléculas (frecuencias e intensidades).
- Cálculo de las constantes de fuerza para una optimización de geometría.
- Identificación de la naturaleza de los puntos estacionarios sobre la superficie de energía potencial.
- Cálculo de la vibración del punto cero y las correcciones de la energía térmica al total de la energía, como así también otras cantidades termodinámicas de interés, tales como la entalpía y la entropía del sistema.

Con Gaussian es posible calcular el espectro vibracional de moléculas en su estado fundamental y estados excitados. Además de predecir las frecuencias e intensidades de las líneas espectrales, el programa proporciona

también las coordenadas de los vectores de desplazamiento de los componentes para cada modo normal. Ésta información es de gran ayuda en la tarea de asignación, dado que muchos programas de visualización permiten crear “películas” en las cuales se observa claramente qué átomos se desplazan predominantemente en cada modo.

Ésta herramienta fue utilizada, principalmente, con el objetivo de caracterizar la naturaleza de los puntos estacionarios encontrados luego de la optimización de geometría de las conformaciones, como así también obtener la energía libre de cada una de ellas.

Las optimizaciones de geometría convergen a una estructura sobre la superficie de energía potencial donde las fuerzas del sistema son esencialmente cero. La estructura final puede corresponder a un mínimo de la superficie de energía potencial o puede representar un punto de ensilladura, el cual es un mínimo con respecto a algunas direcciones de la superficie de energía potencial y un máximo en una o más direcciones. Los puntos silla de primer orden, los cuales son un máximo en exactamente una dirección y un mínimo en todas las otras direcciones ortogonales, corresponden a la estructura de un estado de transición que enlaza dos mínimos.

Hay dos segmentos de información de la salida las cuales son críticas para caracterizar un punto estacionario:

- El número de frecuencias imaginarias.
- El modo normal correspondiente a la frecuencia imaginaria.

La estructura final puede corresponder a un mínimo de la superficie de energía potencial, el cual se caracteriza por presentar todas sus frecuencias reales, o puede representar un punto de ensilladura, el cual es un mínimo con respecto a algunas direcciones de la superficie de energía potencial y un máximo en una o más direcciones, presentando una frecuencia imaginaria por cada una de ellas.

Las frecuencias imaginarias son listadas en Gaussian en la salida del cálculo de frecuencias como números negativos. Por definición, una estructura la cual tiene n frecuencias imaginarias es un punto de ensilladura de orden n . Así, las estructuras de transiciones ordinarias están usualmente caracterizadas por una frecuencia imaginaria ya que son puntos sillas de primer orden.

La Tabla 5.2 resume los casos más importantes que podemos encontrar a la hora de caracterizar puntos estacionarios.

si se busca...	y el cálculo de frecuencia encuentra...	significa...
un mínimo	≥ 1 frecuencias imaginarias	la estructura es un punto de ensilladura, no un mínimo

un estado de transición	0 frecuencias imaginarias	la estructura es un mínimo, no un punto de ensilladura
un estado de transición	1 frecuencia imaginaria	la estructura es un estado de transición verdadero
un estado de transición	> 1 frecuencia imaginaria	la estructura es un punto de ensilladura de orden más alto, pero no es un estado de transición que conecta dos mínimos

Tabla 5.2: Caracterización de puntos estacionarios.

5.3. Resultados y Conclusiones

Metodología de Optimización

En la Tabla 5.3 se observa la reducción en el número de conformaciones calculadas en función del nivel de teoría, siguiendo la metodología ya descrita.

Aplicando el primer paso de optimización utilizando el método semiempírico PM6 sobre las conformaciones obtenidas mediante la búsqueda conformacional, se redujo aproximadamente en un 40 % el número original. La reducción se realizó tomando en cuenta el RMSD entre las conformaciones y descartando aquellas que eran similares entre sí, tolerando hasta un RMSD máximo de 0.5 Å entre ellas.

Luego de la optimización con BPW91/6-31++G**/RI, hubo una reducción de alrededor del 80 % en el número de conformaciones. Aquí además de utilizar el criterio geométrico de similitud a través del RMSD, se aplicó el criterio de seleccionar aquellas conformaciones dentro del rango de 2 kcal mol⁻¹ por encima de la energía de la conformación más estable. Este último criterio se pudo emplear ya que en la totalidad de los casos presentados, la diferencia de energía entre los confórmeros optimizados con B3LYP fue mayor a la diferencia obtenida para los mismos confórmeros con BPW91. Esto no sucedió así entre el método PM6 y BPW91, y fue la razón por la cual se empleó sólo el criterio geométrico en esa etapa de reducción.

Tabla 5.3: Número de conformaciones para cada compuesto, mostrando su reducción con respecto al nivel de teoría.

	PM6	BPW91/6-31++G**/RI	B3LYP/6-31++G**
g01	114	65	20
g02	112	66	12
g03	94	54	7
g04	108	72	13
g05	97	88	20
g06	115	98	18
g07	107	69	13
g08	54	38	8
g09	192	72	12
g10	51	22	4
p01	94	53	10
p02	93	74	13
p03	127	79	13
p04	106	55	10
p05	97	51	10
p06	86	65	13
p07	95	49	10
p08	124	85	10
p09	90	43	8
p10	119	57	12
p11	95	65	8
p12	81	38	7
Total	2251	1358	251

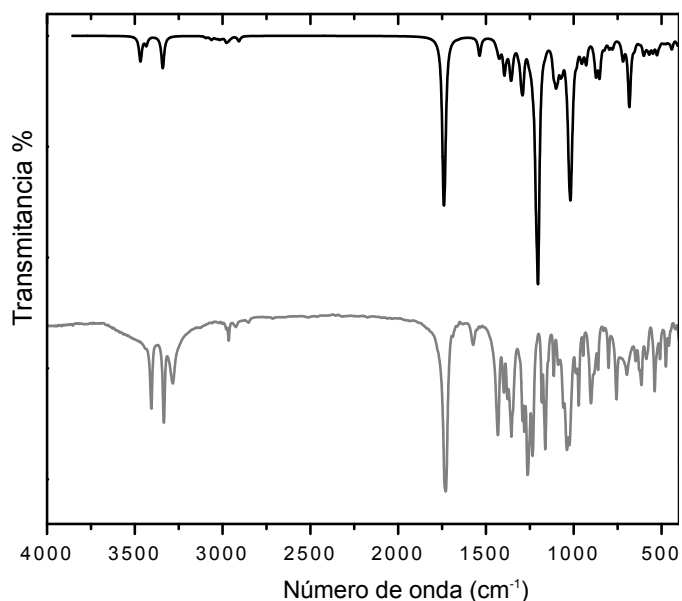


Figura 5.2: Espectro vibracional experimental (gris) y calculado (negro) de **g07**.

Caracterización de Puntos Estacionarios y Reoptimización

La mayoría de los análisis vibracionales de las moléculas optimizadas indicaron que estas se hallaban en un mínimo de la hipersuperficie de energía potencial (no presentaban frecuencias imaginarias).

En aquellos casos donde se estaba en presencia de una frecuencia imaginaria, la estructura fue perturbada según el modo imaginario para luego reoptimizar. Para ello se creó una rutina, disponible en el *Soporte Digital de material complementario*.

Espectro Infrarrojo

Si bien el análisis vibracional fue utilizado principalmente para caracterizar los puntos estacionarios y obtener las energías libres de cada confórmero, se empleó también para la obtención del espectro infrarrojo y asignación de las señales de **g07**. Asimismo, el espectro infrarrojo fue determinado experimentalmente en la región 4000–400 cm^{-1} con un equipo Bruker Equinox 55 FTIR, utilizado un soporte de pastilla de KBr. En la Fig. 5.2 se muestra la superposición de los espectros experimental y calculado, mientras que en la Tabla 5.4 se muestran las señales y las asignaciones vibracionales realizadas. A pesar de las discrepancias en las intensidades relativas, las posiciones de los máximos calculados concuerdan con los observados experimentalmente.

Tabla 5.4: Frecuencias vibracionales experimentales y calculadas, en cm^{-1} , de **g07**. Las frecuencias calculadas fueron ponderadas con una distribución de Maxwell-Boltzmann.

Experimental	Calculada	Asignación
1024	1013	estiramiento del anillo C-O-C
1160	1091, 1101	estiramiento simétrico SO_2
1260	1202, 1214	estiramiento asimétrico C-O-C
1355	1300	estiramiento asimétrico SO_2
1426	1422-1429	estiramiento asimétrico CH_3
1574	1537	movimiento de tijera NH_2
1732	1741	estiramiento C=O
2852	2907	estiramiento CH
2925	2978	estiramiento CH
2965	3018	estiramiento CH
3282	3338	estiramiento simétrico NH_2
3338	3436	estiramiento NH
3409	3470	estiramiento asimétrico NH_2

Parámetros geométricos y energías libres de las conformaciones más estables

Luego de que los conformeros fueron optimizados y asegurado, mediante el análisis vibracional, que se trataban de mínimos sobre la superficie de energía potencial, fueron seleccionados aquellos que según su energía libre eran más estables.

En las Tablas 5.5 y 5.6 se reportan los principales ángulos diedros de las conformaciones más estables de **g07** y **p07**, respectivamente. Además, se especifica la estructura del anillo según la convención establecida en el Capítulo 2, como así también la energía de cada conformero con respecto al más estable y la contribución según la distribución de Maxwell-Boltzmann. En el Apéndice A se reúnen la totalidad de las tablas correspondientes a los compuestos de los conjuntos **SG** y **SP**.

Para nombrar a los conformeros se le adicionó una letra minúscula a su estructura en función del orden energético. Así, por ejemplo, si un compuesto presentó dos conformeros β cuyos anillos poseen conformación 4C_1 , se los llamará $\beta^4C_{1.a}$ y $\beta^4C_{1.b}$, donde el primero es el más estable.

Para algunos compuestos se han incluido los valores obtenidos utilizando el modelo de solvente implícito IEFPCM. Se realizaron cálculos utilizando los parámetros del acetonitrilo ($\epsilon = 39.69$). Estos valores son mostrados debajo de los obtenidos en fase gaseosa entre paréntesis (()).

Tabla 5.5: Ángulos diedros (τ , en grados) seleccionados para los conformeros más estables obtenidos en fase gaseosa de **g07**. Además, se incluye un ángulo (θ , en grados) y dos distancias de enlaces (d , en Å) del carbono anomérico C1. También la energía libre de Gibbs, en kcal mol⁻¹, y el porcentaje de contribución según Maxwell-Boltzmann. Entre () los valores optimizados en acetonitrilo.

	$\beta^{OH_5.a}$	$\alpha^{OH_5.a}$	$\alpha^{OH_5.b}$	$\alpha^{OH_5.c}$	$\alpha^{OH_5.d}$	Exp. ³⁵
ΔG	0.00 (1.52)	0.88 (4.27)	0.97 (1.84)	1.07 (0.74)	1.73 (0.00)	
%	60.98 (5.45)	13.74 (0.05)	11.94 (3.18)	10.05 (20.46)	3.29 (70.85)	
RMSD	-	0.26	0.22	0.16	0.44	
τ (C1-O5-C5-C4)	68.69 (67.45)	66.41 (65.74)	61.96 (62.62)	63.23 (62.99)	62.26 (63.79)	63.64
τ (C4-C5-C6-O6)	-166.71 (-164.80)	71.47 (70.57)	-172.49 (-172.43)	-172.19 (-174.32)	-166.08 (-171.97)	68.08
τ (O5-C5-C6-O6)	73.78 (76.13)	-49.32 (-49.98)	67.63 (68.22)	67.79 (66.56)	73.71 (69.11)	-55.31
τ (N1-C1-C2-C3)	133.76 (132.50)	-122.08 (-122.79)	-118.15 (-119.36)	-118.15 (-118.15)	-119.65 (-120.46)	-112.64
τ (N1-C1-O5-C5)	-170.87 (-168.68)	83.74 (84.75)	81.91 (82.75)	81.56 (81.42)	83.32 (83.14)	77.49
τ (C2-C1-N1-S1)	176.88 (175.44)	-172.98 (-172.56)	-172.44 (-170.45)	-172.41 (-175.74)	-169.11 (-166.20)	-166.67
τ (O5-C1-N1-S1)	-61.42 (-62.85)	60.89 (61.27)	61.39 (63.32)	61.49 (58.16)	64.46 (67.48)	67.61
τ (O5-C1-C2-C3)	12.90 (12.37)	4.88 (3.59)	9.13 (7.46)	9.18 (8.82)	7.69 (6.44)	13.46
τ (C1-C2-C3-C4)	1.69 (1.40)	3.82 (4.14)	1.50 (2.43)	1.74 (1.96)	2.29 (2.96)	2.95
τ (C5-O5-C1-C2)	-49.47 (-48.15)	-41.46 (-40.04)	-42.27 (-41.42)	-43.00 (-42.72)	-41.34 (-41.31)	-47.13
τ (C2-C3-C4-C5)	16.12 (16.85)	20.05 (20.77)	17.33 (18.17)	17.45 (17.66)	17.76 (18.99)	12.38
τ (C3-C4-C5-O5)	-48.18 (-48.43)	-52.17 (-52.75)	-46.47 (-48.04)	-47.35 (-47.45)	-47.31 (-49.57)	-44.04
τ (C1-N1-S1-R)	86.02 (80.71)	-74.44 (-74.09)	-80.88 (-80.16)	-70.62 (-74.73)	-77.97 (-77.13)	-71.26
θ (O5-C1-N1)	109.23 (108.70)	113.33 (112.74)	114.24 (113.62)	114.14 (113.87)	113.97 (113.55)	112.67
d (O5-C1)	1.4325 (1.4346)	1.4315 (1.4286)	1.4320 (1.4320)	1.4370 (1.4335)	1.4306 (1.4307)	1.4360
d (C1-N1)	1.4436 (1.4511)	1.4566 (1.4660)	1.4589 (1.4649)	1.4542 (1.4642)	1.4596 (1.4635)	1.4631

Tabla 5.6: Ángulos diedros (τ , en grados) seleccionados para los conformeros más estables obtenidos en fase gaseosa de **p07**. Además, se incluye un ángulo (θ , en grados) y dos distancias de enlaces (d , en Å) del carbono anomérico C1. También la energía libre de Gibbs, en kcal mol⁻¹, y el porcentaje de contribución según Maxwell-Boltzmann. Entre () los valores optimizados en acetonitrilo.

	$\beta^4C_{1.a}$	$\beta^4C_{1.b}$	$\beta^4C_{1.c}$	$\alpha^1C_{4.a}$	$\alpha^4C_{1.a}$	$\alpha^1C_{4.b}$	Exp. ⁴⁸
ΔG	0.00 (0)	0.63 (0.47)	0.93 (2.15)	2.19 (3.5)	2.73 (2.17)	2.98 (4.86)	
%	62.74 (66.41)	21.68 (29.97)	13.03 (1.74)	1.53 (0.18)	0.61 (1.69)	0.40 (0.02)	
RMSD	0.33 (0.41)	0.36 (0.33)	1.15 (1.2)	-	-	-	
$\tau(C1-O5-C5-C4)$	62.43 (-62.3)	61.99 (61.91)	62.13 (-61.35)	-53.02 (-53.02)	57.01 (57.87)	-54.59 (-53.49)	66.03
$\tau(C4-C5-C6-O6)$	-170.89 (-172.71)	-171.20 (-173.77)	58.48 (58.12)	-59.57 (-56.07)	-164.18 (-173.35)	-80.16 (-80.97)	178.82
$\tau(O5-C5-C6-O6)$	68.79 (67.67)	68.33 (66.57)	-63.40 (-63.39)	172.90 (176.99)	74.60 (67.22)	152.12 (151.5)	60.49
$\tau(N1-C1-C2-C3)$	175.69 (179.05)	175.73 (179.01)	175.01 (178.87)	179.33 (-176.43)	-70.60 (-73.85)	178.85 (-177.3)	177.42
$\tau(N1-C1-O5-C5)$	175.98 (172.07)	176.01 (172.46)	177.19 (174.49)	-177.62 (179.78)	66.12 (67.24)	-176.19 (-179.33)	171.75
$\tau(C2-C1-N1-S1)$	162.31 (159.04)	163.50 (159.04)	163.42 (163.9)	-164.43 (-157.45)	-149.18 (-158.08)	-166.65 (-159.6)	170.39
$\tau(O5-C1-N1-S1)$	-75.84 (-78.07)	-74.81 (-77.70)	-74.31 (-72.96)	77.02 (82.86)	87.39 (78.25)	75.35 (81.36)	-67.69
$\tau(O5-C1-C2-C3)$	54.28 (56.65)	54.41 (56.32)	53.29 (56.23)	-60.82 (-56.78)	52.91 (49.29)	-61.53 (-58.03)	56.02
$\tau(C1-C2-C3-C4)$	-51.98 (-52.85)	-51.53 (-53.27)	-51.98 (-54.13)	54.54 (51.92)	-53.26 (-50.98)	54.60 (52.84)	-52.43
$\tau(C5-O5-C1-C2)$	-62.03 (-64.13)	-62.22 (-63.37)	-60.73 (-62.2)	61.71 (59.29)	-56.66 (-54.72)	63.33 (60.42)	-65.73
$\tau(C2-C3-C4-C5)$	52.99 (52.89)	51.88 (53.62)	53.71 (54.85)	-45.43 (-45.84)	53.44 (54.53)	-45.40 (-46.1)	55.34
$\tau(C3-C4-C5-O5)$	-56.08 (-55.23)	-54.91 (-55.55)	-56.83 (-56.29)	43.07 (44.48)	-53.50 (-55.87)	43.65 (44.36)	-59.48
$\tau(C1-N1-S1-R)$	72.81 (73.24)	73.68 (73.24)	77.01 (78.27)	-78.98 (-79.64)	-90.91 (-89.68)	-80.67 (-78.32)	82.48
$\theta(O5-C1-N1)$	109.60 (109.57)	109.64 (109.59)	109.77 (109.97)	109.63 (108.97)	111.21 (111.01)	109.68 (108.88)	109.32
$d(O5-C1)$	1.4360 (1.4327)	1.4348 (1.4325)	1.4373 (1.4326)	1.4448 (1.4406)	1.4188 (1.4180)	1.4459 (1.4394)	1.4348
$d(C1-N1)$	1.4307 (1.4393)	1.4315 (1.4409)	1.4295 (1.4401)	1.4285 (1.4355)	1.4642 (1.4695)	1.4283 (1.4352)	1.4308

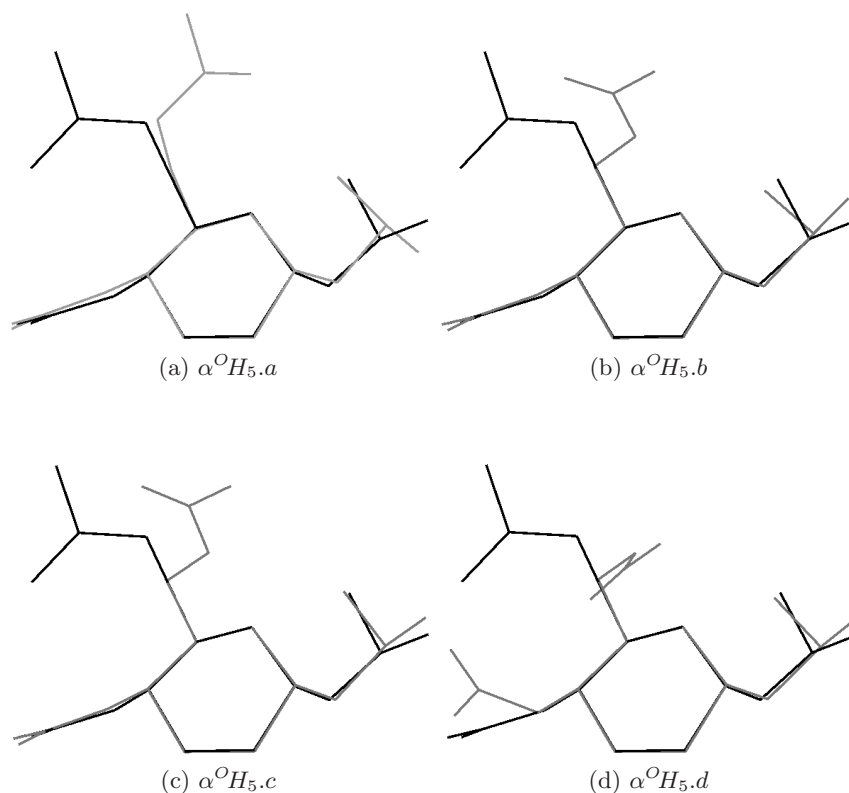


Figura 5.3: Superposición de las estructuras α más estables de **g07**, obtenidas mediante cálculo (gris), sobre la estructura experimental de difracción de rayos X (negro).

Comparación con estructuras experimentales

Para los compuestos **g07** y **p07** se cuenta con las estructuras obtenidas experimentalmente por difracción de rayos X. En las Figs. 5.3 y 5.4 se observa la superposición de las estructuras calculadas luego del proceso de optimización en fase gaseosa con respecto a las obtenidas por difracción de rayos X. Mientras que en las tablas 5.5 y 5.6 se muestra la misma comparación a través de los valores de RMSD.

Las estructuras calculadas, según la metodología empleada en este trabajo, fueron notablemente similares a las obtenidas experimentalmente mediante difracción de rayos X, tanto para el caso de la **g07** como la **p07**. En el caso de la **g07** se observan las mayores discrepancias en la cadena $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ enlazada al C5, la cual parece poseer una libertad de rotación mayor que las otras cadenas.

Se debe enfatizar que los cálculos presentados en esta sección han sido realizados en condiciones equivalentes a fase gaseosa a temperatura y presión

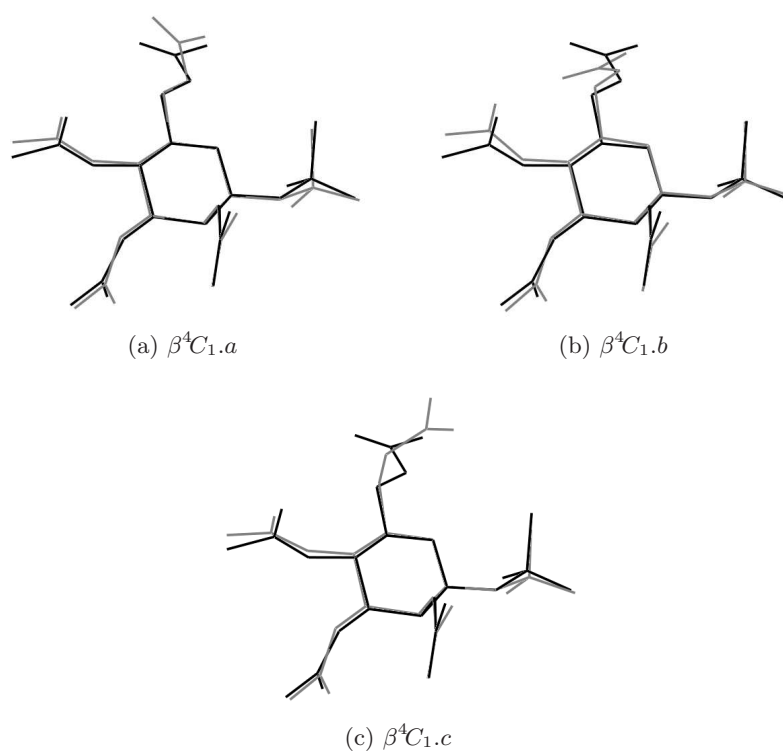


Figura 5.4: Superposición de las estructuras β más estables de **p07**, obtenidas mediante cálculo (gris), sobre la estructura experimental de difracción de rayos X (negro).

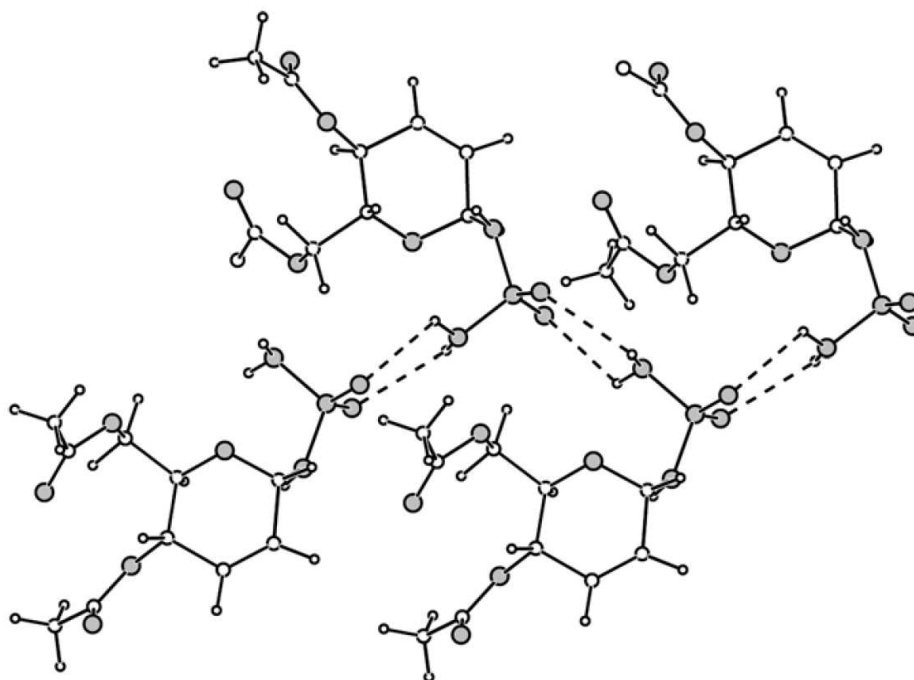


Figura 5.5: Diagrama que muestra el empaquetamiento de **g07**. En línea punteada se muestran las interacciones $S=O \cdots H-N$. Los átomos de C se muestran con círculos pequeños, mientras que los átomos de N, O y S con círculos grises y más grandes.

Fuente: Colinas(2008)³⁵

extremadamente bajas (formalmente cero) o utilizado un medio continuo para simular un solvente a través de su constante dieléctrica. Por lo tanto, toda desviación observada respecto a la estructura en fase sólida obtenida por difracción de rayos X es atribuida a efectos de estabilización propios del empaquetamiento en la red cristalina. En fase sólida, dos moléculas de **g07** forman un anillo de 6 átomos, producto de las interacciones entre los hidrógenos del NH_2 de una molécula con los oxígenos del grupo sulfonamida de la molécula vecina, Fig. 5.5. La propagación de estas interacciones generan una red cristalina. Así, el grupo $-CH_2OCOCH_3$ toma la orientación *gg* para evitar las interacciones estéricas, que conducirían a distorsionar la red.⁴⁹

Orientación del sustituyente enlazado al C5

La posición del sustituyente enlazado al C5 se describe en función de los ángulos de torsión $\tau(O5-C5-C6-O6)$ y $\tau(C4-C5-C6-O6)$. En principio estos ángulos puede tener cualquier valor comprendido entre 0° y 360° , pero de todos los posibles rotámeros, solo tres tienen mínimos de energía, caracterizado en función de las posiciones relativas del O6 con respecto al O5 y

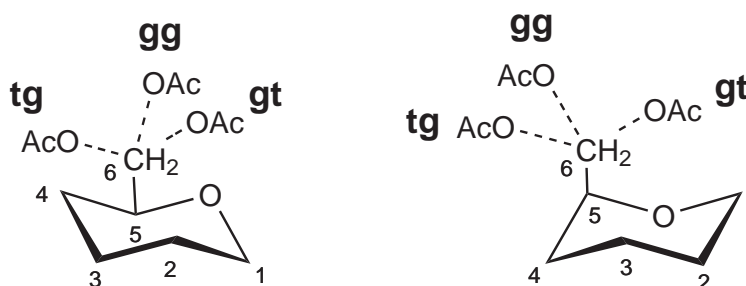


Figura 5.6: Conformaciones para el ángulo de torsión $\tau(\text{O5-C5-C6-O6})$: *tg* indica que O6 (exocíclico) se encuentra en posición *trans* al O5 (anillo) y posición *gauche* al C4; *gg* que el O6 se encuentra en posición *gauche* al O5 y al C4; *gt* se encuentra el O6 en posición *gauche* al O5 y *trans* con respecto al C4.⁵⁰

C4, descritas en la Fig. 5.6: el rotámero *gauche-gauche* (*gg*), el rotámero *gauche-trans* (*gt*) y el rotámero *trans-gauche* (*tg*). Del análisis de los conformeros más estables, se desprende que del conjunto **SG**, los compuestos **g01**, **g02**, **g03** y **g04**, y del conjunto **SP**, **p04**, **p05** y **p06**, a diferencia del resto, no presentan la conformación *gg*. Este resultado se puede atribuir a la interacción que genera con el acetilo enlazado al C4. Justamente estas siete moléculas tienen en común que derivan de la galactosa y por lo tanto, ese sustituyente se encuentra del mismo lado del plano de la molécula que el C5.

Estabilidad relativa de los anómeros

Ya se mencionó la marcada preferencia que tienen estos compuestos hacia un anómero en particular: el conjunto **SG** muestra tendencia por el α , mientras que el conjunto **SP** esta tendencia la tiene por el anómero β

Si analizamos las energías libres en fase gaseosa de los compuestos estudiados, Tablas A.1-A.10, se puede observar que, contrariamente a lo determinado experimentalmente, algunos integrantes del conjunto **SG** muestran mayor estabilidad hacia el anómero β . Sin embargo, esta tendencia cambia cuando se incorpora el efecto solvente. A pesar de que la distorsión provocada en las geometrías con respecto a las optimizadas en fase gaseosa es pequeña, se produce un cambio energético importante. De esta manera, la incorporación del efecto solvente al cálculo tiene como consecuencia estabilizar al anómero α y a su vez, que este sea más estable que el anómero β .

Ahora, si hacemos lo mismo con el conjunto **SP**, todas tienen tendencia hacia el anómero β , tanto en los cálculos en fase gaseosa como con solvente implícito, a excepción de **p11**.

Estructura del anillo

Como era de esperar, las estructuras de los anillos del conjunto **SG** entraron en la clasificación de semi-silla o *half-chair*. Todas mostraron preferencia hacia la forma ${}^O H_5$, a excepción de los anómeros α de **g03**, los cuales tuvieron tendencia hacia la estructura tipo ${}^5 H_O$. La diferencia de energía para **g03** de una conformación $\alpha {}^O H_5$ con respecto a la más estable $\alpha {}^5 H_O$ fue de aproximadamente $11.0 \text{ kcal mol}^{-1}$.

En cuanto al conjunto **SP**, las estructuras de los anillos tuvieron mayor tendencia hacia la conformación silla o *chair* del tipo ${}^4 C_1$. Sin embargo, **p11** mostró tendencia hacia la forma ${}^1 C_4$.

La tendencia de **g03** y **p11** hacia conformaciones del anillo diferentes con respecto al resto de los compuestos, se puede explicar en función de los efectos estéricos de los sustituyentes exocíclicos. Así, para **g03**, la conformación ${}^O H_5$ posee mayor cantidad de sustituyentes exocíclicos en posición axial con respecto a la conformación $\alpha {}^5 H_O$, siendo entonces, esta última más estable. Lo mismo ocurre para **p11**, la conformación ${}^4 C_1$ posee más sustituyentes en posición axial que la correspondiente conformación ${}^1 C_4$. Sin embargo esto no explica la diferencia de **g03** con respecto a **g01**, **g02** y **g04**, ya que los cuatro compuestos tienen los mismo sustituyentes exocíclicos.

Cuestiones a resolver

En este capítulo han quedado planteadas varias cuestiones a resolver:

- ¿A qué se debe el cambio en la tendencia de estabilidad de los anómeros al incorporar el efecto solvente en la optimización?
- ¿Por qué **g03** muestra diferencias con respecto al resto de las moléculas de su conjunto?
- ¿Existe alguna causa por la cual las distancias de enlace $d(O5-C1)$ y $d(C1-N1)$ son menor y mayor, respectivamente, para el anómero α con respecto al β ?

En función de los resultados y análisis, en la Parte II de este trabajo se intentará interpretar estas cuestiones.

Capítulo 6

Resonancia Magnética Nuclear

6.1. Una Introducción

Cuando una molécula se encuentra bajo la influencia de un campo magnético externo, esta perturbación da origen a algunos efectos importantes, los cuales involucran la interacción del espín nuclear o del espín de electrones con el flujo electrónico local inducido por el campo magnético aplicado externamente. Específicamente, la interacción de un núcleo “magnético”, por ejemplo, un núcleo cuyo espín $I \neq 0$, con un campo magnético externo da lugar al corrimiento químico, el cual es el observable principal en los experimentos de resonancia magnética nuclear (RMN)

La resonancia magnética nuclear es probablemente la técnica espectroscópica con mayor difusión en la investigación química moderna. Su alta sensibilidad y las pocas condiciones requeridas para su aplicación hacen a esta técnica sin igual para la determinación de estructuras y las medidas cinéticas.

La gran importancia que han cobrado los métodos espectroscópicos de RMN en la actualidad, generan una gran demanda en lo referente a la predicción computacional de estas propiedades. Sin embargo, la teoría detrás de la determinación de las propiedades magnéticas es bastante compleja. Por lo tanto, solo en las últimas dos décadas, los cálculos de desplazamientos químicos a nivel HF se ha convertido en algo cotidiano. Debido el problema de la correlación electrónica, los resultados con HF no tienen suficiente calidad, por lo que es difícil obtener información que sea de utilidad para modelar e interpretar los datos experimentales. La solución a este problema es emplear funciones de onda basadas en métodos que incluyen explícitamente los efectos de correlación electrónica. Sin embargo, la gran demanda computacional de estos métodos lo hacen solo aplicable a sistemas pequeños. El único método correlacionado convencional que ha ganado algo de popularidad debido

a que es posible aplicarlo a moléculas de tamaño medio, es el basado en la teoría de perturbaciones de Møller – Plesset de segundo orden (MP2). Sin embargo, este método falla en los casos donde existe degeneración y debe usarse cuidadosamente.

Una alternativa es evaluar las propiedades magnéticas con funcionales de DFT, donde los efectos de correlación electrónica están implícitos por medio del funcional de intercambio-correlación. Opción que en los últimos años a cobrado gran popularidad.

Los tensores de apantallamiento nuclear isotrópico en RMN y los acoplamientos espín-espín pueden ser expresados como una derivada segunda mixta de la energía total electrónica con respecto a dos perturbaciones,

$$\gamma \propto \frac{\partial^2 E}{\partial X_s \partial Y_t} \Big|_{X=Y=0} \quad (6.1)$$

Cuando X e Y corresponden al campo magnético B y al momento magnético nuclear respectivamente, se determinan los elementos del tensor de apantallamiento nuclear. Por otro lado, cuando la derivada es tomada con respecto a dos momentos magnéticos nucleares diferentes, arribamos a una expresión para las constantes de acoplamiento espín - espín. La forma usual de resolver estas ecuaciones es empleando la teoría de perturbaciones. En el método HF convencional, esto conduce a las ecuaciones *coupled perturbed HF*, las cuales describen la respuesta lineal de los orbitales moleculares que definen el determinante de Slater del correspondiente estado fundamental HF a la perturbación externa. Debido al carácter no local del operador intercambio en la teoría de HF, la respuesta de un orbital molecular particular depende de la respuesta lineal de todos los otros orbitales ocupados. Por otro lado, si el mismo razonamiento es aplicado a la Teoría del Funcional de la Densidad de Kohn-Sham, basada en funcionales de intercambio-correlación locales o corregidos por gradientes de la densidad, esta respuesta lineal se elimina exactamente debido al carácter local de los correspondientes operadores de intercambio. No hay acoplamiento entre las respuestas lineales de los diferentes orbitales moleculares.

La perdida de acoplamiento es una deficiencia, lo cual refleja el hecho que los funcionales estándar dependen solo de la densidad de carga y sirven para situaciones normales, es decir, sin el efecto de campos magnéticos. Es muy importante entender que para una descripción correcta de moléculas en la presencia de un campo magnético externo, el funcional de intercambio-correlación no solo tiene que depender de la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$, sino también de la densidad de flujo inducida por el campo magnético $j(\mathbf{r})$,

$$\mathbf{E}_{XC}[\rho(\mathbf{r})] \xrightarrow{\text{presencia de campo magnético}} \mathbf{E}_{XC}[\rho(\mathbf{r}), j(\mathbf{r})] \quad (6.2)$$

Este tipo de funcionales de la densidad de flujo han sido experimentadas por algún tiempo. Sin embargo, estos métodos se quedaron en la fase de desarrollo y no han alcanzado la madurez para tener alguna relevancia práctica. Más bien, la mayoría de las implementaciones de cálculo de propiedades magnéticas que se utilizan actualmente, está basadas en funcionales de densidad regulares. Es decir, como aproximación se descartar la dependencia de la densidad de flujo,

$$\mathbf{E}_{XC}[\rho(\mathbf{r}), j(\mathbf{r})] \approx \mathbf{E}_{XC}[\rho(\mathbf{r})] \quad (6.3)$$

Afortunadamente, parece que las consecuencias de esta aproximación con respecto a la precisión de los corrimientos químicos calculados son más bien modestas y son de menor importancia que los defectos generales inherentes en el funcional usado. Por lo tanto no hay necesidad de preocuparse demasiado por el uso de funcionales formalmente inadecuados debido a que desprecian la dependencia requerida sobre $j(\mathbf{r})$.

Otro problema fundamental, el cual afecta significativamente todos los intentos de calcular las propiedades magnéticas usando un conjunto base monoeléctrico finito, sea en el dominio de DFT u otra teoría, es el llamado problema *gauge*. Para explicar en términos simples este fenómeno hay que introducirse en los aspectos claves de cómo son incluidas las propiedades magnéticas en la ecuación de Schrödinger.

El observable central en este contexto es el campo magnético \mathbf{B} . Sin embargo, en los operadores, no es este, sino el potencial vector del campo, \mathbf{A} . La relación entre estas dos magnitudes es

$$\mathbf{B} = \nabla \times \mathbf{A} = \text{rot}(\mathbf{A}) \quad (6.4)$$

El campo magnético es definido como el rotacional de potencial vector. La adición del gradiente de una función arbitraria a este potencial vector A , deja al campo magnético \mathbf{B} inalterado. Por ejemplo, dos elecciones diferentes del origen deberían dar dos valores de \mathbf{A} en cualquier punto del espacio, mientras el campo \mathbf{B} es independiente del origen elegido arbitrariamente. Por lo tanto, muchos potenciales vector dan origen al mismo campo magnético y no hay una sola definición de la elección de \mathbf{A} correspondiente a un campo magnético particular \mathbf{B} . Dado que los valores esperados, tales como los corrimientos químicos RMN solo dependen del observable, o sea, \mathbf{B} , los resultados deben ser independientes de la elección del potencial vector \mathbf{A} (siempre y cuando produzca \mathbf{B}). Este es el requerimiento para decir que el campo magnético es invariante *gauge*.

En todos los métodos computacionales se esta limitado a esquemas aproximados y al uso de conjuntos base finitos. Una de las consecuencias de estas

aproximaciones es que las propiedades magnéticas predichas dependen de la elección del sistema de coordenadas. En el método acoplado de Hartree-Fock, por ejemplo, la invarianza *gauge* se asegura sólo con un conjunto base infinito completo. De hecho, esta a sido la causa que a motivado en las últimas dos décadas desarrollar métodos eficientes para afrontar la invariancia *gauge*. Las dos técnicas más populares son la llamada IGLO (*individual gauges for localized orbitals*), desarrollado por Kutzelnigg, y GIAO (*gauge-invariant atomic orbital*). Este acrónimo ha sido criticado dado que los orbitales son realmente dependiente *gauge*.⁵¹ Si se emplean las bases GIAOs,

$$\chi_{\alpha}(\mathbf{B}, \mathbf{r}) = e^{[-\frac{i}{2c}(\mathbf{B} \times \mathbf{R}_{\alpha})\mathbf{r}]} \chi_{\alpha}(\mathbf{r}) \quad (6.5)$$

donde $\chi_{\alpha}(\mathbf{r})$ es la función base convencional sin campo (orbital atómico) centrada en la posición \mathbf{R}_{α} y $\chi_{\alpha}(\mathbf{B}, \mathbf{r})$ es el correspondiente GIAO. El prefactor dependiente del campo Ec. (6.4) asegura que sólo las diferencias de los vectores posición aparezcan en los valores esperados. Esto elimina cualquier dependencia con el origen, incluso para orbitales moleculares aproximados y conjuntos base finitos.

En vez del método GIAO, es también posible asignar prefactores exponenciales similares a otras entidades, como por ejemplo, a los orbitales moleculares localizados. Esta es la idea del método IGLO. Comparando los resultados IGLO y GIAO, estos últimos convergen más rápido con el tamaño del conjunto base. A partir de la Ec. (6.4), se puede obtener las ecuaciones para el tensor de apantallamiento RMN, σ .

El apantallamiento absoluto σ esta relacionado al desplazamiento químico δ

$$\delta = \sigma_{ref} - \sigma \quad (6.6)$$

donde σ_{ref} es el apantallamiento absoluto del compuesto de referencia (por ejemplo, TMS). Notar el signo opuesto entre δ y σ . El tensor de apantallamiento GIAO esta dado en DFT como

$$\sigma = \vec{\sigma}^p + \vec{\sigma}^d \quad (6.7)$$

donde σ ha sido separada en sus parte diamagnética y paramagnética. Esta separación no es en general única, debido a que sólo el apantallamiento total es una cantidad observable. Sin embargo, ha sido definido para el método GIAO.

Tabla 6.1: RMSD de las distintas combinaciones de cálculo aplicadas a las conformaciones de **p07**. En este caso, el solvente empleado fue acetonitrilo.

	RMSD ^{13}C	RMSD ^1H
1. RMN: B3LYP/6-31+G** C-PCM OPT: B3LYP 6-31++G(d,p)	2.58	0.41
2. RMN: B3LYP/6-31+G** OPT: B3LYP 6-31++G(d,p)	2.93	0.45
3. RMN: B3LYP/6-31+G** C-PCM OPT: PM6	5.24	0.60

Tabla 6.2: Apantallamientos calculados promedio del TMS, σ_{ref} . Se muestran los valores obtenidos al incluir el efecto solvente de manera implícita. Los solventes seleccionados se corresponden a los utilizados experimentalmente.

Medio	$\sigma_{ref} \text{ } ^{13}\text{C}$	$\sigma_{ref} \text{ } ^1\text{H}$
vacío	192.65	31.65
CH₃CN	193.98	31.62
CHCl₃	192.91	31.65
DMSO	193.99	31.62

6.2. Como Herramienta

Los cálculos fueron llevados a cabo con Gaussian03. Ensayando qué metodología arrojaba mejores correlaciones de los resultados con respecto a los experimentales, se decidió probar tres combinaciones de niveles de cálculo para analizar el error con respecto a datos experimentales. Siguiendo las recomendaciones de *Chemical Shift Repository*,⁵² el modelo C-PCM fue elegido para simular el efecto solvente implícito. En la Tabla 6.1 se muestran los RMSD obtenidos. De acuerdo a estos valores, se decidió seleccionar la metodología (1) para realizar el cálculo de a los confórmeros más estables de los compuestos objeto de estudio.

Los desplazamientos químicos δ fueron calculados con la Ec. 6.6, realizando la diferencia entre el apantallamiento teórico correspondiente al Si(CH₃)₄ (TMS), referencia usada experimentalmente, y los apantallamientos teóricos de los confórmeros ponderados con la distribución de Maxwell-Boltzmann. Para cada compuesto, el solvente simulado se correspondió al utilizado experimentalmente. En la Tabla 6.2 se muestran los apantallamientos calculados para TMS, utilizando el mismo nivel de teoría que el empleado en el cálculo de los apantallamientos de los confórmeros.

En los casos en los que se observa experimentalmente un sólo desplazamiento químico para un grupo de átomos, como es el caso de los hidrógenos en el grupo CH₃, se realiza un promedio sobre los desplazamientos químicos

calculados.

6.3. Resultados y Conclusiones

En esta sección, se muestran sólo los resultados de los cálculos de RMN para **g07** y **p07**, en Tablas 6.3 y 6.4 respectivamente. Los resultados para la totalidad de los compuestos, tanto del conjunto **SG** como del conjunto **SP**, se encuentran en el Apéndice B.

Las Figs. 6.1 y 6.2 muestran, para el conjunto **SG** y **SP** respectivamente, la correlación entre los valores experimentales y calculados, para los desplazamientos químicos de ^{13}C y ^1H .

Se observa una buena correlación entre los desplazamientos químicos teóricos y experimentales de ^{13}C RMN, no así para el caso de ^1H RMN, donde se observa una mayor dispersión en la regresión lineal. Esto puede deberse, entre otros factores, a que los corrimientos químicos de ^1H presentan valores mucho más pequeños que los correspondientes a ^{13}C , siendo así mucho más sensibles a los errores típicos de ± 2 ppm que presenta este tipo de cálculo.

Por otro lado, las discrepancias en los desplazamientos químicos de los hidrógenos unidos a heteroátomos se deben principalmente a que estos sufren experimentalmente intercambio químico e interacciones del tipo puente de hidrógeno. Estos desplazamientos químicos dependen de las condiciones en que se realice el ensayo, como la temperatura y la concentración.

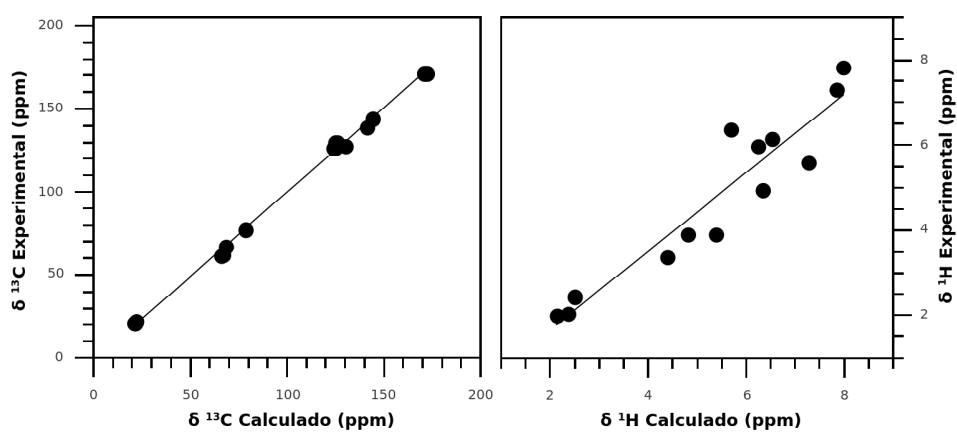
Es evidente que, a pesar de tratarse de compuesto de una misma familia, los mismos poseen diferencias en cuanto al error de cálculo con respecto a los resultados experimentales. Si bien, como dijimos previamente, esto puede ser atribuido a un error experimental, en la Parte II se tratará de correlacionar estas discrepancias con la dinámica de la estructura.

Tabla 6.3: Desplazamientos químicos ^1H y ^{13}C experimentales y calculados, en ppm, para **g07** con su respectiva asignación. En correspondencia a las condiciones experimentales, el solvente utilizado en el cálculo fue acetonitrilo.

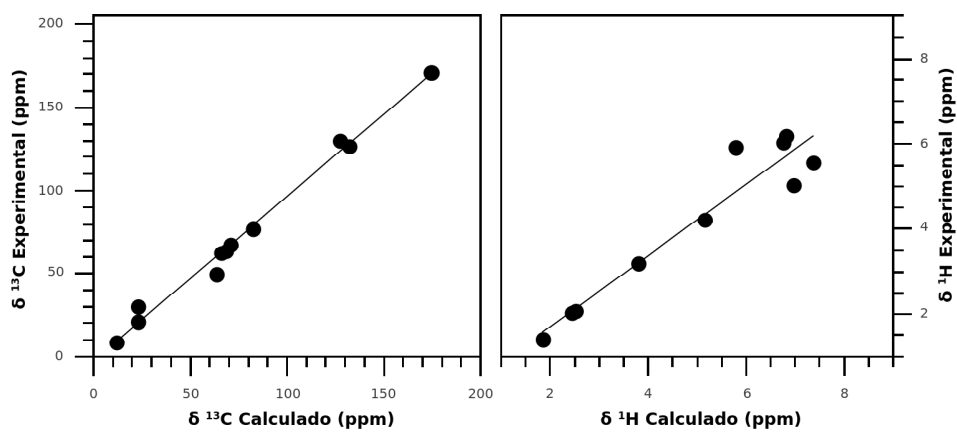
Átomo	Experimental	Calculado
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.90	21.23
$\text{CH}_3\text{-COO}$	21.20	21.66
$C\text{-6}$	64.10	67.02
$C\text{-4}$	65.50	70.38
$C\text{-5}$	67.90	71.58
$C\text{-1}$	78.40	83.43
$C\text{-2}$	127.70	134.83
$C\text{-3}$	130.40	139.70
COO-CH_3	171.10	178.54
COO-CH_3	171.30	179.52
RMSD		5.76
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.02	2.04
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.08	2.10
$H\text{-5}$	4.02	3.99
$H\text{-6}'$	4.07	3.79
$H\text{-6}$	4.29	4.87
$H\text{-4}$	5.23	5.45
$H\text{-1}$	5.45	5.78
N-H_2	5.35	4.80
$H\text{-2}$	5.86	6.12
$H\text{-3}$	5.97	6.30
N-H	6.43	4.68
RMSD		0.61

Tabla 6.4: Desplazamientos químicos ^1H y ^{13}C experimentales y calculados, en ppm, para **p07** con su respectiva asignación. En correspondencia a las condiciones experimentales, el solvente utilizado en el cálculo fue cloroformo.

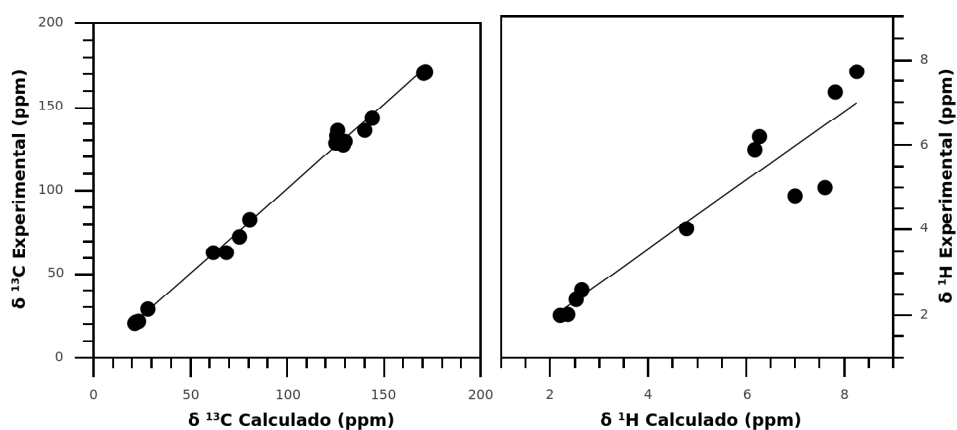
Átomo	Experimental	Calculado
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.69	21.47
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.89	21.58
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.94	21.60
$\text{CH}_3\text{-COO}$	21.04	21.78
$\text{CH}_3\text{-SO}_2$	43.53	49.41
$C\text{-}6$	62.63	65.76
$C\text{-}4$	65.51	67.40
$C\text{-}2$	69.77	73.64
$C\text{-}3$	71.53	74.01
$C\text{-}5$	74.02	77.75
$C\text{-}1$	80.60	82.94
COO-CH_3	169.90	168.39
COO-CH_3	170.04	168.56
COO-CH_3	170.33	168.81
COO-CH_3	170.68	169.00
RMSD		2.58
$\text{CH}_3\text{-COO}$	1.96	1.95
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.04	2.02
$\text{C}8\text{H}\text{-}3\text{-COO}$	2.06	2.06
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.19	2.18
$\text{CH}_3\text{-S}$	3.08	3.08
$H\text{-}5$	3.73	3.92
$H\text{-}6 \times 2$	4.17	4.16
$H\text{-}1$	5.03	5.19
$H\text{-}3$	5.10	5.46
$H\text{-}4$	5.10	5.46
$H\text{-}2$	5.43	5.53
N-H	5.85	4.56
RMSD		0.41



(a) g01

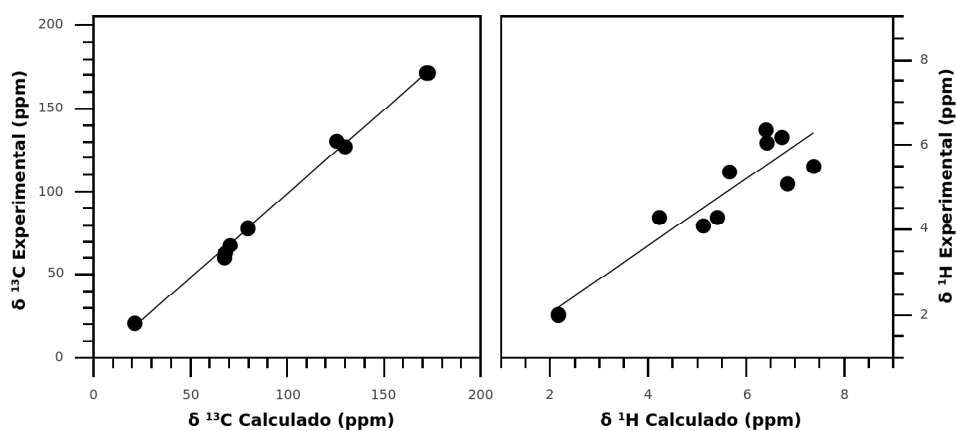


(b) g02

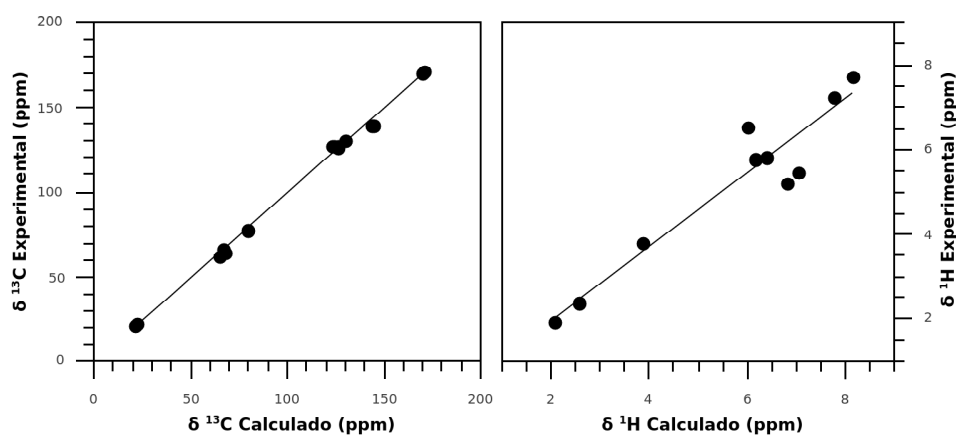


(c) g03

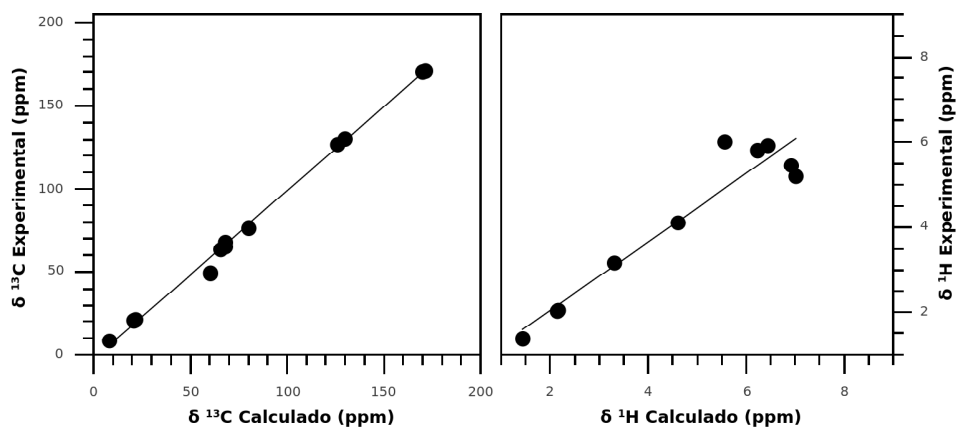
Figura 6.1: Comparación de los desplazamientos químicos δ (en ppm) ^1H y ^{13}C calculados con respecto a los obtenidos experimentalmente, para los compuestos del conjunto SG.



(d) g04

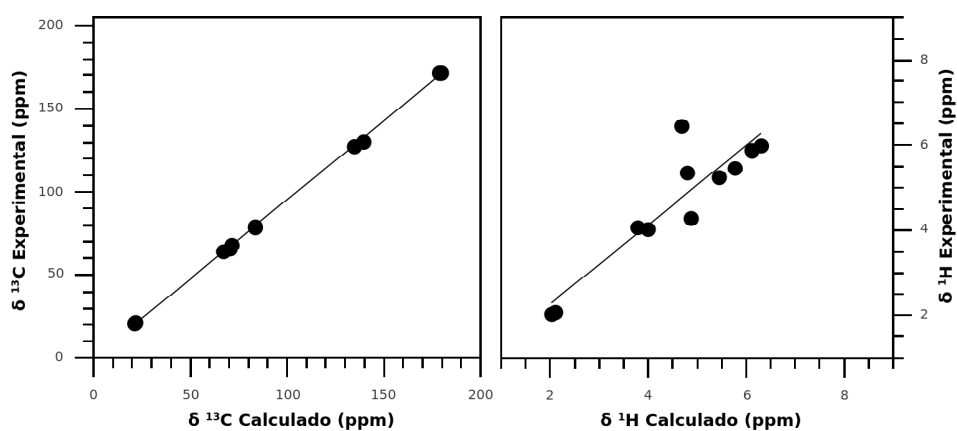


(e) g05

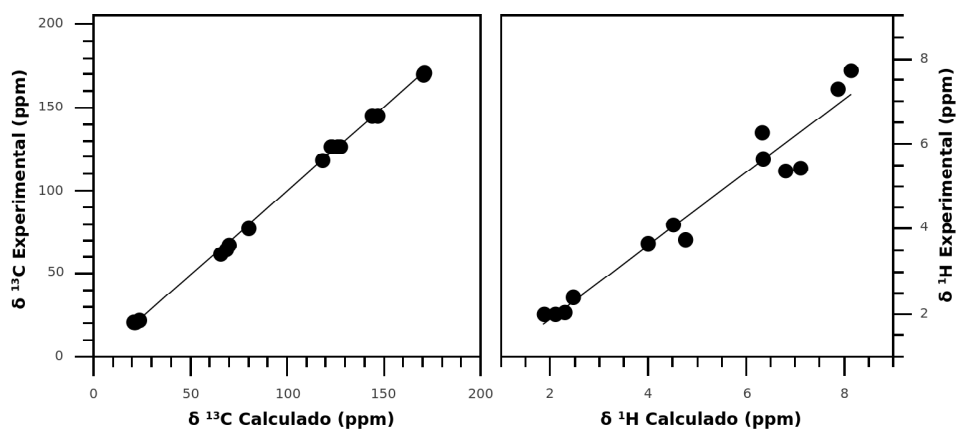


(f) g06

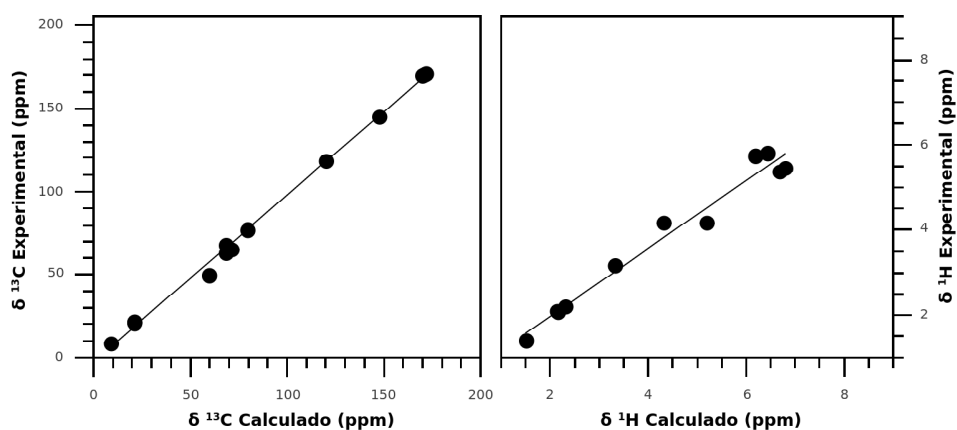
Figura 6.1: Comparación de los desplazamientos químicos δ (en ppm) ^1H y ^{13}C calculados con respecto a los obtenidos experimentalmente, para los compuestos del conjunto SG (continuación).



(g) g07

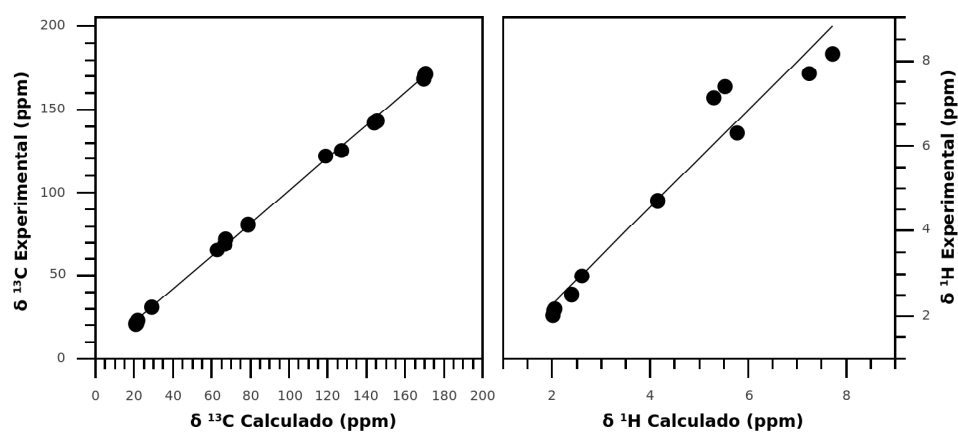


(h) g08



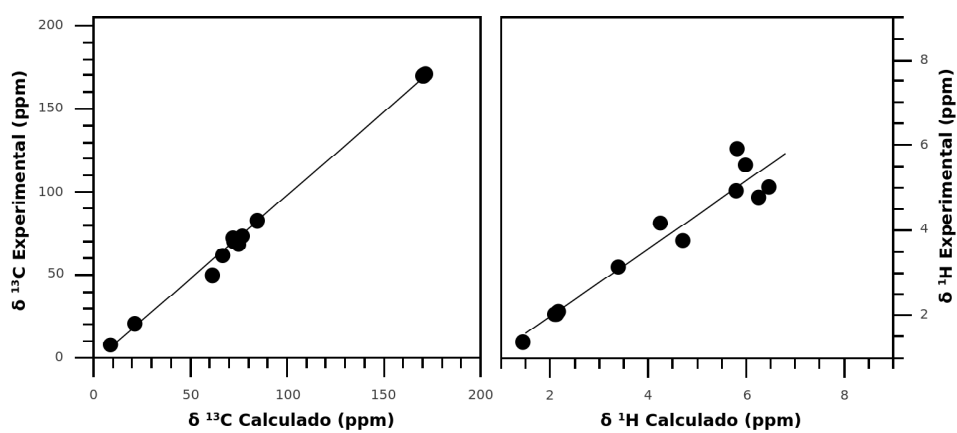
(i) g09

Figura 6.1: Comparación de los desplazamientos químicos δ (en ppm) ^1H y ^{13}C calculados con respecto a los obtenidos experimentalmente, para los compuestos del conjunto SG (continuación).

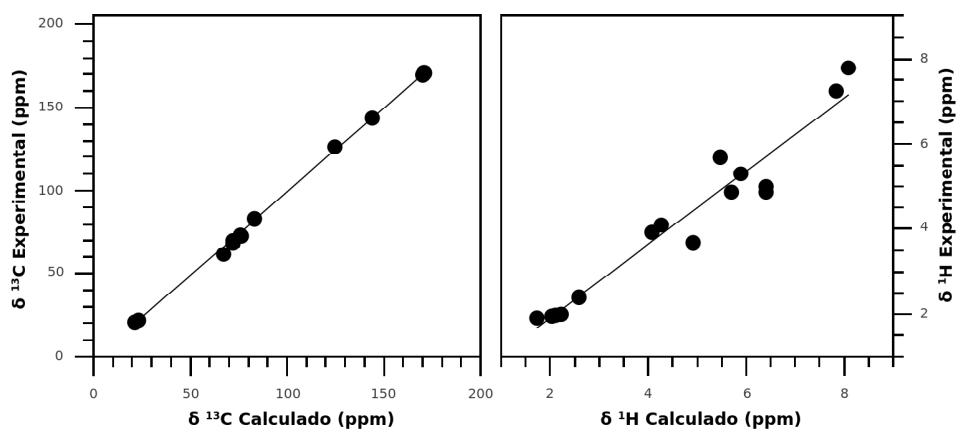


(j) g10

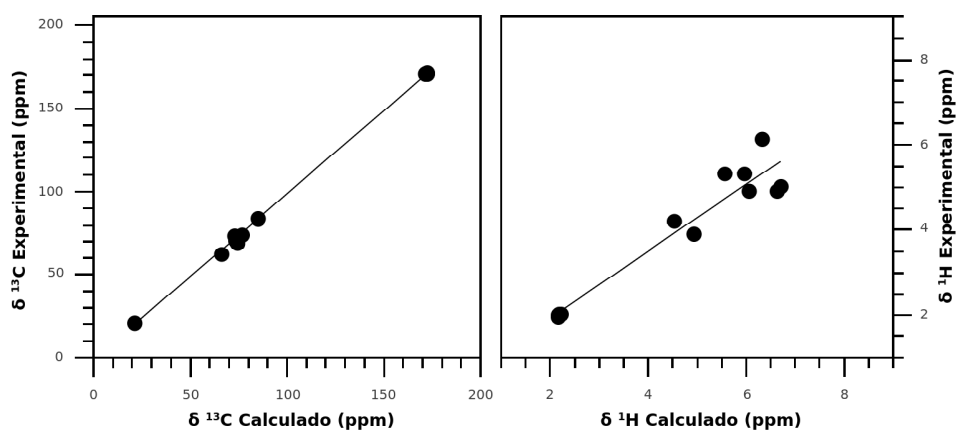
Figura 6.1: Comparación de los desplazamientos químicos δ (en ppm) ^1H y ^{13}C calculados con respecto a los obtenidos experimentalmente, para los compuestos del conjunto **SG** (continuación).



(a) p01

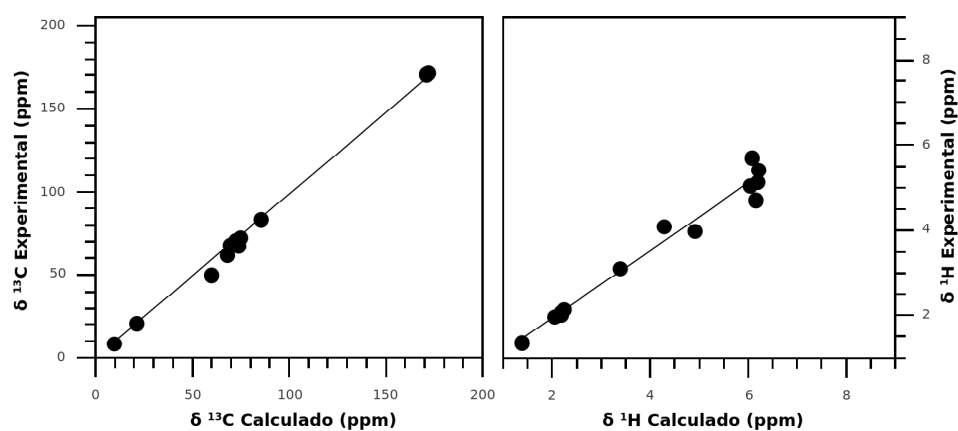


(b) p02

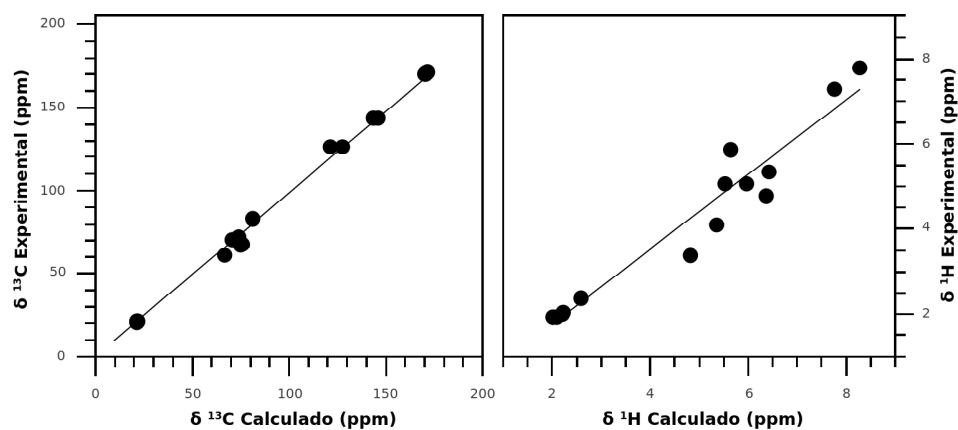


(c) p03

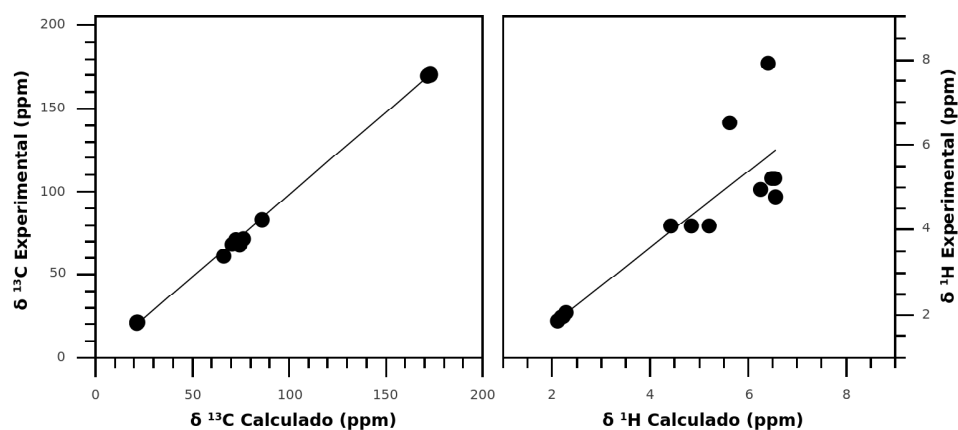
Figura 6.2: Comparación de los desplazamientos químicos δ (en ppm) ^1H y ^{13}C calculados con respecto a los obtenidos experimentalmente, para los compuestos del conjunto SP.



(d) p04

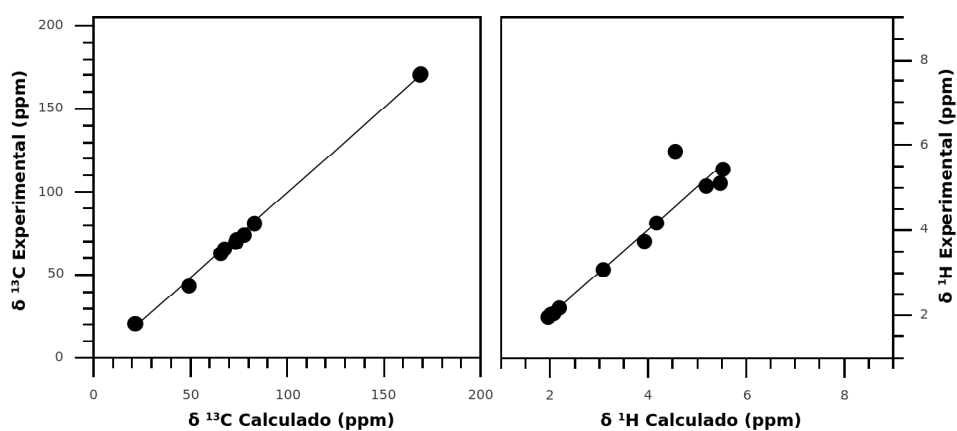


(e) p05

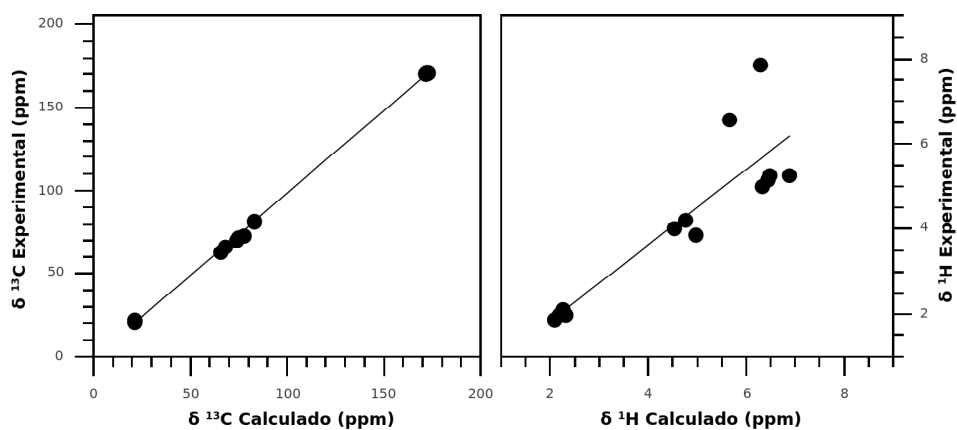


(f) p06

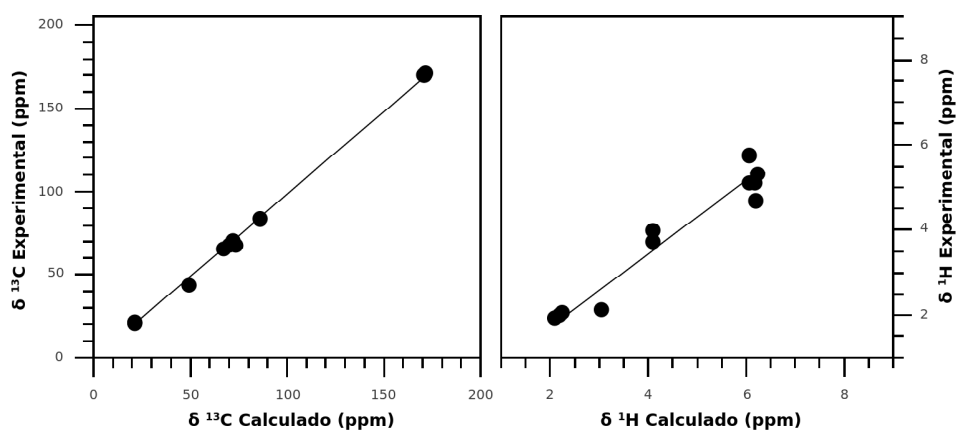
Figura 6.2: Comparación de los desplazamientos químicos δ (en ppm) ^1H y ^{13}C calculados con respecto a los obtenidos experimentalmente, para los compuestos del conjunto **SP** (continuación).



(g) p07

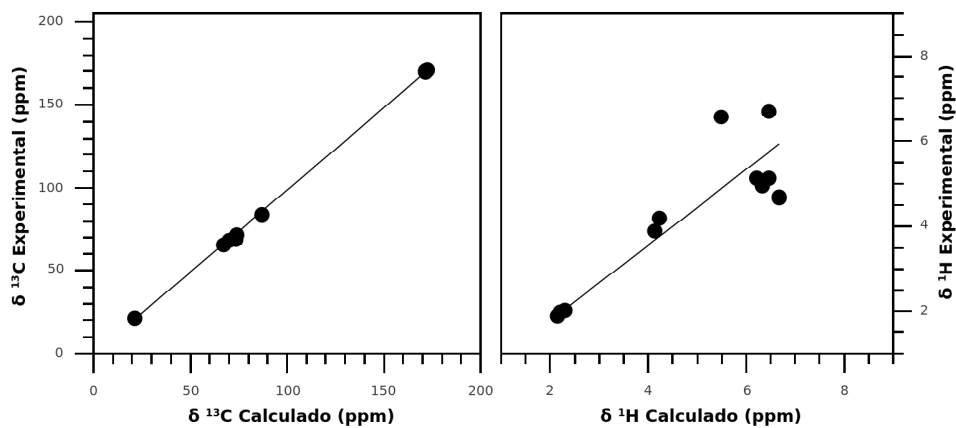


(h) p08

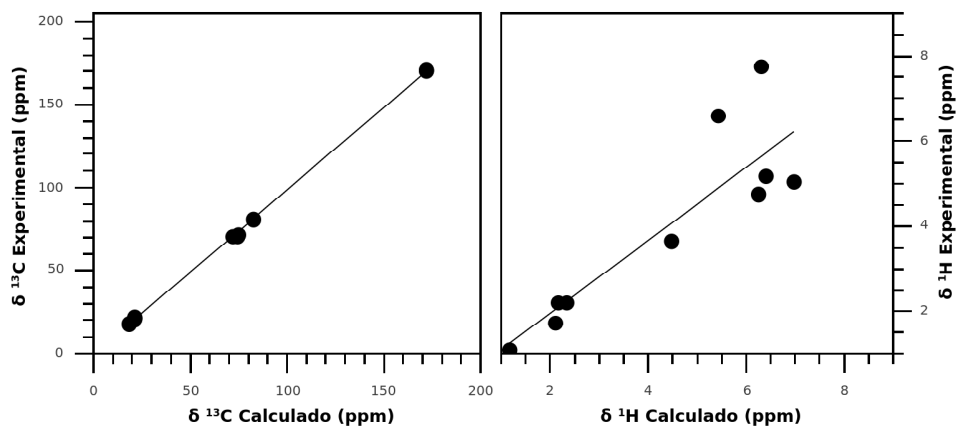


(i) p09

Figura 6.2: Comparación de los desplazamientos químicos δ (en ppm) ^1H y ^{13}C calculados con respecto a los obtenidos experimentalmente, para los compuestos del conjunto **SP** (continuación).



(j) p10



(k) p11

Figura 6.2: Comparación de los desplazamientos químicos δ (en ppm) ^1H y ^{13}C calculados con respecto a los obtenidos experimentalmente, para los compuestos del conjunto **SP** (continuación).

Parte II

NEXO CON LO INACCESIBLE

En esta parte se analizan aquellos cálculos que permiten obtener parámetros atómicos y moleculares de difícil obtención o directamente no accesible desde la experiencia.

Capítulo 7

Orbitales Naturales de Enlace NBO

7.1. Una Introducción

La idea en los análisis de orbitales atómicos naturales (NAO, *natural atomic orbitals*), y orbitales naturales de enlace (NBO, *natural bond orbital*), desarrollados por F. Weinhold y colaboradores,⁵³ es usar la matriz de densidad electrónica para definir la forma de los orbitales atómicos en el ambiente molecular, y derivar uniones moleculares a partir de la densidad electrónica entre átomos. Así, se asemeja a los enlaces químicos localizados de Lewis. En estos métodos, las propiedades moleculares son expresadas en términos de una estructura natural de Lewis. Cada par libre o par de enlace de la estructura de Lewis es asociado a un elemento de Lewis del conjunto completo ortonormal de NBOs, mientras que el resto de los NBOs que no se pueden asignar a un modelo de Lewis, se lo asocia con efectos de resonancia residual deslocalizados. NBOs puede ser considerado como un conjunto base que permite describir la función de onda en términos de contribuciones de Lewis.⁵⁴

Los NAO normalmente se parecerán a los orbitales atómicos puros (calculados para un átomo aislado), y pueden dividirse en bases mínimas naturales, correspondientes a los orbitales atómicos ocupados para el átomo aislado; y en un conjunto remanente de orbitales naturales de tipo Rydberg, basados en la magnitud de los números de ocupación. Los conjuntos mínimos de NAO estarán fuertemente ocupados normalmente (tendrán números de ocupación significativamente mayores a cero), mientras que los orbitales Rydberg estarán usualmente poco ocupados (tendrán números de ocupación cercanos a cero). Hay tantos NAO como el tamaño del conjunto de bases, y el número de orbitales Rydberg aumenta con el conjunto de bases. Es deseable, entonces, que el procedimiento de ortogonalización conserve la forma de los orbitales fuertemente ocupados, lo que se logra usando una matriz de

ortogonalización pesada por la ocupación.

El conjunto final de orbitales ortogonales se llaman simplemente NAO, y los elementos diagonales de la matriz densidad en esta base son las poblaciones de los orbitales. Sumando todas las contribuciones de los orbitales que pertenecen a un centro específico, se obtiene la carga atómica. La ventaja de los NAO es que se definen a partir de la matriz densidad, garantizando que la ocupación electrónica sea entre 0 y 2.

Una vez que la matriz densidad ha sido transformada en la base NAO, los enlaces entre átomos se definen a partir de los bloques no diagonales. El procedimiento incluye los siguientes pasos:

1. Los orbitales atómicos naturales para un bloque atómico en la matriz densidad que tienen números de ocupación muy cercanos a 2 (>1.999), se identifican como orbitales internos (*core orbitals*). Sus contribuciones a la matriz densidad se remueven.
2. Los orbitales atómicos naturales en la matriz densidad que tienen números de ocupación grandes (>1.90), se identifican como pares libres (*lone pair orbitals*). Sus contribuciones a la matriz densidad también se remueven.
3. Cada par de átomos (AB, AC, BC, ...), se considera y se diagonalizan los bloques 2×2 de la matriz densidad (con las contribuciones de orbitales internos y de pares libres removidas). Los orbitales naturales de enlace (NBO) son identificados como autovalores que tienen números de ocupación grandes (usualmente mayores a 1.90).

El resultado es tal que, excepto para contribuciones muy pequeñas de otros orbitales atómicos para asegurar ortogonalidad, todo los NAO y los orbitales Rydberg se describen usando conjuntos de bases de orbitales atómicos de un solo átomo, y todos los NBO se describen usando conjuntos de base de orbitales atómicos de dos átomos. Se debe realizar un análisis adicional en casos donde se presentan efectos de deslocalización, tales como efectos de resonancia que requieren que los orbitales estén deslocalizados en más de dos átomos. Una vez que se ha identificado a los NBO, pueden ser escritos como combinaciones lineales de los NAO, mostrando los orbitales “atómicos” involucrados en los enlaces. El análisis NBO provee un esquema de orbitales muy cercano a una estructura de Lewis para una molécula. Sin embargo, debe ser resaltado que el análisis NBO es sólo un modelo conceptual, dado que está basado en orbitales, y se deben esperar limitaciones en su uso en casos en que las especies químicas estén representadas pobremente por estructuras de Lewis.¹⁹

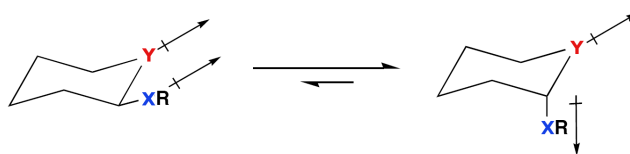


Figura 7.1: Estabilización de dipolos opuestos con respecto a los dipolos alineados.

7.1.1. Efecto Anomérico

En solución acuosa la D-glucosa se encuentra principalmente como anómero β en la forma piranosica. La D-manosa, por otro lado, se encuentra mayormente como anómero α . Para ver a que se debe esta diferencia, analicemos primero la D-glucosa. El equilibrio entre la α -D-glucopiranosica y la β -D-glucopiranosica favorece al anómero β (64%).

En principio, esto puede explicarse debido a que el anómero β tiene el OH anomérico en la posición ecuatorial, más libre, mientras que en el anómero α se encuentra en posición axial, la cual por cuestiones estéricas es menos estable. Sin embargo, si se considera la D-manosa, el anómero α (68%) es más estable que el anómero β (32%). En este caso, contrariamente a lo que se esperaría según las consideraciones estéricas, el anómero más estable es aquel que tiene el OH en posición axial. La explicación de esta diferencia de estabilidad se puede analizar en base al denominado efecto anomérico.

En general, la estabilidad de los anómeros depende de dos efectos opuestos: una tendencia del grupo anomérico a adoptar una posición ecuatorial en la cual disminuye el impedimento estérico y el efecto anomérico que favorece la posición axial. Cuál de estas dos fuerzas opuestas predomina es difícil de predecir, dependiendo del carbohidrato en particular, el solvente, la temperatura y la concentración.

El efecto anomérico, en un principio, se fundamentaba en un modelo electrostático, donde el grupo electronegativo se ubicaba en forma axial debido a interacciones dipolo-dipolo repulsivas,⁵⁵ Fig. 7.1. Sin embargo, este modelo no explica porque al incrementar la polaridad del solvente, lo que disminuiría la interacción dipolo-dipolo, en algunos sistemas aumenta la predisposición hacia la posición axial.⁵⁶

La explicación moderna de este efecto involucra, además de interacciones electrostáticas, orbitales moleculares y efectos de solvente.

El modelo de orbital molecular presenta una explicación alternativa para el efecto anomérico. La preferencia a la conformación axial se atribuye a la estabilización por donación de densidad electrónica desde el orbital anti-periplanar del átomo electronegativo Y al orbital antienlazante de C-X, Fig. 7.2. Esta interacción solo puede producirse en la conformación axial debido al requerimiento que el orbital donador de Y y el enlace C-X se encuentren

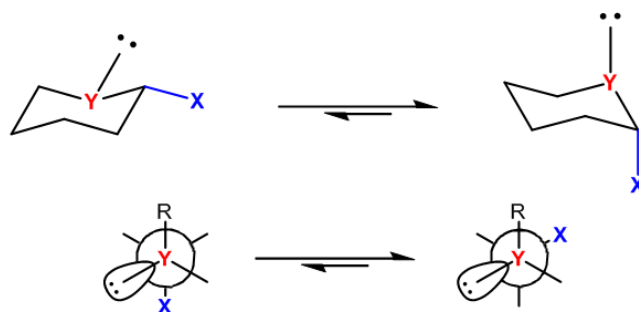


Figura 7.2: Efecto anomérico. Esquema del efecto, cuando Y tiene un par libre, X prefiere una posición axial (arriba). Proyecciones de Newman, cuando Y tiene un par libre, X prefiere la orientación *gauche*.

anti-periplanar.

En compuesto donde el átomo X tiene pares de electrones libre, como el caso de los compuestos estudiados, la donación electrónica puede proceder de forma exocíclica al orbital antienlazante del enlace entre el carbono anomérico y el átomo endocíclico Y . Este efecto es conocido como efecto *exo*-anomérico, en contraposición al efecto anomérico, o *endo*-anomérico (denominado así para destacar esta diferencia).

Una definición más moderna o generalizada del efecto anomérico establece que existe una preferencia para un sustituyente enlazado al carbono anomérico para encontrarse en posición *synclinal* (*gauche*) sobre la *anti*-periplanar (*anti*). El enlace entre el átomo electronegativo X y el carbono anomérico puede encontrarse *synclinal* (axial en el anillo) con respecto al enlace entre el átomo que posee los pares libres (heteroátomo en el anillo) y un átomo puente en el anillo. Esta definición más general permite que el efecto anomérico sea aplicado a moléculas acíclicas.

Además de estas fuerzas opuestas, la estabilidad de las diferentes formas de los carbohidratos dependen de los puentes de hidrógeno intramoleculares, la estabilidad propia del anillo, entre otros efectos.

Interpretando estos efectos para las moléculas estudiadas, podemos esperar una interacción anomérica, o *endo*-anomérica, entre los orbitales $n_{O5} \rightarrow \sigma_{C1-N1}^*$ y una interacción *exo*-anomérica $n_{N1} \rightarrow \sigma_{C1-O5}^*$. En la Fig. 7.3 se muestra un esquema de estas interacciones.

7.2. Como Herramienta

Como se mencionó en el capítulo introductorio, en la síntesis del conjunto **SP** de *N*-glicosilsulfonamidas obtenidas a partir de carbohidratos per-*O*-acetilados se evidenció la alta estereoselectividad de la reacción, dando como único producto el anómero β . Asimismo, en el conjunto **SG** existe una

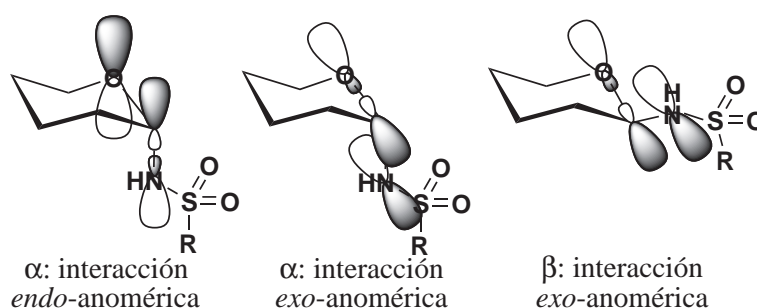


Figura 7.3: Esquema de interacciones *endo* y *exo*-anomérica.

Tabla 7.1: Energías de interacción NBO, en kcal mol⁻¹, de los diferentes conformeros de **g01**.

Interacción	$\beta^O H_{5.a}$	$\beta^O H_{5.b}$	$\beta^O H_{5.c}$	$\beta^O H_{5.d}$	$\beta^O H_{5.e}$	$\beta^O H_{5.f}$	$\beta^O H_{5.h}$	$\alpha^O H_{5.a}$	$\alpha^O H_{5.b}$
$n_{O5} \rightarrow \sigma_{C1-N1}^*$	2.55	2.54	2.56	2.56	2.54	2.60	2.53	13.96	14.05
$n_{N1} \rightarrow \sigma_{C1-O5}^*$	13.66	13.84	13.52	13.55	14.10	11.94	14.38	12.89	12.98

preferencia hacia el anómero α .

Mediante el uso de herramientas de NBO (*Natural Bond Orbital*) se pretende dilucidar las distintas interacciones intramoleculares de los anómeros que definirían la selectividad en la reacción.

A las conformaciones obtenidas para ambos anómeros, producto de la optimización de geometría mediante DFT, se les realizó un análisis de NBO con el fin de identificar aquellas interacciones que son particulares. Los cálculos fueron realizados con Gaussian, el cual incorpora el modulo NBO 3.0.⁵⁷

7.3. Resultados y Conclusiones

En las Tablas 7.1-7.10 se reportan los valores obtenidos para las interacciones *endo* y *exo*-anoméricas para el conjunto **SG**. Mientras que las Tablas 7.11-7.22 muestran lo correspondiente para los compuestos del conjunto **SP**.

Tabla 7.2: Energías de interacciones NBO, en kcal mol⁻¹, de los diferentes conformeros de **g02**.

Interacción	$\alpha^O H_{5.a}$	$\beta^O H_{5.a}$	$\beta^O H_{5.b}$	$\alpha^O H_{5.b}$	$\beta^O H_{5.d}$	$\alpha^O H_{5.c}$	$\beta^O H_{5.e}$	$\beta^O H_{5.f}$	$\beta^O H_{5.g}$
$n_{O5} \rightarrow \sigma_{C1-N1}^*$	12.06	2.53	2.61	12.61	2.61	12.32	2.66	2.64	2.64
$n_{N1} \rightarrow \sigma_{C1-O5}^*$	11.07	14.69	11.25	15.81	11.03	10.57	10.94	11.15	11.14

Tabla 7.3: Energías de interacciones NBO, en kcal mol⁻¹, de los diferentes conformeros de **g03**.

Interacción	$\beta^O H_{5.a}$	$\alpha^5 H_{O.a}$	$\alpha^5 H_{O.b}$	$\alpha^5 H_{O.c}$	$\beta^O H_{5.b}$
$n_{O5} \rightarrow \sigma_{C1-N1}^*$	2.88	3.83	3.00	3.01	2.97
$n_{N1} \rightarrow \sigma_{C1-O5}^*$	13.58	13.43	13.95	13.94	12.64

Tabla 7.4: Energías de interacciones NBO, en kcal mol⁻¹, de los diferentes conformeros de **g04**.

Interacción	$\beta^O H_{5.a}$	$\beta^O H_{5.b}$	$\alpha^O H_{5.a}$	$\alpha^O H_{5.b}$
$n_{O5} \rightarrow \sigma_{C1-N1}^*$	2.67	2.54	12.70	12.29
$n_{N1} \rightarrow \sigma_{C1-O5}^*$	13.19	13.66	14.19	14.87

Tabla 7.5: Energías de interacciones NBO, en kcal mol⁻¹, de los diferentes conformeros de **g05**.

Interacción	$\alpha^O H_{5.a}$	$\beta^O H_{5.a}$	$\beta^O H_{5.b}$	$\alpha^O H_{5.b}$	$\alpha^O H_{5.c}$	$\alpha^O H_{5.d}$	$\alpha^O H_{5.e}$	$\alpha^O H_{5.f}$
$n_{O5} \rightarrow \sigma_{C1-N1}^*$	12.58	2.68	2.6	13.43	13.43	13.52	12.42	13.45
$n_{N1} \rightarrow \sigma_{C1-O5}^*$	15.42	12.07	13.69	13.64	13.65	13.21	12.25	13.7

Tabla 7.6: Energías de interacciones NBO, en kcal mol⁻¹, de los diferentes conformeros de **g06**.

Interacción	$\alpha^O H_{5.a}$	$\beta^O H_{5.a}$	$\beta^O H_{5.b}$	$\beta^O H_{5.c}$	$\beta^O H_{5.d}$	$\alpha^O H_{5.b}$
$n_{O5} \rightarrow \sigma_{C1-N1}^*$	12.11	2.51	2.49	2.56	2.69	12.19
$n_{N1} \rightarrow \sigma_{C1-O5}^*$	10.73	14.83	15.15	15.09	11.28	10.74

Tabla 7.7: Energías de interacciones NBO, en kcal mol⁻¹, de los diferentes conformeros de **g07**. La columna denominada *Exp.* muestra el resultado del análisis NBO sobre la geometría obtenida experimentalmente por difracción de rayos X con el nivel de teoría B3LYP/6-31++G**. Entre paréntesis, los valores obtenidos considerando el efecto solvente acetonitrilo de forma implícita.

Interacción	$\beta^O H_{5.a}$	$\alpha^O H_{5.a}$	$\alpha^O H_{5.b}$	$\alpha^O H_{5.c}$	$\alpha^O H_{5.d}$	Exp. ³⁵
$n_{O5} \rightarrow \sigma_{C1-N1}^*$	2.72 (2.81)	11.63 (11.95)	12.47 (12.45)	11.84 (12.33)	12.44 (12.17)	12.14
$n_{N1} \rightarrow \sigma_{C1-O5}^*$	13.47 (12.7)	14.26 (13.17)	14.62 (13.95)	15.13 (13.65)	14.49 (13.95)	14.69

Tabla 7.8: Energías de interacciones NBO, en kcal mol⁻¹, de los diferentes conformeros de **g08**.

Interacción	$\alpha^O H_{5.a}$	$\alpha^O H_{5.b}$	$\alpha^O H_{5.c}$	$\alpha^O H_{5.d}$	$\beta^O H_{5.a}$	$\alpha^O H_{5.e}$
$n_{O5} \rightarrow \sigma_{C1-N1}^*$	12.11	11.97	12.2	13.38	2.7	12.17
$n_{N1} \rightarrow \sigma_{C1-O5}^*$	12.03	8.8	12.08	14.46	13.27	10.51

Tabla 7.9: Energías de interacciones NBO, en kcal mol⁻¹, de los diferentes conformeros de **g09**.

Interacción	$\alpha^{\text{O}H_5.a}$	$\beta^{\text{O}H_5.a}$	$\alpha^{\text{O}H_5.b}$	$\beta^{\text{O}H_5.b}$	$\beta^{\text{O}H_5.c}$	$\beta^{\text{O}H_5.d}$	$\beta^{\text{O}H_5.e}$
$n_{05} \rightarrow \sigma_{C1-N1}^*$	12.01	2.57	11.13	2.61	2.65	2.63	2.67
$n_{N1} \rightarrow \sigma_{C1-O5}^*$	11.47	15.81	11.35	16.07	11.3	11.35	11.07

Tabla 7.10: Energías de interacciones NBO, en kcal mol⁻¹, de los diferentes conformeros de **g10**.

Interacción	$\alpha^{\text{O}H_5.a}$	$\alpha^{\text{O}H_5.b}$	$\alpha^{\text{O}H_5.c}$	$\beta^{\text{O}H_5.a}$
$n_{05} \rightarrow \sigma_{C1-N1}^*$	12.84	12.55	12.73	3.19
$n_{N1} \rightarrow \sigma_{C1-O5}^*$	14.41	14.75	14.56	12.67

Tabla 7.11: Energías de interacciones NBO, en kcal mol⁻¹, de los diferentes conformeros de **p01**.

Interacción	$\beta^4C_{1.a}$	$\beta^4C_{1.b}$	$\beta^4C_{1.c}$	$\alpha^4C_{1.a}$	$\alpha^4C_{1.b}$	$\beta^4C_{1.d}$
$n_{05} \rightarrow \sigma_{C1-N1}^*$	2.15	2.15	2.38	10.99	11.08	2.51
$n_{N1} \rightarrow \sigma_{C1-O5}^*$	17.25	17.22	12.88	8.37	8.58	17.24

Tabla 7.12: Energías de interacciones NBO, en kcal mol⁻¹, de los diferentes conformeros de **p02**.

Interacción	$\beta^4C_{1.a}$	$\beta^4C_{1.b}$	$\beta^4C_{1.c}$	$\beta^4C_{1.d}$	$\alpha^4C_{1.a}$	$\alpha^4C_{1.b}$	$\alpha^4C_{1.c}$
$n_{05} \rightarrow \sigma_{C1-N1}^*$	2.34	2.1	2.28	2.19	11.46	10.61	11.57
$n_{N1} \rightarrow \sigma_{C1-O5}^*$	13.91	17.89	14.12	16.52	9.47	7.88	5.16

Tabla 7.13: Energías de interacciones NBO, en kcal mol⁻¹, de los diferentes conformeros de **p03**.

Interacción	$\beta^4C_{1.a}$	$\beta^4C_{1.b}$	$\beta^4C_{1.c}$	$\alpha^4C_{1.a}$	$\alpha^4H_{1.b}$
$n_{05} \rightarrow \sigma_{C1-N1}^*$	2.2	2.69	2.32	11.65	11.31
$n_{N1} \rightarrow \sigma_{C1-O5}^*$	15.84	15.04	14.04	15.81	15.29

Tabla 7.14: Energías de interacciones NBO, en kcal mol⁻¹, de los diferentes conformeros de **p04**.

Interacción	$\beta^4C_{1.a}$	$\alpha^4C_{1.a}$	$\alpha^4C_{1.b}$	$\beta^4C_{1.b}$	$\alpha^4C_{1.c}$	$\beta^4C_{1.c}$	$\beta^4C_{1.d}$	$\beta^4C_{1.e}$
$n_{05} \rightarrow \sigma_{C1-N1}^*$	2.26	11.17	11	2.26	10.88	2.24	2.27	2.49
$n_{N1} \rightarrow \sigma_{C1-O5}^*$	16.88	8.12	7.63	16.67	7.26	16.62	16.95	12.69

Tabla 7.15: Energías de interacciones NBO, en kcal mol⁻¹, de los diferentes conformeros de **p05**. Entre estas, se registro una estructura con conformación del anillo *Twist Boat* (T).

Interacción	$\beta^4C_{1.a}$	$\beta^4C_{1.b}$	$\beta^4C_{1.c}$	$\alpha^4C_{1.a}$	$\alpha^4C_{1.b}$	$\alpha^4C_{1.c}$	βT	$\beta^1C_{4.a}$
$n_{05} \rightarrow \sigma_{C1-N1}^*$	2.41	2.48	2.49	11.1	12.07	11.93	3.03	13.24
$n_{N1} \rightarrow \sigma_{C1-O5}^*$	15.87	13.53	13.45	7.23	4.48	6.3	12.29	15.55

Tabla 7.16: Energías de interacciones NBO, en kcal mol⁻¹, de los diferentes conformeros de **p06**.

Interacción	$\beta^4C_{1.a}$	$\beta^4C_{1.b}$	$\beta^4C_{1.c}$	$\alpha^4C_{1.a}$
$n_{05} \rightarrow \sigma_{C1-N1}^*$	2.4	2.19	2.54	10.24
$n_{N1} \rightarrow \sigma_{C1-O5}^*$	14.65	15.19	13.52	6.46

Tabla 7.17: Energías de interacciones NBO, en kcal mol⁻¹, de los diferentes conformeros de **p07**. La columna denominada *Exp.* muestra el resultado del análisis NBO sobre la geometría obtenida experimentalmente por difracción de rayos X con el nivel de teoría B3LYP/6-31++G**. Entre paréntesis, los valores obtenidos considerando el efecto solvente acetonitrilo de forma implícita.

Interacción	$\beta^4C_{1.a}$	$\beta^4C_{1.b}$	$\beta^4C_{1.c}$	$\alpha^4C_{1.a}$	$\alpha^1C_{4.a}$	$\alpha^1C_{4.b}$	Exp.
$n_{05} \rightarrow \sigma_{C1-N1}^*$	2.42 (2.29)	2.44 (2.36)	2.41 (2.28)	11.42 (11.47)	2.53 (2.77)	2.61 (2.76)	2.33
$n_{N1} \rightarrow \sigma_{C1-O5}^*$	15.16 (14.95)	15.56 (14.38)	15.25 (15.02)	8.45 (6.24)	16.79 (14.29)	16.61 (14.22)	15.46

Tabla 7.18: Energías de interacciones NBO, en kcal mol⁻¹, de los diferentes conforméromos de **p08**.

Interacción	$\beta^4C_{1.a}$	$\beta^4C_{1.b}$	$\beta^4C_{1.c}$	$\beta^4C_{1.d}$	$\beta^4C_{1.e}$	$\alpha^4C_{1.a}$	$\alpha^4C_{1.b}$
$n_{05} \rightarrow \sigma_{C1-N1}^*$	2.48	2.43	2.38	2.61	2.68	12.31	12.20
$n_{N1} \rightarrow \sigma_{C1-O5}^*$	14.25	13.98	14.89	12.68	11.39	15.20	16.03

Tabla 7.19: Energías de interacciones NBO, en kcal mol⁻¹, de los diferentes conforméromos de **p09**.

Interacción	$\beta^4C_{1.a}$	$\alpha^1C_{4.a}$	$\beta^4C_{1.b}$	$\alpha^4C_{1.a}$
$n_{05} \rightarrow \sigma_{C1-N1}^*$	2.32	2.42	2.6	11.38
$n_{N1} \rightarrow \sigma_{C1-O5}^*$	16.66	15.19	12.26	7.42

Para la mayoría de los compuestos, tanto del conjunto **SG** como **SP**, se registró una interacción *endo*-anomérica mayor para el anómero α con respecto al anómero β (en el orden de 13 kcal mol⁻¹ y 2.5 kcal mol⁻¹ respectivamente). Sin embargo, estas magnitudes se invierten en el caso de aquellas conformaciones que presentan estructuras del tipo ⁵H_O (en el conjunto **SG**) y ¹C₄ (en el conjunto **SP**).

En cuanto a la interacción *exo*-anomérica fue similar en magnitud para ambos anómeros.

Estos efectos tienen marcada influencia sobre la longitud de enlace entre el carbono anomérico y N1. Se muestra una relación inversa entre la magnitud del efecto *exo*-anomérico y esta longitud. A modo de ejemplo, para los conforméromos **g08** $\alpha^O H_{5.b}$ y $\alpha^O H_{5.d}$, la magnitud del efecto *exo*-anomérico es de 8.80 kcal mol⁻¹ y 14.46 kcal mol⁻¹, mientras que d(C1-N1) 1.4650 Å y 1.4584 Å, respectivamente.

El efecto solvente se incluyó para los conforméromos de **g07** y **p07**. En ambos casos, la interacción *exo*-anomérica se vio disminuida con respecto a la fase gaseosa, Tablas 7.7 y 7.17. En estos casos, se realizó también el análisis NBO sobre la estructura experimental “congelada”, a la cual se le incorporaron y optimizaron los átomos de hidrógeno. En ambos casos, tanto el efecto *endo* como *exo*-anomérico arrojaron magnitudes similares a las conformaciones obtenidas mediante optimización de geometría.

En cuanto a la estabilidad relativa de los anómeros, el análisis de los efec-

Tabla 7.20: Energías de interacciones NBO, en kcal mol⁻¹, de los diferentes conforméromos de **p10**.

Interacción	$\beta^4C_{1.a}$	$\beta^4C_{1.b}$	$\beta^4C_{1.d}$	$\alpha^1C_{4.a}$	$\beta^4C_{1.c}$	$\alpha^1C_{4.b}$
$n_{05} \rightarrow \sigma_{C1-N1}^*$	2.2	2.21	2.6	2.41	2.57	2.29
$n_{N1} \rightarrow \sigma_{C1-O5}^*$	15.71	15.75	13.03	14.28	13.22	14.81

Tabla 7.21: Energías de interacciones NBO, en kcal mol⁻¹, de los diferentes conformeros de **p11**.

Interacción	$\alpha^1C_{4.a}$	$\alpha^1C_{4.b}$	$\beta^1C_{4.a}$	$\beta^4C_{1.a}$	$\beta^1C_{4.b}$	$\alpha^4C_{1.a}$
$n_{O5} \rightarrow \sigma_{C1-N1}^*$	2.45	2.64	12.76	2.4	11.18	12.92
$n_{N1} \rightarrow \sigma_{C1-O5}^*$	14.23	12.49	14.82	15.37	-	15.87

Tabla 7.22: Energías de interacciones NBO, en kcal mol⁻¹, de los diferentes conformeros de **p12**.

Interacción	$\beta^4C_{1.a}$	$\beta^4C_{1.b}$	$\beta^4C_{1.c}$	$\alpha^4C_{1.a}$	$\alpha^4C_{1.b}$	$\alpha^4C_{1.c}$	$\alpha^4C_{1.d}$
$n_{O5} \rightarrow \sigma_{C1-N1}^*$	2.09	2.45	2.42	11.81	12.14	12.14	11.85
$n_{N1} \rightarrow \sigma_{C1-O5}^*$	16.08	13.84	13.62	6.51	5.15	5.14	15.56

tos anoméricos justifica la preponderancia hacia el anómero α del conjunto **SG** pero no el comportamiento del conjunto **SP**.

Para esto último, se ha planteado la hipótesis de una interacción estérica entre los hidrógenos por debajo del anillo con el hidrógeno del N1, Fig. 7.4, la cual se contrapone al efecto *exo*-anomérico.¹⁴

El término “impedimento estérico” es muy utilizado entre los químicos y su origen se debe a que cada átomo en una molécula ocupa una determinada cantidad de espacio. Sin embargo, la cuantificación de este efecto es algo que hoy en día no se encuentra bien establecido.

Para analizar si se manifiesta un impedimento estérico entre los hidrógenos por debajo del anillo, se planteó un modelo molecular más sencillo, en ambas formas anoméricas, Fig. 7.5. Sus estructuras fueron luego optimizadas con el nivel de teoría B3LYP/6-31++G** en fase gaseosa y con efecto solvente implícito.

En la Fig. 7.6 se muestra la estructura del anómero α optimizada. Con el fin de asignar un espacio físico a los hidrógenos, estos se representan con esferas cuyo radio coincide con el radio de Van der Waals, mostrando el “contacto” entre los átomos.

Para corroborar este “contacto” entre hidrógenos, se forzó la estructura

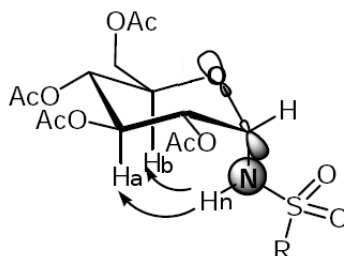


Figura 7.4: Interacción entre hidrógenos.

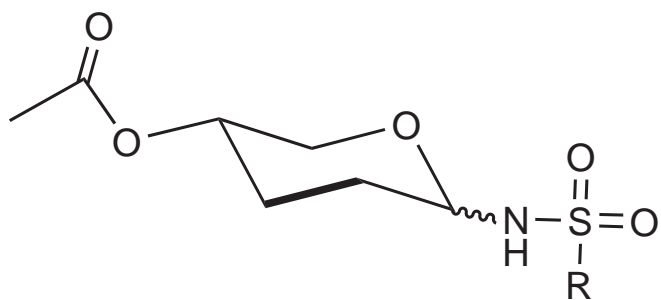


Figura 7.5: Modelo para analizar impedimento estérico entre los hidrógenos.

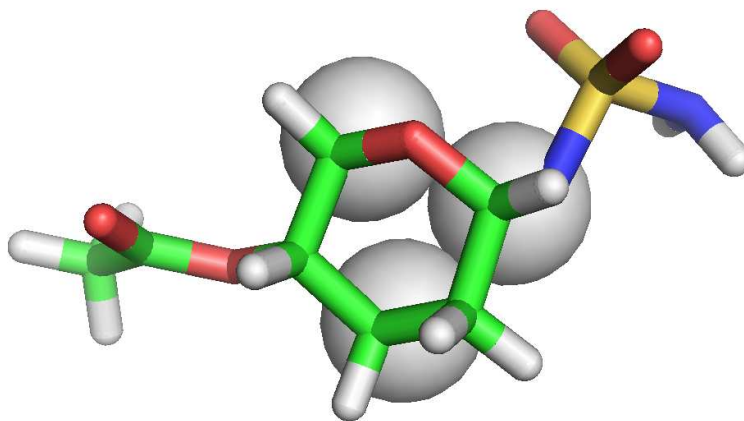


Figura 7.6: Modelo representado con esferas de Van der Waals, donde se observa la cercanía entre hidrógenos bajo el anillo.

α , reduciendo el ángulo $\theta(\text{C4-C1-N1})$ de 109.7° a 95.0° . Esta modificación acerca el hidrógeno unido al N1 (H_n) a los hidrógenos del C3 y C5 (H_a y H_b), de manera de interpenetrar las esferas. Luego se optimizó nuevamente, pero congelando esta vez a todo el sistema a excepción de H_a y H_b . El ángulo $\theta(\text{C1-C3-H}_a)$ varió de 96.5° a 96.6° , mientras que $\theta(\text{C1-C5-H}_b)$ lo hizo de 95.2° a 97.7° . Asimismo, las distancias $d(\text{H}_n\text{-H}_a)$ y $d(\text{H}_n\text{-H}_b)$ cambiaron de 2.119\AA a 2.126\AA y 1.721\AA a 1.770\AA , respectivamente. Estos resultados evidencian una interacción repulsiva entre los hidrógenos.

Además, se determinaron las diferencias en la energía electrónica total entre los anómeros α y β optimizados, con respecto al empleo de solvente implícito. En todos los casos, el β fue más estable, y la diferencia de energía disminuyó con el aumento de la constante dieléctrica del medio (los valores de $\Delta E_{\beta-\alpha}$ fueron $-2.39\text{ kcal mol}^{-1}$, $-1.94\text{ kcal mol}^{-1}$ y $-1.91\text{ kcal mol}^{-1}$ en fase gaseosa, acetonitrilo y agua, respectivamente). Este resultado es un indicio de que la diferencia de estabilidad entre los anómeros se debe, al menos en parte, a interacciones electrostáticas.

Capítulo 8

Teoría de Átomos en Moléculas (AIM)

8.1. Una Introducción

La teoría de Átomos en Moléculas (AIM) es una teoría interpretativa la cual pretende recuperar la visión clásica a partir de las densidades electrónicas. Estas densidades pueden tener un origen experimental o derivadas a partir de funciones de onda ab initio. AIM define dos cuestiones importantes de la química: el átomo y el enlace. Si bien han pasado muchos años desde la creación de los enfoques clásicos de la Química, la mayoría de los químicos aún piensan en términos de estos, como el modelo de Lewis del 1900 (regla del octeto, etc.), modelo de enlace valencia de Pauling del 1930 (resonancia) o los orbitales moleculares de Hund y Mulliken de 1960 (cargas de Mulliken). Por supuesto muchos de estos conceptos han sido revisados y sus limitaciones se encuentran bien documentadas. Pero una teoría completa, coherente y consistente que sirva de nexo entre las soluciones modernas de la ecuación de Schrödinger y la intuición química, continua siendo una tarea difícil de hallar. Sin embargo, un excelente candidato para cumplir este propósito es AIM. Sin embargo, esta teoría a menudo es mal interpretada como un análisis de población atómica, más que una teoría profunda basada en la mecánica cuántica.

Dentro de AIM, hay dos subteorías: una basada en la topología de ρ y la otra en la topología del Laplaciano de ρ ($\nabla^2\rho$). Esta última teoría fue desarrollada en base a la monografía de Bader de 1990.

La observación de que algunas propiedades atribuidas a los átomos y a grupos funcionales son transferibles desde una molécula a otra ha jugado un papel fundamental en el desarrollo de la química. Esta observación brinda las bases a los esquemas de aditividad de grupos y es ejemplificada por la constancia en las contribuciones de ciertos grupos a propiedades termodinámicas o espectroscópicas.

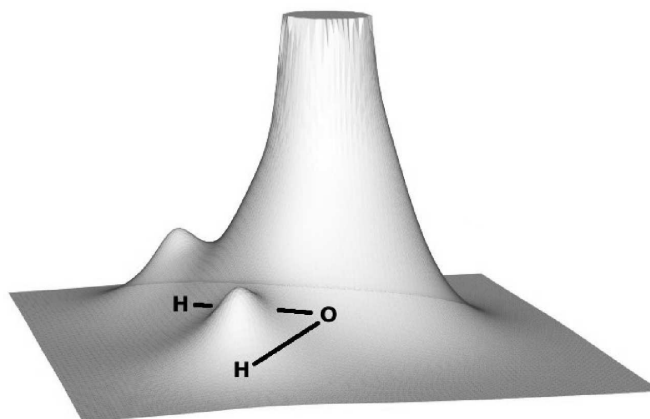


Figura 8.1: Mapa en relieve de la densidad electrónica del agua.

Topología de la densidad electrónica

La topología de la densidad electrónica se encuentra dominada por las fuerzas de atracción de los núcleos, con su principal característica topológica, un máximo local en la posición de cada núcleo. Una consecuencia de la predominio de los máximos nucleares en la distribución de la densidad electrónica es la asociación de un átomo en particular con una región del espacio, donde los límites se encuentran determinados por el balance que ejercen las fuerzas de los núcleos vecinos sobre los electrones. La Fig. 8.1 es un mapa en relieve de la densidad electrónica del agua, que muestra los máximos en los núcleos.

Un punto crítico (CP) en la densidad electrónica es un punto en el espacio en el cual las primeras derivadas de la densidad se anulan, es decir

$$\nabla\rho = \mathbf{i}\frac{d\rho}{dx} + \mathbf{j}\frac{d\rho}{dy} + \mathbf{k}\frac{d\rho}{dz} \rightarrow \begin{cases} = \mathbf{0} & \text{(en punto crítico)} \\ \text{generalmente } \neq \mathbf{0} & \text{(en otro punto)} \end{cases} \quad (8.1)$$

donde el vector cero significa que cada derivada individual en el operador gradiente, ∇ , es cero y no justamente su suma. El gradiente de una función escalar tal como $\rho(\mathbf{r})$ en un punto en el espacio es un vector con la dirección en la cual $\rho(\mathbf{r})$ tiene el mayor cambio y tiene una magnitud igual a la razón de cambio en esta dirección. El máximo en la posición de un núcleo constituye un tipo de CP, llamado un punto crítico nuclear (NCP, *nuclear critical point*). Se puede discriminar entre un mínimo local, un máximo local o un punto silla considerando las derivadas segundas, los elementos del tensor $\nabla\nabla\rho$. Existen nueve derivadas segundas de $\rho(\mathbf{r})$ que pueden ser organizadas en la denominada matriz Hessiana, la cual cuando es evaluada en un CP

localizado en \mathbf{r}_c es escrita

$$\mathbf{A}(\mathbf{r}_c) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} \end{pmatrix}_{\mathbf{r}=\mathbf{r}_c}. \quad (8.2)$$

La matriz Hessiana puede ser diagonalizada debido a que es real y simétrica. La diagonalización de $\mathbf{A}(\mathbf{r}_c)$ es equivalente a una rotación del sistema de coordenadas $\mathbf{r}(x, y, z) \rightarrow \mathbf{r}(x', y', z')$ con los ejes principales de curvatura del punto crítico. La rotación del sistema de coordenadas es logrado por medio de una transformación unitaria, $\mathbf{r}' = \mathbf{r}\mathbf{U}$, donde \mathbf{U} es una matriz unitaria construida a partir de un conjunto de tres ecuaciones de autovalor $\mathbf{A}\mathbf{u}_i = \lambda_i\mathbf{u}_i$ ($i = 1, 2, 3$) en la cual \mathbf{u}_i es el i vector columna (autovector) en \mathbf{U} . Una transformación similar $\mathbf{U}^{-1}\mathbf{A}\mathbf{U} = \mathbf{\Lambda}$ transforma al Hessiano en su forma diagonal, la cual es escrita de manera explícita como

$$\mathbf{\Lambda} = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x'^2} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y'^2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z'^2} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \quad (8.3)$$

en la cual $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ son las curvaturas de la densidad con respecto a los tres ejes principales x', y', z' .

Una propiedad importante del Hessiano es que su traza es invariante a las rotaciones del sistema de coordenadas. La traza del Hessiano de la densidad es conocido como el Laplaciano de la densidad $[\nabla^2 \rho(\mathbf{r})]$ y, cuando $x = x', y = y'$ y $z = z'$ es dado por

$$\nabla^2 \rho(\mathbf{r}) = \nabla \cdot \nabla \rho(\mathbf{r}) = \underbrace{\frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2}}_{\lambda_1} + \underbrace{\frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2}}_{\lambda_2} + \underbrace{\frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2}}_{\lambda_3} \quad (8.4)$$

Los puntos críticos son clasificados de acuerdo a su orden (ω) y su signatura (*sigma*) y son simbolizados por (ω, σ) . El orden es el número de curvaturas distintas de cero de la ρ en el punto crítico. Un punto crítico que tienen un $\omega < 3$ es matemáticamente inestable. La signatura es la suma algebraica de los signos de las curvaturas, es decir, cada una de las tres curvaturas contribuye ± 1 dependiendo de si es una curvatura positiva o negativa.

Existen cuatro tipos de puntos críticos estables que tienen tres autovalores distintos de cero:

- (3,-3) Tres curvaturas negativas: ρ es un máximo local.
- (3,-1) Dos curvaturas negativas: ρ es un máximo en el plano definido por el correspondiente autovector pero es un mínimo a lo largo del tercer eje, el cual es perpendicular a este plano.
- (3,+1) Dos curvaturas son positivas: ρ es un mínimo en el plano definido por los correspondientes autovectores y un máximo sobre el tercer eje, el cual es perpendicular a este plano.
- (3,+3) Tres curvaturas son positivas: ρ es un mínimo local.

Cada clase de punto crítico descrito es identificado con un elemento de la estructura química: (3,-3) punto crítico nuclear (NCP); (3,-1, *nuclear critical point*) punto crítico de enlace (BCP, *bond critical point*); (3,+1) punto crítico de anillo (RCP, *ring critical point*); y (3,+3) punto crítico de jaula (CCP, *cage critical point*).

El número y clase de puntos críticos que pueden coexistir en una molécula o cristal siguen una relación topológica estricta la cual establece:

$$n_{NCP} - n_{BCP} + n_{RCP} - n_{CCP} = \begin{cases} 1 & \text{(moléculas aisladas)} \\ 0 & \text{(cristales infinitos)} \end{cases} \quad (8.5)$$

donde n es el número de CP de cada clase. El conjunto n_{NCP} , n_{BCP} , n_{RCP} , n_{CCP} para un determinado sistema es conocido como conjunto característico.

Un punto crítico de anillo siempre se encuentra en el interior de un anillo de átomos enlazados. Cuando varios anillos son conectados de forma tal de dejar un espacio intersticial, se genera un punto crítico de jaula.

Los máximos pronunciados de la densidad electrónica en las posiciones de los núcleos da lugar a una determinada topología. Esta topología genera una división física del espacio molecular en regiones mononucleares aisladas, Ω , identificado como átomos en moléculas. La superficie que limita un átomo en una molécula es una de flujo cero en el gradiente del campo vectorial de la densidad electrónica, es decir, esta no es atravesada por ninguno de los vectores gradientes $[\nabla\rho(\mathbf{r})]$, lo que es equivalente a satisfacer la condición:

$$\nabla\rho(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{n}(\mathbf{r}) = 0, \text{ para todo } \mathbf{r} \text{ perteneciente a la superficie } S(\Omega) \quad (8.6)$$

donde \mathbf{r} es el vector posición y $\mathbf{n}(\mathbf{r})$ el vector unitario normal a la superficie $S(\Omega)$. Las líneas de campo del vector gradiente pertenecientes a una de

estas regiones atómicas, convergen en un núcleo, el cual actúa como un atractor. Por lo tanto, estas líneas del campo vectorial abarcan una porción del espacio físico asociado a un núcleo y el cual es identificado como la región o “*basin*” de un átomo en una molécula (AIM). Un átomo en una molécula es definido como la unión de un núcleo y su “*basin*” asociado. Cada “*basin*” es delimitada por una (o por la unión de un número de) superficie(s) de flujo cero. Un átomo en una molécula puede ser definido, alternativamente e equivalentemente, como una región del espacio rodeado por una o más superficies de flujo cero.

La presencia de una superficie interatómica de flujo cero entre dos átomos enlazados en una molécula esta siempre acompañada por otra característica topológica. Existen, en el espacio real, una línea de densidad máxima local, llamada la ruta del enlace (BP, *bond path*), uniendo los núcleos. El BP es un indicador de enlace químico de todas las clases; interacciones fuertes, débiles, de capa abierta y capa cerrada. El punto sobre el BP con el menor valor de la densidad electrónica es el punto crítico del enlace (BCP) y es el punto donde el BP intercepta la superficie de flujo cero que separa a dos átomos unidos.

Debido a que el Laplaciano es esencialmente una derivada segunda, su signo señala regiones de concentración o disminución de carga electrónica local con respecto a las regiones vecinas inmediatas. Así, donde $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) > 0$ la densidad se encuentra localmente disminuida y expandida con respecto a su distribución promedio; donde $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) < 0$ la densidad se encuentra localmente concentrada, ligado fuertemente, y comprimido con respecto a su distribución promedio. Una concentración de carga local se comporta como una base de Lewis (donor de electrones) mientras que una disminución de carga actúa como un ácido de Lewis (aceptor de electrones). El Laplaciano reproduce la estructura de capa esférica de átomos aislados en término de capas alternas de concentración de carga, seguido por capas de disminución de carga. Los nodos esféricos en el Laplaciano están sobre las regiones de disminución o aumento de la densidad. La capa externa de concentración de carga, la cual es seguida por una capa de disminución de carga extendida hasta el infinito, es llamada la concentración de carga de la capa de valencia (VSCC, *valence shell charge concentration*). Cuando un átomo se encuentra involucrado en un enlace, la simetría esférica de la VSCC se rompe. Átomos enlazados de forma covalente tienen una carga de enlace concentrada en la región entre los núcleos. Además a las concentraciones de carga, los pares libres son asociados con las concentraciones de carga no enlazante. El Laplaciano de la densidad provee una base para el modelo VSEPR de geometría molecular.

8.1.1. Propiedades de los enlaces

Una superficie es definida por un conjunto particular de las trayectorias completas $\nabla\rho(\mathbf{r})$ de aquellas que terminan en un sólo punto, el punto crítico de enlace, donde $\nabla\rho(\mathbf{r}) = 0$. Existe un BCP entre cada par de átomos que se encuentran enlazados, es decir, dos átomos unidos por un BP y comparten una superficie interatómica de flujo cero común. Las interacciones de enlace químico son caracterizadas y clasificadas de acuerdo a las propiedades de las densidades electrónicas y energéticas en los BCP, colectivamente conocido como "propiedades de enlace".

La Densidad Electrónica en el BCP (ρ_b)

La fuerza de un enlace químico, su orden de enlace (BO), es reflejado en la densidad electrónica en el BCP (ρ_b):

$$BO = \exp[A(\rho_b - B)] \quad (8.7)$$

donde A y B son constantes las cuales dependen de la naturaleza de los átomos enlazados. En general, ρ_b es mayor que 0.20 au en enlaces covalentes y menor que 0.10 au en una interacción de capa cerrada (por ejemplo iónica, van der Waals, de hidrógeno, etc.). ρ_b ha mostrado estar estrechamente correlacionada con la energía de enlace de varios tipos de interacciones enlazantes.

El Radio de enlace de un átomo (r_b) y la longitud del BP

La distancia de un BCP desde el núcleo A determina el "radio de enlace" de un átomo A relativo a la interacción definida por el BCP y es simbolizado como $r_b(A)$. Si la ruta del enlace es coincidente con el eje internuclear, luego la suma de los dos radios de enlace asociados, llamada longitud del ruta de enlace, igual a la longitud del enlace. Sin embargo, si el BP es curvo o químicamente tensionado, la longitud del BP excede la longitud del enlace.

El Laplaciano de la Densidad Electronica en el BCP ($\nabla^2\rho_b$)

El Laplaciano del BCP es la suma de las tres curvaturas de la densidad en el punto crítico, las dos perpendiculares al BP, λ_1 y λ_2 , siendo negativas (por convención, $|\lambda_1| > |\lambda_2|$) donde el tercero, λ_3 , situado a lo largo del BP, es positivo. Las curvaturas negativas miden la distancia a la cual la densidad se concentra a lo largo del BP y la curvatura positiva mide la distancia a la cual esta disminuye en la región de la superficie interatómica y concentrada en las "basins" atómicas individuales. En un enlace covalente, las dos curvaturas negativas son dominantes y $\nabla^2\rho_b < 0$, por ejemplo, $\nabla^2\rho_b = -1.1$ au para un enlace C-H típico. En cambio, en un enlace de capa cerrada,

por ejemplo del tipo puente de hidrógeno, la interacción esta caracterizada por una disminución de la densidad en la región de contacto de los dos átomos y $\nabla^2\rho_b > 0$. Un enlace de hidrógeno N-(H···O)=C es caracterizado por $\nabla^2\rho_b = +0,03$ au. En un enlace fuertemente polar (por ejemplo C-X, donde X = O, N, F), existe una acumulación significativa de la densidad electrónica entre los núcleos, como en todas las interacciones compartidas, pero el Laplacianos en este tipo de enlace puede ser de cualquier signo.

La elipticidad de enlace (ϵ)

La elipticidad mide la distancia a la cual la densidad esta preferencialmente acumulada en un determinado plano conteniendo el BP. La elipticidad es definida como:

$$\epsilon = \frac{\lambda_1}{\lambda_2} - 1 \quad (\text{donde } |\lambda_1| \geq |\lambda_2|) \quad (8.8)$$

Si $\lambda_1 = \lambda_2$, luego $\epsilon = 0$, y el enlace tiene una simetría cilíndrica; ejemplos son el enlace simple C-C en el etano o el triple enlace en el acetileno. Así, ϵ es una medida del carácter π del enlace hasta el límite del doble enlace para el cual la elipticidad alcanza un máximo. Yendo desde un doble enlace hasta un triple enlace, la tendencia se revierte y la elipticidad disminuye con el incremento del orden de enlace, debido al límite de BO = 3 el enlace recupera su simetría cilíndrica (dos enlaces π interaccionan en dos planos ortogonales en adición a una interacción de enlace σ de simetría cilíndrica). La elipticidad de un enlace aromático es 0.23 en el benceno y en el doble enlace del etileno 0.45.

8.2. Como Herramienta

El análisis AIM fue realizado con el programa AIMAll.⁵⁸ Este utiliza como entrada, el de resguardo generado por Gaussian. En este trabajo, AIM fue empleada para determinar y caracterizar los puente de hidrógeno intramoleculares de las especies en estudio.

8.3. Resultados y Conclusiones

En las Tablas 8.1-8.10 y 8.11-8.22 se muestran los resultados obtenidos para la interacciones de puente de hidrógeno para el conjunto **SG** y **SP** respectivamente.

En algunos casos, se han realizado también el análisis con efecto solvente implícito con los parámetros del acetonitrilo. En el caso de presentar alguna interacción, estas se muestran para cada confórmero, por debajo de los valores obtenidos en fase gaseosa, separados por un espacio.

Tabla 8.1: Distancias de enlace (r , en Å), ángulos (θ , en grados) y propiedades topológicas de los confórmeros de la **g01**.

Conf.	enlace Y-H \cdots X	$r(\text{H}\cdots\text{X})$	$r(\text{Y}\cdots\text{X})$	$\theta(\text{Y-H}\cdots\text{X})$	$\rho \times 10^2$	$\nabla^2\rho \times 10^2$	$\epsilon \times 10^1$
$\beta^o H_5.b$	Ph-H \cdots H-C6c	2.9789	3.7376	127.18	0.157	0.505	0.837
$\beta^o H_5.e$	Ph-H \cdots O6	3.4286	3.9812	113.14	0.160	0.634	0.976
	Ph-H \cdots H-C6c	3.0188	3.8171	130.66	0.147	0.479	1.519
$\beta^o H_5.f$	C1-H \cdots O=SO	2.3586	2.8688	106.30	1.520	6.215	17.790
$\beta^o H_5.g$	Ph-H* \cdots O5	2.8284	3.2547	103.41	0.622	2.353	10.412
	Ph-H* \cdots O6	3.1162	3.8561	126.19	0.252	1.037	0.772
$\beta^o H_5.h$	C1-H \cdots O=S	2.3758	2.8685	105.24	1.484	6.311	41.795
$\alpha^o H_5.a$	C6c-H \cdots O=S	2.6841	3.6966	153.46	0.532	2.036	0.491
$\alpha^o H_5.b$	C6c-H \cdots O=S	2.5542	3.5056	144.66	0.685	2.584	0.636

* Indica que H participa en dos interacciones a la vez.

Tabla 8.2: Distancias de enlace (r , en Å), ángulos (θ , en grados) y propiedades topológicas de los confórmeros de la **g02**.

Conf.	enlace Y-H...X	$r(\text{H}\cdots\text{X})$	$r(\text{Y}\cdots\text{X})$	$\theta(\text{Y-H}\cdots\text{X})$	$\rho \times 10^2$	$\nabla^2\rho \times 10^2$	$\epsilon \times 10^1$
$\alpha^O H_{5,a}$	Et-H...O6b	3.1920	4.1059	141.72	0.191	0.771	0.574
$\beta^O H_{5,a}$	Et-H...O5	2.5542	3.2699	122.29	0.857	3.136	1.323
$\alpha^O H_{5,b}$	Et-H...O6b	2.6592	3.6486	150.48	0.589	2.128	0.191
	Et-H*...O5	2.6819	3.4074	123.36	0.707	2.579	3.212
	Et-H*...O6b	3.2744	3.9584	121.63	0.201	0.833	12.910
$\alpha^O H_{5,c}$	C6c-H...H-Et	3.0204	3.7365	123.55	0.149	0.483	0.586
	C4c-H...O6c	2.7824	3.5637	128.04	0.484	1.865	2.176
	C4-H...O4b	2.2249	2.7307	105.64	1.980	8.593	27.890
$\beta^O H_{5,e}$	C6c-H...O4b	2.9840	3.7129	124.25	0.331	1.305	6.753
	C1-H...O=S	2.3850	2.8755	105.11	1.466	6.395	142.280
	C6b-H...O=S	4.2960	5.1945	141.19	0.017	0.074	14.315
$\beta^O H_{5,g}$	C4c-H...O6b	2.7559	3.5415	128.34	0.510	1.957	1.978
	C6c-H...O4b	3.0175	3.7410	123.91	0.311	1.227	8.146
	C1-H...O=S	2.3796	2.8721	105.23	1.477	6.303	43.974
	C4-H...O4b	2.2280	2.7324	105.57	1.970	8.612	32.048

* Indica que H participa en dos interacciones a la vez.

Tabla 8.3: Distancias de enlace (r , en Å), ángulos (θ , en grados) y propiedades topológicas de los confórmeros de la **g03**.

Conf.	enlace Y-H...X	$r(\text{H}\cdots\text{X})$	$r(\text{Y}\cdots\text{X})$	$\theta(\text{Y-H}\cdots\text{X})$	$\rho \times 10^2$	$\nabla^2\rho \times 10^2$	$\epsilon \times 10^1$
$\beta^O H_{5,a}$	C1-H...O=S	2.2743	2.8811	112.60	1.729	6.590	6.923
$\alpha^5 H_{O,a}$	C6c-H...H-Ph	3.1280	4.1563	156.64	0.096	0.305	1.167
	Ph-H...O6	3.3481	4.2334	139.70	0.146	0.607	4.148
	C1-H...O=S	2.2525	2.8736	113.64	1.790	6.755	5.805
$\alpha^5 H_{O,b}$	Ph-H*...O5	2.7185	3.2308	108.53	0.717	2.722	5.994
	Ph-H*...O6	2.8331	3.8894	164.78	0.415	1.640	0.965
	C1-H...O=S	2.2456	2.8555	112.80	1.818	6.884	5.723
$\alpha^5 H_{O,c}$	Ph-H*...O5	2.7203	3.2327	108.55	0.714	2.712	5.994
	Ph-H*...O6	2.8355	3.8913	164.64	0.413	1.633	0.966
	C1-H...O=S	2.2457	2.8557	112.81	1.818	6.883	5.725
$\beta^O H_{5,b}$	C6c-H...O4b	3.0361	3.7628	124.20	0.299	1.181	8.116
	C4c-H...O6b	2.7629	3.5523	128.69	0.502	1.928	1.902
	C1-H...O=S	2.2452	2.8373	111.41	1.834	6.918	5.249
	C4-H...O4b	2.2327	2.7343	105.42	1.955	8.669	44.718

* Indica que H participa en dos interacciones a la vez.

Tabla 8.4: Distancias de enlace (r , en Å), ángulos (θ , en grados) y propiedades topológicas de los conformeros de la **g04**.

Conf.	enlace Y-H \cdots X	$r(\text{H} \cdots \text{X})$	$r(\text{Y} \cdots \text{X})$	θ (Y-H \cdots X)	$\rho \times 10^2$	$\nabla^2 \rho \times 10^2$	$\epsilon \times 10^1$
$\beta^O H_{5,a}$	C6c-H \cdots O=S	3.5322	4.3220	130.24	0.099	0.424	5.509
	N(H)-H \cdots O6b	2.0962	3.1072	169.00	1.663	5.218	0.715
	N(H)-H \cdots O6b	2.1192	3.1033	160.31	1.601	5.038	0.694
	N(H)-H \cdots O6	2.4784	3.0302	113.05	0.951	3.827	2.864
$\beta^O H_{5,b}$	N(H)-H \cdots O5	2.3518	3.0368	123.56	1.263	4.383	1.760
	N(H)-H \cdots O6	2.3666	3.0434	122.81	1.221	4.278	1.845
$\alpha^O H_{5,a}$	N(H)-H \cdots O6	2.6961	3.3820	124.56	0.573	2.377	2.604
	N(H)-H \cdots O5	2.4575	3.0798	118.58	1.059	3.842	2.142
	N(H)-H \cdots O6	2.5736	3.3666	134.15	0.692	2.742	1.037
	N(H)-H \cdots O5	2.4419	3.1037	121.72	1.076	3.826	1.641
$\alpha^O H_{5,b}$	N(H)-H \cdots O5	2.4481	3.1452	124.93	1.098	3.754	2.922
	N(H)-H \cdots O6	2.6591	3.4552	134.90	0.597	2.379	0.360
	N(H)-H \cdots O5	2.4890	3.1813	124.52	1.008	3.512	3.246
	N(H)-H \cdots O6	2.6053	3.4634	141.47	0.631	2.494	0.187

Tabla 8.5: Distancias de enlace (r , en Å), ángulos (θ , en grados) y propiedades topológicas de los conformeros de la **g05**.

Conf.	enlace Y-H \cdots X	$r(\text{H} \cdots \text{X})$	$r(\text{Y} \cdots \text{X})$	θ (Y-H \cdots X)	$\rho \times 10^2$	$\nabla^2 \rho \times 10^2$	$\epsilon \times 10^1$
$\alpha^O H_{5,a}$	PhC-H \cdots O6b	3.9735	4.8770	141.26	0.036	0.155	16.102
$\beta^O H_{5,a}$	PhC-H \cdots O6b	3.9578	4.8595	141.04	0.037	0.160	13.148
$\beta^O H_{5,b}$	PhC-H \cdots O6b	3.1912	4.0969	140.46	0.196	0.793	1.059
$\alpha^O H_{5,b}$	C6c-H \cdots O=S	3.7974	4.6165	133.29	0.051	0.230	6.907
$\alpha^O H_{5,c}$	C6c-H \cdots O=S	3.8121	4.6231	132.61	0.049	0.225	7.732
$\alpha^O H_{5,e}$	C1-H \cdots O=S	2.3575	2.9431	111.72	1.463	5.854	14.173
$\alpha^O H_{5,f}$	C6c-H \cdots O=S	3.8682	4.6695	131.86	0.044	0.203	11.261

Tabla 8.6: Distancias de enlace (r , en Å), ángulos (θ , en grados) y propiedades topológicas de los confórmeros de la **g06**.

Conf.	enlace Y-H \cdots X	$r(\text{H}\cdots\text{X})$	$r(\text{Y}\cdots\text{X})$	$\theta(\text{Y-H}\cdots\text{X})$	$\rho \times 10^2$	$\nabla^2\rho \times 10^2$	$\epsilon \times 10^1$
$\alpha^{\text{O}H_5.a}$	Et-H \cdots O5	2.6377	3.3463	121.94	0.790	2.810	2.593
$\beta^{\text{O}H_5.a}$	Et-H \cdots O5	2.6494	3.2722	115.55	0.757	2.823	2.668
$\beta^{\text{O}H_5.b}$	Et-H \cdots O5	2.6166	3.2688	117.59	0.798	2.943	2.151
	Et-H \cdots O6b	2.9186	3.7129	129.77	0.349	1.408	1.812
	Et-H \cdots O6b	3.2314	3.6753	105.33	0.250	1.001	7.573
	Et-H \cdots O5	2.6007	3.2721	118.98	0.807	2.993	2.003
$\beta^{\text{O}H_5.c}$	Et-H \cdots O5	2.6164	3.2683	117.57	0.799	2.945	2.152
	Et-H \cdots O5	2.6307	3.2994	118.91	0.751	2.831	2.387
	Et-H \cdots O6b	2.6205	3.5811	146.47	0.648	2.308	0.232
	Et-H \cdots O5	2.5935	3.2333	116.60	0.842	3.105	2.131
$\beta^{\text{O}H_5.d}$	C1-H \cdots O=S	2.3836	2.8814	105.62	1.457	6.242	51.782
$\alpha^{\text{O}H_5.b}$	C4c-H \cdots O6b	3.3997	4.1908	130.17	0.127	0.529	10.056
	C6-H \cdots O4b	2.6472	3.4393	129.05	0.729	2.716	2.219
	C6c-H \cdots H-Et	2.8342	3.7460	140.97	0.210	0.675	4.135
	C1-H \cdots O=S	2.3778	2.9568	111.32	1.415	5.855	29.098
	C6c-H \cdots H-Et	2.8895	3.6711	128.60	0.193	0.638	3.850
	C1-H \cdots O=S	2.3948	2.9656	110.88	1.372	5.716	32.501

En las Tablas 8.1-8.22 se pueden observar algunas interacciones de tres centros, donde el hidrógeno participa en dos puentes a la vez. Éstas se encuentran señaladas en las tablas con un * sobre el H involucrado. En la Fig. 8.2 se ejemplifica este tipo de interacción.

Una cuestión que quedó pendiente resolver, es la variación en el orden energético de los confórmeros al incluir efecto solvente en los cálculos. En general, se puede concluir que las interacciones del tipo C-H \cdots O, observadas en fase gaseosa, no se manifiestan en fase solvente.

Si consideramos que el cambio que sufren las geometrías de equilibrio al pasar a la fase solvente es despreciable con respecto a la fase gaseosa, la diferencia entre las energías libre con y sin solvente nos pueden servir como magnitud para establecer la influencia en cuanto a la estabilización energética que tienen las interacciones intramoleculares de hidrógeno. Esta se relacionó con el cambio en la densidad electrónica en los puntos críticos de los enlaces intramoleculares, a modo de cuantificar las interacciones.

Así se definió la diferencia en la energía libre ($\Delta G_{\text{solvente-gas}}$) y la di-

Tabla 8.7: Distancias de enlace (r , in Å), ángulos (θ , en grados) y propiedades topológicas de los conformeros de la **g07**.

Conf.	enlace Y-H ... X	$r(\text{H}\cdots\text{X})$	$r(\text{Y}\cdots\text{X})$	$\theta(\text{Y-H}\cdots\text{X})$	$\rho \times 10^2$	$\nabla^2\rho \times 10^2$	$\epsilon \times 10^1$
$\beta^{\text{O}}H_5.a$	N(H)-H...O6b	2.06	3.07	170.97	1.82	5.67	0.71
	C6-H...O4b	2.79	3.42	116.55	0.58	2.22	1.42
	C6c-H...O=S	3.35	4.17	131.99	0.14	0.60	3.04
	N(H)-H...O5	2.47	3.04	114.3	0.96	3.84	2.39
	N(H)-H...O6b	2.13	3.10	158.7	1.59	5.01	0.71
$\alpha^{\text{O}}H_5.a$	N(H)-H...O6b	2.19	3.18	161.44	0.14	4.39	0.59
	N(H)-H...O5	2.47	3.02	113.0	1.08	4.09	4.02
	N(H)-H...O6b	2.22	3.21	161.3	1.32	4.15	0.44
$\alpha^{\text{O}}H_5.b$	N(H)-H...O6	2.45	3.29	138.24	0.87	3.20	1.43
	N(H)-H...O5	2.54	3.13	116.28	0.89	3.44	3.18
	N(H)-H...O5	2.53	3.16	119.3	0.90	3.39	2.63
	N(H)-H...O6	2.52	3.34	136.6	0.75	2.90	1.46
$\alpha^{\text{O}}H_5.c$	N(H)-H...O5	2.41	3.25	138.86	0.98	3.46	0.92
	N(H)-H...O5	2.43	3.14	126.02	1.12	3.84	2.67
	N(H)-H...O5	2.50	3.19	123.9	0.99	3.49	3.79
	N(H)-H...O6	2.31	3.22	147.6	1.16	3.85	0.73
$\alpha^{\text{O}}H_5.d$	N(H)-H...O6	2.66	3.37	126.2	0.61	2.48	2.41
	C6-H...O4b	2.68	3.41	80.82	0.70	2.64	2.48
	N(H)-H...O5	2.51	3.11	117.03	0.96	3.59	2.63
	N(H)-H...O6	2.88	3.49	118.5	0.40	1.72	5.81

Tabla 8.8: Distancias de enlace (r , en Å), ángulos (θ , en grados) y propiedades topológicas de los conformeros de la **g08**.

Conf.	enlace Y-H ... X	$r(\text{H}\cdots\text{X})$	$r(\text{Y}\cdots\text{X})$	$\theta(\text{Y-H}\cdots\text{X})$	$\rho \times 10^2$	$\nabla^2\rho \times 10^2$	$\epsilon \times 10^1$
$\alpha^{\text{O}}H_5.a$	C1-H...O=S	2.3086	2.9005	111.93	1.599	6.223	8.085
	N1-H...O2b	2.1810	3.0264	139.14	1.620	5.202	0.503
$\alpha^{\text{O}}H_5.c$	C4c-H...O4b	3.3536	4.1513	130.65	0.138	0.575	7.505
	C6-H...O4b	2.6651	3.4583	129.17	0.707	2.652	2.714
	C1-H...O=S	2.3027	2.8869	111.36	1.621	6.309	7.632
	N1-H...O2b	2.1647	3.0141	139.57	1.672	5.340	0.472
$\beta^{\text{O}}H_5.a$	C6-H...O4b	2.7310	3.4390	122.25	0.637	2.413	2.096
	C1-H...O=S	2.3670	2.8580	105.11	1.507	6.383	31.036
$\alpha^{\text{O}}H_5.e$	C6c-H...O=S	2.6318	3.6340	151.71	0.584	2.215	0.444
	N1-H...O2b	2.0942	2.9664	142.18	1.949	6.026	0.224

Tabla 8.9: Distancias de enlace (r , en Å), ángulos (θ , en grados) y propiedades topológicas de los conformeros de la **g09**.

Conf.	enlace Y-H \cdots X	$r(\text{H} \cdots \text{X})$	$r(\text{Y} \cdots \text{X})$	$\theta(\text{Y-H} \cdots \text{X})$	$\rho \times 10^2$	$\nabla^2 \rho \times 10^2$	$\epsilon \times 10^1$
$\alpha^O H_{5.a}$	Et-H \cdots O5	2.7125	3.6153	139.65	0.622	2.248	0.928
	Et-H \cdots O6	2.8498	3.8784	156.83	0.418	1.617	0.350
	N1-H \cdots O2b	2.1842	3.0368	139.96	1.609	5.157	0.485
	C1-H \cdots O=S	2.3035	2.9045	112.55	1.602	6.185	7.070
$\beta^O H_{5.a}$	C6-H \cdots O4b	2.6899	3.3930	121.79	0.683	2.561	1.112
	N1-H \cdots O2b	2.3280	2.9471	118.10	1.283	4.762	3.421
	Et-H \cdots O5	2.5968	3.2907	120.65	0.811	2.958	1.607
$\alpha^O H_{5.b}$	N1-H \cdots O2b	2.1231	2.9945	142.12	1.808	5.651	0.222
	C4c-H \cdots H-C6c	3.0688	3.9250	135.45	0.113	0.359	0.099
$\beta^O H_{5.b}$	Et-H \cdots O5	2.6043	3.3226	122.62	0.769	2.865	1.774
	Et-H \cdots O6b	2.6108	3.6209	153.52	0.646	2.306	0.240
	N1-H \cdots O2b	2.2865	2.9434	121.06	1.373	4.970	2.428
$\beta^O H_{5.c}$	C1-H \cdots O2b	2.5188	2.9196	100.21	1.171	4.699	19.520
	Et-H \cdots O2b	2.6132	3.5486	143.10	0.666	2.393	0.736
$\beta^O H_{5.d}$	Et-H \cdots O2b	2.6196	3.5499	142.52	0.658	2.369	0.741
$\beta^O H_{5.e}$	C6-H \cdots O4b	2.7570	3.4503	121.16	0.607	2.297	1.455
	Et-H \cdots O2b	2.6029	3.5354	142.74	0.679	2.438	0.745
	C8-H \cdots O=S	3.9979	4.9062	141.91	0.030	0.133	3.897

Tabla 8.10: Distancias de enlace (r , en Å), ángulos (θ , en grados) y propiedades topológicas de los conformeros de la **g10**.

Conf.	enlace Y-H \cdots X	$r(\text{H} \cdots \text{X})$	$r(\text{Y} \cdots \text{X})$	$\theta(\text{Y-H} \cdots \text{X})$	$\rho \times 10^2$	$\nabla^2 \rho \times 10^2$	$\epsilon \times 10^1$
$\alpha^O H_{5.a}$	NC-H \cdots O2b	2.5467	3.3702	131.50	0.846	2.956	0.753
	C1-H \cdots O=S	2.2218	2.8236	112.32	1.894	7.220	4.655
$\alpha^O H_{5.b}$	NC-H \cdots O2b	2.5737	3.4191	133.61	0.795	2.790	0.850
	C1-H \cdots O=S	2.2126	2.8197	112.66	1.926	7.305	4.413
	C4c-H \cdots H-C6c	2.7243	3.5332	130.31	0.224	0.752	0.522
$\alpha^O H_{5.c}$	C4c-H \cdots H-C6c	3.3193	3.7524	104.87	0.122	0.406	13.274
	NC-H \cdots O2b	2.5503	3.3668	130.86	0.839	2.948	0.752
	C1-H \cdots O=S	2.2194	2.8227	112.42	1.900	7.239	4.611
$\beta^O H_{5.a}$	C3-H \cdots O2b	2.2567	2.8505	112.48	1.684	6.340	2.703
	C1-H \cdots O=S	2.2365	2.8295	111.50	1.855	7.020	5.032
	Ph-H \cdots H-C2c	3.5963	4.2762	122.37	0.051	0.178	2.449

Tabla 8.11: Distancias de enlace (r , en Å), ángulos (θ , en grados) y propiedades topológicas de los conformeros de la **p01**.

Conf.	enlace Y-H \cdots X	$r(\text{H} \cdots \text{X})$	$r(\text{Y} \cdots \text{X})$	$\theta(\text{Y-H} \cdots \text{X})$	$\rho \times 10^2$	$\nabla^2 \rho \times 10^2$	$\epsilon \times 10^1$
$\beta^4\text{C}_1.a$	N1-H \cdots O2b	2.5104	3.0843	115.29	0.932	3.541	5.669
	Et-H \cdots O5	2.6108	3.3142	121.41	0.800	2.907	1.782
$\beta^4\text{C}_1.b$	N1-H \cdots O2b	2.4379	3.0590	118.75	1.042	3.886	3.359
	Et-H \cdots O5	2.6062	3.3231	122.47	0.799	2.902	1.736
$\beta^4\text{C}_1.c$	C6c-H \cdots O=S	3.5379	4.4973	147.09	0.094	0.391	0.760
$\alpha^4\text{C}_1.a$	Et-H \cdots O6	3.1343	4.0512	141.85	0.241	0.968	0.807
$\alpha^4\text{C}_1.b$	C6c-H \cdots O4b	2.8828	3.6022	123.26	0.399	1.587	6.334
$\beta^4\text{C}_1.d$	Et-H \cdots O5	2.6303	3.3377	121.78	0.771	2.809	1.977
	C4c-H \cdots O3b	2.8588	3.5212	118.89	0.445	1.764	35.462
	C4-H \cdots O4b	2.3401	2.9662	114.50	1.467	5.226	2.857
	N1-H \cdots O2b	2.5210	3.0991	115.65	0.912	3.469	5.619
	C1-H \cdots O4b	2.5011	3.1063	113.78	1.053	4.104	9.199

Tabla 8.12: Distancias de enlace (r , en Å), ángulos (θ , en grados) y propiedades topológicas de los conformeros de la **p02**.

Conf.	enlace Y-H \cdots X	$r(\text{H} \cdots \text{X})$	$r(\text{Y} \cdots \text{X})$	$\theta(\text{Y-H} \cdots \text{X})$	$\rho \times 10^2$	$\nabla^2 \rho \times 10^2$	$\epsilon \times 10^1$
$\beta^4\text{C}_1.b$	Ph-H \cdots O5	2.5243	3.3229	129.67	0.906	3.168	0.782
	Ph-H \cdots O6	2.7495	3.7551	154.15	0.502	1.921	1.160
	N1-H \cdots O2b	2.3861	3.0536	122.46	1.134	4.131	2.437
$\beta^4\text{C}_1.c$	C6c-H \cdots O=S	3.7828	4.6854	141.07	0.050	0.225	1.456
$\beta^4\text{C}_1.d$	Ph-H \cdots O5	2.5025	3.4735	148.48	0.865	2.988	0.230
	Ph-H \cdots O6b	2.7743	3.5256	126.25	0.505	1.911	0.462
	Ph-H \cdots O6b	2.9650	3.6261	119.54	0.347	1.397	3.927
	N1-H \cdots O2b	2.2250	3.0206	133.99	1.501	4.997	0.772
$\alpha^4\text{C}_1.a$	C1-H \cdots O=S	2.3203	2.9070	111.70	1.565	6.171	9.436
$\alpha^4\text{C}_1.b$	PhC-H \cdots O6b	2.9886	3.9009	140.85	0.300	1.185	0.977
$\alpha^4\text{C}_1.c$	C6c-H52 \cdots O4b	2.9049	3.6103	122.23	0.385	1.538	8.574

Tabla 8.13: Distancias de enlace (r, en Å), ángulos (θ , en grados) y propiedades topológicas de los confórmeros de la **p03**.

Conf.	enlace Y-H \cdots X	r(H \cdots X)	r(Y \cdots X)	θ (Y-H \cdots X)	$\rho \times 10^2$	$\nabla^2\rho \times 10^2$	$\epsilon \times 10^1$
$\beta^4C_{1.a}$	N1-H \cdots O2b	2.5315	3.0993	114.83	0.893	3.403	4.717
	N(H)-H \cdots O6b	2.2259	3.1400	148.22	1.265	4.322	0.588
	N(H)-H \cdots O5	2.5076	3.1371	119.38	0.925	3.501	4.350
	N(H)-H \cdots O6b	2.1754	3.0768	145.85	1.438	4.770	0.637
	N(H)-H \cdots O5	2.4695	3.1151	120.38	0.991	3.696	3.604
$\beta^4C_{1.b}$	N(H)-H \cdots O5	2.4425	3.0049	113.95	1.055	4.046	1.775
	C6c-H \cdots O17	3.9535	4.8442	139.99	0.040	0.172	11.681
	N(H)-H \cdots O5	2.3903	3.0146	118.50	1.146	4.205	1.038
$\beta^4C_{1.c}$	C6c-H \cdots O=S	4.2818	5.1724	140.39	0.020	0.082	8.869
$\alpha^4C_{1.a}$	N(H)-H \cdots O5	2.7034	3.2496	113.54	0.652	2.757	16.661
	N(H)-H \cdots O6	2.7853	3.4414	122.35	0.486	2.035	4.535
	N(H)-H \cdots O6	2.3900	3.2804	145.07	0.974	3.411	1.094
$\alpha^4H_{1.b}$	C5-H \cdots O2	2.4646	2.9770	106.96	1.121	4.439	6.504
	C6-H \cdots O4b	2.8235	3.5005	120.08	0.534	2.011	2.779
	N(H)-H \cdots O6b	2.1043	3.1007	163.66	1.655	5.194	0.604
	C5-H \cdots O2	2.4384	2.9618	107.66	1.158	4.620	5.719
	N(H)-H \cdots O5	2.4927	3.0377	112.57	1.002	3.917	4.439
	N(H)-H \cdots O6b	2.1353	3.1272	162.11	1.570	4.864	0.471

Tabla 8.14: Distancias de enlace (r, en Å), ángulos (θ , en grados) y propiedades topológicas de los confórmeros de la **p04**.

Conf.	enlace Y-H \cdots X	r(H \cdots X)	r(Y \cdots X)	θ (Y-H \cdots X)	$\rho \times 10^2$	$\nabla^2\rho \times 10^2$	$\epsilon \times 10^1$
$\beta^4C_{1.a}$	Et-H \cdots O5	2.6224	3.2873	118.53	0.794	2.933	2.139
$\alpha^4C_{1.a}$	C3c-H \cdots O4b	3.0614	3.7429	120.81	0.291	1.181	75.008
$\alpha^4C_{1.b}$	C3c-H \cdots O4b	3.0055	3.6827	120.36	0.326	1.309	24.364
	Et-H \cdots O6b	3.2379	3.7146	107.45	0.231	0.911	9.245
$\beta^4C_{1.b}$	C3c-H \cdots O4b	3.0262	3.7075	120.72	0.313	1.259	28.467
	N1-H \cdots O2b	2.5005	3.0913	116.56	0.939	3.558	4.629
	Et-H \cdots O5	2.5593	3.2815	122.75	0.874	3.137	1.294
$\alpha^4C_{1.c}$	C3c-H \cdots O4b	2.9850	3.6629	120.36	0.339	1.361	20.252
	Et-H* \cdots O5	2.8303	3.5437	122.84	0.540	2.040	6.340
	Et-H* \cdots O6b	3.3346	3.8538	110.39	0.195	0.766	13.523
$\beta^4C_{1.c}$	C3c-H \cdots O4b	3.0332	3.7147	120.75	0.308	1.244	33.603
	N1-H \cdots O2b	2.5161	3.0982	115.94	0.917	3.477	5.006
	Et-H \cdots O5	2.5818	3.2645	119.74	0.853	3.117	1.761
$\beta^4C_{1.d}$	Et-H \cdots O5	2.6126	3.3234	122.01	0.791	2.878	1.736
	C3c-H \cdots O4b	3.0273	3.7144	121.16	0.310	1.245	18.061
$\beta^4C_{1.e}$	C6c-H \cdots O=S	3.7257	4.6315	141.31	0.058	0.255	1.297

* Indica que H participa en dos interacciones a la vez.

Tabla 8.15: Distancias de enlace (r , en Å), ángulos (θ , en grados) y propiedades topológicas de los confórmeros de la **p05**.

Conf.	enlace Y-H ... X	$r(\text{H}\cdots\text{X})$	$r(\text{Y}\cdots\text{X})$	$\theta(\text{Y-H}\cdots\text{X})$	$\rho \times 10^2$	$\nabla^2\rho \times 10^2$	$\epsilon \times 10^1$
$\beta^4\text{C}_{1.b}$	C4c-H...O4b	2.9949	3.6737	120.45	0.333	1.336	20.625
$\beta^4\text{C}_{1.c}$	C4c-H...O4b	2.9955	3.6747	120.49	0.333	1.334	20.679
$\alpha^4\text{C}_{1.a}$	C3c-H...O4b	3.0235	3.7124	121.29	0.312	1.253	18.350
$\alpha^4\text{C}_{1.b}$	C3c-H...O4b	2.9840	3.6783	121.59	0.336	1.339	10.928
	C6c-H...O=S	2.5753	3.4245	133.68	0.643	2.537	1.053
	Et-H...O5	2.9747	3.5193	111.45	0.411	1.597	18.871
$\alpha^4\text{C}_{1.c}$	C3c-H...O4b	3.0313	3.7164	121.02	0.308	1.238	19.632
	Et-H...O6b	2.4150	3.4960	173.65	0.968	3.137	0.506
	C6c-H...O=S	2.6302	3.5188	137.70	0.587	2.288	0.812
	N1-H...O2	2.2279	2.7632	111.02	1.671	7.140	16.925
	C5-H...O6b	2.4766	3.0549	111.67	1.139	4.280	9.213
β Twist Boat	C6-H...O26	2.7085	3.3064	114.07	0.670	2.602	4.986

Tabla 8.16: Distancias de enlace (r , en Å), ángulos (θ , en grados) y propiedades topológicas de los confórmeros de la **p06**.

Conf.	enlace Y-H ... X	$r(\text{H}\cdots\text{X})$	$r(\text{Y}\cdots\text{X})$	$\theta(\text{Y-H}\cdots\text{X})$	$\rho \times 10^2$	$\nabla^2\rho \times 10^2$	$\epsilon \times 10^1$
$\beta^4\text{C}_{1.a}$	C6c-H...O=S	3.3387	4.1409	130.95	0.149	0.629	3.817
	N1-H1...O2b	2.5907	3.1363	113.33	0.809	3.113	5.781
	N(H)-H...O6b	2.0625	3.0770	170.66	1.799	5.604	0.662
	N(H)-H*...O5	2.5738	3.1117	112.37	0.791	3.295	5.409
	N(H)-H*...O6b	2.0811	3.0735	162.36	1.742	5.414	0.628
$\beta^4\text{C}_{1.b}$	N(H)-H...O5	2.3282	3.0265	124.61	1.327	4.546	1.329
	N(H)-H...O5	2.4128	3.0672	121.06	1.148	4.058	2.386
$\alpha^4\text{C}_{1.a}$	C3c-H...O4b	3.0016	3.6760	120.15	0.329	1.325	30.643
	N(H)-H...O6b	2.3806	3.2035	137.21	0.929	3.521	1.177
	N(H)-H...O6b	2.1893	3.1295	152.21	1.378	4.602	0.447

* Indica que H participa en dos interacciones a la vez.

Tabla 8.17: Distancias de enlace (r , en Å), ángulos (θ , en grados) y propiedades topológicas de los conformeros de la **p07**.

Conf.	enlace Y-H \cdots X	$r(\text{H} \cdots \text{X})$	$r(\text{Y} \cdots \text{X})$	$\theta (\text{Y-H} \cdots \text{X})$	$\rho \times 10^2$	$\nabla^2 \rho \times 10^2$	$\epsilon \times 10^4$
$\beta^4\text{C}_{1.a}$	C3c-H \cdots O2b	2.9510	3.6330	120.60	0.360	1.430	12.800
	SC-H \cdots O5	2.5730	3.2090	116.40	0.890	3.270	2.069
	SC-H \cdots O2	3.0400	4.1110	167.80	0.260	1.160	53.340
	SC-H \cdots O5	2.5890	3.2240	116.40	0.870	3.190	2.244
	SC-H \cdots O2	2.9610	4.0220	164.50	0.310	1.310	5.859
$\beta^4\text{C}_{1.b}$	C3c-H \cdots O2b	2.9470	3.6290	120.60	0.360	1.450	13.943
	SC-H \cdots O5	2.5610	3.2090	117.20	0.900	3.310	1.898
	SC-H \cdots O2	2.9810	4.0430	164.70	0.300	1.270	7.281
	SC-H \cdots O5	2.5700	3.2190	117.30	0.900	3.270	2.010
$\beta^4\text{C}_{1.c}$	C3c-H \cdots O2b	2.9940	3.6300	120.90	0.360	1.450	11.372
	SC-H \cdots O6b	2.7990	3.6190	131.90	0.440	1.740	1.342
	SC-H \cdots O5	2.5810	3.2540	119.10	0.840	3.120	1.930
	SC-H \cdots O6b	3.0270	3.8490	132.60	0.280	1.130	1.353
	SC-H \cdots O5	2.5760	3.2520	119.30	0.860	3.150	1.901
$\alpha^1\text{C}_{4.a}$	SC-H \cdots O5	2.6520	3.3050	117.90	0.740	2.780	2.499
	C6-H \cdots O3	2.5180	3.1730	117.60	0.960	3.550	2.054
	C6c-H \cdots O4b	3.1010	3.9000	130.30	0.230	0.950	3.470
	N1-H \cdots O2b	2.4990	3.0770	115.50	0.950	3.600	5.204
	C6-H \cdots O3	2.4960	3.1250	115.60	1.010	3.760	2.437
	C6c-H \cdots O4b	3.3890	4.1360	126.50	0.140	0.560	21.800
	SC-H \cdots O5	2.7770	3.3800	114.70	0.600	2.320	6.760
$\alpha^4\text{C}_{1.a}$	SC-H \cdots O5	2.8170	3.5020	120.70	0.540	2.100	6.643
	SC-H \cdots O2	3.0960	3.9940	140.00	0.250	1.050	0.905
	SC-H \cdots O5	2.7200	3.3950	119.70	0.670	2.510	3.314
	SC-H \cdots O2	2.7490	3.7100	146.80	0.530	1.990	0.182
$\alpha^1\text{C}_{4.b}$	C6-H \cdots O3	2.4950	3.2000	121.30	1.000	3.620	1.531
	C6c-H \cdots O4b	3.3730	4.1500	128.90	0.130	0.560	12.841
	N1-H \cdots O2b	2.3990	3.0330	119.60	1.120	4.120	2.789
	H-C4 \cdots O6b	2.7080	3.4980	128.90	0.640	2.370	0.970
	C3c-H \cdots O6b	2.5860	3.4440	134.60	0.660	2.570	0.997
	SC-H \cdots O5	2.6540	3.3140	118.40	0.740	2.770	2.408
	C6-H \cdots O3	2.4660	3.1270	121.40	1.060	3.810	1.481
	C4-H \cdots O6b	2.7010	3.4890	128.70	0.650	2.360	0.539
	C3c-H \cdots O6b	2.6660	3.8030	154.50	0.590	2.260	1.476
	SC-H \cdots O5	2.7280	3.3370	114.90	0.660	2.520	4.393

Tabla 8.18: Distancias de enlace (r , en Å), ángulos (θ , en grados) y propiedades topológicas de los conformeros de la **p08**.

Conf.	enlace Y-H ... X	$r(\text{H}\cdots\text{X})$	$r(\text{Y}\cdots\text{X})$	$\theta(\text{Y-H}\cdots\text{X})$	$\rho \times 10^2$	$\nabla^2\rho \times 10^2$	$\epsilon \times 10^4$
$\beta^4\mathcal{C}_{1.a}$	C3c-H...O2b	2.9166	3.6073	121.15	0.383	1.522	9.619
	N(H)-H...O6b	2.0382	3.0521	170.13	1.886	5.917	0.668
	C6c-H...O=S	3.6175	4.3613	126.64	0.087	0.379	327.040
$\beta^4\mathcal{C}_{1.b}$	C3c-H...O2b	2.9523	3.6321	120.43	0.359	1.438	15.826
	N(H)-H...O5	2.4112	2.9792	114.25	1.123	4.260	1.624
$\beta^4\mathcal{C}_{1.c}$	C3c-H...O2b	2.9423	3.6281	120.85	0.364	1.454	11.442
	N(H)-H*...O6b	2.2140	3.1022	144.53	1.314	4.501	0.672
	N(H)-H*...O5	2.4583	3.1039	120.53	1.009	3.768	3.121
$\beta^4\mathcal{C}_{1.d}$	C3c-H...O2b	2.9769	3.6615	120.85	0.342	1.368	15.356
$\beta^4\mathcal{C}_{1.e}$	C3c-H...O2b	3.0283	3.7036	120.28	0.311	1.256	44.037
	C6c-H...O=S	2.8192	3.8162	151.19	0.384	1.544	0.399
$\alpha^4\mathcal{C}_{1.a}$	N(H)-H*...O6b	2.7642	3.4559	125.29	0.493	2.082	3.115
	N(H)-H*...O5	2.5976	3.1121	110.93	0.838	3.336	5.625

* Indica que H participa en dos interacciones a la vez.

Tabla 8.19: Distancias de enlace (r , en Å), ángulos (θ , en grados) y propiedades topológicas de los conformeros de la **p09**.

Conf.	enlace Y-H ... X	$r(\text{H}\cdots\text{X})$	$r(\text{Y}\cdots\text{X})$	$\theta(\text{Y-H}\cdots\text{X})$	$\rho \times 10^2$	$\nabla^2\rho \times 10^2$	$\epsilon \times 10^4$
$\beta^4\mathcal{C}_{1.a}$	N1-H...O2b	2.5262	3.0980	115.18	0.905	3.456	6.045
	SC-H...O5	2.6468	3.3078	118.46	0.746	2.786	2.334
	SC-H...O5	2.6773	3.2830	114.54	0.733	2.755	3.161
$\alpha^1\mathcal{C}_{4.a}$	C4c-H...O3b	2.9747	3.6588	120.80	0.341	1.374	16.573
	SC-H...O5	2.5898	3.2317	116.87	0.856	3.136	1.952
	SC-H...O5	2.6023	3.2371	116.39	0.836	3.085	2.103
$\alpha^4\mathcal{C}_{1.a}$	SC-H*...O5	2.8306	3.5006	119.61	0.537	2.068	6.749
	SC-H*...O5	2.7809	3.4490	119.35	0.595	2.252	4.579

* Indica que H participa en dos interacciones a la vez.

Tabla 8.20: Distancias de enlace (r , en Å), ángulos (θ , en grados) y propiedades topológicas de los conformeros de la **p10**.

Conf.	enlace Y-H ... X	$r(\text{H}\cdots\text{X})$	$r(\text{Y}\cdots\text{X})$	$\theta(\text{Y-H}\cdots\text{X})$	$\rho \times 10^2$	$\nabla^2\rho \times 10^2$	$\epsilon \times 10^4$
$\beta^4\mathcal{C}_{1.a}$	N(H)-H...O5	2.4053	3.1040	125.02	1.132	3.939	1.441
	N(H)-H...O5	2.5216	3.1570	119.93	0.935	3.386	3.481
$\beta^4\mathcal{C}_{1.b}$	N1-H...O2b	2.5407	3.0907	113.51	0.890	3.409	6.357
	N(H)-H...O5	2.4166	3.1105	124.64	1.109	3.875	1.543
	N(H)-H...O5	2.4736	3.1334	121.79	1.008	3.607	2.534
$\alpha^1\mathcal{C}_{4.a}$	C4c-H...O3b	2.9706	3.6517	120.57	0.345	1.388	17.596
	N(H)-H...O5	2.4540	3.0421	115.99	1.018	3.838	1.391
$\alpha^1\mathcal{C}_{4.b}$	C4c-H...O3b	2.9721	3.6543	120.66	0.344	1.382	17.351
	N(H)-H...O5	2.3794	3.0820	125.27	1.201	4.109	1.355
	N(H)-H...O5	2.4117	3.0884	122.98	1.131	3.961	1.823

Tabla 8.21: Distancias de enlace (r , en Å), ángulos (θ , en grados) y propiedades topológicas de los confórmeros de la **p11**.

Conf.	enlace Y-H \cdots X	$r(\text{H} \cdots \text{X})$	$r(\text{Y} \cdots \text{X})$	$\theta(\text{Y-H} \cdots \text{X})$	$\rho \times 10^2$	$\nabla^2 \rho \times 10^2$	$\epsilon \times 10^1$
$\alpha^1 C_{4.a}$	C3c-H \cdots O2b	2.9650	3.6444	120.43	0.349	1.401	14.866
	N(H)-H \cdots O5	2.4773	3.0563	115.39	0.977	3.720	1.592
	N(H)-H \cdots O5	2.3996	3.0346	119.44	1.122	4.077	0.792
$\alpha^1 C_{4.b}$	C3c-H \cdots O2b	2.9906	3.6723	120.65	0.333	1.337	17.299
$\beta^1 C_{4.a}$	C3c-H \cdots O2b	3.0171	3.7033	121.06	0.314	1.264	16.683
$\beta^4 C_{1.a}$	C6-H \cdots O3	2.5177	3.1678	117.12	0.968	3.558	1.695
	C2-H \cdots O3b	2.2351	2.7269	104.84	1.941	8.969	174.380
	N1-H \cdots O2b	2.4892	3.0640	115.18	0.964	3.660	4.473
	N(H)-H \cdots O5	2.3762	3.0949	126.70	1.203	4.090	1.133
	C6-H \cdots O3	2.5077	3.1472	116.31	0.993	3.656	1.909
	N(H)-H \cdots O5	2.4103	3.0885	123.11	1.146	3.987	1.833
$\beta^1 C_{4.b}$	N(H)-H \cdots O2b	1.9879	2.9644	158.80	2.205	6.862	0.715
	N(H)-H \cdots O2b	1.9793	2.9732	162.78	2.266	6.900	0.633
$\alpha^4 C_{1.a}$	C6-H \cdots O3	2.5310	3.1939	118.13	0.982	3.512	1.581
	N1-H \cdots O3	2.2501	2.9056	121.00	1.474	5.229	0.729
	C6-H \cdots O3	2.5276	3.1760	117.06	0.991	3.573	1.867
	N1-H \cdots O3	2.2572	2.9023	120.03	1.439	5.178	0.740

Tabla 8.22: Distancias de enlace (r , en Å), ángulos (θ , en grados) y propiedades topológicas de los confórmeros de la **p12**.

Conf.	enlace Y-H \cdots X	$r(\text{H} \cdots \text{X})$	$r(\text{Y} \cdots \text{X})$	$\theta(\text{Y-H} \cdots \text{X})$	$\rho \times 10^2$	$\nabla^2 \rho \times 10^2$	$\epsilon \times 10^1$
$\beta^4 C_{1.a}$	N1-H \cdots O2b	2.5043	3.0695	114.53	0.945	3.596	5.287
	N(H)-H \cdots O5	2.4400	3.1296	124.34	1.059	3.735	1.756

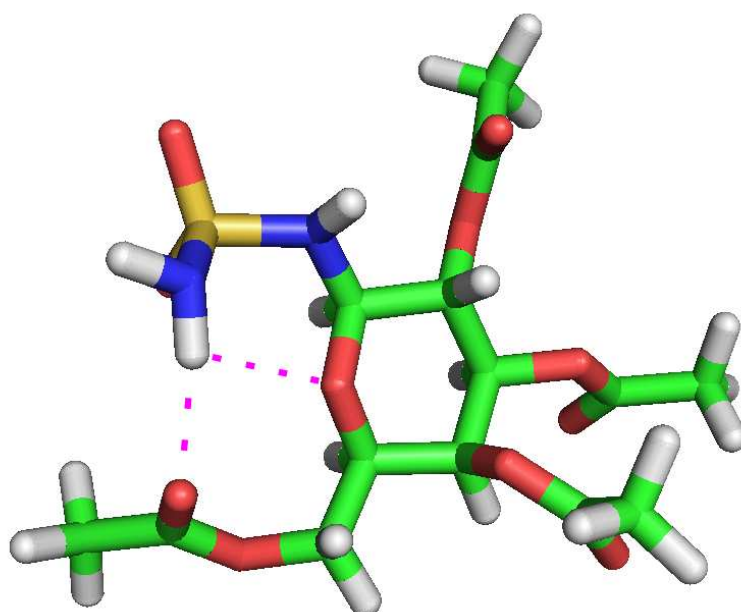


Figura 8.2: Ejemplo de puente de hidrógeno de tres centros, donde se muestra la interacción para el conformero más estable de **p06**.

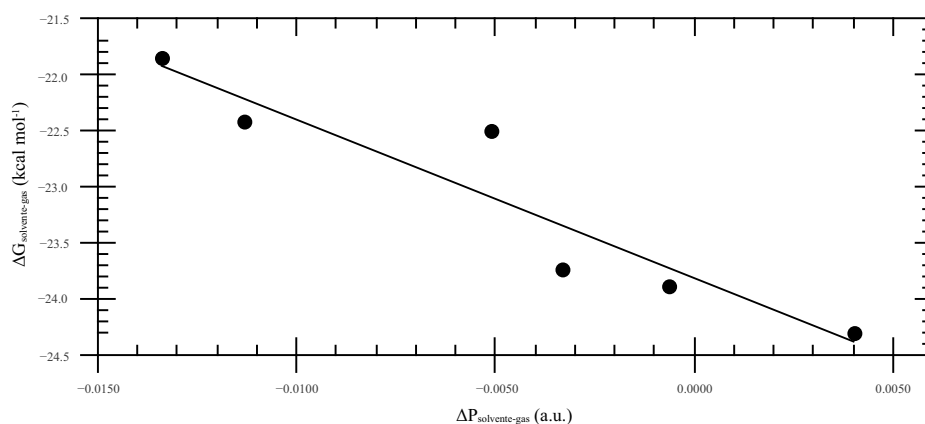


Figura 8.3: Relación entre $\Delta P_{\text{solvente-gas}}$ y $\Delta G_{\text{solvente-gas}}$ para los conformeros de **p07**.

ferencia en la densidad electrónica en los puntos críticos de los enlaces ($\Delta P_{\text{solvente-gas}}$) como

$$\Delta G_{\text{solvente-gas}} = G_{\text{solvente}} - G_{\text{gas}} \quad (8.9)$$

$$\Delta P_{\text{solvente-gas}} = \sum_i \rho_{i,\text{solvente}} - \sum_i \rho_{i,\text{gas}} \quad (8.10)$$

donde G es la energía libre de Gibbs obtenida de adicionar las correcciones térmicas a la energía electrónica total y las sumatorias son para todas las interacciones intramoleculares de hidrógeno.

Valores negativos de $\Delta G_{\text{solvente-gas}}$ indican que la inclusión del efecto solvente produce una estabilización con respecto a la fase gaseosa. Por otro lado, valores positivos de $\Delta P_{\text{solvente-gas}}$ indican que las interacciones intramoleculares se refuerzan en fase solvente con respecto a la fase gaseosa.

En la Fig. 8.3 se muestra la relación existente entre ambos parámetros para los conformeros de **p07**. Se observa una correlación lineal, lo que sugiere que el cambio en las interacciones de puente de hidrógeno intramolecular al cambiar de fase, tienen un papel importante en la estabilidad relativa de los conformeros.

Capítulo 9

Estudios Dinámicos

9.1. Una Introducción

Hasta aquí, los estudios realizados han sido sobre conformaciones que representan mínimos sobre la superficie de energía potencial, y de esta forma, tratar de abarcar dicha superficie. Sin embargo, no dejan de ser conformaciones estáticas, situación semejante que se produciría a la temperatura de 0 K.

En este capítulo, a través de simulaciones de dinámica molecular se abordan las variaciones conformacionales en función de la temperatura y la inclusión de efecto solvente de forma implícita.

9.1.1. Sistema de coordenadas de Cremer y Pople

Debido a la mayor variación que se produce en las estructuras, ya que durante la dinámica molecular no sólo se observan mínimos, se recurrió a este sistema para clasificar las conformaciones del anillo principal.

En 1975, Cremer y Pople introdujeron un sistema de coordenadas para asignar de forma inequívoca la conformación de un anillo de N átomos a partir de las coordenadas cartesianas de estos átomos.⁵⁹

La idea consiste, básicamente, en asignar una serie de parámetros que definen la distorsión con respecto a un anillo plano. Dado un conjunto de coordenadas ($\mathbf{X}_j, \mathbf{Y}_j, \mathbf{Z}_j$) o vectores posición \mathbf{R}_j que satisface la Ec. 9.1, donde el origen es el centro del anillo,

$$\sum_j^N \mathbf{R}_j = 0 \quad (9.1)$$

Es conveniente, para definir un nuevo sistema de coordenadas, especificar el desplazamiento de cada núcleo con respecto a un plano medio definido. Este plano se elige para que pase a través del centro geométrico. El eje z se toma de forma ortogonal a este plano promedio y el eje y se establece de

forma tal que pase a través de la proyección de la posición del núcleo 1 sobre el plano. Así, las nuevas posiciones atómicas (x_j, y_j, z_j) son transformaciones lineales sencillas a partir de las coordenadas iniciales (X_j, Y_j, Z_j) .

La orientación del plano medio ($z = 0$) puede describirse parcialmente por las N coordenadas z_i . A partir de la Ec. 9.1 y el requisito que el nuevo origen se encuentre en el centro geométrico, entonces

$$\sum_j^N z_j = 0 \quad (9.2)$$

Ademas se imponen dos condiciones adicionales para definir de manera única el plano medio,

$$\sum_j^N z_j \cos[2\pi(j-1)/N] = 0 \quad (9.3)$$

$$\sum_j^N z_j \sin[2\pi(j-1)/N] = 0 \quad (9.4)$$

La orientación del plano medio se puede determinar ahora a través de la posición de los vectores \mathbf{R}_j definiendo nuevos vectores

$$\mathbf{R}' = \sum_j^N \mathbf{R}_j \sin[2\pi(j-1)/N] = 0 \quad (9.5)$$

$$\mathbf{R}'' = \sum_j^N \mathbf{R}_j \cos[2\pi(j-1)/N] = 0 \quad (9.6)$$

Luego el vector unitario,

$$\mathbf{n} = \mathbf{R}' \times \mathbf{R}'' / |\mathbf{R}' \times \mathbf{R}''| \quad (9.7)$$

será perpendicular a \mathbf{R}' y \mathbf{R}'' y elegido como eje z . Debido a que los componentes \mathbf{R}' y \mathbf{R}'' a través del vector unitario \mathbf{n} son cero, cumplen con las Ecs. 9.3 y 9.4. La dirección positiva de \mathbf{n} define la cara superior del anillo (por encima de la cara con la numeración en sentido horario).

Los componentes del vector unitario \mathbf{n} con respecto a los ejes pueden obtenerse directamente a partir de los componentes (X_j, Y_j, Z_j) de \mathbf{R}_j utilizando las Ecs. 9.5, 9.6 y 9.7. El conjunto de desplazamientos a partir del plano medio son dadas entonces por el producto escalar

$$z_j = \mathbf{R}_j \cdot \mathbf{n} \quad (9.8)$$

Ahora se puede definir un sistema de coordenadas generalizado de las conformaciones del anillo, que para N par consiste en dos amplitudes, q_m y $q_{N/2}$, y un ángulo fase ϕ_m

$$q_m \cos \phi_m = (2/N)^{1/2} \sum_j^N z_j \cos[2\pi m(j-1)/N] \quad (9.9)$$

$$q_m \sin \phi_m = -(2/N)^{1/2} \sum_j^N z_j \sin[2\pi m(j-1)/N] \quad (9.10)$$

$$q_{N/2} = \frac{1}{N^{1/2}} \sum_j^N z_j \cos[(j-1)\pi] = \frac{1}{N^{1/2}} \sum_j^N z_j (-1)^{j-1} z_j \quad (9.11)$$

con m entera y que cumple $2 \leq m \leq (N-1)/2$. Las Ecs. 9.2-9.4 y 9.9-9.11 definen un conjunto de N ecuaciones lineales para los N desplazamientos z_j .

El número de coordenadas en este nuevo sistema, necesarias para definir un anillo de N átomos, es $3 - N$. En el caso de las moléculas estudiadas en este trabajo, $N = 6$, por lo tanto son necesarias tres coordenadas: q_2 , ϕ_2 y q_3 .

$$z_j = (2/N)^{1/2} \sum_{m=2}^{N-1} q_m \cos[2\pi m(j-1)/N] \quad (9.12)$$

$$\sum_j^N z_j^2 = q_2^2 + q_3^2 = Q^2 \quad (9.13)$$

Q es ≥ 0 y se considera la amplitud total de la distorsión del anillo con respecto al plano horizontal.

Finalmente, se reemplaza este sistema de coordenadas cilíndricas, q_2 , ϕ_2 y q_3 por un sistema de coordenadas esféricas polar (Q , θ y ϕ)

$$\begin{aligned} q_2 &= Q \sin(\theta) \\ q_3 &= Q \cos(\theta) \\ \phi_2 &= \phi \end{aligned} \quad (9.14)$$

Este sistema de coordenadas permite representar todos los tipos de desplazamientos en la denominada esfera de Cremer y Pople, donde $0^\circ \leq \phi \leq 360^\circ$ es el ángulo meridiano, $0^\circ \leq \theta \leq 180^\circ$ el azimutal y Q el radio. Así surgen 38 conformaciones básicas recomendadas por IUPAC para especificar las conformaciones del anillo.⁶⁰ Para su mejor entendimiento, en las Figs. 9.1 y 9.2 se muestra un esquema de la esfera y su despliegue, respectivamente.

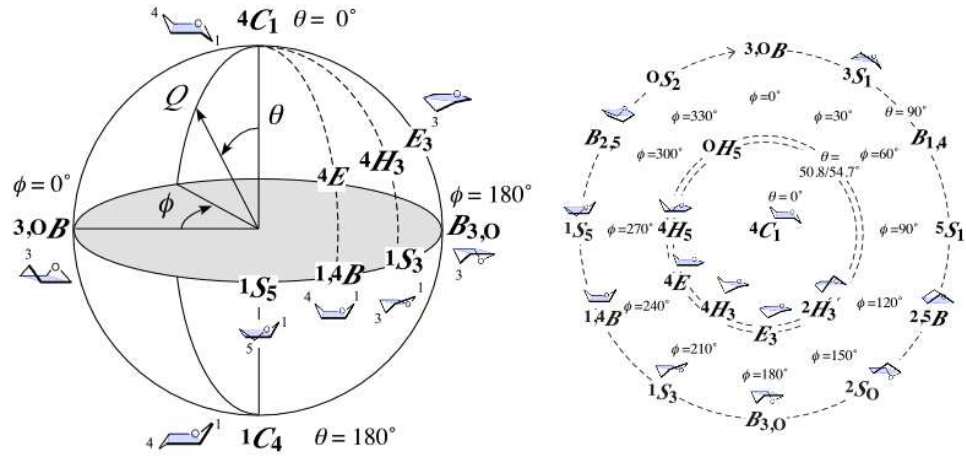


Figura 9.1: Representación de la esfera de Cremer y Pople (izquierda) y vista desde el polo superior, denominada representación de Stoddart (derecha).

Fuente: <http://www.ric.hi-ho.ne.jp/asfushi>

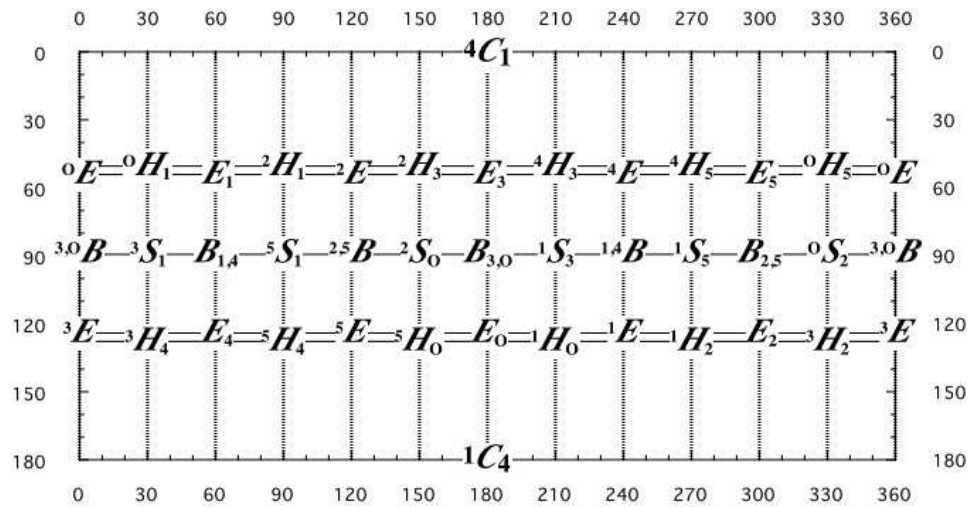


Figura 9.2: Diagrama desplegado de las asignaciones de Cremer y Pople en función de los valores de ϕ (eje horizontal) y θ (eje vertical).

Fuente: <http://www.ric.hi-ho.ne.jp/asfushi>

9.2. Como Herramienta

Para estudiar el comportamiento dinámico de las moléculas y su dependencia con la temperatura, se realizaron simulaciones de dinámica molecular. La geometría de partida en cada caso fue la correspondiente al confórmero más estable (anómeros α para el conjunto **SG** y β para el conjunto **SP**) obtenido con DFT.

Se desarrollaron tres dinámicas en cada caso, a 300 K en fase gaseosa y con efecto solvente ($\epsilon = 80.0$), y a 700 K en fase gaseosa. Los parámetros empleados fueron los siguientes:

- campo de fuerzas: semiempírico PM6
- ensamble: NVT
- termostato: Berendsen
- tiempo relajación termostato: 0.5 ps
- paso: 1.0 fs
- tiempo de calentamiento: 0.1 ps
- tiempo de equilibración: 2.0 ps
- tiempo de producción: 100.0 ps
- período de muestreo: 10 fs

A partir de las trayectorias obtenidas, se realizaron histogramas de la frecuencia de aparición los distintos ángulos diedros con el programa Gnuplot. Este es un potente graficador que se utiliza mediante línea de comandos. En este caso, se utilizó con la rutina que se encuentra disponible en el *Soporte Digital de material complementario*.

Las conformaciones del anillo fueron analizadas y clasificadas según el sistema de Cremer y Pople antes mencionado. Para obtener los parámetros Q , θ y ϕ de la trayectoria completa, se utilizó una interfase escrita en Python con el programa PLATON.⁶¹

9.3. Resultados y Conclusiones

Histogramas

A continuación se analiza la distribución de cada ángulo diedro para las trayectorias de DM, tanto para el conjunto **SG** como **SP**. Aquí se muestran sólo algunas figuras representativas, sin embargo, la totalidad de dichas figuras se encuentran disponibles en el *Soporte Digital de material complementario*.

- $\tau(\text{C1-O5-C5-C4})$ Este ángulo diedro depende fuertemente de la conformación adoptada por el anillo.

SG: La distribución presenta dos máximos, aproximadamente -55° y 55° , más elevado este último a excepción de la **g03**. Esto concuerda con la tendencia observada con las conformaciones optimizadas con DFT.

Con el aumento de temperatura los máximos tienden a igualarse. Esto debido a que superan la barrera energética con mayor facilidad. En el caso de **g01**, **g02** y **g03** tienen una distribución mayor las conformaciones centradas en -55° , mientras que lo contrario ocurre en el resto, ver Fig. 9.3. Esto evidencia una tendencia de los diastereómeros *treo* a adoptar con mayor facilidad que el resto del grupo **SG** la conformación 5H_O . Esto está de acuerdo con las cuestiones estéricas con respecto a la posición de los sustituyentes. En el caso de los diastereómeros *treo*, en la conformación ${}^O H_5$, el sustituyente del C4 se ubica en posición pseudoaxial, mientras que en los diastereómeros *eritro*, en posición pseudoecuatorial.

La incorporación de efecto solvente no produce cambios apreciables, a excepción de los casos **g08** y **g09**, donde aparece un máximo en 0° .

SP: La distribución presenta dos máximos, -55° y 60° . Con el incremento de temperatura, el máximo de -55° aumenta su proporción, ver Fig. 9.4. La incorporación de efecto solvente no produce diferencias notables con respecto al vacío.

- $\tau(\text{O5-C5-C6-O6}),$

Este ángulo, junto a $\tau(\text{C4-C5-C6-O6})$, definen la ubicación del sustituyente enlazado al C5.

SG: En **g01**, **g02**, **g03**, **g04** y **g09** tiene una preponderancia en aproximadamente 70° y 140° . El resto posee un máximo adicional entre -60° y -120° . Esta misma tendencia se observa en las estructuras optimizadas con DFT. En la Fig. 9.5 se ejemplifica este comportamiento. Los mínimos pronunciados que muestran sus distribuciones son característicos de una rotación restringida.

SP: Todos tienen un marcado máximo entre 70° y 170° . La rotación se encuentra más restringida con respecto al conjunto **SG**. Ejemplos de distribución de este ángulo diedro se muestran en la Fig. 9.6.

Tanto para el conjunto **SG** como **SP**, la inclusión de solvente o temperatura no modifican los perfiles de distribución para estos ángulos diedros.

- $\tau(\text{N1-C1-C2-C3})$

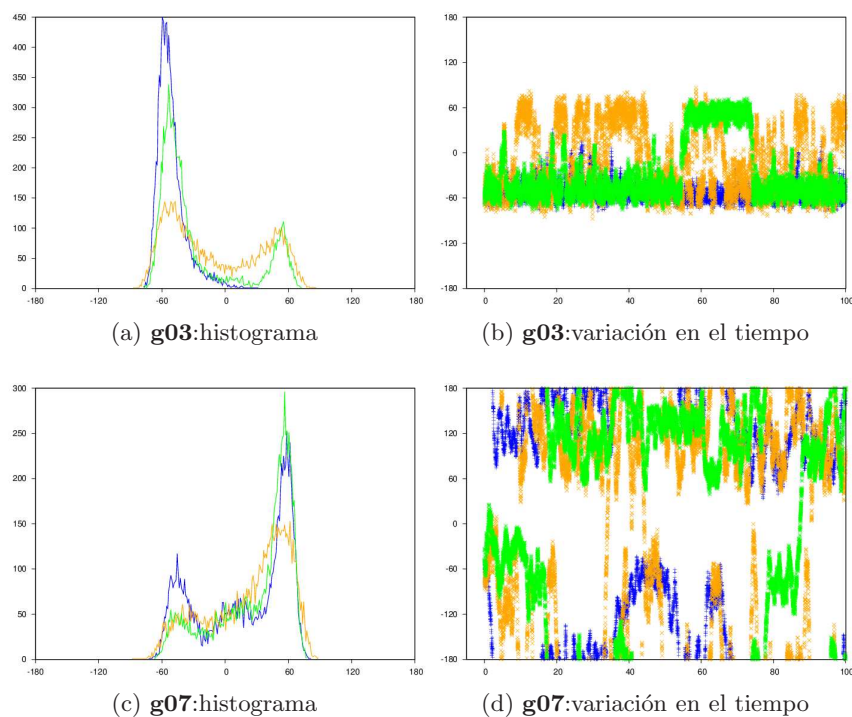


Figura 9.3: Distribución de valores del ángulo $\tau(C1-O5-C5-C4)$ para **g03** (arriba) y **g07** (abajo) durante la DM (azul: 300 K en fase gaseosa; verde: 300 K en solvente implícito; naranja: 700 K en fase gaseosa).

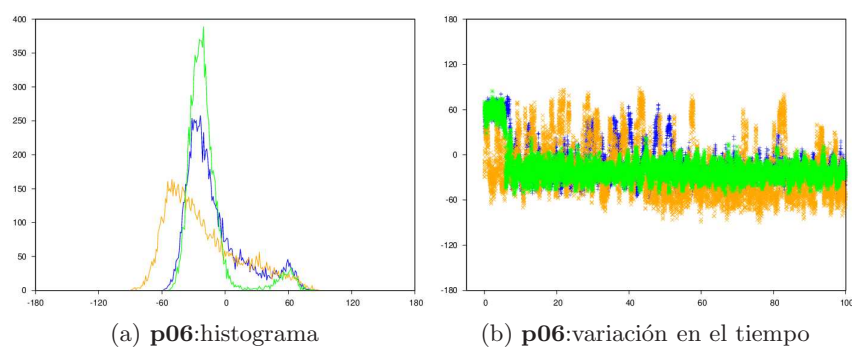


Figura 9.4: Distribución de valores del ángulo $\tau(C1-O5-C5-C4)$ para **p06** durante la DM (azul: 300 K en fase gaseosa; verde: 300 K en solvente implícito; naranja: 700 K en fase gaseosa).

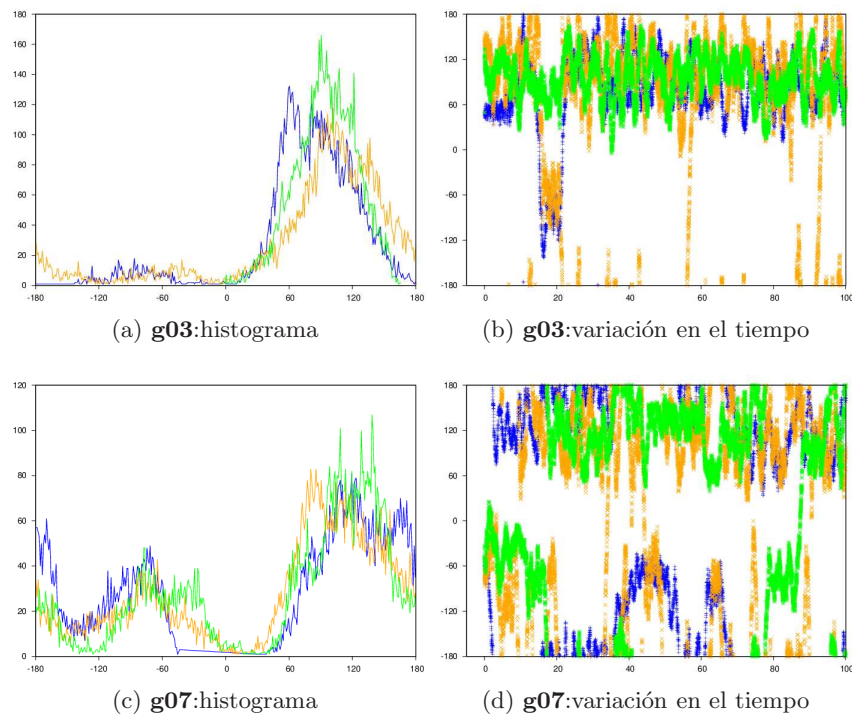


Figura 9.5: Distribución de valores del ángulo $\tau(\text{O5-C5-C6-O6})$ para g_{03} (arriba) y g_{07} (abajo) durante la DM (azul: 300 K en fase gaseosa; verde: 300 K en solvente implícito; naranja: 700 K en fase gaseosa).

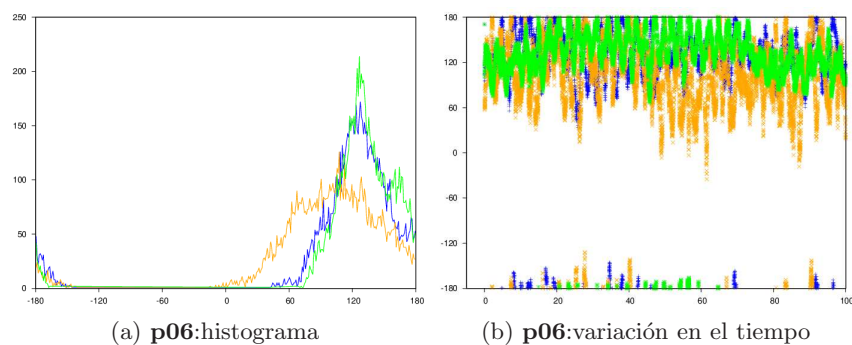


Figura 9.6: Distribución de valores del ángulo $\tau(\text{O5-C5-C6-O6})$ para p_{06} durante la DM (azul: 300 K en fase gaseosa; verde: 300 K en solvente implícito; naranja: 700 K en fase gaseosa).

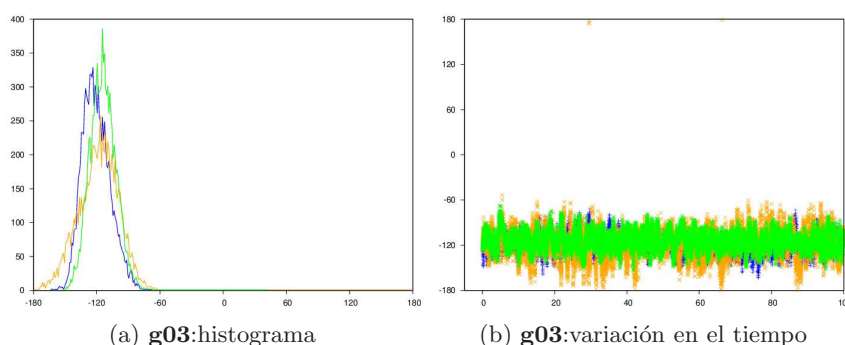


Figura 9.7: Distribución de valores del ángulo $\tau(\text{N1-C1-C2-C3})$ para **g03** (arriba) y **g07** (abajo) durante la DM (azul: 300 K en fase gaseosa; verde: 300 K en solvente implícito; naranja: 700 K en fase gaseosa).

SG: En todos los casos se encontró un máximo centrado en -120° , con una variación claramente restringida, en consonancia con los obtenidos mediante DFT, ver Fig. 9.7. La inclusión de solvente o temperatura no modificaron los perfiles de distribución.

SP: Muestran dos máximos (90° y 170°), a excepción de **p07**, **p08** y **p11** con un máximo en 170° , y **p06** con máximo centrado en 90° aproximadamente. El incremento en la temperatura tiende a uniformar la distribución a un único máximo. con respecto a 300 K, en aquellos compuestos que presentaban dos máximos. En el caso de las moléculas que presentaban un sólo máximo, el aumento en la temperatura tiende a generar otro.

La distribución de este ángulo sobre dos valores no concuerda con respecto a lo observado con DFT (aproximadamente 179°). Claramente esto se debe a la presencia durante la dinámica molecular de conformaciones del anillo 1C_4 .

- $\tau(\text{N1-C1-O5-C5})$

SG: Se asemeja en valores e intensidades a la distribución de $\tau(\text{N1-C1-C2-C3})$ del conjunto **SP**, aunque con una distribución más amplia.

SP: Presentan dos máximos, aproximadamente -90° y 180° , siendo el pasaje entre ambos restringido.

- $\tau(\text{C2-C1-N1-S1})$ Junto al ángulo diedro $\tau(\text{O5-C1-N1-S1})$, definen la posición del grupo sulfonamida.

SG: Dos máximos, uno bien intenso, centrado en -170° aproximadamente, mientras que el otro muy reducido centrado en 30° , a excepción de **g02** y **g03** donde el máximo en 30° es del mismo orden que el centrado en -170° , ver Fig. 9.9.

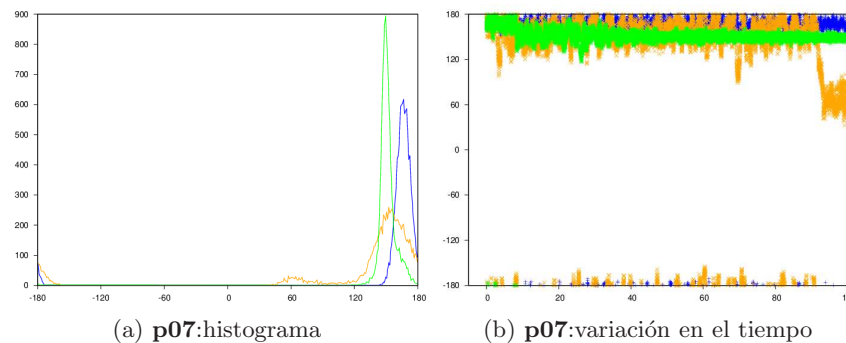


Figura 9.8: Distribución de valores del ángulo $\tau(N1-C1-C2-C3)$ para **g03** (arriba) y **g07** (abajo) durante la DM (azul: 300 K en fase gaseosa; verde: 300 K en solvente implícito; naranja: 700 K en fase gaseosa).

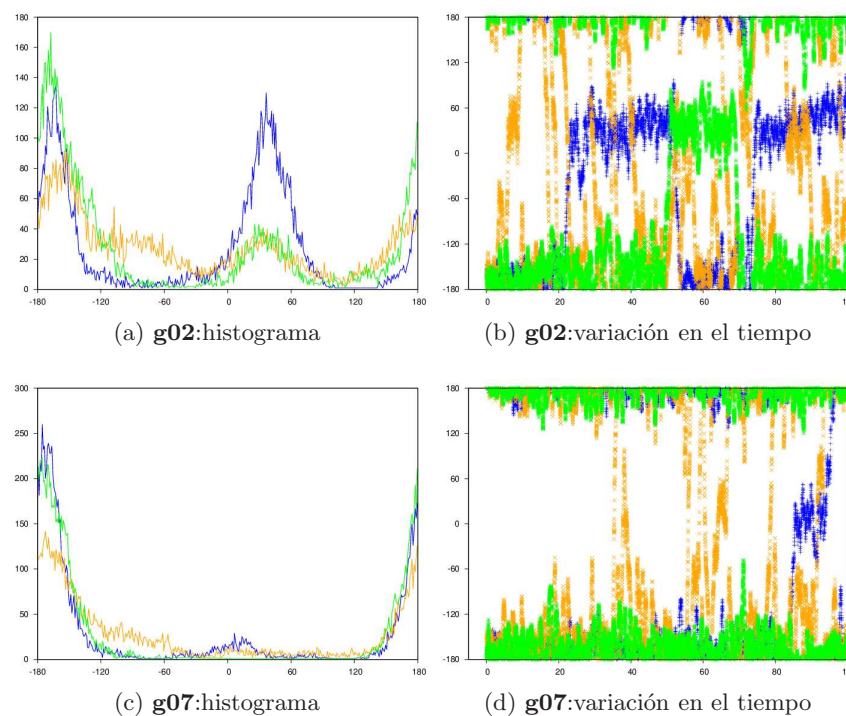


Figura 9.9: Distribución de valores del ángulo $\tau(C2-C1-N1-S1)$ para **g02** (arriba) y **g07** (abajo) durante la DM (azul: 300 K en fase gaseosa; verde: 300 K en solvente implícito; naranja: 700 K en fase gaseosa).

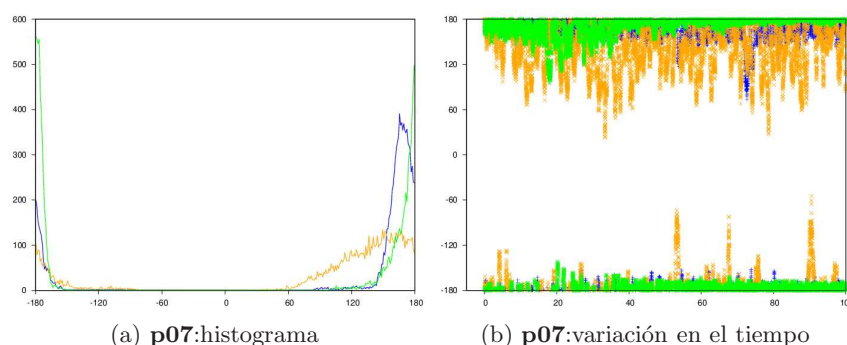


Figura 9.10: Distribución de valores del ángulo $\tau(\text{C2-C1-N1-S1})$ para **p07** durante la DM (azul: 300 K en fase gaseosa; verde: 300 K en solvente implícito; naranja: 700 K en fase gaseosa).

SP: Más restringido que en el conjunto **SG**, tienen un máximo marcado en 160° aproximadamente, ver Fig. 9.10.

Para ambos conjuntos, el incremento de la temperatura o incorporación de solvente no modifican las distribuciones de forma significativa.

■ $\tau(\text{O5-C1-C2-C3})$

SG: Un máximo centrado entre 8° y 12° aproximadamente, a excepción de **g03**, centrado -3° , ver Fig. 9.11. Esta tendencia concuerda con los resultados de DFT.

SP: Dos máximos centrados en -30° (más elevado) y 30° , a excepción de **p07**, **p08** y **p11**, donde con solvente y 300 K el más intenso es este último máximo, ver Fig. 9.12. El pasaje entre máximos se mostró menos restringida para **p01**, **p02** y **p03**.

■ $\tau(\text{C1-C2-C3-C4})$

SG: Centrado en 0° , restringido, ver Fig. 9.13. Esto concuerda con lo observado mediante DFT. Sin cambios al incorporar solvente o incrementar la temperatura.

SP: Algunas moléculas presentan dos máximos, y al incrementar la temperatura en la totalidad de ellas, centrados en -30° y 30° , ver Fig. 9.14. El intercambio entre ambos valores se da con facilidad para **p01**, **p02** y **p03**. Por su lado, **p07**, **p08** y **p11** muestran la mayor dificultad.

■ $\tau(\text{C5-O5-C1-C2})$

SG: Dos máximos, -30° (más pronunciado) y 30° . **g01**, **g02**, **g03** y **g04** tienden a igualarse con el incremento de la temperatura y el traspaso entre estos es menos restringida en estos compuestos.

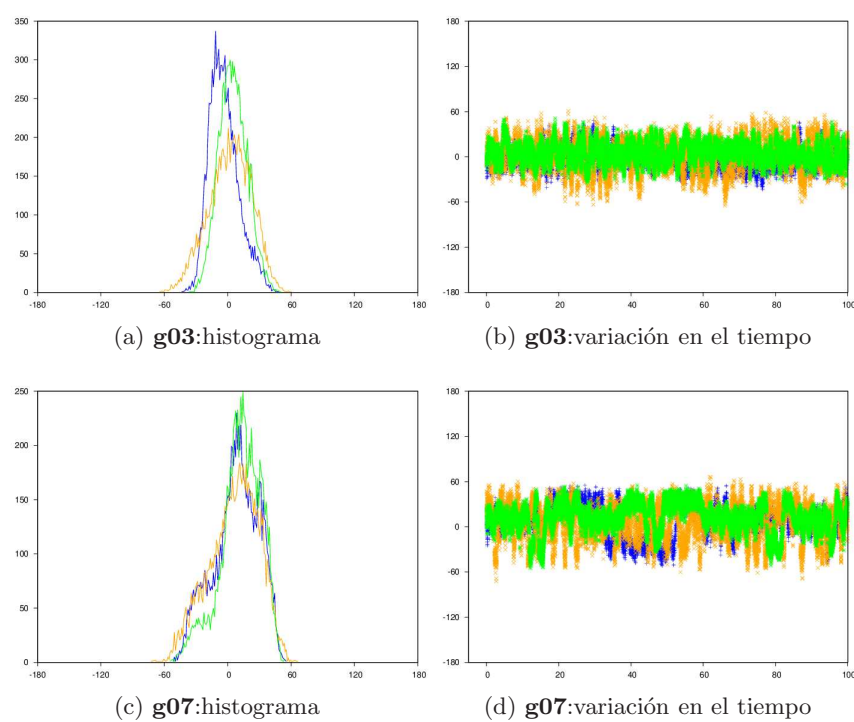


Figura 9.11: Distribución de valores del ángulo $\tau(\text{O5-C1-C2-C3})$ para **g03** (arriba) y **g07** (abajo) durante la DM (azul: 300 K en fase gaseosa; verde: 300 K en solvente implícito; naranja: 700 K en fase gaseosa).

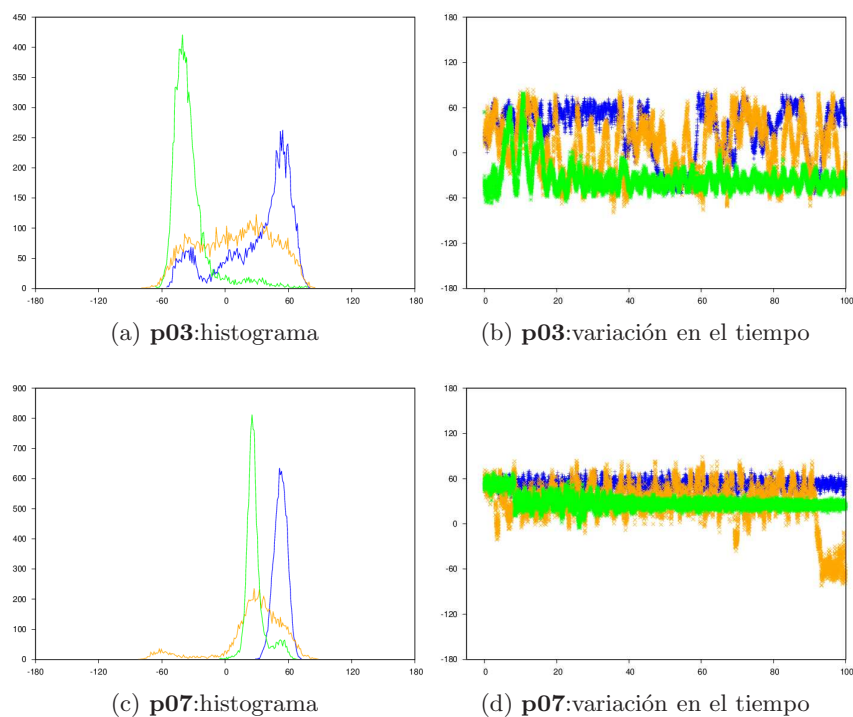


Figura 9.12: Distribución de valores del ángulo $\tau(O5-C1-C2-C3)$ para **g03** (arriba) y **g07** (abajo) durante la DM (azul: 300 K en fase gaseosa; verde: 300 K en solvente implícito; naranja: 700 K en fase gaseosa).

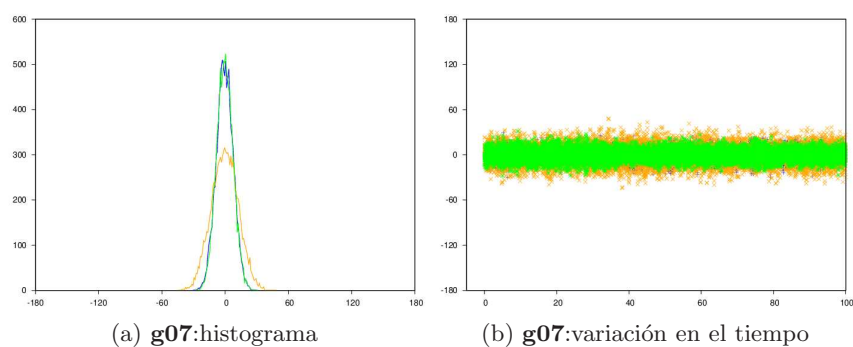


Figura 9.13: Distribución de valores del ángulo $\tau(C1-C2-C3-C4)$ para **g07** durante la DM (azul: 300 K en fase gaseosa; verde: 300 K en solvente implícito; naranja: 700 K en fase gaseosa).

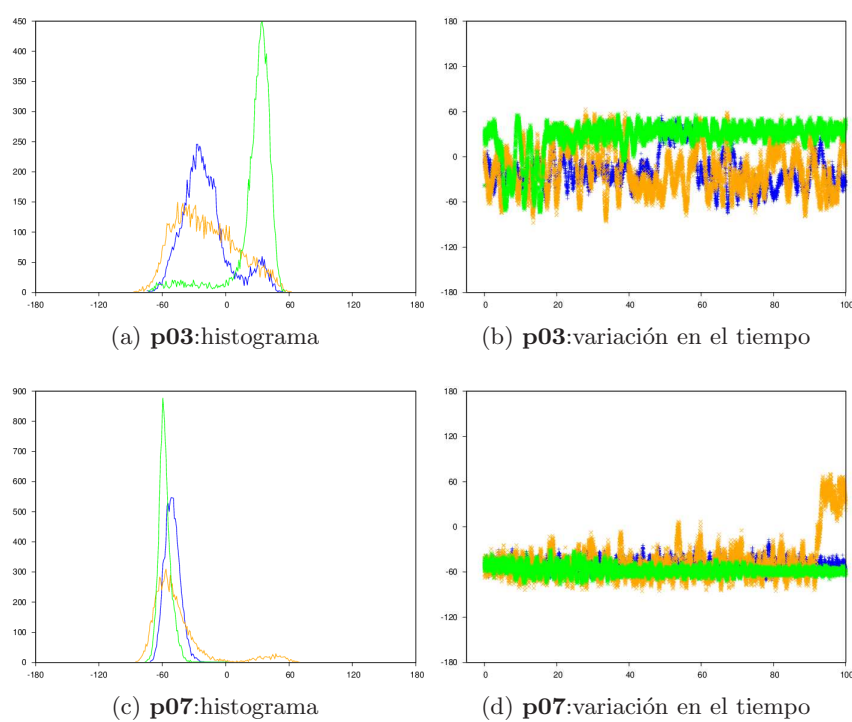


Figura 9.14: Distribución de valores del ángulo τ (C1-C2-C3-C4) para **p03** (arriba) y **p07** (abajo) durante la DM (azul: 300 K en fase gaseosa; verde: 300 K en solvente implícito; naranja: 700 K en fase gaseosa).

SP: Dos máximos, 45° (más pronunciado) y -60° . El intercambio se favorece con el incremento de temperatura, siendo solo factible este intercambio a 300 K para **p01**, **p02** y **p03**. Los valores positivos concuerdan con las conformaciones más estables halladas con DFT, lo que indica la presencia de conformaciones distintas a 4C_1 .

- $\tau(\text{C2-C3-C4-C5})$

SG: Dos máximos, -30° y 20° , y su intercambio no es restringido. Para **g01**, **g02**, **g03** y **g04** el primero es más intenso, mientras que para **g05**, **g06**, **g07** el segundo lo es. Para **g08**, **g09** y **g10** con el incremento de temperatura se unifican los máximos para centrarse en 0° .

SP: Dos máximos, -40° y 30° aproximadamente. Para **p01**, **p02** y **p03** el intercambio no se encuentra impedido. Para el resto de los compuestos solo hace posible este intercambio el incremento de la temperatura.

- $\tau(\text{C3-C4-C5-O5})$

SG: Dos máximos -30° y 40° . El intercambio entre estos se produce de manera menos restringida que en el caso del ángulo $\tau(\text{C2-C3-C4-C5})$.

SP: Dos máximos, -40° y 40° aproximadamente. El intercambio a 300 K solo se registro en **p01**, **p02** y **p03**.

- $\tau(\text{C1-N1-S1-R})$

SG: En casi todo los casos, se pueden evidenciar tres máximos, 120° , 50° y -90° , siendo este último el más intenso. **g03**, a 300 K muestra otro patrón, ver Fig. 9.15. El efecto solvente produce cambios en **g07**, **g09** y **g10**.

SP: Presentan dos máximos, -120° y 90° aproximadamente, ver Fig. 9.16. La incorporación de solvente tiene marcado efecto en **p02**, **p03**, **p07**, **p08**.

- $\tau(\text{C5-C6-O6-C6b})$

SG y **SP:** En ambos conjuntos se observan dos máximos, -100° y 90° , ver Fig. 9.17. La rotación se encuentra restringida, aún con el incremento de temperatura.

- $\tau(\text{C5-C4-O4-C4b})$

SG: Dos máximos, **g01**, **g02**, **g03** y **g04**: -90° (menos intenso), 120° (más pronunciado); -150° (más pronunciado) y 60° (menos intenso) el resto.

SP: Un máximo, **p01**, **p02**, **p03**, **p07** y **p08** centrado en -120° ; **p04**, **p05**, **p06**, **p09**, **p10** y **p11** centrado en 120° . Con el incremento de temperatura, aparece otro mínimo más débil, en **p01**, **p03**, **p07**, **p08** centrado en 60° ; en **p09**, **p10**, **p11** centrado en -60° .

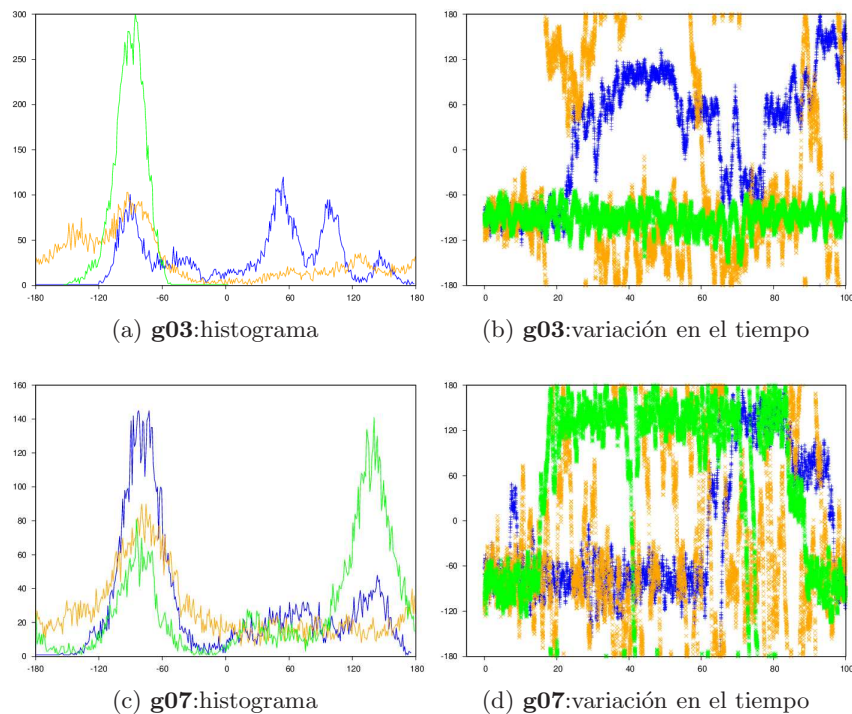


Figura 9.15: Distribución de valores del ángulo $\tau(C1-N1-S1-R)$ para **g03** (arriba) y **g07** (abajo) durante la DM (azul: 300 K en fase gaseosa; verde: 300 K en solvente implícito; naranja: 700 K en fase gaseosa).

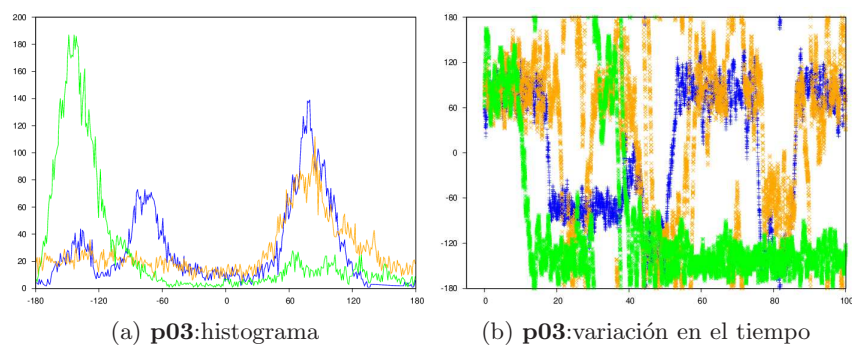


Figura 9.16: Distribución de valores del ángulo $\tau(C1-N1-S1-R)$ para **p03** durante la DM (azul: 300 K en fase gaseosa; verde: 300 K en solvente implícito; naranja: 700 K en fase gaseosa).

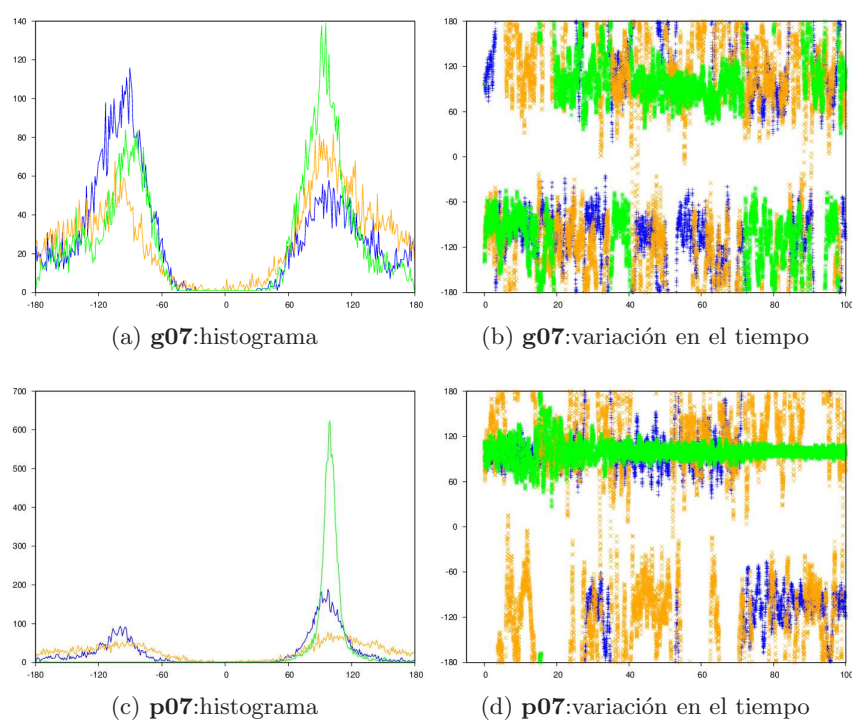


Figura 9.17: Distribución de valores del ángulo $\tau(\text{C5-C6-O6-C6b})$ para **g07** (arriba) y **p07** (abajo) durante la DM (azul: 300 K en fase gaseosa; verde: 300 K en solvente implícito; naranja: 700 K en fase gaseosa).

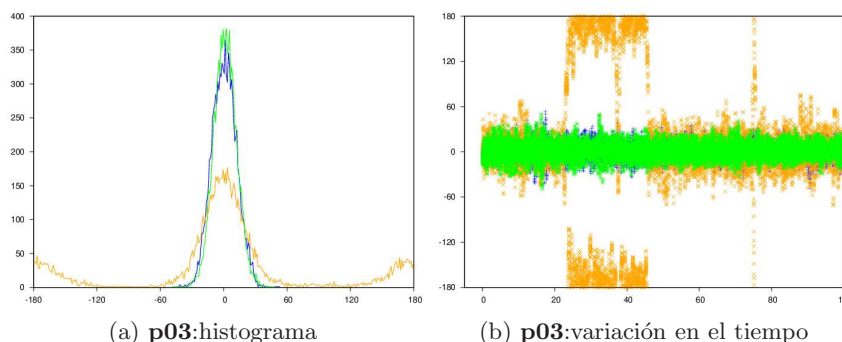


Figura 9.18: Distribución de valores del $\tau(\text{C2-O2-C2b-O2b})$ para **p03** durante la DM (azul: 300 K en fase gaseosa; verde: 300 K en solvente implícito; naranja: 700 K en fase gaseosa).

- $\tau(\text{C2-C3-O3-C3b})$

SP: A 300 K, un máximo en -120° , a excepción de **p11**, que muestra un máximo en 120° . Con el aumento de temperatura, aparece un máximo más débil en 60° . Esto no se observa en **p11**.

- $\tau(\text{C1-C2-O2-C2b})$

SG: Dos máximos, 160° (intenso) y 60° (débil).

SP: Un máximo a 300 K, centrado en 120° , a excepción de **p07** y **p08**, donde se encuentra centrado en -140° . Con el incremento de temperatura, surge un mínimo más débil en -60° , a excepción de **p07**, **p08** y **p10** donde solo muestran un sólo máximo.

- $\tau(\text{CX-OX-CXb-OXb})$, $X = 2, 3, 4$ y 6

SG y **SP:** Para ambos conjuntos, en todos los casos este ángulo se encuentra restringido a 0° . El incremento de temperatura produce que algunas trayectorias muestren un máximo muy débil en 180° , con cambios rápidos entre si.

En la Fig. 9.18 se ejemplifica este comportamiento, lo que denota la resistencia que presenta el enlace OX-CXb a la libre rotación.

Del análisis de los histogramas, se desprende que la inclusión en la dinámica molecular del efecto solvente de manera implícita no produjo marcados efectos con respecto a la trayectoria obtenida en fase gaseosa.

Por otro lado, el aumento de la temperatura (700 K) permitió romper barreras energéticas de torsión, accediendo así a estructuras que eran prácticamente inalcanzables si se partía desde una determinada conformación a 300 K.

Conformaciones del anillo principal

En las Figs. 9.19 y 9.20 se observan las representaciones sobre la esfera de Cremer y Pople. Sobre estas se graficaron los valores de θ , ϕ y Q obtenidos a lo largo de la simulación de dinámica molecular para la estructura del anillo principal. La línea vertical representa la intersección del eje central y el meridiano que pasa por 240° . El semicírculo izquierdo y el de la derecha coinciden con el meridiano 150° y 330° respectivamente. Esta orientación permite observar sobre la esfera, las conformaciones ${}^O H_5$ y ${}^5 H_O$.

Por otro lado, en las Tablas 9.1 y 9.2 se muestran los porcentajes de las estructuras del anillo, asignadas para el conjunto **SG** y **SP** respectivamente. En estas se analizaron las contribuciones en particular para las conformaciones **H** en función de ${}^O H_5$ y ${}^5 H_O$, y para las conformaciones **C** en ${}^1 C_4$ y ${}^4 C_1$.

Además se superpusieron en las figuras, los valores obtenidos para los anillos de las conformaciones producto de la optimización con DFT.

Las representaciones de Cremer y Pople permiten obtener rápidamente un panorama de las conformaciones del anillo central. Además dan una idea de la flexibilidad de dicho anillo e inferir transiciones posibles entre las distintas conformaciones.

Para el conjunto **SG**, se observa que las conformaciones se ubican principalmente en la forma semi-silla H , y con cierta abundancia en conformación sobre E y bote deformado S . Dentro de las conformaciones pseudosilla, todas las moléculas, a excepción de **g03**, tienen mayor distribución en la forma ${}^O H_5$. Este comportamiento excepcional de **g03** mostrado por las DM se encuentra en consonancia con los obtenido mediante DFT. En todos los casos, los parámetros obtenidos para las conformaciones optimizadas con DFT cayeron dentro de regiones donde la trayectoria de DM muestra una gran población.

Con respecto al análisis del conjunto **SP**, se observa mayor diversidad de patrones estructurales. **p01**, **p02** y **p03** muestran una gran dispersión de conformaciones del anillo. Por su parte, **p11** se muestra rígido, contrariamente a lo hallado mediante DFT, para la cual se observaba cierta tendencia hacia conformaciones ${}^5 H_O$.

Correlación con errores en RMN

Recordemos la cuestión que había quedado planteada en la Sección 6.3, donde se ponía de manifiesto la diferencia en los errores en los cálculos de RMN, sobre todo en los desplazamientos ${}^1 H$, con respecto a los datos

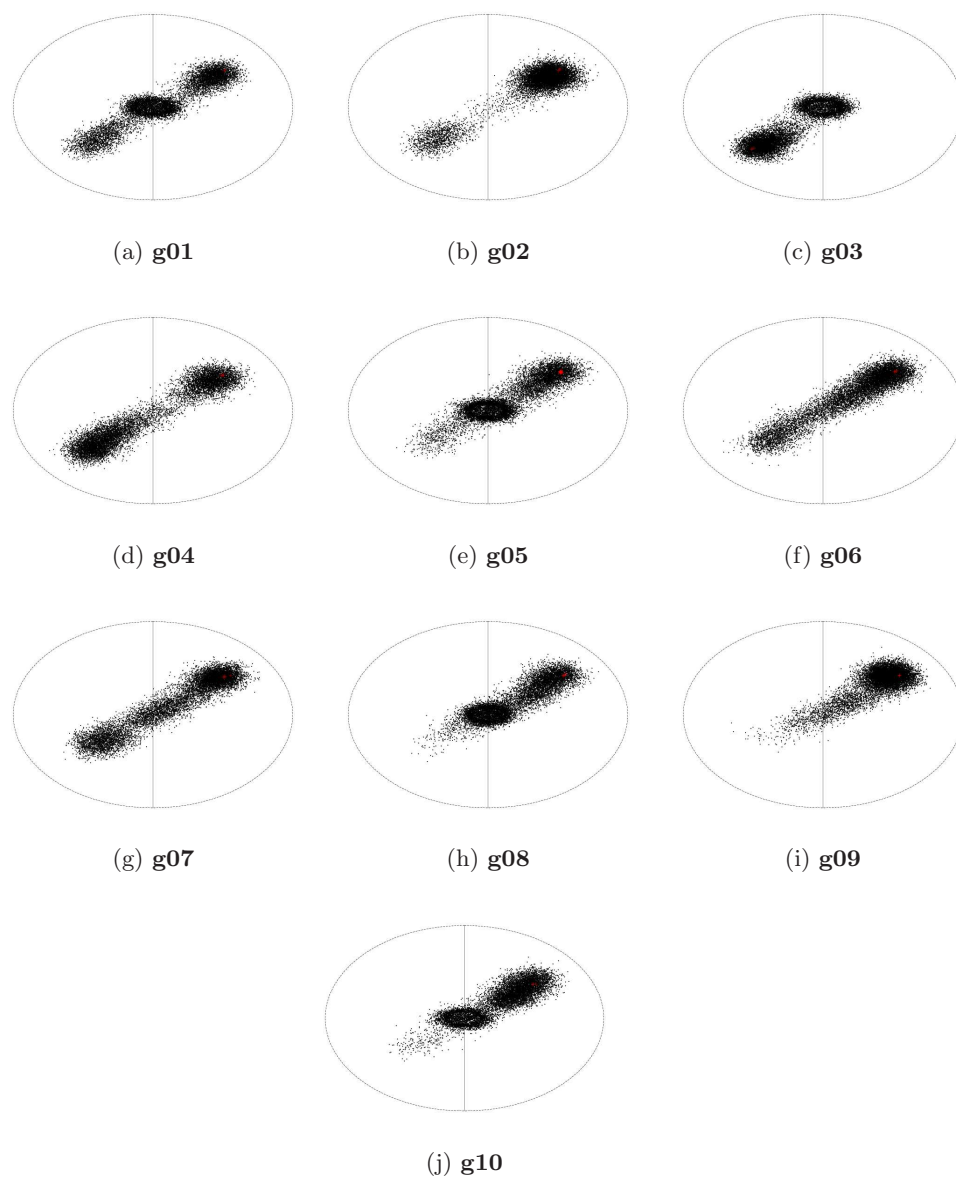


Figura 9.19: Gráficos de Cremer y Pople para el conjunto **SG**. La esfera se encuentra orientada entre los valores de ϕ de 150° y 330° . En rojo se marcan los valores pertenecientes a las conformaciones más estables optimizadas con DFT.

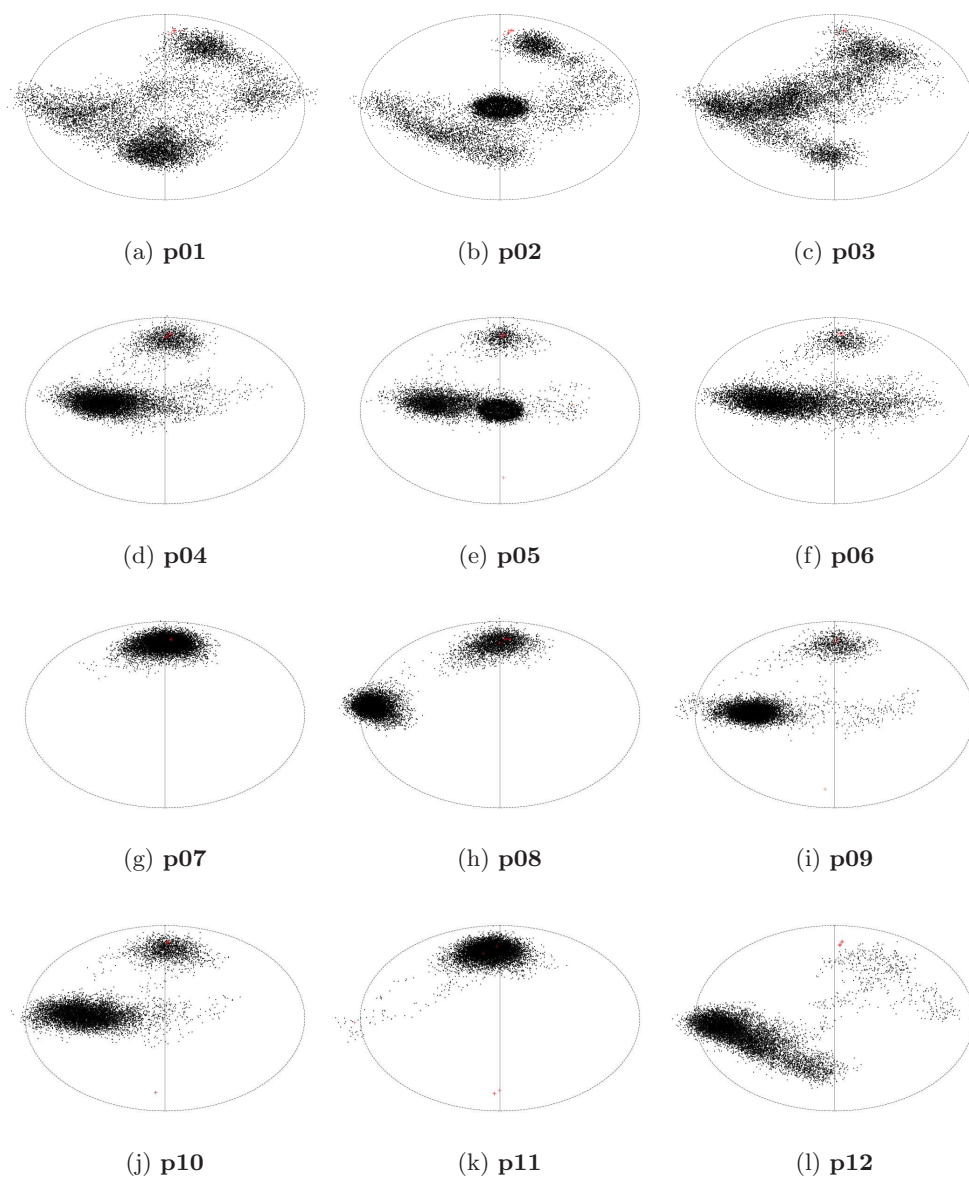


Figura 9.20: Gráficos de Cremer y Pople para el conjunto **SP**. La esfera se encuentra orientada entre los valores de ϕ de 150° y 330° . En rojo se marcan los valores pertenecientes a las conformaciones más estables optimizadas con DFT.

Tabla 9.1: Asignaciones para el conjunto **SG**, en porcentaje, de la estructura del anillo en función de las asignaciones de Cremer y Pople durante la dinámica molecular. Se han caracterizado en detalle la forma C y H (solo contribuciones ${}^{\circ}H_5$ y 5H_O (C : silla o *chair*; H : semi-silla o *half-chair*; E : sobre o *envelope*; B : bote o *boat*; S y T : botes distorsionados o *screw-boat* y *twist-boat* respectivamente)).

	g01	g02	g03	g04	g05	g06	g07	g08	g09	g10
C :	4.5	4.7	1.6	3.2	3.9	2.7	1.8	4.6	4.9	4.8
4C_1	91.0	100.0	60.0	100.0	84.4	100.0	100.0	87.9	100.0	93.0
1C_4	9.0	0.0	40.0	0.0	15.6	0.0	0.0	12.1	0.0	7.0
H :	35.7	47.4	35.2	31.3	36.4	38.7	34.6	41.5	62.0	42.1
${}^{\circ}H_5$	91.3	97.9	1.1	63.3	90.2	82.7	83.4	98.5	99.9	98.2
5H_O	8.7	2.1	98.9	36.7	9.8	17.3	16.6	1.5	0.1	1.8
E	25.9	30.6	43.7	34.6	28.8	27.2	38.2	15.6	17.0	15.2
S	29.0	16.6	15.3	28.6	24.8	27.4	20.1	30.1	12.7	34.9
B	2.7	0.3	1.7	2.2	3.4	3.4	4.8	5.4	3.1	1.2
T	2.2	0.4	2.5	0.2	2.5	0.5	0.2	2.7	0.2	1.8

Tabla 9.2: Asignaciones para el conjunto **SP**, en porcentaje, de la estructura del anillo en función de las asignaciones de Cremer y Pople durante la dinámica molecular. Se han caracterizado en detalle la forma C y H (solo contribuciones ${}^{\circ}H_5$ y 5H_O (C : silla o *chair*; H : semi-silla o *half-chair*; E : sobre o *envelope*; B : bote o *boat*; S y T : botes distorsionados o *screw-boat* y *twist-boat* respectivamente)).

	p01	p02	p03	p04	p05	p06	p07	p08	p09	p10	p11	p12
C :	31.1	31.8	24.6	29.5	21.4	15.6	99.8	54.6	26.1	31.6	89.4	4.1
4C_1	39.7	89.8	54.1	100.0	92.6	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	17.5
1C_4	60.3	10.2	45.9	0.0	7.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	82.5
H :	18.6	18.2	16.8	1.0	11.2	0.6	0.2	0.1	0.2	0.4	6.0	16.3
${}^{\circ}H_5$	91.0	20.0	59.7	50.0	56.7	50.0	0.0	50.0	50.0	0.0	50.0	2.3
5H_O	9.0	80.0	40.3	50.0	43.3	50.0	100.0	50.0	50.0	100.0	50.0	97.7
E	19.5	14.3	12.2	0.5	7.7	1.5	0.0	0.2	0.0	0.1	1.4	14.2
S	17.7	21.9	12.1	8.2	16.3	16.2	0.0	7.4	0.7	4.1	2.8	30.0
B	3.7	5.5	7.6	4.9	3.9	12.2	0.0	1.1	4.5	12.3	0.5	13.7
T	9.4	8.3	26.7	55.8	39.4	53.9	0.0	36.7	68.5	51.5	0.0	21.7

Tabla 9.3: R^2 de ajustes lineales entre los valores de los desplazamientos protónicos experimentales y calculados para el conjunto **SG** y la desviación estándar del ángulo diedro $\tau(\text{C1-O5-C5-C4})$

Conf.	R^2	Desv. Estándar
g01	0.89	45.94
g02	0.92	33.43
g03	0.87	33.74
g04	0.86	46.93
g05	0.93	33.23
g06	0.91	37.60
g07	0.82	53.98
g08	0.95	26.45
g09	0.97	21.63
g10	0.95	23.25

experimentales.

Suponiendo que la variación en los errores se podía deber a una consecuencia de cambios conformacionales en la estructura molecular, se planteó un nexo con la dispersión del ángulo diedro $\tau(\text{C1-O5-C5-C4})$. Esta dispersión se cuantifico a partir de su desviación estándar.

En la Tabla 9.3 y Fig. 9.21 se muestra la correlación entre R^2 obtenidos de ajustes lineales entre los valores de los desplazamientos protónicos experimentales y calculados para cada compuesto del conjunto **SG** y la desviación estándar del ángulo diedro $\tau(\text{C1-O5-C5-C4})$ durante la DM a 300 K. Se observa una correlación lineal (R^2 0.8416) entre ambos parámetros.

Para el conjunto **SP** se intento la misma correlación pero sin éxito. Sin embargo, mostró cierta correlación con los R^2 obtenido de ajustes lineales entre los valores de los desplazamientos protónicos experimentales y calculados, pero sin contemplar los desplazamientos de los hidrógenos unidos a nitrógenos, Tabla 9.4 y Fig. 9.22.

Diferencia de **g03** con respecto al resto del conjunto **SG**

En la Sección 6.3, también quedó planteada la cuestión de por qué este compuesto presenta diferencias en la estructura del anillo con respecto al resto del conjunto. En parte, esta tendencia ya se explicó en base a la diferencias en la ubicación de los sustituyentes exocíclicos y la consecuencia de interacciones estéricas. Sin embargo, esto no explica la diferencia con respecto a **g01**, **g02** y **g04**, a pesar de derivar de la misma estructura.

Comparando las trayectorias de DM de los cuatro compuestos, se observaron diferencias para el caso particular de **g03**. Debido a que ésta molécula posee un grupo metilo unido a N1, produce una rotación sobre el ángulo diedro $\tau(\text{O5-C1-N1-S1})$, “obligando” a ubicar el grupo aromático R por debajo

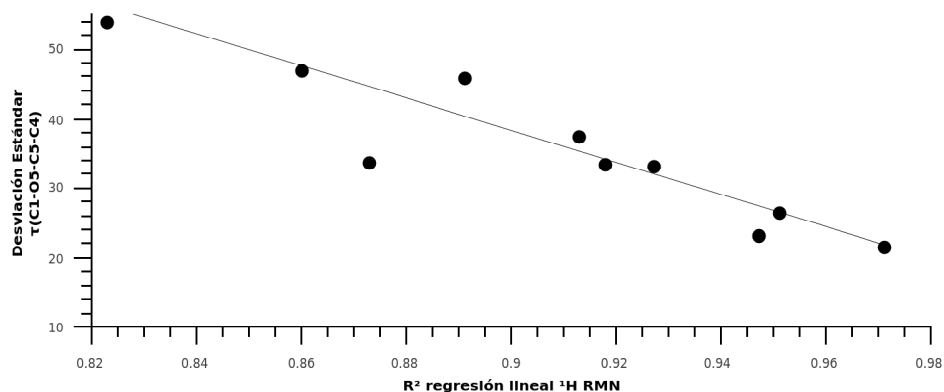


Figura 9.21: R^2 de ajustes lineales entre los valores de los desplazamientos protónicos experimentales y calculados para el conjunto **SG** y la desviación estándar del ángulo diedro $\tau(\text{C1-O5-C5-C4})$

Tabla 9.4: R^2 de ajustes lineales entre los valores de los desplazamientos protónicos (sin contemplar los hidrógenos unidos a nitrógenos) experimentales y calculados para el conjunto **SP** y la desviación estándar del ángulo diedro $\tau(\text{C1-O5-C5-C4})$

Conf.	R^2	Desv. Estándar
p01	0.93	47.71
p02	0.95	52.19
p03	0.96	42.78
p04	0.98	31.36
p05	0.97	31.74
p06	0.98	14.39
p07	1.00	9.03
p08	0.99	49.98
p09	0.96	30.07
p10	0.93	36.80
p11	0.98	12.68

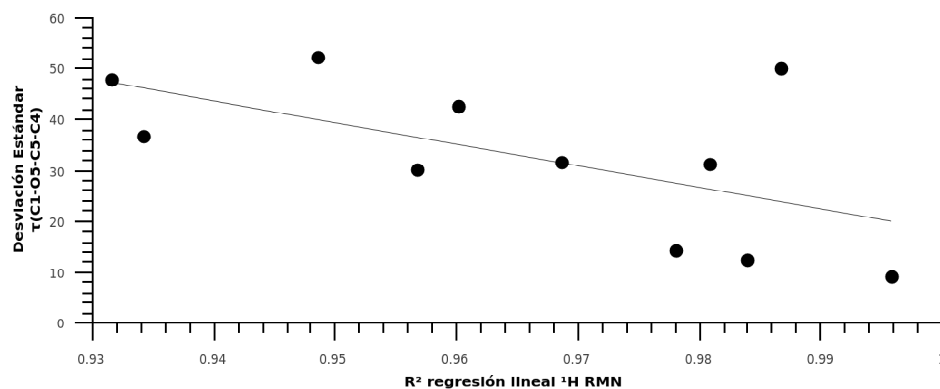


Figura 9.22: R^2 de ajustes lineales entre los valores de los desplazamientos protónicos (sin contemplar los hidrógenos unidos a nitrógenos) experimentales y calculados para el conjunto **SP** y la desviación estándar del ángulo diedro $\tau(\text{C1-O5-C5-C4})$

del anillo del carbohidrato. En el resto de los compuestos, los cuales poseen un hidrógeno unido a N1, esta rotación no se observa. De esta manera, en **g03** se produce una mayor interacción con el grupo R, que no se produce en el resto de los compuestos.

Parte III

NEXO CON LA ACTIVIDAD

En esta parte se inicia la correlación con la actividad farmacológica de los compuestos estudiados, quedando planteado además los posibles trabajos posteriores a realizar para continuar con el estudio.

Capítulo 10

Descriptores Moleculares

En este capítulo se muestran los resultados de correlacionar parámetros moleculares de los compuestos con la actividad mencionada en la parte introductoria de este trabajo, pero sin tener en cuenta las interacciones con el receptor.

Principalmente, este análisis fue realizado con el fin de obtener un patrón para la inhibición del crecimiento de las líneas celulares de los carcinomas hepatocelular (Hep-G2) y pulmonar (A549) humanos (Tabla 1.3, pág. 11), ya que no se conoce el mecanismo de acción. Sin embargo este análisis fue ampliado también a la inhibición de las isozimas de la anhidra carbónica (Tabla 1.2, pág. 10).

A partir de las trayectorias de DM para los distintos compuestos, se calcularon algunos parámetros estructurales, utilizando una interface escrita en Python con el programa Marvin.⁶² Los parámetros calculados fueron los siguientes:

- Volumen de Van der Waals: se calcula considerando a los átomos como esferas con radios de Van der Waals, descontando el solapamiento que se produce entre las esferas de átomos enlazados.
- Superficie de Van der Waals: superficie determinadas por las esferas de Van der Waals.
- Superficies proyectadas mínima y máxima: calcula las áreas de las circunferencias mínima y máxima en la que puede ser contenida la proyección de la molécula en el plano (según los radios de Van der Waals), Fig. 10.1.
- Radios proyectados mínimo y máximo: son los radios correspondientes a las superficies del ítem anterior.

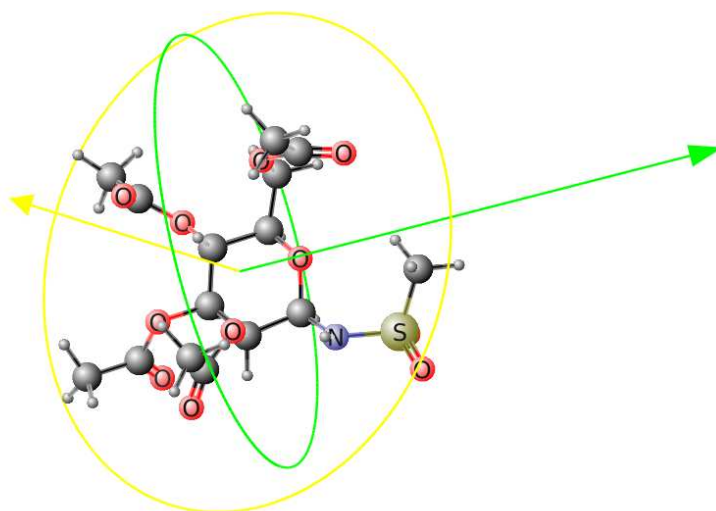


Figura 10.1: Superficies proyectadas, mínima y máxima.

10.1. Resultados y Conclusiones

Los resultados para los valores mínimos, máximos y medio de estos parámetros se muestran en la Tabla 10.1.

Saranya y colaboradores analizaron los volúmenes mínimos y máximos de las cavidades de diferentes proteínas a partir de sus estructuras de rayos X, entre ellas la anhidrasa carbónica humana, hCA II.⁶³ A partir de las estructuras de los complejos ligando/hCA II analizados, reportan un volumen mínimo y máximo de la cavidad del sitio activo de 257 \AA^3 y 453 \AA^3 respectivamente, mencionando la relativa rigidez que presenta esta proteína. Por otro lado, también reportan los volúmenes mínimos y máximos de los ligandos unidos al sitio activo, 81.4 \AA^3 y 325 \AA^3 respectivamente. Se puede observar que el volumen máximo para el ligando reportado por estos autores es inferior a los volúmenes obtenidos para algunos de los compuestos activos estudiados aquí. Sin embargo, esta incongruencia se puede deber a diferencias en el método para calcular el volumen del ligando, ya que en dicho trabajo parten de estructuras moleculares en 2D.

En la Tabla 10.2 se muestran los factores de correlación lineal para los valores medio, mínimo y máximo de los distintos parámetros calculados a lo largo de las trayectorias de DM, en función de las actividades. Cabe aclarar que en las regresiones lineal se han ajustado sólo los parámetros de aquellos compuestos que presentaron actividad.

Las correlaciones no han sido buenas, más aún si se tiene en cuenta la

Tabla 10.1: Valores medios, máximos y mínimos de los parámetros calculados, volumen de Van de Waals (en \AA^3), superficie de Van de Waals (en \AA^2), áreas proyectadas máxima y mínima (en \AA^2) y radios proyectados máximo y mínimos (en \AA), calculados a partir de las trayectorias de DM.

	volumen VdW			superficie VdW			área proyec. máx.			radio proyec. máx.			área proyec. mín.			radio proyec. mín.		
	media	máx.	mín.	media	máx.	mín.	media	máx.	mín.	media	máx.	mín.	media	máx.	mín.	media	máx.	mín.
g01	331.2	334.8	326.8	527.6	539.3	514.6	98.5	109.8	81.4	7.7	9.3	5.8	59.1	71.6	46.2	5.6	6.6	4.6
g02	276.5	279.7	273.2	450.6	462.0	439.9	83.2	90.9	73.4	7.0	7.8	5.9	50.3	59.6	40.6	5.4	6.3	4.2
g03	349.0	352.7	344.3	557.2	568.8	544.9	97.3	111.3	83.7	7.3	9.3	6.0	63.6	75.3	46.2	5.7	7.0	4.8
g04	254.3	257.3	251.3	405.0	416.7	392.6	77.6	85.1	69.7	6.5	7.4	5.7	49.1	57.7	39.0	5.3	6.2	4.3
g05	331.2	334.9	327.8	527.9	541.0	512.6	95.8	107.8	81.8	7.7	9.3	6.0	59.1	71.3	45.1	5.4	6.7	4.4
g06	276.4	279.7	272.9	451.4	462.6	437.2	80.8	91.0	70.0	6.7	8.0	5.4	51.9	63.1	41.1	5.1	6.3	4.2
g07	254.4	257.6	251.3	406.6	418.1	395.5	75.4	85.9	65.4	6.4	7.2	5.3	50.4	59.4	38.2	5.2	6.3	4.2
g08	376.4	380.2	372.8	602.7	619.7	588.7	107.8	123.3	90.6	7.8	9.2	6.5	68.9	82.6	50.9	6.3	7.8	4.8
g09	321.6	325.4	317.9	526.2	540.8	513.1	95.0	106.0	81.7	7.2	7.8	6.1	59.3	73.0	51.3	5.9	7.3	4.8
g10	394.1	398.6	390.2	633.7	650.8	618.4	109.6	124.9	92.9	7.9	9.5	5.9	69.8	79.7	52.7	6.2	7.7	4.9
p01	373.6	378.2	369.6	617.8	628.5	604.3	101.3	115.6	88.8	7.1	8.1	6.1	71.7	81.8	61.0	6.2	7.4	5.4
p02	428.4	432.8	424.1	694.4	704.7	680.8	119.0	134.8	103.6	8.2	9.4	6.9	77.1	89.4	64.7	6.4	8.2	5.4
p03	351.5	355.1	347.8	572.3	582.9	557.2	94.2	106.3	85.2	6.9	7.7	5.9	69.3	76.5	56.9	6.0	7.2	5.2
p04	373.6	377.8	369.7	617.5	627.3	604.1	98.7	111.1	86.4	7.1	7.7	6.0	73.6	83.4	62.7	6.2	7.5	5.4
p05	428.4	432.9	424.3	693.6	703.0	680.9	114.2	129.8	103.5	8.1	9.0	7.2	79.9	90.9	62.8	6.6	8.4	5.4
p06	351.5	355.3	347.8	571.6	582.0	558.6	93.5	103.7	81.8	7.1	7.7	6.0	71.0	79.2	62.1	6.1	7.3	5.3
p07	356.5	361.1	352.6	586.3	595.2	575.9	104.6	111.2	97.3	7.0	7.5	6.5	64.7	73.5	56.0	6.4	7.3	5.5
p08	351.5	356.0	346.4	571.3	581.4	559.0	95.9	109.2	84.4	6.8	7.5	6.1	68.5	77.2	56.7	6.0	7.1	5.3
p09	293.9	297.3	290.6	486.9	495.1	475.9	83.7	89.7	77.8	6.5	7.1	5.9	58.0	62.4	52.0	5.6	6.3	5.0
p10	288.9	292.4	285.5	473.5	481.6	463.4	82.6	88.4	77.0	6.4	7.1	5.7	57.4	62.4	51.6	5.6	6.5	4.9
p11	305.9	309.3	302.6	502.5	509.8	491.7	81.7	93.2	75.4	6.2	7.1	5.5	66.0	70.8	58.0	5.8	6.6	5.1
p12	288.9	292.6	285.4	473.5	482.0	466.1	82.3	90.2	75.2	6.5	7.2	5.7	58.3	66.8	49.8	5.5	6.6	4.8

Tabla 10.2: R^2 de ajuste lineal para los parámetros moleculares en función de la actividad presentada. Se tomó en cuenta el valor medio, mínimo y máximo durante la DM. En negrita, resaltados los $R^2 > 0,7$.

		hCA IX	hCA XII	hCA I	hCA II	A549	Hep-G2
volumen VdW	media	0.474	0.619	0.414	0.398	0.082	0.477
	máx.	0.477	0.620	0.417	0.400	0.082	0.478
	mín.	0.470	0.619	0.412	0.398	0.083	0.475
superficie VdW	media	0.510	0.670	0.460	0.442	0.100	0.541
	máx.	0.495	0.652	0.442	0.427	0.107	0.546
	mín.	0.528	0.689	0.483	0.457	0.109	0.548
área proyectada máxima	media	0.340	0.524	0.309	0.290	0.099	0.489
	máx.	0.417	0.468	0.280	0.278	0.093	0.488
	mín.	0.376	0.717	0.392	0.376	0.135	0.484
radio proyectado máximo	media	0.016	0.119	0.024	0.028	0.014	0.265
	máx.	0.002	0.066	0.000	0.000	0.032	0.104
	mín.	0.160	0.436	0.278	0.083	0.332	0.392
área proyectada mínima	media	0.609	0.694	0.547	0.473	0.129	0.515
	máx.	0.540	0.612	0.462	0.364	0.115	0.572
	mín.	0.610	0.755	0.703	0.539	0.231	0.751
radio proyectado mínimo	media	0.526	0.625	0.518	0.400	0.523	0.658
	máx.	0.339	0.473	0.299	0.308	0.383	0.678
	mín.	0.599	0.805	0.677	0.537	0.307	0.691

cantidad reducida de valores ajustados.

Sin embargo, estos descriptores, sumados a los parámetros reportados en los capítulos anteriores, sirven para caracterizar de forma integral la estructura de los compuestos estudiados.

Los compuestos que poseen un grupo aromático unido al grupo sulfonamida muestran los volúmenes de Van de Waals más elevados. Así, en el conjunto **SG** (**g01**, **g03**, **g05**, **g08** y **g10**) estos valores superan los 330 \AA^3 , mientras que en el conjunto **SP** (**p02** y **p05**), el volumen supera los 400 \AA^3 . Por su parte, las sulfamidas (NH_2 unido al grupo sulfonamida) presentaron los volúmenes menores. Asimismo, esta tendencia se observa también con la superficie de Van der Waals.

Capítulo 11

Acoplamiento Molecular

11.1. Una Introducción

El acoplamiento molecular o *docking*, es un método orientado a predecir las conformaciones preferidas de una molécula, al estar unida a otra, con el fin de formar un complejo estable. Estas conformaciones o poses, a su vez, pueden ser usadas para predecir la fuerza de unión o afinidad entre dos moléculas. El enfoque es simular computacionalmente el proceso de reconocimiento celular.

El objetivo es alcanzar una conformación óptima tanto para la proteína, como para su ligando, haciendo que la orientación entre estos minimice la energía libre.

11.2. Anhidrasas Carbónicas

Las anhidrasas carbónicas (CAs, del inglés *carbonic anhydrases*) son metaloenzimas de zinc presentes en eucariotas y procariotas, clasificadas en cinco familias: las α -CAs (presentes en vertebrados, bacterias, algas y citoplasma de plantas verdes), las β -CAs (predominantemente en bacterias, algas y cloroplastos tanto de mono como de dicotiledoneas), las γ -CAs (principalmente en arqueobacterias) y las δ -CAs y ξ -CAs presentes en diatomeas marinas.* En los mamíferos se pueden encontrar 16 isozimas α -CAs o proteínas relacionadas, las cuales están descriptas en la Tabla 11.1 con sus respectivas localizaciones a nivel subcelular y distribución en tejidos. Básicamente existen diversas formas citosólicas (CA I-III, VII), cuatro isozimas enlazadas a membranas (CA IV, IX, XII y XIV), una forma mitocondrial (CA V) y una secretada (CA VI) (Fig. 11.1). Estas enzimas catalizan una reacción fisiológica muy simple, la interconversión entre dióxido de carbono y el ión

*Esta sección fue elaborada principalmente con los contenidos de los libros “Drug-Design of Zinc-Enzyme Inhibitors”⁶⁴ y “Carbonic Anhydrase: Its Inhibitors and Activators”¹⁰

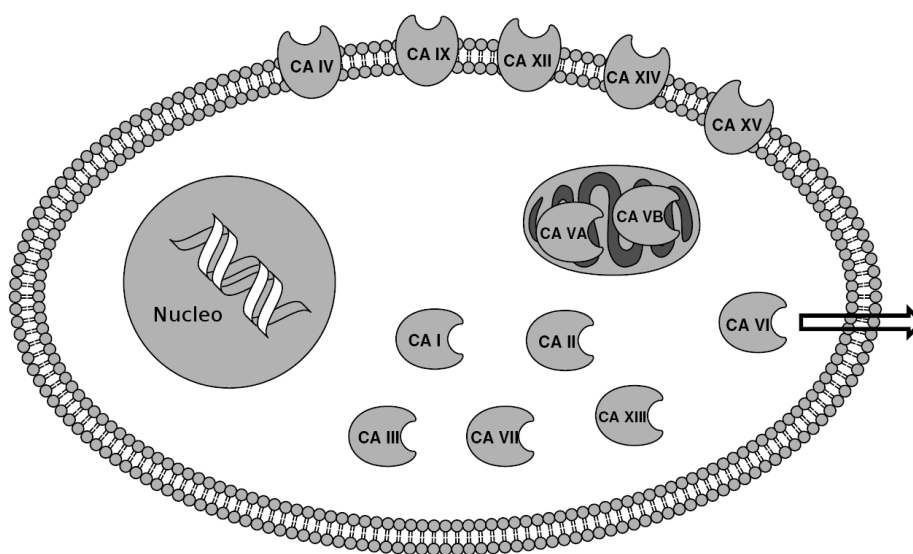


Figura 11.1: Ubicación de las isoformas de la CA en un modelo celular esquemático. CA I, II, III, VII, XIII son isoformas citosólicas; VA y VB son mitocondrial; CA VI es secretora; CA IV, IX, XII, XIV y XV se encuentran enlazadas a la membrana.

bicarbonato. Así se encuentran involucradas en los procesos fisiológicos cruciales relacionados a la respiración y al transporte de CO_2 /bicarbonato entre los tejidos y los pulmones, regulación del pH y la homeostasis de CO_2 , regulación de electrolitos en diversos tejidos y órganos, reacciones biosintéticas (tales como gluconeogenesis, lipogenesis y ureagenesis), la resorción ósea, la calcificación, la tumorigenicidad y muchos otros procesos fisiológicos o patológicos.

Además de la reacción fisiológica, la hidratación reversible de CO_2 en bicarbonato, las α -CAs catalizan otras reacciones, mostradas en la Tabla 11.2.

En la actualidad la estructura cristalina de rayos X ha sido determinada para algunas de las α -CAs.

Mecanismos catalíticos y de inhibición de las α anhidrasas carbónicas

El ión metálico (es Zn(II) en todos los casos investigados hasta ahora) es esencial para la catálisis. Datos cristalográficos de rayos X muestran que el ión metálico se encuentra localizado al final de un hueco de 15 Å el cual es coordinado por tres residuos de histidina (His94, His96 e His119) y una

Tabla 11.1: Parámetros cinéticos para la reacción de hidratación del CO_2 catalizada por las 16 isozimas α -CA a 20 °C y pH 7.5. También se indica la localización a nivel subcelular y tejido/órgano.

Isozima	Célula	Tejido	k/s^{-1}
CA I	citosol	eritrocitos, tracto GI*	2.0×10^5
CA II	citosol	eritrocitos, tracto GI, ojos, osteoclastos, riñón, pulmón, cerebro, testículos	1.4×10^6
CA III	citosol	músculo esquelético, adipocitos	1.3×10^4
CA IV	membrana	riñón, pulmón, páncreas, capilares cerebrales, colon, músculo cardíaco	1.1×10^6
CA VA	mitocondria	hígado	2.9×10^5
CA VB	mitocondria	corazón, páncreas, riñón, médula espinal, tracto GI	9.5×10^5
CA VI	secreciones	saliva y leche	3.4×10^5
CA VII	citosol	amplia distribución	9.5×10^5
CA VIII	citosol	sistema nervioso central	-
CA IX	transmembrana	tumores, mucosa GI	1.1×10^6
CA X	citosol	sistema nervioso central	-
CA XI	citosol	sistema nervioso central	-
CA XII	transmembrana	tumores de ojo, renal, intestinal	4.2×10^5
CA XIII	citosol	riñón, cerebro, pulmón, intestino, tracto reproductivo	1.5×10^5
CA XIV	transmembrana	riñón, cerebro, hígado	3.1×10^5
CA XV	membrana	riñón, no expresada en humanos	4.7×10^5

*GI: gastrointestinal.

Tabla 11.2: Reacciones catalizadas por las α -CAs

$\text{O}=\text{C}=\text{O} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$
$\text{O}=\text{C}=\text{NH} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{NCOOH}$
$\text{HN}=\text{C}=\text{NH} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{NCONH}_2$
$\text{RCHO} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{RCH}(\text{OH})_2$
$\text{RCOOAr} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{RCOOH} + \text{ArOH}$
$\text{RSO}_3\text{Ar} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{RSO}_3\text{H} + \text{ArOH}$
$\text{ArF} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{HF} + \text{ArOH}$, (Ar = 2,4-dinitrofenil)
$\text{PhCH}_2\text{OCOCl} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{PhCH}_2\text{OH} + \text{CO}_2 + \text{HCl}$
$\text{RSO}_2\text{Cl} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{RSO}_3 + \text{HCl}$, (R = Me; Ph)

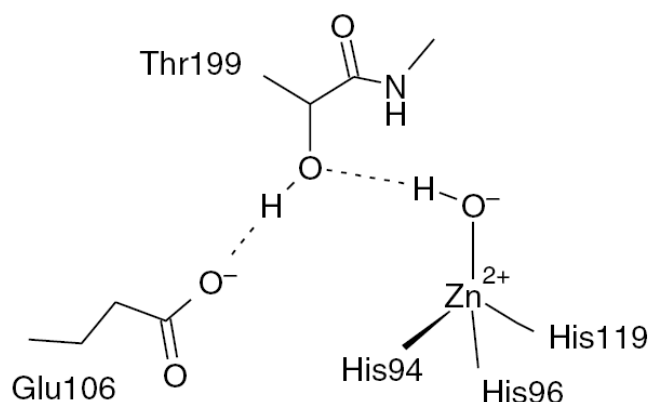
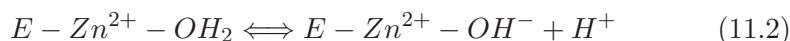
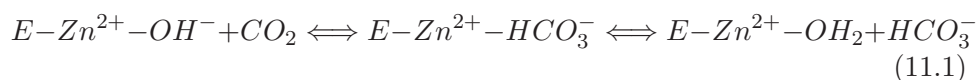


Figura 11.2: Coordinación del ión Zn(II) en el sitio activo de la hCA II.

molécula de agua/ión hidróxido. En la Fig. 11.2 se muestra un esquema de la anhidrasa carbónica humana II (hCA II). El agua unida al zinc también participa en interacciones de puente de hidrógeno con el grupo hidroxilo de la Thr199, que a su vez interactúa con el resto carboxilato de Glu106; estas interacciones mejoran el carácter nucleofílico de la molécula de agua unida al zinc y orienta el sustrato (CO_2) en una posición favorable para el ataque nucleofílico (Fig. 11.3).

La forma activa de la enzima es la básica, con un hidróxido unido al Zn(II) (Fig. 11.3a). Este nucleófilo fuerte ataca a la molécula del CO_2 unido a un bolsillo hidrofóbico vecino (el sitio de unión al sustrato comprende los restos Val121, Val143 y Leu198) (Fig. 11.3b), dando lugar a la formación de bicarbonato coordinado a Zn(II) (Fig. 11.3c). El ión bicarbonato es desplazado por una molécula de agua y liberado en la solución, dando lugar a la forma ácida de la enzima, con agua coordinada a Zn(II) (Fig. 11.3d), que es catalíticamente inactiva. Para regenerar la forma básica (a), se lleva a cabo una reacción de transferencia de protones desde el sitio activo hacia el entorno, lo que puede ser asistido o bien por residuos del sitio activo (tales como His64, el transporte de protones en las isozimas I, II, IV, VII, IX, y XII-XIV) o por soluciones reguladoras presentes en el medio. El proceso puede representarse esquemáticamente por las ecuaciones 11.1 y 11.2:



La etapa limitante de velocidad en la catálisis es la reacción 11.2, es decir, la transferencia de protones que regenera la especie oxhidrilo unido al zinc

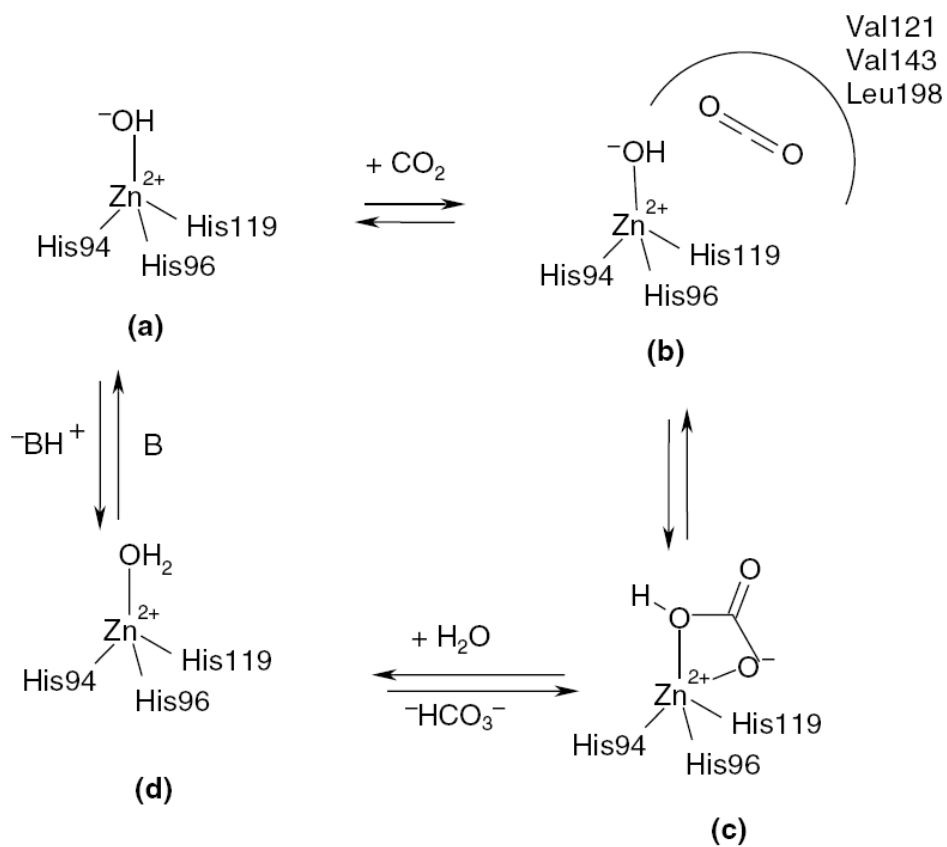


Figura 11.3: Representación esquemática del mecanismo catalítico de las α -CAs para la hidratación de CO_2 . El bolsillo hidrofóbico para la interacción del sustrato es mostrado esquemáticamente en la estructura b.

de la enzima. En las isozimas muy activas catalíticamente, tales como CA II, IV, VII y IX, el proceso es asistido por un residuo de histidina colocado en la entrada del sitio activo (His64), así como por un grupo de histidinas, que sobresale del borde del sitio activo hacia la superficie de la enzima, lo que garantiza un proceso de transferencia de protones para la isozima CA más eficiente, CA II. Esto también explica por qué CA II es una de las enzimas más activas conocidas (con $k_{cat}/K_m = 1,5 \times 10^8 M^{-1}s^{-1}$), se aproxima al límite de control de la difusión, y tiene consecuencias importantes para el diseño de inhibidores con aplicaciones clínicas.

Por lo tanto, la participación de las CA en diversos procesos fisiológicos implica que la expresión desregulada y/o funcionamiento anormal de algunas isoformas puede tener importantes consecuencias patológicas. Teniendo en cuenta la amplia distribución de las 12 isozimas activas en muchas células, tejidos y órganos, la modulación de la actividad de la CA, ya sea por inhibición o activación, ofrece importantes opciones biomédicas en el diseño de agentes terapéuticos útiles en el tratamiento o la prevención de muchas enfermedades.

Son conocidas cuatro clases principales de inhibidores de CA (CA II): los más difundidos son las sulfonamidas y análogos (sulfamatos / sulfamidas), que se unen en forma desprotonada al Zn(II); las cumarinas que exhiben un modo de unión diferente, sin interacciones con el sitio activo de Zn(II); las poliaminas, que se unen mediante el anclaje a la molécula de agua / oxhidrilo coordinado al Zn(II); y los fenoles, que interaccionan de manera similar pero no idéntica a las poliaminas.

Las sulfonamidas se unen al Zn(II) de la enzima, ya sea mediante la sustitución del ligando de zinc no proteico (Fig. 11.4a) o mediante la adición a la esfera de coordinación del metal (Fig. 11.4b), generando una especie bipyramidal trigonal. Las sulfonamidas se unen en una geometría tetraédrica al ión Zn(II) en estado desprotonado, con el átomo de nitrógeno del resto de sulfonamida coordinado a Zn(II) y una extensa red de enlaces por puente de hidrógeno, involucrando residuos Thr199 y Glu106, también participan en el anclaje de la molécula inhibidora al ión metálico. La parte aromática / heterocíclica del inhibidor de (R) interactúa con restos hidrofílicos e hidrofóbicos de la cavidad. Los aniones se pueden unir ya sea en geometría tetraédrica del ión metálico o en aductos trigonal bipyramidal, tal como el aducto de tiocianato mostrado en la Fig. 11.4b.

Una de las isoformas más activas, la hCA II, se encuentra en una cantidad abundante en la mayoría de las células humanas y es, a menudo, inhibida independientemente de si juega o no un papel clave en una enfermedad.

La mayoría de los inhibidores de uso clínico, como los derivados de sulfonamida / sulfamato tienen afinidades muy altas por la hCA II. Así, el reto principal es encontrar los derivados que no actúen como inhibidores muy potentes de esta isozima y al mismo tiempo, conservar una buena afinidad para otros receptores, como hCA VA y VB, que están involucrados en la

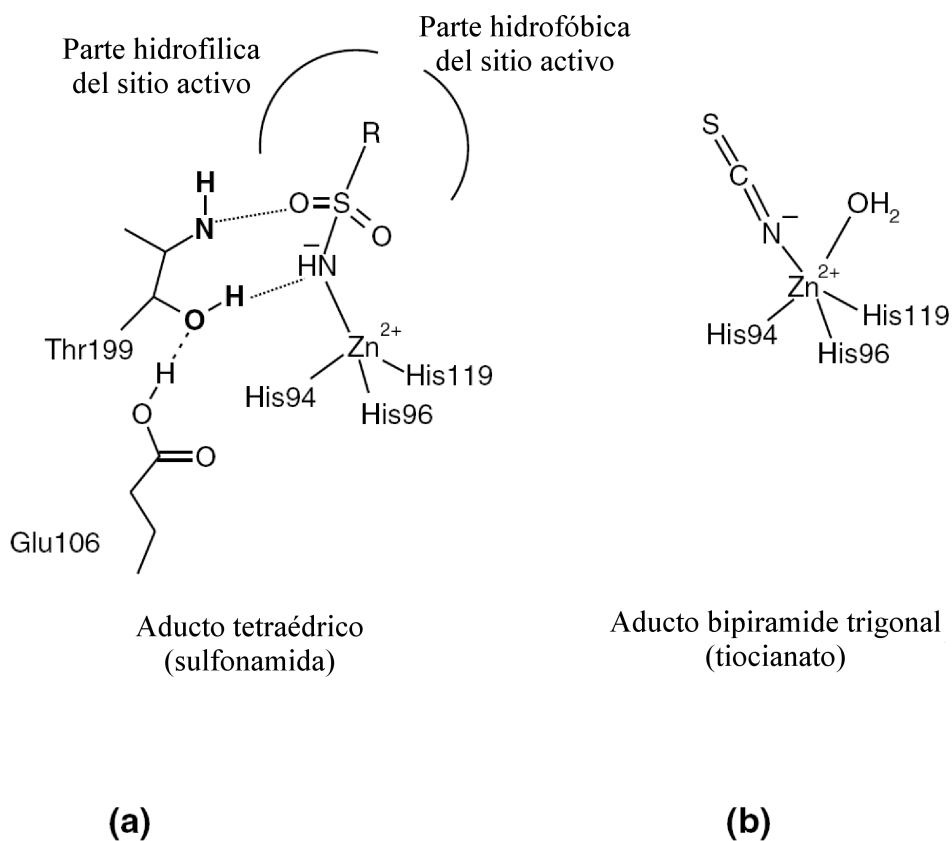


Figura 11.4: Mecanismo de inhibición de α -CA por inhibidores sulfonamida (a) y aniónicos (b). En el caso de sulfonamidas, además de la coordinación con el Zn(II), se genera una red extendida de puentes de hidrógenos, involucrando residuos Thr199 y Glu106, mientras que la parte orgánica del inhibidor (R) interactúa con residuos hidrofílicos e hidrofóbicos de la cavidad.

adipogénesis, o hCA IX y XII que se encuentran implicados en la tumorigénesis. Por otra parte, la búsqueda de inhibidores con mayor afinidad a I con respecto a la isozima II, constituye un objetivo importante, principalmente debido a que la función fisiológica de I es aún un misterio, a pesar de que esta proteína es muy abundante en muchos mamíferos, incluyendo a los seres humanos.

Así, el desarrollo de inhibidores selectivos de una isozima específica sería altamente beneficioso, tanto para la obtención de nuevos tipos de fármacos, desprovistos de efectos secundarios importantes, así como para los estudios fisiológicos en los que los inhibidores específicos / selectivos puedan constituir herramientas valiosas para la comprensión de la fisiología/fisiopatología de estas enzimas. Recientemente se han registrado algunos avances en el diseño de compuestos con cierta selectividad hacia diferentes CAs.

11.3. Como Herramienta

En una etapa inicial para realizar el acoplamiento molecular, se utilizó el programa Autodock 4.2.⁶⁵ El mismo emplea un campo de fuerza clásico y permite realizar el acoplamiento del ligando, con la posibilidad de incorporar flexibilidad estructural tanto a este como a la proteína.

Sin embargo, realizar cálculos sobre las sulfonamidas objeto de este trabajo, las cuales actúan en la forma aniónica en la inhibición de una proteína que contiene un catión metálico, como es la anhidrasa carbónica, requiere de un ajuste de los parámetros del campo de fuerza utilizado y validación con la experiencia.

Es por eso que se planteó el estudio mediante un campo de fuerzas semi-empírico. Así, con la intención de desarrollar una metodología que permita predecir estructuras experimentales de las sulfonamidas enlazadas a la hCA II, se realizó una búsqueda conformacional de fuerza bruta del ligando dentro de una porción de esta proteína.

La estructura experimental de la hCA II seleccionada fue la 3K34⁶⁶ debido a su alta resolución con respecto al resto, 0.90Å. La misma fue editada con el software Discovery Studio Visualizer 3.0⁶⁷ de Accelrys. La estructura fue acotada a una región alrededor de la sulfonamida de 8.2 Å, completando los residuos seleccionados. Se eliminaron los ligandos, incluyendo la sulfonamida correspondiente, la que fue reemplazada por un grupo OH enlazado al Zn del sitio activo. La estructura fue completada con los hidrógenos y balanceada de modo de obtener una carga total neutra. El número total de átomos fue de 1009.

Luego, mediante la aproximación lineal MOZYME, implementada en el programa MOPAC 2009,³² se optimizaron los hidrógenos, y posteriormente la totalidad de la estructura con la opción GEOREF, con la cual se optimiza pero penaliza el corrimiento de los átomos en función de la estructura de

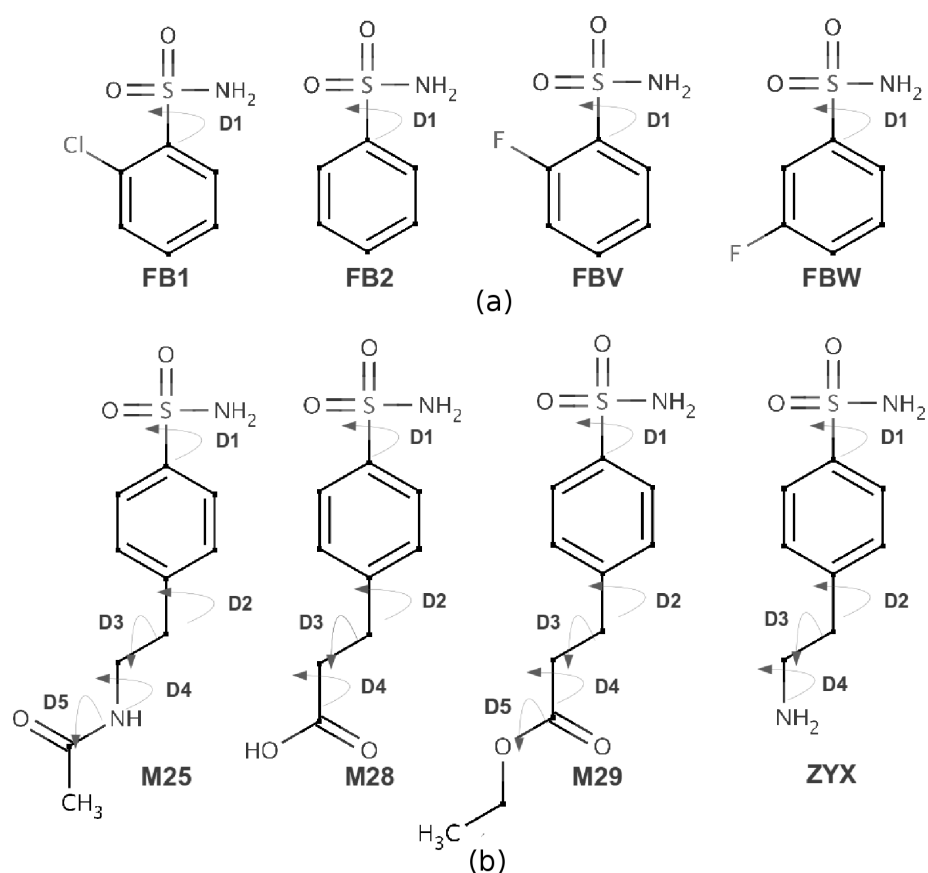


Figura 11.5: Ligandos empleados para usar de modelo en la búsqueda de un algoritmo para predecir estructuras experimentales de unión con la anhidrasa carbonica.

rayos X que se toma como referencia. El método semiempírico empleado fue PM6 con un criterio de terminación de 0.5 kcal/mol/Å en el gradiente.

En una primera instancia, se seleccionó un conjunto de bencensulfonamidas sencillas. La mismas corresponden al trabajo de Scott y colaboradores,⁶⁸ donde reportan cuatro ligandos que han sido cristalizados (**2WEH:FB1**, **2WEJ:FB2**, **2WEG:FBV**, **2WEO:FBW**, nombradas como se mencionó con anterioridad), Fig. 11.5a.

Los ligandos fueron extraídos de la estructura experimental, se adicionaron los átomos de hidrógeno y se optimizó con PM6. Luego fueron insertados en el fragmento de hCA II.

Debido a que la posición del grupo sulfonamido en general se conserva, como lo demuestran las estructuras experimentales obtenidas por difracción de rayos X, estos átomos fueron mantenidos fijos en la búsqueda conformacional.

Se rotó el ángulo diedro $\tau(\text{N-S-C-C})$ con variaciones de 10° y se calculó la energía electrónica para cada estructura generada, obteniendo un perfil de energía para la rotación de este ángulo diedro en particular.

Para determinar cuales son aquellos parámetros que se encuentran afectados por el entorno proteico, se procedió a comparar el perfil de energía que se obtiene de aplicar la misma metodología de fuerza bruta al ligando aislado.

Con la intención de expandir este análisis a otras bencensulfonamidas de mayor complejidad, se seleccionó otro conjunto de cuatro bencensulfonamidas del trabajo de Srivastava y colaboradores,⁶⁹ de las cuales también se disponen de datos de estructuras de rayos X (**2NNS:M25**, **2NNO:M28**, **2NNV:M29** y **2NNG:ZYX**, donde la primer sigla corresponden al complejo y la segunda, al nombre del ligando), Fig. 11.5b.

Con el incremento de la complejidad de la molécula, surgen nuevos ángulos diedros que se deben contemplar. Debido al incremento exponencial del número de conformaciones que son generadas en una búsqueda conformacional del tipo de fuerza bruta con respecto al número de parámetros y los valores tomados por los mismos, se decidió restringir la búsqueda con las siguientes consideraciones: el ángulo diedro $\tau(\text{N-S-C-C})$ (D1) fue variado con pasos de 30° . Para los ángulos diedros D2 y D3, la variación fue de 60° y para D4 y D5 de 120° . En base a estos parámetros, fueron generadas las estructuras de estos cuatro ligandos. A modo ilustrativo, en la Fig. 11.6 se muestra la superposición de las conformaciones del ligando ZYX dentro del fragmento de hCA II.

Con el fin de evitar cualquier “efecto memoria” de la conformación inicial del ligando con respecto a su estructura experimental que pueda afectar los resultados obtenidos, se aplicó el mismo estudio para las conformaciones más estables de los ligandos obtenidos a partir de una búsqueda conformacional mediante algoritmo genético empleando el programa Balloon⁴⁰ y optimizadas luego con el semiempírico PM6.

11.4. Resultados y Conclusiones

Para los ligandos **FB1**, **FB2**, **FBV** y **FBW** se generaron 36 conformaciones y se realizaron los perfiles de energía en función del valor del ángulo diedro D1. Además, en los mismos se superponen los perfiles de energía obtenidos para el ligando aislado.

FB1: Analizando el perfil de energía del ligando dentro del fragmento de hCA II, Fig. 11.7, tiene dos mínimos, aproximadamente para un valor de D1 de -45° y, el más pronunciado, a 160° . La estructura obtenida mediante difracción de rayos X muestra un ángulo de 170.8° , muy cercano a este último mínimo. En cuanto al perfil del ligando aislado, este muestra diferencias notables con respecto al perfil para el ligando dentro del receptor.

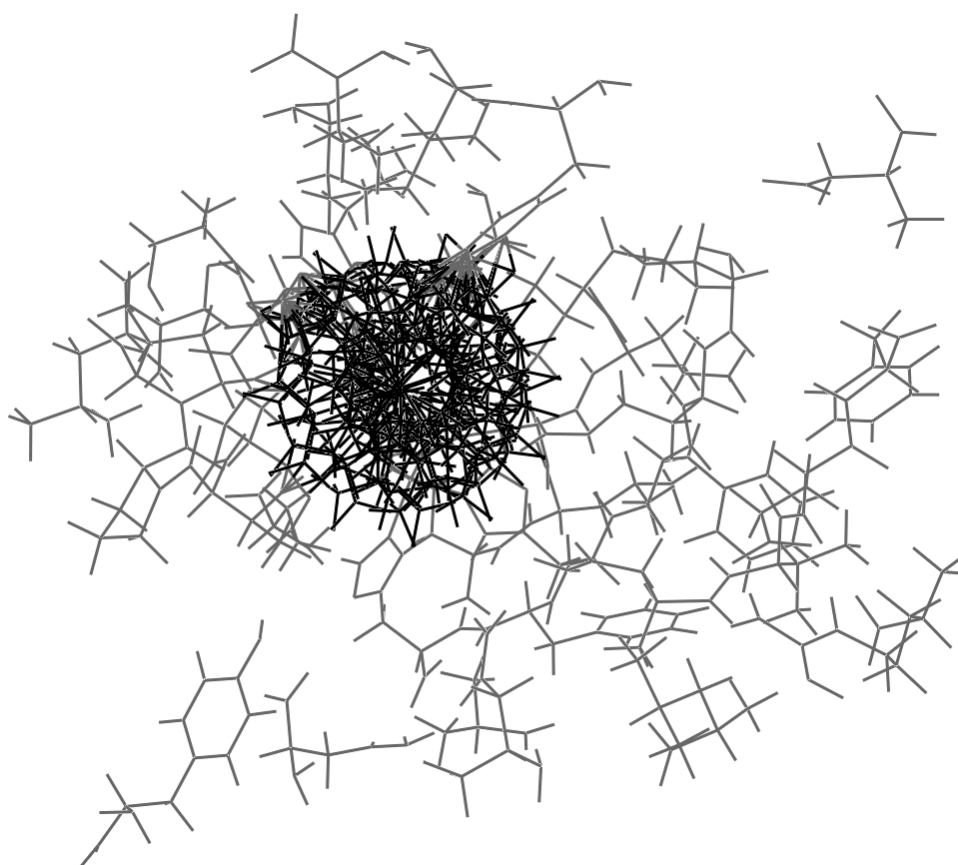


Figura 11.6: Superposición de conformeros de la bencensulfonamida **ZYX** dentro del fragmento de hCA II, generados a partir de la búsqueda conformacional de fuerza bruta.

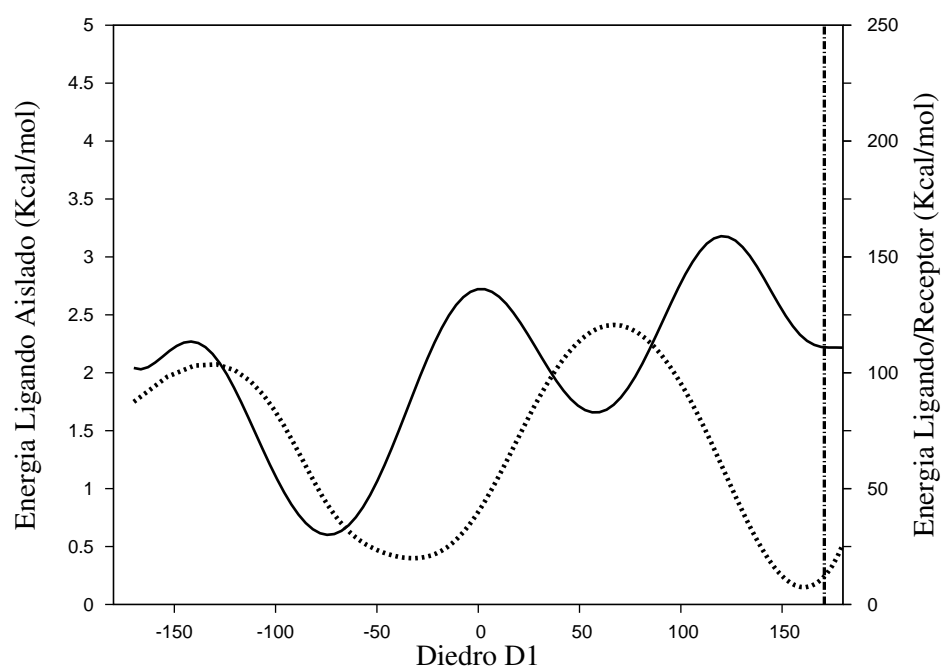


Figura 11.7: Perfil de energía para **FB1** con respecto a la variación del ángulo de torsión D1 (trazo punteado: ligando unido al receptor; trazo continuo: ligando aislado; línea vertical: valor experimental). NOTA: los perfiles fueron superpuestos, pero las escalas de energía no son iguales.

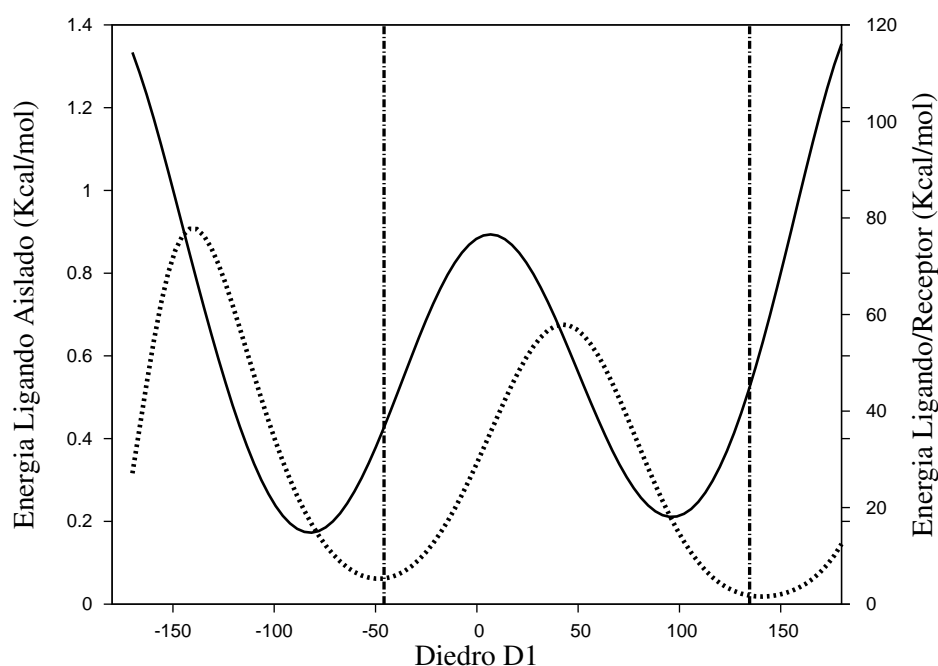


Figura 11.8: Perfil de energía para **FB2** con respecto a la variación del ángulo de torsión D1 (trazo punteado: ligando unido al receptor; trazo continuo: ligando aislado; líneas verticales: valores experimentales). NOTA: los perfiles fueron superpuestos, pero las escalas de energía no son iguales.

FB2: Analizando el perfil de energía, Fig. 11.8, este muestra dos mínimos simétricos, lo que es esperable según su estructura del ligando, a aproximadamente -45° y 135° . Justamente una diferencia de 180° entre ellos debido a la simetría del anillo. Estos dos mínimos están en coincidencia a lo observado experimentalmente.

FBV: El perfil calculado presenta dos mínimos, Fig. 11.9, -50° y 150° . La estructura obtenida por difracción de rayos X posee un ángulo de -55.6° . Si bien no coincide con la conformación de menor energía, este valor se encuentra en coincidencia con un mínimo en el perfil de energía.

FBW: El perfil calculado, Fig. 11.10, presenta dos mínimos -45° y 140° , siendo este último el más pronunciado. La estructura experimental posee un valor de ángulo diedro de 136.6° .

En los cuatro casos se halló una muy buena correlación entre los mínimos del perfil de energía y la estructura experimental. Además se observa que el perfil energético del ligando-receptor difiere con respecto al obtenido para el ligando aislado, con lo que se concluye que el entorno proteico tiene un papel importante en relación al valor tomado por D1.

En cuanto a **M25**, **M28**, **M29** y **ZYX**, a diferencia del conjunto de ligandos previos, la variación se produce sobre más de un parámetro a la

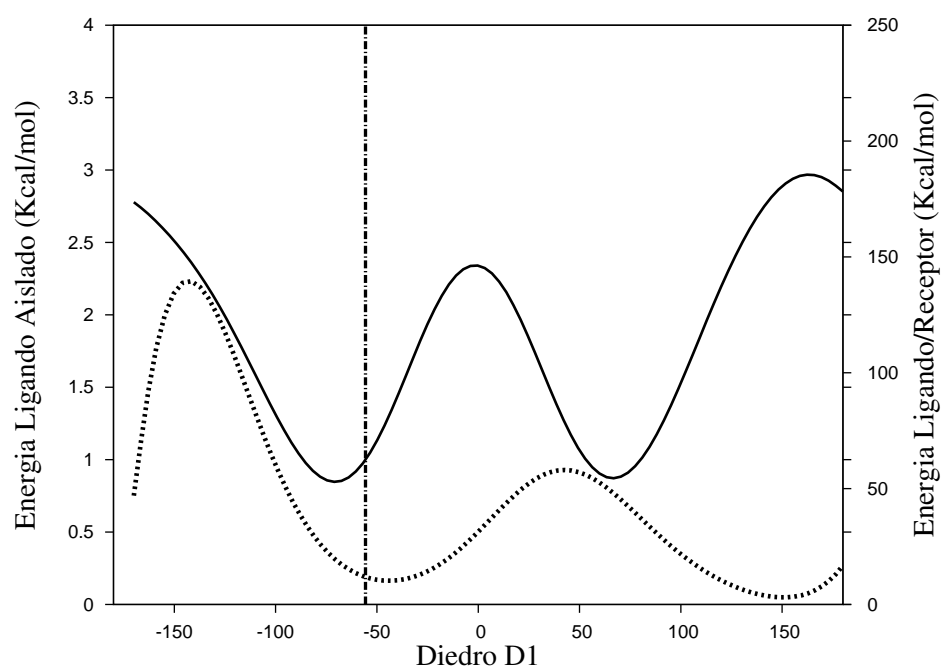


Figura 11.9: Perfil de energía para **FBV** con respecto a la variación del ángulo de torsión D1 (trazo punteado: ligando unido al receptor; trazo continuo: ligando aislado; línea vertical: valor experimental). NOTA: los perfiles fueron superpuestos, pero las escalas de energía no son iguales.

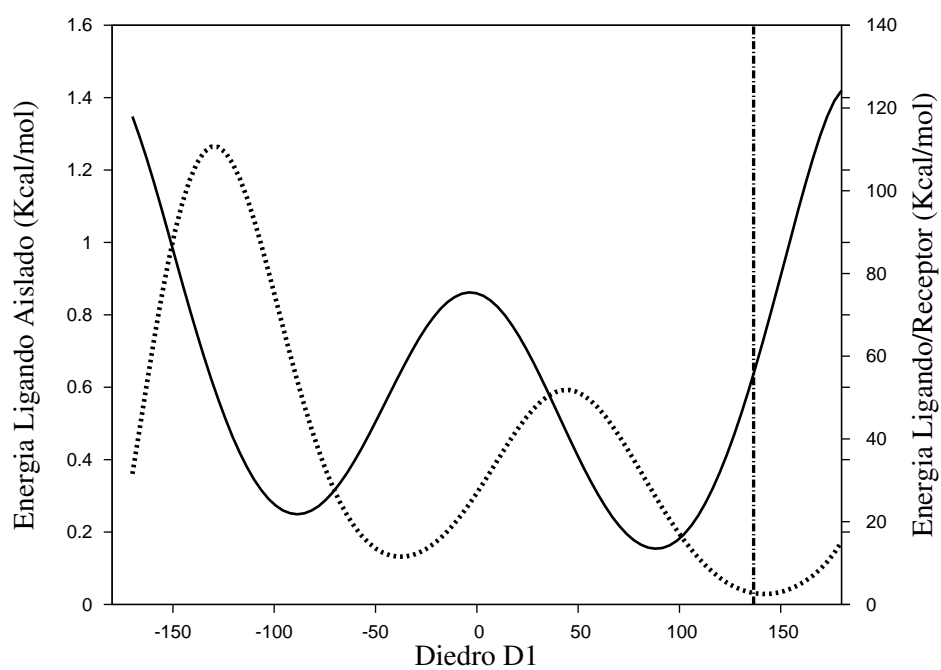


Figura 11.10: Perfil de energía para **FBW** con respecto a la variación del ángulo de torsión D1 (trazo punteado: ligando unido al receptor; trazo continuo: ligando aislado; línea vertical: valor experimental). NOTA: los perfiles fueron superpuestos, pero las escalas de energía no son iguales.

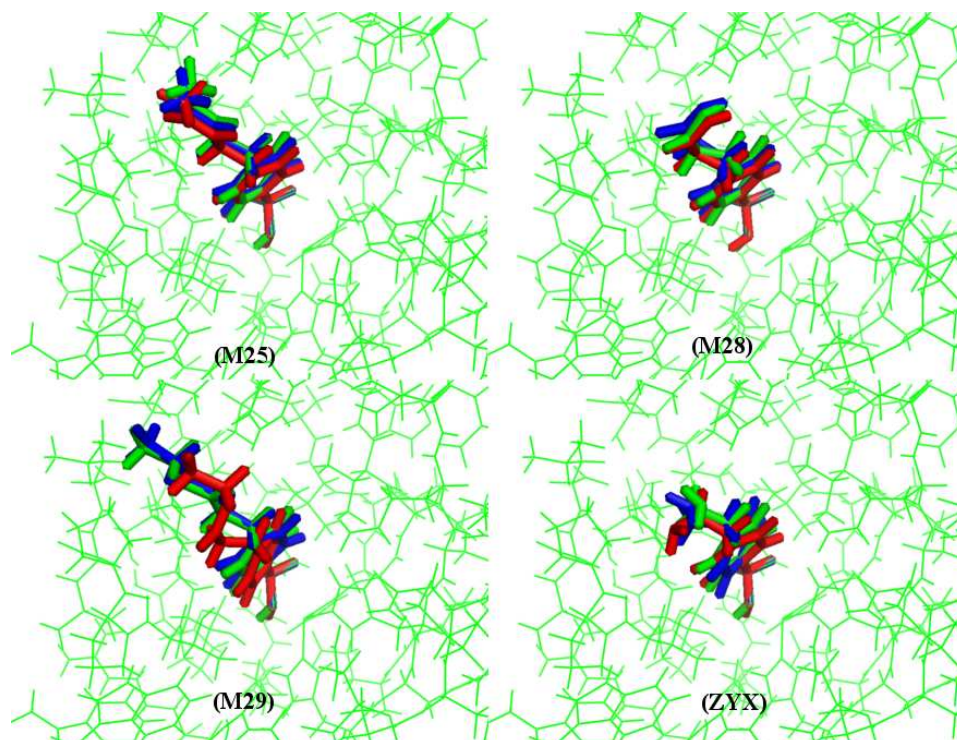


Figura 11.11: Superposición de estructuras: experimental (verde), optimizada a partir de estructura experimental (azul), optimizada luego de realizar una búsqueda conformacional (rojo).

vez, por lo que es dificultoso realizar perfiles de energía que sean de utilidad.

En la Fig. 11.11 se muestran los resultados obtenidos para los ligandos optimizados a partir de la estructura de rayos X y a partir de la estructura más estable generada por GA.

Para **M25**, **M28** y **ZYX** la correspondencia con el resultado experimental es muy buena. En cambio, para **M29**, la estructura de menor RMSD con respecto a la experimental a partir de las conformaciones obtenidas por GA muestra una desviación apreciable. Esto es debido a la deformación de un ángulo diedro que no fue tenido en cuenta en la búsqueda conformacional cuyo valor fijo difiere del experimental.

Siguiendo con esta metodología, la misma fue aplicada a los compuestos **g04** y **g07**. Para estos, se modificaron los siguientes ángulos diedros asignándoles los valores indicados:

- D0 $\tau(\text{N-S1-N1-C1})$: $-150^\circ, -120^\circ, -90^\circ, -60^\circ, -30^\circ, 0^\circ, 30^\circ, 60^\circ, 90^\circ, 120^\circ, 150^\circ, 180^\circ$
- D1 $\tau(\text{S1-N1-C1-O5})$: $-120^\circ, -60^\circ, 0^\circ, 60^\circ, 120^\circ, 180^\circ$
- D2 $\tau(\text{O5-C5-C6-O6})$: $-60^\circ, 90^\circ, 180^\circ$

- D3 $\tau(\text{C5-C6-O6-C6b})$: -120° , 90° , 180°
- D4 $\tau(\text{C5-C4-O4-C4b})$: -90° , 120° , 180°

El número total de conformaciones generadas fue de 1944. Ordenadas según su energía, la conformación hallada más estable para **g04** mostró los siguientes valores de ángulo diedro: D0= 120° , D1= 120° , D2= 180° , D3= 180° , D4= 180° ; mientras que **g07**: D0= 180° , D1= 180° , D2= 180° , D3= 90° , D4= -90° . En la Fig. 11.12 se muestran ambas conformaciones y sus interacciones.

Se buscó correlacionar la actividad de estos ligandos con respecto a la energía de enlace, calculada como la diferencia entre la energía del complejo menos la suma de la energía del entorno proteico libre y el ligando, pero no se obtuvieron buenos resultados. Posiblemente debido a no considerar el término entrópico.

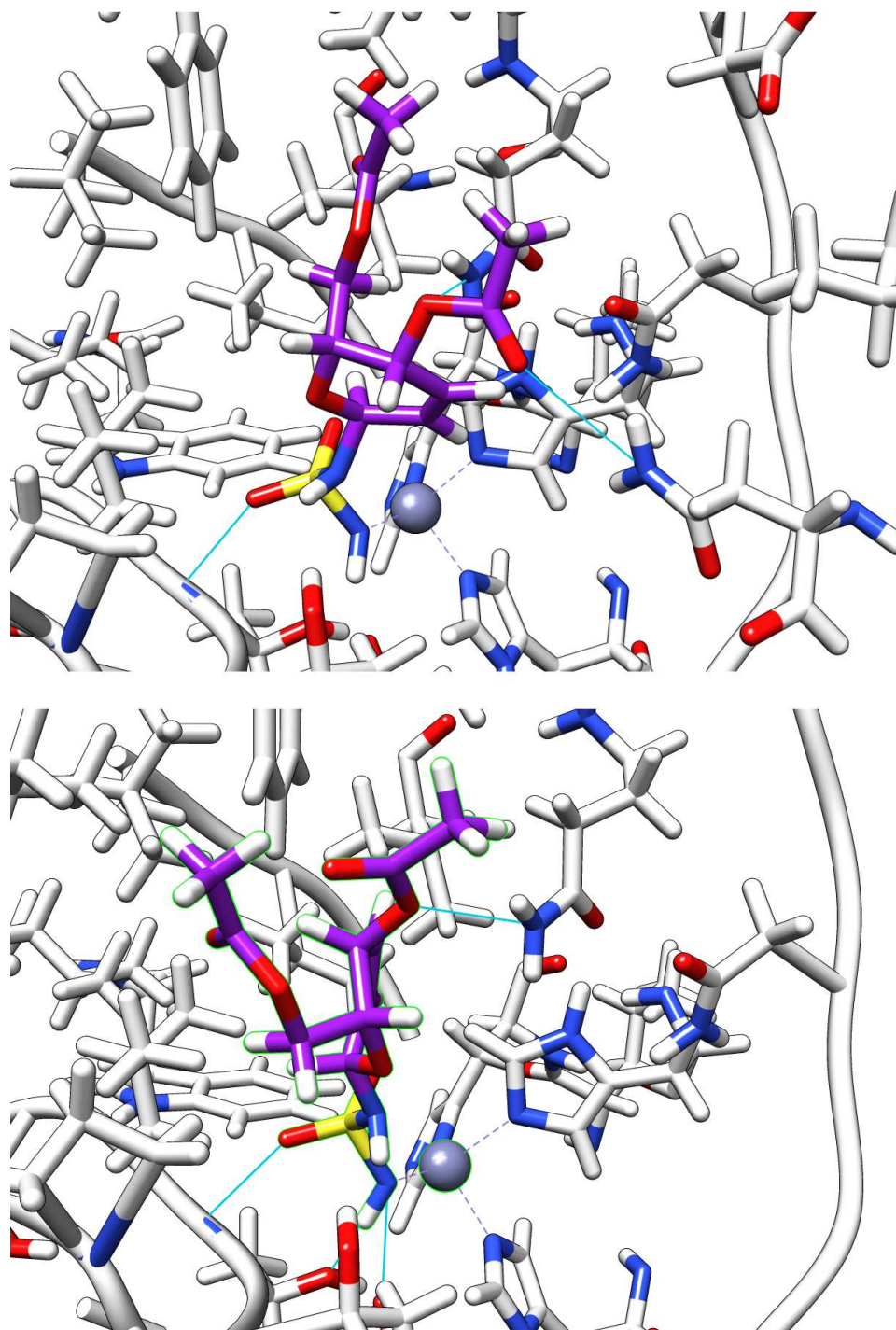


Figura 11.12: Conformaciones de **g04** (arriba) y **g07** (abajo), dentro del fragmento de hCA II, que resultaron más estables.

Parte IV

CONCLUSIONES GENERALES Y PERSPECTIVAS

Una revisión de las conclusiones surgidas de este trabajo y las discusiones planteadas.

Conclusiones Generales

En este trabajo de Tesis se estudio desde el punto de vista computacional una serie de *N*-glicosilsulfonamidas con el fin de analizar propiedades estructurales, espectroscópicas y parámetros de difícil obtención o directamente inaccesibles desde la experiencia.

Se abarcaron dos conjuntos, uno obtenido a partir de la sulfonamidoglicosilación de Ferrier de D-glicales, conjunto **SG** (Fig. 1.6, pág. 7), con tendencia hacia el anómero α , y otro, sintetizado mediante sulfonamidoglicosilación de carbohidratos per-*O*-acetilados, conjunto **SP** (Fig. 1.7, pág. 8), con una marcada estereoselectividad hacia el anómero β . Algunos de estos compuestos fueron ensayados en la inhibición de isozimas de la anhidrasa carbónica humana (Tabla 1.2) y líneas celulares cancerígenas (Tabla 1.3).

Con el objetivo de explorar la riqueza estructural de estos compuestos, posibilidad de formación de anómeros α y β , y variación en la disposición en la estructura del anillo, se ensayaron tres métodos de búsqueda conformacional: fuerza bruta (Sección 4.1, pág. 44), dinámica molecular (Sección 4.2, pág. 45) y algoritmo genético (Sección 4.3, pág. 52). Este último método fue el seleccionado, debido a su buen desempeño con respecto a la velocidad de cálculo y la cantidad de mínimos hallados.

A las características estructurales ya mencionadas, se debe sumar la flexibilidad de los sustituyentes unidos al anillo. Como consecuencia de esto, el número de conformaciones generadas fue relativamente elevado, por lo que fue inevitable la utilización de un método de cálculo, al menos en primera instancia, que no involucre un gran costo computacional.

Con el fin de diseñar un “tamiz” para eliminar estructuras duplicadas y así reducir el número de conformeros a estudiar a medida que se incrementa el nivel de teoría utilizado, se ensayaron diversas metodologías (pág. 59). Por el desempeño fue seleccionada la siguiente:

- Una primera optimización con un método semiempírico. El método elegido fue el PM6, debido a que fue aquel que mantuvo en mayor

medida el orden energético relativo y parámetros geométricos de los diferentes conformeros con respecto a los métodos de DFT. El número de conformeros optimizados en esta etapa fue de más de 2000.

- Luego una optimización con el funcional de DFT BPW91 y la base 6-31++G**. Se seleccionó este funcional debido a que respeta el orden energético relativo obtenido con B3LYP y a su vez, permite utilizar la aproximación de la resolución de la identidad, con lo que se reduce el tiempo de cálculo a aproximadamente la mitad que el funcional híbrido B3LYP. Aproximadamente 1300 fue el número de conformeros optimizados en esta etapa.
- Finalmente, se optimizaron aquellos conformeros que quedaron hasta 2 kcal mol⁻¹ por encima del más estable en el paso anterior, con el nivel de teoría B3LYP/6-31++G**. Se utilizó este funcional debido a que es uno de los más difundidos para el tratamiento de este tipo de moléculas. Alrededor de 250 conformeros fueron optimizados en este paso.

A las conformaciones optimizadas con el funcional B3LYP, luego se les efectuó un análisis vibracional (pág. 60), con el objetivo de conocer sobre qué clase de punto estacionario de la superficie de energía potencial se encontraba el conformero. La mayoría arrojó que eran mínimos, y aquellos que se encontraban en un estado de transición fueron perturbadas para luego reoptimizar. En el caso del compuesto **g07**, se disponía del espectro infrarrojo experimental, por lo que se pudo realizar la comparación y asignación de frecuencias (pág. 64).

Los conformeros de menor energía del conjunto **SG**, mostraron en fase gaseosa variaciones con respecto a la estabilidad relativa entre anómeros (Tablas A.1-A.10). En algunos compuestos del conjunto mencionado, en contraposición a lo observado experimentalmente, el anómero β fue más estable. Sin embargo, la inclusión de efecto solvente de manera implícita produjo cambios, estabilizando el anómero α en todos los casos.

Asimismo, todos los compuestos del conjunto **SG** presentaron conformación oH_5 , a excepción de **g03**, que mostró también conformaciones 5H_O .

Para el conjunto **SP**, el anómero β fue más estable, a excepción de **p11**. Este compuesto, además mostró un anillo en estructura silla 1C_4 , mientras que el resto del conjunto, la forma silla 4C_1 (Tablas A.11-A.22).

Por otro lado, para los compuestos **g07** y **p07** se compararon los conformeros obtenidas mediante cálculo con las respectivas estructuras experimentales logradas mediante difracción de rayos X. En ambos casos, el acuerdo

fue muy bueno. Para el caso de **g07**, la mayor diferencia se produjo en el sustituyente unido al C5. Teniendo en cuenta, que estos cálculos fueron desarrollados en fase gaseosa, esta diferencia puede atribuirse a efectos de empaquetamiento de la red cristalina.

Cálculos de resonancia magnética nuclear fueron aplicados mediante el método GIAO (pág. 77). Las señales para ^{13}C RMN tuvieron una muy buena correlación con respecto a los valores experimentales, mientras que los desplazamientos de ^1H RMN mostraron mayor discrepancia. Esta diferencia es atribuida a la menor escala para las señales de RMN protónico. Además, se observa una fuerte discrepancia entre valores teóricos y experimentales para aquellos hidrógenos enlazados a heteroátomos, debido posiblemente a la participación en interacciones con el solvente. Este efecto probablemente sea corregido si el efecto solvente es tratado de manera explícita.

Mediante la herramienta de orbitales naturales de enlaces NBO (pág. 91) se caracterizaron las interacciones que determinan el anómero más estable, efecto *endo*- y *exo*-anomérico. La mayor estabilidad del α en el conjunto **SG** se puede atribuir a una combinación de ambos efectos (pág. 93).

Por otro lado, en base a estos resultados, no se pudo explicar la selectividad del conjunto **SP** hacia el anómero β . Se atribuye esta tendencia a interacciones estéricas entre los hidrógenos por debajo del anillo producidas solo en el anómero α (pág. 100).

Herramientas basadas en la teoría de Átomos en Moléculas AIM (pág. 103) fueron empleadas con éxito para analizar y caracterizar las interacciones del tipo puente de hidrógeno intramoleculares. También se pudo correlacionar este tipo de interacciones con respecto a la estabilidad de los conformeros en distintas fases (pág. 113).

Se realizaron simulaciones de dinámica molecular con campo de fuerza semiempírico, con el fin de obtener propiedades estructurales dinámicas (pág. 125). Mediante histogramas de frecuencia, se estudiaron los valores de los ángulos diedros seleccionados (pág. 129). Asimismo, según el sistema de Cremer y Pople (pág. 125), se asignaron las conformaciones de los anillos a lo largo de las trayectorias. A partir de los parámetros obtenidos (ϕ , θ y Q) se caracterizaron los diferentes compuestos en función de la frecuencia de ocurrencia de estructuras (pág. 146) y los diagramas de esfera (pág. 143). Estos últimos permiten obtener de manera rápida una descripción de la movilidad del anillo. Además, en estos diagramas se superpusieron los parámetros de Pople y Cremer correspondientes a los conformeros obtenidos con DFT. Se encontró una concordancia importante entre ambas metodologías para el conjunto **SG**, no así para el conjunto **SP**.

También se halló una correlación lineal entre la discrepancia de los espectros de resonancia magnética nuclear protónicos, calculados con respecto a los experimentales, y la movilidad del anillo. Esta correlación fue mejor para el conjunto **SG**.

Asimismo, a partir de las trayectorias de dinámica molecular, se calcularon descriptores moleculares, como el volumen de Van der Waals y áreas de proyección (pág. 153). Se buscó una conexión entre dichos parámetros y las diferentes actividades presentadas por los compuestos estudiados. Debido al número reducido de datos correlacionados, se puede inferir que estas correlaciones no tienen el peso estadístico suficiente. Sin embargo, estos parámetros geométricos, junto a la clasificación de Cremer y Pople para el anillo, permiten caracterizar de forma integral la estructura de estos compuestos.

Utilizando el método de búsqueda conformacional de fuerza bruta, se inició el desarrollo de una metodología que permita tratar sistemas relativamente grandes pero incluyendo efectos cuánticos (Sección 11.3, pág. 166). Para ello, se seleccionó un fragmento del sitio activo de la proteína de interés, la anhidrasa carbónica humana II. Mediante el método semiempírico PM6 y la aproximación MOZYME se calcularon las energías de las distintas poses de los ligandos, dentro del sitio activo de la hCA II, obtenidas mediante fuerza bruta. La utilización de métodos semiempíricos tiene la ventaja, a diferencia de los métodos clásicos, de ser generales e independientes de los sistemas calculados. De los cálculos para un conjunto de bencensulfonamidas, se halló una buena correlación entre las conformaciones de los ligandos que presentaron menor energía dentro del fragmento de hCA II y las estructuras experimentales de los distintos complejos obtenidas por difracción de rayos X (pág. 168). Para los compuestos **g04** y **g07**, se aplicó esta metodología para obtener las conformaciones más estables del ligando dentro del sitio activo (pág. 174).

Debido a que no se pudo correlacionar las entalpías de enlace de los ligandos con las actividades experimentales, queda planteada la posibilidad de incorporar efectos entrópicos.

Por otro lado, es necesario mejorar el método de fuerza bruta para generar las poses de los ligandos, de manera de hacerla más “racional”, sobre todo destinado a compuestos con un elevado número de ángulos diedros con posibilidad de rotación. Asimismo, sería deseable introducir cambios conformacionales en el receptor, manteniendo el tiempo de cálculo dentro de valores razonables.

En síntesis, en el presente trabajo se estudió desde el punto de vista computacional, utilizando métodos semiempíricos y herramientas de la

teoría del funcional de la densidad, propiedades de una familia de *N*-glicosil-sulfonamidas. La metodología propuesta mostró un buen desempeño para el cálculo de propiedades estructurales y espectroscópicas. Asimismo, permitió establecer algunos factores que afectan estas propiedades, siendo estos de difícil análisis desde el campo de la experiencia. Por otro lado, se inició un estudio preliminar para intentar comprender la actividad presentada por estos compuestos a través de dos técnicas, correlación de descriptores moleculares y acoplamiento molecular. La correlación con los descriptores no fue buena, por lo que queda pendiente buscar mejores descriptores y/o aumentar la cantidad de valores a correlacionar. Por su parte, el acoplamiento mediante fuerza bruta arrojó buenos resultados para predecir las conformaciones de bencensulfonamidas unidas al sitio activo de la anhidrasa carbónica humana II. Sin embargo, se debe profundizar en la correlación con la actividad y la aplicación de esta metodología a moléculas de mayor tamaño.

Parte V

APENDICES

Apéndice A

Parámetros geométricos y energías libres

Aquí se muestran algunos parámetros geométricos correspondientes a los conformeros más estables de los conjuntos **SG** y **SP**. Asimismo, las correspondientes diferencias de energía libre. En algunos casos, también se muestran los resultados al incluir el efecto solvente de manera implícita. Para nombrar a los conformeros se le adicionó una letra minúscula a su estructura en función del orden energético. Así, por ejemplo, si un compuesto presentó dos conformeros β cuyos anillos poseen conformación 4C_1 , se los llamará $\beta^4C_1.a$ y $\beta^4C_1.b$, donde el primero es el más estable.

Tabla A.1: Ángulos diedros (τ , en grados) seleccionados para los conformeros más estables obtenidos en fase gaseosa de **g01**. Además, se incluye un ángulo (θ , en grados) y dos distancias de enlaces (d en Å) del carbono anomérico C1. También la energía libre de Gibbs, en kcal mol⁻¹, y el porcentaje de contribución según Maxwell-Boltzmann.

	$\beta^{OH_5.a}$	$\beta^{OH_5.b}$	$\beta^{OH_5.c}$	$\beta^{OH_5.d}$	$\beta^{OH_5.e}$	$\beta^{OH_5.f}$	$\beta^{OH_5.g}$	$\beta^{OH_5.h}$	$\alpha^{OH_5.a}$	$\alpha^{OH_5.b}$
ΔG	0.00	1.34	1.35	1.38	1.47	1.96	2.54	2.64	3.39	3.57
%	68.64	7.18	7.06	6.74	5.73	2.51	0.95	0.80	0.23	0.17
$\tau(\text{C1-O5-C5-C4})$	64.96	65.14	65.06	65.09	65.66	65.22	66.18	65.81	62.14	63.05
$\tau(\text{C4-C5-C6-O6})$	-60.91	-158.54	-56.09	-55.97	-159.53	-61.12	-165.13	-51.12	-163.87	-172.33
$\tau(\text{O5-C5-C6-O6})$	176.51	78.68	-178.51	-178.39	77.64	176.24	72.13	-173.18	72.69	64.46
$\tau(\text{N1-C1-C2-C3})$	134.67	133.69	135.62	135.58	135.05	136.21	136.04	135.24	-118.70	-115.54
$\tau(\text{N1-C1-O5-C5})$	-168.21	-167.31	-169.18	-169.13	-168.80	-169.74	-169.84	-169.12	81.99	78.36
$\tau(\text{C2-C1-N1-S1})$	156.68	157.49	154.59	154.58	158.61	161.40	160.56	161.64	-166.87	-169.73
$\tau(\text{O5-C1-N1-S1})$	-80.67	-80.06	-82.89	-82.90	-78.93	-76.33	-76.90	-76.35	66.75	64.49
$\tau(\text{O5-C1-C2-C3})$	13.25	12.33	14.27	14.22	13.46	15.31	14.15	14.55	9.08	11.89
$\tau(\text{C1-C2-C3-C4})$	1.51	2.53	1.38	1.41	2.30	0.82	2.24	1.29	3.09	2.46
$\tau(\text{C5-O5-C1-C2})$	-46.68	-46.40	-47.62	-47.58	-47.63	-48.49	-48.45	-48.22	-42.25	-45.08
$\tau(\text{C2-C3-C4-C5})$	14.48	14.12	13.75	13.78	13.58	13.62	13.24	13.97	15.03	13.69
$\tau(\text{C3-C4-C5-O5})$	-45.97	-46.16	-45.25	-45.32	-45.77	-44.88	-45.68	-45.67	-45.54	-44.39
$\tau(\text{C1-N1-S1-R})$	73.88	77.78	72.83	73.20	81.24	-138.55	84.79	-135.28	147.41	146.47
$\theta(\text{O5-C1-N1})$	109.47	109.77	109.41	109.44	109.92	109.11	110.17	109.11	114.76	114.95
$d(\text{O5-C1})$	1.4324	1.4310	1.4327	1.4327	1.4315	1.4281	1.4320	1.4279	1.4173	1.4169
$d(\text{C1-N1})$	1.4401	1.4405	1.4400	1.4398	1.4399	1.4474	1.4399	1.4476	1.4691	1.4700

Tabla A.2: Ángulos diedros (τ , en grados) seleccionados para los conformeros más estables obtenidos en fase gaseosa de **g02**. Además, se incluye un ángulo (θ , en grados) y dos distancias de enlaces (d en Å) del carbono anomérico C1. También la energía libre de Gibbs, en kcal mol⁻¹, y el porcentaje de contribución según Maxwell-Boltzmann.

	$\alpha^{OH_5.a}$	$\beta^{OH_5.a}$	$\beta^{OH_5.b}$	$\alpha^{OH_5.b}$	$\beta^{OH_5.c}$	$\alpha^{OH_5.c}$	$\beta^{OH_5.d}$	$\beta^{OH_5.e}$	$\beta^{OH_5.f}$
ΔG	0.00	0.15	0.82	1.02	1.43	1.62	1.68	1.84	2.39
%	40.36	31.17	10.11	7.20	3.64	2.62	2.38	1.81	0.71
$\tau(\text{C1-O5-C5-C4})$	63.78	65.89	65.52	61.28	65.27	62.74	65.94	65.84	65.06
$\tau(\text{C4-C5-C6-O6})$	-58.79	-158.89	-61.38	-164.16	-61.01	-63.14	-170.89	-51.42	-62.60
$\tau(\text{O5-C5-C6-O6})$	178.56	78.02	176.05	72.91	176.43	174.06	66.31	-173.35	174.70
$\tau(\text{N1-C1-C2-C3})$	-110.18	135.00	135.66	-118.41	135.06	-111.18	137.19	134.10	136.46
$\tau(\text{N1-C1-O5-C5})$	76.12	-169.08	-169.81	83.20	-169.15	77.45	-171.59	-168.47	-170.49
$\tau(\text{C2-C1-N1-S1})$	-141.56	165.19	159.55	-154.53	158.75	-139.93	158.84	159.82	159.65
$\tau(\text{O5-C1-N1-S1})$	93.91	-72.39	-78.33	78.63	-79.18	95.14	-79.23	-78.32	-78.42
$\tau(\text{O5-C1-C2-C3})$	13.97	13.39	15.13	9.48	14.70	13.17	16.71	13.88	16.09
$\tau(\text{C1-C2-C3-C4})$	1.59	2.48	1.03	2.52	0.98	2.17	1.14	1.47	1.13
$\tau(\text{C5-O5-C1-C2})$	-46.93	-47.76	-48.56	-41.91	-48.00	-45.97	-50.35	-47.72	-49.35
$\tau(\text{C2-C3-C4-C5})$	13.38	13.44	13.64	15.19	14.01	12.85	12.25	14.37	12.32
$\tau(\text{C3-C4-C5-O5})$	-44.28	-45.82	-45.10	-45.22	-45.30	-43.52	-43.95	-46.10	-43.59
$\tau(\text{C1-N1-S1-R})$	-93.16	78.43	-126.97	-74.64	-124.79	-93.25	-127.09	-127.57	-128.73
$\theta(\text{O5-C1-N1})$	111.42	109.90	108.70	114.29	108.56	111.33	108.73	108.65	108.63
$d(\text{O5-C1})$	1.4231	1.4347	1.4263	1.4282	1.4262	1.4210	1.4240	1.4260	1.4262
$d(\text{C1-N1})$	1.4634	1.4394	1.4494	1.4532	1.4498	1.4670	1.4506	1.4503	1.4497

Tabla A.3: Ángulos diedros (τ , en grados) seleccionados para los conformeros más estables obtenidos en fase gaseosa de **g03**. Además, se incluye un ángulo (θ , en grados) y dos distancias de enlaces (d en Å) del carbono anomérico C1. También la energía libre de Gibbs, en kcal mol⁻¹, y el porcentaje de contribución según Maxwell-Boltzmann.

	$\beta^O H_5.a$	$\alpha^5 H_O.a$	$\alpha^5 H_O.b$	$\alpha^5 H_O.c$	$\beta^O H_5.b$
ΔG	0.00	3.22	3.54	3.69	4.17
%	99.00	0.40	0.30	0.20	0.10
$\tau(C1-O5-C5-C4)$	64.50	-62.99	-65.09	-65.06	65.04
$\tau(C4-C5-C6-O6)$	-60.54	-172.95	176.93	177.04	-61.95
$\tau(O5-C5-C6-O6)$	176.57	64.08	54.56	54.66	175.22
$\tau(N1-C1-C2-C3)$	136.05	-130.06	-134.64	-134.58	138.12
$\tau(N1-C1-O5-C5)$	-169.32	163.51	169.62	169.54	-171.54
$\tau(C2-C1-N1-S1)$	148.04	-146.97	-150.74	-150.69	154.90
$\tau(O5-C1-N1-S1)$	-88.73	89.23	85.94	85.99	-82.21
$\tau(O5-C1-C2-C3)$	14.08	-8.16	-12.64	-12.59	16.29
$\tau(C1-C2-C3-C4)$	0.13	1.97	1.99	1.99	0.16
$\tau(C5-O5-C1-C2)$	-46.51	40.63	46.27	46.20	-48.98
$\tau(C2-C3-C4-C5)$	15.36	-23.85	-20.31	-20.35	13.43
$\tau(C3-C4-C5-O5)$	-46.06	51.51	48.67	48.69	-44.37
$\tau(C1-N1-S1-R)$	83.41	-85.28	-87.62	-87.59	-141.82
$\theta(O5-C1-N1)$	109.30	108.93	109.06	109.05	109.40
$d(O5-C1)$	1.4347	1.4381	1.4368	1.4368	1.4309
$d(C1-N1)$	1.4465	1.4492	1.4470	1.4471	1.4504

Tabla A.4: Ángulos diedros (τ , en grados) seleccionados para los conformeros más estables obtenidos en fase gaseosa de **g04**. Además, se incluye un ángulo (θ , en grados) y dos distancias de enlaces (d en Å) del carbono anomérico C1. También la energía libre de Gibbs, en kcal mol⁻¹, y el porcentaje de contribución según Maxwell-Boltzmann. Entre () los valores optimizados en acetonitrilo.

	$\beta^{OH_5.a}$	$\beta^{OH_5.b}$	$\alpha^{OH_5.a}$	$\alpha^{OH_5.b}$
ΔG	0.00 (0.53)	1.11 (0.03)	1.78 (1.33)	2.17 (0.00)
%	81.40 (16.65)	12.44 (38.59)	4.06 (4.32)	2.10 (40.44)
$\tau(\text{C1-O5-C5-C4})$	66.45 (65.14)	66.01 (65.60)	60.85 (59.97)	60.33 (58.98)
$\tau(\text{C4-C5-C6-O6})$	-162.04 (-161.38)	-174.14 (-172.23)	-165.65 (-168.73)	-168.12 (-168.87)
$\tau(\text{O5-C5-C6-O6})$	75.1 (76.16)	63.29 (65.52)	71.49 (68.59)	69.07 (68.53)
$\tau(\text{N1-C1-C2-C3})$	135.91 (134.63)	138.11 (136.72)	-120.13 (-120.15)	-119.29 (-120.13)
$\tau(\text{N1-C1-O5-C5})$	-170.89 (-168.81)	-172.64 (-170.79)	84.79 (85.27)	84.42 (85.61)
$\tau(\text{C2-C1-N1-S1})$	176.19 (174.55)	170.45 (173.00)	-168.42 (-169.75)	-170.16 (-172.16)
$\tau(\text{O5-C1-N1-S1})$	-61.78 (-63.28)	-67.12 (-64.65)	64.65 (63.20)	62.94 (60.58)
$\tau(\text{O5-C1-C2-C3})$	14.94 (14.27)	16.68 (15.86)	7.49 (7.28)	8.59 (7.76)
$\tau(\text{C1-C2-C3-C4})$	1.81 (1.36)	1.10 (1.09)	3.33 (3.39)	2.52 (2.78)
$\tau(\text{C5-O5-C1-C2})$	-49.43 (-47.97)	-50.48 (-49.53)	-40.19 (-39.65)	-40.65 (-39.40)
$\tau(\text{C2-C3-C4-C5})$	13.00 (14.03)	12.34 (13.22)	15.84 (15.72)	15.58 (15.65)
$\tau(\text{C3-C4-C5-O5})$	-45.06 (-45.27)	-44.07 (-44.70)	-45.97 (-45.36)	-45.07 (-44.52)
$\tau(\text{C1-N1-S1-R})$	84.86 (81.02)	68.2 (68.76)	-76.5 (-77.84)	-69.59 (-72.26)
$\theta(\text{O5-C1-N1})$	109.20 (108.65)	109.28 (109.02)	113.97 (113.67)	114.26 (114.14)
$d(\text{O5-C1})$	1.4307 (1.4260)	1.4368 (1.4280)	1.4275 (1.4302)	1.4319 (1.4340)
$d(\text{C1-N1})$	1.4442 (1.4518)	1.4421 (1.4506)	1.4620 (1.4679)	1.4565 (1.4663)

Tabla A.5: Ángulos diedros (τ , en grados) seleccionados para los conformeros más estables obtenidos en fase gaseosa de **g05**. Además, se incluye un ángulo (θ , en grados) y dos distancias de enlaces (d en Å) del carbono anomérico C1. También la energía libre de Gibbs, en kcal mol⁻¹, y el porcentaje de contribución según Maxwell-Boltzmann.

	$\alpha^{OH_5.a}$	$\beta^{OH_5.a}$	$\beta^{OH_5.b}$	$\alpha^{OH_5.b}$	$\alpha^{OH_5.c}$	$\alpha^{OH_5.d}$	$\alpha^{OH_5.e}$
ΔG_{vacio}	0.00	0.18	0.40	0.98	1.01	1.10	1.17
%	32.88	24.32	16.72	6.26	5.95	5.14	4.55
$\tau(C1-O5-C5-C4)$	64.46	67.64	66.24	64.24	64.23	63.99	65.01
$\tau(C4-C5-C6-O6)$	54.53	-167.82	54.38	-166.00	-166.01	54.83	-164.39
$\tau(O5-C5-C6-O6)$	-67.48	72.66	-67.21	74.07	74.07	-66.99	75.89
$\tau(N1-C1-C2-C3)$	-116.78	134.66	133.55	-119.16	-119.13	-116.64	-113.00
$\tau(N1-C1-O5-C5)$	79.43	-170.85	-168.88	80.97	80.96	78.94	77.03
$\tau(C2-C1-N1-S1)$	-161.37	162.85	157.74	-165.55	-165.52	-172.88	-133.06
$\tau(O5-C1-N1-S1)$	72.77	-75.42	-79.84	68.54	68.56	61.47	101.92
$\tau(O5-C1-C2-C3)$	10.57	14.00	12.28	8.37	8.40	10.46	12.38
$\tau(C1-C2-C3-C4)$	1.07	1.71	1.43	2.36	2.33	1.08	1.03
$\tau(C5-O5-C1-C2)$	-44.58	-49.81	-47.22	-43.02	-43.03	-44.36	-46.65
$\tau(C2-C3-C4-C5)$	17.63	14.77	16.16	17.81	17.81	17.56	16.32
$\tau(C3-C4-C5-O5)$	-47.86	-46.75	-47.46	-48.28	-48.27	-47.44	-46.79
$\tau(C1-N1-S1-R)$	-75.66	-140.89	70.75	139.25	139.15	148.63	-99.07
$\theta(O5-C1-N1)$	114.54	109.13	109.32	114.75	114.76	114.65	112.50
$d(O5-C1)$	1.4295	1.4284	1.4342	1.4228	1.4228	1.4227	1.4241
$d(C1-N1)$	1.4540	1.4479	1.4404	1.4643	1.4643	1.4676	1.4596

Tabla A.6: Ángulos diedros (τ , en grados) seleccionados para los conformeros más estables obtenidos en fase gaseosa de **g06**. Además, se incluye un ángulo (θ , en grados) y dos distancias de enlaces (d en Å) del carbono anomérico C1. También la energía libre de Gibbs, en kcal mol⁻¹, y el porcentaje de contribución según Maxwell-Boltzmann. Entre () los valores optimizados en acetonitrilo.

	$\alpha^{OH_5.a}$	$\beta^{OH_5.a}$	$\beta^{OH_5.b}$	$\beta^{OH_5.c}$	$\beta^{OH_5.d}$	$\alpha^{OH_5.b}$
ΔG	0.00 (0.00)	0.34 (0.61)	0.58 (1.05)	1.15 (1.50)	1.50 (1.20)	2.07 (3.24)
%	45.59 (57.34)	25.69 (20.5)	17.14 (9.76)	6.56 (4.57)	3.63 (7.58)	1.39 (0.24)
$\tau(\text{C1-O5-C5-C4})$	64.94 (63.14)	66.85 (67.01)	67.59 (67.01)	67.69 (67.24)	67.46 (67.00)	63.23 (64.21)
$\tau(\text{C4-C5-C6-O6})$	54.56 (56.85)	55.37 (56.95)	55.42 (56.91)	-162.69 (-169.10)	-167.72 (-169.05)	-162.29 (-171.75)
$\tau(\text{O5-C5-C6-O6})$	-67.20 (-64.69)	-66.38 (-64.57)	-65.85 (-64.60)	77.54 (71.37)	72.74 (71.40)	77.59 (68.92)
$\tau(\text{N1-C1-C2-C3})$	-112.08 (-119.91)	133.55 (134.61)	135.03 (134.60)	132.66 (135.23)	134.18 (134.42)	-111.54 (-114.00)
$\tau(\text{N1-C1-O5-C5})$	77.08 (83.11)	-169.01 (-170.01)	-171.04 (-170.02)	-168.88 (-171.05)	-170.65 (-170.23)	77.10 (78.22)
$\tau(\text{C2-C1-N1-S1})$	-139.17 (-160.60)	160.56 (162.42)	161.81 (162.42)	164.04 (164.04)	159.4 (163.77)	-139.17 (-137.58)
$\tau(\text{O5-C1-N1-S1})$	96.16 (72.97)	-76.93 (-75.12)	-75.73 (-75.12)	-73.89 (-73.78)	-79.04 (-74.31)	96.03 (97.17)
$\tau(\text{O5-C1-C2-C3})$	12.00 (7.48)	12.09 (13.36)	13.28 (13.36)	11.31 (14.16)	13.96 (13.79)	12.91 (11.36)
$\tau(\text{C1-C2-C3-C4})$	0.78 (1.77)	1.69 (1.27)	1.52 (1.27)	2.79 (1.61)	1.72 (1.62)	0.77 (1.43)
$\tau(\text{C5-O5-C1-C2})$	-46.01 (-41.30)	-47.37 (-48.57)	-48.93 (-48.57)	-47.65 (-49.70)	-49.67 (-49.20)	-46.16 (-45.51)
$\tau(\text{C2-C3-C4-C5})$	17.15 (19.26)	16.39 (15.97)	15.70 (15.97)	15.84 (14.76)	14.73 (14.94)	15.39 (16.50)
$\tau(\text{C3-C4-C5-O5})$	-47.63 (-49.09)	-48.27 (-47.65)	-47.75 (-47.65)	-48.44 (-46.64)	-46.61 (-46.70)	-44.89 (-46.73)
$\tau(\text{C1-N1-S1-R})$	-93.22 (-73.11)	72.41 (72.36)	74.02 (72.33)	77.00 (71.42)	-129.64 (-136.27)	-93.98 (-96.88)
$\theta(\text{O5-C1-N1})$	111.24 (114.15)	109.52 (109.37)	109.7 (109.36)	109.76 (109.30)	108.68 (109.02)	111.59 (112.36)
$d(\text{O5-C1})$	1.4241 (1.4301)	1.4394 (1.4354)	1.4397 (1.4355)	1.4383 (1.4347)	1.4271 (1.4338)	1.4229 (1.4266)
$d(\text{C1-N1})$	1.4663 (1.4607)	1.4383 (1.4457)	1.4366 (1.4457)	1.4380 (1.4459)	1.4498 (1.4472)	1.4656 (1.4615)

Tabla A.7: Ángulos diedros (τ , en grados) seleccionados para los conformeros más estables obtenidos en fase gaseosa de **g07**. Además, se incluye un ángulo (θ , en grados) y dos distancias de enlaces (d en Å) del carbono anomérico C1. También la energía libre de Gibbs, en kcal mol⁻¹, y el porcentaje de contribución según Maxwell-Boltzmann. Entre () los valores optimizados en acetonitrilo.

	$\beta^{OH_5.a}$	$\alpha^{OH_5.a}$	$\alpha^{OH_5.b}$	$\alpha^{OH_5.c}$	$\alpha^{OH_5.d}$	Exp. ³⁵
ΔG	0.00 (1.52)	0.88 (4.27)	0.97 (1.84)	1.07 (0.74)	1.73 (0.00)	
%	60.98 (5.45)	13.74 (0.05)	11.94 (3.18)	10.05 (20.46)	3.29 (70.85)	
$\tau(\text{C1-O5-C5-C4})$	68.69 (67.45)	66.41 (65.74)	61.96 (62.62)	63.23 (62.99)	62.26 (63.79)	63.64
$\tau(\text{C4-C5-C6-O6})$	-166.71 (-164.80)	71.47 (70.57)	-172.49 (-172.43)	-172.19 (-174.32)	-166.08 (-171.97)	68.08
$\tau(\text{O5-C5-C6-O6})$	73.78 (76.13)	-49.32 (-49.98)	67.63 (68.22)	67.79 (66.56)	73.71 (69.11)	-55.31
$\tau(\text{N1-C1-C2-C3})$	133.76 (132.50)	-122.08 (-122.79)	-118.15 (-119.36)	-118.15 (-118.15)	-119.65 (-120.46)	-112.64
$\tau(\text{N1-C1-O5-C5})$	-170.87 (-168.68)	83.74 (84.75)	81.91 (82.75)	81.56 (81.42)	83.32 (83.14)	77.49
$\tau(\text{C2-C1-N1-S1})$	176.88 (175.44)	-172.98 (-172.56)	-172.44 (-170.45)	-172.41 (-175.74)	-169.11 (-166.20)	-166.67
$\tau(\text{O5-C1-N1-S1})$	-61.42 (-62.85)	60.89 (61.27)	61.39 (63.32)	61.49 (58.16)	64.46 (67.48)	67.61
$\tau(\text{O5-C1-C2-C3})$	12.90 (12.37)	4.88 (3.59)	9.13 (7.46)	9.18 (8.82)	7.69 (6.44)	13.46
$\tau(\text{C1-C2-C3-C4})$	1.69 (1.40)	3.82 (4.14)	1.50 (2.43)	1.74 (1.96)	2.29 (2.96)	2.95
$\tau(\text{C5-O5-C1-C2})$	-49.47 (-48.15)	-41.46 (-40.04)	-42.27 (-41.42)	-43.00 (-42.72)	-41.34 (-41.31)	-47.13
$\tau(\text{C2-C3-C4-C5})$	16.12 (16.85)	20.05 (20.77)	17.33 (18.17)	17.45 (17.66)	17.76 (18.99)	12.38
$\tau(\text{C3-C4-C5-O5})$	-48.18 (-48.43)	-52.17 (-52.75)	-46.47 (-48.04)	-47.35 (-47.45)	-47.31 (-49.57)	-44.04
$\tau(\text{C1-N1-S1-R})$	86.02 (80.71)	-74.44 (-74.09)	-80.88 (-80.16)	-70.62 (-74.73)	-77.97 (-77.13)	-71.26
$\theta(\text{O5-C1-N1})$	109.23 (108.70)	113.33 (112.74)	114.24 (113.62)	114.14 (113.87)	113.97 (113.55)	112.67
$d(\text{O5-C1})$	1.4325 (1.4346)	1.4315 (1.4286)	1.4320 (1.4320)	1.4370 (1.4335)	1.4306 (1.4307)	1.4360
$d(\text{C1-N1})$	1.4436 (1.4511)	1.4566 (1.4660)	1.4589 (1.4649)	1.4542 (1.4642)	1.4596 (1.4635)	1.4631

Tabla A.8: Ángulos diedros (τ , en grados) seleccionados para los conformeros más estables obtenidos en fase gaseosa de **g08**. Además, se incluye un ángulo (θ , en grados) y dos distancias de enlaces (d en Å) del carbono anomérico C1. También la energía libre de Gibbs, en kcal mol⁻¹, y el porcentaje de contribución según Maxwell-Boltzmann.

	$\alpha^{O_{H_5.a}}$	$\alpha^{O_{H_5.b}}$	$\alpha^{O_{H_5.c}}$	$\alpha^{O_{H_5.d}}$	$\beta^{O_{H_5.a}}$	$\alpha^{O_{H_5.e}}$
ΔG	0.00	0.40	0.72	1.05	1.99	2.43
%	49.21	25.11	14.73	8.41	1.73	0.82
$\tau(\text{C1-O5-C5-C4})$	66.40	66.97	65.65	65.34	67.83	68.13
$\tau(\text{C4-C5-C6-O6})$	-164.18	58.51	-161.57	54.91	-170.35	-170.32
$\tau(\text{O5-C5-C6-O6})$	76.27	-62.28	78.55	-66.57	69.78	69.98
$\tau(\text{N1-C1-C2-C3})$	-113.26	-110.86	-112.78	-118.43	139.42	-107.43
$\tau(\text{N1-C1-O5-C5})$	75.96	73.92	75.90	78.98	-174.74	69.54
$\tau(\text{C2-C1-N1-S1})$	-134.44	-148.24	-135.77	-172.83	161.43	-151.42
$\tau(\text{O5-C1-N1-S1})$	101.63	88.53	100.38	62.44	-77.66	86.40
$\tau(\text{O5-C1-C2-C3})$	12.10	12.32	12.49	9.05	18.10	16.42
$\tau(\text{C1-C2-C3-C4})$	3.16	2.61	2.86	2.97	-0.49	2.57
$\tau(\text{C5-O5-C1-C2})$	-47.94	-48.32	-47.80	-44.46	-52.69	-52.75
$\tau(\text{C2-C3-C4-C5})$	13.99	15.22	13.65	16.65	13.55	11.30
$\tau(\text{C3-C4-C5-O5})$	-45.99	-47.37	-45.07	-47.85	-44.29	-43.60
$\tau(\text{C1-N1-S1-R})$	-102.24	-99.05	-105.79	144.32	-134.32	65.65
$\theta(\text{O5-C1-N1})$	112.84	111.13	112.86	115.45	109.88	112.39
$d(\text{O5-C1})$	1.4216	1.4150	1.4209	1.4212	1.4249	1.4127
$d(\text{C1-N1})$	1.4571	1.4650	1.4580	1.4584	1.4382	1.4614

Tabla A.9: Ángulos diedros (τ , en grados) seleccionados para los conformeros más estables obtenidos en fase gaseosa de **g09**. Además, se incluye un ángulo (θ , en grados) y dos distancias de enlaces (d en Å) del carbono anomérico C1. También la energía libre de Gibbs, en kcal mol⁻¹, y el porcentaje de contribución según Maxwell-Boltzmann.

	$\alpha^{OH_5.a}$	$\beta^{OH_5.a}$	$\alpha^{OH_5.b}$	$\beta^{OH_5.b}$	$\beta^{OH_5.c}$	$\beta^{OH_5.d}$	$\beta^{OH_5.e}$
ΔG	0.00	0.41	0.79	1.28	1.43	1.92	2.43
%	49.48	24.59	12.96	5.73	4.47	1.96	0.82
$\tau(\text{C1-O5-C5-C4})$	66.00	67.78	66.69	69.00	68.82	69.54	68.88
$\tau(\text{C4-C5-C6-O6})$	-166.68	-170.65	-70.03	-162.03	55.36	-167.11	-172.68
$\tau(\text{O5-C5-C6-O6})$	73.62	69.49	170.94	78.16	-66.34	73.32	67.57
$\tau(\text{N1-C1-C2-C3})$	-113.20	139.40	-108.29	136.06	138.69	138.33	140.11
$\tau(\text{N1-C1-O5-C5})$	76.24	-174.97	71.44	-172.38	-175.61	-175.94	-177.28
$\tau(\text{C2-C1-N1-S1})$	-131.23	160.89	-146.93	165.56	157.67	157.49	157.28
$\tau(\text{O5-C1-N1-S1})$	104.93	-77.74	90.51	-73.31	-82.45	-83.06	-83.13
$\tau(\text{O5-C1-C2-C3})$	11.97	17.52	15.37	14.35	18.73	18.54	20.21
$\tau(\text{C1-C2-C3-C4})$	3.23	-0.43	3.04	0.83	0.44	1.31	0.53
$\tau(\text{C5-O5-C1-C2})$	-47.61	-52.16	-51.38	-50.20	-54.20	-54.85	-55.83
$\tau(\text{C2-C3-C4-C5})$	13.81	13.99	11.10	15.83	12.05	11.26	10.42
$\tau(\text{C3-C4-C5-O5})$	-45.66	-44.79	-43.12	-47.77	-43.81	-43.62	-42.10
$\tau(\text{C1-N1-S1-R})$	-107.56	76.97	-96.48	82.65	-110.47	-110.62	-111.09
$\theta(\text{O5-C1-N1})$	112.66	110.06	111.76	110.22	108.90	109.02	108.94
$d(\text{O5-C1})$	1.4225	1.4339	1.4252	1.4351	1.4265	1.4260	1.4248
$d(\text{C1-N1})$	1.4599	1.4312	1.4560	1.4312	1.4427	1.4425	1.4434

Tabla A.10: Ángulos diedros (τ , en grados) seleccionados para los conformeros más estables obtenidos en fase gaseosa de **g10**. Además, se incluye un ángulo (θ , en grados) y dos distancias de enlaces (d en Å) del carbono anomérico C1. También la energía libre de Gibbs, en kcal mol⁻¹, y el porcentaje de contribución según Maxwell-Boltzmann.

	$\alpha^{O_{H_5.a}}$	$\alpha^{O_{H_5.b}}$	$\alpha^{O_{H_5.c}}$	$\beta^{O_{H_5.a}}$
ΔG	0.00	2.33	2.41	3.79
%	96.29	1.89	1.66	0.16
$\tau(\text{C1-O5-C5-C4})$	59.35	60.60	58.98	68.33
$\tau(\text{C4-C5-C6-O6})$	54.87	-61.53	-67.88	-168.39
$\tau(\text{O5-C5-C6-O6})$	-67.49	179.49	172.41	72.76
$\tau(\text{N1-C1-C2-C3})$	-125.99	-126.16	-124.57	133.58
$\tau(\text{N1-C1-O5-C5})$	90.60	89.39	88.96	-171.50
$\tau(\text{C2-C1-N1-S1})$	-151.91	-151.71	-152.18	153.44
$\tau(\text{O5-C1-N1-S1})$	80.62	81.04	80.55	-84.87
$\tau(\text{O5-C1-C2-C3})$	3.59	3.56	5.06	12.47
$\tau(\text{C1-C2-C3-C4})$	4.14	5.56	4.49	1.66
$\tau(\text{C5-O5-C1-C2})$	-36.76	-38.27	-38.43	-48.77
$\tau(\text{C2-C3-C4-C5})$	17.51	16.09	15.32	16.49
$\tau(\text{C3-C4-C5-O5})$	-46.39	-45.77	-43.79	-48.40
$\tau(\text{C1-N1-S1-R})$	136.59	136.88	137.03	-140.17
$\theta(\text{O5-C1-N1})$	115.14	115.30	115.29	108.97
$d(\text{O5-C1})$	1.4256	1.4269	1.4257	1.4257
$d(\text{C1-N1})$	1.4614	1.4582	1.4600	1.4450

Tabla A.11: Ángulos diedros (τ , en grados) seleccionados para los conformeros más estables obtenidos en fase gaseosa de **p01**. Además, se incluye un ángulo (θ , en grados) y dos distancias de enlaces (d en Å) del carbono anomérico C1. También la energía libre de Gibbs, en kcal mol⁻¹, y el porcentaje de contribución según Maxwell-Boltzmann.

	$\beta^4C_{1.a}$	$\beta^4C_{1.b}$	$\beta^4C_{1.c}$	$\alpha^4C_{1.a}$	$\alpha^4C_{1.b}$	$\beta^4C_{1.d}$
ΔG	0.00	0.65	1.19	1.62	2.81	3.08
%	64.69	21.52	8.64	4.22	0.57	0.36
$\tau(\text{C1-O5-C5-C4})$	65.29	64.82	64.94	60.39	62.22	67.00
$\tau(\text{C4-C5-C6-O6})$	-170.71	-171.40	-173.63	-165.27	50.52	-170.63
$\tau(\text{O5-C5-C6-O6})$	69.62	68.93	66.92	74.67	-71.15	71.69
$\tau(\text{N1-C1-C2-C3})$	179.16	179.60	178.34	-70.21	-71.26	178.84
$\tau(\text{N1-C1-O5-C5})$	171.69	171.60	171.68	63.16	63.99	169.66
$\tau(\text{C2-C1-N1-S1})$	163.38	165.59	164.17	-146.77	-144.63	162.68
$\tau(\text{O5-C1-N1-S1})$	-77.35	-75.42	-76.96	91.15	92.98	-78.68
$\tau(\text{O5-C1-C2-C3})$	58.09	58.65	58.13	53.32	52.24	58.00
$\tau(\text{C1-C2-C3-C4})$	-51.88	-52.02	-51.30	-51.05	-51.36	-48.52
$\tau(\text{C5-O5-C1-C2})$	-66.98	-67.32	-67.43	-59.58	-58.79	-69.66
$\tau(\text{C2-C3-C4-C5})$	50.04	49.39	49.00	51.10	53.85	46.67
$\tau(\text{C3-C4-C5-O5})$	-54.71	-53.67	-53.34	-53.90	-57.89	-53.74
$\tau(\text{C1-N1-S1-R})$	77.96	80.24	-134.30	-94.25	-95.29	78.02
$\theta(\text{O5-C1-N1})$	110.58	110.65	109.85	111.84	111.65	110.80
$d(\text{O5-C1})$	1.4385	1.4375	1.4263	1.4193	1.4209	1.4391
$d(\text{C1-N1})$	1.4251	1.4259	1.4378	1.4617	1.4624	1.4256

Tabla A.12: Ángulos diedros (τ , en grados) seleccionados para los conformeros más estables obtenidos en fase gaseosa de **p02**. Además, se incluye un ángulo (θ , en grados) y dos distancias de enlaces (d en Å) del carbono anomérico C1. También la energía libre de Gibbs, en kcal mol⁻¹, y el porcentaje de contribución según Maxwell-Boltzmann.

	$\beta^4C_{1.a}$	$\beta^4C_{1.b}$	$\beta^4C_{1.c}$	$\beta^4C_{1.d}$	$\alpha^4C_{1.a}$	$\alpha^4C_{1.b}$	$\alpha^4C_{1.c}$
ΔG	0.00	1.98	2.08	2.11	3.10	3.55	4.48
%	90.71	3.22	2.72	2.60	0.48	0.23	0.05
$\tau(C1-O5-C5-C4)$	64.93	66.11	65.65	66.42	60.38	63.19	63.77
$\tau(C4-C5-C6-O6)$	-168.44	-172.66	-176.94	-162.04	-162.61	-76.39	50.64
$\tau(O5-C5-C6-O6)$	72.03	67.79	63.68	78.20	77.46	164.89	-70.07
$\tau(N1-C1-C2-C3)$	178.39	179.02	179.13	176.11	-70.62	-70.28	-70.27
$\tau(N1-C1-O5-C5)$	172.57	171.50	171.08	173.28	63.14	61.10	60.12
$\tau(C2-C1-N1-S1)$	163.02	157.67	163.85	148.85	-134.72	-151.89	-172.27
$\tau(O5-C1-N1-S1)$	-77.91	-83.38	-77.20	-92.61	102.82	86.58	66.17
$\tau(O5-C1-C2-C3)$	57.80	57.89	58.39	56.33	54.07	52.63	52.83
$\tau(C1-C2-C3-C4)$	-51.76	-51.23	-51.18	-50.55	-51.31	-50.31	-50.49
$\tau(C5-O5-C1-C2)$	-66.70	-67.59	-68.02	-66.44	-60.29	-60.94	-60.94
$\tau(C2-C3-C4-C5)$	50.01	49.39	48.95	49.89	50.64	52.37	53.29
$\tau(C3-C4-C5-O5)$	-54.26	-54.68	-53.78	-55.74	-53.19	-56.63	-57.88
$\tau(C1-N1-S1-R)$	-133.17	100.38	-125.65	114.35	-103.73	-90.75	45.43
$\theta(O5-C1-N1)$	110.30	110.94	110.46	109.70	112.86	111.60	112.22
$d(O5-C1)$	1.4282	1.4367	1.4268	1.4371	1.4188	1.4204	1.4087
$d(C1-N1)$	1.4342	1.4238	1.4338	1.4261	1.4607	1.4590	1.4658

Tabla A.13: Ángulos diedros (τ , en grados) seleccionados para los conformeros más estables obtenidos en fase gaseosa de **p03**. Además, se incluye un ángulo (θ , en grados) y dos distancias de enlaces (d en Å) del carbono anomérico C1. También la energía libre de Gibbs, en kcal mol⁻¹, y el porcentaje de contribución según Maxwell-Boltzmann. Entre () los valores optimizados en acetonitrilo.

	$\beta^4C_{1.a}$	$\beta^4C_{1.b}$	$\beta^4C_{1.c}$	$\alpha^4C_{1.a}$	$\alpha^4C_{1.b}$
ΔG	0.00 (0.00)	0.50 (1.92)	1.32 (1.52)	3,55 (3.76)	4,48 (6.12)
%	64.83 (40.22)	27.95 (19.92)	7.02 (38.95)	0.16 (0.90)	0.03 (0.02)
$\tau(C1-O5-C5-C4)$	65.93 (65.37)	65.43 (64.74)	64.92 (64.41)	59.89 (62.31)	68.32 (69.18)
$\tau(C4-C5-C6-O6)$	59.54 (58.95)	-176.59 (-177.78)	-174.36 (-174.80)	-162.33 (-173.80)	68.07 (65.31)
$\tau(O5-C5-C6-O6)$	-61.81 (-61.46)	64.10 (63.48)	66.21 (66.09)	77.12 (66.71)	-51.87 (-54.27)
$\tau(N1-C1-C2-C3)$	178.11 (175.62)	179.31 (176.20)	179.73 (176.65)	-74.71 (-76.79)	-159.06 (-158.81)
$\tau(N1-C1-O5-C5)$	170.63 (174.47)	170.3 (174.20)	171.18 (174.96)	67.01 (67.47)	96.45 (96.06)
$\tau(C2-C1-N1-S1)$	177.85 (178.45)	177.03 (171.97)	170.73 (165.30)	-167.01 (-170.24)	-172.63 (-172.67)
$\tau(O5-C1-N1-S1)$	-63.14 (-61.96)	-63.89 (-68.51)	-70.28 (-75.29)	68.52 (65.17)	60.72 (60.73)
$\tau(O5-C1-C2-C3)$	57.32 (55.39)	58.57 (56.17)	58.85 (56.34)	53.05 (50.95)	-31.63 (-31.93)
$\tau(C1-C2-C3-C4)$	-49.42 (-51.73)	-51.38 (-51.80)	-51.45 (-51.98)	-51.5 (-50.67)	53.03 (53.17)
$\tau(C5-O5-C1-C2)$	-67.86 (-64.75)	-68.24 (-65.11)	-68.09 (-64.87)	-58.89 (-58.52)	-29.18 (-29.27)
$\tau(C2-C3-C4-C5)$	46.87 (52.51)	48.92 (51.88)	48.70 (51.75)	51.19 (52.95)	-15.51 (-15.04)
$\tau(C3-C4-C5-O5)$	-53.04 (-56.82)	-53.49 (-55.91)	-52.94 (-55.62)	-53.54 (-56.75)	-41.28 (-42.34)
$\tau(C1-N1-S1-R)$	76.59 (75.79)	80.64 (78.11)	-153.59 (-155.22)	-77.94 (-84.19)	-78.11 (-77.10)
$\theta(O5-C1-N1)$	110.28 (109.61)	110.20 (109.44)	110.69 (110.03)	114.83 (114.73)	113.49 (112.94)
$d(O5-C1)$	1.4382 (1.4317)	1.4349 (1.4320)	1.4260 (1.4295)	1.4298 (1.4278)	1.4334 (1.4300)
$d(C1-N1)$	1.4281 (1.4389)	1.4339 (1.4398)	1.4369 (1.4372)	1.4482 (1.4515)	1.4450 (1.4524)

Tabla A.14: Ángulos diedros (τ , en grados) seleccionados para los conformeros más estables obtenidos en fase gaseosa de **p04**. Además, se incluye un ángulo (θ , en grados) y dos distancias de enlaces (d en Å) del carbono anomérico C1. También la energía libre de Gibbs, en kcal mol⁻¹, y el porcentaje de contribución según Maxwell-Boltzmann.

	$\beta^4C_{1.a}$	$\alpha^4C_{1.a}$	$\alpha^4C_{1.b}$	$\beta^4C_{1.b}$	$\alpha^4C_{1.c}$	$\beta^4C_{1.c}$	$\beta^4C_{1.d}$	$\beta^4C_{1.e}$
ΔG	0.00	0.48	0.65	0.85	0.95	1.16	1.21	1.85
%	39.45	17.67	13.15	9.34	7.97	5.56	5.12	1.74
$\tau(\text{C1-O5-C5-C4})$	62.27	59.20	60.05	63.50	60.63	63.55	62.36	63.97
$\tau(\text{C4-C5-C6-O6})$	-165.61	-62.11	-62.31	-170.63	-65.44	-171.15	-165.36	-175.89
$\tau(\text{O5-C5-C6-O6})$	72.17	175.73	175.74	67.29	172.56	66.78	72.41	62.14
$\tau(\text{N1-C1-C2-C3})$	179.25	-71.17	-70.65	179.05	-70.11	179.06	179.45	177.60
$\tau(\text{N1-C1-O5-C5})$	175.05	66.65	65.37	174.39	64.49	174.22	174.83	174.64
$\tau(\text{C2-C1-N1-S1})$	163.87	-145.88	-150.90	166.53	-153.77	167.12	161.84	163.68
$\tau(\text{O5-C1-N1-S1})$	-75.79	91.13	86.67	-73.30	84.08	-72.70	-77.75	-76.41
$\tau(\text{O5-C1-C2-C3})$	57.90	52.21	52.35	57.72	52.50	57.74	58.00	57.09
$\tau(\text{C1-C2-C3-C4})$	-53.99	-52.74	-52.71	-53.22	-52.47	-53.22	-53.84	-52.49
$\tau(\text{C5-O5-C1-C2})$	-63.54	-56.17	-56.83	-64.27	-57.36	-64.36	-63.71	-64.40
$\tau(\text{C2-C3-C4-C5})$	51.93	54.06	54.09	51.41	53.98	51.39	51.75	51.11
$\tau(\text{C3-C4-C5-O5})$	-54.40	-56.04	-56.40	-54.88	-56.70	-54.87	-54.35	-54.87
$\tau(\text{C1-N1-S1-R})$	75.58	-94.20	-97.69	79.23	-95.41	76.82	78.25	-126.85
$\theta(\text{O5-C1-N1})$	110.42	111.22	111.24	110.50	111.03	110.44	110.49	109.75
$d(\text{O5-C1})$	1.4379	1.4202	1.4200	1.4358	1.4196	1.4359	1.4371	1.4239
$d(\text{C1-N1})$	1.4267	1.4646	1.4637	1.4279	1.4636	1.4281	1.4262	1.4386

Tabla A.15: Ángulos diedros (τ , en grados) seleccionados para los conformeros más estables obtenidos en fase gaseosa de **p05**. Además, se incluye un ángulo (θ , en grados) y dos distancias de enlaces (d en Å) del carbono anomérico C1. También la energía libre de Gibbs, en kcal mol⁻¹, y el porcentaje de contribución según Maxwell-Boltzmann. Una de las conformaciones tiene el anillo con estructura denominada *Twist Boat*

	$\beta^4C_{1.a}$	$\beta^4C_{1.b}$	$\beta^4C_{1.c}$	$\alpha^4C_{1.a}$	$\alpha^4C_{1.b}$	$\alpha^4C_{1.c}$	βT	$\beta^1C_{4.a}$
ΔG	0.00	0.42	0.45	1.18	3.77	5.73	8.21	9.42
%	47.57	23.54	22.28	6.53	0.08	0.00	0.00	0.00
$\tau(\text{C1-O5-C5-C4})$	61.30	62.70	62.60	60.38	59.57	62.96	40.90	-52.14
$\tau(\text{C4-C5-C6-O6})$	-61.60	-50.22	-50.32	-60.97	-169.14	173.54	-177.05	-84.17
$\tau(\text{O5-C5-C6-O6})$	176.17	-171.70	-171.83	177.13	69.27	51.51	61.37	148.81
$\tau(\text{N1-C1-C2-C3})$	178.61	177.04	176.97	-70.21	-69.61	-68.66	156.80	81.63
$\tau(\text{N1-C1-O5-C5})$	176.72	176.96	177.06	64.46	62.88	59.80	165.02	-74.19
$\tau(\text{C2-C1-N1-S1})$	158.49	160.96	159.74	-153.50	-173.19	-152.93	160.62	163.53
$\tau(\text{O5-C1-N1-S1})$	-80.82	-78.95	-80.14	84.21	64.51	86.13	-80.49	-69.22
$\tau(\text{O5-C1-C2-C3})$	57.20	56.46	56.41	52.63	53.82	53.99	36.62	-47.94
$\tau(\text{C1-C2-C3-C4})$	-54.44	-53.47	-53.49	-52.39	-52.41	-51.73	23.52	49.41
$\tau(\text{C5-O5-C1-C2})$	-61.93	-62.42	-62.29	-57.47	-58.41	-60.65	-74.60	51.47
$\tau(\text{C2-C3-C4-C5})$	52.76	52.51	52.56	53.69	52.88	52.21	-55.74	-52.28
$\tau(\text{C3-C4-C5-O5})$	-54.69	-55.41	-55.42	-56.25	-54.55	-55.98	24.29	51.30
$\tau(\text{C1-N1-S1-R})$	75.43	-127.72	-125.24	-94.76	41.44	-166.57	-124.83	-141.31
$\theta(\text{O5-C1-N1})$	110.36	109.90	109.85	111.24	112.25	112.16	110.01	116.05
$d(\text{O5-C1})$	1.4348	1.4284	1.4283	1.4175	1.4056	1.4077	1.4231	1.4272
$d(\text{C1-N1})$	1.4277	1.4347	1.4345	1.4637	1.4692	1.4759	1.4403	1.4542

Tabla A.16: Ángulos diedros (τ , en grados) seleccionados para los conformeros más estables obtenidos en fase gaseosa de **p06**. Además, se incluye un ángulo (θ , en grados) y dos distancias de enlaces (d en Å) del carbono anomérico C1. También la energía libre de Gibbs, en kcal mol⁻¹, y el porcentaje de contribución según Maxwell-Boltzmann. Entre () los valores optimizados en acetonitrilo.

	$\beta^4C_{1.a}$	$\beta^4C_{1.b}$	$\beta^4C_{1.c}$	$\alpha^4C_{1.a}$
ΔG	0.00 (1.51)	0.43 (0.26)	0.78 (0.00)	1.20 (2.64)
%	53.19 (4.51)	25.58 (37.02)	14.25 (57.8)	6.98 (0.67)
$\tau(\text{C1-O5-C5-C4})$	65.14 (63.48)	64.04 (63.46)	62.2 (62.50)	62.99 (63.91)
$\tau(\text{C4-C5-C6-O6})$	-157.80 (-157.71)	-178.71 (-175.76)	-62.00 (-62.23)	-76.01 (-76.77)
$\tau(\text{O5-C5-C6-O6})$	79.83 (80.38)	59.59 (62.82)	176.13 (176.22)	161.51 (160.84)
$\tau(\text{N1-C1-C2-C3})$	176.91 (174.33)	179.2 (176.33)	178.13 (175.86)	-68.93 (-70.21)
$\tau(\text{N1-C1-O5-C5})$	174.74 (177.93)	172.79 (175.76)	176.04 (177.69)	62.44 (62.29)
$\tau(\text{C2-C1-N1-S1})$	-179.07 (175.72)	176.83 (174.11)	168.37 (164.83)	-159.88 (-161.87)
$\tau(\text{O5-C1-N1-S1})$	-59.11 (-64.09)	-62.96 (-65.69)	-71.11 (-74.69)	78.57 (76.56)
$\tau(\text{O5-C1-C2-C3})$	56.01 (54.23)	57.97 (55.86)	57.12 (55.33)	52.72 (51.47)
$\tau(\text{C1-C2-C3-C4})$	-51.99 (-51.26)	-53.40 (-52.07)	-53.68 (-52.50)	-51.52 (-49.93)
$\tau(\text{C5-O5-C1-C2})$	-64.30 (-62.01)	-65.12 (-63.31)	-62.91 (-61.80)	-59.08 (-59.12)
$\tau(\text{C2-C3-C4-C5})$	51.60 (51.95)	51.56 (51.53)	52.29 (52.34)	53.46 (52.67)
$\tau(\text{C3-C4-C5-O5})$	-56.18 (-56.05)	-54.87 (-55.17)	-54.74 (-55.57)	-57.99 (-58.24)
$\tau(\text{C1-N1-S1-R})$	87.53 (85.19)	71.07 (69.48)	-155.87 (-157.90)	-82.02 (-75.64)
$\theta(\text{O5-C1-N1})$	110.20 (109.49)	110.07 (109.59)	110.07 (109.72)	110.24 (110.30)
$d(\text{O5-C1})$	1.4313 (1.4291)	1.4370 (1.4314)	1.4275 (1.4295)	1.4221 (1.4179)
$d(\text{C1-N1})$	1.4345 (1.4412)	1.4320 (1.4400)	1.4376 (1.4386)	1.4615 (1.4670)

Tabla A.17: Ángulos diedros (τ , en grados) seleccionados para los conformeros más estables obtenidos en fase gaseosa de **p07**. Además, se incluye un ángulo (θ , en grados) y dos distancias de enlaces (d en Å) del carbono anomérico C1. También la energía libre de Gibbs, en kcal mol⁻¹, y el porcentaje de contribución según Maxwell-Boltzmann. Entre () los valores optimizados en acetonitrilo.

	$\beta^4C_{1.a}$	$\beta^4C_{1.b}$	$\beta^4C_{1.c}$	$\alpha^1C_{4.a}$	$\alpha^4C_{1.a}$	$\alpha^1C_{4.b}$	Exp.
ΔG	0.00 (0)	0.63 (0.47)	0.93 (2.15)	2.19 (3.5)	2.73 (2.17)	2.98 (4.86)	
%	62.74 (66.41)	21.68 (29.97)	13.03 (1.74)	1.53 (0.18)	0.61 (1.69)	0.40 (0.02)	
RMSD	0.33 (0.41)	0.36 (0.33)	1.15 (1.2)	-	-	-	
$\tau(C1-O5-C5-C4)$	62.43 (-62.3)	61.99 (61.91)	62.13 (-61.35)	-53.02 (-53.02)	57.01 (57.87)	-54.59 (-53.49)	66.03
$\tau(C4-C5-C6-O6)$	-170.89 (-172.71)	-171.20 (-173.77)	58.48 (58.12)	-59.57 (-56.07)	-164.18 (-173.35)	-80.16 (-80.97)	178.82
$\tau(O5-C5-C6-O6)$	68.79 (67.67)	68.33 (66.57)	-63.40 (-63.39)	172.90 (176.99)	74.60 (67.22)	152.12 (151.5)	60.49
$\tau(N1-C1-C2-C3)$	175.69 (179.05)	175.73 (179.01)	175.01 (178.87)	179.33 (-176.43)	-70.60 (-73.85)	178.85 (-177.3)	177.42
$\tau(N1-C1-O5-C5)$	175.98 (172.07)	176.01 (172.46)	177.19 (174.49)	-177.62 (179.78)	66.12 (67.24)	-176.19 (-179.33)	171.75
$\tau(C2-C1-N1-S1)$	162.31 (159.04)	163.50 (159.04)	163.42 (163.9)	-164.43 (-157.45)	-149.18 (-158.08)	-166.65 (-159.6)	170.39
$\tau(O5-C1-N1-S1)$	-75.84 (-78.07)	-74.81 (-77.70)	-74.31 (-72.96)	77.02 (82.86)	87.39 (78.25)	75.35 (81.36)	-67.69
$\tau(O5-C1-C2-C3)$	54.28 (56.65)	54.41 (56.32)	53.29 (56.23)	-60.82 (-56.78)	52.91 (49.29)	-61.53 (-58.03)	56.02
$\tau(C1-C2-C3-C4)$	-51.98 (-52.85)	-51.53 (-53.27)	-51.98 (-54.13)	54.54 (51.92)	-53.26 (-50.98)	54.60 (52.84)	-52.43
$\tau(C5-O5-C1-C2)$	-62.03 (-64.13)	-62.22 (-63.37)	-60.73 (-62.2)	61.71 (59.29)	-56.66 (-54.72)	63.33 (60.42)	-65.73
$\tau(C2-C3-C4-C5)$	52.99 (52.89)	51.88 (53.62)	53.71 (54.85)	-45.43 (-45.84)	53.44 (54.53)	-45.40 (-46.1)	55.34
$\tau(C3-C4-C5-O5)$	-56.08 (-55.23)	-54.91 (-55.55)	-56.83 (-56.29)	43.07 (44.48)	-53.50 (-55.87)	43.65 (44.36)	-59.48
$\tau(C1-N1-S1-R)$	72.81 (73.24)	73.68 (73.24)	77.01 (78.27)	-78.98 (-79.64)	-90.91 (-89.68)	-80.67 (-78.32)	82.48
$\theta(O5-C1-N1)$	109.60 (109.57)	109.64 (109.59)	109.77 (109.97)	109.63 (108.97)	111.21 (111.01)	109.68 (108.88)	109.32
$d(O5-C1)$	1.4360 (1.4327)	1.4348 (1.4325)	1.4373 (1.4326)	1.4448 (1.4406)	1.4188 (1.4180)	1.4459 (1.4394)	1.4348
$d(C1-N1)$	1.4307 (1.4393)	1.4315 (1.4409)	1.4295 (1.4401)	1.4285 (1.4355)	1.4642 (1.4695)	1.4283 (1.4352)	1.4308

Tabla A.18: Ángulos diedros (τ , en grados) seleccionados para los conformeros más estables obtenidos en fase gaseosa de **p08**. Además, se incluye un ángulo (θ , en grados) y dos distancias de enlaces (d , en Å) del carbono anomérico C1. También la energía libre de Gibbs, en kcal mol⁻¹, y el porcentaje de contribución según Maxwell-Boltzmann.

	$\beta^4C_{1.a}$	$\beta^4C_{1.b}$	$\beta^4C_{1.c}$	$\beta^4C_{1.d}$	$\beta^4C_{1.e}$	$\alpha^4C_{1.a}$	$\alpha^4C_{1.b}$
ΔG	0.00	0.32	0.69	0.79	1.88	3.40	3.51
%	45.30	26.35	14.19	12.00	1.90	0.15	0.12
$\tau(C1-O5-C5-C4)$	64.37	62.48	63.04	61.93	62.48	56.85	57.87
$\tau(C4-C5-C6-O6)$	-157.07	-176.08	58.81	-168.09	-172.93	-164.09	-95.57
$\tau(O5-C5-C6-O6)$	82.46	63.87	-62.76	71.57	66.61	74.58	143.97
$\tau(N1-C1-C2-C3)$	174.34	176.00	175.06	175.81	175.35	-77.74	-76.73
$\tau(N1-C1-O5-C5)$	175.83	174.87	175.74	176.76	176.23	71.01	68.57
$\tau(C2-C1-N1-S1)$	176.88	173.67	173.91	163.64	155.87	-166.89	-171.24
$\tau(O5-C1-N1-S1)$	-61.76	-64.81	-64.00	-74.90	-82.98	66.64	63.17
$\tau(O5-C1-C2-C3)$	53.28	54.99	53.44	54.91	54.98	50.62	51.32
$\tau(C1-C2-C3-C4)$	-50.85	-51.5	-51.56	-52.36	-52.24	-52.07	-52.3
$\tau(C5-O5-C1-C2)$	-62.81	-63.31	-61.89	-62.16	-62.5	-54.92	-56.17
$\tau(C2-C3-C4-C5)$	52.79	51.66	53.24	52.88	52.72	53.49	54.02
$\tau(C3-C4-C5-O5)$	-57.12	-54.73	-56.76	-55.4	-55.55	-54.11	-54.98
$\tau(C1-N1-S1-R)$	88.44	80.35	75.48	-155.56	-78.97	-76.74	-88.2
$\theta(O5-C1-N1)$	109.64	109.31	109.59	109.52	108.91	114.67	115.22
$d(O5-C1)$	1.4331	1.4338	1.4389	1.4249	1.4204	1.4277	1.4292
$d(C1-N1)$	1.4342	1.4365	1.4306	1.4399	1.4423	1.4538	1.4496

Tabla A.19: Ángulos diedros (τ , en grados) seleccionados para los conformeros más estables obtenidos en fase gaseosa de **p09**. Además, se incluye un ángulo (θ , en grados) y dos distancias de enlaces (d , en Å) del carbono anomérico C1. También la energía libre de Gibbs, en kcal mol⁻¹, y el porcentaje de contribución según Maxwell-Boltzmann. Entre () los valores optimizados en acetonitrilo.

	$\beta^4C_{1.a}$	$\alpha^1C_{4.a}$	$\beta^4C_{1.b}$	$\alpha^4C_{1.a}$
ΔG	0.00 (0.00)	1.13 (1.27)	1.20 (0.54)	1.49 (2.03)
%	73.36 (64.49)	10.99 (7.54)	9.68 (25.86)	5.96 (2.11)
$\tau(\text{C1-O5-C5-C4})$	61.71 (61.98)	-62.42 (-62.88)	61.74 (62.03)	58.80 (59.14)
$\tau(\text{N1-C1-C2-C3})$	179.71 (176.21)	-173.88 (-174.25)	177.41 (175.94)	-70.25 (-70.80)
$\tau(\text{N1-C1-O5-C5})$	175.58 (177.75)	-178.28 (-177.55)	176.81 (177.92)	66.07 (65.77)
$\tau(\text{C2-C1-N1-S1})$	163.47 (159.97)	-161.71 (-163.37)	160.04 (160.47)	-150.47 (-156.84)
$\tau(\text{O5-C1-N1-S1})$	-75.92 (-79.35)	75.52 (74.35)	-79.72 (-79.10)	86.74 (80.57)
$\tau(\text{O5-C1-C2-C3})$	58.25 (55.50)	-52.11 (-52.83)	57.08 (55.59)	52.72 (52.07)
$\tau(\text{C1-C2-C3-C4})$	-53.66 (-51.71)	49.25 (48.93)	-52.95 (-51.72)	-52.18 (-51.51)
$\tau(\text{C5-O5-C1-C2})$	-63.03 (-61.55)	59.83 (61.09)	-62.42 (-61.64)	-56.28 (-56.21)
$\tau(\text{C2-C3-C4-C5})$	51.16 (51.01)	-52.72 (-51.82)	51.08 (50.92)	52.83 (52.61)
$\tau(\text{C3-C4-C5-O5})$	-54.09 (-54.74)	58.37 (57.62)	-54.06 (-54.69)	-55.23 (-55.32)
$\tau(\text{C1-N1-S1-R})$	78.68 (72.37)	-73.74 (-73.71)	-126.81 (-132.14)	-91.5 (-91.23)
$\theta(\text{O5-C1-N1})$	110.45 (109.77)	109.69 (109.70)	109.47 (109.55)	111.00 (111.12)
$d(\text{O5-C1})$	1.4367 (1.4288)	1.4383 (1.4335)	1.4249 (1.4277)	1.4174 (1.4149)
$d(\text{C1-N1})$	1.4276 (1.4381)	1.4321 (1.4385)	1.4387 (1.4387)	1.4672 (1.4695)

Tabla A.20: Ángulos diedros (τ , en grados) seleccionados para los conformeros más estables obtenidos en fase gaseosa de **p10**. Además, se incluye un ángulo (θ , en grados) y dos distancias de enlaces (d , en Å) del carbono anomérico C1. También la energía libre de Gibbs, en kcal mol⁻¹, y el porcentaje de contribución según Maxwell-Boltzmann. Entre () los valores optimizados en acetonitrilo.

	$\beta^4C_{1.a}$	$\beta^4C_{1.b}$	$\beta^4C_{1.c}$	$\alpha^1C_{4.a}$	$\beta^4C_{1.d}$	$\alpha^1C_{4.b}$
ΔG	0.00 (0.00)	0.54 (0.85)	1.19 (1.40)	1.35 (2.71)	1.46 (1.38)	1.58 (1.98)
%	55.75 (67.72)	22.42 (16.15)	7.53 (6.37)	5.69 (0.70)	4.74 (6.66)	3.88 (2.40)
$\tau(\text{C1-O5-C5-C4})$	62.33 (61.65)	61.71 (61.87)	61.06 (61.85)	-62.36 (-62.72)	61.82 (62.04)	-62.4 (-62.80)
$\tau(\text{N1-C1-C2-C3})$	179.43 (175.78)	179.82 (176.65)	177.36 (175.90)	-173.99 (-173.96)	178.39 (176.00)	-174.03 (-174.12)
$\tau(\text{N1-C1-O5-C5})$	175.24 (178.23)	175.32 (177.33)	177.24 (177.89)	-178.17 (-177.56)	176.42 (178.05)	-178.06 (-177.50)
$\tau(\text{C2-C1-N1-S1})$	173.49 (167.98)	173.74 (171.11)	145.98 (145.70)	-169.24 (-170.72)	167.41 (163.71)	-169.72 (-172.64)
$\tau(\text{O5-C1-N1-S1})$	-65.56 (-70.91)	-65.63 (-68.12)	-93.40 (-94.02)	67.99 (67.06)	-72.12 (-75.66)	67.36 (65.02)
$\tau(\text{O5-C1-C2-C3})$	57.69 (55.03)	58.33 (55.89)	57.02 (55.93)	-52.39 (-52.95)	57.43 (55.44)	-52.14 (-52.82)
$\tau(\text{C1-C2-C3-C4})$	-53.7 (-52.24)	-53.79 (-51.82)	-53.23 (-51.91)	49.38 (49.05)	-53.05 (-51.53)	49.34 (48.92)
$\tau(\text{C5-O5-C1-C2})$	-63.05 (-60.92)	-63.15 (-61.94)	-61.63 (-61.67)	60.09 (61.23)	-62.79 (-61.59)	59.88 (61.17)
$\tau(\text{C2-C3-C4-C5})$	52.16 (52.40)	51.34 (51.03)	51.50 (50.85)	-52.85 (-51.99)	51.09 (50.95)	-52.94 (-51.95)
$\tau(\text{C3-C4-C5-O5})$	-55.26 (-55.59)	-54.14 (-54.60)	-54.23 (-54.45)	58.37 (57.54)	-54.04 (-54.79)	58.54 (57.63)
$\tau(\text{C1-N1-S1-R})$	72.86 (70.73)	73.21 (71.62)	48.57 (53.75)	-81.19 (-79.39)	-155.47 (-157.35)	-71.24 (-71.48)
$\theta(\text{O5-C1-N1})$	110.53 (109.57)	110.43 (109.79)	109.17 (109.13)	109.54 (109.28)	110.13 (109.76)	109.70 (109.55)
$d(\text{O5-C1})$	1.4400 (1.4305)	1.4406 (1.4312)	1.4266 (1.4229)	1.4391 (1.4348)	1.4252 (1.4264)	1.4431 (1.4359)
$d(\text{C1-N1})$	1.4307 (1.4410)	1.4304 (1.4407)	1.4333 (1.4407)	1.4364 (1.4417)	1.4385 (1.4404)	1.4336 (1.4410)

Tabla A.21: Ángulos diedros (τ , en grados) seleccionados para los confórmeros más estables obtenidos en fase gaseosa de **p11**. Además, se incluye un ángulo (θ , en grados) y dos distancias de enlaces (d , en Å) del carbono anomérico C1. También la energía libre de Gibbs, en kcal mol⁻¹, y el porcentaje de contribución según Maxwell-Boltzmann. Entre () los valores optimizados en acetonitrilo.

	$\alpha^1C_{4.a}$	$\alpha^1C_{4.b}$	$\beta^1C_{4.a}$	$\beta^4C_{1.a}$	$\beta^1C_{4.b}$	$\alpha^4C_{1.a}$
ΔG	0.00 (0.00)	0.35 (0.05)	1.95 (2.25)	2.24 (2.60)	5.40 (7.63)	5.50 (6.15)
%	61.82 (51.16)	34.44 (47.05)	2.30 (1.15)	1.42 (0.64)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)
$\tau(\text{C1-O5-C5-C4})$	-61.64 (-62.07)	-61.68 (-62.18)	-57.77 (-57.74)	56.18 (56.50)	-70.94 (-70.21)	46.16 (45.42)
$\tau(\text{N1-C1-C2-C3})$	-175.76 (-175.45)	-175.94 (-175.41)	77.44 (78.24)	-179.41 (178.42)	141.43 (137.94)	-75.92 (-76.75)
$\tau(\text{N1-C1-O5-C5})$	-176.85 (-176.45)	-176.72 (-176.84)	-69.53 (-70.32)	175.63 (176.87)	-82.04 (-78.95)	76.44 (77.95)
$\tau(\text{C2-C1-N1-S1})$	-170.49 (-170.24)	-164.28 (-165.35)	165.94 (162.81)	174.89 (175.38)	80.19 (72.91)	-156.89 (-156.36)
$\tau(\text{O5-C1-N1-S1})$	67.34 (67.82)	73.87 (72.86)	-67.74 (-70.52)	-66.73 (-66.00)	-157.88 (-165.02)	77.18 (77.30)
$\tau(\text{O5-C1-C2-C3})$	-54.28 (-54.44)	-54.8 (-54.35)	-50.82 (-50.21)	60.63 (59.05)	22.9 (19.39)	53.42 (52.81)
$\tau(\text{C1-C2-C3-C4})$	51.87 (51.36)	51.94 (51.24)	51.89 (50.87)	-53.47 (-52.46)	-55.56 (-55.48)	-54.13 (-54.51)
$\tau(\text{C5-O5-C1-C2})$	61.62 (62.37)	62.12 (62.29)	55.72 (55.55)	-63.91 (-63.19)	40.62 (43.90)	-50.4 (-49.20)
$\tau(\text{C2-C3-C4-C5})$	-53.44 (-53.13)	-53.05 (-52.89)	-54.35 (-53.64)	46.06 (46.64)	26.31 (30.01)	48.75 (49.78)
$\tau(\text{C3-C4-C5-O5})$	56.18 (56.07)	55.60 (55.99)	55.35 (55.03)	-45.47 (-46.36)	32.19 (28.06)	-43.39 (-43.78)
$\tau(\text{C1-N1-S1-R})$	-82.26 (-79.84)	155.12 (156.99)	76.22 (77.18)	72.72 (70.93)	-108.92 (-101.03)	-78.79 (-82.54)
$\theta(\text{O5-C1-N1})$	109.74 (109.41)	109.62 (109.67)	114.94 (114.73)	109.92 (109.30)	105.61 (105.47)	115.81 (115.75)
$d(\text{O5-C1})$	1.4353 (1.4312)	1.4232 (1.4269)	1.4241 (1.4223)	1.4439 (1.4351)	1.4119 (1.4093)	1.4284 (1.4265)
$d(\text{C1-N1})$	1.4367 (1.4424)	1.4415 (1.4415)	1.4567 (1.4602)	1.4340 (1.4433)	1.4890 (1.4902)	1.4502 (1.4547)

Tabla A.22: Ángulos diedros (τ , en grados) seleccionados para los conformeros más estables obtenidos en fase gaseosa de **p12**. Además, se incluye un ángulo (θ , en grados) y dos distancias de enlaces (d , en Å) del carbono anomérico C1. También la energía libre de Gibbs, en kcal mol⁻¹, y el porcentaje de contribución según Maxwell-Boltzmann.

	$\beta^4C_{1.a}$	$\beta^4C_{1.b}$	$\beta^4C_{1.c}$	$\alpha^4C_{1.a}$	$\alpha^4C_{1.b}$	$\alpha^4C_{1.c}$	$\alpha^4C_{1.d}$
ΔG	0.00	0.62	0.78	0.80	1.50	1.50	2.27
%	48.47	17.13	13.02	12.56	3.88	3.88	1.06
$\tau(\text{C1-O5-C5-C4})$	64.05	63.71	64.21	61.54	61.33	61.32	60.99
$\tau(\text{N1-C1-C2-C3})$	179.83	178.07	178.87	-69.47	-69.22	-69.23	-74.19
$\tau(\text{N1-C1-O5-C5})$	173.19	174.37	173.83	61.34	60.60	60.61	66.48
$\tau(\text{C2-C1-N1-S1})$	173.88	147.47	168.78	-156.88	-169.75	-169.78	-167.62
$\tau(\text{O5-C1-N1-S1})$	-66.24	-92.78	-71.56	81.42	68.60	68.57	67.98
$\tau(\text{O5-C1-C2-C3})$	58.47	57.68	57.96	53.64	54.02	54.01	53.40
$\tau(\text{C1-C2-C3-C4})$	-52.26	-51.83	-51.69	-50.57	-50.56	-50.56	-51.19
$\tau(\text{C5-O5-C1-C2})$	-65.43	-64.56	-65.46	-59.87	-60.23	-60.23	-58.95
$\tau(\text{C2-C3-C4-C5})$	50.28	50.23	49.97	51.30	51.10	51.10	51.40
$\tau(\text{C3-C4-C5-O5})$	-55.22	-55.10	-54.90	-55.64	-55.12	-55.12	-55.47
$\tau(\text{C1-N1-S1-R})$	73.92	49.87	-155.22	-88.79	41.70	41.69	-76.13
$\theta(\text{O5-C1-N1})$	110.65	109.62	110.44	112.11	112.45	112.45	114.85
$d(\text{O5-C1})$	1.4421	1.4280	1.4269	1.4108	1.4064	1.4065	1.4294
$d(\text{C1-N1})$	1.4292	1.4314	1.4374	1.4686	1.4692	1.4691	1.4496

Apéndice B

Resultados de RMN

Tablas con los resultados para los cálculos de RMN, según lo descrito en el Capítulo 6. Asimismo, se muestran los valores experimentales y las correspondientes asignaciones.

Tabla B.1: Desplazamientos químicos ^1H y ^{13}C experimentales y calculados, en ppm, para **g01** con su respectiva asignación. En correspondencia a las condiciones experimentales, el solvente utilizado en el cálculo fue cloroformo.

Átomo	Experimental	Calculado
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.86	21.35
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.97	21.94
$\text{CH}_3\text{-Ph}$	21.74	22.08
$C\text{-6}$	61.49	66.09
$C\text{-4}$	61.88	67.25
$C\text{-5}$	66.60	68.80
$C\text{-1}$	76.93	78.89
Ph (meta)	126.56	123.94
Ph (orto)	126.64	125.19
$C\text{-2}$	127.28	130.40
Ph (meta)	129.63	125.34
Ph (orto)	129.81	125.42
$C\text{-3}$	129.81	125.98
Ph	138.75	141.39
$Ph\text{-S}$	143.98	144.52
COO-CH_3	170.57	170.80
COO-CH_3	170.64	172.56
RMSD		2.89
$\text{CH}_3\text{-COO}$	1.98	2.14
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.03	2.37
$\text{CH}_3\text{-Ph}$	2.42	2.51
$H\text{-6}'$	3.37	4.39
$H\text{-5}$	3.89	5.39
$H\text{-6}$	3.89	4.82
$H\text{-4}$	4.93	6.35
$H\text{-1}$	5.59	7.28
$H\text{-2}$	5.95	6.26
$H\text{-3}$	6.12	6.53
N-H	6.35	5.69
$H\text{-Ph}$ (orto) x2	7.30	7.86
$H\text{-Ph}$ (meta) x2	7.81	7.99
RMSD		0.89

Tabla B.2: Desplazamientos químicos ^1H y ^{13}C experimentales y calculados, en ppm, para **g02** con su respectiva asignación. En correspondencia a las condiciones experimentales, el solvente utilizado en el cálculo fue cloroformo.

Átomo	Experimental	Calculado
$\text{CH}_3\text{-CH}_2$	8.35	12.24
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.93	23.22
$\text{CH}_3\text{-COO}$	29.95	23.30
$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	49.69	63.91
$C\text{-6}$	62.44	66.19
$C\text{-4}$	63.27	68.54
$C\text{-5}$	67.49	71.15
$C\text{-1}$	76.69	82.48
$C\text{-2}$	126.52	132.49
$C\text{-3}$	129.79	127.54
COO-CH_3	170.55	174.60
COO-CH_3	170.74	174.73
RMSD		5.98
$\text{CH}_3\text{-CH}_2$	1.39	1.85
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.03	2.46
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.07	2.52
$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	3.20	3.80
$H\text{-5, } H\text{-6 x2}$	4.21	5.17
$H\text{-4}$	5.02	6.98
$H\text{-1}$	5.56	7.37
N-H	5.90	5.79
$H\text{-2}$	6.02	6.77
$H\text{-3}$	6.18	6.83
RMSD		1.00

Tabla B.3: Desplazamientos químicos ^1H y ^{13}C experimentales y calculados, en ppm, para **g03** con su respectiva asignación. En correspondencia a las condiciones experimentales, el solvente utilizado en el cálculo fue cloroformo.

Átomo	Experimental	Calculado
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.90	21.09
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.98	21.56
$\text{CH}_3\text{-Ph}$	21.68	23.28
$\text{CH}_3\text{-N}$	29.32	28.04
$C\text{-6}$	62.86	61.89
$C\text{-4}$	62.89	68.51
$C\text{-5}$	72.63	75.33
$C\text{-1}$	82.87	80.60
$C\text{-2}$	127.43	128.82
Ph	128.52	125.02
Ph	129.43	125.49
$C\text{-3}$	129.87	129.96
Ph	132.77	125.53
Ph	136.10	126.06
Ph	136.10	140.04
Ph	143.82	143.98
COO-CH_3	170.48	170.53
COO-CH_3	170.77	171.41
RMSD		3.72
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.01	2.21
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.04	2.35
$\text{CH}_3\text{-Ph}$	2.39	2.52
$\text{CH}_3\text{-N}$	2.61	2.65
$H\text{-5, } H\text{-6 x2}$	4.03	4.78
$H\text{-4}$	4.80	7.00
$H\text{-1}$	5.00	7.61
$H\text{-2}$	5.88	6.17
$H\text{-3}$	6.20	6.27
$H\text{-Ph x2}$	7.25	7.81
$H\text{-Ph x2}$	7.72	8.25
RMSD		1.09

Tabla B.4: Desplazamientos químicos ^1H y ^{13}C experimentales y calculados, en ppm, para **g04** con su respectiva asignación. En correspondencia a las condiciones experimentales, el solvente utilizado en el cálculo fue acetonitrilo.

Átomo	Experimental	Calculado
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.86	21.04
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.87	21.42
$C\text{-4}$	60.04	67.43
$C\text{-6}$	63.32	68.34
$C\text{-5}$	67.92	70.72
$C\text{-1}$	78.21	79.94
$C\text{-2}$	126.68	129.75
$C\text{-3}$	130.08	125.37
COO-CH_3	171.07	171.88
COO-CH_3	171.18	172.71
RMSD		3.54
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.01	2.17
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.04	2.17
$H\text{-6}'$	4.09	5.12
$H\text{-5}$	4.29	5.41
$H\text{-6}$	4.29	4.23
$H\text{-4}$	5.07	6.85
N-H_2	5.36	5.66
$H\text{-1}$	5.50	7.37
$H\text{-2}$	6.05	6.43
$H\text{-3}$	6.17	6.73
N-H	6.35	6.41
RMSD		0.93

Tabla B.5: Desplazamientos químicos ^1H y ^{13}C experimentales y calculados, en ppm, para **g05** con su respectiva asignación. En correspondencia a las condiciones experimentales, el solvente utilizado en el cálculo fue cloroformo.

Átomo	Experimental	Calculado
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.85	21.09
$\text{CH}_3\text{-COO}$	21.05	21.58
$\text{CH}_3\text{-Ph}$	21.64	22.10
$C\text{-6}$	62.09	65.24
$C\text{-4}$	64.56	68.37
$C\text{-5}$	66.84	67.02
$C\text{-1}$	77.33	80.09
$C\text{-2}$	126.48	126.32
Ph	126.91	123.38
Ph	126.91	124.44
Ph	126.91	126.17
Ph	126.91	126.51
$C\text{-3}$	130.42	129.75
Ph	138.93	143.50
Ph	138.93	144.29
COO-CH_3	170.41	170.00
COO-CH_3	170.93	171.14
RMSD		2.45
$\text{CH}_3\text{-COO}$	1.93	2.06
$\text{CH}_3\text{-COO}$	1.94	2.06
$\text{CH}_3\text{-Ph}$	2.36	2.56
$H\text{-5, } H\text{-6 x2}$	3.80	3.88
$H\text{-4}$	5.18	6.81
$H\text{-1}$	5.48	7.04
$H\text{-2}$	5.76	6.17
$H\text{-3}$	5.80	6.41
N-H	6.53	6.02
Ph	7.24	7.78
Ph	7.73	8.14
RMSD		0.76

Tabla B.6: Desplazamientos químicos ^1H y ^{13}C experimentales y calculados, en ppm, para **g06** con su respectiva asignación. En correspondencia a las condiciones experimentales, el solvente utilizado en el cálculo fue cloroformo.

Átomo	Experimental	Calculado
$\text{CH}_3\text{-CH}_2$	8.33	8.12
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.91	20.98
$\text{CH}_3\text{-COO}$	21.10	21.67
$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	49.44	60.62
$C\text{-6}$	63.46	65.55
$C\text{-4}$	64.87	68.18
$C\text{-5}$	67.73	68.13
$C\text{-1}$	76.66	80.20
$C\text{-2}$	127.09	126.26
$C\text{-3}$	130.26	130.09
COO-CH_3	170.34	170.28
COO-CH_3	170.83	171.29
RMSD		3.59
$\text{CH}_3\text{-CH}_2$	1.37	1.44
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.03	2.15
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.06	2.16
$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	3.18	3.31
$H\text{-5, } H\text{-6 x2}$	4.11	4.60
$H\text{-4}$	5.19	7.02
$H\text{-1}$	5.46	6.91
$H\text{-2}$	5.80	6.24
$H\text{-3}$	5.90	6.44
N-H	6.00	5.56
RMSD		0.80

Tabla B.7: Desplazamientos químicos ^1H y ^{13}C experimentales y calculados, en ppm, para **g07** con su respectiva asignación. En correspondencia a las condiciones experimentales, el solvente utilizado en el cálculo fue acetonitrilo.

Átomo	Experimental	Calculado
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.90	21.23
$\text{CH}_3\text{-COO}$	21.20	21.66
$C\text{-6}$	64.10	67.02
$C\text{-4}$	65.50	70.38
$C\text{-5}$	67.90	71.58
$C\text{-1}$	78.40	83.43
$C\text{-2}$	127.70	134.83
$C\text{-3}$	130.40	139.70
COO-CH_3	171.10	178.54
COO-CH_3	171.30	179.52
RMSD		5.76
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.02	2.04
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.08	2.10
$H\text{-5}$	4.02	3.99
$H\text{-6}'$	4.07	3.79
$H\text{-6}$	4.29	4.87
$H\text{-4}$	5.23	5.45
$H\text{-1}$	5.45	5.78
$\text{N-}H_2$	5.35	4.80
$H\text{-2}$	5.86	6.12
$H\text{-3}$	5.97	6.30
$\text{N-}H$	6.43	4.68
RMSD		0.61

Tabla B.8: Desplazamientos químicos ^1H y ^{13}C experimentales y calculados, en ppm, para **g08** con su respectiva asignación. En correspondencia a las condiciones experimentales, el solvente utilizado en el cálculo fue cloroformo.

Átomo	Experimental	Calculado
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.81	20.96
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.86	21.40
$\text{CH}_3\text{-COO}$	21.04	21.58
$\text{CH}_3\text{-Ph}$	21.71	23.46
$C\text{-6}$	61.80	65.69
$C\text{-4}$	64.82	68.78
$C\text{-5}$	67.36	69.94
$C\text{-1}$	77.48	80.40
$C\text{-3}$	118.13	118.56
Ph (meta)	126.60	122.78
Ph (meta)	126.60	123.15
Ph (orto)	126.60	126.29
Ph (orto)	126.60	127.37
Ph (para)	144.95	144.04
Ph	144.95	144.08
$C\text{-2}$	144.95	146.67
COO-CH_3	169.37	170.31
COO-CH_3	170.20	170.52
COO-CH_3	170.83	171.00
RMSD		2.09
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.00	1.87
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.01	2.11
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.05	2.29
$\text{CH}_3\text{-Ph}$	2.40	2.47
$H\text{-6}'$	3.65	4.00
$H\text{-5}$	3.73	4.77
$H\text{-6}$	4.10	4.51
$H\text{-4}$	5.36	6.81
$H\text{-1}$	5.43	7.11
$H\text{-3}$	5.65	6.34
N-H	6.25	6.32
$H\text{-Ph x2}$	7.28	7.88
$H\text{-Ph x2}$	7.73	8.14
RMSD		0.75

Tabla B.9: Desplazamientos químicos ^1H y ^{13}C experimentales y calculados, en ppm, para **g09** con su respectiva asignación. En correspondencia a las condiciones experimentales, el solvente utilizado en el cálculo fue cloroformo.

Átomo	Experimental	Calculado
$\text{CH}_3\text{-CH}_2$	8.37	9.24
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.89	21.21
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.97	21.34
$\text{CH}_3\text{-COO}$	21.09	21.45
$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	49.63	60.11
$C\text{-6}$	63.01	68.51
$C\text{-4}$	65.19	71.31
$C\text{-5}$	68.07	68.69
$C\text{-1}$	77.21	79.78
$C\text{-3}$	118.17	120.05
$C\text{-2}$	144.91	147.87
COO-CH_3	169.58	170.18
COO-CH_3	170.15	171.14
COO-CH_3	170.67	171.90
RMSD		3.79
$\text{CH}_3\text{-CH}_2$	1.39	1.51
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.07	2.17
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.09	2.15
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.20	2.32
$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	3.17	3.33
$H\text{-5}$	4.15	5.20
$H\text{-6 x2}$	4.15	4.33
$H\text{-4}$	5.36	6.69
$H\text{-1}$	5.44	6.80
$H\text{-3}$	5.74	6.19
N-H	5.80	6.44
RMSD		0.70

Tabla B.10: Desplazamientos químicos ^1H y ^{13}C experimentales y calculados, en ppm, para **g10** con su respectiva asignación. En correspondencia a las condiciones experimentales, el solvente utilizado en el cálculo fue cloroformo.

Átomo	Experimental	Calculado
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.80	20.96
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.85	21.35
$\text{CH}_3\text{-COO}$	21.06	21.59
$\text{CH}_3\text{-Ph}$	21.72	22.81
$\text{CH}_3\text{-N}$	29.22	30.90
$C\text{-6}$	62.80	65.56
$C\text{-4}$	66.54	69.07
$C\text{-5}$	67.36	72.19
$C\text{-1}$	78.74	80.98
$C\text{-3}$	118.91	121.91
Ph x4	127.10	125.51
Ph x2	143.82	142.19
$C\text{-2}$	145.22	143.22
COO-CH_3	169.37	168.61
COO-CH_3	170.28	170.90
COO-CH_3	170.67	171.28
RMSD		2.04
$H\text{-3}$	5.78	6.31
$H\text{-4}$	5.30	7.13
$H\text{-1}$	5.53	7.41
$H\text{-5, } H\text{-6 x2}$	4.15	4.70
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.05	2.19
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.04	2.15
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.01	2.04
Ph (orto) x2	7.72	8.16
Ph (meta) x2	7.25	7.71
$\text{CH}_3\text{-Ph}$	2.40	2.51
$\text{CH}_3\text{-N}$	2.60	2.95
RMSD		0.86

Tabla B.11: Desplazamientos químicos ^1H y ^{13}C experimentales y calculados, en ppm, para **p01** con su respectiva asignación. En correspondencia a las condiciones experimentales, el solvente utilizado en el cálculo fue cloroformo.

Átomo	Experimental	Calculado
$\text{CH}_3\text{-CH}_2$	8.01	8.57
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.53	21.24
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.56	21.25
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.65	21.32
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.65	21.34
$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	49.86	61.48
<i>C</i> -6	61.84	66.55
<i>C</i> -3	68.33	74.97
<i>C</i> -2	69.94	72.55
<i>C</i> -4	72.45	72.19
<i>C</i> -5	73.37	76.79
<i>C</i> -1	82.70	84.48
COO-CH_3	169.53	170.13
COO-CH_3	169.81	170.63
COO-CH_3	170.37	170.68
COO-CH_3	170.87	171.70
RMSD		3.77
CH_3CH_2	1.37	1.43
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.02	2.08
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.04	2.13
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.07	2.15
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.10	2.16
$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	3.14	3.39
<i>H</i> -5	3.76	4.71
<i>H</i> -6 x2	4.17	4.25
<i>H</i> -1	4.76	6.25
<i>H</i> -2	4.93	5.80
<i>H</i> -3	5.02	6.46
<i>N-H</i>	5.53	5.99
<i>H</i> -4	5.91	5.82
RMSD		0.88

Tabla B.12: Desplazamientos químicos ^1H y ^{13}C experimentales y calculados, en ppm, para **p02** con su respectiva asignación. En correspondencia a las condiciones experimentales, el solvente utilizado en el cálculo fue cloroformo.

Átomo	Experimental	Calculado
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.74	21.21
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.74	21.26
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.74	21.32
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.74	21.34
$\text{CH}_3\text{-Ph}$	21.64	23.35
$C\text{-6}$	61.94	67.09
$C\text{-4}$	68.50	71.97
$C\text{-2}$	70.46	72.21
$C\text{-5}$	72.89	76.17
$C\text{-3}$	73.62	75.74
$C\text{-1}$	83.02	83.08
Ph x4	126.65	124.84
Ph x2	143.96	144.15
COO-CH_3	169.62	170.22
COO-CH_3	170.00	170.47
COO-CH_3	170.57	170.72
COO-CH_3	170.80	171.23
RMSD		1.96
$\text{CH}_3\text{-COO}$	1.93	1.73
$\text{CH}_3\text{-COO}$	1.97	2.03
$\text{CH}_3\text{-COO}$	1.99	2.10
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.01	2.23
$\text{CH}_3\text{-Ph}$	2.41	2.58
$H\text{-5}$	3.67	4.92
$H\text{-6}'$	3.91	4.07
$H\text{-6}$	4.08	4.26
$H\text{-2}$	4.86	5.70
$H\text{-1}$	4.86	6.40
$H\text{-3}$	4.98	6.41
$H\text{-4}$	5.29	5.89
N-H	5.69	5.47
Ph (orto) x2	7.25	7.83
Ph (meta) x2	7.80	8.09
RMSD		0.72

Tabla B.13: Desplazamientos químicos ^1H y ^{13}C experimentales y calculados, en ppm, para **p03** con su respectiva asignación. En correspondencia a las condiciones experimentales, el solvente utilizado en el cálculo fue acetonitrilo.

Átomo	Experimental	Calculado
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.77	21.23
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.82	21.36
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.82	21.36
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.89	21.45
$C\text{-6}$	62.51	66.07
$C\text{-3}$	69.04	74.51
$C\text{-2}$	70.82	73.33
$C\text{-4}$	73.57	73.05
$C\text{-5}$	73.87	76.74
$C\text{-1}$	83.78	84.87
COO-CH_3	170.51	171.62
COO-CH_3	170.70	172.05
COO-CH_3	170.76	172.23
COO-CH_3	171.53	172.52
RMSD		2.17
$\text{CH}_3\text{-COO}$	1.97	2.16
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.00	2.17
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.03	2.19
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.04	2.22
$H\text{-5}$	3.89	4.93
$H\text{-6 x2}$	4.20	4.53
$H\text{-2}$	4.90	6.06
$H\text{-1}$	4.90	6.64
$H\text{-3}$	5.02	6.70
$H\text{-4}$	5.32	5.96
$\text{N-}H_2$	5.32	5.57
N-H	6.13	6.33
RMSD		0.87

Tabla B.14: Desplazamientos químicos ^1H y ^{13}C experimentales y calculados, en ppm, para **p04** con su respectiva asignación. En correspondencia a las condiciones experimentales, el solvente utilizado en el cálculo fue cloroformo.

Átomo	Experimental	Calculado
$\text{CH}_3\text{-CH}_2$	8.21	9.75
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.71	21.05
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.80	21.15
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.80	21.22
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.97	21.36
$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	50.01	60.09
$C\text{-6}$	61.70	68.27
$C\text{-3}$	67.32	73.80
$C\text{-2}$	67.74	69.72
$C\text{-4}$	70.98	72.53
$C\text{-5}$	72.44	75.05
$C\text{-1}$	83.20	85.40
COO-CH_3	170.03	170.83
COO-CH_3	170.23	170.91
COO-CH_3	170.55	171.20
COO-CH_3	171.26	172.17
RMSD		3.62
CH_3CH_2	1.35	1.39
$\text{CH}_3\text{-COO}$	1.97	2.06
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.01	2.18
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.08	2.18
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.13	2.25
$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	3.11	3.38
$H\text{-5}$	3.98	4.91
$H\text{-6 x2}$	4.09	4.29
$H\text{-1}$	4.71	6.16
$H\text{-2}$	5.03	6.05
$H\text{-3}$	5.13	6.19
$H\text{-4}$	5.41	6.21
N-H	5.70	6.07
RMSD		0.86

Tabla B.15: Desplazamientos químicos ^1H y ^{13}C experimentales y calculados, en ppm, para **p05** con su respectiva asignación. En correspondencia a las condiciones experimentales, el solvente utilizado en el cálculo fue cloroformo.

Átomo	Experimental	Calculado
$\text{CH}_3\text{-COO}$	21.01	21.88
$\text{CH}_3\text{-COO}$	21.13	21.12
$\text{CH}_3\text{-COO}$	21.16	21.19
$\text{CH}_3\text{-COO}$	21.29	21.24
$\text{CH}_3\text{-Ph}$	21.71	21.64
$C\text{-6}$	61.16	62.91
$C\text{-3}$	67.16	69.43
$C\text{-2}$	67.93	70.26
$C\text{-4}$	71.04	72.88
$C\text{-5}$	72.30	74.16
$C\text{-1}$	83.33	85.41
Ph x2	126.59	122.79
Ph x2	126.59	126.84
Ph	143.92	144.19
Ph	143.92	144.89
COO-CH_3	170.10	170.45
COO-CH_3	170.28	170.69
COO-CH_3	170.58	170.92
COO-CH_3	171.15	171.24
RMSD		2.31
$\text{CH}_3\text{-COO}$	1.94	1.95
$\text{CH}_3\text{-COO}$	1.95	2.17
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.01	2.09
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.06	2.03
$\text{CH}_3\text{-Ph}$	2.39	2.52
$H\text{-6}$ x2	3.38	4.03
$H\text{-5}$	4.08	4.92
$H\text{-1}$	4.78	6.23
$H\text{-3}$	5.05	6.06
$H\text{-2}$	5.05	5.92
$H\text{-4}$	5.35	6.12
$N\text{-H}$	5.87	5.58
Ph x2	7.28	7.96
Ph x2	7.79	7.98
RMSD		0.87

Tabla B.16: Desplazamientos químicos ^1H y ^{13}C experimentales y calculados, en ppm, para **p06** con su respectiva asignación. En correspondencia a las condiciones experimentales, el solvente utilizado en el cálculo fue DMSO.

Átomo	Experimental	Calculado
$\text{CH}_3\text{-COO}$	21.01	21.15
$\text{CH}_3\text{-COO}$	21.13	21.15
$\text{CH}_3\text{-COO}$	21.16	21.21
$\text{CH}_3\text{-COO}$	21.29	21.55
$C\text{-6}$	61.44	66.16
$C\text{-3}$	67.90	74.32
$C\text{-2}$	68.48	70.39
$C\text{-4}$	71.60	72.63
$C\text{-5}$	71.78	76.24
$C\text{-1}$	83.26	85.98
COO-CH_3	169.78	171.71
COO-CH_3	170.10	171.75
COO-CH_3	170.10	172.74
COO-CH_3	170.56	172.77
RMSD		2.85
$\text{CH}_3\text{-COO}$	1.88	2.10
$\text{CH}_3\text{-COO}$	1.96	2.19
$\text{CH}_3\text{-COO}$	1.98	2.23
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.07	2.28
$H\text{-5, } H\text{-6 x2}$	4.08	4.82
$H\text{-1}$	4.77	6.56
$H\text{-2}$	4.95	6.25
$H\text{-4}$	5.20	6.54
$H\text{-3}$	5.20	6.48
$\text{N-}H_2$	6.53	5.63
$\text{N-}H$	7.92	6.40
RMSD		1.06

Tabla B.17: Desplazamientos químicos ^1H y ^{13}C experimentales y calculados, en ppm, para **p07** con su respectiva asignación. En correspondencia a las condiciones experimentales, el solvente utilizado en el cálculo fue cloroformo.

Átomo	Experimental	Calculado
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.69	21.47
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.89	21.58
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.94	21.60
$\text{CH}_3\text{-COO}$	21.04	21.78
$\text{CH}_3\text{-SO}_2$	43.53	49.41
$C\text{-}6$	62.63	65.76
$C\text{-}4$	65.51	67.40
$C\text{-}2$	69.77	73.64
$C\text{-}3$	71.53	74.01
$C\text{-}5$	74.02	77.75
$C\text{-}1$	80.60	82.94
COO-CH_3	169.90	168.39
COO-CH_3	170.04	168.56
COO-CH_3	170.33	168.81
COO-CH_3	170.68	169.00
RMSD		2.58
$\text{CH}_3\text{-COO}$	1.96	1.95
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.04	2.02
$\text{C}8\text{H-}3\text{-COO}$	2.06	2.06
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.19	2.18
$\text{CH}_3\text{-S}$	3.08	3.08
$H\text{-}5$	3.73	3.92
$H\text{-}6 \times 2$	4.17	4.16
$H\text{-}1$	5.03	5.19
$H\text{-}3$	5.10	5.46
$H\text{-}4$	5.10	5.46
$H\text{-}2$	5.43	5.53
N-H	5.85	4.56
RMSD		0.41

Tabla B.18: Desplazamientos químicos ^1H y ^{13}C experimentales y calculados, en ppm, para **p08** con su respectiva asignación. En correspondencia a las condiciones experimentales, el solvente utilizado en el cálculo fue DMSO.

Átomo	Experimental	Calculado
$\text{CH}_3\text{-COO}$	21.01	21.16
$\text{CH}_3\text{-COO}$	21.19	21.20
$\text{CH}_3\text{-COO}$	21.26	21.36
$\text{CH}_3\text{-COO}$	21.68	21.41
$C\text{-6}$	62.64	65.62
$C\text{-4}$	66.02	68.14
$C\text{-2}$	70.22	74.02
$C\text{-3}$	71.70	74.87
$C\text{-5}$	72.98	77.95
$C\text{-1}$	81.27	82.93
COO-CH_3	170.12	171.69
COO-CH_3	170.16	171.98
COO-CH_3	170.78	172.20
COO-CH_3	170.87	172.87
RMSD		2.35
$\text{CH}_3\text{-COO}$	1.87	2.09
$\text{CH}_3\text{-COO}$	1.98	2.32
$\text{CH}_3\text{-COO}$	1.98	2.19
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.11	2.26
$H\text{-5}$	3.86	4.98
$H\text{-6}'$	4.00	4.53
$H\text{-6}$	4.20	4.77
$H\text{-4}$	4.99	6.33
$H\text{-2}$	5.15	6.45
$H\text{-3}$	5.26	6.48
$H\text{-1}$	5.26	6.89
$\text{N-}H_2$	6.57	5.65
$\text{N-}H$	7.85	6.29
RMSD		1.00

Tabla B.19: Desplazamientos químicos ^1H y ^{13}C experimentales y calculados, en ppm, para **p09** con su respectiva asignación. En correspondencia a las condiciones experimentales, el solvente utilizado en el cálculo fue cloroformo.

Átomo	Experimental	Calculado
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.80	21.09
$\text{CH}_3\text{-COO}$	20.97	21.20
$\text{CH}_3\text{-COO}$	21.09	21.27
$\text{CH}_3\text{-S}$	43.79	49.41
C-5	65.88	67.29
C-2	68.01	69.96
C-3	68.18	73.67
C-4	70.68	72.05
C-1	83.75	86.00
COO-CH_3	170.05	170.63
COO-CH_3	170.36	170.78
COO-CH_3	171.28	171.72
RMSD		2.51
$\text{CH}_3\text{-COO}$	1.95	2.08
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.00	2.18
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.08	2.24
CH_3S	2.14	3.04
$\text{H-5}'$	3.72	4.09
H-5	3.98	4.09
H-1	4.69	6.20
H-2	5.10	6.06
H-4	5.10	6.17
H-3	5.31	6.23
N-H	5.75	6.06
RMSD		0.76

Tabla B.20: Desplazamientos químicos ^1H y ^{13}C experimentales y calculados, en ppm, para **p10** con su respectiva asignación. En correspondencia a las condiciones experimentales, el solvente utilizado en el cálculo fue DMSO.

Átomo	Experimental	Calculado
$\text{CH}_3\text{-COO}$	21.14	21.20
$\text{CH}_3\text{-COO}$	21.35	21.21
$\text{CH}_3\text{-COO}$	21.47	21.36
$C\text{-5}$	65.59	67.06
$C\text{-2}$	68.80	70.18
$C\text{-3}$	68.99	73.59
$C\text{-4}$	71.64	73.74
$C\text{-1}$	83.56	86.75
COO-CH_3	169.87	171.54
COO-CH_3	170.18	171.58
COO-CH_3	170.54	172.52
RMSD		2.10
$\text{CH}_3\text{-COO}$	1.90	2.15
$\text{CH}_3\text{-COO}$	1.98	2.21
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.02	2.29
$H\text{-5}'$	3.89	4.14
$H\text{-5}$	4.20	4.22
$H\text{-1}$	4.69	6.67
$H\text{-2}$	4.95	6.33
$H\text{-3}$	5.12	6.46
$H\text{-4}$	5.12	6.21
$\text{N-}H_2$	6.57	5.49
$\text{N-}H$	6.70	6.46
RMSD		0.97

Tabla B.21: Desplazamientos químicos ^1H y ^{13}C experimentales y calculados, en ppm, para **p11** con su respectiva asignación. En correspondencia a las condiciones experimentales, el solvente utilizado en el cálculo fue DMSO.

Átomo	Experimental	Calculado
$\text{CH}_3\text{-C-5}$	17.95	18.35
$\text{CH}_3\text{-COO}$	21.04	21.06
$\text{CH}_3\text{-COO}$	21.27	21.28
$\text{CH}_3\text{-COO}$	21.65	21.33
C-2	70.52	74.50
C-4	70.71	72.20
C-5	71.37	74.35
C-3	71.64	74.77
C-1	80.88	82.40
COO-CH_3	170.16	171.91
COO-CH_3	170.47	171.91
COO-CH_3	170.88	171.83
RMSD		1.94
$\text{CH}_3\text{-C-5}$	1.09	1.17
$\text{CH}_3\text{-COO}$	1.72	2.10
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.21	2.33
$\text{CH}_3\text{-COO}$	2.21	2.17
H-5	3.65	4.48
H-4	4.75	6.25
H-1	5.03	6.97
H-2	5.17	6.41
H-3	5.17	6.41
N-H_2	6.60	5.43
N-H	7.76	6.31
RMSD		1.40

Bibliografía

- [1] A. D. McNaught y A. Wilkinson, “Iupac compendium of chemical terminology,” 2000.
- [2] A. Roca, *Historia de los medicamentos*. Academia Nal. de Medicina, 2003.
- [3] M. Fernández Braña, M. Cacho, y C. Guisado, “Sulfonamida: el grupo mágico,” in *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, vol. 72, 2009.
- [4] T. Maren, “Relations between structure and biological activity of sulfonamides,” *Annual review of pharmacology and toxicology*, vol. 16, no. 1, pp. 309–327, 1976.
- [5] H. Yoshino, N. Ueda, J. Nijima, H. Sugumi, Y. Kotake, N. Koyanagi, K. Yoshimatsu, M. Asada, y T. Watanabe, “Novel sulfonamides as potential, systemically active antitumor agents,” *Journal of medicinal chemistry*, vol. 35, no. 13, pp. 2496–2497, 1992.
- [6] J. Medina, D. Roche, B. Shan, R. Learned, W. Frankmoelle, D. Clark, T. Rosen, y J. Jaen, “Novel halogenated sulfonamides inhibit the growth of multidrug resistant mcf-7/adr cancer cells,” *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, vol. 9, no. 13, pp. 1843–1846, 1999.
- [7] M. Jordan y L. Wilson, “Microtubules as a target for anticancer drugs,” *Nature Reviews Cancer*, vol. 4, no. 4, pp. 253–265, 2004.
- [8] T. Nguyen, C. McGrath, A. Hermone, J. Burnett, D. Zaharevitz, B. Day, P. Wipf, E. Hamel, y R. Gussio, “A common pharmacophore for a diverse set of colchicine site inhibitors using a structure-based approach,” *Journal of medicinal chemistry*, vol. 48, no. 19, pp. 6107–6116, 2005.
- [9] N. Robertson, C. Potter, y A. Harris, “Role of carbonic anhydrase ix in human tumor cell growth, survival, and invasion,” *Cancer research*, vol. 64, no. 17, pp. 6160–6165, 2004.

- [10] C. Supuran, A. Scozzafava, y J. Conway, *Carbonic anhydrase: its inhibitors and activators*, vol. 1. CRC, 2004.
- [11] B. Ernst y J. Magnani, "From carbohydrate leads to glycomimetic drugs," *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 8, no. 8, pp. 661–677, 2009.
- [12] P. A Colinas, "Novel glycomimetics: Anomeric and n-glycosyl sulfonamides," *Current Organic Chemistry*, vol. 16, no. 14, pp. 1670–1679, 2012.
- [13] P. Colinas y R. Bravo, "Ferrier sulfonamidoglycosylation of d-glycals," *Carbohydrate research*, vol. 342, no. 15, pp. 2297–2302, 2007.
- [14] P. Colinas, C. Témpera, O. Rodríguez, y R. Bravo, "Stereoselective synthesis of novel n- β -glycosyl sulfonamides by sulfonamidoglycosylation of per-o-acetylated sugars," *Synthesis*, vol. 2009, no. 24, pp. 4143–4148, 2009.
- [15] P. Colinas, R. Bravo, D. Vullo, A. Scozzafava, y C. Supuran, "Carbonic anhydrase inhibitors. inhibition of cytosolic isoforms i and ii, and extracellular isoforms iv, ix, and xii with sulfamides incorporating sugar moieties," *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, vol. 17, no. 18, pp. 5086–5090, 2007.
- [16] O. Rodríguez, A. Maresca, C. Témpera, R. Bravo, P. Colinas, y C. Supuran, "N- β -glycosyl sulfamides are selective inhibitors of the cancer associated carbonic anhydrase isoforms ix and xii," *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, vol. 21, no. 15, pp. 4447–4450, 2011.
- [17] M. Rosana Crespo, P. Colinas, y R. Bravo, "In vitro antitumor activity of N-glycosyl sulfonamides," *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, vol. 20, no. 22, pp. 6469–6471, 2010.
- [18] M. D. Hanwell, D. E. Curtis, D. C. Lonie, T. Vandermeersch, E. Zurek, y G. R. Hutchison, "Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform," *Journal of Cheminformatics*, vol. 4, no. 1, p. 17, 2012.
- [19] C. J. Cramer, *Essentials of computational chemistry: theories and models*. Wiley, 2004.
- [20] I. Levine, *Química cuántica*. Pearson Educación, 2001.
- [21] G. Cuevas, *Introducción a la química computacional*. Fondo De Cultura Economica USA, 2003.

- [22] T. H. Dunning, "Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. i. the atoms boron through neon and hydrogen," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 90, no. 2, p. 1007, 1989.
- [23] F. Jensen, *Introduction to computational chemistry*. Wiley, 2007.
- [24] M. Dewar y W. Thiel, "Ground states of molecules. 38. the mndo method. approximations and parameters," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 99, no. 15, pp. 4899–4907, 1977.
- [25] M. Dewar, E. Zoebisch, E. Healy, y J. Stewart, "Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. am1: a new general purpose quantum mechanical molecular model," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 107, no. 13, pp. 3902–3909, 1985.
- [26] J. Stewart, "Optimization of parameters for semiempirical methods i. method," *Journal of Computational Chemistry*, vol. 10, no. 2, pp. 209–220, 2004.
- [27] J. Stewart, "Optimization of parameters for semiempirical methods ii. applications," *Journal of Computational Chemistry*, vol. 10, no. 2, pp. 221–264, 2004.
- [28] J. Stewart, "Optimization of parameters for semiempirical methods v: Modification of nndo approximations and application to 70 elements," *Journal of Molecular modeling*, vol. 13, no. 12, pp. 1173–1213, 2007.
- [29] K. Capelle, "A bird's-eye view of density-functional theory," *Brazilian Journal of Physics*, vol. 36, no. 4A, pp. 1318–1343, 2006.
- [30] R. Pis Diez, "Teoría del funcional de la densidad - aplicación a la catálisis," *CYTED, Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo. Catálisis Computacional*, 1996.
- [31] O. Vahtras, J. Almlöf, y M. Feyereisen, "Integral approximations for lcao-scf calculations," *Chemical physics letters*, vol. 213, no. 5, pp. 514–518, 1993.
- [32] J.J.P.Stewart, "Mopac2009," 2009.
- [33] M. Frisch, G. Trucks, H. Schlegel, G. Scuseria, M. Robb, J. Cheeseman, J. Montgomery, T. Vreven, K. Kudin, J. Burant, *et al.*, "Gaussian 03, revision c. 02," 2008.
- [34] F. Neese, F. Wennmohs, A. Hansen, y U. Becker, "Efficient, approximate and parallel hartree-fock and hybrid dft calculations. a 'chain-of-spheres' algorithm for the hartree-fock exchange," *Chemical Physics*, vol. 356, no. 1, pp. 98–109, 2009.

- [35] P. Colinas, R. Bravo, y G. Echeverría, “X-ray crystallographic and high-resolution nmr spectroscopy characterization of 4, 6-di-*O*-acetyl-2, 3-dideoxy- α -d-*erythro*-hex-2-enopyranosyl sulfamide,” *Carbohydrate research*, vol. 343, no. 17, pp. 3005–3008, 2008.
- [36] M. Swart, F. M. Bickelhaupt, y M. Duran, “Density functionals poll dft2012.” www.marcelswart.eu/dft-poll, 2012. Accedido: 12/2012.
- [37] W. L. DeLano, “Pymol,” *San Carlos, CA: DeLano Scientific*, 2002.
- [38] O. M. Becker, A. D. MacKerell Jr, B. Roux, y M. Watanabe, *Computational biochemistry and biophysics*. CRC Press, 2001.
- [39] H. J. Berendsen, J. P. M. Postma, W. F. van Gunsteren, A. DiNola, y J. Haak, “Molecular dynamics with coupling to an external bath,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 81, p. 3684, 1984.
- [40] M. Vainio y M. Johnson, “Generating conformer ensembles using a multiobjective genetic algorithm,” *Journal of chemical information and modeling*, vol. 47, no. 6, pp. 2462–2474, 2007.
- [41] N. M. O’Boyle, M. Banck, C. A. James, C. Morley, T. Vandermeersch, y G. R. Hutchison, “Open babel: An open chemical toolbox,” *Journal of cheminformatics*, vol. 3, no. 1, pp. 1–14, 2011.
- [42] A. Frisch, J. Foresman, *et al.*, “Exploring chemistry with electronic structure methods,” *Frisch, JB Foresman, -Pittsburgh PA: Gaussian Inc*, vol. 302, 1996.
- [43] H. Schlegel, “Optimization of equilibrium geometries and transition structures,” *J. Comp. Chem.*, vol. 3, pp. 214–218, 1982.
- [44] J. Baker, “An algorithm for the location of transition states,” *Journal of Computational Chemistry*, vol. 7, no. 4, pp. 385–395, 1986.
- [45] A. Klamt y G. Schüürmann, “Cosmo: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient,” *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, no. 5, pp. 799–805, 1993.
- [46] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *et al.*, “Quantum mechanical continuum solvation models,” *Chemical Reviews-Columbus*, vol. 105, no. 8, pp. 2999–3094, 2005.
- [47] P. A. Enríquez Palma, “Química computacional.” <http://www.unirioja.es/cu/enriquez/docencia/QComp.shtml>, 2011.

- [48] M. J. Lavecchia, O. M. Rodríguez, G. A. Echeverría, R. P. Diez, y P. A. Colinas, "Conformational behavior of peracetylated β -D-mannopyranosyl methanesulfonamide: implications for the mechanism of sulfonamidoglycosylation of carbohydrate derivatives," *Carbohydrate Research*, 2012.
- [49] M. J. Lavecchia, R. P. Diez, y P. A. Colinas, "A combined theoretical and spectroscopic study of 4,6-di-o-acetyl-2,3-dideoxy-d-erythro-hex-2-enopyranosyl sulfamide: a novel glycosyl carbonic anhydrase ix inhibitor," *Carbohydrate Research*, vol. 346, no. 3, pp. 442 – 448, 2011.
- [50] G. Csonka, A. French, G. Johnson, y C. Stortz, "Evaluation of density functionals and basis sets for carbohydrates," *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 5, no. 4, pp. 679–692, 2009.
- [51] W. Koch, M. Holthausen, y M. Holthausen, *A chemist's guide to density functional theory*, vol. 2. Wiley-Vch Weinheim, 2001.
- [52] "Chemical shift repository for computed nmr scaling factors." cheshirenmr.info.
- [53] A. E. Reed, L. A. Curtiss, y F. Weinhold, "Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint," *Chemical Reviews*, vol. 88, no. 6, pp. 899–926, 1988.
- [54] F. Weinhold y C. R. Landis, *Valency and bonding: a natural bond orbital donor-acceptor perspective*. Cambridge University Press, 2005.
- [55] J. Edward, "Stability of glycosides to acid hydrolysis," *Chem. Ind. (London)*, vol. 36, pp. 1102–1104, 1955.
- [56] E. Juaristi, J. Tapia, y R. Mendez, "Study of the anomeric effect in 2-substituted 1, 3-dithianes," *Tetrahedron*, vol. 42, no. 5, pp. 1253–1264, 1986.
- [57] E. Glendening, A. Reed, J. Carpenter, y F. Weinhold, "Nbo 3.0 program manual," *Gaussian Inc., Pittsburgh PA*, 1990.
- [58] T. Keith, "Aimall (version 08.01. 25), 2008."
- [59] D. Cremer y J. Pople, "A general definition of ring puckering coordinates," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 97, no. 6, pp. 1354–1358, 1975.
- [60] I.-I. J. C. on Biochemical Nomenclature (JCBN), "Conformational nomenclature for five and six-membered ring forms of monosaccharides and their derivatives, recommendations," *Arch. Biochem. Biophys.* 207, 469-472 (1981); *Eur. J. Biochem.* 111, 295-298 (1980); *Pure Appl. Chem.* 53, 1901-1905 (1981)., 1980.

- [61] A. L. Spek, "Structure validation in chemical crystallography," *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*, vol. 65, no. 2, pp. 148–155, 2009.
- [62] Chemaxon, "Marvin (version 5.11.13), 20012." www.chemaxon.com.
- [63] N. Saranya y S. Selvaraj, "Variation of protein binding cavity volume and ligand volume in protein–ligand complexes," *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, vol. 19, no. 19, pp. 5769–5772, 2009.
- [64] B. Wang, C. T. Supuran, y J.-Y. Winum, *Drug design of zinc-enzyme inhibitors: functional, structural, and disease applications*. Wiley, 2009.
- [65] G. M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom, M. F. Sanner, R. K. Belew, D. S. Goodsell, y A. J. Olson, "Autodock4 and autodocktools4: Automated docking with selective receptor flexibility," *Journal of computational chemistry*, vol. 30, no. 16, pp. 2785–2791, 2009.
- [66] C. Behnke, I. Le Trong, J. Godden, E. Merritt, D. Teller, J. Bajorath, y R. Stenkamp, "Atomic resolution studies of carbonic anhydrase ii," *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*, vol. 66, no. 5, pp. 616–627, 2010.
- [67] Accelrys, "Discovery studio visualizer," *San Diego, CA, USA*.
- [68] A. D. Scott, C. Phillips, A. Alex, M. Flocco, A. Bent, A. Randall, R. O'Brien, L. Damian, y L. H. Jones, "Thermodynamic optimisation in drug discovery: a case study using carbonic anhydrase inhibitors," *ChemMedChem*, vol. 4, no. 12, pp. 1985–1989, 2009.
- [69] D. Srivastava, K. M. Jude, A. L. Banerjee, M. Haldar, S. Manokaran, J. Kooren, S. Mallik, y D. W. Christianson, "Structural analysis of charge discrimination in the binding of inhibitors to human carbonic anhydrases i and ii," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 129, no. 17, pp. 5528–5537, 2007.

Índice de figuras

1.1. Grupo sulfonamida	2
1.2. Gerhard Domagk (1895-1964).	2
1.3. Estructura del ácido paraaminobenzoico y sulfanilamida . . .	3
1.4. Metabolismo del Prontosil Rubrum.	4
1.5. Distintos derivados y la variación de respuesta en la actividad.	5
1.6. Sulfonamidas del conjunto SG	7
1.7. Sulfonamidas del conjunto SP	8
1.8. Reacciones de obtención de <i>N</i> -glicosilsulfonamidas	9
1.9. Relación de la simulación con la teoría y la experimentación .	9
2.1. Conformaciones y nomenclatura empleadas conjunto SG . . .	16
2.2. Conformaciones y nomenclatura empleadas conjunto SP . . .	16
2.3. Numeración de átomos	17
3.1. Publicaciones DFT	30
3.2. Ejemplo de modificación nitrógeno	40
5.1. Ejemplo de superficie con las características topológicas . . .	56
5.2. Espectro vibracional experimental y calculado de g07	64
5.3. Superposición de confórmeros g07 con rayos X	68
5.4. Superposición de confórmeros p07 con rayos X	69
5.5. Empaquetamiento de g07	70
5.6. Conformaciones para el ángulo de torsión $\tau(O5-C5-C6-O6)$.	71
6.1. Comparación de los desplazamientos químicos del conjunto SG	81
6.1. Comparación de los desplazamientos químicos del conjunto SG	82
6.1. Comparación de los desplazamientos químicos del conjunto SG	83
6.1. Comparación de los desplazamientos químicos del conjunto SG	84
6.2. Comparación de los desplazamientos químicos del conjunto SP	85
6.2. Comparación de los desplazamientos químicos del conjunto SP	86
6.2. Comparación de los desplazamientos químicos del conjunto SP	87
6.2. Comparación de los desplazamientos químicos del conjunto SP	88
7.1. Efecto anomérico: modelo dipolo	93

7.2. Efecto anomérico: orbitales moleculares	94
7.3. Esquema de interacciones <i>endo</i> y <i>exo</i> -anomérica.	95
7.4. Interacción entre hidrógenos.	100
7.5. Modelo para impedimento estérico entre los hidrógenos	101
7.6. Modelo representado con esferas de Van der Waals	101
8.1. Mapa en relieve de la densidad electrónica del agua.	104
8.2. Interacción de tres centros	122
8.3. Relación $\Delta P_{\text{solvente-gas}}$ y $\Delta G_{\text{solvente-gas}}$	123
9.1. Representaciones de Cremer y Pople	128
9.2. Diagrama de Cremer y Pople	128
9.3. Distribución de valores del ángulo $\tau(\text{C1-O5-C5-C4})$	131
9.4. Distribución de valores del ángulo $\tau(\text{C1-O5-C5-C4})$	131
9.5. Distribución de valores del ángulo $\tau(\text{O5-C5-C6-O6})$	132
9.6. Distribución de valores del ángulo $\tau(\text{O5-C5-C6-O6})$	132
9.7. Distribución de valores del ángulo $\tau(\text{N1-C1-C2-C3})$	133
9.8. Distribución de valores del ángulo $\tau(\text{N1-C1-C2-C3})$	134
9.9. Distribución de valores del ángulo $\tau(\text{C2-C1-N1-S1})$	134
9.10. Distribución de valores del ángulo $\tau(\text{C2-C1-N1-S1})$	135
9.11. Distribución de valores del ángulo $\tau(\text{O5-C1-C2-C3})$	136
9.12. Distribución de valores del ángulo $\tau(\text{O5-C1-C2-C3})$	137
9.13. Distribución de valores del ángulo $\tau(\text{C1-C2-C3-C4})$	137
9.14. Distribución de valores del ángulo $\tau(\text{C1-C2-C3-C4})$	138
9.15. Distribución de valores del ángulo $\tau(\text{C1-N1-S1-R})$	140
9.16. Distribución de valores del ángulo $\tau(\text{C1-N1-S1-R})$	140
9.17. Distribución de valores del ángulo $\tau(\text{C5-C6-O6-C6b})$	141
9.18. Distribución de valores del $\tau(\text{C2-O2-C2b-O2b})$	142
9.19. Gráficos de Cremer y Pople para el conjunto SG	144
9.20. Gráficos de Cremer y Pople para el conjunto SP	145
9.21. R^2 de ajustes lineales para el conjunto SG	148
9.22. R^2 de ajustes lineales para el conjunto SP	149
10.1. Superficies proyectadas, mínima y máxima.	154
11.1. Ubicación de las isozimas de la CA	160
11.2. Coordinación del ión Zn(II) en el sitio activo de la hCA II. . .	162
11.3. Representación del mecanismo catalítico de las α -CAs	163
11.4. Mecanismo de inhibición de α -CA por inhibidores	165
11.5. Ligandos empleados en algoritmo de fuerza bruta	167
11.6. Superposición de conformeros de la bencensulfonamida	169
11.7. Perfil de energía para FB1	170
11.8. Perfil de energía para FB2	171
11.9. Perfil de energía para FBV	172
11.10. Perfil de energía para FBW	173

<i>ÍNDICE DE FIGURAS</i>	241
11.11 Superposición de bencensulfonamidas	174
11.12 Conformaciones dentro del fragmento de hCA II	176

Índice de Tablas

1.1.	Nombres y códigos de los compuestos estudiados	10
1.2.	Actividades de la inhibición de CAs	10
1.3.	Actividades de las sulfamidas líneas A549 y HepG2	11
3.1.	Parámetros utilizados en los métodos semiempíricos	29
3.3.	Tiempos de cálculo, con y sin RI	38
3.4.	RMSD respecto BPW91/6-31++G*/RI	39
3.5.	Ángulo diedro del nitrógeno amino	40
3.6.	<i>Ranking</i> funcionales DFT2012	41
5.1.	Contribuciones Maxwell-Boltzmann	60
5.2.	Caracterización de puntos estacionarios.	62
5.3.	Cantidad de conformaciones	63
5.4.	Frecuencias vibracionales experimentales y calculadas	65
5.5.	Parámetros geométricos de g07	66
5.6.	Parámetros geométricos de p07	67
6.1.	RMSD de combinaciones de cálculo	77
6.2.	Apantallamientos calculados promedio del TMS	77
6.3.	Desplazamientos químicos para g07	79
6.4.	Desplazamientos químicos para p07	80
7.1.	Energías de interacciones NBO de g01	95
7.2.	Energías de interacciones NBO de g02	95
7.3.	Energías de interacciones NBO de g03	96
7.4.	Energías de interacciones NBO de g04	96
7.5.	Energías de interacciones NBO de g05	96
7.6.	Energías de interacciones NBO de g06	96
7.7.	Energías de interacciones NBO de g07	96
7.8.	Energías de interacciones NBO de g08	96
7.9.	Energías de interacciones NBO de g09	97
7.10.	Energías de interacciones NBO de g10	97
7.11.	Energías de interacciones NBO de p01	97
7.12.	Energías de interacciones NBO de p02	97

7.13. Energías de interacciones NBO de p03	97
7.14. Energías de interacciones NBO de p04	97
7.15. Energías de interacciones NBO de p05	98
7.16. Energías de interacciones NBO de p06	98
7.17. Energías de interacciones NBO de p07	98
7.18. Energías de interacciones NBO de p08	99
7.19. Energías de interacciones NBO de p09	99
7.20. Energías de interacciones NBO de p10	99
7.21. Energías de interacciones NBO de p11	100
7.22. Energías de interacciones NBO de p12	100
8.1. Interacciones de puente de hidrógeno de g01	110
8.2. Interacciones de puente de hidrógeno de g02	111
8.3. Interacciones de puente de hidrógeno de g03	111
8.4. Interacciones de puente de hidrógeno de g04	112
8.5. Interacciones de puente de hidrógeno de g05	112
8.6. Interacciones de puente de hidrógeno de g06	113
8.7. Interacciones de puente de hidrógeno de g07	114
8.8. Interacciones de puente de hidrógeno de g08	114
8.9. Interacciones de puente de hidrógeno de g09	115
8.10. Interacciones de puente de hidrógeno de g10	115
8.11. Interacciones de puente de hidrógeno de p01	116
8.12. Interacciones de puente de hidrógeno de p02	116
8.13. Interacciones de puente de hidrógeno de p03	117
8.14. Interacciones de puente de hidrógeno de p04	117
8.15. Interacciones de puente de hidrógeno de p05	118
8.16. Interacciones de puente de hidrógeno de p06	118
8.17. Interacciones de puente de hidrógeno de p07	119
8.18. Interacciones de puente de hidrógeno de p08	120
8.19. Interacciones de puente de hidrógeno de p09	120
8.20. Interacciones de puente de hidrógeno de p10	120
8.21. Interacciones de puente de hidrógeno de p11	121
8.22. Interacciones de puente de hidrógeno de p12	121
9.1. Asignaciones de Pople y Cremer para el conjunto SG	146
9.2. Asignaciones de Pople y Cremer para el conjunto SP	146
9.3. R^2 de ajustes lineales para el conjunto SG	147
9.4. R^2 de ajustes lineales para el conjunto SP	148
10.1. Valores de los parámetros geométricos	155
10.2. Ajustes parámetros moleculares en función de la actividad	156
11.1. Localización de CAs a nivel subcelular y tejido/órgano	161
11.2. Reacciones catalizadas por las α -CAs	161

A.1. Parámetros geométricos de g01	188
A.2. Parámetros geométricos de g02	189
A.3. Parámetros geométricos de g03	190
A.4. Parámetros geométricos de g04	191
A.5. Parámetros geométricos de g05	192
A.6. Parámetros geométricos de g06	193
A.7. Parámetros geométricos de g07	194
A.8. Parámetros geométricos de g08	195
A.9. Parámetros geométricos de g09	196
A.10. Parámetros geométricos de g10	197
A.11. Parámetros geométricos de p01	198
A.12. Parámetros geométricos de p02	199
A.13. Parámetros geométricos de p03	200
A.14. Parámetros geométricos de p04	201
A.15. Parámetros geométricos de p05	202
A.16. Parámetros geométricos de p06	203
A.17. Parámetros geométricos de p07	204
A.18. Parámetros geométricos de p08	205
A.19. Parámetros geométricos de p09	206
A.20. Parámetros geométricos de p10	207
A.21. Parámetros geométricos de p11	208
A.22. Parámetros geométricos de p12	209
B.1. Resultados de RMN para g01	212
B.2. Resultados de RMN para g02	213
B.3. Resultados de RMN para g03	214
B.4. Resultados de RMN para g04	215
B.5. Resultados de RMN para g05	216
B.6. Resultados de RMN para g06	217
B.7. Resultados de RMN para g07	218
B.8. Resultados de RMN para g08	219
B.9. Resultados de RMN para g09	220
B.10. Resultados de RMN para g10	221
B.11. Resultados de RMN para p01	222
B.12. Resultados de RMN para p02	223
B.13. Resultados de RMN para p03	224
B.14. Resultados de RMN para p04	225
B.15. Resultados de RMN para p05	226
B.16. Resultados de RMN para p06	227
B.17. Resultados de RMN para p07	228
B.18. Resultados de RMN para p08	229
B.19. Resultados de RMN para p09	230
B.20. Resultados de RMN para p10	231
B.21. Resultados de RMN para p11	232