



Universidad Nacional de La Plata

Facultad de Ciencias Exactas

Departamento de Química

Tesis Doctoral

TESIS

Búsqueda de las condiciones óptimas para el estudio
conformacional de sacáridos por medio de
simulaciones de dinámica molecular

María Luján Alegre

Director: Reinaldo Pis Diez

Codirector: Alicia Haydeé Jubert

CEQUINOR

2009

REGISTRACION.....
A.....
Fecha.. 02-08-09 ..
Inv. N..... Inv..... 0.58777



El presente trabajo, desarrollado en el Centro de Química Inorgánica, CEQUINOR, dependiente de CONICET y del Departamento de Química de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata, se eleva a consideración de las autoridades correspondientes como tesis para acceder al título de Doctor en Ciencias Químicas de la Facultad de Ciencias Exactas.

Agradecimientos

A mis directores Reinaldo Pis Diez y Alicia Jubert.

A los Directores del CEQUINOR Enrique J. Baran y Carlos O. Della Védova.

Al CONICET.

A mis compañeros del Grupo de Química Teórica del CEQUINOR, Carlos, Martín y Verónica.

A mis compañeras de cátedra.

A mi familia, en especial a mi papá y a Feli.

a mamá y a papá

Índice de Contenidos

1. Introducción.....	13
1.1. Referencias	18
2. Métodos Computacionales	20
2.1 Dinámica Molecular	20
2.1.1. Introducción	20
2.1.2. Generalidades	20
2.1.3. Base Estadística de la Dinámica Molecular	21
2.1.4. Ecuaciones de Movimiento de Newton	22
2.1.5. Algoritmos de Integración de las Ecuaciones de Newton	22
2.1.5.1. Algoritmo de Verlet	23
2.1.5.2. Algoritmo del "Salto de Rana"	24
2.1.5.3. Algoritmo de la Velocidad de Verlet.....	25
2.1.6. Procedimiento	26
2.1.7. Control de temperatura - Termostatos	28
2.2 Métodos Semiempíricos de la Mecánica Cuántica	29
2.2.1. Generalidades	29
2.2.2. Modelo NDDO.....	31
2.2.3. Modelo INDO	32
2.2.4. Modelo CNDO.....	33
2.2.5. Reparametrización	33
2.2.6. Modelo MNDO	35
2.2.7. Modelo AM1	35
2.2.8. Modelo PM3	36
2.3. Teoría del Funcional de la Densidad	36
2.3.1. Generalidades	36
2.3.2. Aproximación de la Densidad Local	39
2.3.2. Aproximación del Gradiente Generalizado	41
2.3.4. Funcionales de la Densidad Híbridos.....	43
2.4. Descripción de los Conjuntos de Funciones Base Utilizados	44
2.4.1. Conjunto Base 3-21G*	44
2.4.2. Conjunto Base 6-31+G**	44
2.4.3. Conjunto Base 6-311++G**	45
2.5. Método de Resolución de la Identidad.....	45
2.6. Referencias	46
3. Nomenclatura de Sacáridos	49
3.1. Generalidades	49
3.2. Monosacáridos.....	49
3.2.1. Conformación Silla	51
3.2.2. Conformación Bote	52
3.2.3. Conformación Skew	53
3.2.4. Conformación Half-chair	53
3.3. Disacáridos	55
3.4. Referencias	58
4. Determinación de los Parámetros Óptimos para la Simulación de Dinámica Molecular de un Monosacárido - Glucosa.....	59
4.1. Método de Búsqueda Exhaustiva o Fuerza Bruta	60
4.1.1. Aplicación a la Conformación α -D-glucosa- ⁴ C ₁	66
4.1.2. Aplicación a la Conformación α -D-glucosa- ¹ C ₄	68
4.1.3. Aplicación a la Conformación β -D-glucosa- ¹ C ₄	69
4.1.4. Aplicación a la Conformación β -D-glucosa- ⁴ C ₁	71
4.2. Simulaciones de Dinámica Molecular	73
4.2.1. Aplicación a la Conformación α -D-glucosa- ⁴ C ₁	74
4.2.1.1. Simulación 1	74
4.2.1.2. Simulación 2	75
4.2.1.3. Simulación 3.....	76

4.2.1.4. Simulación 4	78
4.2.1.5. Simulación 5	79
4.2.1.6. Simulación 6	80
4.2.1.7. Simulación 7	81
4.2.1.8. Simulación 8	83
4.2.1.9. Simulación 9	84
4.2.1.10. Simulación 10	86
4.2.1.11. Simulación 11	87
4.2.1.12. Simulación 12	89
4.2.2. Aplicación a la Conformación α -D-glucosa- ¹ C ₄	91
4.2.2.1. Simulación 1	91
4.2.2.2. Simulación 2	91
4.2.2.3. Simulación 3	92
4.2.2.4. Simulación 4	94
4.2.2.5. Simulación 5	95
4.2.2.6. Simulación 6	96
4.2.2.7. Simulación 7	98
4.2.2.8. Simulación 8	99
4.2.2.9. Simulación 9	100
4.2.2.10. Simulación 10	102
4.2.2.11. Simulación 11	103
4.2.2.12. Simulación 12	105
4.2.3. Comparación entre los Resultados Obtenidos por Simulaciones de Dinámica Molecular y el Método de Fuerza Bruta.....	107
4.2.4. Aplicación a la Conformación β -D-glucosa- ¹ C ₄	108
4.2.4.1. Simulación 1	108
4.2.4.2. Simulación 2	109
4.2.4.3. Simulación 3	110
4.2.4.4. Simulación 4	112
4.2.4.5. Simulación 5	113
4.2.4.6. Simulación 6	115
4.2.4.7. Simulación 7	116
4.2.4.8. Simulación 8	117
4.2.4.9. Simulación 9	118
4.2.4.10. Simulación 10	120
4.2.4.11. Simulación 11	121
4.2.4.12. Simulación 12	123
4.2.5. Aplicación a la Conformación β -D-glucosa- ⁴ C ₁	125
4.2.5.1. Simulación 1	125
4.2.5.2. Simulación 2	126
4.2.5.3. Simulación 3	127
4.2.5.4. Simulación 4	129
4.2.5.5. Simulación 5	129
4.2.5.6. Simulación 6	131
4.2.5.7. Simulación 7	132
4.2.5.8. Simulación 8	134
4.2.5.9. Simulación 9	135
4.2.5.10. Simulación 10	137
4.2.5.11. Simulación 11	138
4.2.5.12. Simulación 12	139
4.2.6. Comparación entre los Resultados Obtenidos por Simulaciones de Dinámica Molecular y el Método de Fuerza Bruta.....	141
4.4. Conclusiones	148
4.5. Referencias	152
5. Determinación de la Geometría de Partida Óptima para la Simulación de Dinámica Molecular de un Disacárido – Celobiosa y Maltosa	154
5.1. Resumen de la metodología de trabajo usada.....	157

5.2. Aplicación al Disacárido β -celobiosa.....	159
5.2.1. Simulación 1	162
5.2.2 Simulación 2.....	165
5.2.3. Simulación 3.....	168
5.2.4. Cálculos Basados en la Teoría del Funcional de la Densidad.....	172
5.2.4.1. Aplicación al Conjunto Obtenido Mediante la Simulación 2	173
5.2.4.2. Aplicación al Conjunto Obtenido Mediante la Simulación 3	175
5.2.5. Conclusiones parciales.....	183
5.3. Aplicación al Disacárido β -maltosa	184
5.3.1. Simulación 1	187
5.3.2. Simulación 2.....	190
5.3.3. Simulación 3.....	193
5.3.4. Cálculos Basados en la Teoría del Funcional de la Densidad.....	197
5.3.4.1. Aplicación al Conjunto Obtenido Mediante la Simulación 1	198
5.3.4.2. Aplicación al Conjunto Obtenido Mediante la Simulación 3	200
5.3.5. Conclusiones parciales.....	204
5.4. Conclusiones	205
5.5. Referencias	206
6. Aplicación de lo Aprendido a la Molécula de Trehalosa	208
6.1. Introducción.....	208
6.2. Elección de la Estructura de Partida	209
6.3. Simulaciones de Dinámica Molecular	211
6.3.1. Aplicación al Disacárido α - α -trehalosa	212
6.3.2. Aplicación al Disacárido α - β -trehalosa	214
6.3.3. Aplicación al Disacárido β - β -trehalosa.....	216
6.4. Cálculos Basados en la Teoría del Funcional de la Densidad.....	219
6.5 Conclusiones	226
6.6. Referencias	227
7. Conclusiones Generales	229
8. Apéndice	232
8.1. Ejemplo 1	233
8.2. Ejemplo 2	237
8.3. Ejemplo 3	239
8.4. Ejemplo 4	241
8.5. Referencias	244

Índice de Tablas

Tabla 3.1. Nombres triviales de disacáridos.....	56
Tabla 4.1. Conformaciones de α -D-glucosa- ⁴ C ₁ generadas por fuerza bruta.....	66
Tabla 4.2. Conformaciones de α -D-glucosa- ¹ C ₄ generadas por fuerza bruta.....	68
Tabla 4.3. Conformaciones de β -D-glucosa- ¹ C ₄ generadas por fuerza bruta.....	70
Tabla 4.4. Conformaciones de β -D-glucosa- ⁴ C ₁ generadas por fuerza bruta.....	71
Tabla 4.5. Conformaciones de α -D-glucosa- ⁴ C ₁ obtenidas en Simulación 1.....	75
Tabla 4.6. Conformaciones de α -D-glucosa- ⁴ C ₁ obtenidas en Simulación 2.....	76
Tabla 4.7. Conformaciones de α -D-glucosa- ⁴ C ₁ obtenidas en Simulación 3.....	76
Tabla 4.8. Conformaciones de α -D-glucosa- ⁴ C ₁ obtenidas en Simulación 4.....	78
Tabla 4.9. Conformaciones de α -D-glucosa- ⁴ C ₁ obtenidas en Simulación 5.....	79
Tabla 4.10. Conformaciones de α -D-glucosa- ⁴ C ₁ obtenidas en Simulación 6.....	81
Tabla 4.11. Conformaciones de α -D-glucosa- ⁴ C ₁ obtenidas en Simulación 7.....	82
Tabla 4.12. Conformaciones de α -D-glucosa- ⁴ C ₁ obtenidas en Simulación 8.....	84
Tabla 4.13. Conformaciones de α -D-glucosa- ⁴ C ₁ obtenidas en Simulación 9.....	85
Tabla 4.14. Conformaciones de α -D-glucosa- ⁴ C ₁ obtenidas en Simulación 10.....	86
Tabla 4.15. Conformaciones de α -D-glucosa- ⁴ C ₁ obtenidas en Simulación 11.....	88
Tabla 4.16. Conformaciones de α -D-glucosa- ⁴ C ₁ obtenidas en Simulación 12.....	89
Tabla 4.17. Resumen de las simulaciones sobre α -D-glucosa- ⁴ C ₁	90
Tabla 4.18. Conformaciones de α -D-glucosa- ¹ C ₄ obtenidas en Simulación 1.....	91
Tabla 4.19. Conformaciones de α -D-glucosa- ¹ C ₄ obtenidas en Simulación 2.....	92
Tabla 4.20. Conformaciones de α -D-glucosa- ¹ C ₄ obtenidas en Simulación 3.....	93
Tabla 4.21. Conformaciones de α -D-glucosa- ¹ C ₄ obtenidas en Simulación 4.....	94
Tabla 4.22. Conformaciones de α -D-glucosa- ¹ C ₄ obtenidas en Simulación 5.....	95
Tabla 4.23. Conformaciones de α -D-glucosa- ¹ C ₄ obtenidas en Simulación 6.....	97
Tabla 4.24. Conformaciones de α -D-glucosa- ¹ C ₄ obtenidas en Simulación 7.....	98
Tabla 4.25. Conformaciones de α -D-glucosa- ¹ C ₄ obtenidas en Simulación 8.....	100
Tabla 4.26. Conformaciones de α -D-glucosa- ¹ C ₄ obtenidas en Simulación 9.....	101
Tabla 4.27. Conformaciones de α -D-glucosa- ¹ C ₄ obtenidas en Simulación 10.....	102
Tabla 4.28. Conformaciones de α -D-glucosa- ¹ C ₄ obtenidas en Simulación 11.....	104
Tabla 4.29. Conformaciones de α -D-glucosa- ¹ C ₄ obtenidas en Simulación 12.....	105
Tabla 4.30. Resumen de las simulaciones sobre α -D-glucosa- ¹ C ₄	106
Tabla 4.31. ΔE obtenido en cada simulación sobre α -D-glucosa.....	107
Tabla 4.32. Conformaciones de β -D-glucosa- ¹ C ₄ obtenidas en Simulación 1.....	108
Tabla 4.33. Conformaciones de β -D-glucosa- ¹ C ₄ obtenidas en Simulación 2.....	110
Tabla 4.34. Conformaciones de β -D-glucosa- ¹ C ₄ obtenidas en Simulación 3.....	111
Tabla 4.35. Conformaciones de β -D-glucosa- ¹ C ₄ obtenidas en Simulación 4.....	112
Tabla 4.36. Conformaciones de β -D-glucosa- ¹ C ₄ obtenidas en Simulación 5.....	113
Tabla 4.37. Conformaciones de β -D-glucosa- ¹ C ₄ obtenidas en Simulación 6.....	115
Tabla 4.38. Conformaciones de β -D-glucosa- ¹ C ₄ obtenidas en Simulación 7.....	116
Tabla 4.39. Conformaciones de β -D-glucosa- ¹ C ₄ obtenidas en Simulación 8.....	118
Tabla 4.40. Conformaciones de β -D-glucosa- ¹ C ₄ obtenidas en Simulación 9.....	119
Tabla 4.41. Conformaciones de β -D-glucosa- ¹ C ₄ obtenidas en Simulación 10.....	120
Tabla 4.42. Conformaciones de β -D-glucosa- ¹ C ₄ obtenidas en Simulación 11.....	122
Tabla 4.43. Conformaciones de β -D-glucosa- ¹ C ₄ obtenidas en Simulación 12.....	123
Tabla 4.44. Resumen de las simulaciones sobre β -D-glucosa- ¹ C ₄	124
Tabla 4.45. Conformaciones de β -D-glucosa- ⁴ C ₁ obtenidas en Simulación 1.....	125
Tabla 4.46. Conformaciones de β -D-glucosa- ⁴ C ₁ obtenidas en Simulación 2.....	126
Tabla 4.47. Conformaciones de β -D-glucosa- ⁴ C ₁ obtenidas en Simulación 3.....	127
Tabla 4.48. Conformaciones de β -D-glucosa- ⁴ C ₁ obtenidas en Simulación 4.....	129
Tabla 4.49. Conformaciones de β -D-glucosa- ⁴ C ₁ obtenidas en Simulación 5.....	130
Tabla 4.50. Conformaciones de β -D-glucosa- ⁴ C ₁ obtenidas en Simulación 6.....	131
Tabla 4.51. Conformaciones de β -D-glucosa- ⁴ C ₁ obtenidas en Simulación 7.....	133
Tabla 4.52. Conformaciones de β -D-glucosa- ⁴ C ₁ obtenidas en Simulación 8.....	134
Tabla 4.53. Conformaciones de β -D-glucosa- ⁴ C ₁ obtenidas en Simulación 9.....	135

Tabla 4.54. Conformaciones de β -D-glucosa- 4C_1 obtenidas en Simulación 10.....	137
Tabla 4.55. Conformaciones de β -D-glucosa- 4C_1 obtenidas en Simulación 11.....	138
Tabla 4.56. Conformaciones de β -D-glucosa- 4C_1 obtenidas en Simulación 12.....	140
Tabla 4.57. Resumen de las simulaciones sobre β -D-glucosa- 4C_1	141
Tabla 4.58. ΔE obtenido en cada simulación sobre β -D-glucosa.....	142
Tabla 4.59. Valores de energía AM1 y SVWN para α -D-glucosa- 4C_1 y β -D-glucosa- 4C_1	144
Tabla 4.60. Valores de energía AM1, SVWN y B3LYP para α -D-glucosa- 4C_1 y β -D-glucosa- 4C_1	145
Tabla 4.61. Conformaciones B3LYP de α -D-glucosa	146
Tabla 4.62. Conformaciones B3LYP de β -D-glucosa	147
Tabla 4.63. Valores de ΔE y ΔG^0 para α -D-glucosa y β -D-glucosa	148
Tabla 4.64. Comparación con resultados de literatura para α -D-glucosa	150
Tabla 4.65. Comparación con resultados de literatura para β -D-glucosa	150
Tabla 5.1. Disacáridos formados únicamente por unidades de glucosa.....	154
Tabla 5.2. Disacáridos formados solamente por una unidad de glucosa	155
Tabla 5.3. Ángulos de torsión glicosídicos antes y después de la optimización de geometrías	161
Tabla 5.4. Conformaciones de β -celobiosa obtenidas en Simulación 1.....	163
Tabla 5.5. Conformaciones de β -celobiosa obtenidas en Simulación 2.....	166
Tabla 5.6. Conformaciones de β -celobiosa obtenidas en Simulación 3.....	169
Tabla 5.7. Resumen de las simulaciones sobre β -celobiosa.....	171
Tabla 5.8. Valores de energía AM1 y SVWN para β -celobiosa (S2).....	173
Tabla 5.9. Valores de energía AM1, SVWN y B3LYP para β -celobiosa (S2)	174
Tabla 5.17. Conformaciones B3LYP de β -celobiosa (S2)	175
Tabla 5.18. Valores de ΔE y ΔG^0 para β -celobiosa (S2)	175
Tabla 5.19. Valores de energía AM1 y SVWN para β -celobiosa (S3).....	176
Tabla 5.20. Valores de energía AM1, SVWN y B3LYP para β -celobiosa (S3)	176
Tabla 5.28. Conformaciones B3LYP de β -celobiosa (S3)	177
Tabla 5.29. Valores de ΔE y ΔG^0 para β -celobiosa (S3)	178
Tabla 5.30. Comparación con resultados de literatura para β -celobiosa (S2)	179
Tabla 5.31. Comparación con resultados de literatura para β -celobiosa (S3)	181
Tabla 5.32. Ángulos de torsión glicosídicos antes y después de la optimización de geometrías	186
Tabla 5.33. Conformaciones de β -maltosa obtenidas en Simulación 1.....	188
Tabla 5.34. Conformaciones de β -maltosa obtenidas en Simulación 2.....	191
Tabla 5.35. Conformaciones de β -maltosa obtenidas en Simulación 3.....	194
Tabla 5.36. Resumen de las simulaciones sobre β -maltosa.....	197
Tabla 5.37. Valores de energía AM1 y SVWN para β -maltosa (S1).....	198
Tabla 5.38. Valores de energía AM1, SVWN y B3LYP para β -maltosa (S1)	198
Tabla 5.46. Conformaciones B3LYP de β -maltosa (S1).....	200
Tabla 5.47. Valores de ΔE y ΔG^0 para β -celobiosa (S1)	200
Tabla 5.48. Comparación con resultados de literatura para β -maltosa	202
Tabla 6.1. Conformaciones de α - α -trehalosa obtenidas en Simulación 1	212
Tabla 6.2. Conformaciones de α - β -trehalosa obtenidas en Simulación 2.....	214
Tabla 6.3. Conformaciones de β - β -trehalosa obtenidas en Simulación 3.....	217
Tabla 6.4. Valores de energía y parámetros geométricos de moléculas de α - α -trehalosa y α - β -trehalosa obtenidas por DFT	220

Índice de Figuras

Figura 1.1. Esquema del monosacárido glucosa	14
Figura 1.2. Esquema del disacárido β -celobiosa	14
Figura 1.3. Ángulos de torsión glicosídicos en β -celobiosa	16
Figura 2.1. Representación esquemática de los algoritmos de integración	26
Figura 3.1. Nombre triviales de las aldosas de seis átomos de C	50
Figura 3.2. Esquema de la numeración de una piranosa	50
Figura 3.3. Ejemplo de dos anómeros α y β	51
Figura 3.4. Esquema de dos confórmeros silla	52
Figura 3.5. Esquema de los seis confórmeros bote	52
Figura 3.6. Esquema de los seis confórmeros <i>skew</i>	53
Figura 3.7. Ejemplos de la conformación <i>half-chair</i>	54
Figura 3.8. Ejemplos de los rotámeros GG, TG y GT	55
Figura 3.9. Ejemplos de conformaciones <i>clockwise</i> y <i>counterclockwise</i>	55
Figura 3.10. Anómeros del disacárido maltosa	57
Figura 3.11. Esquema de la numeración de un disacárido	57
Figura 4.1. Esquema de la numeración de la glucosa	61
Figura 4.2. Ejemplos de conformación silla	62
Figura 4.3. Glucosa en conformación 1A_B	62
Figura 4.4. Glucosa en conformación 1S_3	64
Figura 4.5. Glucosa en conformación 0H_1	65
Figura 5.1. Ejemplo de cambio en los ángulos de torsión glicosídicos	156
Figura 5.2. Esquema de numeración de β -celobiosa	158
Figura 5.3. Esquema de numeración de β -maltosa	158
Figura 5.4. Ángulos de torsión glicosídicos en β -celobiosa	160
Figura 5.5. Estructura de partida de β -celobiosa para Simulación 1	162
Figura 5.6. Estructura de partida de β -celobiosa para Simulación 2	165
Figura 5.7. Estructura de partida de β -celobiosa para Simulación 3	169
Figura 5.8. Ángulos de torsión glicosídicos en β -maltosa	185
Figura 5.9. Estructura de partida de β -maltosa para Simulación 1	187
Figura 5.10. Estructura de partida de β -maltosa para Simulación 2	190
Figura 5.11. Estructura de partida de β -maltosa para Simulación 3	193
Figura 6.1. Esquema de la molécula de α - α -trehalosa	210
Figura 6.2. Esquema de la molécula de α - β -trehalosa	210
Figura 6.3. Esquema de la molécula de β - β -trehalosa	211
Figura 6.4. Conformaciones obtenidas de α - β -trehalosa	224
Figura 6.5. Conformaciones obtenidas de α - α -trehalosa	225
Figura A1. Esquema de numeración de α -D-glucosa- 4C_1	232

CAPÍTULO 1

1. Introducción

Los carbohidratos constituyen las biomoléculas más abundantes. Por esta razón cumplen numerosos roles, algunos simples como almacenamiento de energía o protección de las paredes celulares, y otros complejos como el reconocimiento celular¹⁻⁴. En particular, la D-glucosa juega un rol muy importante en bioquímica y biotecnología⁵. Más aun, polisacáridos comercialmente importantes como la celulosa y el almidón, y glicoproteínas de bacterias y mamíferos, están formados por unidades de D-glucosa.

Es sabido que las funciones biológicas de los carbohidratos están fuertemente relacionadas con sus propiedades conformacionales, por lo que el conocimiento del espacio conformacional de estas moléculas es de gran importancia. La información estructural sobre los azúcares se obtiene mayormente de datos experimentales, los más comunes son los provenientes de métodos de difracción de rayos X^{6,7}. Los numerosos datos cristalográficos forman una base de datos estructural. Tales datos pertenecen mayormente a mono y disacáridos, ya que raramente se obtienen cristales de oligosacáridos suficientemente grandes debido a la flexibilidad intrínseca de estas moléculas.

Las simulaciones se han convertido en una herramienta muy importante para el estudio de las propiedades y el comportamiento de moléculas biológicas. Los estudios de simulación se comparan constantemente con resultados experimentales para evaluar la validez y fiabilidad del modelo de simulación y para corregir o modificar dichos modelos cuando es necesario, para lograr una mejor representación del comportamiento y de las propiedades de la molécula de interés. Cuando el método de simulación es suficientemente confiable puede ser utilizado para la determinación de propiedades moleculares que no pueden ser medidas directamente con técnicas experimentales.

Los recursos computacionales han incrementado su capacidad y número para permitir simulaciones de sistemas cada vez más grandes con modelos matemáticos realistas. Como resultado, muchas moléculas biológicas y complejos moleculares pueden ser estudiados en detalle usando técnicas de simulación.

Una descripción precisa de la superficie de energía potencial para el monosacárido más simple es una tarea casi imposible dado el tamaño del sistema y el gran número de grados de libertad conformacionales. Para la molécula de D-glucosa y otros monosacáridos existe en literatura numerosas descripciones de algunas regiones del espacio conformacional, con distintos niveles de cálculo, en fase gaseosa⁸⁻¹³ y en solución¹⁴⁻²³, pero para moléculas más grandes como disacáridos o polisacáridos la información no es tan abundante²⁴⁻³².

Hasta un monosacárido simple como la glucosa, que existe casi completamente en su forma piranosa, plantea un enorme desafío a los métodos computacionales debido a la gran cantidad de grados de libertad torsionales presentes¹⁵. En general, para la rotación alrededor de los enlaces C-O de los grupos hidroxilos, así como la rotación alrededor del enlace C5-C6 (ver Figura 1.1), se consideran tres valores posibles (60,0°, -60,0° y 180,0°). Además, si se tienen en cuenta las dos formas anoméricas del azúcar, α y β , y las dos conformaciones silla posibles para el anillo, el total de conformaciones asciende a $2 \times 2 \times 3^6 = 2.916$.

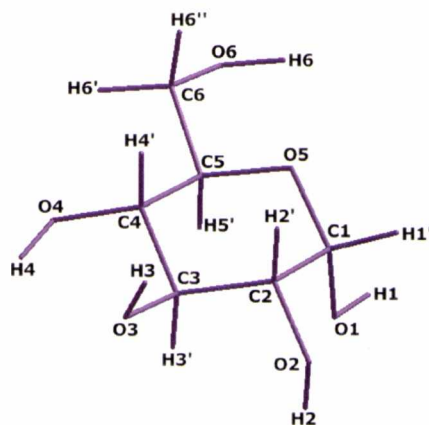


Figura 1.1. Esquema del monosacárido glucosa.

En el caso de un disacárido, el número de grados de libertad, considerando también tres combinaciones posibles para cada ángulo, crece enormemente. Si se tiene en cuenta la rotación alrededor de todos los enlaces C-O de los grupos oxhidrilo, la rotación alrededor de los enlaces C5-C6 y C5'-C6' (ver Figura 1.2), la rotación alrededor de los nuevos enlaces formados al unir los dos anillos C1-O y O-C4', la existencia de dos formas anoméricas α y β , y la posibilidad de que cada anillo adopte dos conformaciones silla, el número de estructuras posibles asciende a $2 \times 2^2 \times 3^{12} = 4.251.528$.

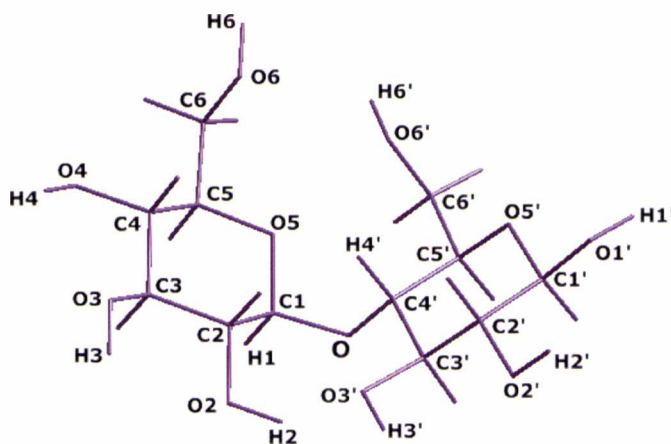


Figura 1.2. Esquema del disacárido β -celobiosa.

Las simulaciones de dinámica molecular constituyen una herramienta alternativa para conocer el espacio conformational de una molécula. La clave está en elegir adecuadamente las condiciones de dicha simulación, de manera que el conjunto de estructuras obtenidas represente satisfactoriamente el espacio

conformacional de la molécula en cuestión. Si bien el campo de fuerzas conocido como GLYCAM³³ ha sido desarrollado exclusivamente para simulaciones de glicoproteínas y oligosacáridos, tiene una forma matemática derivada de la Mecánica Molecular³⁴, siendo por lo tanto un campo de fuerzas no reactivo. Si bien el presente trabajo se centra fundamentalmente en el estudio conformacional de mono y disacáridos, tarea que por lo tanto podría ser realizada con el campo de fuerzas GLYCAM, es deseable que las perspectivas del mismo sean lo más amplias posible, no descartando el estudio de reacciones por medio de simulaciones. Por tal razón, debe escogerse un campo de fuerzas reactivo, que incluya a los electrones en su descripción además de los átomos. Hace poco más de dos décadas, Car y Parrinello sentaron las bases de lo que hoy conocemos como Dinámica Molecular Ab-Initio (AIMD, también conocida como Car-Parrinello Molecular Dynamics, CPMD)³⁵. Como su nombre lo indica, el campo de fuerzas en este caso proviene de la Mecánica Cuántica, usualmente la Teoría del Funcional de la Densidad. Por tal razón, las aplicaciones de la AIMD requieren de enormes recursos computacionales. Como una situación de compromiso, en el presente trabajo se ha decidido utilizar un método semiempírico de la Mecánica Cuántica con el fin de satisfacer el requerimiento de un campo de fuerzas reactivo y mantener, por otro lado, los tiempos de cálculo en magnitudes razonables.

El objetivo principal de este trabajo es determinar las condiciones óptimas sobre las cuales realizar simulaciones de dinámica molecular que permitan describir el espacio conformacional de moléculas de disacáridos y, eventualmente, polisacáridos. Como se mencionó previamente, no existe mucha información reportada sobre estas moléculas, por lo que es importante conocer en qué condiciones llevar a cabo una simulación para obtener un buen muestreo del espacio conformacional sin necesidad de recurrir a un método exhaustivo que implique el análisis de más de cuatro millones de estructuras.

Para esto se parte de la molécula de glucosa, de la cual, como se mencionó previamente, se cuenta con abundante información en literatura. La forma propuesta para determinar los parámetros óptimos consiste primeramente en realizar distintas simulaciones de dinámica molecular variando la temperatura de la simulación, la longitud total y el intervalo en el cual se salvan las coordenadas para su posterior optimización con un método determinado. Como estructuras de partida se toman las dos formas anoméricas de la molécula de glucosa, cada una en una conformación silla distinta. Por otro lado, sobre las mismas estructuras de partida, se analizan las 729 conformaciones obtenidas al variar seis de sus ángulos de torsión entre tres valores. Comparando los conjuntos obtenidos mediante esta búsqueda exhaustiva y aquellos generados mediante las simulaciones de dinámica molecular, es posible determinar cuáles son las condiciones bajo las cuales el espacio conformacional de la glucosa queda mejor descrito.

El paso siguiente consiste en aplicar lo aprendido para la molécula de glucosa en algunas moléculas de disacáridos. La dificultad que surge para estas moléculas está relacionada con la estructura de partida, y se debe al hecho de que al estar formada por dos grupos voluminosos, estos no tienen completa libertad para rotar. De esta forma, no se tiene garantía de que dada una cierta estructura de partida, al elevar la temperatura, se logre un muestreo de todas las conformaciones posibles. Por esta razón es necesario, junto con las condiciones determinadas para la molécula de glucosa, elegir cuidadosamente la estructura de partida.

Existen varios disacáridos formados por moléculas de glucosa, los cuales se diferencian, por un lado, en la forma anomérica de cada anillo, y por otro, en los átomos que intervienen en la unión. Así, por ejemplo, el disacárido β -maltosa está formado por una unidad de α -D-glucosa y una de β -D-glucosa, unidas a través del C1 de la primera y el C4 de la segunda. Manteniendo el mismo tipo de unión, pero utilizando dos unidades de β -D-glucosa, se obtienen la β -celobiosa. Por otro lado, pueden formarse uniones entre los dos C1 de cada unidad, con lo que se obtiene el disacárido trehalosa, o entre el C4 de una unidad y el C2 o el C6 de la otra. La cercanía de los dos anillos está condicionada tanto por la forma anomérica de las

unidades de glucosa como por los átomos que forman parte de la unión, y está determinada por dos ángulos diedros, llamados ϕ_H y ψ_H , que se muestran en la Figura 1.3 para el disacárido β -celobiosa.

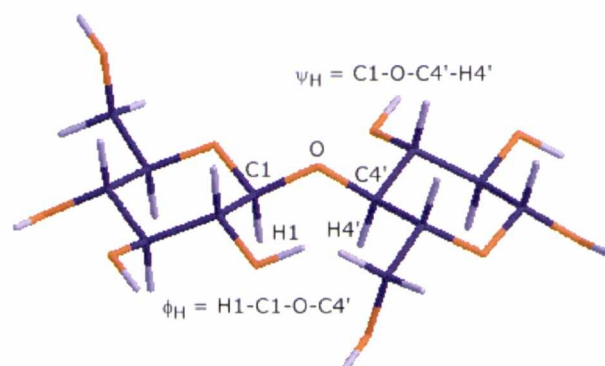


Figura 1.3. Ángulos diedros ϕ_H y ψ_H en el disacárido β -celobiosa.

Dado que en literatura se encontró información sobre los disacáridos β -maltosa²⁶ y β -celobiosa²⁷, y como ambos están formados por unidades de glucosa pero en forma anomérica distinta, se decidió utilizarlos para encontrar una "receta" que permitiera, dadas las características de la unión entre las dos unidades de monosacárido, determinar la mejor estructura de partida para una simulación de dinámica molecular. En los trabajos encontrados se analiza un gran conjunto de conformeros para cada caso con métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad, por lo que para poder efectuar una comparación es necesario trabajar con el mismo nivel de cálculo. Proponiendo distintas estructuras de partida en función de la combinación entre los distintos valores de los ángulos diedros ϕ_H y ψ_H , es posible realizar simulaciones de dinámica molecular y comparar los conjuntos obtenidos, una vez optimizadas las geometrías con el mismo nivel de cálculo propuesto en las referencias 26 y 27, con los resultados de dichos trabajos. De esta forma se puede encontrar una relación entre los valores de los ángulos diedros ϕ_H y ψ_H "óptimos" y la forma anomérica de las unidades de glucosa que intervienen en la unión.

Una vez encontrada la relación entre la forma anomérica de cada anillo y la combinación de los ángulos de torsión ϕ_H y ψ_H , se puede estudiar el espacio conformacional de otros disacáridos generando un conjunto de estructuras mediante una simulación de dinámica molecular bajo las condiciones determinadas para el monosacárido glucosa. Este conjunto de conformaciones puede ser estudiado con el nivel de cálculo deseado.

En este trabajo se eligió como caso de estudio el disacárido trehalosa por dos razones. Primero, es un disacárido formado por la unión de dos moléculas de glucosa unidas a través del C1 de ambas. Por este motivo, según sea la forma anomérica de cada unidad se obtienen tres moléculas distintas: α - α -trehalosa, formada por dos moléculas de α -D-glucosa, β - β -trehalosa, formada por dos moléculas de β -D-glucosa, y α - β -trehalosa, formada por una α -D-glucosa y una β -D-glucosa. En consecuencia, se tienen tres moléculas distintas en las cuales se puede aplicar la relación entre la forma anomérica y el valor inicial de los ángulos de torsión ϕ_H y ψ_H . Además, se cuenta con poca información reportada sobre esta molécula^{24,36}. Por otro lado, la trehalosa es usada como ligando en el grupo de Química Bioinorgánica del Cequinor.

En resumen, el objetivo final es realizar simulaciones de dinámica molecular sobre la molécula de trehalosa, aprovechando lo aprendido para el monosacárido glucosa y los disacáridos β -maltosa y β -celobiosa. Luego se buscará mejorar los

resultados obtenidos con métodos más sofisticados basados en la Teoría del Funcional de la Densidad.

El trabajo está dividido en siete capítulos y dos apéndices.

En el Capítulo 2 se discute la base teórica sobre la cual se lleva a cabo este trabajo. En primer lugar se introduce los fundamentos teóricos de las simulaciones de dinámica molecular. A continuación se hace un resumen de los métodos semiempíricos, ya que uno de ellos será usado como campo de fuerzas en las simulaciones de dinámica molecular. La tercera parte corresponde a la Teoría del Funcional de la Densidad, debido a que en todos los casos los cálculos se van a mejorar con métodos basados en dicha teoría. Por último, se realiza un breve comentario sobre los conjuntos base utilizados y el método de Resolución de la Identidad.

En el Capítulo 3 se hace una breve descripción de la nomenclatura utilizada para los carbohidratos, tanto para los monosacáridos como para los disacáridos.

El Capítulo 4 está relacionado con el trabajo realizado sobre la molécula de glucosa. En primer lugar se muestran los resultados obtenidos al aplicar el método exhaustivo o de "fuerza bruta" a las dos conformaciones silla de las dos formas anoméricas de esta molécula. A continuación se encuentran los resultados obtenidos a partir de las distintas simulaciones de dinámica molecular sobre las dos conformaciones silla de las dos formas anoméricas de la glucosa. Por último, se describen los resultados de la optimización de las geometrías obtenidas con métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad.

El Capítulo 5 está dividido en dos partes. En la primera se trabaja con la molécula de β -celobiosa. Se muestran los resultados de las distintas simulaciones de dinámica molecular, la posterior optimización de las geometrías con métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad y la comparación con los resultados encontrados en literatura. La segunda parte es equivalente a la primera, pero se trabaja con el disacárido β -maltosa.

En el Capítulo 6 se desarrollan los resultados obtenidos para las tres moléculas de trehalosa mediante las simulaciones de dinámica molecular y a partir de los métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad.

En el Capítulo 7 se resumen las conclusiones obtenidas en los Capítulos 4-6 junto con las perspectivas relacionadas tanto con los resultados obtenidos para la molécula de trehalosa como con la aplicación de la "receta" a otros disacáridos.

En el Capítulo 8 muestran los *scripts* usados a lo largo del trabajo para las simulaciones de dinámica molecular, el método de fuerza bruta y el análisis de las geometrías obtenidas con cada método.

1.1. Referencias

1. J. Lechner, F. Wieland, *Annu. Rev. Biochem.*, **58** (1989) 173
2. J.V. Hunt, M.A. Bottoms, M.J. Mitchinson, *Biochem. J.*, **291** (1993) 529
3. R.A. Dwek, C.J. Edge, D.J. Harvey, M.R. Wormald, *Annu. Rev. Biochem.*, **62** (1993) 65
4. G.E. Walrafen, M.R. Fisher, *Methods Enzymol.*, **127** (1986) 91
5. P. Colins, R. Ferrier, *Monosaccharides: Their Chemistry and Their Roles in Natural Products*, Wiley, New York (1995)
6. B. Meyer, *Top. Curr. Chem.*, **154** (1990) 141
7. A.D. French, J.W. Brady (Eds.), *Computer Modeling of Carbohydrate Molecules*, ACS Symposium, Series 430, American Chemical Society, Washington, DC (1990)
8. J. W. Brown, B.D. Wladkowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **118** (1996) 1190
9. K.A. Jebber, K. Zhang, C.J. Cassady, A. Chung-Phillips, *J. Am. Chem. Soc.*, **118** (1996) 10515
10. A. Chung-Phillips, Y.Y. Chen, *J. Phys. Chem. A*, **103** (1999) 953
11. M. Appell, G. Strati, J.L. Willett, F.A. Momany, *Carbohydr. Res.*, **339** (2004) 537
12. J.C. Corchado, M.L. Sánchez, M.A. Aguilar, *J. Am. Chem. Soc.*, **126** (2004) 7311
13. M. Appell, J.L. Willett, F.A. Momany, *Carbohydr. Res.*, **340** (2005) 459
14. S. Ha, J. Gao, B. Tidor, J.W. Brady, M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.*, **113** (1991) 1553
15. C.J. Cramer, D.G. Truhlar, *J. Am. Chem. Soc.*, **115** (1993) 5745
16. B.P. van Eijck, R.W.W. Hoofst, J. Kroon, *J. Phys. Chem.*, **97** (1993) 12093
17. S.E. Barrows, F.J. Dulles, C.J. Cramer, A.D. French, D.G. Truhlar, *Carbohydr. Res.*, **276** (1995) 219
18. B. Ma, H.F. Schaefer III, N.L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **120** (1998) 3411
19. S.E. Barrows, J.W. Storer, C.J. Cramer, A.D. French, D.G. Truhlar, *J. Comput. Chem.*, **19** (1998) 1111
20. I. Tvaroška, F.R. Taravel, J.P. Utille, J.P. Carver, *Carbohydr. Res.*, **337** (2002) 353
21. F.A. Momany, M. Appell, G. Strati, J.L. Willett, *Carbohydr. Res.*, **339** (2004) 553
22. F.A. Momany, M. Appell, J.L. Willett, W.B. Bosma, *Carbohydr. Res.*, **340** (2005) 1638
23. M.T. C. Martins Costa, *Carbohydr. Res.*, **340** (2005) 2185
24. Q. Liu, R.K. Schmidt, B. Teo, P.A. Karplus, J.W. Brady, *J. Am. Chem. Soc.*, **119** (1997) 7851
25. F.A. Momany, J.L. Willett, *Carbohydr. Res.*, **326** (2000) 194
26. F.A. Momany, J.L. Willett, *J. Comput. Chem.*, **Vol.21, No.13** (2000) 1204
27. G.L. Strati, J.L. Willett, F.A. Momany, *Carbohydr. Res.*, **337** (2002) 1833
28. G.L. Strati, J.L. Willett, F.A. Momany, *Carbohydr. Res.*, **337** (2002) 1851
29. C.O. da Silva, M.A.C. Nascimento, *Carbohydr. Res.*, **339** (2004) 113
30. A. Muslim, R.A. Bryce, *Chem. Phys. Lett.*, **388** (2004) 473
31. C. Landersjö, J.L.M. Jansson, A. Maliniak, G. Widmalm, *J. Phys. Chem. B*, **109** (2005) 17320
32. F.A. Momany, U. Schnupf, J.L. Willett, W.B. Bosma, *Struct. Chem.*, **18** (2007) 611
33. R.J. Woods, R.A. Dwek, C.J. Edge, B. Fraser-Reid, *J. Phys. Chem.*, **99** (1995) 3832
34. U. Burkert, N.L. Allinger, *Molecular Mechanics*, American Chemical Society Monographs (1982)
35. R. Car, M. Parrinello, *Phys. Rev. Lett.*, **55** (1985) 2471
36. M.K. Dowd, P.J. Reilly, A.D. French, *J. Comput. Chem.*, **13** (1992) 102

CAPÍTULO 2

2. Métodos Computacionales

2.1 Dinámica Molecular

2.1.1. Introducción

La simulación de dinámica molecular es una herramienta poderosa ampliamente usada en el campo de la química, la física y la ciencia de los materiales, cuyo objetivo es estudiar la evolución en el tiempo de un sistema y predecir las propiedades estáticas y dinámicas directamente a partir de las interacciones entre las moléculas¹.

Las simulaciones computacionales actúan como puente entre el mundo microscópico y el mundo macroscópico del laboratorio. Se establece una hipótesis respecto a las interacciones entre las moléculas y se obtienen predicciones "exactas" para las propiedades macroscópicas. Las predicciones son exactas en el sentido que pueden hacerse tan precisas como se quiera, las limitaciones están impuestas por el poder computacional. Las simulaciones también actúan como puente en otro sentido: sirven de nexo entre la teoría y los experimentos. Se puede probar la validez de una teoría mediante una simulación que utilice el mismo modelo, comparando los resultados con las medidas experimentales. Además se pueden realizar simulaciones en la computadora que son imposibles de llevar a cabo en el laboratorio, como por ejemplo trabajar a temperaturas y presiones extremas.

Las dos familias principales de técnicas de simulación son la dinámica molecular (DM) y el método de Monte Carlo (MC). En el medio existe un amplio rango de técnicas híbridas que combinan los dos métodos.

Las simulaciones dinámicas monitorean los procesos dependientes del tiempo en sistemas moleculares con el fin de calcular sus propiedades estructurales, dinámicas y termodinámicas, mediante la resolución de las ecuaciones que gobiernan el movimiento de las moléculas. La dinámica molecular brinda información sobre la dependencia en el tiempo y la magnitud de las fluctuaciones tanto en las posiciones como en las velocidades, mientras que el método de Monte Carlo solamente provee información sobre la posición y datos muy escasos sobre la dependencia en el tiempo.

2.1.2. Generalidades

Todo sistema clásico se puede describir mediante un hamiltoniano H que es función de las coordenadas y de los momentos². Si la energía potencial es independiente del tiempo y de los momentos, el hamiltoniano es igual a la energía total

$$H = H(\vec{r}, \vec{p}) = E_k(\vec{p}) + E_p(\vec{r}) = \sum_i \frac{p_i^2}{2m_i} + E_p(\vec{r}) \quad (2.1)$$

donde $E_k(\vec{p})$ es la energía cinética, $E_p(\vec{r})$ la energía potencial, \vec{p}_i es el momento de la partícula i y m_i su masa. El estado microscópico del sistema está entonces caracterizado por un conjunto de valores $\{\vec{r}, \vec{p}\}$, que corresponden a un punto en el espacio definido tanto por las coordenadas \vec{r} como los momentos \vec{p} (conocido como espacio de las fases).

La energía potencial, también llamada campo de fuerzas, es la clave del éxito de las simulaciones de dinámica molecular. Existen distintos tipos de campos de fuerza según el origen de los términos que le dan forma matemática. Estos pueden ser empíricos, semiempíricos o de primeros principios.

En el primer caso, se hace uso de parámetros experimentales para ajustar las ecuaciones a un determinado conjunto de moléculas. En cambio, los métodos de primeros principios o *ab-initio* no incluyen ningún parámetro empírico y se derivan directamente de principios teóricos. En el medio de ellos se encuentran los métodos semiempíricos, los cuales mantienen una naturaleza mecano-cuántica, pero hace uso de parámetros determinados experimentalmente.

En el presente trabajo se realizaron simulaciones de dinámica molecular utilizando un campo de fuerzas de origen semiempírico. Más adelante se describirá dicho campo de fuerzas en detalle.

2.1.3. Base Estadística de la Dinámica Molecular

Para obtener promedios termodinámicos en el conjunto canónico (caracterizado por las variables macroscópicas N , V y T) es necesario conocer la probabilidad de encontrar al sistema en cada punto o estado del espacio de las fases. Esta distribución de probabilidad viene dada por la función de distribución de Boltzmann

$$\rho(\bar{r}, \bar{p}) = \frac{\exp[-H(\bar{r}, \bar{p}) / k_b T]}{Z} \quad (2.2)$$

donde la función de partición canónica Z es la integral sobre todo el espacio de las fases del factor de Boltzmann $\exp[-H(\bar{r}, \bar{p}) / k_b T]$, y k_b es la constante de Boltzmann. Una vez conocida la función de distribución se la puede usar para calcular los promedios en el espacio de las fases de cualquier variable dinámica $A(\bar{r}, \bar{p})$ de interés, como por ejemplo la posición, la energía total y la energía cinética. Estos promedios

$$\langle A(\bar{r}, \bar{p}) \rangle_Z = \int_V d\bar{r} \int_{-\infty}^{\infty} d\bar{p} \rho(\bar{r}, \bar{p}) A(\bar{r}, \bar{p}) \quad (2.3)$$

son llamados "promedios termodinámicos" porque tienen en cuenta todos los posibles estados del sistema. Sin embargo, para poder calcularlos, es necesario conocer la probabilidad de Boltzmann para cada estado $\{\bar{r}, \bar{p}\}$, lo cual es imposible desde un punto de vista práctico.

Una alternativa es seguir el movimiento de un punto o estado molecular a través del espacio de las fases como función del tiempo, y calcular los promedios sobre todos los puntos que fueron "visitados". Estos promedios se llaman "promedios dinámicos". El movimiento de un punto a través del estado de las fases se obtiene integrando las ecuaciones de movimiento del sistema. Comenzando por el punto $\{\bar{r}(0), \bar{p}(0)\}$, la integración conduce a una trayectoria formada por un conjunto de puntos $\{\bar{r}(t), \bar{p}(t)\}$ que describen el estado del sistema en el tiempo t .

Los promedios dinámicos de cualquier variable $A(\bar{r}, \bar{p})$ se calculan a lo largo de esta trayectoria mediante

$$\langle A(\bar{r}, \bar{p}) \rangle_\tau = \frac{1}{\tau} \int_0^\tau A(\bar{r}(t), \bar{p}(t)) dt \quad (2.4)$$

donde τ es la longitud de la simulación.

Es de esperar que el punto que se sigue dinámicamente cubra todo el espacio de las fases y que el promedio dinámico converja al promedio termodinámico deseado. De esto trata la hipótesis ergódica, la cual establece que si la trayectoria es lo suficientemente extensa, los puntos generados van a cubrir todo el espacio de las fases y los dos promedios resultarán idénticos

$$\lim_{\tau \rightarrow \infty} \langle A(\bar{r}, \bar{p}) \rangle_{\tau} = \langle A(\bar{r}, \bar{p}) \rangle_z \quad (2.5)$$

2.1.4. Ecuaciones de Movimiento de Newton

El comportamiento temporal de los sistemas moleculares es mejor descrito por la ecuación de movimiento mecanocuántica, es decir la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo. Sin embargo, dado que esta ecuación es extremadamente difícil de resolver, se utiliza una descripción más simple como es la clásica.

En su forma más simple, las ecuaciones de movimiento de Newton establecen que

$$F_i = m_i a_i = m_i \frac{d^2 r_i}{dt^2} \quad (2.6)$$

donde F_i es la fuerza que actúa sobre la partícula i , m_i es la masa de la partícula y a_i su aceleración. La fuerza F_i está determinada por el gradiente de la función energía potencial $E_p(\bar{r})$

$$F_i = -\nabla_i E_p(\bar{r}) \quad (2.7)$$

Una forma más general de formular las ecuaciones de Newton es en términos del hamiltoniano H . Así, se obtiene un par de ecuaciones diferenciales acopladas de primer orden, más simples de resolver que la ecuación diferencial de segundo orden (2.7)

$$\frac{dr_k}{dt} = \frac{\partial H(\bar{r}, \bar{p})}{\partial p_k} \quad (2.8)$$

$$\frac{dp_k}{dt} = -\frac{\partial H(\bar{r}, \bar{p})}{\partial r_k} \quad (2.9)$$

2.1.5. Algoritmos de Integración de las Ecuaciones de Newton

Para resolver las ecuaciones de movimiento se necesita un procedimiento numérico que integre las ecuaciones diferenciales. Una forma común de resolver ecuaciones diferenciales ordinarias es mediante la aproximación por diferencias finitas. Las coordenadas moleculares y las velocidades a un tiempo $(t + \Delta t)$ se obtienen a partir de las coordenadas moleculares y velocidades a un tiempo inicial t . Las ecuaciones se resuelven paso a paso. El intervalo Δt depende de las propiedades que interesan estudiar en un sistema dado y debe ser mucho menor que la longitud total de la simulación.

Se comienza con un desarrollo de Taylor sobre la posición

$$\bar{r}(t + \Delta t) = \bar{r}(t) + \frac{d\bar{r}(t)}{dt} \Delta t + \frac{1}{2} \frac{d^2\bar{r}(t)}{dt^2} \Delta t^2 + \dots \quad (2.10)$$

$$\bar{r}(t + \Delta t) = \bar{r}(t) + \bar{v}(t) \Delta t + \frac{1}{2} \bar{a}(t) \Delta t^2 + \dots \quad (2.11)$$

Debido a que la integración se hace paso a paso, es conveniente escribir la ecuación de forma discreta, usando \bar{r}_n para indicar la posición en el paso n (a tiempo t) y \bar{r}_{n+1} para indicar la posición en el paso siguiente ($n+1$) (a tiempo $t + \Delta t$), por lo que la ecuación anterior (2.11) resulta

$$\bar{r}_{n+1} = \bar{r}_n + \bar{v}_n \Delta t + \frac{1}{2} \left(\frac{\bar{F}_n}{m} \right) \Delta t^2 + O(\Delta t^3) \quad (2.12)$$

La velocidad puede ser estimada con

$$\bar{v}_{n+1} = \frac{\bar{r}_{n+1} - \bar{r}_n}{\Delta t} \quad (2.13)$$

Estas ecuaciones forman el algoritmo de integración. Dada la posición \bar{r}_n , la velocidad \bar{v}_n y la fuerza \bar{F}_n en el paso n , se puede estimar la posición \bar{r}_{n+1} y la velocidad \bar{v}_{n+1} en el paso ($n+1$). Con este algoritmo de integración se obtienen errores muy grandes, por lo que se desarrollaron otros usando el mismo razonamiento.

2.1.5.1. Algoritmo de Verlet

El algoritmo de Verlet está basado en dos expansiones de Taylor, una hacia adelante, ($t + \Delta t$), y otra hacia atrás, ($t - \Delta t$)

$$\bar{r}_{n+1} = \bar{r}_n + \bar{v}_n \Delta t + \frac{1}{2} \left(\frac{\bar{F}_n}{m} \right) \Delta t^2 + O(\Delta t^3) \quad (2.14)$$

$$\bar{r}_{n-1} = \bar{r}_n - \bar{v}_n \Delta t + \frac{1}{2} \left(\frac{\bar{F}_n}{m} \right) \Delta t^2 - O(\Delta t^3) \quad (2.15)$$

La suma de estas dos expresiones conduce al algoritmo para propagar la posición

$$\bar{r}_{n+1} = 2\bar{r}_n - \bar{r}_{n-1} + \frac{\bar{F}_n}{m} \Delta t^2 + O(\Delta t^4) \quad (2.16)$$

El algoritmo se ejecuta entonces en dos etapas:

1. Con la posición \bar{r}_n se calcula la fuerza \bar{F}_n .
2. Con las posiciones \bar{r}_n y \bar{r}_{n-1} , y la fuerza \bar{F}_n calculada en la etapa 1, se calcula la posición del paso siguiente \bar{r}_{n+1} de acuerdo a la ecuación (2.16).

Estas dos etapas se repiten para cada paso de cada átomo de la molécula. Restando las ecuaciones (2.14) y (2.15) se obtiene un algoritmo complementario para propagar las velocidades

$$\bar{v}_n = \frac{\bar{r}_{n+1} - \bar{r}_{n-1}}{2\Delta t} + O(\Delta t^2) \quad (2.17)$$

Las ventajas del algoritmo de Verlet son:

1. El cálculo de la posición es bastante preciso (los errores son del orden de Δt^4) y es independiente de la velocidad.
2. El algoritmo requiere que se evalúe la fuerza una sola vez por ciclo de integración (el cálculo de las fuerzas es el proceso más costoso de una simulación desde el punto de vista computacional).
3. Como la formulación está basada en expansiones hacia delante y hacia atrás, garantiza la reversibilidad.

Las desventajas son:

1. La propagación de la velocidad está sujeta a errores grandes (del orden de Δt^2).
2. Son necesarios dos conjuntos de coordenadas para iniciar el algoritmo.

2.1.5.2. Algoritmo del "Salto de Rana"

Para mejorar el cálculo de las velocidades se introdujo el algoritmo del "salto de rana" (en inglés, *leap-frog*), en el cual se evalúan las velocidades en el punto medio de las posiciones

$$\bar{v}_{n+1/2} = \bar{v}_{n-1/2} + \frac{\bar{F}_n}{m} \Delta t \quad (2.18)$$

$$\bar{r}_{n+1} = \bar{r}_n + \bar{v}_{n+1/2} \Delta t \quad (2.19)$$

donde $\bar{v}_{n\pm 1/2}$ es la velocidad en el punto medio $[t \pm (1/2) \Delta t]$.

El algoritmo comprende tres etapas:

1. Se usa la posición \bar{r}_n para calcular la fuerza \bar{F}_n .
2. Con la fuerza \bar{F}_n y la velocidad de la media-etapa anterior $\bar{v}_{n-1/2}$ se calcula la velocidad de la media-etapa posterior $\bar{v}_{n+1/2}$.

3. Con la posición \bar{r}_n y la velocidad calculada en la etapa 2, $\bar{v}_{n+1/2}$, se calcula la posición del paso siguiente \bar{r}_{n+1} .
4. La velocidad \bar{v}_n , necesaria para calcular la energía cinética, se obtiene a partir de la ecuación

$$\bar{v}_n = \frac{\bar{v}_{n+1/2} + \bar{v}_{n-1/2}}{2} \quad (2.20)$$

Las ventajas de algoritmo del "salto de rana" son:

1. Se mejora el cálculo de la velocidad.
2. La evaluación directa de las velocidades es útil para controlar la temperatura de la simulación.

Las desventajas son:

1. Todavía no hay un manejo satisfactorio de las velocidades, ya que la velocidad en el tiempo t se calcula de forma aproximada (ecuación 2.20).
2. Es más costoso desde el punto de vista computacional que el algoritmo de Verlet.

2.1.5.3. Algoritmo de la Velocidad de Verlet

Existe una manera mejor de tratar las velocidades, y esto es mediante una variación del algoritmo de Verlet conocido como algoritmo de las velocidades de Verlet. En este procedimiento se calculan posiciones, velocidad y aceleraciones todas al mismo tiempo t . Las ecuaciones usadas son

$$\bar{r}_{n+1} = \bar{r}_n + \bar{v}_n \Delta t + \frac{1}{2} \left(\frac{\bar{F}_n}{m} \right) \Delta t^2 \quad (2.21)$$

$$\bar{v}_{n+1} = \bar{v}_n + \frac{1}{2} \left[\frac{\bar{F}_n}{m} + \frac{\bar{F}_{n+1}}{m} \right] \Delta t \quad (2.22)$$

El algoritmo se resume en las siguientes etapas.

1. Se calcula la posición \bar{r}_{n+1} en el tiempo $(t + \Delta t)$ con la ecuación (2.21).
2. Se calcula la velocidad $\bar{v}_{n+1/2}$ usando la ecuación

$$\bar{v}_{n+1/2} = \bar{v}_n + \frac{1}{2} \left(\frac{\bar{F}_n}{m} \right) \Delta t \quad (2.23)$$

3. Se calcula la fuerza \bar{F}_{n+1} en el tiempo $(t + \Delta t)$.
4. Finalmente, se obtiene la velocidad \bar{v}_{n+1} mediante la ecuación

$$\bar{v}_{n+1} = \bar{v}_{n+1/2} + \frac{1}{2} \left(\frac{\bar{F}_{n+1}}{m} \right) \Delta t \quad (2.24)$$

Las ventajas del algoritmo son:

1. Es numéricamente estable.
2. Es conveniente y simple (el código es directamente una transcripción de las ecuaciones).
3. La velocidad se evalúa de forma precisa, así como la energía cinética.

La desventaja principal es que aumenta el costo computacional.

En la Figura 2.1 se muestra en un esquema de los tres algoritmos.

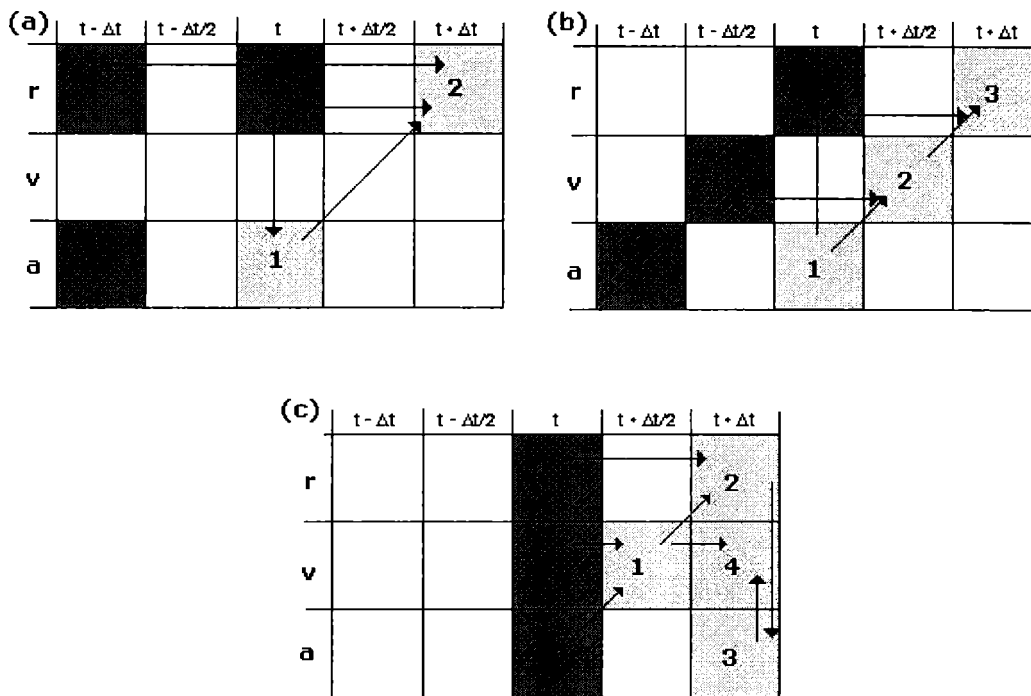


Figura 2.1. Representación esquemática de los tres algoritmos de integración descritos para la integración de las ecuaciones de Newton. (a) Algoritmo de Verlet. (b) Algoritmo del "salto de rana". (c) Algoritmo de la velocidad de Verlet. En cada algoritmo se indica con celdas color gris oscuro las variables iniciales y con celdas color gris claro las variables calculadas. Los números en las celdas representan el orden en el procedimiento de cálculo. Las flechas señalan las variables iniciales y finales para cada paso.

2.1.6. Procedimiento

Las ecuaciones de movimiento de Newton son ecuaciones diferenciales de segundo orden que requieren dos valores iniciales por cada grado de libertad para comenzar la simulación. En general, estos dos valores iniciales son el conjunto de coordenadas iniciales $\{\vec{r}(0)\}$ y el conjunto de velocidades iniciales $\{\vec{v}(0)\}$.

Las coordenadas iniciales se pueden obtener a partir de estructuras moleculares determinadas experimentalmente, o pueden ser basadas en modelos computacionales. En cualquiera de los casos es conveniente depurar la estructura minimizando su energía.

Las velocidades iniciales se asignan a partir de la distribución de velocidades de Maxwell a una temperatura dada

$$P(v) dv = \left(\frac{m}{2\pi k_B T} \right)^{1/2} \exp \left[-\frac{mv^2}{2k_B T} \right] dv \quad (2.25)$$

La primera etapa en una simulación consiste en el calentamiento de la muestra. En la práctica, dicho calentamiento se realiza inicialmente asignando las velocidades a baja temperatura, la cual se va incrementando y permitiendo la relajación dinámica. Esto continúa hasta que la simulación alcanza la temperatura deseada. En la práctica el calentamiento se realiza incrementando las velocidades atómicas mediante una nueva distribución de Maxwell a una temperatura distinta, o bien escalando las velocidades con un factor uniforme. De acuerdo al teorema de equipartición la temperatura a un tiempo t está dada por

$$T(t) = \frac{1}{k_B N_L} \sum_{i=1}^{N_L} m_i |v_i(t)|^2 \quad (2.26)$$

donde N_L es el número de grados de libertad.

El tamaño del paso de integración Δt es un parámetro importante que determina la magnitud del error asociado a cada uno de los algoritmos de integración. Por un lado, un Δt pequeño implica una mejor calidad de integración. Por otro lado significa que se requieren más pasos de integración para la misma longitud de simulación. Un Δt apropiado debería ser pequeño en comparación con el período del movimiento de frecuencia más alta de la simulación. Si τ es dicho período, una buena regla para seleccionar Δt es $\tau/\Delta t \approx 20$. Asimismo, la longitud de la trayectoria debe ser tal que contenga varias veces a dicho período. De otra forma, será imposible observar dicho movimiento.

En resumen, toda simulación de dinámica molecular comprende varias etapas que juntas se llaman "protocolo de simulación". Los principales pasos son los siguientes.

1. *Preparación de los datos.* Preparación de las coordenadas iniciales (incluye la minimización de la geometría con la función de energía potencial que se va a utilizar durante la simulación, siempre que esto sea posible desde el punto de vista computacional) y asignación de las velocidades iniciales.
2. *Calentamiento.* Escalado gradual de las velocidades hasta la temperatura deseada, acompañado de períodos de simulación cortos.
3. *Equilibración.* Simulación de dinámica relativamente larga, cuyo objetivo es asegurar que la simulación sea estable y libre de fluctuaciones erráticas.
4. *Producción.* Una vez que la simulación está en equilibrio, la trayectoria generada se almacena para un análisis posterior.
5. *Análisis.* La trayectoria resultante se somete a un cuidadoso análisis que permita calcular las propiedades de interés del sistema estudiado.

2.1.7. Control de temperatura - Termostatos

Para mantener la temperatura se acopla el sistema a un baño externo de temperatura constante T_0 por medio del termostato de Berendsen³. Este acoplamiento se logra introduciendo un término en las ecuaciones de movimiento que tiene en cuenta la fricción

$$m_i \frac{dv_i}{dt} = F_i + m_i \gamma \left(\frac{T_0}{T} - 1 \right) v_i \quad (2.27)$$

donde γ es una constante que determina la intensidad del acoplamiento. La ecuación (2.28) representa el escalado de las velocidades por intervalo de tiempo desde v hasta λv con

$$\lambda = 1 + \frac{\Delta t}{2\tau_T} \left(\frac{T_0}{T} - 1 \right) \quad (2.28)$$

El cambio de temperatura en cada paso puede hacerse exactamente igual a $(T_0 - T) \Delta t / \tau_T$, con lo que

$$\lambda = \left[1 + \frac{\Delta t}{\tau_T} \left(\frac{T_0}{T} - 1 \right) \right]^{1/2} \quad (2.29)$$

Los términos de escalado para las velocidades y las coordenadas pueden incorporarse fácilmente al algoritmo de "salto de rana" para resolver las ecuaciones de movimiento. El esquema siguiente se aplica a un algoritmo general que involucra acoplamiento con un baño térmico.

1. Dada la configuración $r(t)$ y las velocidades $v\left(t - \frac{1}{2}\Delta t\right)$ para todos los átomos se evalúan las fuerzas $F(t)$ sobre todos los átomos por medio de la ecuación (2.6).
2. Se evalúa

$$T\left(t - \frac{1}{2}\Delta t\right) = \frac{2}{(3N-3)k_B} E_k\left(t - \frac{1}{2}\Delta t\right) \quad (2.30)$$

donde N es el número de átomos y

$$E_k\left(t - \frac{1}{2}\Delta t\right) = \sum \frac{1}{2} m_i v_i^2\left(t - \frac{1}{2}\Delta t\right) \quad (2.31)$$

El factor de escalado para las velocidades se convierte en

$$\lambda = \left[1 + \frac{\Delta t}{\tau_T} \left(\frac{T_0}{T\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right)} - 1 \right) \right]^{1/2} \quad (2.32)$$

3. Se calculan las velocidades por medio de

$$v\left(t + \frac{1}{2}\Delta t\right) = v\left(t - \frac{1}{2}\Delta t\right) + \frac{dv(t)}{dt}\Delta t \quad (2.33)$$

4. Se escalan las velocidades con el factor de escalado λ , que aunque está basado en la temperatura puede usarse para escalar la velocidad debido a la pequeña variación de su valor

$$v\left(t + \frac{1}{2}\Delta t\right) \leftarrow \lambda v\left(t + \frac{1}{2}\Delta t\right) \quad (2.34)$$

5. Se calculan las nuevas posiciones

$$r(t + \Delta t) = r(t) + v\left(t + \frac{1}{2}\Delta t\right)\Delta t \quad (2.35)$$

El acoplamiento con un baño térmico externo no produce un incremento perceptible en el tiempo de cálculo.

2.2 Métodos Semiempíricos de la Mecánica Cuántica

2.2.1. Generalidades

Comúnmente se emplean tres métodos teóricos para el estudio de las propiedades de las moléculas: métodos ab-initio, métodos semiempíricos y métodos de mecánica molecular. Los métodos ab-initio son aquellos que no incluyen ningún parámetro empírico en sus ecuaciones, sino que son derivadas directamente de principios teóricos. Estos métodos tienen una precisión comparable con los datos experimentales. También son lo suficientemente versátiles para permitir el cálculo de estados de transición y estados excitados. El único inconveniente es el costo en términos de recursos computacionales.

Los métodos de mecánica molecular (MM) no tratan a los electrones explícitamente y se valen de parámetros experimentales para ajustar las ecuaciones a un determinado conjunto de moléculas. Por este motivo son extremadamente rápidos y permiten trabajar con mucha facilidad sistemas muy grandes, tales como enzimas. Desafortunadamente, los métodos MM están por lo general parametrizados solamente para sistemas en estado fundamental. Por tal razón, y teniendo en cuenta que no consideran la presencia de los electrones, son incapaces de representar adecuadamente las geometrías involucradas en los procesos de formación y ruptura de enlaces^{4,5}.

Entre estos dos métodos se encuentran los métodos semiempíricos. Como los métodos de mecánica molecular, hacen uso de parámetros determinados experimentalmente; como los métodos ab-initio, son básicamente de naturaleza mecano-cuántica, siendo la principal diferencia entre ellos el extensivo uso de aproximaciones. Dado que en las simulaciones de dinámica molecular se usa una función de energía potencial basada en un método semiempírico mecanocuántico, se discutirá con cierto detalle la naturaleza de estos métodos.

Los métodos semiempíricos son versiones simplificadas de la teoría de Hartree-Fock-Roothaan. En ella se escriben los orbitales moleculares ϕ_i en términos de un conjunto de M funciones base χ_k

$$\phi_i = \sum_k^M C_{ki} \chi_k \quad (2.36)$$

y se busca resolver la ecuación

$$\mathbf{FC} = \mathbf{SC}\epsilon \quad (2.37)$$

donde \mathbf{F} es la matriz de Fock y \mathbf{S} es la matriz solapamiento. Los elementos de estas matrices tienen la forma

$$F_{\alpha\beta} = \langle \chi_\alpha | \mathbf{F} | \chi_\beta \rangle \quad (2.38)$$

$$S_{\alpha\beta} = \langle \mu_\alpha | \mu_\beta \rangle \quad (2.39)$$

El operador de Fock viene dado por

$$\mathbf{F}_i = \mathbf{h}_i + \sum_j^{\text{Nelect}} (\mathbf{J}_j - \mathbf{K}_j) \quad (2.40)$$

donde \mathbf{h}_i describe la energía cinética de un electrón y la atracción hacia todos los núcleos

$$\mathbf{h}_i = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_a^{\text{Nnucleo}} \frac{Z_a}{|R_a - r_i|} \quad (2.41)$$

y \mathbf{J}_j y \mathbf{K}_j son los operadores de Coulomb y de intercambio respectivamente, los cuales describen la repulsión entre los electrones. La ecuación (2.38) se puede escribir como

$$\langle \chi_\alpha | \mathbf{F} | \chi_\beta \rangle = \langle \chi_\alpha | \mathbf{h} | \chi_\beta \rangle + \sum_j^{\text{MO}} \langle \chi_\alpha | \mathbf{J}_j - \mathbf{K}_j | \chi_\beta \rangle \quad (2.42)$$

Si se define al operador \mathbf{g}_{ij}

$$\mathbf{g}_{ij} = \frac{1}{|r_i - r_j|} \quad (2.43)$$

como el operador que representa la repulsión entre los electrones y haciendo uso de la ecuación (2.36), la ecuación (2.42) se puede expresar como

$$\langle \chi_\alpha | \mathbf{F} | \chi_\beta \rangle = \langle \chi_\alpha | \mathbf{h} | \chi_\beta \rangle + \sum_{\gamma\delta}^M D_{\gamma\delta} (\langle \chi_\alpha \chi_\gamma | \mathbf{g} | \chi_\beta \chi_\delta \rangle - \langle \chi_\alpha \chi_\gamma | \mathbf{g} | \chi_\delta \chi_\beta \rangle) \quad (2.44)$$

donde

$$D_{\gamma\delta} = \sum_j^{\text{MO}} C_{\gamma j} C_{\delta j} \quad (2.45)$$

En el método de Hartree-Fock-Roothaan se busca determinar la matriz de los coeficientes \mathbf{C} diagonalizando la matriz de Fock. El costo de resolver las ecuaciones de Hartree-Fock-Roothaan aumenta con la cuarta potencia del número de funciones

base usadas. Esto proviene del número de integrales bielectrónicas necesarias para construir la matriz de Fock. Los métodos semiempíricos reducen el costo computacional disminuyendo el número de estas integrales⁶.

El primer paso para reducir el problema computacional es considerar explícitamente solo los electrones de valencia. Los electrones internos se tienen en cuenta reduciendo la carga nuclear o introduciendo funciones para modelar la repulsión combinada debida a los núcleos y a los electrones internos. Más aún, se usa solamente una función base para los electrones de valencia. Así, el átomo de hidrógeno tiene una sola función base (1s) y los átomos del segundo y tercer período de la tabla periódica tienen cuatro funciones base (2s, 2p_x, 2p_y y 2p_z). La mayoría de los métodos semiempíricos usan funciones s y p y las funciones base son orbitales de Slater.

La suposición central de los métodos semiempíricos es la aproximación ZDO o de solapamiento diferencial cero (en inglés, *Zero Differential Overlap*), en la cual se desprecian todos los productos de funciones base que dependen de las mismas coordenadas electrónicas cuando se encuentran en átomos diferentes. Si el orbital atómico sobre el centro A es μ_A , la aproximación ZDO establece que $\mu_A \nu_B = 0$. Este hecho tiene las siguientes consecuencias:

1. La matriz solapamiento **S** se reduce a la matriz unidad.
2. Las integrales monoeléctricas que involucran tres centros (dos de las funciones base y una del operador) son iguales a cero.
3. Se desprecian todas las integrales bielectrónicas de tres y cuatro centros.

Para compensar estas aproximaciones, las integrales restantes se ajustan por medio de parámetros, y sus valores se asignan a partir de datos experimentales. Cada método semiempírico queda definido por el número de integrales que se desprecian y por el tipo de parametrización hecha.

Si se reescribe la ecuación (2.44) en términos de la notación semiempírica, se obtiene la expresión para los elementos de la matriz de Fock

$$F_{\mu\nu} = h_{\mu\nu} + \sum_{\lambda\sigma}^M D_{\lambda\sigma} (\langle \mu\nu | \lambda\sigma \rangle - \langle \mu\lambda | \nu\sigma \rangle) \quad (2.46)$$

donde

$$h_{\mu\nu} = \langle \mu | \mathbf{h} | \nu \rangle \quad (2.47)$$

y

$$\int \mu(1) \lambda(2) \left(\frac{1}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} \right) \nu(1) \sigma(2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 = \langle \mu\lambda | \nu\sigma \rangle \quad (2.48)$$

2.2.2. Modelo NDDO

En la aproximación NDDO⁴ (en inglés, *Neglect of Diatomic Differential Overlap*) no hay otras aproximaciones que las mencionadas anteriormente, quedando definida por las ecuaciones siguientes

$$S_{\mu\nu} = \langle \mu | \nu \rangle = \delta_{\mu\nu} \delta_{AB} \quad (2.49)$$

$$\mathbf{h} = -\frac{1}{2}\nabla^2 - \sum_a^{\text{Nnucleo}} \frac{Z'_a}{|R_a - r|} = -\frac{1}{2}\nabla^2 - \sum_a^{\text{Nnucleo}} V_a \quad (2.50)$$

donde Z'_a representa la carga nuclear reducida por el número de electrones internos. Las integrales monoeléctricas se expresan como

$$\langle \mu_A | \mathbf{h} | \nu_A \rangle = \langle \mu_A | -\frac{1}{2}\nabla^2 - V_A | \nu_A \rangle - \sum_{a \neq A}^{\text{Nnucleo}} \langle \mu_A | V_a | \nu_A \rangle \quad (2.51)$$

$$\langle \mu_A | \mathbf{h} | \nu_B \rangle = \langle \mu_A | -\frac{1}{2}\nabla^2 - V_A - V_B | \nu_B \rangle \quad (2.52)$$

$$\langle \mu_A | V_C | \nu_B \rangle = 0 \quad (2.53)$$

Debido a la ortogonalidad de los orbitales atómicos, el primer elemento de la matriz en la ecuación (2.51) es cero a menos que las dos funciones sean idénticas

$$\langle \mu_A | -\frac{1}{2}\nabla^2 - V_A | \nu_A \rangle = \delta_{\mu\nu} \langle \mu_A | -\frac{1}{2}\nabla^2 - V_A | \mu_A \rangle \quad (2.54)$$

Las integrales bielectrónicas se expresan

$$\langle \mu_A \nu_B | \lambda_C \sigma_D \rangle = \delta_{AC} \delta_{BD} \langle \mu_A \nu_B | \lambda_A \sigma_B \rangle \quad (2.55)$$

En este método se conservan todas las integrales de dos centros que involucran nubes electrónicas que provienen de pares de orbitales de un mismo átomo. Esto hace que la matriz de Fock sea más complicada, pero al mismo tiempo permite representar las repulsiones entre pares de electrones libres. Como consecuencia, el número de integrales bielectrónicas de dos centros aumenta en un factor de 100 por cada par de átomos pesados (todos excepto el hidrógeno) presentes en el sistema.

Este método tiene dos fallas importantes. Por un lado se necesita una buena aproximación de la geometría para empezar el cálculo. Por otro lado, dado que los parámetros fueron optimizados para problemas específicos, solamente se puede aplicar a un número muy pequeño de sistemas.

2.2.3. Modelo INDO

La aproximación INDO⁷ (en inglés, *Intermediate Neglect of Differential Overlap*) desprecia todas las integrales bielectrónicas que no son del tipo Coulomb, además de las que se descartaron en la aproximación NDDO. Más aún, para que la energía total sea invariante respecto a la rotación del sistema de coordenadas, las integrales $\langle \mu_A | V_a | \mu_A \rangle$ y $\langle \mu_A \nu_B | \mu_A \nu_B \rangle$ deben ser independientes del tipo de orbital. Como consecuencia, las integrales monoeléctricas que involucran diferentes funciones sobre un mismo átomo y el operador V_a sobre otro átomo desaparecen. El método INDO presenta las siguientes aproximaciones, además de las presentes en el método NDDO. Para las integrales monoeléctricas

$$\langle \mu_A | \mathbf{h} | \mu_A \rangle = \langle \mu_A | -\frac{1}{2}\nabla^2 - V_A | \mu_A \rangle - \sum_{a \neq A}^{\text{Nnucleo}} \langle \mu_A | V_a | \mu_A \rangle \quad (2.56)$$

$$\langle \mu_A | \mathbf{h} | \nu_A \rangle = -\delta_{\mu\nu} \sum_{a \in A}^{\text{Nnucleo}} \langle \mu_A | V_a | \mu_A \rangle \quad (2.57)$$

Las integrales bielectrónicas se aproximan como en la ecuación (2.58), excepto la integral de un centro $\langle \mu_A \lambda_A | \nu_A \sigma_A \rangle$ que se preserva

$$\langle \mu_A \nu_B | \lambda_C \sigma_D \rangle = \delta_{AC} \delta_{BD} \delta_{\mu\lambda} \delta_{\nu\sigma} \langle \mu_A \nu_B | \mu_A \nu_B \rangle \quad (2.58)$$

Las integrales que sobreviven comúnmente se denotan con la letra γ

$$\langle \mu_A \nu_A | \mu_A \nu_A \rangle = \langle \mu_A \mu_A | \mu_A \mu_A \rangle = \gamma_{AA} \quad (2.59)$$

$$\langle \mu_A \nu_B | \mu_A \nu_B \rangle = \gamma_{AB} \quad (2.60)$$

2.2.4. Modelo CNDO

En la aproximación CNDO^{8,9} (en inglés, *Complete Neglect of Differential Overlap*) todas las integrales bielectrónicas de Coulomb se someten a la condición establecida por la ecuación (2.58), incluyendo las integrales de un centro, y todas son parametrizadas como se muestra en las ecuaciones (2.59) y (2.60). Las aproximaciones para las integrales monoeléctricas son las mismas que para el método INDO.

La principal diferencia entre las aproximaciones CNDO, INDO y NDDO se relaciona con el tratamiento de las integrales bielectrónicas.

2.2.5. Reparametrización

El uso de la aproximación ZDO disminuye la calidad de la función de onda, por lo que la utilización de los métodos NDDO, INDO y CNDO no es práctica. Para reparar estas deficiencias se introducen parámetros que reemplazan algunas o todas las integrales.

Existen tres métodos que se pueden usar para transformar las aproximaciones NDDO/INDO/CNDO en modelos computacionales prácticos.

1. En el primero las integrales restantes se calculan a partir de la forma funcional del orbital atómico.
2. En el segundo las integrales restantes se pueden transformar en parámetros a los que se les asignan valores basados en datos experimentales (en general atómicos).
3. En el tercero las integrales restantes se pueden transformar en parámetros a los que se les asignan valores obtenidos por el ajuste de varios datos experimentales (en general moleculares).

Los métodos CNDO, INDO y NDDO usan una combinación de los métodos 1 y 2 para asignar los parámetros. Algunas de las integrales se calculan a partir de orbitales atómicos, y a otras se les asigna valores basados en potenciales de ionización atómicos y afinidades electrónicas. Existen muchos métodos derivados de estos tres, los cuales difieren en los parámetros usados. Entre ellos se encuentran CNDO/1, CNDO/2, CNDO/S, CNDO/FK, CNDO/BW, INDO/1, INDO/2, INDO/S y SINDO1.

Los métodos MNDO¹⁰, AM1¹¹ y PM3¹² son parametrizaciones del modelo NDDO donde la parametrización se lleva a cabo en términos de variables atómicas. Se derivan a partir de las mismas aproximaciones básicas usadas para el modelo NDDO, y difieren únicamente en la forma en la que se trata la repulsión entre las cargas nucleares y en como se asignan los parámetros. Cada método considera solo las funciones de valencia s y p, los cuales se toman como orbitales de Slater con exponentes ζ_s y ζ_p .

Las integrales monoeléctricas de un centro tienen el valor correspondiente a la energía de un electrón experimentando una carga (U_s o U_p) junto a un término debido a la interacción de ese electrón con todos los otros núcleos del sistema (ecuación (2.51)). Este último es parametrizado en términos de la carga nuclear (reducida) Z' y de una integral bielectrónica.

$$h_{\mu\nu} = \langle \mu_A | \mathbf{h} | \nu_B \rangle = \delta_{\mu\nu} U_\mu - \sum_{a \neq A}^{N_{\text{nucleo}}} Z'_a \langle \mu_A \mu_A | \nu_A \nu_A \rangle \quad (2.61)$$

$$U_\mu = \langle \mu_A | -\frac{1}{2} \nabla^2 - V_A | \nu_A \rangle \quad (2.62)$$

Las integrales monoeléctricas de dos centros dadas por la ecuación (2.52) se escriben como el producto de la integral de solapamiento correspondiente multiplicada por el promedio de dos parámetros atómicos de "resonancia", denotados con la letra β

$$\langle \mu_A | \mathbf{h} | \nu_B \rangle = \frac{1}{2} S_{\mu\nu} (\beta_\mu + \beta_\nu) \quad (2.63)$$

Los elementos de la matriz de solapamiento, $S_{\mu\nu}$, se calculan explícitamente, lo cual no es consistente con la aproximación ZDO.

Solamente cinco tipos de integrales bielectrónicas de un centro sobreviven la aproximación NDDO (ecuación (2.55)). Estas son, expresadas en términos de los orbitales s y p

$$\langle ss | ss \rangle = G_{ss} \quad (2.64)$$

$$\langle sp | sp \rangle = G_{sp} \quad (2.65)$$

$$\langle ss | pp \rangle = H_{sp} \quad (2.66)$$

$$\langle pp | pp \rangle = G_{pp} \quad (2.67)$$

$$\langle pp' | pp' \rangle = G_{p_2} \quad (2.68)$$

Los parámetros tipo G son términos coulómicos, mientras que el parámetro H es una integral de intercambio. La integral G_{p_2} involucra dos tipos diferentes de funciones p (p_x , p_y o p_z)

Existen un total de 22 integrales bielectrónicas de dos centros diferentes, y se modelan como interacciones entre multipolos. El electrón 1 en una integral tipo $\langle s\mu | s\mu \rangle$ se modela con un monopolo, en una integral tipo $\langle s\mu | p\mu \rangle$ como un dipolo, y en una integral tipo $\langle p\mu | p\mu \rangle$ como un cuadrupolo. Los dipolos y cuadrupolos se generan colocando cargas fraccionarias en puntos específicos a cierta distancia del núcleo, y esta distancia es determinada por los exponentes de los orbitales ζ_s y ζ_p . Como consecuencia, todas las integrales bielectrónicas de dos centros se escriben

en términos de los exponentes de los orbitales y de los parámetros dados en las ecuaciones (2.64) a (2.68).

La expresión "exacta" para el término de la repulsión entre las cargas nucleares es simplemente el producto de las cargas dividido por las distancias

$$\frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (2.69)$$

Debido a las aproximaciones realizadas en el método NDDO, este término no se cancela a grandes distancias, dando como resultado una repulsión neta entre moléculas sin carga o átomos aun cuando las funciones de onda no se solapan. Por este motivo se debe modificar el término de repulsión nuclear para lograr el comportamiento correcto, lo que significa que se deben utilizar integrales bielectrónicas. Cada método varía en la forma en que se realiza esto.

Los tres métodos MNDO, AM1 y PM3 contienen al menos 12 parámetros por átomo: los exponentes de los orbitales $\zeta_{s/p}$, los términos monoeléctricos $U_{s/p}$ y $\beta_{s/p}$, los términos bielectrónicos G_{ss} , G_{sp} , G_{pp} , G_{p2} y H_{sp} , los parámetros usados para la repulsión entre cargas nucleares α , γ , para los métodos AM1 y PM3, las constantes a , b y c , las cuales se describen luego.

2.2.6. Modelo MNDO

La repulsión en el modelo MNDO (en inglés, *Modified Neglect of Diatomic Overlap*) tiene la forma

$$V_{nn}^{MNDO}(A,B) = Z_A Z_B \langle s_A s_A | s_B s_B \rangle (1 + e^{-\alpha_A R_{AB}} + e^{-\alpha_B R_{AB}}) \quad (2.70)$$

Los exponentes α son parámetros de ajuste. Las interacciones entre los átomos O-H y N-H se tratan de forma diferente

$$V_{nn}^{MNDO}(A,H) = Z_A Z_H \langle s_A s_A | s_H s_H \rangle (1 + R_{AH} e^{-\alpha_A R_{AH}} + e^{-\alpha_H R_{AH}}) \quad (2.71)$$

Además, el modelo MNDO usa la aproximación $\zeta_s = \zeta_p$ para los elementos más livianos. Los parámetros G_{ss} , G_{sp} , G_{pp} , G_{p2} y H_{sp} se toman de los espectros atómicos, mientras los otros se toman de datos moleculares.

La correlación electrónica se incluye implícitamente ajustando los parámetros con resultados experimentales.

2.2.7. Modelo AM1

El modelo MNDO presenta ciertos errores sistemáticos. Por ejemplo, la repulsión entre dos átomos a 2-3 Å de distancia es demasiado alta. Como consecuencia las energías de activación son en general muy altas. Para remediar esto, se modificó la función de repulsión entre cargas nucleares agregándole funciones Gaussianas, dando lugar al modelo de Austin o AM1. La función de repulsión entre cargas nucleares tiene entonces la forma siguiente

$$V_{nn}^{AM1}(A,B) = V_{nn}^{MNDO}(A,B) + \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \sum_k \left(a_{kA} e^{-b_{kA}(R_{AB} - c_{kA})^2} + a_{kB} e^{-b_{kB}(R_{AB} - c_{kB})^2} \right) \quad (2.72)$$

La variable k se encuentra entre 2 y 4, dependiendo del átomo. Como en el método MNDO, los parámetros G_{ss} , G_{sp} , G_{pp} , G_{p2} y H_{sp} se toman de los espectros atómicos, mientras que el resto, incluyendo las constantes a_k , b_k y c_k , se ajustan por medio de datos moleculares.

2.2.8. Modelo PM3

La parametrización de MNDO y AM1 se hizo prácticamente a mano, tomando algunos parámetros de datos atómicos y ajustando el resto hasta lograr valores satisfactorios. En el método PM3 (en inglés, *Parametric Method Number 3*), todos los parámetros se optimizan simultáneamente, incluyendo los términos bielectrónicos, y se usa para el ajuste un conjunto mayor de moléculas. La expresión para la repulsión entre cargas nucleares es la dada por la ecuación (2.72), excepto que solo se asignan dos Gaussianas a cada átomo y se permite que los parámetros varíen libremente.

En los métodos MNDO/AM1/PM3 sólo se incluyen funciones s y p . Se desarrollaron entonces métodos en los que se agregan orbitales d . El problema más grande que trae esto es el aumento en el número de integrales bielectrónicas: las integrales bielectrónicas de un centro pasan de 5 a 17, mientras que las de dos centros van de 22 hasta 491. Entre ellos se encuentra el método MNDO/d^{13,14}.

En los métodos SAM1 y SAM1D¹⁵ (métodos semi ab-initio) se introducen otro tipo de modificaciones. Se basan en la aproximación NDDO, pero en lugar de reemplazar las integrales con parámetros, las integrales bielectrónicas de uno y dos centros se calculan a partir de orbitales atómicos. Luego se escalan por medio de una función que contiene parámetros para que se ajusten a los datos experimentales.

2.3. Teoría del Funcional de la Densidad

2.3.1. Generalidades

Para un sistema molecular de N electrones y M núcleos, la ecuación de Schrödinger es

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (2.73)$$

donde el operador Hamiltoniano es

$$\hat{H} = \hat{v}_{\text{ext}} + \hat{T} + \hat{V}_{\text{ee}} \quad (2.74)$$

donde el operador energía cinética viene dado por

$$\hat{T} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 \quad (2.75)$$

el operador repulsión electrónica es

$$\hat{V}_{ee} = \sum_{i < j} \frac{1}{r_{ij}} \quad (2.76)$$

y el potencial externo debido a los núcleos es

$$\hat{V}_{ext} = - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|\vec{R}_A - \vec{r}_i|} \quad (2.77)$$

Para obtener la energía total se agrega un término que representa la repulsión núcleo-núcleo.

La función de onda Ψ es

$$\Psi = \Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N) \quad (2.78)$$

que también es función de las coordenadas de spin de todos los electrones (s_1, s_2, \dots, s_N).

Lo que hace difícil la resolución de la ecuación de Schrödinger es la presencia del operador \hat{V}_{ee} . Sin él, la resolución es directa, como en el caso del átomo de H. Para sistemas con más de un electrón no es posible obtener soluciones analíticas en forma cerrada. De acuerdo al principio variacional, cualquier función de prueba Ψ^t para el estado fundamental conducirá a un valor de energía que es un límite superior de la energía exacta E

$$E \leq \langle \Psi^t | \hat{H} | \Psi^t \rangle \quad (2.79)$$

Por lo tanto, el principio variacional permite elegir un conjunto base de funciones $\{g_i\}$ tal que una combinación lineal de ellas se aproxime a la solución exacta. Así, el problema se reduce a encontrar el mejor conjunto de funciones que minimice el miembro derecho de la ecuación (2.79). Esto implica el cálculo de un gran número de integrales de la forma

$$I_{ij} = \langle g_i | \hat{H} | g_j \rangle \quad (2.80)$$

La función de prueba debe satisfacer ciertas restricciones: debe ser cuadráticamente integrable, debe estar normalizada, y debe ser antisimétrica respecto al intercambio de las coordenadas de dos electrones. Esta última restricción es la más importante y la más complicada, y es necesaria ya que la ecuación de Schrödinger no excluye aquellas funciones de prueba que no satisfagan el principio de exclusión de Pauli. Por lo tanto, el conjunto base debe ser tal que la función de onda sea antisimétrica respecto al intercambio de dos electrones. Como resultado, el potencial \hat{V}_{ee} tiene dos partes: un término directo que asemeja a la repulsión clásica electrón-electrón, y un término de intercambio, que no tiene homólogo clásico y cuya interpretación sólo puede llevarse a cabo usando la descripción de la función de onda.

El problema principal del uso de una función de onda es que la complejidad se incrementa con el número de electrones, dado que cada electrón depende de tres coordenadas.

Una forma alternativa de evitar el uso de la función de onda electrónica es utilizar la densidad electrónica ρ ¹⁶. La densidad electrónica se puede definir como

$$\rho(\bar{r}) = N \langle \Psi | \delta(\bar{r} - \bar{r}_i) | \Psi \rangle \quad (2.81)$$

donde δ es la función delta de Dirac y r_i es cualquiera de las N variables espaciales de Ψ .

Usando la densidad electrónica ρ se puede reescribir la energía total obtenida para la ecuación de Schrödinger como

$$E = \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle = \int v_{\text{ext}}(\bar{r}) \rho(\bar{r}) d\bar{r} + \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_{\text{ee}} | \Psi \rangle \quad (2.82)$$

Esta ecuación, junto con el principio variacional, le permitieron a Hohenberg y Kohn¹⁷ mostrar que existe una relación uno a uno entre la densidad ρ y el potencial externo v_{ext} . Esto implica que la energía E es un funcional de la densidad electrónica del estado fundamental, es decir, para un dado potencial externo v

$$E = E[\rho] \quad (2.83)$$

Aunque el teorema de Hohenberg-Kohn confirma la existencia de un funcional que relaciona la densidad electrónica con la energía del sistema, no dice nada sobre la forma de dicho funcional.

En 1965, W. Kohn y L. Sham¹⁸ desarrollaron un formalismo que es la base de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT)¹⁹. Este formalismo brinda una forma práctica de resolver el teorema de Hohenberg-Kohn para un conjunto de electrones interactuantes partiendo de un sistema virtual de electrones no interactuantes. La premisa central en el formalismo de Kohn-Sham es que el funcional para la energía cinética de un sistema puede separarse en dos partes: una parte que considera los electrones como partículas no interactuantes y que puede ser calculada exactamente, y otra parte que corresponde a un término de corrección para la interacción electrón-electrón. Así, la energía electrónica del estado fundamental de un sistema de n electrones y N núcleos puede escribirse como

$$E[\rho] = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \int \Psi_i^*(\bar{r}_1) \nabla_i^2 \Psi_i(\bar{r}_1) d\bar{r}_1 - \sum_{A=1}^N \int \frac{Z_A}{r_{Ai}} \rho(\bar{r}_1) d\bar{r}_1 + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\bar{r}_1) \rho(\bar{r}_2)}{r_{12}} d\bar{r}_1 d\bar{r}_2 + E^{\text{xc}}[\rho] \quad (2.84)$$

En la ecuación (2.84), Ψ_i ($i = 1, 2, \dots, n$) son los orbitales de Kohn-Sham. El primer término representa la energía cinética de los electrones no interactuantes, el segundo término da cuenta de las interacciones electrón-núcleo, y el tercer término corresponde a las repulsiones coulombicas entre las distribuciones totales de carga en \bar{r}_1 y \bar{r}_2 . El cuarto y último término, conocidos como términos de correlación e intercambio, representan la corrección a la energía cinética debida a la naturaleza interactuante de los electrones y todas las correcciones no clásicas a la energía de repulsión electrón-electrón.

La densidad electrónica para el estado fundamental se puede describir en función de los orbitales de Kohn-Sham como

$$\rho(\bar{r}) = \sum_{i=1}^n |\Psi_i(\bar{r})|^2 \quad (2.85)$$

Los orbitales de Kohn-Sham se determinan resolviendo las ecuaciones de Kohn-Sham. Estas se derivan aplicando el principio variacional a la energía electrónica $E[\rho]$ con la densidad de carga dada por la ecuación (2.85)

$$\hat{h}_i \Psi_i(\vec{r}_i) = \epsilon_i \Psi_i(\vec{r}_i) \quad (2.86)$$

En la ecuación (2.86) \hat{h}_i representa el hamiltoniano de Kohn-Sham y ϵ_i es la energía del orbital de Kohn-Sham. El hamiltoniano se puede escribir como

$$\hat{h}_i = -\frac{1}{2} \nabla_1^2 - \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{r_{Ai}} + \int \frac{\rho(\vec{r}_2)}{r_{12}} d\vec{r}_2 + V^{xc}(\vec{r}_i) \quad (2.87)$$

En la ecuación (2.87) el funcional de la energía de correlación e intercambio viene dado por

$$V^{xc}[\rho] = \frac{\delta E^{xc}[\rho]}{\delta \rho} \quad (2.88)$$

Una vez que E^{xc} se conoce, se puede obtener fácilmente V^{xc} . La resolución de la ecuación de Kohn-Sham es un proceso autoconsistente. Se comienza con una densidad de carga de prueba ρ y se usa una forma aproximada para el funcional que describe la dependencia de E^{xc} con la densidad electrónica para calcular V^{xc} . Este proceso permite resolver la ecuación de Kohn-Sham y obtener un conjunto de orbitales de Kohn-Sham, el cual se usa para recalculer la densidad a partir de la ecuación (2.85). El proceso se repite hasta satisfacer un determinado criterio de convergencia. Por último se calcula la energía electrónica a partir de la ecuación (2.84).

Los orbitales de Kohn-Sham se expresan normalmente en términos de un conjunto de funciones base, por lo que resolver las ecuaciones de Kohn-Sham implica determinar los coeficientes de una combinación lineal de funciones base, de forma similar al método de Hartree-Fock. La elección de las funciones base es por tanto de gran importancia.

La energía de correlación e intercambio E^{xc} generalmente se divide en dos términos: un término correspondiente al intercambio E^x , asociado a las interacciones entre electrones del mismo spin, y otro relacionado con la correlación E^c que representa los electrones de spin opuesto

$$E^{xc}[\rho] = E^x[\rho] + E^c[\rho] \quad (2.89)$$

Estos dos términos son en sí funcionales, conocidos como funcional de correlación y funcional de intercambio. Pueden clasificarse en dos clases: funcionales locales, los cuales dependen solamente de la densidad electrónica ρ , y funcionales corregidos por gradiente, los cuales dependen tanto de la densidad electrónica ρ como de su gradiente $\nabla\rho$.

2.3.2. Aproximación de la Densidad Local

La forma más fácil de representar el funcional de correlación e intercambio es a partir de la Aproximación de la Densidad Local (LDA), donde se supone que la energía de correlación e intercambio en cualquier punto del espacio es solamente función de la densidad electrónica y está dada por la densidad electrónica de un gas homogéneo de electrones de la misma densidad. El primer funcional local para la energía de intercambio fue el propuesto por Dirac²⁰

$$E_{\text{LDA}}^{\text{X,Dirac}}[\rho] = -C_x \int \rho^{4/3}(\vec{r}) d\vec{r} \quad (2.90)$$

donde la constante C_x viene dada por

$$C_x = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \quad (2.91)$$

Una aplicación más general de la LDA es la Aproximación de la Densidad Local de Spin (LSDA), propuesta por Slater²¹, la cual introduce la dependencia de los funcionales con el spin. En este contexto el funcional de intercambio está dado por

$$E_{\text{LSDA}}^{\text{X}}[\rho] = -2^{1/3} C_x \int \left(\rho_{\alpha}^{4/3}(\vec{r}) + \rho_{\beta}^{4/3}(\vec{r}) \right) d\vec{r} \quad (2.92)$$

En la ecuación (2.92) α y β representan las distintas densidades de spin. Para sistemas de capa cerrada, α y β son iguales, y LSDA es idéntica a LDA.

En la LDA, es difícil obtener la energía de correlación E^{C} en forma separada de la energía de intercambio. Se desarrollaron diferentes formulaciones para este funcional, entre ellos el provisto por Barth y Hedin^{22,23}

$$E_{\text{BH}}^{\text{C}}[\rho] = -\frac{1}{2} c_0 \left[\left(1 + Z^3\right) \ln\left(1 + \frac{1}{Z}\right) + \frac{Z}{2} - Z^2 - \frac{1}{3} \right] \quad (2.93)$$

donde

$$Z = \frac{r_s}{30} \quad (2.94)$$

$$r_s = \left(\frac{4\pi\rho}{3} \right)^{1/3} \quad (2.95)$$

y c_0 es una constante. Otra opción es el funcional propuesto por Vosko, Wilk y Nusair²⁴, conocido como VWN, cuya ecuación es

$$E_{\text{VWN}}^{\text{C}}[\rho] = \frac{A}{2} \left[\ln \frac{x}{X(x)} + \frac{2b}{Q} \tan^{-1} \frac{Q}{2x-b} - \frac{bx_0}{X(x_0)} \left(\ln \frac{(x-x_0)^2}{X(x)} + \frac{2(b+2x_0)}{Q} \tan^{-1} \frac{Q}{2x+b} \right) \right] \quad (2.96)$$

donde $x = r_s^{1/2}$, $X(x) = x^2 + bx + c$, y $Q = (4c - b^2)^{1/2}$; y A , x_0 , b y c son constantes.

Otro funcional de correlación popular es el de Perdew²⁵ (PL).

A pesar de la simplicidad, la aproximación LDA es bastante precisa. En general, tiende a subestimar las energías atómicas del estado fundamental y las energías de ionización, mientras que sobreestima las energías de enlace. La aproximación LDA mejora con el tamaño del sistema y ofrece buenos resultados para sistemas con grandes gradientes de densidad, en parte debido a la cancelación sistemática de errores. Típicamente subestima E^{X} pero sobreestima E^{C} , con lo que se obtienen buenos resultados para E^{XC} .

2.3.2. Aproximación del Gradiente Generalizado

El problema más importante con la Aproximación LDA es que los sistemas moleculares típicos son muy diferentes a un gas homogéneo de electrones. Los métodos basados en la Aproximación del Gradiente Generalizado (GGA) tienen en cuenta este efecto, haciendo que los funcionales de correlación e intercambio dependan no solamente de la densidad sino también del gradiente de la densidad $\nabla\rho(r)$.

El desarrollo de los métodos GGA sigue dos líneas principales. La primera es de naturaleza más empírica. Estos funcionales fueron inicialmente propuestos por Becke²⁶⁻³¹ y se basan en ajustes numéricos que involucran grandes conjuntos de moléculas. Los funcionales de intercambio que siguen esta filosofía incluyen los de Becke88³² (B), dado por la ecuación

$$E_{B88}^X = E_{LDA}^X [\rho] \left[1 - \frac{\beta}{2^{1/3} A_x} \frac{x^2}{1 + 6 \beta x \sinh^{-1}(x)} \right] \quad (2.97)$$

donde

$$x = 2^{1/3} \frac{|\nabla\rho|}{\rho^{4/3}} \quad (2.98)$$

y A_x y β son constantes; y el de Perdew-Wang³³ (PW), dado por la ecuación

$$E_{PW}^X = E_{LDA}^X [\rho] \left(1 + 0,0864 \frac{s^2}{m} + bs^4 + cs^6 \right)^m \quad (2.99)$$

donde s está definido por

$$s = \frac{|\nabla\rho|}{(24\pi^2)^{1/3} \rho^{4/3}} \quad (2.100)$$

y m , b y c son constantes.

Con estos funcionales se obtienen energías de atomización y barreras de reacción precisas para moléculas, pero describen pobremente varias propiedades importantes de la física del estado sólido.

El segundo grupo de métodos GGA, promovido por Perdew^{32,34-39} y con una base más racional, considera que el desarrollo de los funcionales de correlación e intercambio debería derivarse de la mecánica cuántica. Algunos de los funcionales de intercambio basados en este principio son los de Becke86²⁶ (B86), Perdew86³⁶ (P) y el de Perdew-Burke-Ernzerhof³⁸ (PBE). Estos funcionales brindan mejores resultados en la predicción de propiedades del estado sólido. Para el funcional de correlación se desarrollaron varias formulaciones, entre las que se encuentra la de Becke88⁴⁰ (B88). Otros incluyen las formulaciones de Perdew 86³⁶, Perdew-Wang 91⁴¹ (PW91) y el popular Lee-Yang-Parr⁴² (LYP), dado por la ecuación

$$E_{LYP}^C = -\frac{1}{1 + d\rho^{-1/3}} \left\{ \rho + b\rho^{-2/3} \left[C_r \rho^{5/3} - 2t_w + \frac{1}{9} \left(t_w + \frac{1}{2} \nabla^2 \rho \right) \right] e^{-c\rho^{-1/3}} \right\} \quad (2.101)$$

donde

$$t_w = \frac{1}{8} \left(\frac{|\nabla \rho|^2}{\rho} - \nabla^2 \rho \right) \quad (2.102)$$

y C_F , a , b , c y d son constantes.

Las expresiones para el funcional PW91 vienen dadas por las ecuaciones (2.103) y (2.108).

$$E_{PW91}^x = \int d^3r n \epsilon_x(r_s, 0) F(s) \quad (2.103)$$

donde

$$\epsilon_x(r_s, 0) = -\frac{3k_F}{4\pi} \quad (2.104)$$

$$k_F = \left(\frac{3\pi^2}{n} \right)^{1/3} = \frac{1,91916}{r_s} \quad (2.105)$$

$$F(s) = \frac{1 + 0,19645 s \sinh^{-1}(7,7956 s) + (0,2743 - 0,1508 e^{-100s^2}) s^2}{1 + 0,19645 s \sinh^{-1}(7,7956 s) + 0,004s^4} \quad (2.106)$$

$$s = \frac{|\nabla n|}{2k_F n} \quad (2.107)$$

y

$$E_{PW91}^c = \int d^3r n [\epsilon_c(r_s, \zeta) + H(t, r_s, \zeta)] \quad (2.108)$$

donde

$$t = \frac{|\nabla n|}{2gk_s n} \quad (2.109)$$

$$g = \frac{[(1 + \zeta)^{2/3} + (1 - \zeta)^{2/3}]}{2} \quad (2.110)$$

$$k_s = \left(\frac{4k_F}{\pi} \right)^{1/2} \quad (2.111)$$

$$H = H_0 + H_1 \quad (2.112)$$

$$H_0 = g^3 \frac{\beta^2}{2\alpha} \ln \left[1 + \frac{2\alpha}{\beta} \frac{t^2 + At^4}{1 + At^2 + A^2t^4} \right] \quad (2.113)$$

$$H_1 = v \left[C_c(r_s) - C_c(0) - \frac{3C_x}{7} \right] g^3 t^2 \exp \left[-100g^4 \left(\frac{k_s^2}{k_F^2} \right) t^2 \right] \quad (2.114)$$

$$A = \frac{2\alpha}{\beta} \frac{1}{e^{-2\alpha\epsilon_c(r_s, t_s)/g^3\beta^2} - 1} \quad (2.115)$$

$$\beta = vC_c(0) \quad (2.116)$$

$$v = \left(\frac{16}{\pi}\right)(3\pi^2)^{1/3} \quad (2.117)$$

con $\alpha = 0,09$; $C_c(0) = 0,004235$; $C_x = -0,001667$.

Los métodos GGA representan una mejora significativa respecto a los métodos locales. Se obtienen mejores energías totales, energías de atomización y barreras de energía. Sin embargo, los métodos GGA fallan en la descripción de muchos aspectos químicos de las moléculas. En el caso de las propiedades del estado sólido no brindan resultados mejores que los provistos por la LDA.

Recientemente se desarrollaron funcionales basados en la GGA que incluyen información semilocal adicional que va más allá de los gradientes de densidad de primer orden. Estos métodos, llamados meta-GGA (M-GGA) dependen explícitamente de gradientes de densidad de orden mayor o de la densidad de energía cinética, la cual incluye derivadas de los orbitales de Kohn-Sham ocupados. Sin embargo, presentan dificultades en términos de estabilidad numérica. Entre los funcionales M-GGA se encuentran los de B95³⁰, KCIS⁴³, TPSS⁴⁴ y VSXC⁴⁵.

2.3.4. Funcionales de la Densidad Híbridos

Los métodos del Funcional de la Densidad Híbridos (H-GGA) combinan funcionales de correlación e intercambio de un método convencional GGA con un porcentaje (que puede llegar a ser el 100%) de la parte de intercambio de Hartree-Fock. Ese porcentaje se ajusta semiempíricamente. Una forma de hacerlo es utilizando energías de atomización, potenciales de ionización, afinidades electrónicas, energías atómicas totales, etc., para un conjunto pequeño representativo de moléculas. Por ejemplo, el funcional B3LYP^{29,30,32,42} viene dado por la expresión

$$E_{B3LYP}^{XC} = aE_{HF}^X + (1-a)E_{LDA}^X + bE_{B88}^X + (1-c)E_{LDA}^C + cE_{LYP}^C \quad (2.118)$$

donde los coeficientes a, b y c se determinan por ajuste con datos experimentales.

Estos métodos representan una mejora significativa respecto de los métodos GGA. Por este motivo se volvieron muy populares. Entre ellos se encuentran los funcionales B3LYP, B3P86^{30,32,36}, B3PW91^{30,32,41}, B97-1⁴⁶, B97-2⁴⁶, B98⁴⁷, BH&HLYP^{32,42}, MPW1K⁴⁸⁻⁵⁰, mPW3LYP^{42,48}, O3LYP^{42,51} y X3LYP^{32,37,42}.

Los métodos híbridos meta-GGA (HM-GGA) representan una nueva clase de funcionales de la densidad, y se encuentran en desarrollo^{41,43,48,52}. A diferencia de los H-GGA, parten de funcionales M-GGA en lugar de GGA. Por lo tanto, estos métodos dependen del intercambio de Hartree-Fock, de la densidad electrónica y de su gradiente, y de la densidad de energía cinética. Estos métodos representan una mejora respecto a los formalismos anteriores, particularmente para la determinación de barreras energéticas y energías de atomización.

La complejidad y la precisión en los distintos funcionales no van necesariamente de la mano. Aunque el rendimiento de los métodos HM-GGA y H-GGA son tradicionalmente mejores que los GGA, y particularmente mejores que los LDA, los resultados varían de funcional en funcional. Más aún, el desempeño de cada funcional no es uniforme, dependiendo de la propiedad que se evalúa y del

sistema que se estudia. B3LYP es por lejos el funcional más usado en los últimos años, representando alrededor del 80% de las publicaciones realizadas en el período 1990-2006¹⁹. Esto se debe a que representa una alternativa eficiente para los problemas mecanocuánticos "promedio". Para muchas propiedades proporciona resultados casi tan precisos como los funcionales más sofisticados. Esas propiedades incluyen la determinación de los parámetros geométricos⁵³⁻⁵⁵ (distancias de enlace, ángulos de enlace, ángulos diedros) y el cálculo de energías de atomización⁵³ y otras cantidades termodinámicas⁵⁴⁻⁵⁶ para moléculas orgánicas pequeñas. Existen algunas propiedades, como la determinación de barreras de energía, para las cuales el funcional B3LYP no da los mejores resultados^{57,58}.

En el presente trabajo se realizaron cálculos relacionados con la optimización de geometrías y la obtención de datos termodinámicos. En la primera parte se utilizó el funcional B3LYP, no solo por lo destacado anteriormente sino porque los datos encontrados en bibliografía para los sistemas estudiados correspondían a este funcional. En la segunda parte se requirió el uso de un funcional que demandara un menor tiempo de cálculo, por lo que se utilizó el funcional puro PW91.

2.4. Descripción de los Conjuntos de Funciones Base Utilizados

A continuación se hará una breve descripción de los dos conjuntos de funciones base utilizados para representar los orbitales atómico en los cálculos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad siguiendo la nomenclatura estándar de bibliografía⁵⁹⁻⁶¹.

2.4.1. Conjunto Base 3-21G*

En la base 3-21G, los orbitales internos se forman por contracción de tres funciones primitivas, mientras que los orbitales de valencia están representados por dos conjuntos, uno formado por la contracción de dos primitivas y el otro por una sola de ellas. La letra G indica que las funciones primitivas que se combinan linealmente para formar funciones contraídas son gaussianas⁶²⁻⁶⁴. Por ejemplo, el átomo de C, cuya distribución electrónica es $1s^2 2s^2 2p^2$, está representado por un conjunto de tres funciones primitivas s que describen la región interna, y dos conjuntos de funciones primitivas s y p, uno con tres funciones y otro con una, que describen la región de valencia.

Con el símbolo * se indica que se incorporan funciones de polarización. Estas son funciones con un número cuántico angular mayor al necesario para describir al átomo en su estado fundamental y posibilitan el desplazamiento de la carga electrónica más allá de los centros nucleares. Este conjunto está formado por seis primitivas gaussianas de tipo d que describen los átomos distintos de H.

2.4.2. Conjunto Base 6-31+G**

En esta base los orbitales internos están formados por contracción de seis funciones primitivas gaussianas. Los orbitales de valencia se representan por dos conjuntos, uno formado por tres funciones primitivas gaussianas y el otro por una sola gaussiana. Al igual que la base anterior, el símbolo * incorpora funciones de polarización. La presencia de dos símbolos * indica que las funciones de polarización se agregan tanto para los átomos pesados como para el átomo de H.

Con el símbolo + se incorporan funciones difusas. Estas son funciones base que contienen exponentes pequeños. Son necesarias cuando se trabaja con aniones o estados excitados. Un solo signo + indica un conjunto de funciones s y p sobre los átomos pesados.

2.4.3. Conjunto Base 6-311++G**

Teniendo en cuenta la notación usada en el caso anterior, la base 6-311G está formada por seis primitivas que se contraen para describir la región interna, y por tres conjuntos también de primitivas gaussianas, uno con tres funciones y dos con una función cada uno, que se contraen para describir la región de valencia^{65,66}.

El símbolo ** indica la presencia de funciones de polarización tanto para los átomos pesados como para el átomo de H. Al igual que en la base anterior, para los átomos pesados se incluyen seis primitivas gaussianas de tipo d. Para el átomo de H se agrega un conjunto de primitivas de tipo p.

Por último, con el símbolo + se incorporan funciones difusas. En este caso, el segundo signo + implica añadir funciones s sobre el átomo de H.

2.5. Método de Resolución de la Identidad

Como se discutió previamente, la densidad electrónica se expresa en función de los orbitales de Kohn-Sham según la ecuación (2.85)

$$\rho(\vec{r}) = \sum_{i=1}^n |\Psi_i(\vec{r})|^2$$

A su vez, los orbitales de Kohn-Sham se expresan en términos de un conjunto de funciones base

$$\Psi_i = \sum_j^{oc} C_{ij} \phi_j \quad (2.119)$$

La dificultad mayor en términos computacionales viene dado por el término coulombico de la ecuación (2.84), el cual, al ser reemplazado por la expresión de la densidad en función de la ecuación (2.119), conduce a una integral bielectrónica de cuatro centros.

El método de resolución de la identidad^{67,68} propone simplificar este término introduciendo una densidad auxiliar expresada como una combinación lineal de funciones centradas en un solo átomo

$$\bar{\rho}(\vec{r}) = \sum_i b_i \phi_i \quad (2.120)$$

De esta forma, el término coulombico ahora queda expresado por el producto de la densidad electrónica por la densidad auxiliar, generando una integral de tres centros. Aunque en cada etapa de la optimización se debe ajustar el conjunto de coeficientes b_i , el costo computacional para sistemas pequeños y de tamaño medio es menor que el necesario para calcular las integrales de cuatro centros.

Esta aproximación se utilizará en la última parte del trabajo junto con el funcional PW91, debido a la necesidad de reducir los tiempos de cálculo.

2.6. Referencias

1. M.P. Allen, *Introduction to Molecular Dynamics Simulation*, NIC Series, Vol **23** (2004) 1
2. O.M. Becker, M. Watanabe, *Computational Biochemistry and Biophysics*, Marcel Dekker, Inc. (2001)
1. H.J.C. Berendsen, J.P.M. Postma, W.F. van Gunsteren, A. DiNola, J.R. Haak, *J.Chem.Phys.*, **81** (1984) 3684
2. J.J.P. Stewart, *Reviews in Computational Chemistry*, VHC Publishers Inc. (1990)
4. F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, J. Wiley & Sons (1999)
5. J. Sadley, *Semi-Empirical Methods of Quantum Chemistry*, Wiley, (1985); M.C. Zerner, *Rev. Comp. Chem.*, **2** (1991) 313; T. Bredow, K. Jug, *Theor. Chem. Acc.*, **113** (2005) 1
7. J.A. Pople, D.L. Beveridge, P.A. Dobosh, *J. Chem. Phys.*, **47** (1967) 2026
8. J.A. Pople, D.P. Santry, G.A. Segal, *J. Chem. Phys.*, **43** (1965) S129
9. J.A. Pople, G.A. Segal, *J. Chem. Phys.*, **43** (1965) S136
10. M.J.S. Dewar, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, **99** (1977) 4899
11. M.J.S. Dewar, D.M. Storch, *J. Am. Chem. Soc.*, **107** (1985) 3898
12. J.J.P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, **10** (1989) 209
13. W. Thiel, A.A. Voityuk, *J. Phys. Chem.*, **100** (1996) 616
14. W. Thiel, *Adv. Chem. Phys.*, **93** (1996) 703
15. M.J.S. Dewar, C. Jie, J. Yu, *Tetrahedron*, **49** (1993) 5003
16. J.M. Seminario, P. Politzer, *Modern Density Functional Theory – A Tool For Chemistry*, Ed. Elsevier (1995)
17. P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.*, **136** (1964) B864
18. W. Kohn, L.J. Sham, *Phys. Rev.*, **140** (1965) A1133
19. S.F. Sousa, P.A. Fernandez, M.J. Ramos, *J. Phys. Chem. A*, **111** (2007) 10439
20. P.A.M. Dirac, *Proc. Cambridge Philos. Soc.*, **26** (1930) 376
21. J.C. Slater, *Phys. Rev.*, **81** (1951) 385
22. U. von Barth, L. Hedin, *J. Phys. Chem.*, **5** (1972) 1629
23. L. Hedin, B.I. Lundqvist, *J. Phys. Chem.*, **4** (1971) 2064
24. S.J. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.*, **58** (1980) 1200
25. J.P. Perdew, A. Zunger, *Phys. Rev. B*, **23** (1981) 5048
26. A.D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **84** (1986) 4524
27. A.D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **96** (1992) 2155
28. A.D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **97** (1992) 9173
29. A.D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **98** (1993) 5648
30. A.D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **104** (1996) 1040
31. A.D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **107** (1997) 8544
32. A.D. Becke, *Phys. Rev A*, **38** (1988) 3098
33. J.P. Perdew, Y. Wang, *Phys. Rev. B*, **33** (1986) 8800
34. Y. Wang, J.P. Perdew, *Phys. Rev. B*, **43** (1991) 8911
35. J.P. Perdew, *Phys. Rev. Lett.*, **55** (1985) 1665
36. J.P. Perdew, *Phys. Rev. B*, **33** (1986) 8822
37. J.P. Perdew, Y. Wang, *Phys. Rev. B*, **45** (1992) 13244
38. J.P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.*, **77** (1996) 3865
39. D.C. Langreth, J.P. Perdew, *Phys. Rev. B*, **21** (1980) 5469
40. A.D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **88** (1988) 1053
41. J.P. Perdew, J.A. Chevary, S.H. Vosko, K.A. Jackson, M.R. Pederson, D.J. Singh, C. Fiolhais, *Phys. Rev. B*, **46** (1992) 6671
42. C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B*, **37** (1988) 785
43. J.B. Krieger, J. Chen, G.J. Iafrate, A. Savin, *Electron Correl. Mater. Prop.* (1999) 463
44. J. Tao, J.P. Perdew, V.N. Staroverov, G.E. Scuseria, *Phys. Rev. Lett.*, **91** (2003) Art. No. 146401
45. T. Van Voorhis, G.E. Scuseria, *J. Chem. Phys.*, **109** (1998) 400
46. F.A. Hamprecht, A.J. Cohen, D.J. Tozer, N.C. Handy, *J. Chem. Phys.*, **109** (1998) 6264
47. H.L. Schmider, A.D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **108** (1998) 9624
48. C. Adamo, V. Barone, *J. Chem. Phys.*, **108** (1998) 664
49. B.J. Lynch, P.L. Fast, M. Harris, D.G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A*, **104** (2000) 4811
50. B.J. Lynch, Y. Zhao, D.G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A*, **107** (2003) 1384
51. N.E. Schultz, Y. Zhao, D.G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A*, **109** (2005) 11127

52. Y. Zhao, N. Gonzalez-Garcia, D.G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A*, **109** (2005) 2012
53. N.X. Wang, A.K. Wilson, *J. Chem. Phys.*, **114** (2004) 7632
54. K.E. Riley, E.N. Brothers, K.B. Ayers, K.M. Merz, *J. Chem. Theory Comput.*, **1** (2005) 546
55. K.E. Riley, B.T. Op't Holt, K.M. Merz, *J. Chem. Theory Comput.*, **3** (2007) 407
56. L.A. Curtiss, P.C. Redfern, K. Raghavachari, *J. Chem. Phys.*, **123** (2005)
57. Y. Zhao, D.G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A*, **108** (2004) 6908
58. Y. Zhao, D.G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A*, **109** (2005) 5656
59. W.J. Hehre, L. Radom, P.V.R. Schleyer, J.A. Pople, *Ab-initio Molecular Orbital Theory*, J. Wiley & Sons (1986)
60. E.R. Davidson, D. Feller, *Chem. Rev.*, **86** (1986) 681-696
61. A. Szabo, N.S. Ostlund, *Modern Quantum Chemistry*, Dover Publications (1996)
62. J.S. Binkley, J.A. Pople, W.J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.*, **102** (1980) 939
63. M.S. Gordon, J.S. Binkley, J.A. Pople, W.J. Pietro, W.J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.*, **104** (1982) 2797
64. W.J. Pietro, M.M. Francl, W.J. Hehre, J.A. Pople, J.S. Binkley, *J. Am. Chem. Soc.*, **104** (1982) 5048
65. R. Krishnan, M.J. Frisch, J.A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **72** (1980) 4244
66. M.J. Frisch, J.A. Pople, J.S. Binkley, *J. Chem. Phys.*, **80** (1984) 3265
67. B.I. Dunlap, *J. Chem. Phys.*, **78** (1983) 3140
68. B.I. Dunlap, *J. Mol. Struct.*, **529** (2000) 37

CAPÍTULO 3

3. Nomenclatura de Sacáridos

3.1. Generalidades

La nomenclatura utilizada en el trabajo para los sacáridos es la presentada en el documento de la Comisión de Nomenclatura Bioquímica (JCBN; en inglés, Joint Commission on Biochemical Nomenclature) para la IUPAC y la IUBMB¹.

A comienzos del siglo XIX, los azúcares se nombraban según su procedencia. Por ejemplo, la glucosa se llamaba "azúcar de uva" y la sacarosa "azúcar de caña". Más tarde, se decidió que los nombres de los azúcares debían contener el sufijo "osa".

Más adelante, Fischer² y otros asentaron las bases de la terminología que aún está en uso. Propusieron clasificar los carbohidratos según el número de átomos de carbono que contiene. Así, se incluyeron los términos treosa, tetrosa, pentosa y hexosa para tres, cuatro, cinco y seis átomos de carbono respectivamente. Además, ratificaron la propuesta de Armstrong de clasificar a los azúcares según su grupo funcional. De esta forma, si contienen un grupo aldehído se llaman aldosas, y si contienen un grupo cetona, cetosas.

El término "carbohidrato" se aplicó inicialmente a los monosacáridos, debido al hecho de que su fórmula empírica puede ser expresada como $C_n(H_2O)_n$. Sin embargo, ahora el término es usado en un sentido más amplio, e incluye monosacáridos, oligosacáridos y polisacáridos, así como también aquellas sustancias que derivan de los monosacáridos. Los monosacáridos son polihidroxialdehídos $H-[CHOH]_n-CHO$ o polihidroxicetonas $H-[CHOH]_n-CO-[CHOH]_m-H$ con tres o más átomos de carbono. Este término general denota una sola unidad donde no existe enlace glicosídico. Incluye aldosas, dialdosas, aldocetosas, dicetosas, desoxiazúcares y aminoazúcares.

Los oligosacáridos son compuestos en los que las unidades de monosacáridos están unidas mediante enlaces glicosídicos. De acuerdo al número de unidades, se llaman disacáridos, trisacáridos, tetrasacáridos, etc. El límite con los polisacáridos no es estricto, pero el término oligosacárido se refiere comúnmente a una estructura definida, mientras que el término polisacárido se refiere a un polímero de longitud indefinida o a una mezcla.

3.2. Monosacáridos

Para nombrar los monosacáridos se utilizan nombres triviales que corresponden a su forma alicíclica. En la Figura 3.1 se muestran los nombres de las aldosas que contienen seis átomos de carbono.

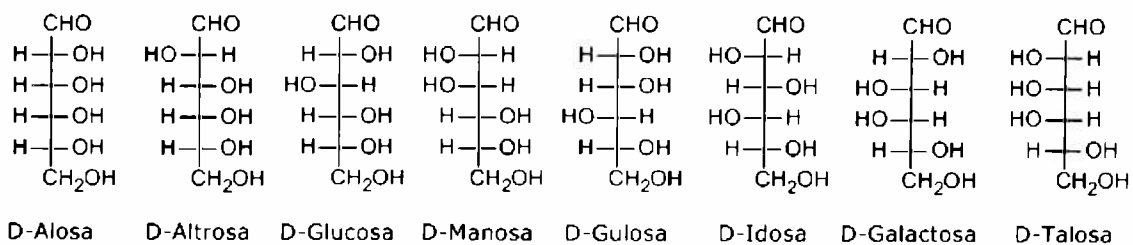


Figura 3.1. Nombres triviales y estructuras de las aldosas de seis átomos de carbono. Sólo se muestran las formas D; las formas L son imágenes especulares de las formas D.

La mayoría de los monosacáridos existe en forma cíclica, y se numeran de forma que el grupo aldehído recibe el número 1. En la Figura 3.2 se muestra la numeración de una piranosa.

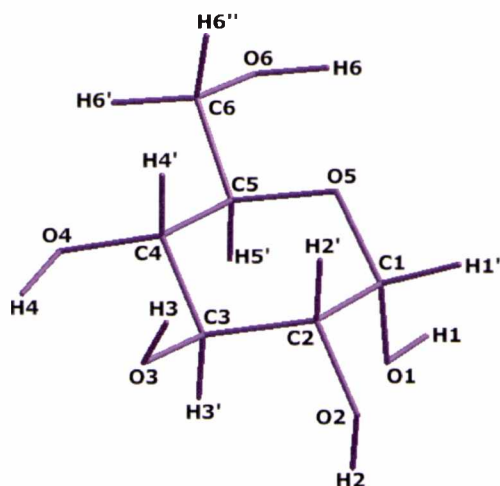


Figura 3.2. Esquema de la numeración de una piranosa.

Al pasar de la estructura planar abierta a la cíclica se genera un nuevo centro quiral sobre el carbono C1. Es el llamado centro anomérico, y los dos isómeros generados se llaman anómeros α y β . La diferencia entre ellos radica en la orientación del grupo oxhidrilo del C1 respecto del anillo. El anómero α es aquel en el que el grupo oxhidrilo se encuentra de forma axial al anillo, mientras que en el anómero β se encuentra de forma ecuatorial.

En la Figura 3.3 se muestra un ejemplo de cada anómero.

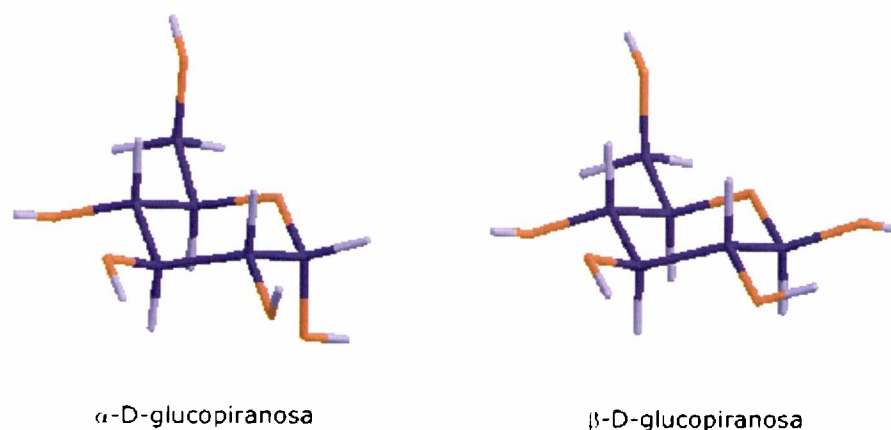


Figura 3.3. Ejemplo de dos anómeros alfa y beta. En cada molécula se representa con violeta los átomos de carbono, con naranja los átomos de oxígeno y con violeta claro los átomos de hidrógeno.

La conformación de un monosacárido, es decir el arreglo espacial de los átomos del anillo, se indica con una letra mayúscula en itálica que indica la forma del anillo, y por números que indican las posibles variantes. El descriptor de la conformación se agrega al nombre del carbohidrato mediante un guión. Dado que en este trabajo solamente se estudia el monosacárido glucosa, de ahora en adelante se describirán las conformaciones correspondientes a las piranosas³.

Las letras usadas para describir la forma del anillo de seis miembros son las siguientes: *C* para la conformación silla, *B* para la conformación bote, *S* para la conformación *skew* y *H* para la conformación *half-chair*. Los números que se utilizan para distinguir las variantes de las conformaciones anteriores son en general los átomos del anillo que quedan fuera del plano de referencia. A continuación se describe cada una de las conformaciones.

3.2.1. Conformación Silla

El plano de referencia está definido por los átomos de carbono C2, C3 y C5, y por el átomo de oxígeno O5. Los dos átomos restantes, C1 y C4, son exoplanares, quedando uno por debajo y el otro por encima del plano. Las dos conformaciones resultantes son entonces ¹C₄ y ⁴C₁, y se muestran en la Figura 3.4.

Debido a que los símbolos para los enantiómeros son diferentes, es importante establecer si se trata de la forma D o L. Los enantiómeros tienen el mismo plano de referencia, pero la notación no es la misma, ya que por ejemplo la imagen especular de D-glucopiranososa-⁴C₁ es L-glucopiranososa-¹C₄.

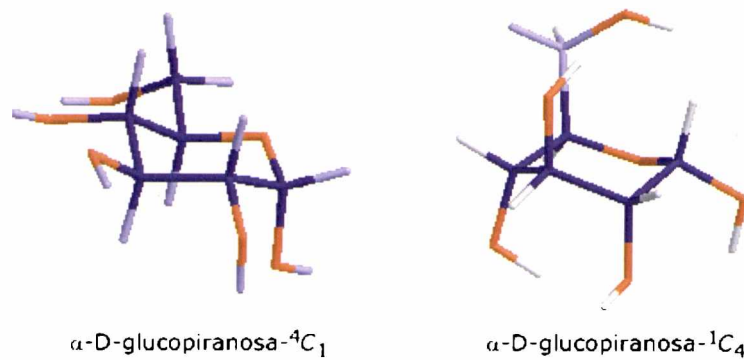


Figura 3.4. Esquema de los dos confórmeros silla posibles. En cada molécula se representa con violeta los átomos de carbono, con naranja los átomos de oxígeno y con violeta claro los átomos de hidrógeno.

3.2.2. Conformación Bote

El plano de referencia está definido por dos pares de átomos adyacentes. Los dos átomos restantes quedan por encima de dicho plano o por debajo. Por ejemplo, el plano de referencia de confórmero $B_{0,3}$ está formado por los átomos C1, C2, C4 y C5, y los átomos C3 y O5 quedan por debajo del plano.

En la Figura 3.5 se muestran los seis confórmeros bote posibles.

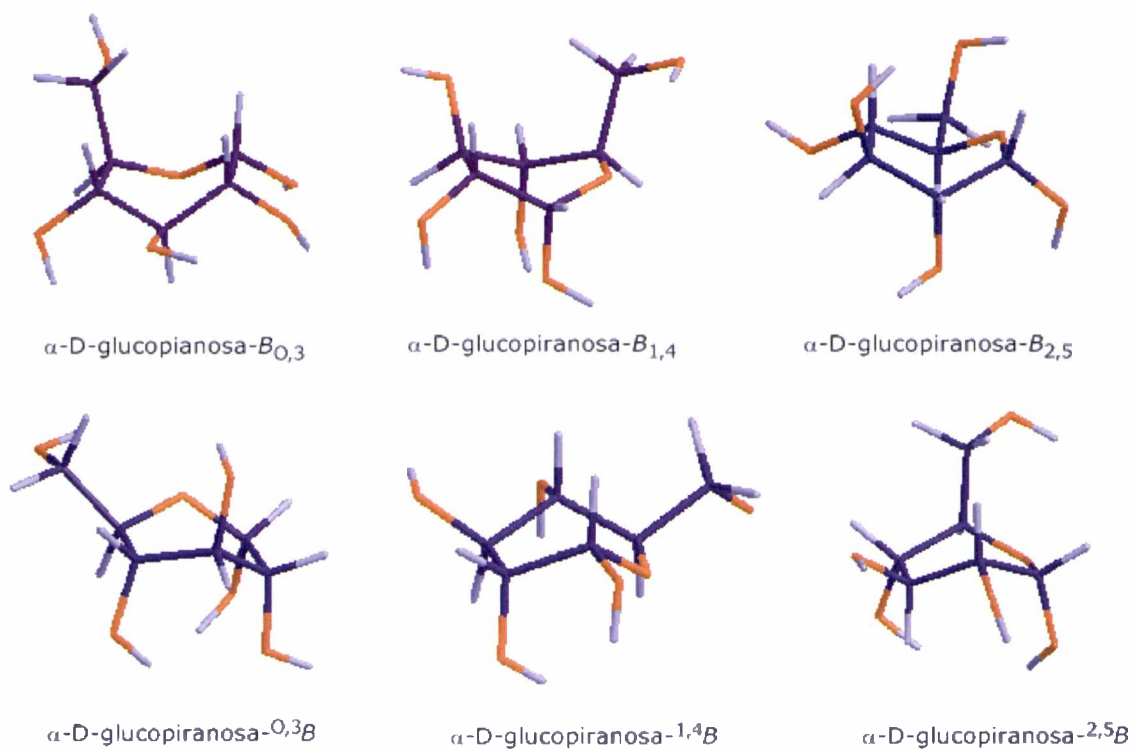


Figura 3.5. Esquema de los seis confórmeros bote posibles. En cada molécula se representa con violeta los átomos de carbono, con naranja los átomos de oxígeno y con violeta claro los átomos de hidrógeno.

3.2.3. Conformación Skew

El plano de referencia está formado por tres átomos adyacentes y un cuarto no adyacente. Los átomos restantes quedan uno por encima y otro por debajo del plano. Cada confómero *skew* tiene dos planos de referencia posibles; se elige de forma que el átomo de carbono de numeración más baja, o el que le sigue, sea exoplanar. Se obtienen así seis conformaciones distintas que se muestran en la Figura 3.6.

3.2.4. Conformación Half-chair

El plano de referencia está definido por cuatro átomos adyacentes. Los dos átomos restantes quedan por encima y por debajo de dicho plano. Las conformaciones posibles son doce: 0H_1 , 1H_0 , 1H_2 , 2H_1 , 2H_3 , 3H_2 , 3H_4 , 4H_3 , 4H_5 , 5H_4 , 5H_0 , 0H_5 .

En la Figura 3.7 se muestran algunos ejemplos de esta conformación.

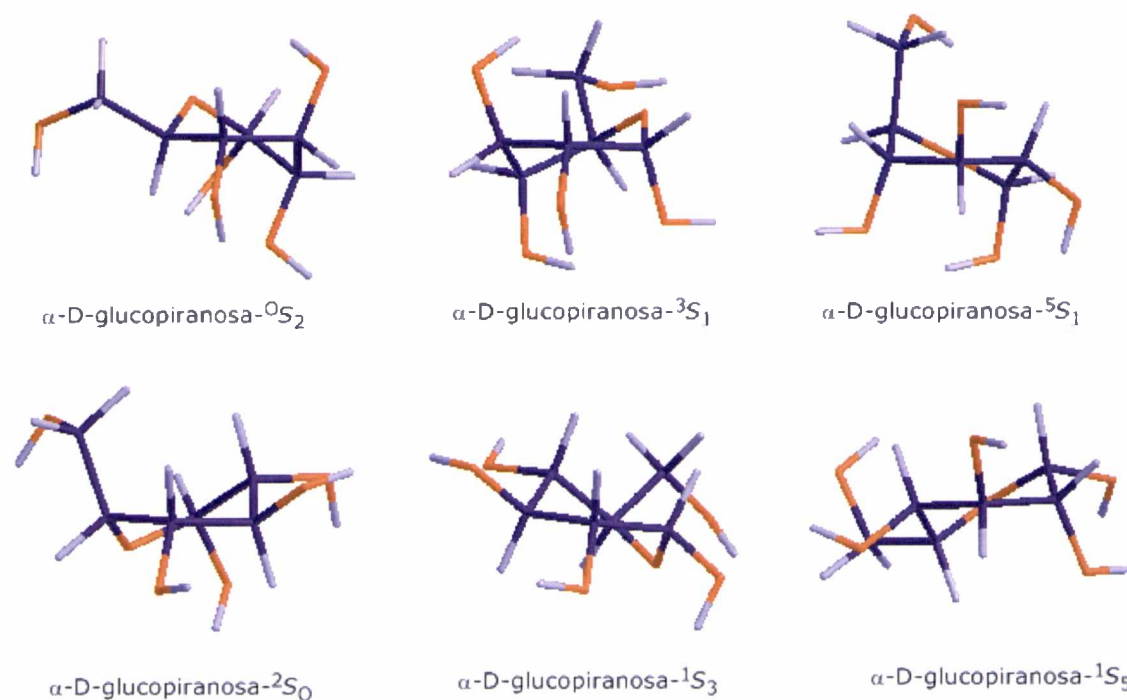


Figura 3.6. Esquema de los seis confómeros skew posibles. En cada molécula se representa con violeta los átomos de carbono, con naranja los átomos de oxígeno y con violeta claro los átomos de hidrógeno.

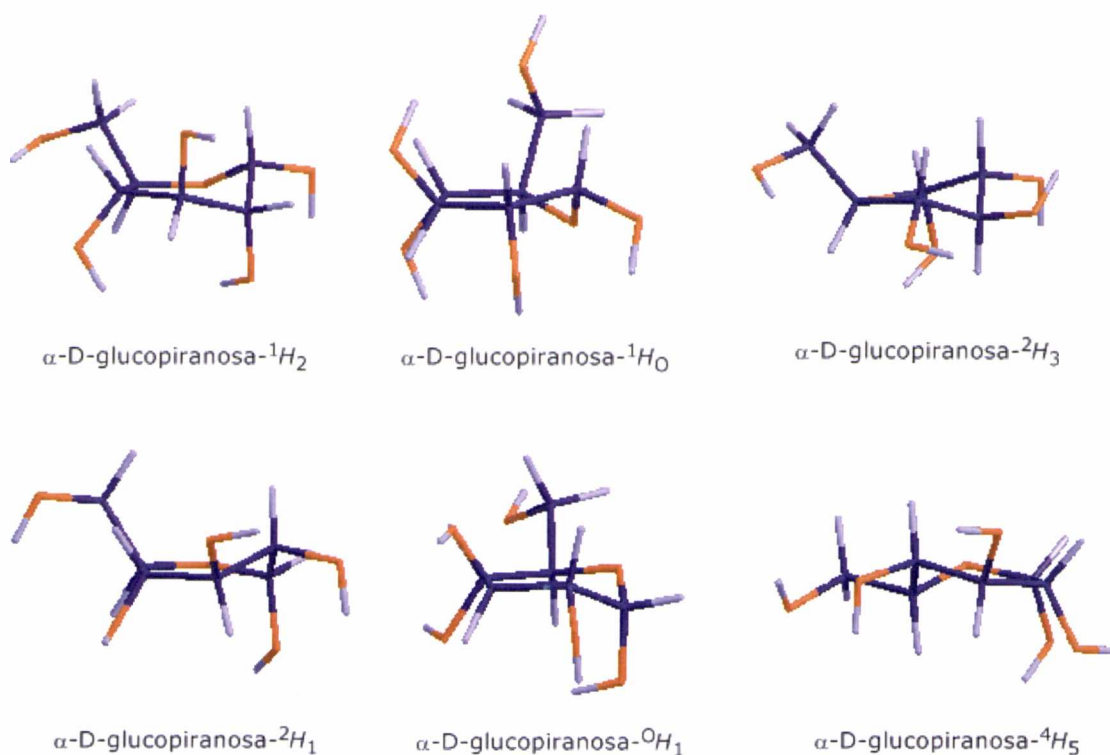


Figura 3.7. Algunos ejemplos de la conformación *half-chair*. En cada molécula se representa con violeta los átomos de carbono, con naranja los átomos de oxígeno y con violeta claro los átomos de hidrógeno.

Por último se debe tener en cuenta la orientación del grupo hidroximetilo y de los grupos oxhidrilo respecto al anillo. En el caso del hidroximetilo se considera la orientación del enlace C6-O6 con respecto a los enlaces C5-C4 y C5-O5. Estos ángulos diedros se simbolizan con la letra ω . A partir de esto se obtienen tres rotámeros.

- GG: enlace C6-O6 gauche respecto a ambos enlaces.
- TG: enlace C6-O6 trans respecto al enlace C5-O5 y gauche respecto al enlace C5-C4.
- GT: enlace C6-O6 gauche respecto al enlace C5-O5 y trans respecto al enlace C5-C4.

En la Figura 3.8 se muestran los tres ejemplos.

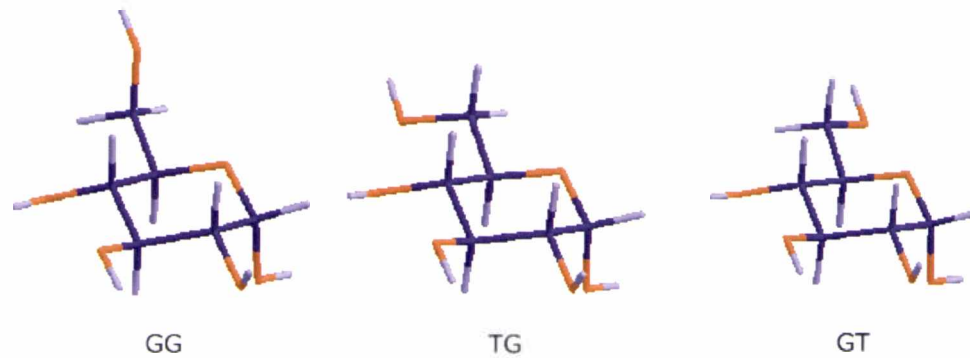


Figura 3.8. Ejemplos de los rotámeros GG, TG y GT de un monosacárido. En cada molécula se representa con violeta los átomos de carbono, con naranja los átomos de oxígeno y con violeta claro los átomos de hidrógeno.

Para el resto de los oxhidrilos las orientaciones preferidas son aquellas que maximizan la eficiencia de los enlaces de hidrógeno formados; estas son *clockwise* (en el sentido de las agujas del reloj) o *counterclockwise* (en sentido contrario a las agujas del reloj). Los ángulos diedros que describen estas orientaciones se simbolizan con la letra χ . Por ejemplo, $\chi_i = \text{H-O}_i\text{-C}_i\text{-H}_i$. En la figura 3.9 se representan ambas conformaciones.

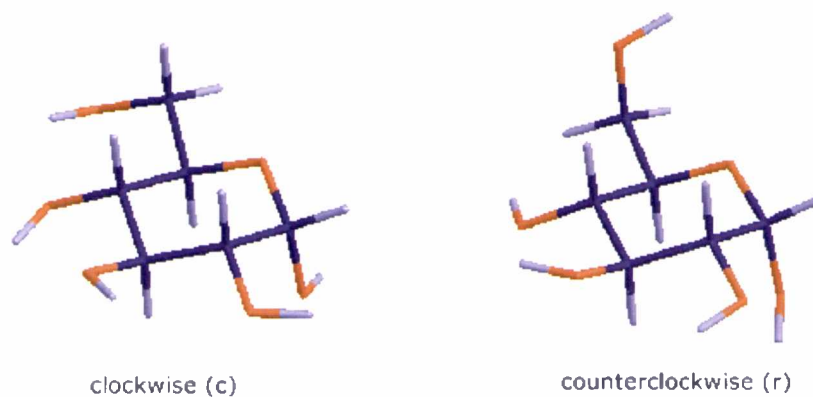


Figura 3.9. Ejemplos de conformaciones *clockwise* (c) y *counterclockwise* (r). En cada molécula se representa con violeta los átomos de carbono, con naranja los átomos de oxígeno y con violeta claro los átomos de hidrógeno.

3.3. Disacáridos

Un disacárido es un compuesto formado por dos monosacáridos unidos mediante un enlace glicosídico.

Los disacáridos se pueden nombrar con sus nombres triviales, como por ejemplo celobiosa, chitobiosa, gentiobiosa, kojibiosa, lactosa, melibiosa, soforosa, sucrosa, trehalosa y sucrosa, o de forma sistemática. En la Tabla 3.1 se muestran los nombres triviales de algunos disacáridos junto con el nombre sistemático.

Tabla 3.1. Nombres triviales de algunos disacáridos junto con sus nombres sistemáticos.

Nombre trivial	Nombre sistemático
Celobiosa	β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranososa
Gentiobiosa	β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 6)-D-glucopiranososa
Isomaltosa	α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 6)-D-glucopiranososa
Lactosa	β -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranososa
Maltosa	α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranososa
Melibiosa	α -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 6)-D-glucopiranososa
Primeverosa	β -D-xilopiranosil-(1 \rightarrow 6)-D-glucopiranososa
Soforosa	β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 2)-D-glucopiranososa
Sacarosa o Sucrosa	β -D-fructofuranosil-(2 \rightarrow 1)-D-glucopiranososa
α,α -Trehalosa	α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 1)- α -D-glucopiranososa
Turanosa	α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 3)-D-fructofuranosa

Como se ve en la Tabla, los nombres sistemáticos se construyen indicando el nombre de cada monosacárido y los átomos mediante los cuales se produce el enlace glicosídico⁴. Por ejemplo, el disacárido celobiosa está formado por dos unidades de D-glucopiranososa. El primero de ellos se encuentra en su forma anomérica β , y la unión se forma entre el carbono C1 de la primera unidad y el carbono C4 de la segunda. Obviamente, se debe indicar en cada monosacárido de qué configuración se trata (D o L), y, siempre que en la unión intervenga el carbono C1, ya sea de uno o de los dos monosacáridos, se debe indicar de qué anómero se trata. En todos los ejemplos presentes en la tabla, excepto para la trehalosa, sólo se involucra el carbono C1 de la primera estructura, por lo que para cada disacárido formado existen dos anómeros posibles, correspondientes a la orientación del oxhidrilo del carbono C1 de la segunda unidad.

En la Figura 3.10 se muestran los anómeros α y β del disacárido maltosa. En el caso de un disacárido como la trehalosa, al estar involucrados en la unión los dos carbonos C1, existen tres combinaciones posibles: α - α -trehalosa, β - β -trehalosa y α - β -trehalosa (la β - α -trehalosa es simétrica con respecto a la α , β -trehalosa).

3.4. Referencias

1. *Pure & Appl. Chem.*, **Vol. 68, No. 10** (1996) 1919
2. E. Fischer, *Ber.*, **23** (1890) 2114
3. *Eur. J. Biochem.*, **111** (1980) 295
4. *Eur. J. Biochem.*, **126** (1982) 433
5. G.L. Strati, J.L. Willett, F.A. Momany, *Carbohydr. Res.*, **337** (2002) 1833

CAPÍTULO 4

4. Determinación de los Parámetros Óptimos para la Simulación de Dinámica Molecular de un Monosacárido - Glucosa

La glucosa es el más común y abundante de los monosacáridos y constituye el más importante nutriente de las células del cuerpo humano¹. Se incorpora al organismo mediante consumo directo, por la ruptura de polisacáridos en la boca, en el duodeno o en el intestino, por la ruptura del glicógeno o a través de la gluconeogénesis.

La glucosa es crítica en la producción de proteínas y en el metabolismo de los lípidos. Se usa como precursor para la síntesis de varias sustancias importantes.

En el presente capítulo se realizaron simulaciones de dinámica molecular bajo distintas condiciones sobre las moléculas de α -D-glucosa-¹C₄, α -D-glucosa-⁴C₁, β -D-glucosa-¹C₄ y β -D-glucosa-⁴C₁, y se compararon los resultados obtenidos con aquellos provenientes del método de "fuerza bruta", el cual se explicará a continuación.

4.1. Método de Búsqueda Exhaustiva o Fuerza Bruta

El método de "fuerza bruta" consiste en una búsqueda exhaustiva de los distintos conformeros de una molécula, mediante el cual se varían algunos o todos los grados de libertad de la molécula. En el caso de los monosacáridos, los grados de libertad relacionados con distancias de enlaces y ángulos de enlaces presentan poca variación, por lo que se pueden suponer prácticamente constantes. El resto de los grados de libertad están relacionados con ángulos diedros o de torsión.

Para aplicar el método de fuerza bruta se toma una estructura de partida, se elige un determinado valor para cada ángulo diedro y se optimiza su geometría. Este procedimiento se realiza todas las veces necesarias para cubrir el espacio conformacional de la molécula. Para simplificar el análisis posterior de los resultados se decidió tomar cuatro estructuras de partida diferentes en lugar de una. Estas se generaron a partir de la base de datos de glúcidos que presenta el programa Hyperchem², y se modificaron de manera de obtener las cuatro estructuras iniciales: α -D-glucosa-¹C₄, α -D-glucosa-⁴C₁, β -D-glucosa-¹C₄ y β -D-glucosa-⁴C₁. De esta forma, sobre cada una de ellas se va a aplicar el método de fuerza bruta y se va a obtener un conjunto de estructuras distintas.

Como se dijo anteriormente, los grados de libertad a modificar se relacionan con ángulos diedros o de torsión. Dado que el estudio se realiza sobre moléculas en conformación silla, se espera que los ángulos que involucran a los átomos pertenecientes al anillo varíen muy poco, por lo que no es necesario tenerlos en cuenta. Los ángulos diedros que se van a modificar durante la aplicación del método de fuerza bruta son seis:

- C4-C5-C6-O6
- O5-C5-C6-O6
- C3-C4-O4-H4
- C2-C3-O3-H3
- C1-C2-O2-H2
- O5-C1-O1-H1

En la Figura 4.1 se muestra un esquema de la numeración usada.

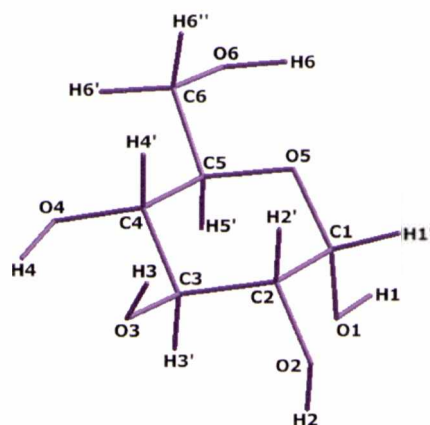


Figura 4.1. Esquema de la numeración usada en la molécula de glucosa.

Para cada uno de estos ángulos de torsión se eligieron tres valores distintos: $-60,0^\circ$, $60,0^\circ$ y $180,0^\circ$, que son los correspondientes a las conformaciones *gauche* y *trans*. Dado que son seis ángulos diedros y tres valores posibles para cada uno, el número total de confórmeros generados es de $3^6 = 729$.

Una vez generados los 729 confórmeros se optimizó su geometría utilizando el método semiempírico AM1 incluido en el programa Hyperchem. El criterio de convergencia para la energía electrónica total en el ciclo SCF fue 10^{-5} kcal/mol y para la convergencia de la geometría $0,10$ kcal/Åmol. El algoritmo usado es el de Polak-Ribiere^{3,4}. Los seis valores elegidos son $0,0^\circ$, $60,0^\circ$, $120,0^\circ$, $180,0^\circ$, $-120,0^\circ$ y $-60,0^\circ$.

La "construcción" y optimización de los confórmeros de cada una de las cuatro moléculas se realizó mediante un *script* para el programa Hyperchem. Un *script* es un programa o secuencia de instrucciones que es interpretada por otro programa. Los *scripts* necesarios para aplicar el método de fuerza bruta sobre las cuatro moléculas de glucosa se encuentran en el CD de material suplementario. Corresponden a los *scripts* número 1, 5, 9 y 13. En el Apéndice se muestra a modo de ejemplo el *script* número 1.

Como el objetivo es comparar los confórmeros obtenidos por el método de fuerza bruta con los obtenidos mediante simulaciones de dinámica molecular, se debe clasificar cada grupo de estructuras. Para poder determinar si dos estructuras son similares se debe comparar tanto el valor de su energía como el de sus parámetros geométricos.

La molécula de glucosa tiene un total de 132 parámetros geométricos; a saber, 24 dados entre pares de átomos (longitudes de enlace), 42 entre tres átomos (ángulos de enlace), y 66 entre cuatro átomos (ángulos de torsión o diedros). Tanto las longitudes de enlace como los ángulos de enlaces presentan poca variación, y no son determinantes a la hora de diferenciar dos confórmeros. De los 66 ángulos diedros totales, se eligieron los más representativos que hacen un total de 13 (a lo largo de todo el trabajo, cuando se hable de parámetros geométricos se estará refiriendo a estos 13 ángulos diedros). Dichos ángulos se dividieron en tres grupos según la información conformacional que brindan.

- Grupo 1. Formado por 6 ángulos diedros que definen la conformación del anillo: C5-O5-C1-C2, C1-O5-C5-C4, O5-C1-C2-C3, C1-C2-C3-C4, C2-C3-C4-C5, C3-C4-C5-O5
- Grupo 2. Formado por 2 ángulos diedros que definen la orientación del grupo hidroximetilo respecto del anillo: O5-C5-C6-O6, C4-C5-C6-O6
- Grupo 3. Formado por 5 ángulos diedros que definen la orientación de los grupos oxhidrilo: O5-C1-O1-H1, C1-C2-O2-H2, C2-C3-O3-H3, C3-C4-O4-H4, C5-C6-O6-H6

Como se mencionó en el capítulo correspondiente a la nomenclatura de los sacáridos, los anillos de los monosacáridos pueden presentar cuatro conformaciones distintas: silla, bote, *skew* y *half-chair*. La conformación silla es la más estable, y se presenta cuando todos los ángulos del Grupo 1 son cercanos a $\pm 60,0^\circ$. Las distintas combinaciones de valores positivos y negativos conducen a los dos conformémeros 4C_1 y 1C_4 , como se muestra en la tabla siguiente.

Confórmero	C5-O5-C1-C2	C1-O5-C5-C4	O5-C1-C2-C3	C1-C2-C3-C4	C2-C3-C4-C5	C3-C4-C5-O5
4C_1	-60°	$+60^\circ$	$+60^\circ$	-60°	$+60^\circ$	-60°
1C_4	$+60^\circ$	-60°	-60°	$+60^\circ$	-60°	$+60^\circ$

En la Figura 4.2 se muestra un ejemplo de cada una de las variantes del confórmero silla.

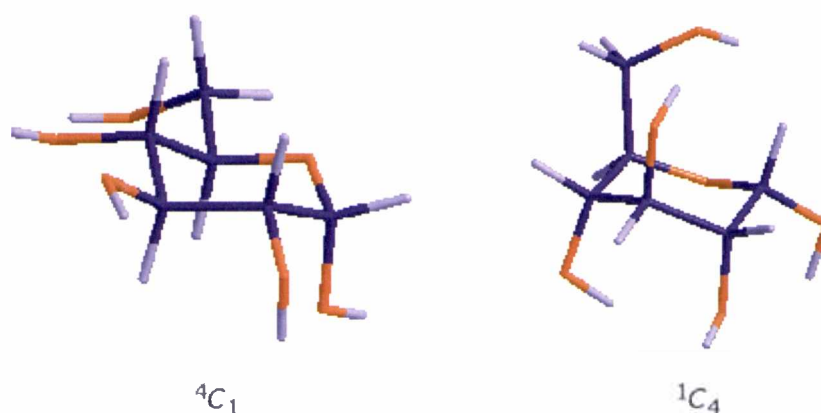


Figura 4.2. Ejemplos de conformación silla.

La conformación bote está definida como aquella en la cual dos pares de átomos opuestos definen un plano, y los átomos restantes (también opuestos entre sí) quedan por fuera de ese plano, ya sea por encima o por debajo. Por lo tanto, cuatro de los ángulos diedros son próximos a $\pm 60,0^\circ$, mientras que dos son cercanos a 0° . Los dos ángulos nulos son aquellos que contienen en sus extremos aquellos átomos que se encuentran fuera del plano de la molécula. Por ejemplo, en la conformación bote ${}^{1,4}B$ los átomos de carbono **C1** y **C4** son exoplanares, y los ángulos **C1-O5-C5-C4** y **C1-C2-C3-C4** son iguales a 0° . En la Figura 4.3 se muestra un confórmero ${}^{1,4}B$ de la molécula de glucosa.

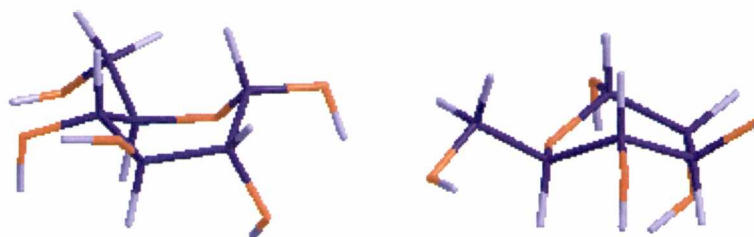


Figura 4.3. Molécula de glucosa en conformación ${}^{1,4}B$, vista desde dos ángulos distintos. Se observa en los esquemas que los átomos C2, C3, C5 y O5 forman el plano de referencia, y los átomos C1 y C4 quedan por encima del mismo.

En la tabla siguiente se resumen los valores correspondientes a los seis conforméromos bote: ${}^{1,4}B$, $B_{1,4}$, ${}^{2,5}B$, $B_{2,5}$, ${}^{0,3}B$ y $B_{0,3}$.

Confórmero	C5-O5-C1-C2	C1-O5-C5-C4	O5-C1-C2-C3	C1-C2-C3-C4	C2-C3-C4-C5	C3-C4-C5-O5
${}^{1,4}B$	+60°	0°	-60°	0°	+60°	-60°
$B_{1,4}$	-60°	0°	+60°	0°	-60°	+60°
${}^{2,5}B$	0°	-60°	+60°	-60°	0°	+60°
$B_{2,5}$	0°	+60°	-60°	+60°	0°	-60°
${}^{0,3}B$	-60°	+60°	0°	+60°	-60°	0°
$B_{0,3}$	+60°	-60°	0°	-60°	+60°	0°

La conformación *skew* es aquella en la que el plano de la molécula está definido por tres átomos del anillo adyacentes y el átomo opuesto, quedando dos átomos fuera de ese plano. En este caso es conveniente utilizar los ángulos diedros que forman los cuatro átomos del plano. Dichos valores no están contemplados en el Grupo 1 ya que se trata de ángulos de torsión impropios. Como los conforméromos *skew* se presentan a valores altos de energía, es de esperar que se los encuentre en los resultados de las simulaciones de dinámica molecular, y para estos casos va a ser necesario agregar un grupo de ángulos diedros impropios para una mejor caracterización. Así, los distintos conforméromos *skew*, 1S_3 , 3S_1 , 1S_5 , 5S_1 , 0S_2 y 2S_0 , se definen según qué ángulo impropio es igual a 0° y según el signo de los ángulos correspondientes al Grupo 1, como se muestra en la tabla.

Confórmero	Impropio Nulo	C5-O5-C1-C2	C1-O5-C5-C4	O5-C1-C2-C3	C1-C2-C3-C4	C2-C3-C4-C5	C3-C4-C5-O5
1S_3	C2-C4-C5-O5	-	+	+	+	-	+
3S_1		+	-	-	-	+	-
1S_5	C2-C3-C4-O5	+	+	-	+	+	-
5S_1		-	-	+	-	-	+
0S_2	C1-C3-C4-C5	-	+	-	+	-	-
2S_0		+	-	+	-	+	+

Cada confórmero *skew* presenta dos planos de referencia posibles. En el caso del confórmero 1S_3 , por ejemplo, los planos posibles serían los formados por los átomos C4-C5-O5 y C2, y por los átomos C1-C2-C3 y C5. El plano se elige de manera que los átomos que quedan fuera del plano de referencia tengan la numeración más baja posible. En el primer caso los átomos fuera del plano serían C1 y C3, en el segundo C4 y O5, por lo tanto el primer caso es el correcto (de ser correcto el segundo caso la conformación se llamaría 4S_0). En la Figura 4.4 se muestran las dos posibilidades para el confórmero 1S_3 .

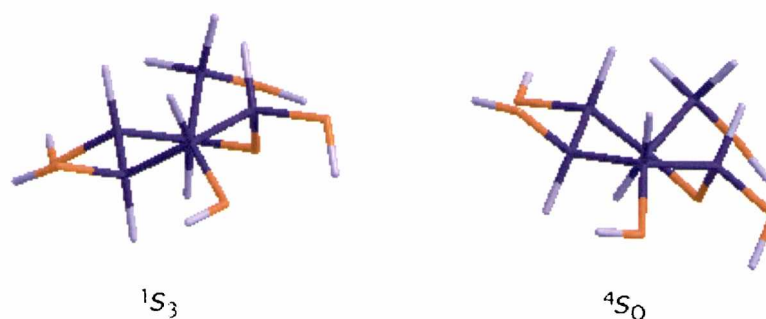


Figura 4.4. Ejemplos de las dos posibles formas del conformero 1S_3 de la molécula de glucosa. En los esquemas se observa que el plano de referencia puede estar formado por los átomos C2, C4, C5 y O5, quedando los átomos C1 y C3 por encima y por debajo del mismo, o por los átomos C1, C2, C3 y C5, quedando los átomos C4 y O5 por encima y por debajo del plano. La opción correcta es la primera, ya que los átomos exoplanares tienen la numeración más baja.

Por último, los conformeros *half-chair* son aquellos en los que el plano está definido por cuatro átomos adyacentes, quedando los dos restantes uno por encima y otro por debajo del plano. En este caso, el ángulo diedro formado por los cuatro átomos adyacentes que generan el plano es igual a 0° . Por ejemplo, para el conformero 0H_1 , donde el plano está formado por los átomos C2, C3, C4 y C5, y los átomos O1 y C1 quedan por encima y por debajo de dicho plano, respectivamente, el ángulo diedro C2-C3-C4-C5 es nulo. De esta forma, los distintos conformeros *half-chair* quedan definidos según qué ángulo del Grupo 1 se anula, y según el signo que presenta cada uno de los ángulos restantes, como se muestra en la tabla.

Conformero	C5-O5-C1-C2	C1-O5-C5-C4	O5-C1-C2-C3	C1-C2-C3-C4	C2-C3-C4-C5	C3-C4-C5-O5
0H_1	-	+	+	-	0°	-
1H_0	+	+	-	+	0°	+
1H_2	+	-	-	+	-	0°
2H_1	-	+	+	-	+	0°
2H_3	-	0°	+	-	+	-
3H_2	+	0°	-	+	-	+
3H_4	0°	+	+	+	-	+
4H_3	0°	-	-	-	+	-
4H_5	-	+	0°	-	+	-
5H_4	+	-	0°	+	-	+
5H_0	-	-	-	0°	-	+
0H_5	+	+	+	0°	+	-

En la Figura 4.5 se muestra el conformero 0H_1 de la molécula de glucosa.

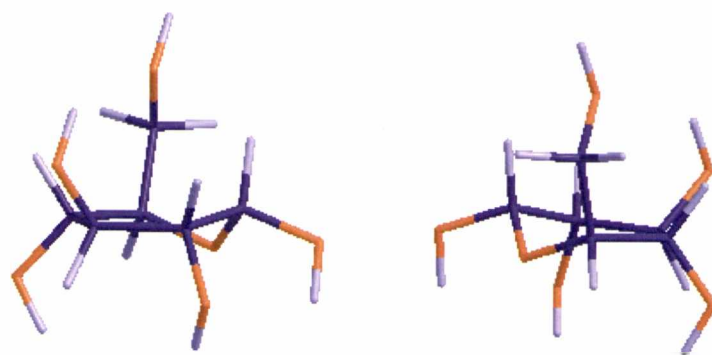


Figura 4.5. Conformero ${}^{\circ}H_1$ de la molécula de glucosa visto desde dos ángulos distintos. En los esquemas se observa que los átomos C2, C3, C4 y C5 forman un plano, y los átomos C1 y O1 quedan por encima y por debajo del mismo.

Si a estos 13 parámetros geométricos se les agrega el valor de la energía se obtiene un total de 14 criterios disponibles para clasificar un conformero. Como se mencionó en el párrafo anterior, se utilizan 13 ángulos diedros para clasificar cada estructura.

Las tablas siguientes listan los valores teóricos para los otros dos grupos de ángulos de torsión. En la primera tabla se muestran los valores de los ángulos del Grupo 2, que representan la orientación del grupo hidroximetilo respecto del anillo. Existen tres posibilidades: GG (gauche-gauche), TG (trans-gauche) y GT (gauche-trans), según el ángulo formado por el enlace C6-O6 y los enlaces del anillo O5-C5 y C4-C5.

	GG	TG	GT
O5-C5-C6-O6	$0^{\circ} \leq \theta \leq 120^{\circ}$	$120^{\circ} < \theta \leq 180^{\circ}$	$0^{\circ} \leq \theta \leq 120^{\circ}$
C4-C5-C6-O6	$0^{\circ} \leq \theta \leq 120^{\circ}$	$0^{\circ} \leq \theta \leq 120^{\circ}$	$120^{\circ} < \theta \leq 180^{\circ}$

La segunda tabla muestra los valores de los ángulos del Grupo 3 que representan la orientación del grupo oxhidrilo respecto del anillo. En este caso, los valores presentados en la tabla no son los únicos que se pueden encontrar; en la tabla se muestran las dos combinaciones en las cuales todos los grupos oxhidrilos tienen la misma orientación (clockwise o counterclockwise).

	c (clockwise)	r (counterclockwise)
O5-C1-O1-H1	$ \theta > 90^{\circ}$	$ \theta \leq 90^{\circ}$
C1-C2-O2-H2	$ \theta > 90^{\circ}$	$ \theta \leq 90^{\circ}$
C2-C3-O3-H3	$ \theta > 90^{\circ}$	$ \theta \leq 90^{\circ}$
C3-C4-O4-H4	$ \theta > 90^{\circ}$	$ \theta \leq 90^{\circ}$
C5-C6-O6-H6	$\theta < 0^{\circ}$	$\theta > 0^{\circ}$

Una vez definidos los valores posibles de los parámetros geométricos de la molécula de glucosa, se construyeron tres *scripts* para extraer de cada estructura los valores de los ángulos diedros de interés. En el Apéndice se muestra a modo de ejemplo uno de ellos. Todos los *scripts* creados se encuentran en el CD de material suplementario (*scripts* 2-4, 6-8, 10-12 y 14-16).

Luego de ser extraídos todos los parámetros geométricos, se construyeron tablas en las cuales se listaron las estructuras obtenidas ordenadas por el valor de su energía junto con sus ángulos, y se eliminaron las moléculas que resultaron

similares. Por último, analizando el valor de los ángulos de torsión de cada grupo se clasificaron los conformeros.

A continuación se muestran los resultados obtenidos para cada estructura de partida.

4.1.1. Aplicación a la Conformación α -D-glucosa- 4C_1

Una vez extraídos todos los ángulos se clasificaron los conformeros y se determinaron cuáles de ellos corresponden a estructuras únicas. Así, el conjunto de 729 moléculas originales se redujo a un total de 137. La estructura de menor energía corresponde a un valor de $E = -65920,27$ kcal/mol.

En las Tablas S1-S3 se muestran las estructuras ordenadas por su valor de energía junto con los ángulos de torsión de cada grupo. Las tablas nombradas con la letra **S** se presentan como material suplementario en el CD que acompaña el trabajo. En todos los casos presentes en el trabajo, el conjunto completo de parámetros geométricos de cada molécula se adjunta en el CD en dos formatos: como conjunto de coordenadas cartesianas (x,y,z) y como archivo de Hyperchem, .hin.

Utilizando los criterios descriptos anteriormente, se clasificaron todas las estructuras obtenidas por el método de fuerza bruta sobre la molécula de α -D-glucosa- 4C_1 , resultado que se muestra en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1. Clasificación completa de las estructuras obtenidas por el método de fuerza bruta para el conformero α -D-glucosa- 4C_1 . La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	0,00	4C_1	TG	r	22	1,59	4C_1	GT	-
2	0,11	4C_1	GT	-	23	1,64	4C_1	TG	-
3	0,87	4C_1	TG	r	24	1,73	4C_1	TG	r
4	0,88	4C_1	TG	r	25	1,84	4C_1	TG	r
5	0,94	4C_1	GT	-	26	1,85	4C_1	TG	r
6	1,18	4C_1	TG	r	27	1,86	4C_1	GT	-
7	1,21	4C_1	TG	r	28	2,13	4C_1	GG	-
8	1,28	4C_1	GT	-	29	2,14	4C_1	GG	-
9	1,29	4C_1	GT	-	30	2,25	4C_1	GT	-
10	1,39	4C_1	GT	-	31	2,26	4C_1	GT	-
11	1,42	4C_1	GG	-	32	2,33	4C_1	TG	-
12	1,43	4C_1	GG	-	33	2,35	4C_1	TG	-
13	1,44	4C_1	GG	-	34	2,37	4C_1	GG	-
14	1,45	4C_1	GG	-	35	2,39	4C_1	GG	-
15	1,46	4C_1	GG	-	36	2,57	4C_1	TG	-
16	1,47	4C_1	GG	-	37	2,61	4C_1	GT	-
17	1,48	4C_1	GG	-	38	2,80	4C_1	GG	-
18	1,49	4C_1	GG	-	39	2,81	4C_1	TG	r
19	1,50	4C_1	TG	-	40	2,84	4C_1	TG	c
20	1,54	4C_1	GT	-	41	2,85	4C_1	TG	c
21	1,57	4C_1	GT	-	42	2,86	4C_1	TG	c

Tabla 4.1. *Continuación.*

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
43	2,90	⁴ C ₁	GT	-	91	4,61	⁴ C ₁	GG	-
44	2,91	⁴ C ₁	GT	-	92	4,64	⁴ C ₁	GT	-
45	3,00	⁴ C ₁	GT	-	93	4,82	⁴ C ₁	GT	-
46	3,04	⁴ C ₁	GG	-	94	4,83	⁴ C ₁	GG	-
47	3,08	⁴ C ₁	TG	-	95	4,84	⁴ C ₁	GG	-
48	3,10	⁴ C ₁	TG	-	96	4,85	⁴ C ₁	GG	-
49	3,11	⁴ C ₁	TG	-	97	4,86	⁴ C ₁	TG	-
50	3,12	⁴ C ₁	TG	-	98	5,04	⁴ C ₁	GG	-
51	3,13	⁴ C ₁	TG	-	99	5,09	⁴ C ₁	GT	-
52	3,14	⁴ C ₁	TG	-	100	5,28	⁴ C ₁	TG	-
53	3,17	⁴ C ₁	TG	-	101	5,28	⁴ C ₁	GG	-
54	3,22	⁴ C ₁	TG	-	102	5,32	⁴ C ₁	GT	-
55	3,24	⁴ C ₁	TG	-	103	5,35	⁴ C ₁	GT	-
56	3,25	⁴ C ₁	GT	-	104	5,36	⁴ C ₁	TG	-
57	3,30	⁴ C ₁	TG	r	105	5,48	⁴ C ₁	GT	-
58	3,31	⁴ C ₁	TG	r	106	5,49	⁴ C ₁	GT	-
59	3,48	⁴ C ₁	GT	-	107	5,57	⁴ C ₁	GT	-
60	3,58	⁴ C ₁	GG	-	108	5,59	⁴ C ₁	TG	-
61	3,59	⁴ C ₁	GG	-	109	5,60	⁴ C ₁	GT	-
62	3,60	⁴ C ₁	GG	-	110	5,63	⁴ C ₁	GT	c
63	3,68	⁴ C ₁	TG	-	111	5,82	⁴ C ₁	GT	-
64	3,69	⁴ C ₁	TG	-	112	5,87	⁴ C ₁	TG	-
65	3,70	⁴ C ₁	TG	-	113	5,88	⁴ C ₁	TG	-
66	3,72	⁴ C ₁	GT	-	114	5,97	⁴ C ₁	GT	-
67	3,75	⁴ C ₁	GG	-	115	6,22	⁴ C ₁	GG	-
68	3,79	⁴ C ₁	GG	-	116	6,75	⁴ C ₁	GG	-
69	3,79	⁴ C ₁	GT	c	117	6,76	⁴ C ₁	GG	-
70	3,80	⁴ C ₁	GT	c	118	6,80	⁴ C ₁	GT	-
71	3,83	⁴ C ₁	TG	-	119	6,97	⁴ C ₁	TG	-
72	3,84	⁴ C ₁	TG	-	120	7,01	⁴ C ₁	GG	c
73	3,86	⁴ C ₁	GT	-	121	7,04	⁴ C ₁	TG	-
74	3,98	⁴ C ₁	GG	-	122	7,05	⁴ C ₁	GG	-
75	3,99	⁴ C ₁	GG	-	123	7,06	⁴ C ₁	GG	-
76	4,01	⁴ C ₁	GT	-	124	7,07	⁴ C ₁	GG	-
77	4,02	⁴ C ₁	GG	-	125	7,20	⁴ C ₁	TG	-
78	4,04	⁴ C ₁	TG	-	126	7,28	⁴ C ₁	GG	-
79	4,04	⁴ C ₁	TG	-	127	7,31	⁴ C ₁	GG	-
80	4,10	⁴ C ₁	TG	-	128	7,32	⁴ C ₁	GG	-
81	4,31	⁴ C ₁	GT	-	129	7,33	⁴ C ₁	GG	-
82	4,32	⁴ C ₁	GG	-	130	7,76	⁴ C ₁	GT	-
83	4,35	⁴ C ₁	GG	-	131	7,77	⁴ C ₁	GT	-
84	4,50	⁴ C ₁	GG	-	132	8,21	⁴ C ₁	GG	-
85	4,51	⁴ C ₁	GG	-	133	8,25	⁴ C ₁	GG	-
86	4,52	⁴ C ₁	GG	-	134	8,36	⁴ C ₁	GG	-
87	4,53	⁴ C ₁	TG	-	135	9,31	⁴ C ₁	GG	-
88	4,59	⁴ C ₁	GG	-	136	10,99	⁴ C ₁	GG	-
89	4,60	⁴ C ₁	GT	-	137	11,01	⁴ C ₁	GG	-
90	4,61	⁴ C ₁	GT	-					

Lógicamente todas las estructuras permanecieron en conformación 4C_1 . La estructura más estable resultó tener el grupo hidroximetilo en orientación TG y todos los grupos oxhidrilo en orientación contraria a las agujas del reloj.

4.1.2. Aplicación a la Conformación α -D-glucosa- 1C_4

Utilizando *scripts* similares a los usados en el caso de la molécula de α -D-glucosa- 4C_1 , se construyeron tres tablas donde se muestran los ángulos de torsión de los conformeros generados por el método de fuerza bruta. En este caso las 729 estructuras originales se transformaron en 126. La estructura de más baja energía presentó un valor de $E = -65916,88$ kcal/mol.

En las Tablas S4-S6 se muestran los ángulos correspondientes a cada grupo para las 126 estructuras.

Como en el caso anterior, en la Tabla 4.2 se muestra la clasificación de los 126 conformeros según los valores de los ángulos de cada grupo.

Tabla 4.2. Clasificación completa de las estructuras obtenidas por el método de fuerza bruta para el conformero α -D-glucosa- 1C_4 . La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	3,39	1C_4	GG	r	28	4,18	1C_4	GT	-
2	3,44	1C_4	GG	-	29	4,18	1C_4	GT	-
3	3,46	1C_4	GG	r	30	4,18	1C_4	GT	-
4	3,56	1C_4	GG	r	31	4,18	1C_4	GT	-
5	3,57	1C_4	GG	-	32	4,20	1C_4	GG	-
6	3,75	1C_4	GG	r	33	4,23	1C_4	GT	-
7	3,89	1C_4	GT	r	34	4,24	1C_4	GT	-
8	3,95	1C_4	GT	-	35	4,25	1C_4	GT	-
9	3,96	1C_4	GT	-	36	4,25	1C_4	GT	-
10	3,98	1C_4	GT	-	37	4,38	1C_4	GT	-
11	3,99	1C_4	GT	-	38	4,39	1C_4	GT	-
12	3,99	1C_4	GT	-	39	4,40	1C_4	GT	r
13	4,00	1C_4	GT	-	40	4,41	1C_4	GT	c
14	4,04	1C_4	GT	-	41	4,41	1C_4	GT	c
15	4,06	1C_4	GT	-	42	4,42	1C_4	GT	c
16	4,07	1C_4	GT	-	43	4,43	1C_4	GT	-
17	4,07	1C_4	GG	-	44	4,43	1C_4	GG	-
18	4,09	1C_4	GG	-	45	4,43	1C_4	GG	-
19	4,12	1C_4	GT	-	46	4,47	1C_4	GG	-
20	4,13	1C_4	GT	-	47	4,47	1C_4	GG	-
21	4,14	1C_4	GT	-	48	4,48	1C_4	GG	-
22	4,15	1C_4	GT	-	49	4,50	1C_4	TG	-
23	4,16	1C_4	GT	-	50	4,50	1C_4	GG	-
24	4,17	1C_4	GT	r	51	4,51	1C_4	TG	-
25	4,17	1C_4	GT	r	52	4,52	1C_4	TG	-
26	4,18	1C_4	GT	r	53	4,52	1C_4	TG	-
27	4,18	1C_4	GT	-	54	4,54	1C_4	TG	-

Tabla 4.2. *Continuación.*

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
55	4,57	¹ C ₄	TG	-	91	5,18	¹ C ₄	GG	-
56	4,57	¹ C ₄	GG	-	92	5,18	¹ C ₄	TG	-
57	4,58	¹ C ₄	GG	r	93	5,18	¹ C ₄	TG	-
58	4,60	¹ C ₄	TG	r	94	5,19	¹ C ₄	TG	-
59	4,64	¹ C ₄	GG	-	95	5,20	¹ C ₄	TG	-
60	4,66	¹ C ₄	TG	-	96	5,21	¹ C ₄	GG	-
61	4,68	¹ C ₄	GT	-	97	5,22	¹ C ₄	GG	-
62	4,69	¹ C ₄	GT	-	98	5,22	¹ C ₄	TG	-
63	4,70	¹ C ₄	TG	-	99	5,23	¹ C ₄	GG	-
64	4,71	¹ C ₄	TG	-	100	5,23	¹ C ₄	GG	-
65	4,86	¹ C ₄	GT	-	101	5,25	¹ C ₄	GG	-
66	4,89	¹ C ₄	GT	-	102	5,26	¹ C ₄	GG	-
67	4,89	¹ C ₄	TG	-	103	5,28	¹ C ₄	GT	-
68	4,90	¹ C ₄	TG	-	104	5,32	¹ C ₄	TG	-
69	4,90	¹ C ₄	TG	c	105	5,33	¹ C ₄	TG	-
70	4,91	¹ C ₄	TG	c	106	5,34	¹ C ₄	TG	-
71	4,93	¹ C ₄	TG	-	107	5,35	¹ C ₄	TG	-
72	4,93	¹ C ₄	TG	-	108	5,36	¹ C ₄	TG	-
73	4,94	¹ C ₄	TG	-	109	5,45	¹ C ₄	GG	-
74	4,95	¹ C ₄	TG	-	110	5,46	¹ C ₄	GG	c
75	4,95	¹ C ₄	TG	-	111	5,58	¹ C ₄	TG	-
76	4,96	¹ C ₄	TG	-	112	5,59	¹ C ₄	TG	-
77	4,97	¹ C ₄	TG	-	113	5,75	¹ C ₄	GG	-
78	4,97	¹ C ₄	GT	-	114	5,76	¹ C ₄	GG	-
79	5,00	¹ C ₄	TG	-	115	5,86	¹ C ₄	GG	-
80	5,01	¹ C ₄	TG	-	116	5,87	¹ C ₄	GG	-
81	5,02	¹ C ₄	TG	-	117	6,10	¹ C ₄	GG	-
82	5,03	¹ C ₄	TG	-	118	6,11	¹ C ₄	GG	-
83	5,04	¹ C ₄	TG	-	119	6,50	¹ C ₄	GG	-
84	5,12	¹ C ₄	TG	-	120	6,69	¹ C ₄	GG	c
85	5,13	¹ C ₄	TG	-	121	9,12	¹ C ₄	GG	-
86	5,14	¹ C ₄	GG	-	122	9,26	¹ C ₄	GT	-
87	5,16	¹ C ₄	TG	-	123	9,59	¹ C ₄	GT	-
88	5,16	¹ C ₄	GG	-	124	9,73	¹ C ₄	GG	-
89	5,17	¹ C ₄	TG	-	125	10,73	¹ C ₄	TG	-
90	5,17	¹ C ₄	GG	-	126	10,75	¹ C ₄	GG	-

En este caso también se mantuvo la conformación del anillo ¹C₄. La estructura más estable resultó tener el grupo hidroximetilo en orientación GG y los grupos oxhidrilo orientados en sentido contrario a las agujas del reloj. Dicha estructura se encuentra 3,39 kcal/mol por encima de la estructura ⁴C₁ más estable.

4.1.3. Aplicación a la Conformación β -D-glucosa-¹C₄

Como en los casos anteriores, se aplicó el método de fuerza bruta sobre la molécula de β -D-glucosa-¹C₄ utilizando los *scripts* correspondientes. Se clasificaron todas las estructuras según su energía y ángulos diedros, con lo que el conjunto de

729 moléculas se redujo a 98. La estructura más estable presenta un valor de energía de $E = -65918,77$ kcal/mol.

Se construyeron las Tablas S7-S9 donde se muestran los ángulos de torsión correspondientes a cada grupo.

En la Tabla 4.3 se muestra la clasificación de las 98 estructuras según la energía y los ángulos de torsión.

Tabla 4.3. Clasificación completa de las estructuras obtenidas por el método de fuerza bruta para el conformero β -D-glucosa- 1C_4 . La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	1,50	1C_4	GT	r	38	3,77	1C_4	TG	-
2	1,79	1C_4	GT	r	39	3,80	1C_4	TG	-
3	2,01	1C_4	GT	-	40	4,02	1C_4	TG	-
4	2,25	1C_4	GT	-	41	4,05	1C_4	TG	-
5	2,60	1C_4	GT	-	42	4,10	1C_4	TG	-
6	2,61	1C_4	GT	-	43	4,12	1C_4	GG	-
7	2,63	1C_4	GT	-	44	4,14	1C_4	TG	-
8	2,64	1C_4	GT	-	45	4,20	1C_4	TG	-
9	2,66	1C_4	GT	-	46	4,21	1C_4	TG	-
10	2,69	1C_4	GG	-	47	4,29	1C_4	TG	-
11	2,74	1C_4	GT	-	48	4,34	1C_4	TG	-
12	2,76	1C_4	GT	-	49	4,37	1C_4	TG	-
13	2,78	1C_4	GT	-	50	4,38	1C_4	TG	-
14	2,82	1C_4	GG	-	51	4,39	1C_4	TG	-
15	2,86	1C_4	GT	-	52	4,57	1C_4	TG	-
16	2,87	1C_4	GT	-	53	4,58	1C_4	TG	-
17	2,93	1C_4	GT	-	54	4,59	1C_4	TG	-
18	2,98	1C_4	TG	-	55	4,60	1C_4	TG	-
19	3,00	1C_4	TG	-	56	4,63	1C_4	TG	-
20	3,06	1C_4	GT	-	57	4,64	1C_4	GG	-
21	3,07	1C_4	GT	-	58	4,67	1C_4	TG	-
22	3,09	1C_4	GG	-	59	4,68	1C_4	TG	-
23	3,10	1C_4	GT	-	60	4,70	1C_4	TG	-
24	3,14	1C_4	GG	-	61	4,82	1C_4	TG	-
25	3,22	1C_4	TG	-	62	4,95	1C_4	TG	-
26	3,23	1C_4	GT	-	63	4,98	1C_4	TG	-
27	3,24	1C_4	GG	-	64	4,98	1C_4	GG	-
28	3,25	1C_4	GT	-	65	5,04	1C_4	TG	-
29	3,25	1C_4	GG	-	66	5,07	1C_4	GG	-
30	3,26	1C_4	GT	-	67	5,18	1C_4	GT	-
31	3,32	1C_4	GT	-	68	5,26	1C_4	TG	-
32	3,37	1C_4	GT	-	69	5,49	1C_4	GT	-
33	3,39	1C_4	TG	-	70	5,53	1C_4	GG	-
34	3,57	1C_4	GG	-	71	5,68	1C_4	GG	-
35	3,59	1C_4	GT	-	72	5,76	1C_4	GT	-
36	3,64	1C_4	TG	-	73	5,76	1C_4	GT	-
37	3,65	1C_4	TG	-	74	5,77	1C_4	GT	-

Tabla 4.3. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
75	5,77	¹ C ₄	TG	-	87	6,70	¹ C ₄	GG	-
76	5,79	¹ C ₄	TG	r	88	6,74	¹ C ₄	GG	-
77	5,81	¹ C ₄	GT	-	89	6,79	¹ C ₄	GT	-
78	5,86	¹ C ₄	GT	-	90	7,11	¹ C ₄	TG	-
79	5,91	¹ C ₄	TG	-	91	7,13	¹ C ₄	GG	-
80	6,26	¹ C ₄	TG	-	92	7,15	¹ C ₄	GG	-
81	6,29	¹ C ₄	GT	-	93	7,31	¹ C ₄	GT	-
82	6,30	¹ C ₄	GT	-	94	7,33	¹ C ₄	TG	-
83	6,44	¹ C ₄	GG	-	95	7,57	¹ C ₄	GG	-
84	6,48	¹ C ₄	GT	-	96	8,84	¹ C ₄	GT	-
85	6,58	¹ C ₄	GG	-	97	9,98	¹ C ₄	TG	-
86	6,69	¹ C ₄	GG	-	98	10,97	¹ C ₄	GT	-

Todas las estructuras permanecieron en conformación ¹C₄, como era de esperar. La estructura más estable presenta el grupo hidroximetilo en conformación GT, y los grupos oxhidrilo orientados en sentido contrario a las agujas del reloj.

4.1.4. Aplicación a la Conformación β -D-glucosa-⁴C₁

Por último se aplicó el método de fuerza bruta sobre la molécula de β -D-glucosa-⁴C₁ utilizando los *scripts* mencionados anteriormente. Se clasificaron las 729 estructuras según el valor de energía y el de los ángulos diedros, con lo que el conjunto se redujo a 124 confórmeros. La estructura más estable presentó un valor de energía de E = -65918,06 kcal/mol.

En las Tablas S10-S12 se muestran los valores de los ángulos diedros de cada grupo obtenidos para los confórmeros de β -D-glucosa-⁴C₁.

En la Tabla 4.4 se muestra la clasificación de los confórmeros según su energía y ángulos de torsión.

Tabla 4.4. Clasificación completa de las estructuras obtenidas por el método de fuerza bruta para el confórmero β -D-glucosa-⁴C₁. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	2,21	⁴ C ₁	TG	r	11	2,93	⁴ C ₁	TG	-
2	2,24	⁴ C ₁	TG	r	12	3,02	⁴ C ₁	TG	-
3	2,27	⁴ C ₁	TG	-	13	3,06	⁴ C ₁	TG	-
4	2,29	⁴ C ₁	TG	-	14	3,11	⁴ C ₁	GG	-
5	2,32	⁴ C ₁	TG	-	15	3,14	⁴ C ₁	TG	-
6	2,41	⁴ C ₁	TG	-	16	3,15	⁴ C ₁	GG	-
7	2,62	⁴ C ₁	GG	-	17	3,17	⁴ C ₁	TG	-
8	2,76	⁴ C ₁	TG	-	18	3,20	⁴ C ₁	TG	-
9	2,77	⁴ C ₁	TG	-	19	3,25	⁴ C ₁	TG	-
10	2,86	⁴ C ₁	TG	-	20	3,26	⁴ C ₁	GG	-

Tabla 4.4. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
21	3,27	⁴ C ₁	TG	-	69	5,50	⁴ C ₁	GT	-
22	3,28	⁴ C ₁	TG	-	70	5,53	⁴ C ₁	GG	-
23	3,32	⁴ C ₁	TG	-	71	5,53	⁴ C ₁	GG	-
24	3,43	⁴ C ₁	TG	-	72	5,54	⁴ C ₁	GG	-
25	3,52	⁴ C ₁	GG	-	73	5,58	⁴ C ₁	GG	-
26	3,60	⁴ C ₁	TG	-	74	5,60	⁴ C ₁	GG	-
27	3,64	⁴ C ₁	TG	-	75	5,62	⁴ C ₁	GG	r
28	3,68	⁴ C ₁	TG	-	76	5,65	⁴ C ₁	GG	r
29	3,68	⁴ C ₁	TG	-	77	5,82	⁴ C ₁	GG	-
30	3,70	⁴ C ₁	TG	-	78	5,84	⁴ C ₁	GG	-
31	3,73	⁴ C ₁	GT	-	79	5,85	⁴ C ₁	TG	-
32	3,79	⁴ C ₁	GT	-	80	5,85	⁴ C ₁	GG	-
33	3,93	⁴ C ₁	TG	-	81	5,89	⁴ C ₁	GG	-
34	4,04	⁴ C ₁	TG	-	82	5,91	⁴ C ₁	TG	-
35	4,07	⁴ C ₁	TG	-	83	5,91	⁴ C ₁	GG	-
36	4,08	⁴ C ₁	TG	-	84	5,96	⁴ C ₁	GG	-
37	4,09	⁴ C ₁	GG	-	85	6,00	⁴ C ₁	GT	-
38	4,11	⁴ C ₁	TG	-	86	6,02	⁴ C ₁	TG	-
39	4,20	⁴ C ₁	GG	-	87	6,06	⁴ C ₁	TG	-
40	4,21	⁴ C ₁	GG	-	88	6,14	⁴ C ₁	GT	-
41	4,23	⁴ C ₁	GG	-	89	6,14	⁴ C ₁	TG	-
42	4,28	⁴ C ₁	TG	-	90	6,16	⁴ C ₁	TG	-
43	4,39	⁴ C ₁	TG	-	91	6,20	⁴ C ₁	TG	-
44	4,40	⁴ C ₁	GG	-	92	6,22	⁴ C ₁	GG	-
45	4,50	⁴ C ₁	TG	-	93	6,33	⁴ C ₁	TG	-
46	4,57	⁴ C ₁	GT	-	94	6,36	⁴ C ₁	TG	-
47	4,60	⁴ C ₁	TG	-	95	6,47	⁴ C ₁	GT	-
48	4,64	⁴ C ₁	GG	-	96	6,51	⁴ C ₁	GG	-
49	4,68	⁴ C ₁	GG	-	97	6,54	⁴ C ₁	GT	-
50	4,69	⁴ C ₁	TG	-	98	6,67	⁴ C ₁	TG	-
51	4,74	⁴ C ₁	TG	-	99	6,72	⁴ C ₁	GG	-
52	4,76	⁴ C ₁	GG	-	100	6,79	⁴ C ₁	GG	-
53	4,79	⁴ C ₁	TG	-	101	6,89	⁴ C ₁	GG	-
54	4,85	⁴ C ₁	TG	-	102	7,02	⁴ C ₁	GG	-
55	4,89	⁴ C ₁	GG	-	103	7,05	⁴ C ₁	GT	-
56	5,04	⁴ C ₁	TG	-	104	7,07	⁴ C ₁	GT	-
57	5,25	⁴ C ₁	TG	-	105	7,07	⁴ C ₁	GG	-
58	5,28	⁴ C ₁	TG	-	106	7,11	⁴ C ₁	TG	-
59	5,29	⁴ C ₁	GG	-	107	7,25	⁴ C ₁	GG	-
60	5,32	⁴ C ₁	GG	-	108	7,26	⁴ C ₁	GT	-
61	5,34	⁴ C ₁	GG	-	109	7,32	⁴ C ₁	GT	-
62	5,35	⁴ C ₁	GG	-	110	7,33	⁴ C ₁	TG	-
63	5,36	⁴ C ₁	TG	-	111	7,39	⁴ C ₁	TG	-
64	5,36	⁴ C ₁	GG	-	112	7,47	⁴ C ₁	GT	-
65	5,39	⁴ C ₁	TG	-	113	7,50	⁴ C ₁	GG	-
66	5,39	⁴ C ₁	TG	-	114	7,78	⁴ C ₁	TG	-
67	5,39	⁴ C ₁	GG	-	115	7,84	⁴ C ₁	GG	-
68	5,46	⁴ C ₁	GT	-	116	7,90	⁴ C ₁	TG	-

Tabla 4.4. *Continuación.*

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
117	7,97	⁴ C ₁	TG	-	121	8,97	⁴ C ₁	TG	-
118	8,28	⁴ C ₁	GT	-	122	9,18	⁴ C ₁	GT	-
119	8,78	⁴ C ₁	GT	-	123	9,38	⁴ C ₁	TG	-
120	8,93	⁴ C ₁	TG	-	124	9,57	⁴ C ₁	GT	-

Como es de esperar, todas las estructuras se encuentran en conformación ⁴C₁. La estructura más estable está 0,71 kcal/mol por encima de la correspondiente al conformero β -D-glucosa-¹C₄. El grupo hidroximetilo se encuentra en conformación TG y los grupos oxhidrilos están orientados en sentido contrario a las agujas del reloj.

4.2. Simulaciones de Dinámica Molecular

Para poder determinar cuáles son las condiciones óptimas para obtener un muestreo apropiado del espacio conformacional de la molécula de D-glucosa, se realizaron simulaciones de dinámica molecular variando distintos parámetros. Los conjuntos de moléculas resultantes de cada simulación se van a comparar con aquellos obtenidos por el método de fuerza bruta.

El esquema general de las simulaciones consistió en la generación de trayectorias dentro del ensamble microcanónico NVE manteniendo el control de la temperatura a través de un termostato de Berendsen y el almacenamiento de las coordenadas cada cierto intervalo de tiempo correspondiente a un número de intervalos de integración de las ecuaciones de Newton. Las geometrías salvadas se optimizaron utilizando el mismo campo de fuerzas con el que se realizó la simulación.

Para cada conformero de D-glucosa se realizaron doce simulaciones distintas, en las cuales se variaron tres parámetros: temperatura, longitud total de la simulación⁵, e intervalo en el cual se recolectan los datos. En todos los casos el campo de fuerzas utilizado es el método semiempírico AM1. A continuación se muestra en forma resumida las características de cada una de las doce simulaciones junto con el total de estructuras obtenidas. En cada bloque T representa la temperatura a la cual se realizó la simulación, L la longitud total de la simulación, y RT el intervalo de tiempo en el que se salvaron las coordenadas.

Simulación 1 T = 300 K L = 1010,1 ps RT = 10 ps 100 estructuras	Simulación 2 T = 300 K L = 510,1 ps RT = 10 ps 50 estructuras	Simulación 3 T = 300 K L = 510,1 ps RT = 5ps 100 estructuras	Simulación 4 T = 300 K L = 510,1 ps RT = 25 ps 20 estructuras
Simulación 5 T = 500 K L = 1010,1 ps RT = 10 ps 100 estructuras	Simulación 6 T = 500 K L = 510,1 ps RT = 10 ps 50 estructuras	Simulación 7 T = 500 K L = 510,1 ps RT = 5 ps 100 estructuras	Simulación 8 T = 500 K L = 510,1 ps RT = 25 ps 20 estructuras
Simulación 9 T = 900 K L = 1010,1 ps RT = 10 ps 100 estructuras	Simulación 10 T = 900 K L = 510,1 ps RT = 10 ps 50 estructuras	Simulación 11 T = 900 K L = 510,1 ps RT = 5 ps 100 estructuras	Simulación 12 T = 900 K L = 510,1 ps RT = 25 ps 20 estructuras

Para llevar a cabo las simulaciones se creó un *script* para el programa Hyperchem. En el Apéndice se muestra un ejemplo, mientras que en el CD se encuentra la totalidad de ellos.

Una vez concluida la dinámica molecular, las estructuras obtenidas se optimizaron con el método semiempírico AM1. Los criterios de convergencia usados son los mismos que para el método de fuerza bruta, es decir 10^{-5} kcal/mol para la energía electrónica total en el ciclo SCF y 0,10 kcal/Åmol para la convergencia de la geometría. El algoritmo usado es el de Polak-Ribiere^{3,4}. De cada conformero se extrajo el valor de energía y se lo guardó en un archivo. Todo esto se llevó a cabo también por medio de una serie de *scripts* contenidos en el CD de material suplementario. Un ejemplo de ellos se muestra en el Apéndice.

Por último, de cada conjunto de estructuras obtenidas mediante una simulación de dinámica molecular se extrajeron los valores de los mismos ángulos diedros estudiados en el caso del método de fuerza bruta. Para este fin se utilizaron *scripts* similares a los usados anteriormente. Además, como se espera obtener estructuras cuya conformación sea distinta a 4C_1 y 1C_4 , se creó un *script* para extraer tres de los ángulos impropios correspondientes al anillo (se eligieron solamente tres ángulos impropios ya que el número es suficiente para clasificar un conformero como *skew*). Todos los *scripts* forman parte del material presente en el CD suplementario.

A continuación se muestran los resultados obtenidos para cada una de las doce simulaciones sobre las cuatro estructuras de partida.

4.2.1. Aplicación a la Conformación α -D-glucosa- 4C_1

4.2.1.1. Simulación 1

La primera simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 300 K con una longitud de simulación total de 1010,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 1000 ps. Las coordenadas se salvaron cada 10 ps. Se obtuvieron 100 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales, con lo que se redujo el conjunto a 17 conformeros. La estructura más estable presentó un valor de energía de $E = -65920,27$ kcal/mol, que coincide con el valor mínimo encontrado con el método de fuerza bruta. Los *scripts* utilizados se encuentran en el CD bajo los números 17-22.

En Tablas S13-S16 se resumen los tres grupos de ángulos diedros y los ángulos de torsión impropios que se utilizan para clasificar las moléculas.

En la Tabla 4.5 se muestra la clasificación de las estructuras obtenidas. Se observa a partir de esta tabla que la estructura de más baja energía obtenida coincide con la resultante de la aplicación del método de fuerza bruta.

Tabla 4.5. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 1 de α -D-glucosa- 4C_1 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	0,00	4C_1	TG	r	10	1,41	4C_1	GT	r
2	0,11	4C_1	GT	-	11	1,41	4C_1	GT	-
3	0,54	4C_1	GG	r	12	1,43	4C_1	GG	-
4	0,88	4C_1	TG	r	13	1,46	4C_1	GG	-
5	0,94	4C_1	GT	-	14	1,54	4C_1	GT	-
6	1,25	4C_1	GG	r	15	1,58	4C_1	GT	-
7	1,28	4C_1	GT	-	16	1,89	4C_1	GG	r
8	1,29	4C_1	GT	-	17	2,17	4C_1	GT	r
9	1,29	4C_1	TG	r					

Con esta simulación se obtuvieron 17 estructuras, todas ellas en conformación 4C_1 . De las 17 estructuras obtenidas se encuentra que 11 de ellas coinciden con algunas de las obtenidas por fuerza bruta, entre ellas la estructura más estable, que coincide exactamente tanto en su valor de energía como en el valor de sus ángulos diedros.

4.2.1.2. Simulación 2

La segunda simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 300 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 10 ps, por lo que se obtuvieron 50 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales, con lo que se redujo el conjunto a 12 conformeros. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 23-28. La estructura más estable presentó un valor de energía de $E = -65920,27$ kcal/mol.

En las Tablas S17-S20 se resumen los tres grupos de ángulos diedros que se utilizan para clasificar las moléculas.

En la Tabla 4.6 se resume la clasificación de las estructuras obtenidas después de la Simulación 2 sobre la molécula de α -D-glucosa- 4C_1 . En este caso la estructura de más baja energía coincide con la resultante del método de fuerza bruta.

Tabla 4.6. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 2 de α -D-glucosa- 4C_1 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	0,00	4C_1	TG	r	7	1,18	4C_1	GT	r
2	0,10	4C_1	GT	-	8	1,28	4C_1	GT	-
3	0,54	4C_1	GG	r	9	1,39	4C_1	GT	-
4	0,89	4C_1	TG	r	10	1,46	4C_1	TG	r
5	0,93	4C_1	GT	-	11	1,54	4C_1	GT	-
6	1,17	4C_1	TG	r	12	2,36	4C_1	GG	-

En este caso se encuentran 9 estructuras coincidentes con las obtenidas por el método de fuerza bruta, incluyendo la estructura más estable. Además se observa que 7 de los 12 conformeros coinciden con los obtenidos en la Simulación 1. Las 12 estructuras obtenidas pertenecen a la conformación 4C_1 .

4.2.1.3. Simulación 3

La primera simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 300 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 5 ps. Se obtuvieron 100 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 29-34. En este caso el conjunto no se pudo reducir, por lo que se analizaron las 100 estructuras. La estructura más estable presenta un valor de $E = -65919,91$ kcal/mol.

En las Tablas S21-S24 se muestran los ángulos de torsión de cada estructura obtenida.

En la Tabla 4.7 se muestra la clasificación de las 100 estructuras obtenidas mediante la Simulación 3 sobre la molécula de α -D-glucosa- 4C_1 . En este caso la estructura más estable tiene un valor de energía mayor que el obtenido mediante el método de fuerza bruta.

Tabla 4.7. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 3 de α -D-glucosa- 4C_1 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	0,36	4C_1	TG	r	4	0,81	4C_1	GT	-
2	0,56	4C_1	TG	r	5	1,20	4C_1	GG	r
3	0,77	4C_1	GT	-	6	1,27	4C_1	GT	-

Tabla 4.7. *Continuación.*

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
7	1,32	⁴ C ₁	GT	-	54	4,95	¹ S ₃	-	-
8	1,37	⁴ C ₁	GT	-	55	4,96	⁰ S ₂	-	-
9	1,39	⁴ C ₁	GT	-	56	5,01	⁵ S ₁	-	-
10	1,44	⁴ C ₁	TG	r	57	5,03	¹ S ₃	-	-
11	1,57	⁴ C ₁	GT	-	58	5,07	⁴ C ₁	GT	-
12	1,62	⁴ C ₁	TG	r	59	5,09	⁴ C ₁	GT	-
13	1,71	⁴ C ₁	GG	r	60	5,12	⁴ C ₁	GG	-
14	1,76	⁴ C ₁	TG	r	61	5,13	³ S ₁	-	-
15	1,81	⁴ C ₁	GT	-	62	5,19	⁵ S ₁	-	-
16	1,82	⁴ C ₁	GG	-	63	5,19	⁴ C ₁	TG	r
17	1,91	⁴ C ₁	TG	r	64	5,25	⁰ S ₂	-	-
18	1,93	⁴ C ₁	GT	-	65	5,45	² S ₀	-	-
19	1,97	⁴ C ₁	GT	-	66	5,49	⁴ C ₁	GT	-
20	2,03	⁴ C ₁	GT	-	67	5,50	⁴ C ₁	GG	-
21	2,06	⁴ C ₁	TG	r	68	5,54	⁵ S ₁	-	-
22	2,14	⁴ C ₁	GG	r	69	5,58	⁴ C ₁	GT	-
23	2,14	⁰ S ₂	-	-	70	5,58	^{0,3} B	-	-
24	2,18	⁴ C ₁	GT	-	71	5,70	⁴ C ₁	GG	-
25	2,47	⁴ C ₁	TG	r	72	5,75	⁴ C ₁	TG	-
26	2,49	⁴ C ₁	GT	r	73	5,87	¹ C ₄	TG	-
27	2,60	⁴ C ₁	GT	-	74	5,89	¹ S ₅	-	-
28	2,74	⁴ C ₁	GT	-	75	5,97	¹ S ₃	-	-
29	2,75	⁴ C ₁	GG	-	76	6,03	^B _{0,3}	-	-
30	2,94	⁴ C ₁	GT	-	77	6,09	¹ S ₂	-	-
31	3,18	⁴ C ₁	GG	r	78	6,12	⁴ C ₁	GT	-
32	3,32	⁰ S ₂	-	-	79	6,16	⁴ C ₁	TG	-
33	3,33	⁰ S ₂	-	-	80	6,24	⁴ C ₁	GT	-
34	3,38	^{0,3} B	-	-	81	6,28	⁴ C ₁	TG	r
35	3,43	⁴ C ₁	GT	r	82	6,68	⁴ C ₁	GT	c
36	3,44	⁴ C ₁	GT	r	83	6,78	^B _{2,5}	-	-
37	3,50	⁴ C ₁	GG	-	84	6,79	⁴ C ₁	TG	-
38	3,77	⁵ S ₁	-	-	85	6,89	² S ₀	-	-
39	3,80	⁰ S ₂	-	-	86	6,94	⁴ H ₃	-	-
40	3,96	⁴ C ₁	GG	-	87	7,03	^B _{0,3}	-	-
41	4,08	⁴ C ₁	GG	-	88	7,17	² S ₀	-	-
42	4,09	⁴ C ₁	TG	-	89	7,43	^{1,4} B	-	-
43	4,15	⁴ C ₁	GT	-	90	7,44	¹ S ₅	-	-
44	4,22	^{0,3} B	-	-	91	7,79	¹ S ₅	-	-
45	4,32	^{0,3} B	-	-	92	7,81	⁴ C ₁	TG	-
46	4,40	⁵ S ₁	-	-	93	7,89	^{0,3} B	-	-
47	4,50	⁴ C ₁	GT	-	94	8,40	⁰ S ₂	-	-
48	4,72	¹ S ₃	-	-	95	8,59	⁵ S ₁	-	-
49	4,78	⁴ C ₁	GG	-	96	8,65	^{0,3} B	-	-
50	4,84	⁴ C ₁	GT	r	97	8,77	¹ S ₅	-	-
51	4,86	⁰ S ₂	-	-	98	8,97	⁴ C ₁	GG	-
52	4,90	³ S ₁	-	-	99	9,11	⁰ S ₂	-	-
53	4,93	⁴ C ₁	GT	-	100	9,91	⁴ C ₁	TG	-

En este caso no todas las estructuras presentan la misma conformación de anillo. De las 100 estructuras totales, 57 pertenecen a la conformación 4C_1 , 3 a la conformación 1C_4 , 10 a la conformación bote, 29 a la conformación *skew* y 1 a la conformación *half-chair*. La estructura más estable no coincide con la obtenida por el método de fuerza bruta ni por las dos simulaciones anteriores. Del total de conformeros 4C_1 solamente 7 se repiten en el conjunto obtenido por fuerza bruta. En el caso de los 3 conformeros 1C_4 no se encontró ninguna coincidencia.

4.2.1.4. Simulación 4

La cuarta simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 300 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 25 ps. Se obtuvieron 20 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. El conjunto se mantuvo en 20 estructuras distintas. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 35-40. La estructura más estable presentó un valor de energía de $E = -65919,94$ kcal/mol.

En las Tablas S25-S28 se muestran los ángulos de torsión de cada estructura obtenida.

En la Tabla 4.8 se resumen las conformaciones obtenidas en la Simulación 4 de la molécula de α -D-glucosa- 4C_1 .

Tabla 4.8. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 4 de α -D-glucosa- 4C_1 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	0,33	4C_1	GT	-	11	1,22	4C_1	TG	r
2	0,40	4C_1	TG	r	12	1,23	4C_1	GT	-
3	0,41	4C_1	GT	-	13	1,61	4C_1	GT	-
4	0,55	4C_1	TG	r	14	2,35	4C_1	GT	r
5	0,57	4C_1	GT	-	15	2,47	0S_2	-	-
6	0,59	4C_1	GT	-	16	3,23	4C_1	TG	-
7	0,72	4C_1	GT	-	17	3,26	5S_1	-	-
8	0,97	4C_1	GG	r	18	4,14	4C_1	TG	c
9	0,98	4C_1	GT	-	19	4,14	1S_3	-	-
10	1,04	4C_1	GG	r	20	5,08	${}^{0,3}B$	-	-

Las estructuras obtenidas en esta simulación no corresponden todas a la conformación silla. Del total de 20, 16 corresponden a conformeros 4C_1 , 1 a la conformación bote y 3 a la conformación *skew*. La estructura más estable no coincide con la obtenida por el método de fuerza bruta, así como ninguna de las restantes coincide con alguna estructura de ese conjunto.

4.2.1.5. Simulación 5

La quinta simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 500 K con una longitud de simulación total de 1010,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 1000 ps. Las coordenadas se salvaron cada 10 ps. Se obtuvieron 100 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 41-46. El conjunto se redujo a 77 estructuras distintas. La estructura más estable presentó un valor de energía de $E = -65920,27$ kcal/mol.

En las Tablas S29-S32 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 5.

En la Tabla 4.9 se resumen las conformaciones de las 77 estructuras obtenidas mediante la Simulación 5 sobre la molécula de α -D-glucosa- 4C_1 .

Tabla 4.9. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 5 de α -D-glucosa- 4C_1 . La estructura de más baja energía corresponde a un valor de $E = -65920,27$ kcal/mol. Los valores de energía restantes se listan con respecto a este valor. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	0,00	4C_1	TG	r	28	2,61	4C_1	GT	-
2	0,11	4C_1	GT	-	29	2,75	0S_2	-	-
3	0,55	4C_1	GG	r	30	2,77	0S_2	-	-
4	0,87	4C_1	TG	r	31	2,78	0S_2	-	-
5	0,94	4C_1	GT	-	32	2,79	0S_2	-	-
6	1,18	4C_1	TG	r	33	2,79	5S_1	-	-
7	1,25	4C_1	GG	r	34	2,80	5S_1	-	-
8	1,29	4C_1	GT	-	35	2,87	4C_1	GG	-
9	1,39	4C_1	GT	-	36	3,01	4C_1	GT	-
10	1,45	4C_1	GG	-	37	3,01	1C_4	GG	r
11	1,47	0S_2	-	-	38	3,25	4C_1	GT	-
12	1,50	0S_2	-	-	39	3,31	4C_1	TG	r
13	1,54	4C_1	GT	-	40	3,35	${}^{0,3}B$	-	-
14	1,59	4C_1	TG	-	41	3,44	1C_4	GG	-
15	1,74	4C_1	TG	r	42	3,49	4C_1	GT	-
16	1,78	${}^{0,3}B$	-	-	43	3,50	1C_4	GG	r
17	1,79	0S_2	-	-	44	3,56	1S_3	-	-
18	1,86	0S_2	-	-	45	3,61	4C_1	GG	-
19	1,89	3S_1	-	-	46	3,64	4C_1	GT	-
20	1,89	4C_1	GG	r	47	3,71	4C_1	GG	-
21	1,92	4C_1	GG	r	48	3,93	4C_1	GT	c
22	2,22	4C_1	GT	r	49	3,95	1S_3	-	-
23	2,32	4C_1	GG	-	50	3,96	5S_1	-	-
24	2,39	4C_1	GG	-	51	4,10	1S_3	-	-
25	2,49	0S_2	-	-	52	4,17	${}^{1,4}B$	-	-
26	2,57	4C_1	TG	-	53	4,18	${}^{B_{2,5}}$	-	-
27	2,58	4C_1	TG	-	54	4,18	4C_1	GG	r

Tabla 4.9. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
55	4,19	¹ C ₄	GT	-	67	5,54	¹ S ₅	-	-
56	4,21	B _{2,5}	-	-	68	5,55	¹ S ₅	-	-
57	4,30	^{0,3} B	-	-	69	5,61	⁰ S ₂	-	-
58	4,72	² S ₀	-	-	70	5,68	⁰ S ₂	-	-
59	4,75	⁵ S ₁	-	-	71	5,87	³ S ₁	-	-
60	5,08	¹ S ₃	-	-	72	6,00	⁴ C ₁	GT	-
61	5,11	⁴ C ₁	TG	-	73	6,06	B _{2,5}	-	-
62	5,12	³ S ₁	-	-	74	7,04	¹ S ₅	-	-
63	5,13	B _{2,5}	-	-	75	7,67	B _{2,5}	-	-
64	5,17	⁰ S ₂	-	-	76	9,19	⁴ H ₅	-	-
65	5,18	¹ C ₄	TG	r	77	9,78	^{1,4} B	-	-
66	5,41	^{1,4} B	-	-					

En este conjunto la estructura más estable coincide con la obtenida con el método de fuerza bruta. De las 77 moléculas, 33 pertenecen a la conformación ⁴C₁, 5 a la conformación ¹C₄, 11 a la conformación bote, 27 a la conformación *skew*, y 1 a la conformación *half-chair*. Si se comparan las estructuras ⁴C₁ con el conjunto de fuerza bruta se encuentra que 17 de ellas se encuentran en ambos grupos. Como en el caso de la Simulación 1, estas estructuras poseen baja energía. En el caso del conformero ¹C₄, se encuentran 4 coincidencias de un total de 5 estructuras.

4.2.1.6. Simulación 6

La sexta simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 500 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 10 ps. Se obtuvieron 50 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 47-52. El conjunto se redujo a 45 estructuras distintas. La estructura más estable presentó un valor de energía de E = -65920,25 kcal/mol.

En las Tablas S34-S36 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 6.

En la Tabla 4.10 se resumen las 45 estructuras obtenidas en la Simulación 6 de la molécula de α -D-glucosa-⁴C₁ junto con la clasificación correspondiente.

Tabla 4.10. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 6 de α -D-glucosa- 4C_1 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	0,02	4C_1	TG	r	24	3,26	4C_1	GT	-
2	0,10	4C_1	GT	-	25	3,35	4C_1	GG	-
3	0,54	4C_1	GG	r	26	3,43	1C_4	GG	r
4	0,87	4C_1	TG	r	27	3,45	3S_1	-	-
5	0,93	4C_1	GT	-	28	3,86	0S_2	-	-
6	1,18	4C_1	TG	r	29	4,05	1C_4	GT	-
7	1,29	4C_1	TG	r	30	4,11	${}^{0,3}B$	-	-
8	1,43	4C_1	GG	-	31	4,15	1C_4	GT	-
9	1,46	0S_2	-	-	32	4,33	${}^{0,3}B$	-	-
10	1,54	4C_1	GT	-	33	4,50	$B_{0,3}$	-	-
11	1,81	4C_1	TG	r	34	4,53	5S_1	-	-
12	1,95	4C_1	TG	-	35	4,68	${}^{1,4}B$	GG	-
13	2,29	4C_1	GG	r	36	4,95	1C_4	TG	-
14	2,54	${}^{0,3}B$	-	-	37	5,08	$B_{0,3}$	-	-
15	2,70	5S_1	-	-	38	5,26	4C_1	GG	-
16	2,75	0S_2	-	-	39	5,58	1S_5	-	-
17	2,76	5S_1	-	-	40	5,90	1S_3	-	-
18	2,86	4C_1	TG	c	41	5,90	4C_1	TG	-
19	2,86	4C_1	GG	-	42	6,03	5S_1	-	-
20	2,98	${}^{0,3}B$	-	-	43	6,03	5S_1	-	-
21	3,00	4C_1	GT	-	44	7,00	$B_{2,5}$	-	-
22	3,04	4C_1	GG	-	45	7,19	${}^{1,4}B$	-	-
23	3,22	4C_1	TG	-					

En esta simulación se obtuvieron 21 estructuras en conformación 4C_1 , de las cuales 11 coincidieron con el conjunto correspondiente al método de fuerza bruta, incluyendo la estructura más estable. Además se encontraron 4 en conformación 1C_4 , todas ellas presentes en el conjunto de fuerza bruta, incluyendo también la más estable. Por último, se encontraron 9 en conformación bote y 11 en conformación skew.

4.2.1.7. Simulación 7

La séptima simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 500 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 5 ps. Se obtuvieron 100 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 53-58. El conjunto se mantuvo en 100 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de $E = -65918,81$ kcal/mol.

En las Tablas S37-S40 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 7.

En la Tabla 4.11 se resumen las conformaciones de las 100 estructuras obtenidas en la Simulación 7 de la molécula de α -D-glucosa- 4C_1 .

Tabla 4.11. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 7 de α -D-glucosa- 4C_1 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	1,46	4C_1	GG	r	38	5,11	1C_4	GT	-
2	1,73	4C_1	TG	r	39	5,27	5S_1	-	-
3	1,86	4C_1	GG	r	40	5,32	4C_1	GT	-
4	2,04	4C_1	TG	r	41	5,35	4C_1	GG	-
5	2,15	4C_1	GG	r	42	5,37	4C_1	TG	-
6	2,20	1S_3	-	-	43	5,39	4C_1	GT	-
7	2,28	4C_1	GT	-	44	5,43	$^{0,3}B$	-	-
8	2,30	4C_1	GT	-	45	5,55	1C_4	GT	r
9	2,39	4C_1	GT	r	46	5,55	$B_{0,3}$	-	-
10	2,45	4C_1	GT	-	47	5,56	4C_1	GT	-
11	2,46	$^{0,3}B$	-	-	48	5,60	$B_{2,5}$	-	-
12	2,68	4C_1	GG	r	49	5,63	4C_1	GG	-
13	2,72	4C_1	GG	r	50	5,66	1C_4	GG	-
14	2,80	4C_1	GG	r	51	5,70	$B_{1,4}$	-	-
15	2,95	1C_4	GG	r	52	5,75	$B_{0,3}$	-	-
16	3,11	4C_1	GG	r	53	6,00	$B_{1,4}$	-	-
17	3,33	4C_1	GT	-	54	6,04	1H_2	-	-
18	3,36	4C_1	GT	-	55	6,11	$B_{0,3}$	-	-
19	3,49	4C_1	GT	r	56	6,20	$B_{0,3}$	-	-
20	3,59	5S_1	-	-	57	6,22	$B_{0,3}$	-	-
21	3,61	4C_1	GG	r	58	6,22	5S_1	-	-
22	3,75	3S_1	-	-	59	6,29	4C_1	TG	-
23	3,83	4C_1	GT	-	60	6,35	4C_1	TG	-
24	3,84	5S_1	-	-	61	6,47	$^{2,5}B$	-	-
25	3,91	5S_1	-	-	62	6,50	$B_{0,3}$	-	-
26	3,93	4C_1	TG	-	63	6,66	1S_5	-	-
27	3,96	4C_1	GG	-	64	6,67	4C_1	GG	r
28	4,06	4C_1	TG	-	65	6,79	$B_{0,3}$	-	-
29	4,26	4C_1	GG	-	66	6,82	5S_1	-	-
30	4,47	$B_{2,5}$	-	-	67	6,88	1S_5	-	-
31	4,60	4C_1	GG	-	68	6,93	$^{0,3}B$	-	-
32	4,63	1C_4	GT	-	69	6,94	2S_0	-	-
33	4,68	0S_2	-	-	70	6,95	0H_5	-	-
34	4,70	4C_1	TG	r	71	6,98	$B_{0,3}$	-	-
35	4,97	4C_1	GG	-	72	7,02	$^{2,5}B$	-	-
36	4,98	4C_1	GG	r	73	7,05	1C_4	TG	-
37	5,10	$^{2,5}B$	-	-	74	7,27	1S_3	-	-

Tabla 4.11. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
75	7,50	^{0,3} B	-	-	88	8,58	⁴ C ₁	TG	-
76	7,57	^{2,5} B	-	-	89	8,72	¹ S ₃	-	-
77	7,59	⁰ S ₂	-	-	90	8,87	¹ H ₀	-	-
78	7,62	B _{2,5}	-	-	91	9,00	B _{0,3}	-	-
79	7,67	¹ S ₅	-	-	92	9,11	³ S ₁	-	-
80	7,69	⁰ H ₅	-	-	93	9,12	¹ H ₂	-	-
81	7,86	⁴ C ₁	GG	-	94	9,21	⁴ C ₁	TG	-
82	7,97	¹ S ₅	-	-	95	9,49	⁴ H ₅	-	-
83	8,00	^{2,5} B	-	-	96	9,52	¹ H ₂	-	-
84	8,29	^{0,3} B	-	-	97	9,61	B _{1,4}	-	-
85	8,42	⁰ S ₂	-	-	98	10,62	⁰ S ₂	-	-
86	8,44	⁵ S ₁	-	-	99	12,80	B _{2,5}	-	-
87	8,49	¹ S ₃	-	-	100	14,97	⁴ H ₅	-	-

Sobre el total de 100 estructuras se encontraron 38 confórmers ⁴C₁, de los cuales 12 coinciden con algunas de las obtenidas por el método de fuerza bruta. Hay que destacar que estas estructuras corresponden a valores altos de energía, y que no se pudo obtener el confórmero de más baja energía. Además, en este conjunto, se obtuvieron 6 confórmers ¹C₄, de los cuales ninguno coincidió con el conjunto de fuerza bruta, 26 confórmers *bote*, 21 confórmers *skew* y 9 confórmers *half-chair*.

4.2.1.8. Simulación 8

La octava simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 500 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 25 ps. Se obtuvieron 20 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 59-64. El conjunto se mantuvo en 20 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de E = -65919,27 kcal/mol.

En las Tablas S41-S44 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 8.

En la Tabla 4.12 se muestra el total de las estructuras obtenidas ordenadas por energía junto con la clasificación realizada a partir de sus ángulos diedros.

Tabla 4.12. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 8 de α -D-glucosa- 4C_1 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	1,00	4C_1	GG	r	11	3,42	4C_1	GT	-
2	1,15	4C_1	TG	r	12	3,45	${}^{0,3}B$	-	-
3	1,22	4C_1	GT	-	13	4,05	4C_1	GG	r
4	1,93	4C_1	GG	r	14	4,16	${}^{0,3}B$	-	-
5	2,63	5S_1	-	-	15	4,76	1C_4	GT	-
6	2,82	4C_1	GT	-	16	5,32	4H_5	-	-
7	2,82	4C_1	GG	r	17	6,82	2S_0	-	-
8	2,93	4C_1	GG	-	18	6,94	0S_2	-	-
9	3,28	4C_1	TG	-	19	8,43	$B_{2,5}$	-	-
10	3,32	4C_1	GG	-	20	9,18	$B_{0,3}$	-	-

De las 20 estructuras obtenidas, 11 corresponden a la conformación 4C_1 , 1 a la conformación 1C_4 , 4 a la conformación *bote*, 3 a la conformación *skew* y 1 a la conformación *half-chair*. De las 11 conformaciones 4C_1 , solo la menos estable coincide con una de las obtenidas por el método de fuerza bruta. En el caso del conformero 1C_4 se encuentra que tampoco coincide con alguno de los encontrados por el método de fuerza bruta.

4.2.1.9. Simulación 9

La novena simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 900 K con una longitud de simulación total de 1010,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 1000 ps. Las coordenadas se salvaron cada 10 ps. Se obtuvieron 100 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 65-70. El conjunto se redujo a 89 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de $E = -65920,27$ kcal/mol.

En las Tablas S45-S48 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 9.

En la Tabla 4.13 se muestra la clasificación de las 89 estructuras según los valores de sus ángulos diedros.

Tabla 4.13. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 9 de α -D-glucosa- 4C_1 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E=-65920,27$ kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	0,00	4C_1	TG	r	44	4,09	0S_2	-	-
2	0,11	4C_1	GT	-	45	4,10	0S_2	-	-
3	0,54	4C_1	GG	r	46	4,15	1S_3	-	-
4	0,87	4C_1	TG	r	47	4,17	1C_4	GT	-
5	0,89	4C_1	TG	r	48	4,22	4C_1	GT	-
6	0,94	4C_1	GT	-	49	4,24	1C_4	GT	-
7	1,27	4C_1	TG	r	50	4,40	3S_1	-	-
8	1,30	4C_1	GT	-	51	4,42	4C_1	TG	-
9	1,34	4C_1	GT	r	52	4,47	1S_3	-	-
10	1,42	4C_1	GG	-	53	4,53	4C_1	GG	-
11	1,54	4C_1	GT	-	54	4,62	$B_{2,5}$	-	-
12	1,89	4C_1	GG	r	55	4,66	4C_1	GT	-
13	1,92	4C_1	GG	r	56	4,68	5S_1	-	-
14	2,04	$^{0,3}B$	-	-	57	4,71	$^{0,3}B$	-	-
15	2,06	$^{0,3}B$	-	-	58	4,73	2S_0	-	-
16	2,09	5S_1	-	-	59	4,78	0S_2	-	-
17	2,25	4C_1	GT	-	60	4,80	3S_1	-	-
18	2,44	3S_1	-	-	61	4,80	2S_0	-	-
19	2,46	0S_2	-	-	62	4,95	$B_{0,3}$	-	-
20	2,57	4C_1	TG	-	63	4,95	5S_1	-	-
21	2,71	5S_1	-	-	64	5,00	1S_3	-	-
22	2,78	5S_1	-	-	65	5,04	0S_2	-	-
23	2,90	5S_1	-	-	66	5,05	1S_3	-	-
24	2,95	0S_2	-	-	67	5,14	4C_1	GG	r
25	3,00	3S_1	-	-	68	5,25	3S_1	-	-
26	3,11	5S_1	-	-	69	5,26	1S_3	-	-
27	3,17	0S_2	-	-	70	5,43	3S_1	-	-
28	3,30	4C_1	TG	r	71	5,50	0S_2	-	-
29	3,37	$^{0,3}B$	-	-	72	5,72	4H_3	-	-
30	3,50	4C_1	GT	-	73	5,79	1S_3	-	-
31	3,56	1C_4	GG	-	74	5,86	$B_{2,5}$	-	-
32	3,62	4C_1	GG	-	75	5,88	1S_3	-	-
33	3,69	2S_0	-	-	76	6,32	1S_5	-	-
34	3,71	4C_1	TG	-	77	6,64	1C_4	TG	-
35	3,71	4C_1	GG	-	78	6,68	5S_1	-	-
36	3,72	4C_1	GT	-	79	6,97	1S_3	-	-
37	3,83	4C_1	TG	-	80	7,14	$^{2,5}B$	-	-
38	3,90	5S_1	-	-	81	7,19	4H_3	-	-
39	3,99	1C_4	GT	-	82	7,29	1S_5	-	-
40	4,02	4C_1	GG	-	83	7,54	$B_{0,3}$	-	-
41	4,05	$^{1,4}B$	GT	-	84	7,79	4C_1	GT	-
42	4,07	1S_3	-	-	85	7,82	$^{2,5}B$	-	-
43	4,09	0S_2	-	-	86	7,86	0S_2	-	-

Tabla 4.13. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
87	8,11	¹ S ₃	-	-	89	9,63	¹ C ₄	GT	-
88	9,02	^{2,5} B	-	-					

Entre las 89 estructuras se encontraron 29 pertenecientes a la conformación ⁴C₁, 6 a la conformación ¹C₄, 12 a la conformación *bote*, 40 a la conformación *skew* y 2 a la conformación *half-chair*. La estructura de más baja energía coincide con la encontrada por el método de fuerza bruta, aunque solamente son 6 las estructuras que se repiten en los dos conjuntos para el conformero ⁴C₁, y 4 para el conformero ¹C₄.

4.2.1.10. Simulación 10

La décima simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 900 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 10 ps. Se obtuvieron 50 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 71-76. El conjunto se redujo a 49 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de E = -65920,22 kcal/mol.

En las Tablas S49-S52 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 10.

En la Tabla 4.14 se resume la clasificación de los 49 conformeros obtenidos mediante la Simulación 10 de la molécula de α -D-glucosa-⁴C₁.

Tabla 4.14. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 10 de α -D-glucosa-⁴C₁. La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es E = -65920,27 kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	0,05	⁴ C ₁	TG	r	13	3,35	⁴ C ₁	GG	-
2	0,10	⁴ C ₁	GT	-	14	3,61	⁰ S ₂	-	-
3	0,18	⁴ C ₁	GT	-	15	3,82	⁵ S ₁	-	-
4	1,55	⁴ C ₁	GG	-	16	3,96	⁵ S ₁	-	-
5	1,88	⁴ C ₁	GG	r	17	4,00	⁴ C ₁	GG	-
6	1,93	⁴ C ₁	GG	r	18	4,05	⁰ S ₂	-	-
7	2,24	⁴ C ₁	GG	r	19	4,11	¹ S ₃	-	-
8	2,29	⁴ C ₁	GT	r	20	4,14	⁴ C ₁	GG	-
9	2,82	⁴ C ₁	TG	r	21	4,18	⁰ S ₂	-	-
10	2,86	⁴ C ₁	GG	-	22	4,19	^{1,4} B	-	-
11	2,90	⁴ C ₁	TG	-	23	4,26	⁴ C ₁	GT	-
12	2,97	⁰ S ₂	-	-	24	4,43	² S ₀	-	-

Tabla 4.14. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
25	4,61	¹ S ₃	-	-	38	5,88	B _{0,3}	-	-
26	4,61	B _{2,5}	-	-	39	6,00	¹ S ₅	-	-
27	4,71	⁴ C ₁	GT	-	40	6,14	⁴ C ₁	TG	c
28	4,75	¹ C ₄	GT	-	41	6,16	¹ S ₃	-	-
29	5,11	⁴ C ₁	GG	-	42	6,32	^{2,5} B	-	-
30	5,23	¹ S ₃	-	-	43	6,63	¹ S ₃	-	-
31	5,25	¹ C ₄	TG	-	44	6,63	⁴ C ₁	TG	-
32	5,39	B _{0,3}	-	-	45	7,39	² S ₀	-	-
33	5,40	¹ S ₃	-	-	46	7,44	² S ₀	-	-
34	5,54	² S ₀	-	-	47	7,66	² S ₀	-	-
35	5,68	B _{0,3}	-	-	48	8,89	⁵ S ₁	-	-
36	5,73	¹ S ₃	-	-	49	12,2	¹ H ₀	-	-
37	5,73	⁵ S ₁	-	-					

Si bien la estructura más estable difiere en 0,05 kcal/mol de la más estable del grupo de fuerza bruta, se pueden considerar iguales. Además se encontraron 2 coincidencias más entre ambos grupos para el caso del confórmero ⁴C₁, y ninguna para el confórmero ¹C₄. De las 49 estructuras se encontraron 19 pertenecientes a la conformación ⁴C₁, 2 a la conformación ¹C₄, 6 a la conformación bote, 21 a la conformación *skew* y 1 a la conformación *half-chair*.

4.2.1.11. Simulación 11

La onceava simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 900 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 5 ps. Se obtuvieron 100 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 77-82. El conjunto se mantuvo en 100 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de E = -65919,52 kcal/mol.

En las Tablas S53-S56 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 11.

En la Tabla 4.15 se resume la clasificación de los 100 confórmeros encontrados mediante la Simulación 11 de la molécula de α -D-glucosa-⁴C₁.

Tabla 4.15. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 11 de α -D-glucosa- 4C_1 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	0,75	4C_1	GT	-	44	6,36	4C_1	GT	-
2	1,88	4C_1	TG	r	45	6,38	5S_1	-	-
3	2,18	4C_1	GT	-	46	6,39	4C_1	GT	-
4	2,25	4C_1	GG	r	47	6,47	1C_4	TG	r
5	2,46	4C_1	GT	-	48	6,54	$B_{2,5}$	-	-
6	2,59	4C_1	GT	r	49	6,57	5S_1	-	-
7	3,06	$^{0,3}B$	-	-	50	6,62	$B_{2,5}$	-	-
8	3,22	5S_1	-	-	51	6,66	1S_3	-	-
9	3,63	4C_1	GT	r	52	6,67	$B_{2,5}$	-	-
10	3,79	4C_1	TG	c	53	6,92	1C_4	TG	-
11	3,82	0S_2	-	-	54	6,94	1C_4	GG	-
12	3,92	4C_1	GT	-	55	7,00	4C_1	GT	-
13	3,96	4C_1	GG	r	56	7,00	1S_3	-	-
14	4,34	4C_1	GT	-	57	7,01	1C_4	TG	-
15	4,53	0S_2	-	-	58	7,04	4C_1	GT	-
16	4,58	4C_1	GG	-	59	7,06	1S_3	-	-
17	4,62	0S_2	-	-	60	7,16	4C_1	GT	-
18	4,84	4C_1	TG	-	61	7,18	1S_5	-	-
19	4,89	$B_{2,5}$	-	-	62	7,26	4C_1	GG	-
20	5,04	1C_4	GG	r	63	7,29	4C_1	GT	-
21	5,06	1S_3	-	-	64	7,33	1S_3	-	-
22	5,07	4C_1	GG	-	65	7,40	$B_{1,4}$	-	-
23	5,07	0S_2	-	-	66	7,42	4C_1	GT	-
24	5,11	1C_4	GT	-	67	7,45	0S_2	-	-
25	5,16	4C_1	GG	-	68	7,47	4C_1	GT	-
26	5,18	5S_1	-	-	69	7,64	$^{0,3}B$	-	-
27	5,23	4C_1	TG	-	70	7,66	1C_4	GT	-
28	5,25	0H_5	-	-	71	7,67	0H_5	-	-
29	5,29	4C_1	GT	-	72	7,71	4H_3	-	-
30	5,29	4C_1	TG	-	73	7,87	4H_5	-	-
31	5,37	0S_2	-	-	74	8,14	1S_3	-	-
32	5,42	4C_1	GT	-	75	8,18	$B_{0,3}$	-	-
33	5,55	1C_4	GG	-	76	8,25	0H_5	-	-
34	5,72	1S_3	-	-	77	8,43	2S_0	-	-
35	5,75	$B_{0,3}$	-	-	78	8,46	0H_5	-	-
36	5,82	$B_{0,3}$	-	-	79	8,47	2H_3	-	-
37	5,93	5S_1	-	-	80	8,75	$B_{2,5}$	-	-
38	5,93	4C_1	TG	r	81	8,79	4C_1	TG	-
39	6,00	1S_5	-	-	82	8,79	2H_3	-	-
40	6,04	4C_1	GG	-	83	8,80	1S_3	-	-
41	6,13	1S_5	-	-	84	8,83	1S_3	-	-
42	6,19	4C_1	GT	-	85	8,85	4H_3	-	-
43	6,31	1S_5	-	-	86	9,12	1H_0	-	-

Tabla 4.15. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
87	9,32	⁴ H ₃	-	-	94	10,47	^{2,5} B	-	-
88	9,53	² S ₀	-	-	95	10,58	¹ S ₃	-	-
89	9,66	^{2,5} B	-	-	96	11,25	² S ₀	-	-
90	9,72	⁰ H ₅	-	-	97	11,33	B _{0,3}	-	-
91	9,79	¹ S ₃	-	-	98	11,72	⁴ H ₃	-	-
92	9,80	⁰ H ₁	-	-	99	12,08	⁰ S ₂	-	-
93	10,24	¹ S ₃	-	-	100	12,39	B _{0,3}	-	-

En este caso es evidente que la estructura de más baja energía no coincide con la encontrada por el método de fuerza bruta. De los 32 conformeros ⁴C₁ encontrados, 4 de ellos coinciden en los dos grupos, mientras que de los 8 conformeros ¹C₄ encontrados, no se encontró ninguna coincidencia. Las 60 estructuras restantes se reparten de la siguiente manera: 15 en conformación *bote*, 31 en conformación *skew* y 14 en conformación *half-chair*.

4.2.1.12. Simulación 12

La doceava simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 900 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 25 ps. Se obtuvieron 20 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 83-88. El conjunto se mantuvo en 20 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de E = -65919,33 kcal/mol.

En las Tablas S57-S60 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 12.

En la Tabla 4.16 se resume la clasificación de los 20 conformeros encontrados mediante la Simulación 12 de la molécula de α -D-glucosa-⁴C₁.

Tabla 4.16. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 12 de α -D-glucosa-⁴C₁. La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es E=-65920,27 kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	0,94	⁴ C ₁	GG	r	8	5,73	B _{2,5}	-	-
2	2,64	⁴ C ₁	GG	r	9	5,73	¹ C ₄	TG	-
3	2,81	⁰ S ₂	-	-	10	5,83	⁴ C ₁	TG	-
4	3,54	⁴ C ₁	GG	-	11	6,08	B _{0,3}	-	-
5	4,87	³ S ₁	-	-	12	6,27	^{1,4} B	-	-
6	5,25	^{1,4} B	-	-	13	7,29	^{2,5} B	-	-
7	5,39	⁴ C ₁	GG	-	14	7,57	⁰ S ₂	-	-

Tabla 4.16. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
15	7,86	² S ₀	-	-	18	8,49	⁴ C ₁	TG	-
16	8,21	⁵ S ₁	-	-	19	9,36	^{1,4} B	-	-
17	8,27	¹ S ₅	-	-	20	10,47	² H ₃	-	-

En este caso tampoco se llega a la estructura de más baja energía obtenida con el método de fuerza bruta, y a diferencia del resto de las simulaciones, no se consigue ninguna coincidencia entre los dos grupos para ninguno de los dos conformeros silla. De las 20 estructuras, 6 pertenecen a la conformación ⁴C₁, 1 a la conformación ¹C₄, 6 a la conformación bote, 6 a la conformación skew y 1 a la conformación *half-chair*.

En la Tabla 4.17 se muestra un resumen de los resultados de las 12 simulaciones sobre la molécula de α -D-glucosa-⁴C₁.

Tabla 4.17. Resumen de los resultados de las 12 simulaciones sobre la molécula de α -D-glucosa-⁴C₁. Los valores de energía corresponden al conformero más estable obtenido y están expresados en kcal/mol. El número total de conformeros distintos obtenidos se representa con la letra N, mientras que las letras B, S y H representan a los conformeros bote, skew y *half-chair*, respectivamente.

Simulación 1 E = -65920,27 N = 17 ⁴ C ₁ = 17 ¹ C ₄ = 0 B = 0 S = 0 H = 0	Simulación 2 E = -65920,27 N = 12 ⁴ C ₁ = 12 ¹ C ₄ = 0 B = 0 S = 0 H = 0	Simulación 3 E = -65919,91 N = 100 ⁴ C ₁ = 57 ¹ C ₄ = 3 B = 10 S = 29 H = 1	Simulación 4 E = -65919,94 N = 20 ⁴ C ₁ = 16 ¹ C ₄ = 0 B = 1 S = 2 H = 1
Simulación 5 E = -65920,27 N = 77 ⁴ C ₁ = 33 ¹ C ₄ = 5 B = 11 S = 27 H = 1	Simulación 6 E = -65920,25 N = 45 ⁴ C ₁ = 21 ¹ C ₄ = 4 B = 9 S = 11 H = 0	Simulación 7 E = -65918,81 N = 100 ⁴ C ₁ = 39 ¹ C ₄ = 6 B = 26 S = 21 H = 9	Simulación 8 E = -65919,27 N = 20 ⁴ C ₁ = 12 ¹ C ₄ = 1 B = 4 S = 3 H = 0
Simulación 9 E = -65920,27 N = 89 ⁴ C ₁ = 29 ¹ C ₄ = 6 B = 12 S = 40 H = 2	Simulación 10 E = -65920,22 N = 49 ⁴ C ₁ = 19 ¹ C ₄ = 2 B = 6 S = 21 H = 1	Simulación 11 E = -65919,52 N = 100 ⁴ C ₁ = 32 ¹ C ₄ = 8 B = 16 S = 30 H = 14	Simulación 12 E = -65919,33 N = 20 ⁴ C ₁ = 6 ¹ C ₄ = 1 B = 5 S = 7 H = 1

4.2.2. Aplicación a la Conformación α -D-glucosa- 1C_4

4.2.2.1. Simulación 1

La primera simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 300 K con una longitud de simulación total de 1010,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 1000 ps. Las coordenadas se salvaron cada 10 ps. Se obtuvieron 100 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 89-94. El conjunto se redujo a 26 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de $E = -65920,27$ kcal/mol.

En las Tablas S61-S64 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 1.

En la Tabla 4.18 se resume la clasificación de las 26 estructuras obtenidas mediante la Simulación 1 de la molécula de α -D-glucosa- 1C_4 .

Tabla 4.18. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 1 de α -D-glucosa- 1C_4 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	0,00	4C_1	TG	r	14	1,40	4C_1	GT	-
2	0,11	4C_1	GT	-	15	1,41	4C_1	GT	-
3	0,54	4C_1	GG	r	16	1,43	4C_1	GG	-
4	0,88	4C_1	TG	r	17	1,54	4C_1	GT	-
5	0,95	4C_1	GT	-	18	1,56	4C_1	GT	-
6	0,96	4C_1	GT	-	19	1,74	4C_1	TG	r
7	1,21	4C_1	TG	r	20	1,89	4C_1	GG	r
8	1,23	4C_1	TG	r	21	1,92	4C_1	GG	r
9	1,29	4C_1	GT	-	22	2,15	4C_1	GG	-
10	1,30	4C_1	GT	r	23	3,05	4C_1	GG	-
11	1,32	4C_1	GT	r	24	3,25	4C_1	GT	-
12	1,35	4C_1	GT	r	25	3,28	4C_1	GT	-
13	1,39	4C_1	GT	r	26	5,11	4C_1	TG	-

En este caso, las 26 estructuras corresponden a la conformación 4C_1 . Cuando se compara con el grupo obtenido por el método de fuerza bruta se encuentra que 14 de las 26 conformaciones coinciden en ambos grupos, entre ellas la más estable.

4.2.2.2. Simulación 2

La segunda simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 300 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa

de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 10 ps. Se obtuvieron 50 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 95-100. El conjunto se redujo a 8 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de $E = -65920,27$ kcal/mol.

En las Tablas S65-S68 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 2.

En la Tabla 4.19 se resume la clasificación de las 8 estructuras obtenidas mediante la Simulación 2.

Tabla 4.19. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 2 de α -D-glucosa- 1C_4 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	0,00	4C_1	TG	r	5	1,17	4C_1	TG	r
2	0,10	4C_1	GT	-	6	1,28	4C_1	GT	-
3	0,87	4C_1	TG	r	7	1,39	4C_1	GT	-
4	0,93	4C_1	GT	-	8	2,13	4C_1	GG	-

Todas las estructuras obtenidas corresponden a la conformación 4C_1 y coinciden con las encontradas por el método de fuerza bruta.

4.2.2.3. Simulación 3

La tercera simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 300 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 5 ps. Se obtuvieron 100 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 101-106. El conjunto se mantuvo en 100 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de $E = -65919,97$ kcal/mol.

En las Tablas S69-S72 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 3.

En la Tabla 4.20 se muestra la clasificación de las 100 estructuras obtenidas mediante la Simulación 3 de la molécula de α -D-glucosa- 1C_4 .

Tabla 4.20. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 3 de α -D-glucosa- 1C_4 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	0,30	4C_1	GT	-	44	3,17	4C_1	GG	r
2	0,47	4C_1	TG	r	45	3,21	4C_1	GT	-
3	0,55	4C_1	GT	-	46	3,28	4C_1	GG	-
4	0,79	4C_1	GT	-	47	3,31	3S_1	-	-
5	0,79	4C_1	GT	-	48	3,39	4C_1	GT	-
6	0,81	4C_1	GT	-	49	3,39	4C_1	GT	-
7	0,81	4C_1	TG	r	50	3,41	4C_1	GT	-
8	0,95	4C_1	GG	r	51	3,47	4C_1	GG	r
9	1,04	4C_1	GG	r	52	3,50	0S_2	-	-
10	1,26	4C_1	TG	r	53	3,57	4C_1	GT	-
11	1,59	4C_1	GT	-	54	3,79	4C_1	TG	-
12	1,59	4C_1	GT	-	55	3,97	4C_1	TG	-
13	1,59	4C_1	GT	-	56	3,97	5S_1	-	-
14	1,62	4C_1	GT	-	57	4,06	0S_2	-	-
15	1,68	4C_1	TG	r	58	4,10	4C_1	GG	r
16	1,73	4C_1	TG	r	59	4,16	4C_1	TG	-
17	1,80	0S_2	-	-	60	4,31	4C_1	GT	-
18	1,89	4C_1	GT	r	61	4,32	4C_1	GG	-
19	1,92	4C_1	TG	r	62	4,37	4C_1	TG	-
20	2,05	0S_2	-	-	63	4,61	0S_2	-	-
21	2,08	4C_1	GT	-	64	4,62	0S_2	-	-
22	2,11	4C_1	TG	-	65	4,83	4C_1	GT	-
23	2,16	4C_1	GG	r	66	4,93	4C_1	GT	-
24	2,22	4C_1	GG	r	67	5,00	1S_3	-	-
25	2,28	4C_1	GT	r	68	5,07	4C_1	GT	-
26	2,31	$^{0,3}B$	-	-	69	5,21	$^{1,4}B$	-	-
27	2,38	4C_1	GG	-	70	5,29	4C_1	GT	-
28	2,47	5S_1	-	-	71	5,36	4C_1	GG	-
29	2,50	0S_2	-	-	72	5,41	5S_1	-	-
30	2,55	4C_1	TG	-	73	5,57	4C_1	TG	-
31	2,57	4C_1	GT	-	74	5,65	2S_0	-	-
32	2,59	4C_1	TG	r	75	5,74	0S_2	-	-
33	2,59	4C_1	GT	-	76	5,89	1C_4	TG	-
34	2,61	4C_1	TG	-	77	5,89	$B_{2,5}$	-	-
35	2,65	0S_2	-	-	78	5,89	$B_{1,4}$	-	-
36	2,68	4C_1	GT	-	79	5,93	1C_4	GG	-
37	2,80	4C_1	GG	-	80	6,05	4C_1	TG	-
38	2,80	4C_1	GG	-	81	6,17	1C_4	GG	-
39	2,88	4C_1	GG	r	82	6,39	$^{2,5}B$	-	-
40	2,94	4C_1	GG	-	83	6,39	$^{1,4}B$	-	-
41	3,06	4C_1	GG	-	84	6,55	0S_2	-	-
42	3,10	4C_1	GG	-	85	6,60	$^{1,4}B$	-	-
43	3,14	4C_1	GG	-	86	7,11	$B_{2,5}$	-	-

Tabla 4.20. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
87	7,14	B _{2,5}	-	-	94	8,49	B _{0,3}	-	-
88	7,17	¹ S ₅	-	-	95	8,72	⁰ S ₂	-	-
89	7,17	B _{0,3}	-	-	96	9,14	² S ₀	-	-
90	7,44	⁴ H ₃	-	-	97	9,20	¹ C ₄	TG	-
91	7,45	¹ S ₃	-	-	98	9,32	⁴ C ₁	GG	-
92	7,47	B _{0,3}	-	-	99	10,54	¹ S ₃	-	-
93	8,36	¹ S ₃	-	-	100	11,01	⁴ H ₅	-	-

En el total de 100 estructuras se encuentran 60 confórmeros ⁴C₁, 4 confórmeros ¹C₄, 12 confórmeros bote, 22 confórmeros skew y 2 confórmeros half-chair. Cuando se compara este conjunto con los dos obtenidos por fuerza bruta se observa que para el confórmero ⁴C₁ hay 8 estructuras coincidentes, aunque ninguna de estas es la estructura más estable, y ninguna coincidencia para el confórmero ¹C₄.

4.2.2.4. Simulación 4

La cuarta simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 300 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 25 ps. Se obtuvieron 20 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 107-112. El conjunto se mantuvo en 20 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de E = -65920,05 kcal/mol.

En las Tablas S73-S76 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 4.

En la Tabla 4.21 se muestra la clasificación de las estructuras obtenidas mediante la Simulación 4 de la molécula de α -D-glucosa-¹C₄.

Tabla 4.21. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 4 de α -D-glucosa-¹C₄. La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es E=-65920,27 kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	0,22	⁴ C ₁	TG	r	8	0,97	⁴ C ₁	TG	r
2	0,32	⁴ C ₁	TG	r	9	1,37	⁴ C ₁	TG	r
3	0,54	⁴ C ₁	TG	r	10	1,48	⁴ C ₁	GG	r
4	0,54	⁴ C ₁	GT	-	11	1,49	⁴ C ₁	TG	r
5	0,67	⁴ C ₁	GT	-	12	1,60	⁴ C ₁	GG	r
6	0,74	⁴ C ₁	GT	-	13	1,77	⁴ C ₁	GG	r
7	0,93	⁴ C ₁	GT	-	14	2,11	⁰ S ₂	-	-

Tabla 4.21. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
15	2,80	⁰ S ₂	-	r	18	3,62	B _{1,4}	-	-
16	3,18	⁰ S ₂	-	-	19	4,26	⁴ C ₁	GG	-
17	3,52	⁴ C ₁	GG	-	20	5,26	⁵ S ₁	-	-

En la tabla se observa que 16 de las 20 estructuras pertenecen a la conformación ⁴C₁, y dos de ellas se repiten en el conjunto obtenido por fuerza bruta. En este caso tampoco se encuentra la estructura más estable. Tres de las moléculas restantes pertenecen a la conformación *skew* y una a la conformación *bote*.

4.2.2.5. Simulación 5

La quinta simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 500 K con una longitud de simulación total de 1010,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 1000 ps. Las coordenadas se salvaron cada 10 ps. Se obtuvieron 100 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 113-118. El conjunto se redujo a 84 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de E = -65920,27 kcal/mol.

En las Tablas S77-S80 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 5.

En la Tabla 4.22 se muestra la clasificación de las 84 estructuras obtenidas mediante la Simulación 5 de la molécula de α -D-glucosa-¹C₄ según sus ángulos diedros.

Tabla 4.22. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 5 de α -D-glucosa-¹C₄. La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es E = -65920,27 kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	0,00	⁴ C ₁	TG	r	12	1,43	⁴ C ₁	GG	-
2	0,11	⁴ C ₁	GT	-	13	1,45	⁴ C ₁	GG	-
3	0,54	⁴ C ₁	GG	r	14	1,50	⁰ S ₂	-	-
4	0,88	⁴ C ₁	TG	r	15	1,54	⁴ C ₁	GT	-
5	0,96	⁴ C ₁	GT	-	16	1,57	⁴ C ₁	GT	-
6	1,26	⁴ C ₁	GG	r	17	1,58	⁴ C ₁	GT	-
7	1,29	⁴ C ₁	GT	-	18	1,60	⁴ C ₁	TG	-
8	1,36	⁴ C ₁	GT	r	19	1,64	⁰ S ₂	-	-
9	1,40	⁴ C ₁	GT	-	20	1,73	⁴ C ₁	TG	r
10	1,42	⁴ C ₁	GT	-	21	1,90	³ S ₁	-	-
11	1,42	⁴ C ₁	GG	-	22	1,97	⁵ S ₁	-	-

Tabla 4.22. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
23	2,02	⁵ S ₁	-	r	54	4,07	⁵ S ₁	-	-
24	2,26	⁴ C ₁	GT	-	55	4,11	¹ S ₃	-	-
25	2,38	⁴ C ₁	GG	-	56	4,13	⁰ S ₂	-	-
26	2,65	³ S ₁	-	-	57	4,14	⁵ S ₁	-	-
27	2,75	⁰ S ₂	-	-	58	4,14	⁴ C ₁	GG	r
28	2,77	⁰ S ₂	-	-	59	4,17	¹ C ₄	GT	-
29	2,78	⁰ S ₂	-	-	60	4,18	B _{2,5}	-	-
30	2,82	⁰ S ₂	-	-	61	4,19	¹ C ₄	GT	-
31	2,84	⁴ C ₁	TG	c	62	4,43	¹ S ₃	-	-
32	2,87	⁴ C ₁	GG	-	63	4,43	¹ C ₄	GG	-
33	2,88	⁵ S ₁	-	-	64	4,50	⁵ S ₁	-	-
34	2,89	⁰ S ₂	-	-	65	4,61	⁵ S ₁	-	-
35	2,91	⁴ C ₁	GT	-	66	4,99	^{2,5} B	-	-
36	3,01	⁴ C ₁	GT	-	67	5,00	B _{0,3}	-	-
37	3,01	⁴ C ₁	GT	-	68	5,00	¹ S ₅	-	-
38	3,01	¹ C ₄	GG	-	69	5,05	⁰ S ₂	-	-
39	3,04	⁴ C ₁	GG	-	70	5,08	⁴ C ₁	TG	-
40	3,11	⁵ S ₁	-	-	71	5,11	¹ S ₃	-	-
41	3,11	⁴ C ₁	GG	-	72	5,16	¹ S ₅	-	-
42	3,22	⁴ C ₁	TG	-	73	5,17	¹ C ₄	GG	-
43	3,24	⁴ C ₁	TG	-	74	5,25	¹ S ₃	-	-
44	3,39	^{0,3} B	-	-	75	5,32	^{1,4} B	-	-
45	3,57	B _{0,3}	-	-	76	5,68	B _{2,5}	-	-
46	3,69	² S ₀	-	-	77	5,68	B _{2,5}	-	-
47	3,79	⁴ C ₁	GT	c	78	5,77	⁵ S ₁	-	-
48	3,86	⁴ C ₁	GT	-	79	5,97	⁴ C ₁	GT	-
49	3,95	^{0,3} B	-	-	80	6,08	¹ S ₅	-	-
50	4,01	³ S ₁	-	-	81	6,43	⁰ S ₂	-	-
51	4,02	¹ S ₃	-	-	82	6,48	B _{2,5}	-	-
52	4,03	⁴ C ₁	GG	-	83	6,58	B _{2,5}	-	-
53	4,04	¹ C ₄	GG	-	84	7,15	⁵ S ₁	-	-

Los resultados de esta simulación muestran que de las 84 estructuras totales obtenidas, 35 pertenecen a la conformación ⁴C₁, 6 a la conformación ¹C₄, 11 a la conformación bote y 32 a la conformación skew. Entre las estructuras en conformación ⁴C₁ se encontraron 25 coincidencias con el conjunto obtenido por fuerza bruta, entre ellas la conformación más estable. Para el caso del conformero ¹C₄ fueron 4 las coincidencias.

4.2.2.6. Simulación 6

La sexta simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 500 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 10 ps. Se obtuvieron 50 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts

utilizados se encuentran en el CD bajo los números 119-124. El conjunto se redujo en 48 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de $E = -65920,27$ kcal/mol.

En las Tablas S81-S84 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 6.

En la Tabla 4.23 se muestra la clasificación de las 48 estructuras obtenidas mediante la Simulación 6 de la molécula de α -D-glucosa- 1C_4 .

Tabla 4.23. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 6 de α -D-glucosa- 1C_4 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	0,00	4C_1	TG	r	25	3,35	$^{0,3}B$	-	-
2	0,10	4C_1	GT	-	26	3,35	3S_1	-	-
3	0,54	4C_1	GG	r	27	3,54	3S_1	-	-
4	0,87	4C_1	TG	r	28	3,61	4C_1	GT	-
5	1,16	4C_1	GT	-	29	3,90	5S_1	-	-
6	1,18	4C_1	TG	r	30	4,00	3S_1	-	-
7	1,25	4C_1	GG	r	31	4,01	4C_1	GT	-
8	1,31	4C_1	GT	-	32	4,04	3S_1	-	-
9	1,34	4C_1	GT	-	33	4,12	1C_4	GT	-
10	1,36	4C_1	GT	r	34	4,21	5S_1	-	-
11	1,58	4C_1	TG	-	35	4,26	$B_{2,5}$	-	-
12	1,64	0S_2	-	-	36	4,41	1C_4	GG	-
13	1,70	4C_1	GT	r	37	4,45	4C_1	TG	-
14	1,79	0S_2	-	-	38	4,62	2S_0	-	-
15	1,86	0S_2	-	-	39	4,83	1C_4	GG	-
16	1,91	4C_1	GG	r	40	4,89	2S_0	-	-
17	1,94	5S_1	-	-	41	4,95	5S_1	-	-
18	1,97	4C_1	TG	r	42	4,97	1S_3	-	-
19	2,10	0S_2	-	-	43	5,01	4H_5	-	-
20	2,18	0S_2	-	-	44	5,24	4C_1	GG	-
21	2,57	4C_1	TG	-	45	5,64	$^{1,4}B$	-	-
22	2,75	0S_2	-	-	46	5,85	$B_{2,5}$	-	-
23	3,05	5S_1	-	-	47	6,04	1S_5	-	-
24	3,06	5S_1	-	-	48	7,49	2S_0	-	-

En este caso se encuentra que la estructura más estable es la misma que la obtenida por el método de fuerza bruta. Las conformaciones obtenidas se distribuyen de la siguiente forma: 19 en conformación 4C_1 , 3 en conformación 1C_4 , 4 en conformación *bote*, 21 en conformación *skew* y 1 en conformación *half-chair*. Al comparar estos resultados con los obtenidos por fuerza bruta, además de la estructura más estable se encuentran otras 5 coincidencias para el confórmero 4C_1 y una sola para el confórmero 1C_4 .

4.2.2.7. Simulación 7

La séptima simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 500 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 5 ps. Se obtuvieron 100 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 125-130. El conjunto se mantuvo en 100 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de $E = -65919,89$ kcal/mol.

En las Tablas S85-S88 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 7.

En la Tabla 4.24 se muestra la clasificación de las 100 estructuras obtenidas mediante la Simulación 7 sobre la molécula de α -D-glucosa- 1C_4 .

Tabla 4.24. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 7 de α -D-glucosa- 1C_4 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	0,38	4C_1	TG	r	28	3,82	3S_1	-	-
2	0,72	4C_1	TG	r	29	3,85	0S_2	-	-
3	0,77	4C_1	GT	-	30	3,95	3S_1	-	-
4	0,94	4C_1	TG	r	31	4,04	1C_4	GG	-
5	1,01	4C_1	TG	r	32	4,12	4C_1	GG	-
6	1,36	4C_1	GT	-	33	4,22	4C_1	GT	-
7	1,50	4C_1	TG	r	34	4,40	3S_1	-	-
8	1,74	4C_1	TG	r	35	4,44	0S_2	-	-
9	1,76	4C_1	TG	r	36	4,57	5S_1	-	-
10	1,82	4C_1	GG	r	37	4,68	4C_1	GG	-
11	1,87	4C_1	TG	-	38	4,75	0S_2	-	-
12	1,99	4C_1	GT	-	39	4,78	4C_1	TG	-
13	2,14	4C_1	TG	-	40	4,85	2S_0	-	-
14	2,29	3S_1	-	-	41	4,88	1C_4	GT	-
15	2,30	4C_1	TG	-	42	4,89	4C_1	TG	-
16	2,45	4C_1	TG	r	43	4,89	1C_4	GG	-
17	2,82	4C_1	GG	r	44	5,06	4C_1	GT	-
18	3,00	4C_1	GG	-	45	5,12	0H_5	-	-
19	3,00	0S_2	-	-	46	5,13	1S_3	-	-
20	3,19	4C_1	GG	r	47	5,26	1S_5	-	-
21	3,24	4C_1	GG	r	48	5,31	4C_1	TG	-
22	3,58	4C_1	GT	r	49	5,33	4C_1	TG	-
23	3,64	4C_1	GT	-	50	5,68	1S_3	-	-
24	3,68	0S_2	-	-	51	5,75	$B_{0,3}$	-	-
25	3,71	5S_1	-	-	52	5,78	4C_1	GG	-
26	3,77	4C_1	GG	-	53	5,79	$B_{2,5}$	-	-
27	3,79	0S_2	-	-	54	5,83	4C_1	TG	-

Tabla 4.24. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
55	5,85	² S ₀	-	-	78	7,09	^{1,4} B	-	-
56	5,93	⁴ C ₁	GT	-	79	7,11	⁴ C ₁	GT	-
57	5,95	⁰ S ₂	-	-	80	7,11	⁴ C ₁	TG	-
58	5,98	<i>B</i> _{1,4}	-	-	81	7,48	⁴ C ₁	TG	-
59	6,24	¹ C ₄	GT	-	82	7,59	⁴ C ₁	GG	-
60	6,28	⁴ C ₁	GG	-	83	7,73	¹ S ₅	-	-
61	6,29	⁴ C ₁	GG	-	84	7,79	² H ₁	-	-
62	6,32	^{2,5} B	-	-	85	7,93	⁴ C ₁	GG	-
63	6,32	¹ C ₄	TG	r	86	7,97	⁴ C ₁	GG	-
64	6,34	⁵ S ₁	-	-	87	8,52	¹ S ₅	-	-
65	6,36	² H ₃	-	-	88	8,52	² H ₃	-	-
66	6,41	⁴ C ₁	GT	-	89	8,54	² S ₀	-	-
67	6,42	<i>B</i> _{0,3}	-	-	90	8,59	² S ₀	-	-
68	6,64	¹ S ₅	-	-	91	8,62	⁴ C ₁	GG	-
69	6,67	⁴ C ₁	TG	-	92	8,99	¹ S ₅	-	-
70	6,68	¹ S ₅	-	-	93	9,04	<i>B</i> _{2,5}	-	-
71	6,82	¹ S ₃	-	-	94	9,60	<i>B</i> _{0,3}	-	-
72	6,83	² H ₁	-	-	95	9,63	<i>B</i> _{2,5}	-	-
73	6,85	⁴ C ₁	TG	-	96	10,26	⁰ S ₂	-	-
74	6,89	⁵ S ₁	-	-	97	10,52	^{1,4} B	-	-
75	6,98	² H ₃	-	-	98	11,16	⁵ H ₀	-	-
76	7,05	¹ S ₃	-	-	99	13,07	⁵ S ₁	-	-
77	7,07	⁴ C ₁	TG	-	100	13,72	⁴ C ₁	GG	-

Se observa en la tabla que entre las 100 estructuras obtenidas se encuentran 47 en conformación ⁴C₁, 6 en conformación ¹C₄, 9 en conformación *bote*, 20 en conformación *skew* y 7 en conformación *half-chair*. Al comparar estos resultados con los obtenidos por fuerza bruta se observa que solamente se repiten tres conforméromos ⁴C₁, pero ninguno de ellos corresponde a la estructura de menor energía.

4.2.2.8. Simulación 8

La octava simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 500 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 25 ps. Se obtuvieron 20 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 131-136. El conjunto se mantuvo en 20 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de E = -65919,42 kcal/mol.

En las Tablas S89-S92 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 8.

En la Tabla 4.25 se muestra la clasificación de las estructuras resultantes de la Simulación 8 de la molécula de α -D-glucosa-¹C₄.

Tabla 4.25. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 8 de α -D-glucosa- 1C_4 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	0,85	4C_1	GT	-	11	4,78	4C_1	GG	-
2	1,51	4C_1	TG	r	12	4,79	4C_1	TG	-
3	1,79	4C_1	GT	r	13	5,21	4C_1	GT	-
4	2,11	4C_1	GT	r	14	5,36	1S_3	-	-
5	3,08	4C_1	GT	-	15	5,84	4C_1	GT	-
6	3,32	5S_1	-	-	16	6,04	1S_5	-	-
7	3,50	4C_1	TG	c	17	6,34	1S_5	-	-
8	3,55	4C_1	TG	-	18	7,00	4C_1	GG	-
9	4,59	0S_2	-	-	19	7,02	1S_5	-	-
10	4,64	4C_1	TG	-	20	9,10	0S_2	-	-

En este caso solamente se obtuvieron dos conformaciones: 13 estructuras en conformación 4C_1 y 7 en conformación *skew*. De las 13 conformaciones 4C_1 , 2 se encuentran en común con el conjunto obtenido por fuerza bruta.

4.2.2.9. Simulación 9

La novena simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 900 K con una longitud de simulación total de 1010,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 1000 ps. Las coordenadas se salvaron cada 10 ps. Se obtuvieron 100 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 137-142. El conjunto se redujo a 87 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de $E = -65920,27$ kcal/mol.

En las Tablas S93-S96 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 9.

En la Tabla 4.26 se muestra la clasificación de las 87 estructuras obtenidas mediante la Simulación 9 de la molécula de α -D-glucosa- 1C_4 .

Tabla 4.26. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 9 de α -D-glucosa- 1C_4 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	0,00	4C_1	TG	r	41	4,08	1S_3	-	-
2	0,54	4C_1	GG	r	42	4,10	1S_3	-	-
3	0,87	4C_1	TG	r	43	4,11	5S_1	-	-
4	0,94	4C_1	GT	-	44	4,12	$B_{2,5}$	-	-
5	1,18	4C_1	TG	r	45	4,17	$B_{2,5}$	-	-
6	1,36	4C_1	GT	r	46	4,25	0S_2	-	-
7	1,43	4C_1	GG	-	47	4,32	4C_1	GT	-
8	1,59	4C_1	GT	-	48	4,36	2S_0	-	-
9	1,64	0S_2	-	-	49	4,62	$B_{2,5}$	-	-
10	1,86	0S_2	-	-	50	4,64	4C_1	GT	-
11	1,92	4C_1	GG	r	51	4,66	0S_2	-	-
12	2,15	5S_1	-	-	52	4,66	5S_1	-	-
13	2,26	4C_1	GT	-	53	4,74	1S_3	-	-
14	2,27	4C_1	GT	-	54	4,78	2S_0	-	-
15	2,57	4C_1	TG	-	55	4,86	4C_1	GG	-
16	2,61	4C_1	GG	-	56	4,87	4C_1	GG	-
17	2,74	0S_2	-	-	57	4,92	1C_4	TG	-
18	2,85	4C_1	TG	c	58	4,93	$B_{0,3}$	-	-
19	2,87	4C_1	GG	-	59	4,96	2S_0	-	-
20	2,88	4C_1	GG	-	60	4,99	1S_5	-	-
21	2,90	4C_1	GT	-	61	5,00	1C_4	TG	-
22	2,97	0S_2	-	-	62	5,01	1S_3	-	-
23	3,00	4C_1	GT	-	63	5,16	4C_1	GG	-
24	3,00	4C_1	GT	-	64	5,36	3S_1	-	-
25	3,06	4C_1	GG	-	65	5,36	4C_1	GT	-
26	3,07	4C_1	GG	-	66	5,44	1S_3	-	-
27	3,18	3S_1	-	-	67	5,47	1C_4	GG	-
28	3,22	4C_1	TG	-	68	5,50	2S_0	-	-
29	3,57	4C_1	GG	-	69	5,54	$B_{0,3}$	-	-
30	3,58	1S_3	-	-	70	5,62	1S_3	-	-
31	3,61	3S_1	-	-	71	5,69	1S_5	-	-
32	3,70	2S_0	-	-	72	5,84	1S_0	-	-
33	3,71	4C_1	TG	-	73	5,88	1C_4	GG	r
34	3,95	$^{0,3}B$	-	-	74	5,92	2S_0	-	-
35	3,96	$^{0,3}B$	-	-	75	5,93	2S_0	-	-
36	3,99	4C_1	GT	-	76	6,28	1S_3	-	-
37	4,00	5S_1	-	-	77	6,30	2S_0	-	-
38	4,05	$^{1,4}B$	-	-	78	6,32	$B_{0,3}$	-	-
39	4,07	1C_4	GT	-	79	6,41	1S_3	-	-
40	4,08	1C_4	GG	-	80	6,72	2S_0	-	-

Tabla 4.26. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
81	6,75	³ S ₁	-	-	85	8,44	⁵ S ₁	-	-
82	6,91	¹ S ₅	-	-	86	8,48	² S ₀	-	-
83	6,99	⁵ S ₁	-	-	87	10,86	⁵ S ₁	-	-
84	7,93	¹ S ₃	-	-					

En el caso de esta simulación se encontraron los siguientes confórmeros: 31 moléculas en conformación ⁴C₁, 6 en conformación ¹C₄, 9 en conformación bote y 41 en conformación skew. Cuando se compararon los 31 confórmeros ⁴C₁ con el conjunto obtenido por fuerza bruta se encontraron 15 coincidentes en ambos conjuntos, incluyendo la estructura más estable. En el caso del confórmero ¹C₄ todas las estructuras encontradas se repitieron en ambos conjuntos.

4.2.2.10. Simulación 10

La octava simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 900 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 10 ps. Se obtuvieron 50 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 143-148. El conjunto se mantuvo en 50 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de E = -65920,05 kcal/mol.

En las Tablas S97-S100 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 10.

En la Tabla 4.27 se resume la clasificación de las 50 estructuras obtenidas mediante la Simulación 10 de la molécula de α -D-glucosa-¹C₄.

Tabla 4.27. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 10 de α -D-glucosa-¹C₄. La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es E = -65920,27 kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	0,22	⁴ C ₁	TG	r	11	3,70	⁴ C ₁	GG	-
2	0,82	⁴ C ₁	GG	r	12	3,85	³ S ₁	-	-
3	1,60	⁴ C ₁	GT	-	13	4,04	^{2,5} B	-	-
4	2,75	⁰ S ₂	-	-	14	4,25	B _{2,5}	-	-
5	2,82	⁴ C ₁	GG	-	15	4,31	¹ C ₄	GT	r
6	2,86	⁴ C ₁	TG	-	16	4,40	B _{2,5}	-	-
7	2,89	⁵ S ₁	-	-	17	4,51	^{2,5} B	-	-
8	3,00	⁴ C ₁	GG	-	18	4,52	⁰ S ₂	-	-
9	3,20	⁴ C ₁	GG	-	19	4,73	¹ S ₅	-	-
10	3,23	⁰ S ₂	-	-	20	4,75	² S ₀	-	-

Tabla 4.27. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
21	4,76	¹ S ₃	-	-	36	5,86	⁴ C ₁	GG	-
22	4,77	⁰ S ₂	-	-	37	5,88	⁴ C ₁	TG	-
23	4,87	⁴ C ₁	GT	-	38	5,99	⁴ C ₁	GT	-
24	4,92	¹ C ₄	TG	-	39	5,99	B _{2,5}	-	-
25	4,94	⁵ S ₁	-	-	40	6,21	¹ S ₅	-	-
26	5,07	² S ₀	-	-	41	6,34	¹ C ₄	TG	-
27	5,14	² S ₀	-	-	42	6,43	¹ S ₅	-	-
28	5,39	B _{2,5}	-	-	43	6,66	¹ S ₃	-	-
29	5,39	¹ C ₄	TG	-	44	6,69	B _{2,5}	-	-
30	5,44	¹ C ₄	TG	-	45	6,78	² S ₀	-	-
31	5,50	⁵ S ₁	-	-	46	6,86	⁵ S ₁	-	-
32	5,53	¹ C ₄	GT	-	47	6,88	⁵ S ₁	-	-
33	5,65	¹ S ₃	-	-	48	7,49	⁰ S ₂	-	-
34	5,78	¹ S ₅	-	-	49	7,89	¹ S ₃	-	-
35	5,80	⁴ C ₁	GG	-	50	8,22	B _{2,5}	-	-

Del total de 50 estructuras distintas, 13 pertenecen a la conformación ⁴C₁, 6 a la conformación ¹C₄, 8 a la conformación bote y 23 a la conformación skew. De la comparación entre estos resultados y los obtenidos por fuerza bruta, se encuentra que se repiten 4 confórmeros ⁴C₁ y uno ¹C₄.

4.2.2.11. Simulación 11

La onceava simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 900 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 5 ps. Se obtuvieron 100 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 149-154. El conjunto se mantuvo en 100 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de E = -65919,41 kcal/mol.

En las Tablas S101-S104 siguientes se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 11.

En la Tabla 4.28 se muestran todas las estructuras obtenidas en la Simulación 11 de la molécula de α -D-glucosa-¹C₄ junto con su clasificación.

Tabla 4.28. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 11 de α -D-glucosa- 1C_4 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	0,86	4C_1	GT	-	44	5,98	5S_1	-	-
2	1,42	4C_1	TG	r	45	6,14	4C_1	GG	-
3	2,13	4C_1	GT	-	46	6,18	$^{0,3}B$	-	-
4	2,23	4C_1	GT	-	47	6,27	1S_3	-	-
5	2,37	4C_1	GT	-	48	6,32	$^{0,3}B$	-	-
6	2,48	$^{0,3}B$	-	-	49	6,42	4C_1	GT	-
7	2,60	$^{0,3}B$	-	-	50	6,55	1C_4	GT	-
8	2,85	0S_2	-	-	51	6,56	1S_5	-	-
9	2,96	4C_1	TG	-	52	6,57	$B_{2,5}$	-	-
10	3,03	4C_1	GG	-	53	6,83	1C_4	GT	-
11	3,04	5S_1	-	-	54	6,93	2H_1	-	-
12	3,05	4C_1	GT	-	55	6,95	4C_1	GT	-
13	3,10	4C_1	GG	-	56	7,04	$^{2,5}B$	-	-
14	3,14	4C_1	GG	-	57	7,11	$^{3,0}B$	-	-
15	3,57	4C_1	GG	-	58	7,18	3S_1	-	-
16	3,85	4C_1	GT	-	59	7,25	1S_5	-	-
17	3,86	4C_1	GT	-	60	7,28	2S_0	-	-
18	4,40	4C_1	GG	-	61	7,35	1S_5	-	-
19	4,58	$^{2,5}B$	-	-	62	7,49	1S_5	-	-
20	4,61	1S_3	-	-	63	7,54	0H_5	-	-
21	4,63	4C_1	GT	-	64	7,57	3S_1	-	-
22	4,65	0S_2	-	-	65	7,62	$B_{0,3}$	-	-
23	4,81	5S_1	-	-	66	7,70	2H_3	-	-
24	4,81	3S_1	-	-	67	7,88	4H_5	-	-
25	4,84	4C_1	TG	-	68	7,96	1S_5	-	-
26	4,91	1S_3	-	-	69	8,00	4C_1	GT	-
27	5,00	$^{0,3}B$	-	-	70	8,03	$^{2,5}B$	-	-
28	5,10	3S_1	-	-	71	8,03	1S_3	-	-
29	5,11	4C_1	GT	-	72	8,04	1S_5	-	-
30	5,12	1C_4	GG	-	73	8,05	1S_5	-	-
31	5,18	1S_3	-	-	74	8,06	0S_2	-	-
32	5,34	$B_{2,5}$	-	-	75	8,18	5S_1	-	-
33	5,37	4C_1	GG	-	76	8,19	1C_4	TG	-
34	5,37	0S_2	-	-	77	8,26	4C_1	TG	-
35	5,43	5S_1	-	-	78	8,31	1S_5	-	-
36	5,49	$B_{2,5}$	-	-	79	8,47	1C_4	GT	-
37	5,53	$B_{0,3}$	-	-	80	8,48	4C_1	GT	-
38	5,64	$B_{0,3}$	-	-	81	8,50	4C_1	GG	-
39	5,68	$^{0,3}B$	-	-	82	8,67	$^{1,4}B$	-	-
40	5,72	$B_{0,3}$	-	-	83	8,80	$^{2,5}B$	-	-
41	5,79	$^{2,5}B$	-	-	84	9,34	$^{2,5}B$	-	-
42	5,87	1C_4	TG	r	85	9,43	$^{2,5}B$	-	-
43	5,89	1C_4	TG	r	86	9,45	0S_2	-	-

Tabla 4.28. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
87	9,61	³ S ₁	-	-	94	10,48	⁵ S ₁	-	-
88	9,83	⁵ S ₁	-	-	95	10,5	⁰ S ₂	-	-
89	9,93	¹ C ₄	GG	-	96	10,61	⁴ H ₅	-	-
90	9,93	^{2,5} B	-	-	97	10,65	^{0,3} B	-	-
91	9,99	B _{2,5}	-	-	98	10,75	^{2,5} B	-	-
92	10,03	³ S ₁	-	-	99	12,55	^{1,4} B	-	-
93	10,1	⁰ S ₂	-	-	100	13,85	⁰ H ₅	-	-

Dentro de las 100 estructuras totales se encontraron 25 en conformación ⁴C₁, 8 en conformación ¹C₄, 27 en conformación *bote*, 34 en conformación *skew* y 6 en conformación *half-chair*. No se obtuvo la estructura más estable, y cuando se comparan estas moléculas con las obtenidas por el método de fuerza bruta se encuentran 4 coincidencias solamente para el conformero ⁴C₁.

4.2.2.12. Simulación 12

La doceava simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 900 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 25 ps. Se obtuvieron 20 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 155-160. El conjunto se mantuvo en 20 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de E = -65916,94 kcal/mol.

En las Tablas S105-S108 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 12.

En la Tabla 4.29 se muestra la clasificación de las 20 estructuras obtenidas mediante la Simulación 12 sobre la molécula de α -D-glucosa-¹C₄.

Tabla 4.29. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 12 de α -D-glucosa-¹C₄. La estructura de más baja energía corresponde a un valor de E = -65920,27 kcal/mol. Los valores de energía restantes se listan con respecto a este valor. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	3,33	⁰ S ₂	-	-	9	6,54	¹ S ₃	-	-
2	3,50	⁴ C ₁	GT	r	10	7,19	¹ C ₄	TG	-
3	4,12	B _{2,5}	-	-	11	7,35	¹ S ₃	-	-
4	4,29	⁴ C ₁	GG	-	12	7,54	¹ S ₅	-	-
5	4,53	¹ S ₃	-	-	13	7,96	¹ S ₃	-	-
6	5,46	¹ C ₄	TG	-	14	8,13	⁴ C ₁	GT	-
7	6,28	⁵ S ₁	-	-	15	8,32	⁰ S ₂	-	-
8	6,35	⁴ C ₁	TG	-	16	8,86	¹ S ₅	-	-

Tabla 4.29. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
17	9,35	⁴ C ₁	GG	-	19	10,73	B _{2,5}	-	-
18	10,49	¹ S ₅	-	-	20	11,34	⁴ C ₁	TG	-

En este caso, de las 20 estructuras obtenidas, 6 pertenecen a la conformación ⁴C₁, 2 a la conformación ¹C₄, 2 a la conformación *bote* y 10 a la conformación *skew*. La estructura de más baja energía no coincide con la obtenida por el método de fuerza bruta. De hecho, es la que se encuentra más alejada de todas las generadas por las distintas simulaciones sobre las dos moléculas. Además, no se encontró ninguna coincidencia entre los conjuntos resultantes del método de fuerza bruta y el resultante de esta simulación.

En la Tabla 4.30 se muestra un resumen de los resultados de las 12 simulaciones sobre la molécula de α -D-glucosa-¹C₄.

Tabla 4.30. Resumen de los resultados de las 12 simulaciones sobre la molécula de α -D-glucosa-¹C₄. Los valores de energía corresponden al conformero más estable obtenido y están expresados en kcal/mol. El número total de conformeros distintos obtenidos se representa con la letra N, mientras que las letras B, S y H representan a los conformeros *bote*, *skew* y *half-chair*, respectivamente.

Simulación 1 E = -65920,27 N = 26 ⁴ C ₁ = 26 ¹ C ₄ = 0 B = 0 S = 0 H = 0	Simulación 2 E = -65920,27 N = 8 ⁴ C ₁ = 8 ¹ C ₄ = 0 B = 0 S = 0 H = 0	Simulación 3 E = -65919,97 N = 100 ⁴ C ₁ = 60 ¹ C ₄ = 4 B = 10 S = 23 H = 3	Simulación 4 E = -65920,05 N = 20 ⁴ C ₁ = 16 ¹ C ₄ = 0 B = 1 S = 3 H = 0
Simulación 5 E = -65920,27 N = 84 ⁴ C ₁ = 35 ¹ C ₄ = 6 B = 11 S = 32 H = 0	Simulación 6 E = -65920,27 N = 48 ⁴ C ₁ = 19 ¹ C ₄ = 3 B = 6 S = 19 H = 1	Simulación 7 E = -65919,89 N = 100 ⁴ C ₁ = 47 ¹ C ₄ = 5 B = 9 S = 32 H = 7	Simulación 8 E = -65919,42 N = 20 ⁴ C ₁ = 13 ¹ C ₄ = 0 B = 0 S = 7 H = 0
Simulación 9 E = -65920,27 N = 87 ⁴ C ₁ = 31 ¹ C ₄ = 6 B = 9 S = 41 H = 0	Simulación 10 E = -65920,05 N = 50 ⁴ C ₁ = 13 ¹ C ₄ = 6 B = 9 S = 22 H = 0	Simulación 11 E = -65919,41 N = 100 ⁴ C ₁ = 25 ¹ C ₄ = 8 B = 27 S = 35 H = 5	Simulación 12 E = -65916,94 N = 20 ⁴ C ₁ = 6 ¹ C ₄ = 2 B = 2 S = 10 H = 0

4.2.3. Comparación entre los Resultados Obtenidos por Simulaciones de Dinámica Molecular y el Método de Fuerza Bruta

Lo primero que se observa al analizar los resultados de las 12 simulaciones realizadas sobre la molécula de α -D-glucosa- 4C_1 y sobre la molécula de α -D-glucosa- 1C_4 , es que la estructura de partida no es determinante. En cualquiera de los casos, la mayor parte de las estructuras en conformación silla corresponden a 4C_1 , y se obtienen pocos representantes de 1C_4 . De hecho, en las simulaciones realizadas a menor temperatura (300 K) y con $RT = 10$ ps, la totalidad de los conformeros obtenidos son 4C_1 . Esto era de esperar, ya que para el anómero α de la glucosa, los conformeros 4C_1 son más estables⁶ que los 1C_4 .

En segundo lugar, se encuentra que a medida que aumenta la temperatura de la simulación, los valores de energía se dispersan más. Por ejemplo, para la Simulación 1 de la molécula de α -D-glucosa- 4C_1 , la estructura menos estable obtenida está a 2,17 kcal/mol por encima de la más estable, mientras que en el caso de la Simulación 9 para la misma molécula está a 9,63 kcal/mol por encima de la más estable.

En la Tabla 4.31 se muestra para cada simulación la diferencia entre la estructura más estable y la menos estable encontrada.

Tabla 4.31. Diferencia de energía en kcal/mol entre la estructura más estable y la estructura menos estable encontrada para cada simulación de dinámica molecular realizada sobre las moléculas de α -D-glucosa- 4C_1 y α -D-glucosa- 1C_4 . Con el subíndice indicado en el símbolo ΔE se representa el número de simulación.

	1C_4	4C_1
T=300K	$\Delta E_1 = 5,11$ $\Delta E_2 = 2,13$ $\Delta E_3 = 10,71$ $\Delta E_4 = 5,04$	$\Delta E_1 = 2,17$ $\Delta E_2 = 2,36$ $\Delta E_3 = 9,55$ $\Delta E_4 = 4,75$
T=500K	$\Delta E_5 = 7,15$ $\Delta E_6 = 7,49$ $\Delta E_7 = 13,34$ $\Delta E_8 = 8,25$	$\Delta E_5 = 9,78$ $\Delta E_6 = 7,17$ $\Delta E_7 = 13,51$ $\Delta E_8 = 8,18$
T=900K	$\Delta E_9 = 10,86$ $\Delta E_{10} = 8,00$ $\Delta E_{11} = 12,99$ $\Delta E_{12} = 8,01$	$\Delta E_9 = 9,63$ $\Delta E_{10} = 12,15$ $\Delta E_{11} = 11,64$ $\Delta E_{12} = 9,53$

Como consecuencia de esto, se obtiene mayor cantidad de estructuras en conformaciones de alta energía, como son los casos de los conformeros *bote*, *skew* y *half-chair*, que se hacen presentes en mayor proporción en las simulaciones realizadas a 500 K y 900 K. Además se observa que los conformeros silla encontrados también presentan valores de energía más altos que los resultantes de simulaciones a 300 K.

Por último, se encuentra que en el caso de $T = 300$ K, al realizar la optimización de geometría, el conjunto se reduce ampliamente. Esto ocurre con menor frecuencia a temperaturas más altas.

Si se comparan los resultados obtenidos para simulaciones realizadas con distintos RT se observa que los mejores resultados se obtienen para $RT = 10$ ps. En estos casos se pudo, en general, llegar a la estructura más estable. En los casos de $RT = 5$ ps y $RT = 25$ ps, no solo no se pudo llegar a la estructura más estable, sino que en ningún caso se redujo el conjunto inicial una vez optimizadas las geometrías.

Con respecto a la longitud total de la simulación, se observa que cuanto mayor es ésta, mayor cantidad de conformeros distintos se encuentra. En la mayoría de los casos, el número de estructuras se duplica al duplicar el valor de L. Se concluye entonces que cuanto mayor es la longitud de simulación, más fiel va a ser la representación del espacio conformacional de la molécula.

En conclusión, para el caso de α -D-glucosa, las condiciones óptimas de trabajo son $T = 300$ K, $RT = 10$ ps y $L = 1010,1$ ps.

4.2.4. Aplicación a la Conformación β -D-glucosa- 1C_4

4.2.4.1. Simulación 1

La primera simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 300 K con una longitud de simulación total de 1010,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 1000 ps. Las coordenadas se salvaron cada 10 ps. Se obtuvieron 100 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 161-166. El conjunto se redujo a 63 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de $E = -65919,08$ kcal/mol.

En las Tablas S109-S112 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 1.

En la Tabla 4.32 se muestra la clasificación de las 64 estructuras obtenidas mediante la Simulación 1 sobre la molécula de β -D-glucosa- 1C_4 .

Tabla 4.32. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 1 de β -D-glucosa- 1C_4 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol (correspondiente a un conformero α). La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	1,19	1C_4	GT	r	16	3,02	3S_1	-	-
2	2,14	3S_1	-	-	17	3,07	2S_0	-	-
3	2,25	1C_4	GT	-	18	3,08	3S_1	-	-
4	2,56	2S_0	-	-	19	3,10	$B_{0,3}$	-	-
5	2,58	2S_0	-	-	20	3,13	3S_1	-	-
6	2,63	1C_4	GT	-	21	3,13	1C_4	GG	-
7	2,64	$B_{0,3}$	-	-	22	3,14	2S_0	-	-
8	2,70	$B_{0,3}$	-	-	23	3,15	$B_{0,3}$	-	-
9	2,72	3S_1	-	-	24	3,20	$B_{0,3}$	-	-
10	2,75	3S_1	-	-	25	3,21	$B_{0,3}$	-	-
11	2,78	3S_1	-	-	26	3,23	3S_1	-	-
12	2,79	$B_{0,3}$	-	-	27	3,23	$B_{0,3}$	-	-
13	2,88	3S_1	-	-	28	3,23	$B_{0,3}$	-	-
14	2,91	$B_{0,3}$	-	-	29	3,23	2S_0	-	-
15	2,99	$B_{0,3}$	-	-	30	3,24	1C_4	GT	-

Tabla 4.32. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
31	3,25	² S ₀	-	-	48	3,55	¹ S ₅	-	-
32	3,25	B _{0,3}	-	-	49	3,57	³ S ₁	-	-
33	3,27	^{0,3} B	-	-	50	3,60	³ S ₁	-	-
34	3,29	B _{0,3}	-	-	51	3,65	^{0,3} B	-	-
35	3,29	B _{0,3}	-	-	52	3,66	^{0,3} B	-	-
36	3,30	³ S ₁	-	-	53	3,79	⁴ C ₁	GT	-
37	3,34	³ S ₁	-	-	54	3,95	³ S ₁	-	-
38	3,34	B _{0,3}	-	-	55	4,00	³ S ₁	-	-
39	3,34	³ S ₁	-	-	56	4,11	^{0,3} B	-	-
40	3,38	³ S ₁	-	-	57	4,29	² S ₀	-	-
41	3,39	³ S ₁	-	-	58	4,45	B _{2,5}	-	-
42	3,39	B _{0,3}	-	-	59	4,50	^{2,5} B	-	-
43	3,43	³ S ₁	-	-	60	4,80	⁰ S ₂	-	-
44	3,47	³ S ₁	-	-	61	4,98	¹ S ₅	-	-
45	3,53	³ S ₁	-	-	62	5,23	B _{0,3}	-	-
46	3,54	B _{0,3}	-	-	63	5,47	B _{0,3}	-	-
47	3,54	³ S ₁	-	-					

En este caso se observa que la estructura de más baja energía obtenida en la simulación no sólo no coincide con la más estable del conjunto de fuerza bruta, sino que es 0,31 kcal/mol más estable. De las 63 estructuras obtenidas, 5 de ellas pertenecen a la conformación ¹C₄, 1 a la conformación ⁴C₁, 25 a la conformación bote y 32 a la conformación skew. Entre las estructuras silla se encontró que 4 de los 5 confórmeros ¹C₄ coinciden con el conjunto obtenido por fuerza bruta, así como el único confórmero ⁴C₁.

4.2.4.2. Simulación 2

La segunda simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 300 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 10 ps. Se obtuvieron 50 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 167-172. El conjunto se redujo en 37 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de E = -65919,08 kcal/mol.

En las Tablas S113-S116 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 2.

En la Tabla 4.33 se muestra la clasificación de las 37 estructuras obtenidas mediante la Simulación 2 sobre la molécula de β-D-glucosa-¹C₄.

Tabla 4.33. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 2 de β -D-glucosa- 1C_4 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol (correspondiente a un confórmero α). La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	1,19	1C_4	GT	r	20	3,33	$^{0,3}B$	-	-
2	1,49	1C_4	GT	r	21	3,33	$B_{0,3}$	-	-
3	2,00	1C_4	GT	-	22	3,36	3S_1	-	-
4	2,24	1C_4	GT	-	23	3,39	$B_{0,3}$	-	-
5	2,55	2S_0	-	-	24	3,43	$B_{0,3}$	-	-
6	2,67	2S_0	-	-	25	3,43	$^{0,3}B$	-	-
7	2,73	$B_{0,3}$	-	-	26	3,46	2S_0	-	-
8	2,75	$B_{0,3}$	-	-	27	3,46	3S_1	-	-
9	2,84	1C_4	GT	-	28	3,58	$^{0,3}B$	-	-
10	2,95	$B_{0,3}$	-	-	29	3,59	$^{0,3}B$	-	-
11	3,02	$B_{0,3}$	-	-	30	3,60	3S_1	-	-
12	3,24	$B_{0,3}$	-	-	31	3,64	2S_0	-	-
13	3,25	$^{0,3}B$	-	-	32	3,64	3S_1	-	-
14	3,26	$^{0,3}B$	-	-	33	3,68	3S_1	-	-
15	3,27	$^{0,3}B$	-	-	34	3,71	$B_{0,3}$	-	-
16	3,28	$^{0,3}B$	-	-	35	3,82	0S_2	-	-
17	3,29	3S_1	-	-	36	4,00	$^{0,3}B$	-	-
18	3,31	$B_{0,3}$	-	-	37	4,07	2S_0	-	-
19	3,31	3S_1	-	-					

En esta simulación se repitió la situación encontrada en la Simulación 1 en la que la estructura más estable tiene menor energía que la encontrada con el método de fuerza bruta. Del total de 37 moléculas obtenidas, 5 pertenecen a la conformación 1C_4 , de las cuales 4 se repiten en el conjunto de fuerza bruta, 19 en conformación bote y 13 en conformación *skew*.

4.2.4.3. Simulación 3

La primera simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 300 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 5 ps. Se obtuvieron 100 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 173-178. El conjunto se mantuvo en 100 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de $E = -65917,22$ kcal/mol.

En las Tablas S117-S120 siguientes se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 3.

En la Tabla 4.34 se muestra la clasificación de las 100 estructuras obtenidas mediante la Simulación 3 sobre la molécula de β -D-glucosa- 1C_4 .

Tabla 4.34. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 3 de β -D-glucosa- 1C_4 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol (correspondiente a un conformero α). La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	3,05	4C_1	TG	r	44	5,13	4C_1	GT	-
2	3,20	4C_1	TG	r	45	5,15	$B_{2,5}$	-	-
3	3,27	$B_{0,3}$	-	-	46	5,22	1S_3	-	-
4	3,50	3S_1	-	-	47	5,25	3S_1	-	-
5	3,53	1C_4	GT	-	48	5,26	$^{2,5}B$	-	-
6	3,53	2S_0	-	-	49	5,43	0S_2	-	-
7	3,54	3S_1	-	-	50	5,52	$^{1,4}B$	-	-
8	3,57	3S_1	-	-	51	5,54	3S_1	-	-
9	3,63	3S_1	-	-	52	5,60	4C_1	GG	r
10	3,64	1S_5	-	-	53	5,61	3S_1	-	-
11	3,82	3S_1	-	-	54	5,61	$^{1,4}B$	-	-
12	3,86	3S_1	-	-	55	5,66	4C_1	GT	-
13	3,89	4C_1	TG	r	56	5,68	4C_1	TG	r
14	3,96	3S_1	-	-	57	5,75	$B_{0,3}$	-	-
15	4,07	4C_1	GT	-	58	5,94	$^{0,3}B$	-	-
16	4,08	4C_1	GG	r	59	5,97	$B_{2,5}$	-	-
17	4,10	$^{1,4}B$	-	-	60	6,00	4H_5	-	-
18	4,14	3S_1	-	-	61	6,00	1S_5	-	-
19	4,18	4C_1	TG	r	62	6,07	2S_0	-	-
20	4,20	$^{1,4}B$	-	-	63	6,07	4C_1	GT	-
21	4,25	4C_1	GT	-	64	6,20	$B_{2,5}$	-	-
22	4,26	4C_1	GT	r	65	6,29	2S_0	-	-
23	4,32	3S_1	-	-	66	6,34	4C_1	TG	-
24	4,33	3S_1	-	-	67	6,36	3S_1	-	-
25	4,38	4C_1	GT	-	68	6,38	4C_1	GG	-
26	4,41	3S_1	-	-	69	6,38	2S_0	-	-
27	4,47	3S_1	-	-	70	6,43	3S_1	-	-
28	4,52	1C_4	GG	-	71	6,46	3S_1	-	-
29	4,54	3S_1	-	-	72	6,60	3S_1	-	-
30	4,58	1C_4	GT	-	73	6,75	$B_{2,5}$	-	-
31	4,59	3S_1	-	-	74	6,77	$B_{2,5}$	-	-
32	4,62	3S_1	-	-	75	6,77	2S_0	-	-
33	4,63	3S_1	-	-	76	6,79	5H_0	-	-
34	4,64	1C_4	GT	-	77	6,99	4C_1	GG	-
35	4,65	4C_1	GG	-	78	7,03	1C_4	GG	-
36	4,71	0S_2	-	-	79	7,15	1S_5	-	-
37	4,79	3S_1	-	-	80	7,36	1H_2	-	-
38	4,86	4C_1	TG	r	81	7,40	4C_1	GG	-
39	4,95	3S_1	-	-	82	7,43	1H_0	-	-
40	4,99	1C_4	GT	-	83	7,44	4C_1	TG	-
41	5,01	$^{1,4}B$	-	-	84	7,68	4C_1	TG	-
42	5,11	$B_{0,3}$	-	-	85	7,89	2S_0	-	-
43	5,11	$B_{0,3}$	-	-	86	7,91	$^{0,3}B$	-	-

Tabla 4.34. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
87	7,93	³ S ₁	-	-	94	8,59	⁵ S ₁	-	-
88	8,13	⁴ C ₁	TG	-	95	8,67	⁴ C ₁	TG	-
89	8,19	B _{1,4}	-	-	96	8,77	B _{2,5}	-	-
90	8,20	³ S ₁	-	-	97	8,79	⁴ C ₁	TG	-
91	8,23	⁴ C ₁	GT	-	98	9,25	B _{0,3}	-	-
92	8,23	B _{0,3}	-	-	99	9,38	³ S ₁	-	-
93	8,46	⁴ C ₁	GT	r	100	9,39	⁴ C ₁	TG	-

En este caso la estructura más estable obtenida pertenece a la conformación ⁴C₁ y coincide con la más estable encontrada para este conformero mediante el método de fuerza bruta. Este no es el caso de la conformación ¹C₄, ya que no solo no se encuentra la estructura más estable, sino que ninguna de las 6 moléculas obtenidas al conjunto de fuerza bruta. Para el caso del conformero ⁴C₁ se encuentran 8 coincidencias de un total de 28, incluyendo la más estable. El resto de las estructuras se reparte de la siguiente manera: 21 en conformación *bote*, 41 en conformación *skew* y 4 en conformación *half-chair*.

4.2.4.4. Simulación 4

La primera simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 300 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 25 ps. Se obtuvieron 20 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 179-184. El conjunto se mantuvo en 20 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de E = -65918,93 kcal/mol.

En las Tablas S121-S124 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 4.

En la Tabla 4.35 se muestra la clasificación de las 20 estructuras obtenidas mediante la Simulación 4 sobre la molécula de β -D-glucosa-¹C₄.

Tabla 4.35. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 4 de β -D-glucosa-¹C₄. La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es E = -65920,27 kcal/mol (correspondiente a un conformero α). La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	1,34	¹ C ₄	GT	r	6	3,04	⁴ C ₁	TG	r
2	2,20	¹ C ₄	GT	r	7	3,35	B _{0,3}	-	-
3	2,57	¹ C ₄	GT	-	8	3,49	⁴ C ₁	GG	r
4	2,69	⁴ C ₁	GT	-	9	3,53	B _{0,3}	-	-
5	2,70	¹ C ₄	GT	-	10	3,83	³ S ₁	-	-

Tabla 4.35. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
11	3,84	B _{0,3}	-	-	16	5,02	⁵ S ₁	-	-
12	3,85	³ S ₁	-	-	17	5,47	³ S ₁	-	-
13	4,14	¹ C ₄	GT	-	18	5,86	² S ₀	-	-
14	4,22	^{0,3} B	-	-	19	5,86	² S ₀	-	-
15	4,41	³ S ₁	-	-	20	6,18	³ S ₁	-	-

De las 20 estructuras obtenidas, 4 pertenecen a la conformación ⁴C₁, 5 a la conformación ¹C₄, 4 a la conformación bote y 8 a la conformación *skew*. La estructura más estable obtenida es 0,15 kcal/mol más estable que la encontrada por el método de fuerza bruta, pero en las dos primeras simulaciones se encontró una estructura con energía más baja aún. En total existen tres coincidencias con los conjuntos obtenidos por fuerza bruta, 2 para el confórmero ¹C₄ y 1 para el confórmero ⁴C₁.

4.2.4.5. Simulación 5

La primera simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 500 K con una longitud de simulación total de 1010,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 1000 ps. Las coordenadas se salvaron cada 10 ps. Se obtuvieron 100 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 185-190. El conjunto se redujo en 86 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de E = -65918,77 kcal/mol.

En las Tablas S125-S128 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 5.

En la Tabla 4.36 se muestra la clasificación de las 86 estructuras obtenidas mediante la Simulación 5 sobre la molécula de β -D-glucosa-¹C₄.

Tabla 4.36. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 5 de β -D-glucosa-¹C₄. La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es E = -65920,27 kcal/mol (correspondiente a un confórmero α). La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	1,50	¹ C ₄	GT	r	9	3,02	B _{0,3}	-	-
2	1,78	¹ C ₄	GT	r	10	3,04	⁴ C ₁	GT	-
3	2,11	⁴ C ₁	GT	-	11	3,09	B _{0,3}	-	-
4	2,21	⁴ C ₁	TG	r	12	3,13	¹ S ₅	-	-
5	2,56	² S ₀	-	-	13	3,20	⁴ C ₁	TG	r
6	2,62	⁴ C ₁	GG	r	14	3,23	B _{0,3}	-	-
7	2,89	⁴ C ₁	GT	-	15	3,24	² S ₀	-	-
8	2,99	¹ C ₄	TG	-	16	3,25	¹ S ₅	-	-

Tabla 4.36. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
17	3,27	¹ C ₄	TG	r	52	4,77	B _{0,3}	-	-
18	3,33	¹ C ₄	GT	-	53	4,77	⁴ C ₁	TG	-
19	3,34	³ S ₁	-	-	54	4,82	¹ C ₄	GT	-
20	3,34	³ S ₁	-	-	55	4,82	³ S ₁	-	-
21	3,36	³ S ₁	-	-	56	4,82	¹ C ₄	GG	-
22	3,39	³ S ₁	-	-	57	4,86	⁴ C ₁	GT	r
23	3,40	B _{0,3}	-	-	58	4,86	³ S ₁	-	-
24	3,41	⁴ C ₁	GT	-	59	4,98	B _{2,5}	-	-
25	3,44	³ S ₁	-	-	60	5,01	⁴ C ₁	GT	-
26	3,46	⁴ C ₁	GG	-	61	5,03	⁰ S ₂	-	-
27	3,51	B _{0,3}	-	-	62	5,21	⁴ C ₁	GG	-
28	3,53	⁴ C ₁	GG	r	63	5,22	⁴ C ₁	TG	-
29	3,54	³ S ₁	-	-	64	5,43	² S ₀	-	-
30	3,60	³ S ₁	-	-	65	5,45	³ S ₁	-	-
31	3,72	³ S ₁	-	-	66	5,48	⁰ S ₂	-	-
32	3,78	³ S ₁	-	-	67	5,61	³ S ₁	-	-
33	3,79	¹ S ₅	-	-	68	5,68	³ S ₁	-	-
34	3,86	² S ₀	-	-	69	5,69	³ S ₁	-	-
35	3,87	³ S ₁	-	-	70	5,74	³ S ₁	-	-
36	3,88	⁴ C ₁	GT	r	71	5,76	⁰ S ₂	-	-
37	3,89	⁴ C ₁	GT	-	72	5,76	⁵ H ₀	-	-
38	3,90	³ S ₁	-	-	73	5,80	^{0,3} B	-	-
39	3,92	B _{0,3}	-	-	74	5,80	² S ₀	-	-
40	3,96	⁰ S ₂	-	-	75	5,85	^{0,3} B	-	-
41	3,97	^{0,3} B	-	-	76	6,00	⁴ C ₁	GT	-
42	4,13	^{1,4} B	-	-	77	6,06	⁴ C ₁	GT	-
43	4,14	^{0,3} B	-	-	78	6,14	^{0,3} B	-	-
44	4,22	⁴ C ₁	GT	-	79	6,26	^{2,5} B	-	-
45	4,23	³ S ₁	-	-	80	6,72	¹ C ₄	TG	-
46	4,31	⁰ S ₂	-	-	81	7,03	⁴ C ₁	GT	-
47	4,36	⁰ S ₂	-	-	82	7,32	¹ S ₅	-	-
48	4,44	³ S ₁	-	-	83	8,01	⁴ C ₁	TG	-
49	4,60	^{1,4} B	-	-	84	8,46	^{0,3} B	-	-
50	4,62	⁴ C ₁	GT	-	85	8,98	⁴ C ₁	TG	-
51	4,66	³ S ₁	-	-	86	9,04	B _{2,5}	-	-

En este caso la estructura más estable coincide con la encontrada por el método de fuerza bruta para el conformero ¹C₄, así como otras 3 estructuras del total de 8 encontradas. Por supuesto, existen estructuras de más baja energía encontradas en simulaciones anteriores. Para el caso del conformero ⁴C₁ se encontraron 23 estructuras, de las cuales 7 coinciden con el conjunto de fuerza bruta, entre ellas la más estable, aunque en esta simulación existe una con energía 0,10 kcal/mol menor. El resto de las 86 moléculas se reparten de la siguiente manera: 18 en conformación *bote*, 36 en conformación *skew* y 1 en conformación *half-chair*.

4.2.4.6. Simulación 6

La primera simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 500 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 10 ps. Se obtuvieron 50 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 191-196. El conjunto se redujo en 50 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de $E = -65919,08$ kcal/mol.

En las Tablas S129-S132 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 6.

En la Tabla 4.37 se muestra la clasificación de las 50 estructuras obtenidas mediante la Simulación 6 sobre la molécula de β -D-glucosa- 1C_4 .

Tabla 4.37. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 6 de β -D-glucosa- 1C_4 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol (correspondiente a un conformero α). La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	1,19	1C_4	GT	r	26	3,87	$^{0,3}B$	-	-
2	2,11	4C_1	GT	-	27	3,89	3S_1	-	-
3	2,14	3S_1	-	-	28	3,93	$B_{0,3}$	-	-
4	2,21	4C_1	TG	r	29	4,04	$B_{0,3}$	-	-
5	2,62	1C_4	GT	-	30	4,22	4C_1	GT	r
6	2,62	2S_0	-	-	31	4,32	2S_0	-	-
7	3,00	1C_4	GG	-	32	4,34	2S_0	-	-
8	3,05	3S_1	-	-	33	4,49	0S_2	-	-
9	3,07	2S_0	-	-	34	4,49	$^{2,5}B$	-	-
10	3,30	$^{2,5}B$	-	-	35	4,52	2S_0	-	-
11	3,32	3S_1	-	-	36	4,56	3S_1	-	-
12	3,35	3S_1	-	-	37	4,60	3S_1	-	-
13	3,38	3S_1	-	-	38	4,67	4C_1	GG	-
14	3,41	1C_4	TG	-	39	4,89	3S_1	-	-
15	3,42	3S_1	-	-	40	4,96	3S_1	-	-
16	3,56	1S_5	-	-	41	5,05	2S_0	-	-
17	3,57	2S_0	-	-	42	5,21	2S_0	-	-
18	3,59	0S_2	-	-	43	5,40	2S_0	-	-
19	3,62	3S_1	-	-	44	5,55	3S_1	-	-
20	3,63	4C_1	GT	-	45	5,63	0S_2	-	-
21	3,64	1C_4	TG	r	46	5,67	3S_1	-	-
22	3,65	3S_1	-	-	47	5,88	4C_1	TG	-
23	3,72	$B_{0,3}$	-	-	48	6,05	3S_1	-	-
24	3,75	3S_1	-	-	49	6,19	1S_5	-	-
25	3,82	0S_2	-	-	50	6,61	4C_1	GT	-

Del total de 50 estructuras, se encontraron 7 en conformación 4C_1 , 5 en conformación 1C_4 , 6 en conformación *bote* y 32 en conformación *skew*. Al comparar los resultados con los obtenidos por el método de fuerza bruta se encuentran 2 coincidencias para el confórmero 4C_1 y 3 para el confórmero 1C_4 . Con respecto a las estructuras más estables, en ambos casos se encontraron estructuras más estables que en el conjunto de fuerza bruta.

4.2.4.7. Simulación 7

La primera simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 500 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 5 ps. Se obtuvieron 100 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 197-202. El conjunto se mantuvo en 100 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de $E = -65917,65$ kcal/mol.

En las Tablas S133-S136 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 7.

En la Tabla 4.38 se muestra la clasificación de las 100 estructuras obtenidas mediante la Simulación 7 sobre la molécula de β -D-glucosa- 1C_4 .

Tabla 4.38. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 7 de β -D-glucosa- 1C_4 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol (correspondiente a un confórmero α). La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	2,62	3S_1	-	-	20	4,86	0S_2	-	-
2	2,92	3S_1	-	-	21	4,91	1C_4	TG	-
3	2,95	4C_1	TG	r	22	4,92	3S_1	-	-
4	3,48	2S_0	-	-	23	4,92	$B_{0,3}$	-	-
5	3,53	3S_1	-	-	24	5,00	3S_1	-	-
6	3,54	4C_1	TG	r	25	5,04	3S_1	-	-
7	3,64	4C_1	GT	-	26	5,07	2S_0	-	-
8	3,69	4C_1	GT	-	27	5,07	4C_1	GG	r
9	3,93	4C_1	GT	-	28	5,11	4C_1	TG	r
10	4,10	1S_3	-	-	29	5,18	${}^{0,3}B$	-	-
11	4,23	${}^{0,3}B$	-	-	30	5,18	4C_1	GT	-
12	4,30	2S_0	-	-	31	5,23	3S_1	-	-
13	4,37	3S_1	-	-	32	5,32	3S_1	-	-
14	4,57	0S_2	-	-	33	5,42	4C_1	GT	-
15	4,59	1S_5	-	-	34	5,54	1S_3	-	-
16	4,61	3S_1	-	-	35	5,58	${}^{1,4}B$	-	-
17	4,68	$B_{0,3}$	-	-	36	5,59	$B_{2,5}$	-	-
18	4,78	3S_1	-	-	37	5,61	1S_3	-	-
19	4,79	3S_1	-	-	38	5,75	1S_5	-	-

Tabla 4.38. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
39	5,82	⁴ C ₁	GT	r	70	7,36	⁴ C ₁	TG	-
40	5,84	¹ S ₃	-	-	71	7,43	¹ S ₅	-	-
41	5,90	⁴ C ₁	GT	-	72	7,52	² S ₀	-	-
42	5,94	¹ S ₃	-	-	73	7,55	B _{2,5}	-	-
43	5,98	⁴ C ₁	GG	r	74	7,71	³ S ₁	-	-
44	6,01	^{1,4} B	-	-	75	7,82	⁴ C ₁	GT	-
45	6,02	^{2,5} B	-	-	76	7,86	B _{0,3}	-	-
46	6,14	⁴ C ₁	GG	-	77	7,89	³ S ₁	-	-
47	6,27	¹ H ₂	-	-	78	7,99	⁵ H ₀	-	-
48	6,32	³ S ₁	-	-	79	8,07	⁴ C ₁	GG	-
49	6,33	¹ S ₅	-	-	80	8,07	¹ C ₄	TG	-
50	6,46	³ S ₁	-	-	81	8,12	³ S ₁	-	-
51	6,52	³ S ₁	-	-	82	8,17	³ S ₁	-	-
52	6,57	³ S ₁	-	-	83	8,29	³ S ₁	-	-
53	6,63	³ S ₁	-	-	84	8,38	¹ S ₅	-	-
54	6,63	⁰ S ₂	-	-	85	8,46	³ S ₁	-	-
55	6,67	^{1,4} B	-	-	86	8,64	⁴ C ₁	GT	-
56	6,68	² S ₀	-	-	87	8,73	³ S ₁	-	-
57	6,70	³ S ₁	-	-	88	8,80	⁵ H ₀	-	-
58	6,72	^{0,3} B	-	-	89	8,97	¹ S ₅	-	-
59	6,75	⁰ S ₂	-	-	90	8,99	¹ S ₃	-	-
60	6,79	B _{2,5}	-	-	91	9,02	¹ S ₅	-	-
61	6,80	¹ S ₃	-	-	92	9,06	⁰ S ₂	-	-
62	6,86	³ S ₁	-	-	93	9,20	¹ S ₅	-	-
63	6,89	¹ S ₅	-	-	94	9,89	⁵ S ₁	-	-
64	6,96	⁰ S ₂	-	-	95	9,91	⁴ C ₁	GT	-
65	6,98	⁴ C ₁	GT	-	96	9,93	¹ S ₅	-	-
66	7,04	¹ C ₄	TG	r	97	10,60	^{1,4} B	-	-
67	7,07	⁴ C ₁	TG	-	98	11,03	⁰ H ₁	-	-
68	7,10	¹ C ₄	TG	-	99	12,52	⁵ S ₁	-	-
69	7,18	B _{2,5}	-	-	100	13,98	¹ S ₅	-	-

En este caso no hubo coincidencias respecto a las estructuras más estables. Del total de 100 moléculas, 20 se encuentran en conformación ⁴C₁, 4 en conformación ¹C₄, 15 en conformación bote, 57 en conformación *skew* y 4 en conformación *half-chair*. Al comparar los resultados con los obtenidos por el método de fuerza bruta, se encontraron dos coincidencias para ¹C₄ y una para ⁴C₁.

4.2.4.8. Simulación 8

La primera simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 500 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 25 ps. Se obtuvieron 20 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 203-208. El conjunto se

mantuvo en 20 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de $E = -65916,79$ kcal/mol.

En las Tablas S137-S140 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 8.

En la Tabla 4.39 se muestra la clasificación de las 20 estructuras obtenidas mediante la Simulación 8 sobre la molécula de β -D-glucosa- 1C_4 .

Tabla 4.39. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 8 de β -D-glucosa- 1C_4 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol (correspondiente a un conformero α). La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	3,48	4C_1	GG	r	11	6,47	1S_3	-	-
2	3,90	3S_1	-	-	12	6,47	0S_2	-	-
3	4,14	2S_0	-	-	13	6,90	$B_{1,4}$	-	-
4	5,45	1C_4	TG	-	14	6,92	4C_1	GG	-
5	5,73	4C_1	GG	-	15	7,42	3S_1	-	-
6	5,78	3S_1	-	-	16	8,01	1C_4	GT	-
7	5,81	3S_1	-	-	17	8,43	4C_1	GG	-
8	5,82	3S_1	-	-	18	8,57	2S_0	-	-
9	5,93	1S_5	-	-	19	8,67	$B_{2,5}$	-	-
10	6,07	3S_1	-	-	20	9,25	3S_1	-	-

Del total de 20 estructuras se encontraron 4 en conformación 4C_1 , 2 en conformación 1C_4 , 2 en conformación bote y 12 en conformación *skew*. No hubo ninguna coincidencia con el conjunto obtenido por el método de fuerza bruta.

4.2.4.9. Simulación 9

La primera simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 900 K con una longitud de simulación total de 1010,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 1000 ps. Las coordenadas se salvaron cada 10 ps. Se obtuvieron 100 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. El conjunto se redujo en 92 estructuras. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 209-214. La estructura más estable presentó un valor de energía de $E = -65919,08$ kcal/mol.

En las Tablas S141-S144 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 9.

En la Tabla 4.40 se muestra la clasificación de las 92 estructuras obtenidas mediante la Simulación 9 sobre la molécula de β -D-glucosa- 1C_4 .

Tabla 4.40. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 9 de β -D-glucosa- 1C_4 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol (correspondiente a un conformero α). La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	1,19	1C_4	GT	r	44	4,72	4C_1	GG	-
2	1,79	1C_4	GT	-	45	4,75	4C_1	TG	-
3	1,79	1C_4	GT	r	46	4,76	1S_5	-	-
4	2,11	4C_1	GT	-	47	4,79	3S_1	-	-
5	2,12	4C_1	GT	-	48	4,82	1C_4	TG	-
6	2,55	2S_0	-	-	49	4,89	1C_4	TG	r
7	2,62	4C_1	GG	r	50	4,95	3S_1	-	-
8	2,75	3S_1	-	-	51	4,95	1S_5	-	-
9	2,93	1C_4	GT	-	52	5,07	4C_1	TG	-
10	3,05	$B_{0,3}$	-	-	53	5,11	4C_1	TG	-
11	3,22	$B_{0,3}$	-	-	54	5,12	1S_5	-	-
12	3,25	$B_{0,3}$	-	-	55	5,18	3S_1	-	-
13	3,27	$B_{0,3}$	-	-	56	5,21	$B_{0,3}$	-	-
14	3,40	4C_1	GT	-	57	5,22	3S_1	-	-
15	3,42	3S_1	-	-	58	5,23	5S_1	-	-
16	3,42	3S_1	-	-	59	5,25	3S_1	-	-
17	3,44	3S_1	-	-	60	5,31	$B_{0,3}$	-	-
18	3,47	1S_3	-	-	61	5,32	4C_1	GT	-
19	3,53	3S_1	-	-	62	5,39	3S_1	-	-
20	3,62	3S_1	-	-	63	5,42	$B_{0,3}$	-	-
21	3,63	1S_5	-	-	64	5,45	0S_2	-	-
22	3,64	1C_4	TG	-	65	5,46	1S_5	-	-
23	3,64	3S_1	-	-	66	5,50	0S_2	-	-
24	3,76	3S_1	-	-	67	5,54	1C_4	GG	-
25	3,80	1S_5	-	-	68	5,54	1S_5	-	-
26	3,82	4C_1	GT	r	69	5,59	4C_1	GG	-
27	3,84	3S_1	-	-	70	5,63	$B_{2,5}$	-	-
28	3,88	4C_1	GT	r	71	5,82	4C_1	GG	-
29	4,05	1S_3	-	-	72	5,83	2S_0	-	-
30	4,12	$B_{0,3}$	-	-	73	5,91	1S_5	-	-
31	4,13	$^{1,4}B$	-	-	74	6,03	1C_4	GT	-
32	4,19	4C_1	TG	r	75	6,07	0S_2	-	-
33	4,23	4C_1	GT	-	76	6,32	1S_5	-	-
34	4,27	0S_2	-	-	77	6,54	$B_{0,3}$	-	-
35	4,36	0S_2	-	-	78	6,64	3S_1	-	-
36	4,39	4C_1	TG	r	79	6,75	1S_3	-	-
37	4,39	3S_1	-	-	80	6,76	1S_5	-	-
38	4,43	$^{2,5}B$	-	-	81	6,86	2S_0	-	-
39	4,48	4C_1	GG	-	82	6,98	5S_1	-	-
40	4,52	$^{2,5}B$	-	-	83	7,00	5S_1	-	-
41	4,64	3S_1	-	-	84	7,02	5S_1	-	-
42	4,64	4C_1	GT	-	85	7,25	3S_1	-	-
43	4,67	3S_1	-	-	86	7,43	2S_0	-	-

Tabla 4.40. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
87	7,57	¹ S ₅	-	-	90	8,56	³ S ₁	-	-
88	7,65	^{1,4} B	-	-	91	8,59	³ S ₁	-	-
89	7,89	⁴ C ₁	GG	-	92	10,04	⁵ S ₁	-	-

Del total de 92 estructuras se encontraron 19 en conformación ⁴C₁, 9 en conformación ¹C₄, 14 en conformación bote y 50 en conformación skew. En esta simulación también se encontró la estructura 0,31 kcal/mol más estable que la encontrada por el método de fuerza bruta. Con respecto al resto de las estructuras se observaron 10 coincidencias entre los tres conjuntos, 5 para cada conformero silla.

4.2.4.10. Simulación 10

La primera simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 900 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 10 ps. Se obtuvieron 50 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 215-220. El conjunto se mantuvo en 50 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de E = -65918,13 kcal/mol.

En las Tablas S145-S148 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 10.

En la Tabla 4.41 se muestra la clasificación de las 50 estructuras obtenidas mediante la Simulación 10 sobre la molécula de β -D-glucosa-¹C₄.

Tabla 4.41. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 10 de β -D-glucosa-¹C₄. La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es E = -65920,27 kcal/mol (correspondiente a un conformero α). La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	2,14	¹ C ₄	GT	r	12	5,39	³ S ₁	-	-
2	2,58	³ S ₁	-	-	13	5,68	³ S ₁	-	-
3	4,29	⁴ C ₁	GT	-	14	5,74	¹ S ₅	-	-
4	4,44	⁴ C ₁	GG	r	15	5,80	^{0,3} B	-	-
5	4,62	³ S ₁	-	-	16	5,82	¹ C ₄	TG	-
6	4,72	⁴ C ₁	GG	r	17	5,88	³ S ₁	-	-
7	4,72	⁴ C ₁	GT	r	18	5,93	³ S ₁	-	-
8	5,19	² S ₀	-	-	19	6,22	⁰ S ₂	-	-
9	5,27	^B _{0,3}	-	-	20	6,38	⁴ C ₁	GG	-
10	5,27	³ S ₁	-	-	21	6,39	¹ S ₅	-	-
11	5,29	⁴ C ₁	TG	r	22	6,57	^{0,3} B	-	-

Tabla 4.41. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
23	6,69	³ S ₁	-	-	37	7,84	⁴ C ₁	GT	-
24	6,72	B _{2,5}	-	-	38	7,96	³ S ₁	-	-
25	6,89	B _{0,3}	-	-	39	7,97	¹ C ₄	TG	-
26	7,09	⁴ C ₁	TG	-	40	8,17	⁰ S ₂	-	-
27	7,32	B _{0,3}	-	-	41	8,40	² S ₀	-	-
28	7,43	² S ₀	-	-	42	8,77	¹ S ₅	-	-
29	7,56	² S ₀	-	-	43	9,30	^{0,3} B	-	-
30	7,62	B ₂₅	-	-	44	9,43	¹ S ₅	-	-
31	7,64	B _{0,3}	-	-	45	9,68	B _{0,3}	-	-
32	7,66	^{2,5} B	-	-	46	10,08	³ S ₁	-	-
33	7,67	⁴ C ₁	TG	-	47	10,72	B _{2,5}	-	-
34	7,68	¹ C ₄	TG	-	48	10,74	B _{1,4}	-	-
35	7,68	² S ₀	-	-	49	11,50	B _{1,4}	-	-
36	7,83	B _{0,3}	-	-	50	11,91	⁴ C ₁	GG	-

En este caso se encontraron 10 estructuras en conformación ⁴C₁, 4 en conformación ¹C₄, 15 en conformación bote y 21 en conformación *skew*. Para el caso del conformero ¹C₄ no se encontró ninguna coincidencia con el conjunto obtenido por fuerza bruta, mientras que para el caso de ⁴C₁ fueron solamente dos, y ninguna de ellas corresponde a la más estable de ese conjunto.

4.2.4.11. Simulación 11

La primera simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 900 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 5 ps. Se obtuvieron 100 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 221-226. El conjunto se mantuvo en 100 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de $E = -65917,38$ kcal/mol.

En las Tablas S149-S152 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 11.

En la Tabla 4.42 se muestra la clasificación de las 100 estructuras obtenidas mediante la Simulación 11 sobre la molécula de β -D-glucosa-¹C₄.

Tabla 4.42. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 11 de β -D-glucosa- 1C_4 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol (correspondiente a un conformero α). La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	2,89	4C_1	GT	-	44	6,72	1S_5	-	-
2	3,53	4C_1	GT	-	45	6,74	$B_{2,5}$	-	-
3	3,72	1C_4	TG	r	46	6,79	$B_{1,4}$	-	-
4	3,83	4C_1	TG	r	47	6,87	3S_1	-	-
5	3,96	3S_1	-	-	48	7,03	1S_5	-	-
6	4,22	5H_0	-	-	49	7,05	3S_1	-	-
7	4,22	3S_1	-	-	50	7,10	$^{1,4}B$	-	-
8	4,26	4C_1	GT	r	51	7,13	1C_4	GT	-
9	4,47	3S_1	-	-	52	7,13	$B_{2,5}$	-	-
10	4,50	3S_1	-	-	53	7,22	1H_2	-	-
11	4,59	$^{1,4}B$	-	-	54	7,29	4C_1	TG	-
12	4,61	0S_2	-	-	55	7,30	4C_1	GT	-
13	4,86	2S_0	-	-	56	7,42	0S_2	-	-
14	4,97	3S_1	-	-	57	7,45	3S_1	-	-
15	5,00	$B_{0,3}$	-	-	58	7,57	3S_1	-	-
16	5,01	$B_{0,3}$	-	-	59	7,60	0S_2	-	-
17	5,12	3S_1	-	-	60	7,60	0S_2	-	-
18	5,14	4C_1	GG	-	61	7,60	3S_1	-	-
19	5,33	1S_5	-	-	62	7,70	3S_1	-	-
20	5,41	4C_1	TG	r	63	7,75	$B_{0,3}$	-	-
21	5,43	1C_4	GG	-	64	7,79	1S_5	-	-
22	5,45	4C_1	TG	r	65	7,82	3S_1	-	-
23	5,47	4C_1	GT	-	66	7,97	3S_1	-	-
24	5,55	2S_0	-	-	67	8,02	0S_2	-	-
25	5,55	3S_1	-	-	68	8,29	2S_0	-	-
26	5,67	1C_4	GT	-	69	8,31	$^{2,5}B$	-	-
27	5,68	$B_{0,3}$	-	-	70	8,32	5H_0	-	-
28	5,73	0S_2	-	-	71	8,33	5H_0	-	-
29	5,75	4C_1	GG	r	72	8,34	0S_2	-	-
30	5,79	1S_5	-	-	73	8,36	$B_{0,3}$	-	-
31	5,97	4C_1	GT	-	74	8,46	2S_0	-	-
32	5,99	4C_1	GG	-	75	8,47	$B_{0,3}$	-	-
33	6,02	$B_{0,3}$	-	-	76	8,75	1S_5	-	-
34	6,04	$B_{0,3}$	-	-	77	8,89	5S_1	-	-
35	6,14	4C_1	GT	-	78	8,93	1S_5	-	-
36	6,16	1C_4	TG	-	79	9,00	4C_1	TG	-
37	6,18	2S_0	-	-	80	9,01	2S_0	-	-
38	6,26	$^{0,3}B$	-	-	81	9,14	0S_2	-	-
39	6,29	4C_1	GT	-	82	9,29	4C_1	GG	-
40	6,37	2S_0	-	-	83	9,34	$B_{1,4}$	-	-
41	6,42	$B_{0,3}$	-	-	84	9,55	5S_1	-	-
42	6,68	$B_{0,3}$	-	-	85	9,64	$^{2,5}B$	-	-
43	6,70	$^{2,5}B$	-	-	86	9,70	$^{1,4}B$	-	-

Tabla 4.42. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
87	9,72	⁰ S ₂	-	-	94	11,59	⁵ S ₁	-	-
88	9,88	^{1,4} B	-	-	95	12,08	⁴ C ₁	TG	-
89	9,94	³ S ₁	-	-	96	12,35	¹ S ₃	-	-
90	10,20	⁵ S ₁	-	-	97	12,92	¹ S ₅	-	-
91	10,74	¹ H ₂	-	-	98	12,97	³ S ₁	-	-
92	10,81	^{2,5} B	-	-	99	13,83	⁰ H ₁	-	-
93	11,50	⁰ S ₂	-	-	100	13,99	^{2,5} B	-	-

En esta simulación se obtuvieron 100 estructuras, entre las cuales hay 18 en conformación ⁴C₁, 5 en conformación ¹C₄, 24 en conformación *bote*, 47 en conformación *skew* y 6 en conformación *half-chair*. No se obtuvo la conformación de menor energía para ninguno de los dos casos, y se encontraron 3 coincidencias con los conjuntos de fuerza bruta, dos para ⁴C₁ y una para ¹C₄.

4.2.4.12. Simulación 12

La primera simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 900 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 25 ps. Se obtuvieron 20 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 227-232. El conjunto se mantuvo en 20 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de E = -65916,73 kcal/mol.

En las Tablas S153-S156 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 12.

En la Tabla 4.43 se muestra la clasificación de las 20 estructuras obtenidas mediante la Simulación 12 sobre la molécula de β -D-glucosa-¹C₄.

Tabla 4.43. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 12 de β -D-glucosa-¹C₄. La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es E = -65920,27 kcal/mol (correspondiente a un conformero α). La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	3,54	¹ S ₅	-	-	9	6,13	¹ S ₅	-	-
2	4,07	⁴ C ₁	GG	r	10	6,38	⁴ C ₁	TG	-
3	4,12	¹ S ₅	-	-	11	6,90	B _{2,5}	-	-
4	4,57	⁵ H ₀	-	-	12	7,81	B _{2,5}	-	-
5	5,37	³ S ₁	-	-	13	7,83	⁴ C ₁	GG	-
6	5,98	⁴ C ₁	TG	-	14	7,90	¹ S ₅	-	-
7	6,01	⁴ C ₁	GT	-	15	8,33	⁴ C ₁	GT	-
8	6,11	^{0,3} B	TG	-	16	8,57	² S ₀	-	-

Tabla 4.43. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
17	8,72	² S ₀	-	-	19	9,85	B _{1,4}	-	-
18	9,62	¹ S ₅	-	-	20	9,98	⁴ C ₁	TG	-

En este caso, de las 20 estructuras obtenidas, 7 pertenecen a la conformación ⁴C₁, 4 a la conformación *bote*, 8 a la conformación *skew*, y 1 a la conformación *half-chair*. No se obtuvo ninguna estructura en conformación ¹C₄. Como resultado de la comparación con el conjunto de fuerza bruta, se encontraron 3 coincidencias para la conformación ⁴C₁.

En la Tabla 4.44 se muestra un resumen de los resultados de las 12 simulaciones sobre la molécula de β -D-glucosa-¹C₄.

Tabla 4.44. Resumen de los resultados de las 12 simulaciones sobre la molécula de β -D-glucosa-¹C₄. Los valores de energía corresponden al conformero más estable obtenido y están expresados en kcal/mol. El número total de conformeros distintos obtenidos se representa con la letra N, mientras que las letras B, S y H representan a los conformeros *bote*, *skew* y *half-chair*, respectivamente.

Simulación 1 E = -65919,08 N = 64 ⁴ C ₁ = 1 ¹ C ₄ = 5 B = 25 S = 32 H = 0	Simulación 2 E = -65919,08 N = 37 ⁴ C ₁ = 0 ¹ C ₄ = 5 B = 19 S = 13 H = 0	Simulación 3 E = -65917,20 N = 100 ⁴ C ₁ = 28 ¹ C ₄ = 6 B = 21 S = 41 H = 4	Simulación 4 E = -65918,93 N = 20 ⁴ C ₁ = 3 ¹ C ₄ = 5 B = 4 S = 8 H = 0
Simulación 5 E = -65918,77 N = 86 ⁴ C ₁ = 23 ¹ C ₄ = 8 B = 18 S = 36 H = 1	Simulación 6 E = -65919,08 N = 50 ⁴ C ₁ = 7 ¹ C ₄ = 5 B = 6 S = 32 H = 0	Simulación 7 E = -65917,65 N = 100 ⁴ C ₁ = 20 ¹ C ₄ = 4 B = 15 S = 57 H = 4	Simulación 8 E = -65916,79 N = 20 ⁴ C ₁ = 4 ¹ C ₄ = 2 B = 2 S = 12 H = 0
Simulación 9 E = -65919,08 N = 92 ⁴ C ₁ = 19 ¹ C ₄ = 9 B = 14 S = 50 H = 0	Simulación 10 E = -65918,13 N = 50 ⁴ C ₁ = 10 ¹ C ₄ = 4 B = 15 S = 21 H = 0	Simulación 11 E = -65917,38 N = 100 ⁴ C ₁ = 18 ¹ C ₄ = 5 B = 24 S = 47 H = 6	Simulación 12 E = -65916,73 N = 20 ⁴ C ₁ = 7 ¹ C ₄ = 0 B = 4 S = 8 H = 1

4.2.5. Aplicación a la Conformación β -D-glucosa- 4C_1

4.2.5.1. Simulación 1

La primera simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 300 K con una longitud de simulación total de 1010,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 1000 ps. Las coordenadas se salvaron cada 10 ps. Se obtuvieron 100 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 233-238. El conjunto se redujo en 62 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de $E = -65919,08$ kcal/mol.

En las Tablas S157-S160 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 1.

En la Tabla 4.45 se muestra la clasificación de las 62 estructuras obtenidas mediante la Simulación 1 sobre la molécula de β -D-glucosa- 4C_1 .

Tabla 4.45. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 1 de β -D-glucosa- 4C_1 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol (correspondiente a un confórmero α). La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	1,19	1C_4	GT	r	26	3,29	2S_0	-	-
2	1,49	1C_4	GT	r	27	3,29	0S_2	-	-
3	1,78	1C_4	GT	r	28	3,30	3S_1	-	-
4	1,79	1C_4	GT	-	29	3,30	$B_{0,3}$	-	-
5	1,81	1C_4	GT	-	30	3,30	0S_2	-	-
6	2,01	1C_4	GT	-	31	3,32	$B_{0,3}$	-	-
7	2,11	4C_1	GT	-	32	3,32	3S_1	-	-
8	2,25	1C_4	GT	-	33	3,33	${}^{0,3}B$	-	-
9	2,56	2S_0	-	-	34	3,36	$B_{0,3}$	-	-
10	2,60	1C_4	GT	-	35	3,38	2S_0	-	-
11	2,61	2S_0	-	-	36	3,38	$B_{0,3}$	-	-
12	2,63	4C_1	GG	r	37	3,42	3S_1	-	-
13	2,64	2S_0	-	-	38	3,44	3S_1	-	-
14	2,68	1C_4	GT	-	39	3,52	3S_1	-	-
15	2,76	1C_4	GT	-	40	3,52	4C_1	GG	r
16	2,76	$B_{0,3}$	-	-	41	3,57	1S_5	-	-
17	3,04	4C_1	GT	-	42	3,64	1C_4	TG	-
18	3,09	$B_{0,3}$	-	-	43	3,64	4C_1	GT	-
19	3,13	$B_{0,3}$	-	-	44	3,66	4C_1	TG	-
20	3,17	3S_1	-	-	45	3,68	3S_1	-	-
21	3,20	3S_1	-	-	46	3,70	3S_1	-	-
22	3,22	1C_4	TG	-	47	3,73	$B_{0,3}$	-	-
23	3,25	1S_5	-	-	48	3,83	0S_2	-	-
24	3,26	${}^{0,3}B$	-	-	49	3,91	${}^{0,3}B$	-	-
25	3,27	${}^{0,3}B$	-	-	50	4,14	0S_2	-	-

Tabla 4.45. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
51	4,18	B _{0,3}	-	-	57	4,82	³ S ₁	-	-
52	4,21	³ S ₁	-	-	58	4,86	³ S ₁	-	-
53	4,36	^{2,5} B	-	-	59	4,86	² S ₀	-	-
54	4,39	B _{0,3}	-	-	60	5,08	⁵ S ₁	-	-
55	4,47	B _{0,3}	-	-	61	5,30	² S ₀	-	-
56	4,65	⁰ S ₂	-	-	62	5,47	⁰ S ₂	-	-

La primera simulación generó 62 estructuras distintas, dentro de las cuales 6 pertenecen a la conformación ⁴C₁, 12 a la conformación ¹C₄, 16 a la conformación bote y 28 a la conformación *skew*. En este caso también se encuentra, para el caso del conformero ¹C₄, una estructura más estable que la generada por fuerza bruta. De los 11 conformeros restantes, 7 de ellos se repiten en el conjunto de fuerza bruta. En el caso del conformero ⁴C₁, solo hay una coincidencia.

4.2.5.2. Simulación 2

La segunda simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 300 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 10 ps. Se obtuvieron 50 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 239-244. El conjunto se redujo a 24 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de E = -65918,13 kcal/mol.

En las Tablas S161-S164 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 2.

En la Tabla 4.46 se muestra la clasificación de las 12 estructuras obtenidas mediante la Simulación 2 sobre la molécula de β -D-⁴C₁-glucosa.

Tabla 4.46. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 2 de β -D-glucosa-⁴C₁. La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es E = -65920,27 kcal/mol (correspondiente a un conformero α). La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	2,14	³ S ₁	-	-	8	3,04	³ S ₁	-	-
2	2,55	² S ₀	-	-	9	3,11	^{2,5} B	-	-
3	2,62	B _{0,3}	-	-	10	3,14	² S ₀	-	-
4	2,73	B _{0,3}	-	-	11	3,18	B _{0,3}	-	-
5	2,77	³ S ₁	-	-	12	3,19	B _{0,3}	-	-
6	2,91	B _{0,3}	-	-	13	3,23	² S ₀	-	-
7	3,00	² S ₀	-	-	14	3,25	¹ S ₅	-	-

Tabla 4.46. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
15	3,29	³ S ₁	-	-	20	3,77	² S ₀	-	-
16	3,38	B _{0,3}	-	-	21	3,78	³ S ₁	-	-
17	3,58	B _{0,3}	-	-	22	3,86	³ S ₁	-	-
18	3,61	³ S ₁	-	-	23	4,07	² S ₀	-	-
19	3,64	³ S ₁	-	-	24	4,76	B _{0,3}	-	-

En este caso no se obtuvo ninguna molécula en conformación silla. Las 24 estructuras obtenidas se dividen en 9 para la conformación bote y 15 para la conformación *skew*.

4.2.5.3. Simulación 3

La primera simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 300 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 5 ps. Se obtuvieron 100 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 245-250. El conjunto se mantuvo en 100 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de $E = -65917,70$ kcal/mol.

En las Tablas S165-S168 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 3.

En la Tabla 4.47 se muestra la clasificación de las 100 estructuras obtenidas mediante la Simulación 3 sobre la molécula de β -D-glucosa-⁴C₁.

Tabla 4.47. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 3 de β -D-glucosa-⁴C₁. La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol (correspondiente a un conformero α). La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	2,57	⁴ C ₁	GT	-	13	3,53	^{2,5} B	-	-
2	2,59	¹ C ₄	GT	r	14	3,54	¹ C ₄	GT	-
3	2,61	⁴ C ₁	GT	-	15	3,69	³ S ₁	-	-
4	2,69	³ S ₁	-	-	16	3,72	¹ C ₄	TG	-
5	2,78	⁴ C ₁	TG	r	17	3,74	⁴ C ₁	GT	-
6	2,91	⁴ C ₁	GT	-	18	3,82	³ S ₁	-	-
7	2,92	¹ C ₄	GT	r	19	3,84	⁴ C ₁	GG	r
8	3,22	¹ C ₄	GT	-	20	3,87	^{1,4} B	-	-
9	3,22	¹ C ₄	GG	-	21	3,90	⁴ C ₁	GG	r
10	3,32	B _{0,3}	-	-	22	3,93	² S ₀	-	-
11	3,43	¹ C ₄	GT	-	23	3,94	³ S ₁	-	-
12	3,43	B _{0,3}	-	-	24	3,97	⁴ C ₁	GG	r

Tabla 4.47. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
25	3,98	⁴ C ₁	GG	-	63	5,76	² S ₀	-	-
26	3,99	⁰ S ₂	-	-	64	5,79	³ S ₁	-	-
27	4,13	³ S ₁	-	-	65	5,87	B _{2,5}	-	-
28	4,18	³ S ₁	-	-	66	5,92	¹ S ₅	-	-
29	4,22	³ S ₁	-	-	67	5,93	³ S ₁	-	-
30	4,30	⁴ C ₁	GT	-	68	5,95	¹ S ₅	-	-
31	4,36	³ S ₁	-	-	69	6,02	³ S ₁	-	-
32	4,41	⁴ C ₁	GT	-	70	6,05	⁴ C ₁	GT	-
33	4,41	B _{0,3}	-	-	71	6,07	⁴ C ₁	GG	r
34	4,45	⁰ S ₂	-	-	72	6,11	¹ C ₄	GT	r
35	4,47	¹ C ₄	TG	-	73	6,12	⁰ S ₂	-	-
36	4,56	³ S ₁	-	-	74	6,13	⁰ S ₂	-	-
37	4,58	³ S ₁	-	-	75	6,18	B _{0,3}	-	-
38	4,64	^{1,4} B	-	-	76	6,19	³ S ₁	-	-
39	4,64	^{1,4} B	-	-	77	6,22	⁴ C ₁	GG	-
40	4,70	⁴ C ₁	TG	-	78	6,24	B _{0,3}	-	-
41	4,75	⁴ C ₁	GT	r	79	6,29	¹ C ₄	TG	-
42	4,82	³ S ₁	-	-	80	6,33	⁰ S ₂	-	-
43	4,85	¹ C ₄	GG	-	81	6,37	⁴ C ₁	GT	r
44	4,89	B _{0,3}	-	-	82	6,48	³ S ₁	-	-
45	4,90	⁴ C ₁	TG	-	83	6,48	¹ S ₅	-	-
46	4,97	¹ C ₄	GT	-	84	6,54	¹ S ₅	-	-
47	4,98	² S ₀	-	-	85	6,59	³ S ₁	-	-
48	4,99	² S ₀	-	-	86	6,75	¹ S ₅	-	-
49	5,10	³ S ₁	-	-	87	6,86	¹ S ₃	-	-
50	5,18	⁴ C ₁	GT	r	88	6,90	⁴ C ₁	TG	-
51	5,25	¹ S ₃	-	-	89	6,97	⁴ C ₁	TG	-
52	5,26	¹ S ₅	-	-	90	7,49	⁵ H ₀	-	-
53	5,29	² S ₀	-	-	91	7,67	⁴ C ₁	GT	-
54	5,34	⁴ C ₁	TG	-	92	8,01	⁵ S ₁	GT	-
55	5,43	¹ S ₅	-	-	93	8,03	¹ S ₅	-	-
56	5,44	³ S ₁	-	-	94	8,12	B _{0,3}	-	-
57	5,46	⁴ C ₁	GT	r	95	8,18	B _{2,5}	-	-
58	5,54	⁴ C ₁	TG	-	96	8,26	¹ H ₀	-	-
59	5,55	⁴ C ₁	TG	r	97	8,34	² S ₀	-	-
60	5,62	² S ₀	-	-	98	8,35	⁴ C ₁	GG	-
61	5,64	⁴ C ₁	GG	-	99	8,37	⁴ C ₁	GG	-
62	5,75	³ S ₁	-	-	100	9,97	⁴ C ₁	TG	-

En esta simulación se obtuvieron 30 estructuras en conformación ⁴C₁, 12 en conformación ¹C₄, 13 en conformación *bote*, 43 en conformación *skew* y 2 en conformación *half-chair*. No se llegó a la estructura más estable en ninguna de las conformaciones silla. Al comparar con los resultados de fuerza bruta se encontraron 6 coincidencias para ⁴C₁ y 2 para ¹C₄.

4.2.5.4. Simulación 4

La primera simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 300 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 25 ps. Se obtuvieron 20 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 251-256. El conjunto se mantuvo en 20 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de $E = -65918,23$ kcal/mol.

En las Tablas S169-S170 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 4.

En la Tabla 4.48 se muestra la clasificación de las 20 estructuras obtenidas mediante la Simulación 4 sobre la molécula de β -D-glucosa- 4C_1 .

Tabla 4.48. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 4 de β -D-glucosa- 4C_1 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol (correspondiente a un conformero α). La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	2,04	1C_4	GT	-	11	4,54	3S_1	-	-
2	2,54	4C_1	GT	-	12	4,57	2S_0	-	-
3	3,41	4C_1	GG	r	13	4,61	4C_1	GT	-
4	3,50	4C_1	GG	r	14	4,70	${}^{0,3}B$	-	-
5	3,68	4C_1	TG	r	15	5,00	2S_0	-	-
6	3,83	$B_{0,3}$	-	-	16	5,04	4C_1	GG	-
7	3,91	4C_1	TG	r	17	5,24	$B_{0,3}$	-	-
8	4,04	1C_4	GT	-	18	5,32	4C_1	GG	-
9	4,20	3S_1	-	-	19	5,98	3S_1	-	-
10	4,49	3S_1	-	-	20	6,30	4C_1	GT	-

Las 20 estructuras obtenidas se repartieron de la siguiente manera: 9 en conformación 4C_1 , 2 en conformación 1C_4 , 3 en conformación bote y 6 en conformación *skew*. Al comparar con los conjuntos obtenidos por fuerza bruta, se encontraron 4 coincidencias para 4C_1 y 1 para 1C_4 , pero en ningún caso se trató de la conformación de más baja energía.

4.2.5.5. Simulación 5

La primera simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 500 K con una longitud de simulación total de 1010,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 1000 ps. Las coordenadas se salvaron cada 10 ps. Se obtuvieron 100 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 257-262. El conjunto se redujo

en 91 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de $E = -65919,08$ kcal/mol.

En las Tablas S173-S176 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 5.

En la Tabla 4.49 se muestra la clasificación de las 91 estructuras obtenidas mediante la Simulación 5 sobre la molécula de β -D-glucosa- 4C_1 .

Tabla 4.49. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 5 de β -D-glucosa- 4C_1 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol (correspondiente a un confórmero α). La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	1,19	1C_4	GT	r	36	3,58	4C_1	TG	-
2	1,49	1C_4	GT	r	37	3,60	$B_{0,3}$	-	-
3	1,78	1C_4	GT	r	38	3,63	3S_1	-	-
4	2,13	4C_1	GT	-	39	3,64	1C_4	TG	-
5	2,16	3S_1	-	-	40	3,68	3S_1	-	-
6	2,21	4C_1	TG	r	41	3,71	3S_1	-	-
7	2,60	1C_4	GT	-	42	3,75	1C_4	GG	-
8	2,62	1C_4	GT	-	43	3,76	3S_1	-	-
9	2,63	1C_4	GG	r	44	3,78	0S_2	-	-
10	2,64	2S_0	-	-	45	3,79	0S_2	-	-
11	2,72	3S_1	-	-	46	3,79	3S_1	-	-
12	2,76	$B_{0,3}$	-	-	47	3,80	$B_{0,3}$	-	-
13	2,85	$B_{0,3}$	-	-	48	3,82	0S_2	-	-
14	3,04	4C_1	GT	-	49	3,89	4C_1	GT	-
15	3,07	$B_{0,3}$	-	-	50	4,14	4C_1	GT	r
16	3,10	$B_{0,3}$	-	-	51	4,14	0S_2	-	-
17	3,15	$B_{0,3}$	-	-	52	4,15	3S_1	-	-
18	3,18	3S_1	-	-	53	4,18	1S_5	-	-
19	3,21	4C_1	TG	r	54	4,18	2S_0	-	-
20	3,22	$B_{0,3}$	-	-	55	4,28	2S_0	-	-
21	3,24	1C_4	GG	-	56	4,33	3S_1	-	-
22	3,32	3S_1	-	-	57	4,34	2S_0	-	-
23	3,33	2S_0	-	-	58	4,52	3S_1	-	-
24	3,34	3S_1	-	-	59	4,68	4C_1	GT	-
25	3,35	3S_1	-	-	60	4,74	0S_2	-	-
26	3,35	2S_0	-	-	61	4,76	4C_1	GG	-
27	3,36	1C_4	TG	-	62	4,78	3S_1	-	-
28	3,39	3S_1	-	-	63	4,80	4C_1	GG	-
29	3,40	4C_1	GT	-	64	4,84	$B_{0,3}$	-	-
30	3,45	3S_1	-	-	65	4,85	2S_0	-	-
31	3,45	3S_1	-	-	66	4,91	${}^{0,3}B$	-	-
32	3,49	2S_0	-	-	67	5,01	3S_1	-	-
33	3,50	4C_1	TG	-	68	5,25	${}^{0,3}B$	-	-
34	3,52	3S_1	-	-	69	5,34	${}^{0,3}B$	-	-
35	3,54	${}^{0,3}B$	-	-	70	5,36	4C_1	GG	r

Tabla 4.49. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
71	5,48	⁴ C ₁	GT	r	82	6,00	B _{2,5}	-	-
72	5,50	⁰ S ₂	-	-	83	6,32	B _{2,5}	-	-
73	5,54	⁴ C ₁	GG	-	84	6,39	¹ S ₅	-	-
74	5,64	⁰ S ₂	-	-	85	6,60	² S ₀	-	-
75	5,65	¹ S ₅	-	-	86	6,76	³ S ₁	-	-
76	5,69	B _{0,3}	-	-	87	7,00	⁵ S ₁	-	-
77	5,72	¹ C ₄	TG	-	88	7,22	² S ₀	-	-
78	5,79	⁰ S ₂	-	-	89	7,32	⁴ C ₁	GT	-
79	5,82	² S ₀	-	-	90	7,60	² S ₀	-	-
80	5,84	⁴ C ₁	GG	-	91	7,63	⁰ S ₂	-	-
81	5,92	⁴ C ₁	TG	r					

En este caso se obtuvieron 19 estructuras en conformación ⁴C₁, 10 en conformación ¹C₄, 16 en conformación bote y 46 en conformación *skew*. Para el caso ¹C₄, la estructura de más baja energía es otra vez más estable que la obtenida por fuerza bruta. Además se encontraron 6 coincidencias con este conjunto. Para el conformero ⁴C₁, las coincidencias fueron 11, entre ellas la más estable para fuerza bruta.

4.2.5.6. Simulación 6

La primera simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 500 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 10 ps. Se obtuvieron 50 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 263-268. El conjunto se redujo en 49 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de E = -65919,08 kcal/mol.

En las Tablas S177-S180 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 6.

En la Tabla 4.50 se muestra la clasificación de las 49 estructuras obtenidas mediante la Simulación 6 sobre la molécula de β -D-glucosa-⁴C₁.

Tabla 4.50. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 6 de β -D-glucosa-⁴C₁. La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es E = -65920,27 kcal/mol (correspondiente a un conformero α). La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	1,19	¹ C ₄	GT	r	4	3,00	B _{0,3}	-	-
2	2,20	⁴ C ₁	TG	r	5	3,09	¹ C ₄	GG	r
3	2,70	² S ₀	-	-	6	3,14	^{2,5} B	-	-

Tabla 4.50. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
7	3,28	¹ C ₄	GT	-	17	3,93	³ S ₁	-	-
8	3,34	B _{0,3}	-	-	18	4,05	⁴ C ₁	GT	-
9	3,36	¹ C ₄	GG	-	19	4,06	B _{0,3}	-	-
10	3,47	⁴ C ₁	GG	-	20	4,13	³ S ₁	-	-
11	3,47	¹ C ₄	TG	-	21	4,25	¹ S ₅	-	-
12	3,47	² S ₀	-	-	22	4,29	⁰ S ₂	-	-
13	3,48	¹ C ₄	GG	-	23	4,41	³ S ₁	-	-
27	4,78	B _{0,3}	-	-	24	4,60	² S ₀	-	-
28	4,80	³ S ₁	-	-	25	4,64	⁴ C ₁	GT	-
29	4,84	⁰ S ₂	-	-	26	4,76	B _{0,3}	-	-
30	4,98	³ S ₁	-	-	39	5,74	^{0,3} B	-	-
31	5,00	⁰ S ₂	-	-	40	5,76	¹ S ₅	-	-
32	5,18	² S ₀	-	-	41	5,80	^{0,3} B	-	-
33	5,18	³ S ₁	-	-	42	5,83	³ S ₁	-	-
34	5,22	⁰ S ₂	-	-	43	5,88	⁰ S ₂	-	-
35	5,39	³ S ₁	-	-	44	6,02	⁴ C ₁	TG	-
36	5,52	⁴ C ₁	GG	-	45	6,30	⁴ C ₁	TG	-
37	5,54	⁴ C ₁	GG	-	46	6,64	⁴ C ₁	GG	-
38	5,67	B _{0,3}	-	-	47	6,65	¹ S ₅	-	-
14	3,61	¹ S ₅	-	-	48	7,24	⁵ S ₁	-	-
15	3,72	⁴ C ₁	GG	-	49	9,59	B _{2,5}	-	-
16	3,88	^{1,4} B	-	-					

En este caso se obtuvieron 49 estructuras distintas repartidas de la siguiente manera: 10 en conformación ⁴C₁, 6 en conformación ¹C₄, 11 en conformación bote y 22 en conformación skew. Para el confórmero ¹C₄ se encontraron 2 coincidencias con el conjunto de fuerza bruta, pero ninguno de ellos resultó ser la estructura de más baja energía, aunque sí se obtuvo aquella de menor energía que la más estable de fuerza bruta. Para el confórmero ⁴C₁ las coincidencias fueron 4; entre ellas la estructura más estable para este confórmero.

4.2.5.7. Simulación 7

La primera simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 500 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 5 ps. Se obtuvieron 100 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 269-274. El conjunto se mantuvo en 100 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de E = -65918,45 kcal/mol.

En las Tablas S181-S184 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 7.

En la Tabla 4.51 se muestra la clasificación de las 100 estructuras obtenidas mediante la Simulación 7 sobre la molécula de β-D-glucosa-⁴C₁.

Tabla 4.51. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 7 de β -D-glucosa- 4C_1 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol (correspondiente a un conformero α). La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	1,82	1C_4	GT	r	44	5,82	3S_1	-	-
2	2,82	1C_4	GT	-	45	5,84	1C_4	GT	-
3	2,94	4C_1	GT	-	46	5,86	$B_{0,3}$	-	-
4	3,00	4C_1	GT	-	47	5,87	1C_4	GT	-
5	3,50	3S_1	-	-	48	6,01	0S_2	-	-
6	3,60	4C_1	GG	r	49	6,12	3S_1	-	-
7	3,74	2S_0	-	-	50	6,13	1S_5	GT	-
8	3,95	1C_4	TG	-	51	6,14	4C_1	GT	-
9	4,00	4C_1	GT	-	52	6,21	0S_2	-	-
10	4,04	4C_1	GG	r	53	6,25	3S_1	-	-
11	4,10	$B_{0,3}$	-	-	54	6,27	1C_4	TG	-
12	4,13	3S_1	-	-	55	6,31	4C_1	GT	-
13	4,20	4C_1	GG	r	56	6,38	3S_1	-	-
14	4,27	4C_1	GT	-	57	6,64	2S_0	-	-
15	4,30	$B_{0,3}$	-	-	58	6,72	3S_1	-	-
16	4,52	3S_1	-	-	59	6,75	1C_4	TG	-
17	4,54	4C_1	GT	-	60	6,91	4C_1	GT	r
18	4,64	2S_0	-	-	61	7,09	2S_0	-	-
19	4,69	1C_4	TG	-	62	7,13	4C_1	GT	-
20	4,86	3S_1	-	-	63	7,19	3S_1	-	-
21	4,86	4C_1	GT	r	64	7,37	2S_0	-	-
22	4,88	2S_0	-	-	65	7,38	3S_1	-	-
23	4,93	1C_4	TG	-	66	7,43	4C_1	GT	-
24	4,97	2S_0	-	-	67	7,47	2S_0	-	-
25	5,00	3S_1	-	-	68	7,53	$^{1,4}B$	-	-
26	5,05	4C_1	GG	-	69	7,53	2S_0	-	-
27	5,07	2S_0	-	-	70	7,61	5H_0	-	-
28	5,13	4C_1	GG	-	71	7,63	2S_0	-	-
29	5,24	0S_2	-	-	72	7,72	4C_1	GT	r
30	5,26	$B_{0,3}$	-	-	73	7,79	1S_5	-	-
31	5,39	$B_{0,3}$	-	-	74	7,82	1S_3	-	-
32	5,39	$^{1,4}B$	-	-	75	7,94	$B_{0,3}$	-	-
33	5,43	2S_0	-	-	76	7,95	3S_1	-	-
34	5,53	0S_2	-	-	77	8,05	1S_3	-	-
35	5,55	$B_{0,3}$	-	-	78	8,05	$^{0,3}B$	-	-
36	5,61	4C_1	GT	-	79	8,08	$^{1,4}B$	-	-
37	5,65	$^{0,3}B$	-	-	80	8,09	4C_1	GG	-
38	5,67	2S_0	-	-	81	8,14	1S_5	-	-
39	5,68	1S_5	-	-	82	8,40	2H_1	-	-
40	5,69	0S_2	-	-	83	8,46	3S_1	-	-
41	5,72	$B_{0,3}$	-	-	84	8,58	1S_3	-	-
42	5,73	4C_1	GT	-	85	8,72	5S_1	-	-
43	5,75	3S_1	-	-	86	8,73	4C_1	TG	-

Tabla 4.51. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
87	8,86	¹ C ₄	TG	-	94	10,18	^{1,4} B	-	-
88	8,97	B _{0,3}	-	-	95	10,18	⁰ S ₂	-	-
89	9,02	B _{1,4}	-	-	96	10,39	^{2,5} B	-	-
90	9,18	⁰ H ₁	-	-	97	10,69	⁴ C ₁	TG	-
91	9,22	² S ₀	-	-	98	10,86	¹ S ₃	-	-
92	9,36	² S ₀	-	-	99	11,60	⁰ H ₁	-	-
93	9,90	^{2,5} B	-	-	100	14,32	² H ₁	-	-

En este caso se obtuvieron 22 estructuras en conformación ⁴C₁, 10 en conformación ¹C₄, 18 en conformación bote, 45 en conformación *skew* y 5 en conformación *half-chair*. No se obtuvo ninguna de las dos estructuras de más baja energía para la conformación silla, aunque se encontraron 5 coincidencias con el conjunto obtenido por fuerza bruta para el confórmero ¹C₄ y 2 para el ⁴C₁.

4.2.5.8. Simulación 8

La primera simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 500 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 25 ps. Se obtuvieron 20 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 275-280. El conjunto se mantuvo en 20 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de E = -65918,33 kcal/mol.

En las Tablas S185-S188 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 8.

En la Tabla 4.52 se muestra la clasificación de las 20 estructuras obtenidas mediante la Simulación 8 sobre la molécula de β -D-glucosa-⁴C₁.

Tabla 4.52. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 8 de β -D-glucosa-⁴C₁. La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es E = -65920,27 kcal/mol (correspondiente a un confórmero α). La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	1,94	¹ C ₄	GT	r	9	5,63	⁴ C ₁	TG	-
2	2,71	⁴ C ₁	GT	-	10	5,66	¹ C ₄	GT	-
3	2,75	⁴ C ₁	TG	r	11	5,68	¹ C ₄	GG	-
4	4,49	² S ₀	-	-	12	5,70	¹ C ₄	TG	-
5	4,50	¹ C ₄	GT	-	13	5,80	B _{0,3}	-	-
6	4,67	⁴ C ₁	GG	-	14	5,88	⁴ C ₁	GT	-
7	5,39	B _{2,5}	-	-	15	5,89	⁰ S ₂	-	-
8	5,47	² S ₀	-	-	16	7,43	⁴ C ₁	GT	-

Tabla 4.52. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
17	7,47	¹ C ₄	TG	-	19	8,07	³ S ₁	-	-
18	7,75	⁰ S ₂	-	-	20	8,75	⁵ H ₀	-	-

En esta simulación se obtuvieron 6 estructuras en conformación ⁴C₁, 6 en conformación ¹C₄, 2 en conformación *bote*, 5 en conformación *skew* y 1 en conformación *half-chair*. No se llegó a ninguna de las dos conformaciones silla más estables y las coincidencias con el grupo de fuerza bruta fueron 3, 2 para ⁴C₁ y 1 para ¹C₄.

4.2.5.9. Simulación 9

La primera simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 900 K con una longitud de simulación total de 1010,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 1000 ps. Las coordenadas se salvaron cada 10 ps. Se obtuvieron 100 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 281-286. El conjunto se redujo en 93 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de E = -65918,15 kcal/mol.

En las Tablas S189-S192 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 9.

En la Tabla 4.53 se muestra la clasificación de las 93 estructuras obtenidas mediante la Simulación 9 sobre la molécula de β-D-glucosa-⁴C₁.

Tabla 4.53. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 9 de β-D-glucosa-⁴C₁. La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es E = -65920,27 kcal/mol (correspondiente a un conformero α). La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	2,12	⁴ C ₁	GT	-	14	3,25	B _{0,3}	-	-
2	2,22	⁴ C ₁	TG	r	15	3,26	¹ S ₅	-	-
3	2,57	² S ₀	-	-	16	3,27	^{0,3} B	-	-
4	2,62	⁴ C ₁	GG	r	17	3,37	³ S ₁	-	-
5	2,62	¹ C ₄	GT	-	18	3,46	³ S ₁	-	-
6	2,75	B _{0,3}	-	-	19	3,47	² S ₀	-	-
7	2,75	¹ C ₄	GT	-	20	3,62	⁴ C ₁	TG	r
8	2,79	³ S ₁	-	-	21	3,62	³ S ₁	-	-
9	3,04	⁴ C ₁	GT	-	22	3,63	^{0,3} B	-	-
10	3,11	^{2,5} B	-	-	23	3,63	¹ C ₄	TG	-
11	3,14	¹ S ₅	-	-	24	3,66	³ S ₁	-	-
12	3,21	⁴ C ₁	TG	r	25	3,79	B _{0,3}	-	-
13	3,24	² S ₀	-	-	26	3,79	⁰ S ₂	-	-

Tabla 4.53. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
27	3,82	⁰ S ₂	-	-	61	5,04	⁰ S ₂	-	-
28	3,89	³ S ₁	-	-	62	5,08	² S ₀	-	-
29	3,92	³ S ₁	-	-	63	5,13	³ S ₁	-	-
30	3,93	B _{0,3}	-	-	64	5,13	³ S ₁	-	-
31	4,00	³ S ₁	-	-	65	5,16	⁰ S ₂	-	-
32	4,04	^{0,3} B	-	-	66	5,24	B _{2,5}	-	-
33	4,04	³ S ₁	-	-	67	5,52	^{0,3} B	-	-
34	4,16	³ S ₁	-	-	68	5,53	³ S ₁	-	-
35	4,18	¹ C ₄	GT	r	69	5,57	¹ S ₅	-	-
36	4,18	¹ S ₅	-	-	70	5,59	³ S ₁	-	-
37	4,20	³ S ₁	-	-	71	5,61	B _{2,5}	-	-
38	4,21	¹ C ₄	TG	-	72	5,62	⁴ C ₁	GG	-
39	4,22	¹ S ₃	-	-	73	5,67	⁴ C ₁	GT	-
40	4,24	⁴ C ₁	GG	r	74	5,68	⁴ C ₁	GT	-
41	4,30	³ S ₁	-	-	75	5,75	³ S ₁	-	-
42	4,43	⁴ C ₁	GT	-	76	5,78	¹ S ₅	-	-
43	4,54	² S ₀	-	-	77	5,82	² S ₀	-	-
44	4,56	^{0,3} B	-	-	78	5,87	¹ S ₅	-	-
45	4,57	³ S ₁	-	-	79	5,97	³ S ₁	-	-
46	4,57	¹ C ₄	GT	r	80	6,97	⁰ S ₂	-	-
47	4,57	^{1,4} B	-	-	81	7,03	⁴ C ₁	TG	-
48	4,62	⁴ C ₁	GT	-	82	7,13	¹ S ₅	-	-
49	4,65	B _{0,3}	-	-	83	7,15	^{2,5} B	-	-
50	4,68	⁴ C ₁	GT	-	84	7,32	⁴ C ₁	GG	-
51	4,74	^{2,5} B	-	-	85	7,50	¹ S ₅	-	-
52	4,75	⁴ C ₁	TG	-	86	7,80	⁰ S ₂	-	-
53	4,79	³ S ₁	-	-	87	7,86	³ S ₁	-	-
54	4,83	³ S ₁	-	-	88	8,09	² S ₀	-	-
55	4,86	³ S ₁	-	-	89	8,15	⁴ C ₁	GT	-
56	4,89	² S ₀	-	-	90	8,66	¹ S ₅	-	-
57	4,89	² S ₀	-	-	91	8,70	⁵ S ₁	-	-
58	4,90	² S ₀	-	-	92	8,85	² S ₀	-	-
59	4,96	¹ S ₅	-	-	93	10,58	³ S ₁	-	-
60	5,01	⁴ C ₁	GT	-					

En este caso se obtuvieron un total de 93 estructuras distintas distribuidas de la siguiente manera: 18 en conformación ⁴C₁, 6 en conformación ¹C₄, 16 en conformación bote y 53 en conformación skew. Al comparar con el conjunto obtenido por fuerza bruta se encontraron 4 coincidencias para ¹C₄, y 7 para ⁴C₁, incluyendo la estructura de más baja energía.

4.2.5.10. Simulación 10

La primera simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 900 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 10 ps. Se obtuvieron 50 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 287-292. El conjunto se mantuvo en 50 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de $E = -65917,28$ kcal/mol.

En las Tablas S193-S196 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 10.

En la Tabla 4.54 se muestra la clasificación de las 50 estructuras obtenidas mediante la Simulación 10 sobre la molécula de β -D-glucosa- 4C_1 .

Tabla 4.54. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 10 de β -D-glucosa- 4C_1 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol (correspondiente a un conformero α). La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	2,99	1C_4	GT	-	26	6,86	$B_{2,5}$	-	-
2	3,71	3S_1	-	-	27	6,88	1S_5	-	-
3	3,97	3S_1	-	-	28	6,89	$^{0,3}B$	-	-
4	4,26	2S_0	-	-	29	7,06	0S_2	-	-
5	4,31	4C_1	GT	-	30	7,15	0S_2	-	-
6	4,39	2S_0	-	-	31	7,39	1S_5	-	-
7	4,54	3S_1	-	-	32	7,40	$B_{0,3}$	-	-
8	5,02	3S_1	-	-	33	7,40	$^{2,5}B$	-	-
9	5,20	1S_5	-	-	34	7,53	5S_1	-	-
10	5,46	1C_4	TG	-	35	7,60	$^{1,4}B$	-	-
11	5,50	$^{0,3}B$	-	-	36	7,82	1S_5	-	-
12	5,59	3S_1	-	-	37	7,89	4C_1	GT	r
13	5,64	2S_0	-	-	38	7,94	3S_1	-	-
14	5,64	3S_1	-	-	39	8,14	$B_{2,5}$	-	-
15	5,77	2S_0	-	-	40	8,35	3S_1	-	-
16	5,79	1C_4	TG	-	41	8,39	$^{2,5}B$	-	-
17	5,81	1C_4	TG	-	42	8,78	3S_1	-	-
18	5,82	0S_2	-	-	43	9,17	$B_{2,5}$	-	-
19	5,97	$B_{0,3}$	-	-	44	10,27	4C_1	TG	-
20	5,99	$B_{2,5}$	-	-	45	10,43	$B_{0,3}$	-	-
21	6,00	3S_1	-	-	46	10,79	$^{2,5}B$	-	-
22	6,18	4C_1	GG	-	47	10,87	$B_{2,5}$	-	-
23	6,23	$^{1,4}B$	-	-	48	11,29	0S_2	-	-
24	6,71	2S_0	-	-	49	11,69	3S_1	-	-
25	6,82	4C_1	TG	r	50	12,51	2S_0	-	-

En este caso se obtuvieron 5 estructuras en conformación 4C_1 , 4 en conformación 1C_4 , 15 en conformación bote y 26 en conformación skew. Solamente hubo una coincidencia con el conjunto obtenido por fuerza bruta para el caso 1C_4 , y no se encontró ninguna de las dos estructuras más estables.

4.2.5.11. Simulación 11

La primera simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 900 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 5 ps. Se obtuvieron 100 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 293-298. El conjunto se mantuvo en 100 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de $E = -65917,13$ kcal/mol.

En las Tablas S197-S200 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 11.

En la Tabla 4.55 se muestra la clasificación de las 100 estructuras obtenidas mediante la Simulación 11 sobre la molécula de β -D-glucosa- 4C_1 .

Tabla 4.55. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 11 de β -D-glucosa- 4C_1 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol (correspondiente a un conformero α). La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	3,14	4C_1	TG	r	22	5,20	$B_{0,3}$	-	-
2	3,39	$B_{0,3}$	-	-	23	5,40	${}^{1,4}B$	-	-
3	3,75	4C_1	GT	-	24	5,42	$B_{0,3}$	-	-
4	4,08	3S_1	-	-	25	5,46	1S_5	-	-
5	4,13	4C_1	GT	-	26	5,48	1C_4	GG	-
6	4,22	3S_1	-	-	27	5,56	1C_4	TG	-
7	4,22	3S_1	-	-	28	5,57	2S_0	-	-
8	4,36	4C_1	GT	r	29	5,87	3S_1	-	-
9	4,36	2S_0	-	-	30	5,97	$B_{2,5}$	-	-
10	4,39	3S_1	-	-	31	6,04	2S_0	-	-
11	4,42	2S_0	-	-	32	6,12	1S_5	-	-
12	4,43	1C_4	GT	-	33	6,13	3S_1	-	-
13	4,47	4C_1	TG	r	34	6,15	${}^{2,5}B$	-	-
14	4,50	1C_4	GT	-	35	6,18	3S_1	-	-
15	4,51	1C_4	TG	r	36	6,25	${}^{0,3}B$	-	-
16	4,83	4C_1	GG	r	37	6,27	2S_0	-	-
17	4,85	4C_1	GG	r	38	6,29	$B_{2,5}$	-	-
18	5,00	4C_1	GT	-	39	6,38	2S_0	-	-
19	5,03	3S_1	-	-	40	6,50	1C_4	TG	-
20	5,05	4C_1	GT	-	41	6,56	2S_0	-	-
21	5,15	3S_1	-	-	42	6,66	$B_{0,3}$	-	-

Tabla 4.55. Continuación.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
43	6,66	³ S ₁	-	-	72	8,51	¹ S ₅	-	-
44	6,71	⁴ C ₁	GG	-	73	8,61	⁴ H ₅	-	-
45	6,72	B _{2,5}	-	-	74	8,61	⁰ S ₂	-	-
46	6,79	³ S ₁	-	-	75	8,61	B _{2,5}	-	-
47	6,82	B _{0,3}	-	-	76	8,79	¹ H ₂	-	-
48	6,84	B _{0,3}	-	-	77	8,88	⁰ H ₅	-	-
49	6,95	B _{0,3}	-	-	78	8,93	¹ C ₄	GT	-
50	7,11	³ S ₁	-	-	79	9,37	² S ₀	-	-
51	7,12	^{1,4} B	-	-	80	9,40	^{1,4} B	-	-
52	7,12	³ S ₁	-	-	81	9,52	⁴ C ₁	GT	-
53	7,47	¹ S ₅	-	-	82	9,57	¹ C ₄	TG	-
54	7,55	⁴ C ₁	GG	-	83	9,64	B _{1,4}	-	-
55	7,56	^{2,5} B	-	-	84	9,78	⁵ S ₁	-	-
56	7,60	¹ S ₅	-	-	85	9,92	⁴ C ₁	GT	-
57	7,61	B _{0,3}	-	-	86	9,95	¹ H ₂	-	-
58	7,61	B _{2,5}	-	-	87	9,97	⁴ C ₁	TG	-
59	7,66	¹ S ₅	-	-	88	10,00	⁴ H ₃	-	-
60	7,75	⁴ C ₁	GT	-	89	10,00	¹ H ₀	-	-
61	7,75	³ S ₁	-	-	90	10,21	⁰ S ₂	-	-
62	7,86	^{1,4} B	-	-	91	10,28	⁴ C ₁	GT	-
63	7,86	³ S ₁	-	-	92	10,47	B _{1,4}	-	-
64	7,86	¹ H ₀	-	-	93	10,55	B _{0,3}	-	-
65	7,87	³ S ₁	-	-	94	10,64	B _{1,4}	-	-
66	7,90	³ S ₁	-	-	95	11,04	⁰ H ₁	-	-
67	7,98	¹ S ₅	-	-	96	12,07	¹ S ₃	-	-
68	8,00	² H ₃	-	-	97	12,22	^{1,4} B	-	-
69	8,11	¹ S ₅	-	-	98	12,62	¹ H ₂	-	-
70	8,22	¹ S ₅	-	-	99	13,23	² S ₀	-	-
71	8,39	¹ S ₃	-	-	100	13,82	⁰ H ₁	-	-

En esta simulación se encontraron 16 estructuras en conformación ⁴C₁, 8 en conformación ¹C₄, 25 en conformación bote, 40 en conformación *skew* y 11 en conformación *half-chair*. No se obtuvieron las conformaciones silla más estables, y en la comparación con el conjunto de fuerza bruta se encontraron 4 coincidencias para el conformero ⁴C₁.

4.2.5.12. Simulación 12

La primera simulación de dinámica molecular se realizó a una temperatura de 900 K con una longitud de simulación total de 510,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 500 ps. Las coordenadas se salvaron cada 25 ps. Se obtuvieron 20 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1 y se clasificaron según su energía y sus ángulos de torsión principales. Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 299-304. El conjunto se mantuvo en 20 estructuras. La estructura más estable presentó un valor de energía de E = -65917,06 kcal/mol.

En las Tablas S201-S204 se resumen los ángulos de torsión de cada estructura obtenida en la Simulación 12.

En la Tabla 4.56 se muestra la clasificación de las 20 estructuras obtenidas mediante la Simulación 12 sobre la molécula de β -D-glucosa- 4C_1 .

Tabla 4.56. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 12 de β -D-glucosa- 4C_1 . La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada en el método de fuerza bruta, cuyo valor es $E = -65920,27$ kcal/mol (correspondiente a un conformero α). La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH	#	ΔE	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	3,21	3S_1	-	-	11	7,36	1S_5	TG	-
2	4,55	1S_5	TG	-	12	7,72	3S_1	TG	-
3	4,57	$B_{0,3}$	GT	-	13	7,89	4C_1	GT	-
4	4,72	1C_4	GT	-	14	8,22	4C_1	GT	-
5	5,83	2S_0	GT	-	15	9,25	$B_{0,3}$	GT	-
6	6,14	4C_1	GT	-	16	9,55	1S_5	GT	-
7	6,50	3S_1	GT	-	17	9,99	4C_1	GT	-
8	6,52	2S_0	GT	-	18	10,29	1S_3	GT	-
9	6,87	3S_1	GT	-	19	10,64	2S_0	GT	-
10	6,89	2S_0	GT	-	20	12,97	4C_1	GG	-

En este caso se obtuvieron 5 estructuras en conformación 4C_1 , 1 en conformación 1C_4 , 2 en conformación bote y 12 en conformación *skew*. Solo se encontró una coincidencia para el caso 4C_1 al comparar con el conjunto obtenido por fuerza bruta.

En la Tabla 4.57 se muestra un resumen de los resultados de las 12 simulaciones sobre la molécula de β -D-glucosa- 4C_1 .

Tabla 4.57. Resumen de los resultados de las 12 simulaciones sobre la molécula de β -D-glucosa- 4C_1 . Los valores de energía corresponden al conformero más estable obtenido y están expresados en kcal/mol. El número total de conformeros distintos obtenidos se representa con la letra N, mientras que las letras B, S y H representan a los conformeros bote, skew y half-chair, respectivamente.

Simulación 1 E = -65919,08 N = 62 ${}^4C_1 = 6$ ${}^1C_4 = 12$ B = 16 S = 28 H = 0	Simulación 2 E = -65918,13 N = 12 ${}^4C_1 = 0$ ${}^1C_4 = 0$ B = 9 S = 15 H = 0	Simulación 3 E = -65917,70 N = 100 ${}^4C_1 = 30$ ${}^1C_4 = 12$ B = 13 S = 43 H = 2	Simulación 4 E = -65918,23 N = 20 ${}^4C_1 = 9$ ${}^1C_4 = 2$ B = 3 S = 6 H = 0
Simulación 5 E = -65919,08 N = 91 ${}^4C_1 = 19$ ${}^1C_4 = 10$ B = 16 S = 46 H = 0	Simulación 6 E = -65919,08 N = 49 ${}^4C_1 = 10$ ${}^1C_4 = 6$ B = 11 S = 22 H = 0	Simulación 7 E = -65918,45 N = 100 ${}^4C_1 = 22$ ${}^1C_4 = 10$ B = 18 S = 45 H = 5	Simulación 8 E = -65918,33 N = 20 ${}^4C_1 = 6$ ${}^1C_4 = 6$ B = 2 S = 5 H = 1
Simulación 9 E = -65918,15 N = 93 ${}^4C_1 = 18$ ${}^1C_4 = 6$ B = 16 S = 53 H = 0	Simulación 10 E = -65917,28 N = 50 ${}^4C_1 = 5$ ${}^1C_4 = 4$ B = 15 S = 26 H = 0	Simulación 11 E = -65917,13 N = 100 ${}^4C_1 = 16$ ${}^1C_4 = 8$ B = 25 S = 40 H = 11	Simulación 12 E = -65917,06 N = 20 ${}^4C_1 = 5$ ${}^1C_4 = 1$ B = 3 S = 12 H = 0

4.2.6. Comparación entre los Resultados Obtenidos por Simulaciones de Dinámica Molecular y el Método de Fuerza Bruta

En primer lugar se encuentra que, como ocurrió con la molécula de α -D-glucosa, la estructura de partida no es determinante. Con las dos estructuras de partida usadas, β -D-glucosa- 1C_4 y β -D-glucosa- 4C_1 , se llegó a resultados muy parecidos.

En las simulaciones realizadas sobre los anómeros beta se obtuvieron representantes de cada conformero en las tres temperaturas trabajadas, a diferencia del caso alfa, en el que a temperaturas bajas solo se encontraron conformeros silla. En general, al igual que en el caso alfa, al aumentar la temperatura aumentó la proporción de conformeros skew y half-chair, en gran parte debido a la mayor dispersión de los valores de energía, hecho que se repite en todos los conjuntos de simulaciones. Esto último se ilustra en la Tabla 4.58, donde se muestra para cada simulación la diferencia entre la estructura más estable y la menos estable encontrada.

Tabla 4.58. Diferencia de energía en kcal/mol entre la estructura más estable y la estructura menos estable encontrada para cada simulación de dinámica molecular realizada sobre las moléculas de β -D-glucosa- 4C_1 y β -D-glucosa- 1C_4 . Con el subíndice indicado en el símbolo ΔE se representa el número de simulación.

	1C_4	4C_1
T=300K	$\Delta E_1 = 4,28$ $\Delta E_2 = 2,88$ $\Delta E_3 = 6,34$ $\Delta E_4 = 4,84$	$\Delta E_1 = 4,28$ $\Delta E_2 = 2,62$ $\Delta E_3 = 7,40$ $\Delta E_4 = 4,26$
T=500K	$\Delta E_5 = 7,54$ $\Delta E_6 = 5,42$ $\Delta E_7 = 11,36$ $\Delta E_8 = 5,77$	$\Delta E_5 = 6,44$ $\Delta E_6 = 8,40$ $\Delta E_7 = 12,50$ $\Delta E_8 = 6,81$
T=900K	$\Delta E_9 = 8,85$ $\Delta E_{10} = 9,77$ $\Delta E_{11} = 11,10$ $\Delta E_{12} = 6,44$	$\Delta E_9 = 8,46$ $\Delta E_{10} = 9,52$ $\Delta E_{11} = 10,68$ $\Delta E_{12} = 9,76$

Por último, también en este caso se observa que para menores temperaturas y $RT=10$, el conjunto total de estructuras obtenidas es menor.

Con respecto a la estructura de más baja energía, en este caso se encontró una diferencia importante respecto al anómero alfa. En algunas simulaciones se obtuvo una estructura que resultó ser 0,31 kcal/mol más estable que la encontrada para el conjunto de fuerza bruta. Esta estructura pertenece a la conformación 1C_4 , al igual que la más estable del conjunto de fuerza bruta. A partir de este resultado vemos que la aplicación del método de fuerza bruta no garantiza que siempre se logre encontrar la estructura más estable. En este caso se eligieron seis ángulos que se variaron entre tres valores distintos, generando un total de $3^6 = 729$ estructuras distintas. Si se quisiera aumentar el número de estructuras de partida agregando un valor más con el cual variar esos seis ángulos, estaríamos hablando de un total $4^6 = 4096$ estructuras iniciales. El número crece enormemente y aun así no se podría garantizar que a partir de ellos se encuentre la estructura de más baja energía. Sin embargo, con una serie de simulaciones de dinámica molecular se logró encontrar estructuras de más baja energía, lo cual demuestra que si se eligen correctamente los parámetros de la simulación, la dinámica molecular puede llegar a ser una herramienta aún más efectiva a la hora de realizar una búsqueda conformacional.

Al igual que en el caso alfa, las condiciones óptimas para realizar una simulación de dinámica molecular son $T=300K$, $L=1010,1$ ps y $RT=10$ ps. A mayores temperaturas la dispersión de los valores de energía aumenta y es menos probable encontrar la estructura más estable. Estos mismos resultados se observan cuando el RT distinto de 10 ps, ya sea mayor o menor. Con respecto a la longitud total de la simulación, es evidente que cuanto mayor es, se obtiene mayor número de estructuras distintas, con lo que la representación del espacio conformacional de la molécula es mejor.

4.3. Cálculos Basados en la Teoría del Funcional de la Densidad

Con el fin de comparar los resultados obtenidos con las simulaciones de dinámica molecular elegidas como óptimas con los resultados encontrados en literatura se realizaron cálculos más sofisticados sobre las geometrías obtenidas utilizando la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT).

La metodología de trabajo se resume en los siguientes pasos:

1. En primer lugar se eligen las estructuras generadas por las simulaciones que se encuentran en un rango de 2 kcal/mol respecto de la estructura más estable de cada grupo. El valor de 2 kcal/mol no es arbitrario, sino que tiene una justificación de tipo estadística. Dado un conjunto de estructuras con distintos valores de energía, la contribución al total de aquellas que tiene valores mayores a 2 kcal/mol es muy pequeño, y disminuye al aumentar la cantidad de estructuras contenidas en ese rango de energía.
2. Con el fin de optimizar los tiempos de cálculo, se realiza en primer lugar la optimización de geometrías de cada estructura utilizando el funcional local SVWN, el cual es una combinación del funcional de intercambio de Slater y el funcional de correlación VWN (Vosko, Wilk and Nusair), y la base 3-21G*.
3. Se eliminan del conjunto las estructuras con iguales valores de energía e iguales geometrías, y las restantes se optimizan utilizando el funcional híbrido B3LYP y la base 6-311++G**.
4. Por último, sobre cada estructura optimizada se diagonaliza la matriz del hessiano, con el fin de comprobar que se trata de un mínimo local de la superficie de energía potencial de la molécula de glucosa⁷. La matriz del hessiano es aquella cuyos elementos representan la derivada segunda de la energía total respecto a las coordenadas nucleares.

Todos los cálculos correspondientes a la Teoría del Funcional de la Densidad se realizaron con el paquete Gaussian 03⁸. Los criterios de convergencia usados son, para el ciclo autoconsistente, 10^{-6} u.a. en la matriz densidad, 10^{-8} u.a. en la desviación cuadrática media de la matriz densidad y 10^{-6} u.a. en la energía, y para la optimización de geometría, $4,5 \times 10^{-4}$ u.a. para el gradiente, $3,0 \times 10^{-4}$ u.a. para la desviación cuadrática media del mismo, $1,80 \times 10^{-3}$ u.a. para el desplazamiento atómico máximo y $1,2 \times 10^{-3}$ u.a. para su desviación cuadrática media. Hay que destacar además que los cálculos se realizaron para las moléculas aisladas, sin incluir los efectos del solvente.

En la sección anterior se determinó que las condiciones óptimas para realizar una simulación de dinámica molecular sobre la molécula de glucosa eran las correspondientes a la denominada Simulación 1, es decir $T = 300\text{K}$, $L = 1010,1$ ps y $RT = 10$ ps. Para cada estructura de partida, α -D-glucosa-⁴C₁, α -D-glucosa-¹C₄, β -D-glucosa-⁴C₁ y β -D-glucosa-¹C₄, se obtuvo un conjunto de estructuras que luego se optimizaron con el método semiempírico AM1. Los conjuntos correspondientes al anómero α son similares, y lo mismo sucede con los correspondientes al anómero β . Por este motivo se eligió un solo conjunto de cada anómero para realizar los cálculos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad.

Del total de 17 estructuras obtenidas mediante la Simulación 1 sobre la molécula de α -D-glucosa-⁴C₁, 16 se encontraron dentro del rango de 2 kcal/mol. Para el caso de la Simulación 1 sobre la molécula de β -D-glucosa-⁴C₁, sobre un total de 62 estructuras, solamente 20 se encontraron en un rango de 2 kcal/mol respecto a la más estable. En la Tabla 4.59 se muestran los valores de energía que resultaron de la optimización de geometría con el método semiempírico AM1 junto a los obtenidos luego de la optimización con el funcional SVWN y la base 3-21G*,

todos ellos expresados en kcal/mol respecto a la estructura más estable encontrada en cada método. Como se observa en la tabla, si bien luego de la optimización con el método semiempírico AM1 la estructura más estable correspondía al anómero α , una vez optimizados todos los conformeros con el nivel de teoría SVWN/3-21G*, la estructura más estable pasó a ser uno de los anómeros β .

En la Tabla 4.59 se observa que el conjunto de 16 moléculas de α -D-glucosa obtenidas con el método semiempírico AM1 se redujo a 10 estructuras distintas luego de optimizar con el método SVWN/3-21G*, mientras que en el caso de la molécula de β -D-glucosa el conjunto pasó de tener 20 estructuras con el método AM1 a 14 con el método SVWN/3-21G*.

Tabla 4.59. Valores de energía en kcal/mol para las estructuras obtenidas mediante la Simulación 1 de las moléculas de α -D-glucosa- 4C_1 y β -D-glucosa- 4C_1 una vez optimizadas con los métodos AM1 y SVWN/3-21G*. Todos los valores de energía están expresados respecto a la estructura más estable encontrada por cada método.

α -D-glucosa			β -D-glucosa		
#	ΔE_{AM1}	ΔE_{SVWN}	#	ΔE_{AM1}	ΔE_{SVWN}
1	0,00	26,09	3	1,78	0,00
12	1,43	27,46	1	1,19	2,17
13	1,46		6	2,01	
2	0,11	28,31	4	1,79	3,10
4	0,88		5	1,81	
5	0,94		8	2,25	
9	1,29		14	2,68	
7	1,28	29,79	10	2,60	10,41
6	1,25	32,13	15	2,76	12,10
11	1,41		18	3,09	
16	1,89	32,40	19	3,13	26,50
14	1,54	34,71	16	2,76	26,51
3	0,54	35,13	2	1,49	27,44
8	1,29		20	3,17	
15	1,58	37,24	12	2,63	36,87
10	1,41	37,29	9	2,56	37,51
			11	2,61	
			13	2,64	
			7	2,11	39,08
			17	3,04	42,06

A continuación se optimizó la geometría de las 10 moléculas correspondientes al anómero α y de las 14 moléculas correspondientes al anómero β , utilizando el funcional híbrido B3LYP y la base 6-311++G**. En la Tabla 4.60 se muestran los resultados obtenidos. Como en la tabla anterior, los valores de energía se expresan en kcal/mol respecto a la estructura más estable encontrada en cada método.

Tabla 4.60. Valores de energía en kcal/mol para las estructuras obtenidas mediante la Simulación 1 de las molécula de α -D-glucosa- 4C_1 y β -D-glucosa- 4C_1 una vez optimizadas con los métodos AM1, SVWN/3-21G* y B3LYP/6-311++G**. Todos los valores de energía están expresados respecto a la estructura más estable encontrada por cada método.

α -D-glucosa				β -D-glucosa			
#	ΔE_{AM1}	ΔE_{SVWN}	ΔE_{B3LYP}	#	ΔE_{AM1}	ΔE_{SVWN}	ΔE_{B3LYP}
3	0,54	35,13	0,00	7	2,11	39,08	1,61
6	1,25	32,13		16	2,76	26,51	
1	0,00	26,09	0,06	17	3,04	42,06	2,00
2	0,11	28,31		12	2,63	36,87	
12	1,43	27,46	0,07	1	1,19	2,17	7,40
16	1,89	32,40		4	1,79	3,10	7,80
7	1,28	29,79	1,88	3	1,78	0,00	7,86
10	1,41	37,29	2,43	5	1,81	3,91	8,21
14	1,54	34,71	3,69	14	2,68	3,95	8,44
15	1,58	37,24	4,38	18	3,09	26,50	
				10	2,60	10,41	8,59
				9	2,56	37,51	8,91
				15	2,76	12,10	9,04
				2	1,49	27,44	10,67

Como se ve en la tabla, el conjunto final de estructuras se redujo a 7 moléculas para el anómero α y a 11 para el anómero β . Usando *scripts* similares a los utilizados en los casos de fuerza bruta y dinámica molecular se extrajeron los ángulos diedros de interés de cada una de las estructuras. En primer lugar se analizarán los parámetros geométricos para el grupo de estructuras del anómero α . Los *scripts* utilizados se encuentran en el CD bajo los números 305-308.

En las Tablas S205-S208 se muestran los ángulos de torsión de las estructuras correspondientes al anómero α . De las Tablas S205 y S206 se desprende que todas las estructuras se encuentran en conformación 4C_1 . En la Tabla S207 se observa que de las 7 estructuras, 4 corresponden a la conformación GT (entre ellas la más estable), 1 a la conformación TG y 2 a la conformación GG. Por último, en la Tabla S208, se muestran los ángulos correspondientes al tercer grupo, es decir, aquellos que describen la orientación de los grupos oxhidrilo respecto al anillo.

A modo de resumen se construyó una tabla que compara para cada estructura la conformación resultante luego de la optimización de la geometría con el método semiempírico AM1 con la conformación resultante al optimizar con el método B3LYP/6-311++G**.

Tabla 4.61. Conformaciones correspondientes a las estructuras obtenidas mediante la Simulación 1 de la molécula de α -D-glucosa una vez optimizadas con el método semiempírico AM1 y luego de ser optimizadas con el funcional híbrido B3LYP y la base 6-311++G**. Se listan además los valores de energía para los dos métodos en kcal/mol respecto de la estructura más estable encontrada con cada método.

#	Conformación AM1					Conformación B3LYP				
	ΔE_{AM1}					ΔE_{B3LYP}				
3	0,54	4C_1	GG	r	0,00	4C_1	GT	-		
1	0,00	4C_1	TG	r	0,06	4C_1	TG	r		
16	1,89	4C_1	GG	r	0,07	4C_1	GG	r		
7	1,28	4C_1	GT	-	1,88	4C_1	GG	-		
10	1,41	4C_1	GT	r	2,43	4C_1	GT	r		
14	1,54	4C_1	GT	-	3,69	4C_1	GT	-		
15	1,58	4C_1	GT	-	4,38	4C_1	GT	-		

En las Tablas S209-S212 se muestran los ángulos de torsión de las estructuras correspondientes al anómero β . Los scripts utilizados se encuentran en el CD bajo los números 309-312. Se observa en las Tablas S209 y S210, a diferencia del caso α , que no todas las estructuras poseen la misma conformación de anillo. Analizando los valores de los ángulos de las dos tablas se encuentra que las estructuras número 2 y número 18 corresponden a la conformación bote ($B_{0,3}$) y la estructura 9 corresponde a la conformación skew (2S_0). El resto de las estructuras se presentan en conformación silla. De estas 8 estructuras, las dos primeras corresponden a la conformación 4C_1 y el resto a la conformación 1C_4 . En la Tabla S211 se muestran los valores de los ángulos diedros correspondientes al grupo 3 para las 11 estructuras. Se observa que las estructuras 4C_1 corresponden a la conformación GT para el caso de la más estable y GG para la otra, las estructuras 1C_4 son todas GT. Por último, en la Tabla S212 se muestran los ángulos diedros correspondientes a la orientación de los grupos oxhidrilo respecto del anillo.

A modo de resumen, también para este caso se construyó una tabla que compara las conformaciones de las estructuras antes y después de la optimización de geometría con el método B3LYP/6-311++G**.

Tabla 4.62. Conformaciones correspondientes a las estructuras obtenidas mediante la Simulación 1 de la molécula de β -D-glucosa una vez optimizadas con el método semiempírico AM1 y luego de ser optimizadas con el método B3LYP/6-311++G**. Se listan además los valores de energía para los dos métodos en kcal/mol respecto de la estructura más estable encontrada con cada método.

#	Conformación				Conformación			
	ΔE_{AM1}	AM1		ΔE_{B3LYP}	B3LYP			
7	2,11	4C_1	GT	-	1,61	4C_1	GT	-
12	2,63	4C_1	GG	r	2,00	4C_1	GG	r
1	1,19	1C_4	GT	r	7,40	1C_4	GT	r
4	1,79	1C_4	GT	-	7,80	1C_4	GT	-
3	1,78	1C_4	GT	r	7,86	1C_4	GT	r
5	1,81	1C_4	GT	-	8,21	1C_4	GT	-
18	2,68	$B_{0,3}$	-	-	8,44	$B_{0,3}$	-	-
10	2,60	1C_4	GT	-	8,59	1C_4	GT	-
9	2,56	2S_0	-	-	8,91	2S_0	-	-
15	2,76	1C_4	GT	-	9,04	1C_4	GT	-
2	1,49	1C_4	GT	r	10,67	$B_{0,3}$	-	-

El análisis estadístico realizado luego de la diagonalización de la matriz del hessiano con el programa Gaussian brinda, entre otras cosas, información termodinámica sobre la molécula. Dado que la energía libre de Gibbs estándar de una molécula viene dada por:

$$\Delta G^0(T) = G_{\text{molécula}}^0(T) - \sum_{i=\text{átomos}} G_i^0(T)$$

es posible escribirla en términos de la información contenida en una salida típica de Gaussian

$$\Delta G^0(T) = (\epsilon_0 + G_{\text{corr}}) - \sum_{i=\text{átomos}} (\epsilon_0 + G_{\text{corr}})_i$$

donde ϵ_0 es la energía electrónica total y G_{corr} es la corrección térmica a la energía libre de Gibbs.

Dado que el término correspondiente a los átomos es el mismo para todos los confórmeros, se puede evitar su cálculo expresando todos los valores de la energía libre de Gibbs estándar respecto al valor de $G_{\text{molécula}}^0(T)$ más bajo encontrado. En la Tabla 4.63 se muestra para cada estructura el valor de ΔE obtenido en la última optimización de geometrías junto con el valor correspondiente a ΔG^0 para cada estructura.

Tabla 4.63. Valores de ΔE y ΔG^0 obtenidos para el conjunto de moléculas de α -D-glucosa y β -D-glucosa resultante de la optimización de geometrías con el método B3LYP/6-311++G**. Tanto los valores de energía como los de ΔG^0 están expresados en kcal/mol respecto al valor correspondiente a la estructura más estable obtenida.

α -D-glucosa			β -D-glucosa		
#	ΔE_{B3LYP}	ΔG^0	#	ΔE_{B3LYP}	ΔG^0
3	0,00	0,00	7	1,61	0,99
1	0,06	0,40	12	2,00	1,30
16	0,07	0,04	1	7,40	8,61
7	1,88	1,74	4	7,80	9,15
10	2,43	1,96	3	7,86	9,30
14	3,69	3,28	5	8,21	9,32
15	4,38	4,08	18	8,44	7,29
			10	8,59	9,11
			9	8,91	8,20
			15	9,04	9,34
			2	10,67	9,32

4.4. Conclusiones

Tanto en el caso del anómero alfa como en el caso del anómero beta se encuentra que los resultados obtenidos con las simulaciones de dinámica molecular y la posterior optimización de las geometrías con el método semiempírico AM1 solamente sirven como un punto de partida, y de ninguna manera se pueden tomar como resultados finales. A partir de los cálculos realizados se observa que tanto el ordenamiento relativo de los conformeros según su energía como la conformación que adoptan, reflejada en los valores de los ángulos de torsión, cambian al aumentar el nivel de cálculo.

Para el caso del anómero alfa, en primer lugar se observa que tanto para la optimización de geometría con AM1 como con SVWN/3-21G* la estructura más estable es la número 1, pero al optimizar con el método B3LYP/6-311++G** esta estructura pasa a ser la segunda más estable, siendo desplazada por la estructura número 3. La estructura número 16 pasa al sexto lugar una vez optimizada con SVWN/3-21G* y termina en tercer lugar luego de la optimización con B3LYP/6-311++G**.

Otro detalle interesante está relacionado con la energía relativa en el conjunto alfa. El criterio para seleccionar el conjunto de estructuras a optimizar con un mayor nivel de cálculo era de aproximadamente 2 kcal/mol respecto a la más estable. La diferencia de energía entre la estructura más estable y la menos estable del conjunto final de moléculas resultó ser de 4,38 kcal/mol, es decir que se dispersan más los valores de energía de los conformeros. Sin embargo, las tres estructuras más estables están mucho más cerca en energía entre sí que antes de ser optimizadas con el método B3LYP/6-311++G**.

Con respecto a las conformaciones adoptadas se encuentra la mayor diferencia, lógicamente, en la estructura número 3, ya que cambia completamente la orientación del grupo hidroximetilo de GG a GT. El resto de las estructuras conserva su conformación inicial.

Con respecto a los valores de energía para el anómero beta, también en este caso se observa un cambio en el ordenamiento. Por ejemplo, la estructura número 7 correspondiente a la optimización con el método AM1 pasa a estar en el lugar número 15 luego de optimizar con el método SVWN/3-21G* y termina en el primer lugar luego de la optimización con el método B3LYP/6-311++G**. A su vez, la estructura número 2 obtenida al optimizar con el método AM1 termina siendo la última luego de la optimización con el método B3LYP/6-311++G**, con una diferencia de energía de 9,06 kcal/mol respecto a la primera (la número 7). De este resultado se desprende que, como en el caso alfa, los valores de energía del conjunto final se encuentran más dispersos que en el conjunto inicial.

El análisis de las conformaciones para el anómero beta es un poco más complejo. Por empezar, el conjunto de partida no era homogéneo como el alfa (todas las moléculas en conformación 4C_1). En la mayoría de los casos, la conformación de una estructura antes y después de su optimización con el método B3LYP/6-311++G** es la misma. Existe un caso peculiar, el de la estructura número 2, que comienza en conformación silla 1C_4 y termina en conformación bote $B_{0,3}$. Es lógico pensar que a esto se debe el gran cambio de energía de esta estructura, ya que los conformeros bote son menos estables que los conformeros silla.

En el conjunto de anómeros β se da otro hecho interesante. Luego de la optimización con el método semiempírico AM1, las estructuras más estables presentan conformación 1C_4 (estructuras número 1-5). Una vez optimizadas las geometrías con el método B3LYP/6-311++G**, éstas dejan de ser las más estables. Las estructuras con menor energía son ahora las número 7 y 12, ambas con conformación 4C_1 .

Si se comparan los resultados obtenidos para los dos anómeros entre sí, se encuentra que a medida que se avanza en la complejidad del cálculo AM1 \rightarrow SVWN/3-21G* \rightarrow B3LYP/6-311++G**, la estructura más estable pasa de ser α a β , para terminar siendo α . Los resultados intermedios obtenidos con el método SVWN/3-21G* son los que presentan mayor dispersión entre los valores de energía de las estructuras más estables α y β .

A partir de todo este análisis se concluye que, aunque las simulaciones de dinámica molecular realizadas brindaron una descripción del espacio conformacional de la molécula de glucosa, sus resultados deben tomarse como una primera aproximación. El uso de métodos de cálculo más complejos que los semiempíricos, como el aquí utilizado B3LYP/6-311++G** en el marco de la Teoría del Funcional de la Densidad o como la Teoría de Perturbaciones, es necesario si se desea una descripción más precisa. En la Tabla 4.64 se comparan los resultados obtenidos para la molécula de α -glucosa y los encontrados en literatura. En ambos casos se utilizó el mismo método de cálculo, B3LYP/6-311++G**.

Tabla 4.64. Comparación entre los resultados obtenidos mediante la Simulación 1 aplicada a la molécula de α -D-glucosa y la posterior optimización de la geometría con el método B3LYP/6-311++G**, y los resultados encontrados en literatura⁶. En ambos casos el valor de energía está expresado en kcal/mol respecto a la estructura más estable encontrada en cada caso. Con el símbolo # se indica el número de estructura correspondiente al conjunto de anómeros α obtenido en el trabajo.

	⁴ C ₁ GT		⁴ C ₁ TG		⁴ C ₁ GG	
	#3	Ref. 6	#1	Ref. 6	#16	Ref. 6
ΔE	0,00	0,000	0,06	0,055	0,07	0,075
ΔG^0	0,00	0,00	0,40	0,43	0,04	0,07
O5-C5-C6-O6	60,9	60,8	165,5	165,7	-58,1	-57,8
O5-C1-O1-H1	67,5	67,6	67,2	67,5	68,8	68,8
C1-O5-C5-C4	58,8	58,7	59,1	59,3	56,2	56,1
C2-C3-C4-C5	55,8	55,9	56,9	57,0	55,2	55,3
C5-C6-O6-H6	-58,3	-58,0	51,9	51,0	58,3	57,9

Como se observa en la tabla, los conformeros para los dos casos son prácticamente iguales. La búsqueda conformacional mediante simulaciones de dinámica molecular y la posterior optimización de las geometrías con el método B3LYP/6-311++G** condujo a los mismos resultados que los reportados en literatura.

Se construyó una tabla similar para los conformeros β . En esta se encuentra que el acuerdo entre los resultados de este trabajo y los de literatura no son buenos, básicamente porque no se trata de las mismas estructuras.

Tabla 4.65. Comparación entre los resultados obtenidos mediante la Simulación 1 aplicada a la molécula de β -D-glucosa y la posterior optimización de la geometría con el método B3LYP/6-311++G**, y los resultados encontrados en literatura⁶. En ambos casos el valor de energía está expresado en kcal/mol respecto a la estructura más estable encontrada en cada caso. Con el símbolo # se indica el número de estructura correspondiente al conjunto de anómeros β obtenido en el trabajo.

	⁴ C ₁ GT		⁴ C ₁ GG	
	#7	Ref. 6	#12	Ref. 6
ΔE	1,61	0,885	2,00	0,949
ΔG^0	0,99	0,32	1,30	0,39
O5-C5-C6-O6	61,4	60,8	-58,5	-57,8
O5-C1-O1-H1	46,9	67,6	47,3	68,8
C1-O5-C5-C4	61,7	58,7	59,2	56,1
C2-C3-C4-C5	53,6	55,9	53,0	55,3
C5-C6-O6-H6	-54,8	-58,0	61,4	57,9

La mayor diferencia entre las estructuras, además del valor de la energía, se encuentra en el ángulo O5-C1-O1-H1. Con esto se verifica que se trata de estructuras distintas. Evidentemente, para el caso del anómero β los resultados no son óptimos. Es probable que las condiciones elegidas para la simulación no sean las óptimas en este caso. De todos modos, se logró llegar al conformero más estable de la molécula de glucosa, la estructura número 3 del conjunto α .

4.5. Referencias

1. R.V. Stick, S.J. Williams, *Carbohydrates - The Essential Molecules of Life*, Elsevier Ltd. (2009)
2. HyperChem Release 7.5, Hypercube Inc., USA
3. E. Polak, *Computational Methods in Optimization*, New York Academic Press (1971)
4. K.W. Brodlie, *The State of the Art in Numerical Analysis*, Jacobs, Ed. D.A.H. (1977)
5. En todas las simulaciones se toman 0,1 ps para el calentamiento, 10 ps para la equilibración, y el tiempo restante del total de la simulación para la recolección de los datos. El intervalo de tiempo usado en la integración de las ecuaciones de movimiento es de 0,5 fs. Así, para las simulaciones 1, 5 y 9 el tiempo total para la recolección de datos es de 1000 ps, y para las restantes es de 500 ps.
6. M. Appell, G. Strati, J.L. Willett, F.A. Momany, *Carbohydr. Res.*, **339** (2004) 537
7. A. Szabo, NS Ostlund, *Modern Quantum Chemistry*, McGraw-Hill (1989)
8. Gaussian 03, Revision D.01, M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, and J.A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

CAPÍTULO 5

5. Determinación de la Geometría de Partida Óptima para la Simulación de Dinámica Molecular de un Disacárido – Celobiosa y Maltosa

En el capítulo anterior se comprobó la utilidad de las simulaciones de dinámica molecular para describir el espacio conformacional de la molécula de glucosa. Como se había explicado antes, si se considera que la molécula de glucosa tiene seis ángulos de torsión alrededor de los cuales puede rotar y se toman tres valores para dicha rotación, se obtiene un total de 729 conformaciones posibles. El análisis de las 729 estructuras con un método semiempírico es factible, como se demostró en el capítulo anterior, pero si se quiere mejorar el nivel de teoría, los tiempos de cálculo aumentan considerablemente. Mediante las simulaciones de dinámica molecular se puede obtener un conjunto de estructuras menor que describen satisfactoriamente el espacio conformacional de la molécula, con lo cual se ahorra tiempo de cálculo.

Como es sabido, los disacáridos son moléculas formadas por dos unidades de monosacárido. Se diferencian no sólo por las unidades de monosacárido que los forman, sino también por los átomos que forman parte de la unión glicosídica. Con la molécula de glucosa solamente, por ejemplo, existen 9 disacáridos. En la Tabla 5.1 se muestra el nombre trivial de cada uno junto con el nombre sistemático, el cual indica el tipo de unión presente.

Tabla 5.1. Disacáridos formados únicamente por unidades de glucosa.

Nombre Trivial	Nombre Sistemático
Trehalosa	D-glucopiranosil-(1→1)-D-glucopiranosa
Kojibiosa	α-D-glucopiranosil-(1→2)-D-glucopiranosa
Nigerosa	α-D-glucopiranosil-(1→3)-D-glucopiranosa
Maltosa	α-D-glucopiranosil-(1→4)-D-glucopiranosa
Isomaltosa	α-D-glucopiranosil-(1→6)-D-glucopiranosa
Soforosa	β-D-glucopiranosil-(1→2)-D-glucopiranosa
Laminaribiosa	β-D-glucopiranosil-(1→3)-D-glucopiranosa
Celobiosa	β-D-glucopiranosil-(1→4)-D-glucopiranosa
Gentobiosa	β-D-glucopiranosil-(1→6)-D-glucopiranosa

Si además de la molécula de glucosa se utiliza otro monosacárido se pueden obtener muchos más disacáridos. En la Tabla 5.2 se muestran algunos de ellos.

Tabla 5.2. Disacáridos formados solamente por una unidad de glucosa.

Nombre Trivial	Nombre Sistemático
Sucrosa	α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 2)-D-fructofuranosa
Turanosa	α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 3)-D-fructofuranosa
Maltulosa	α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-fructofuranosa
Palatinosa o Isomaltulosa	α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 6)-D-fructofuranosa
Melibiosa	α -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 6)-D-glucopiranososa
Lactosa	β -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranososa
Rutinosa	α -D-ramnopiranosil-(1 \rightarrow 6)-D-glucopiranososa

Los disacáridos, al estar formados por dos monosacáridos, poseen el doble de ángulos de torsión que pueden rotar libremente. Si se supone nuevamente que esta rotación se puede dar entre tres valores, se obtienen un total de $3^{12} = 531.441$ conformaciones distintas. Es evidente que el análisis de todas estas conformaciones, aun utilizando un método semiempírico, es prácticamente imposible. Como se comprobó con la molécula de glucosa, una forma de reducir este número es mediante simulaciones de dinámica molecular.

La determinación de las condiciones óptimas de una simulación de dinámica molecular para un disacárido con la metodología utilizada para la molécula de glucosa no es posible debido a la dificultad para realizar búsquedas por fuerza bruta, como se desprende del párrafo anterior, pero si se trabaja con disacáridos formados por unidades de glucosa se puede aprovechar la información obtenida para esta molécula. Se pueden, en principio, realizar simulaciones de dinámica molecular con las condiciones utilizadas para la molécula de glucosa ($T = 300$ K, $L = 1010,1$ ps, $RT = 10$ ps) para cualquiera de los disacáridos presentes en la Tabla 5.1.

Como se mencionó anteriormente, los disacáridos tienen el doble de ángulos de torsión que pueden girar libremente. Sin embargo, esto no quiere decir que corresponden a los mismos ángulos que los monosacáridos libres. Las dos unidades de monosacárido se unen a través de dos grupos oxhidrilo, uno de cada molécula, con pérdida de una molécula de agua. Por esta razón, los ángulos de torsión que describían la orientación de esos grupos oxhidrilos dejan de existir, y son reemplazados por otros dos que describen la orientación de los dos anillos entre sí. En la Figura 5.1 se muestra un ejemplo de cómo cambian los ángulos de torsión al formar el enlace glicosídico.

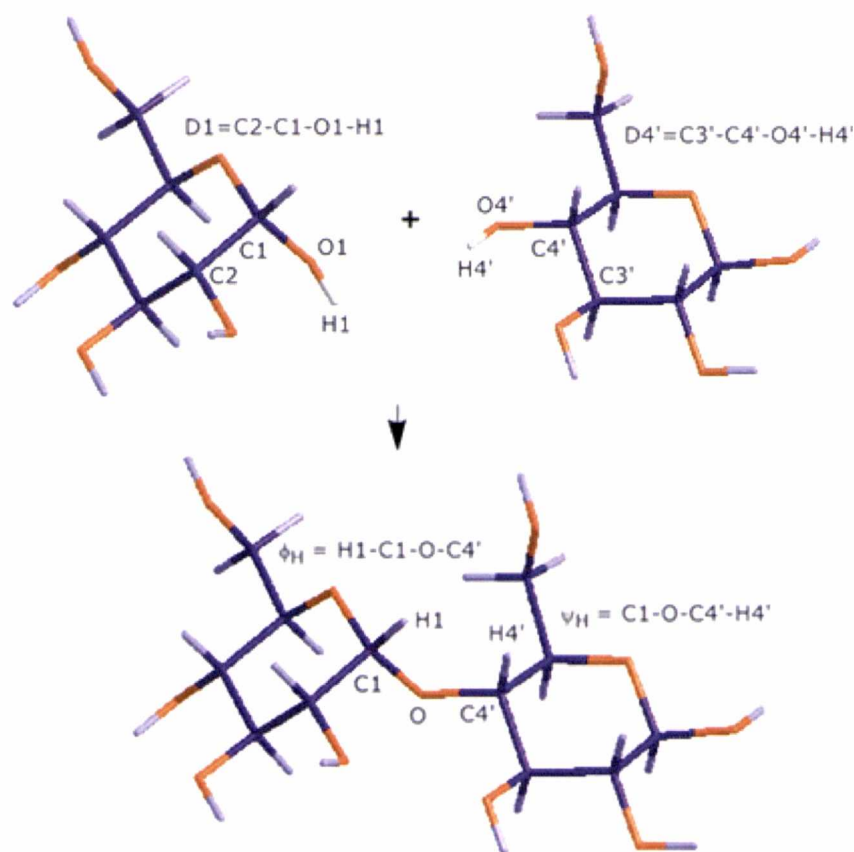


Figura 5.1. Ejemplo del cambio en los ángulos de torsión que involucran los átomos que forman parte del enlace glicosídico.

En un monosacárido la rotación se produce entre un grupo pequeño y otro voluminoso (anillo), pero en el caso de estos dos nuevos ángulos de torsión, ϕ_H y ψ_H , la rotación se da entre dos grupos voluminosos. Por esta razón es de esperar que este movimiento no sea completamente libre y que existan ciertas orientaciones donde los anillos estén tan próximos entre sí que la estructura no sea estable. Es lógico pensar entonces que la estructura de partida en la simulación juegue un papel más importante que en el caso de la molécula de glucosa.

Para poder decidir cuál o cuáles son las estructuras de partida óptimas, dadas por los valores de estos dos ángulos, se decidió realizar simulaciones de dinámica molecular con distintas estructuras de partida y comparar los resultados obtenidos con datos disponibles en literatura.

A partir de los resultados de la búsqueda bibliográfica se decidió trabajar con dos disacáridos para los cuales se encontraron datos obtenidos con el mismo nivel de cálculo que el utilizado con la molécula de glucosa (B3LYP/6-311++G**): β -celobiosa¹ y β -maltosa². Es interesante notar que estos dos disacáridos tienen el mismo tipo de unión, (1 \rightarrow 4), pero la conformación anomérica de las moléculas de glucosa que lo forman es distinta. Se espera entonces obtener, con los resultados de las simulaciones de dinámica molecular sobre estos dos disacáridos, información sobre las estructuras de partida óptimas, para poder obtener una buena descripción del espacio conformacional de este tipo de molécula. De esta forma, aprovechando los resultados encontrados para las moléculas de glucosa, β -celobiosa y β -maltosa, se pueden estudiar otros disacáridos de la Tabla 5.1 que no se encuentren en literatura.

5.1. Resumen de la metodología de trabajo usada

Como se mencionó anteriormente, el objetivo es encontrar cuáles son las condiciones óptimas para realizar simulaciones de dinámica molecular sobre moléculas de disacárido con el fin de obtener una buena descripción del espacio conformacional de dichas moléculas. Para esto se eligieron las moléculas de β -maltosa y β -celobiosa, aprovechando que ambas están formadas por unidades de glucosa y que en el capítulo anterior se determinaron las condiciones óptimas para realizar una simulación de dinámica molecular sobre dicha molécula.

Queda entonces por determinar cuál o cuáles son las estructuras de partida óptimas para estos disacáridos. Más arriba se había mencionado que al formarse el disacárido aparecen dos nuevas variables, los ángulos de torsión glicosídicos, que deben ser tenidos en cuenta, los cuales no pueden tomar cualquier valor debido al tamaño de los dos anillos. Por esta razón, el primer paso consiste en obtener un registro de cuáles son las orientaciones preferidas y cuáles resultan "imposibles". Para esto se crea un *script* para el programa Hyperchem³ mediante el cual, a partir de una molécula de disacárido generada a partir de las unidades de glucosa presentes en la base de datos del programa, se toman todas las combinaciones posibles para los dos ángulos de torsión ϕ_H y ψ_H entre seis valores y se optimiza la geometría de cada estructura con el método semiempírico AM1. Los criterios de convergencia usados son los mismos que para el caso de la molécula de glucosa, es decir 10^{-5} kcal/mol para la energía electrónica total en el ciclo SCF y 0,10 kcal/Åmol para la convergencia de la geometría. El algoritmo usado es el de Polak-Ribiere^{4,5}. Los seis valores elegidos son 0,0°, 60,0°, 120,0°, 180,0°, -120,0° y -60,0°.

Una vez determinadas las estructuras de partida mediante el análisis de las geometrías optimizadas, se llevan a cabo las simulaciones sobre cada molécula, siempre bajo las condiciones determinadas para la molécula de glucosa, es decir, T=300 K, L=1010,1 ps y RT=10 ps. Para esto se crea un *script* para el programa Hyperchem similar al usado en el caso de la molécula de glucosa. A continuación se crea otro *script* con el cual se optimiza cada estructura obtenida con el método semiempírico AM1 y los criterios de convergencia ya mencionados, y se extrae el valor de energía de cada una de ellas. Por último se extraen los ángulos diedros necesarios para clasificar cada conformación. En el capítulo anterior se habían clasificado los ángulos de torsión de la molécula de glucosa en tres grupos, según la información conformacional que brindara cada uno de ellos. Además, debido a que al realizar la simulación de dinámica molecular era posible obtener estructuras en conformaciones de más alta energía, se añadió un cuarto grupo que incluía ángulos de torsión impropios. Para el caso de los disacáridos, al estar formados por dos unidades de monosacárido, se duplica la cantidad de ángulos diedros, por lo que también lo hace la cantidad de ángulos de cada grupo. Sin embargo, existe una diferencia y tiene que ver, como se mencionó más arriba, con los átomos que forman parte del enlace glicosídico. Los ángulos de torsión que desaparecen del Grupo 3 forman ahora un grupo nuevo que describe la orientación de los anillos entre sí. En las Figuras 5.2 y 5.3 se muestra un esquema de cada disacárido con la numeración correspondiente.

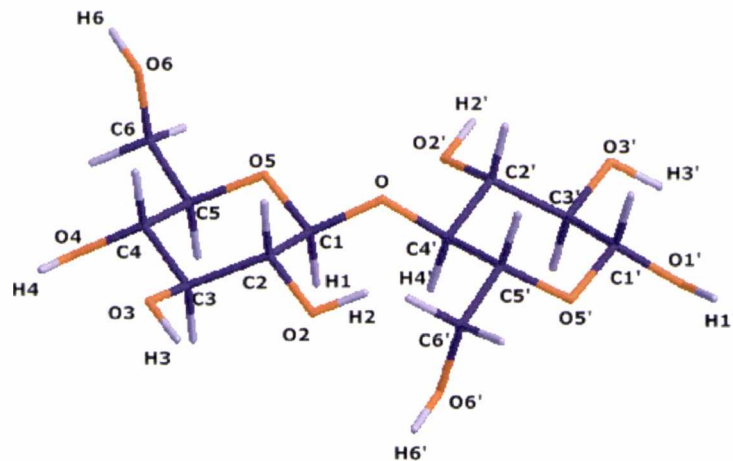


Figura 5.2. Esquema de numeración de la molécula de β -celobiosa.

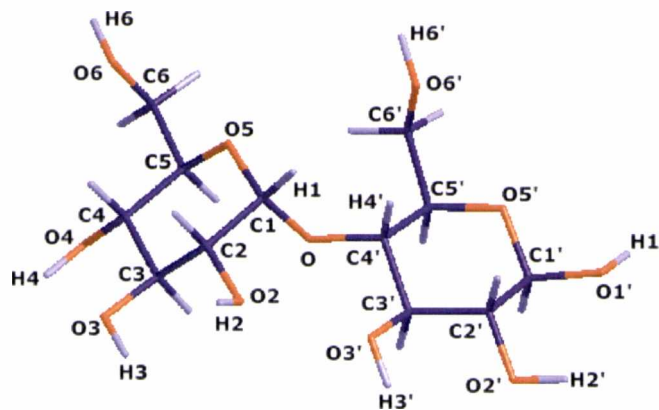


Figura 5.3. Esquema de numeración de la molécula de β -maltosa.

La clasificación de los ángulos de los disacáridos queda entonces de la siguiente manera.

- Grupo 1. Ángulos diedros que definen la conformación de cada anillo: C5-O5-C1-C2, C1-O5-C5-C4, O5-C1-C2-C3, C1-C2-C3-C4, C2-C3-C4-C5, C3-C4-C5-O5, C5'-O5'-C1'-C2', C1'-O5'-C5'-C4', O5'-C1'-C2'-C3', C1'-C2'-C3'-C4', C2'-C3'-C4'-C5', C3'-C4'-C5'-O5'
- Grupo 2. Ángulos diedros que definen la orientación del grupo hidroximetilo respecto de su respectivo anillo: O5-C5-C6-O6, C4-C5-C6-O6, O5'-C5'-C6'-O6', C4'-C5'-C6'-O6'
- Grupo 3. Ángulos diedros que definen la orientación de los grupos oxhidrilo de cada anillo: C1-C2-O2-H2, C2-C3-O3-H3, C3-C4-O4-H4, C5-C6-O6-H6, O5'-C1'-O1'-H1', C1'-C2'-O2'-H2', C2'-C3'-O3'-H3', C5'-C6'-O6'-H6'
- Impropios. Ángulos diedros impropios pertenecientes a cada anillo: C2-C3-C4-O5, C1-C3-C4-C5, C2-C4-C5-O5, C2'-C3'-C4'-O5', C1'-C3'-C4'-C5', C2'-C4'-C5'-O5'
- Glicosídicos. Ángulos que describen la orientación de los anillos entre sí: H1-C1-O-C4' (ϕ_H), C1-O-C4'-H4' (ϕ_H)

Una vez clasificadas las estructuras obtenidas mediante cada simulación de dinámica molecular se seleccionan algunas de ellas y se optimizan las geometrías con métodos de la Teoría del Funcional de la Densidad. Para seleccionar estas estructuras se utilizan dos criterios.

El primero está relacionado con los resultados presentados en los trabajos de las referencias 1 y 2. El autor de estos trabajos establece que las estructuras más estables son aquellas cuyos anillos se encuentran en conformación silla, en particular con ambos anillos en conformación 4C_1 . En base a esto, de cada conjunto obtenido por dinámica molecular se descartan aquellas estructuras que posean uno o ambos anillos en conformación 1C_4 , bote o *skew*.

El segundo criterio está relacionado con la energía. Una vez aplicado el primer criterio, se eligen las estructuras que se encuentran en un rango de 2 kcal/mol respecto de la estructura silla-silla más estable de cada conjunto.

Una vez definido el conjunto de estructuras a analizar, se optimizan las geometrías y se comparan los resultados con los datos encontrados en bibliografía.

A continuación se describe de forma detallada los resultados obtenidos para cada disacárido.

5.2. Aplicación al Disacárido β -celobiosa

La molécula de β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranososa, más conocida como β -celobiosa, es un disacárido formado, como su nombre lo indica, por dos unidades de β -D-glucosa, unidas a través del carbono 1 de una de ellas y el carbono 4 de la otra.

El disacárido celobiosa se obtiene por hidrólisis de la celulosa. La celulosa es el componente principal de las paredes celulares. Forma microfibras largas e inelásticas que envuelven la célula y le dan rigidez a la pared celular, lo que le permite a las plantas permanecer en posición vertical⁶. Además de ser producida por las plantas verdes, existen bacterias y tunicados que han desarrollado la capacidad de sintetizar celulosa. La celulosa es el componente principal del papel, del algodón, del lino de otras fibras.

La estructura de la celulosa ha sido objeto de investigación, y todavía no se ha logrado una descripción cristalográfica completa. Hay evidencia de la presencia de un enlace de hidrógeno entre el oxígeno que forma parte de un anillo y el tercer grupo OH del otro anillo. Este enlace se da a lugar si la unión entre los anillos es *flipped*⁷.

En la Figura 5.4 se muestra un esquema de la molécula de β -celobiosa.

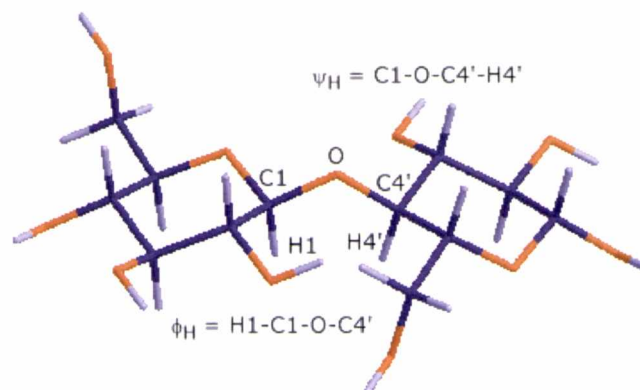


Figura 5.4. Molécula de β-celobiosa. En cada molécula se representa con violeta los átomos de carbono, con naranja los átomos de oxígeno y con violeta claro los átomos de hidrógeno. Se indican además los ángulos de torsión glicosídicos que describen la orientación de los anillos entre sí.

Como se explicó anteriormente, el primer paso consiste en explorar el espacio conformacional de la molécula de β-celobiosa como función de los ángulos de torsión glicosídicos. Para esto se construye un *script* para el programa Hyperchem mediante el cual, sobre una estructura de la molécula de β-celobiosa generada con el mismo programa, se varían los ángulos ϕ_H y ψ_H entre seis valores cada uno, logrando 36 estructuras distintas que se optimizan con el método semiempírico AM1. Los valores de los ángulos iniciales son: $0,0^\circ$, $60,0^\circ$, $120,0^\circ$, $180,0^\circ$, $-120,0^\circ$ y $-60,0^\circ$. Con la ayuda de otro *script* creado para el programa Hyperchem se extraen los ángulos de torsión glicosídicos de las estructuras cuya geometría fue optimizada, y se comparan para poder tener una noción de los valores “preferidos” por la molécula de β-celobiosa. Los *scripts* utilizados se encuentran en el CD bajo los números 313-314. En la Tabla 5.3 se muestran los resultados. Las estructuras se agruparon dependiendo de los valores de los ángulos de torsión glicosídicos.

Según se estableció en el Capítulo 3 de Nomenclatura, las conformaciones de los disacáridos pueden clasificarse como *normal*, si el módulo de ambos ángulos es menor a 75° , o *flipped*, si alguno de los dos ángulos (pero no los dos simultáneamente) se encuentra cerca de 180° . Como consecuencia de esto, los resultados de la Tabla 5.3 se pueden clasificar en cuatro grupos.

El primer grupo está formado por las estructuras *normales*. En la tabla se observa que todas las combinaciones iniciales entre los ángulos $0,0^\circ$, $60,0^\circ$ y $-60,0^\circ$ conducen a este tipo de conformación. De este grupo se eligió como estructura de partida aquella que presenta los valores $(\phi_H; \psi_H) = (0,0^\circ; 0,0^\circ)$. Esta elección es arbitraria, ya que se podría haber elegido cualquier combinación de los valores $0,0^\circ$, $60,0^\circ$ y $-60,0^\circ$.

El segundo y tercer grupo contienen estructuras *flipped*. Se diferencian según cuál de los dos ángulos, ϕ_H o ψ_H , se encuentren cerca de 180° . No es completamente general, pero en la mayoría de los casos el ángulo que comienza con un valor cercano a $180,0^\circ$ se mantiene en ese lugar. Se eligieron como estructuras de partida, también de forma arbitraria, las combinaciones $(\phi_H; \psi_H) = (0,0^\circ; 180,0^\circ)$ y $(\phi_H; \psi_H) = (180,0^\circ; 0,0^\circ)$.

El último grupo de la tabla corresponde a las estructuras en las cuales los dos ángulos se encuentran cerca de $180,0^\circ$. Estas estructuras no pertenecen a ninguno de los dos grupos y se espera que posean valores de energía altos debido a que con esta combinación los dos anillos se encuentran muy próximos entre sí.

Tabla 5.3. Ángulos diedros ϕ_H y φ_H antes y después de la optimización de geometrías realizada con el método semiempírico AM1 para la molécula de β -celobiosa.

Conformación	ϕ_H	φ_H	ϕ_H (inicial)	φ_H (inicial)
<i>normal</i>	-39,3	-35,6	-60,0	60,0
	-19,1	-39,0	-60,0	-60,0
	-11,5	-40,4	0,0	-60,0
	-11,5	-40,4	-60,0	0,0
	28,2	-29,9	0,0	0,0
	28,8	-43,1	60,0	-60,0
	40,0	15,3	0,0	60,0
	57,7	3,8	60,0	0,0
	59,4	47,2	-60,0	120,0
74,5	31,0	60,0	60,0	
<i>flipped</i>	12,6	-177,0	0,0	120,0
	12,6	-177,0	120,0	0,0
	18,6	179,9	60,0	120,0
	18,8	-177,9	0,0	180,0
	34,9	-173,1	-60,0	-120,0
	-46,1	149,3	-60,0	180,0
	-45,4	153,7	-120,0	-120,0
	51,0	-156,3	60,0	180,0
	54,7	-152,9	0,0	-120,0
	57,0	-149,2	60,0	-120,0
59,6	-150,0	180,0	120,0	
<i>flipped</i>	-179,6	-5,5	180,0	0,0
	-179,0	-2,7	-120,0	0,0
	172,0	-13,7	120,0	60,0
	175,6	-7,3	180,0	-60,0
	177,2	-4,9	-120,0	-60,0
	178,7	-5,2	180,0	60,0
	-156,8	19,3	120,0	120,0
	-152,1	15,2	-120,0	60,0
	133,1	-45,9	120,0	-60,0
-	-177,8	-158,8	180,0	180,0
	-175,3	-155,6	-120,0	180,0
	-174,0	-159,5	120,0	-120,0
	-171,7	-156,5	-120,0	120,0
	178,4	-154,8	180,0	-120,0
	135,3	172,0	120,0	180,0

Es de suponer entonces que las combinaciones de ángulos que conducen al último grupo no conformen un buen punto de partida para una simulación. Esta suposición se refuerza con el hecho de que en los trabajos encontrados no se reportan estas conformaciones.

En resumen, las características de las simulaciones que se realizaron sobre la molécula de β -celobiosa son las siguientes:

Simulación 1	Simulación 2	Simulación 3
$\phi_H = 0^\circ$	$\phi_H = 0^\circ$	$\phi_H = 180^\circ$
$\varphi_H = 0^\circ$	$\varphi_H = 180^\circ$	$\varphi_H = 0^\circ$
T=300K	T=300K	T=300K
L=1010,1 ps	L=1010,1 ps	L=1010,1 ps
RT=10 ps	RT=10 ps	RT=10 ps

A continuación se muestran los resultados de cada una de las simulaciones de dinámica molecular.

5.2.1. Simulación 1

La primera simulación de dinámica molecular se realizó sobre el conformero de β -celobiosa cuyos ángulos de torsión glicosídicos son $\phi_H = 0^\circ$ y $\varphi_H = 0^\circ$. En la Figura 5.5 se muestra la estructura de partida usada.

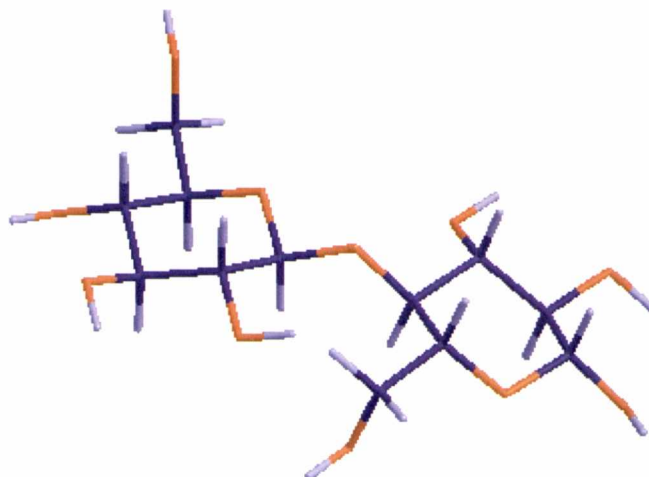


Figura 5.5. Molécula de β -celobiosa utilizada como punto de partida en la Simulación 1. Los ángulos diedros correspondientes al enlace glicosídico son $\phi_H = 0^\circ$ y $\varphi_H = 0^\circ$. En cada molécula se representa con violeta los átomos de carbono, con naranja los átomos de oxígeno y con violeta claro los átomos de hidrógeno.

La dinámica molecular se llevó a cabo a una temperatura de 300 K, con una longitud de simulación total de 1010,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 1000 ps. Las coordenadas se salvaron cada 10 ps. Se obtuvieron 100 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1. De cada estructura se extrajeron los valores de los ángulos diedros necesarios para caracterizar las moléculas. Los *scripts* utilizados se encuentran en el CD bajo los números 315-325. Las estructuras obtenidas se clasificaron según el valor de su energía y sus ángulos diedros, con lo que el conjunto inicial de 100 conformeros se redujo a 94. La estructura más estable presentó un valor de energía de $E = -123793,2$ kcal/mol.

En las Tablas S213-S221 se muestran los valores de los ángulos diedros para cada estructura.

En la Tabla 5.4 se muestra la clasificación de las 94 estructuras obtenidas en la primera simulación de la molécula de β -celobiosa.

Tabla 5.4. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 1 de β -celobiosa. La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada, cuyo valor es $E = -123793,2$ kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Disacárido	Unidad 1			Unidad 2		
			Anillo	CH ₂ OH	OH	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	0,0	normal	² S ₀	-	-	¹ C ₄	-	-
2	0,1	normal	² S ₀	-	-	¹ C ₄	-	-
3	0,3	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
4	0,4	normal	² S ₀	-	-	¹ C ₄	-	-
5	0,5	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
6	0,8	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
7	0,9	normal	² S ₀	-	-	¹ C ₄	-	-
8	1,1	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
9	1,1	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
10	1,4	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
11	1,4	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
12	1,5	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
13	1,5	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
14	1,6	normal	B _{0,3}	-	-	B _{0,3}	-	-
15	1,6	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
16	1,6	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
17	1,7	normal	² S ₀	-	-	¹ C ₄	-	-
18	1,7	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
19	1,8	normal	² S ₀	-	-	¹ C ₄	-	-
20	1,8	normal	² S ₀	-	-	¹ C ₄	-	-
21	1,8	normal	² S ₀	-	-	¹ C ₄	-	-
22	1,8	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
23	1,9	normal	² S ₀	-	-	¹ C ₄	-	-
24	1,9	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
25	2,0	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
26	2,0	normal	² S ₀	-	-	¹ C ₄	-	-
27	2,0	normal	² S ₀	-	-	¹ C ₄	-	-
28	2,1	normal	² S ₀	-	-	¹ C ₄	-	-
29	2,1	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
30	2,1	normal	¹ S ₅	-	-	¹ C ₄	-	-
31	2,1	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
32	2,1	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
33	2,3	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
34	2,3	normal	¹ S ₅	-	-	¹ C ₄	-	-
35	2,5	normal	² S ₀	-	-	¹ C ₄	-	-
36	2,6	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-

Tabla 5.4. Continuación.

#	ΔE	Disacárido	Unidad 1			Unidad 2		
			Anillo	CH ₂ OH	OH	Anillo	CH ₂ OH	OH
37	2,6	normal	² S ₀	-	-	¹ C ₄	-	-
38	2,6	normal	² S ₀	-	-	⁴ C ₁	-	-
39	2,6	normal	² S ₀	-	-	⁰ S ₂	-	-
40	2,6	normal	² S ₀	-	-	¹ C ₄	-	-
41	2,7	normal	¹ S ₅	-	-	B _{0,3}	-	-
42	2,7	normal	² S ₀	-	-	B _{0,3}	-	-
43	2,8	normal	¹ S ₅	-	-	² S ₀	-	-
44	2,8	normal	² S ₀	-	-	¹ C ₄	-	-
45	2,9	normal	B _{0,3}	-	-	B _{0,3}	-	-
46	2,9	normal	² S ₀	-	-	¹ C ₄	-	-
47	3,0	normal	² S ₀	-	-	¹ S ₅	-	-
48	3,0	normal	² S ₀	-	-	¹ C ₄	-	-
49	3,0	normal	² S ₀	-	-	¹ C ₄	-	-
50	3,1	normal	² S ₀	-	-	¹ C ₄	-	-
51	3,1	normal	² S ₀	-	-	¹ C ₄	-	-
52	3,2	normal	² S ₀	-	-	⁰ S ₂	-	-
53	3,2	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
54	3,3	normal	² S ₀	-	-	B _{0,3}	-	-
55	3,3	normal	¹ S ₅	-	-	¹ C ₄	-	-
56	3,5	normal	¹ S ₅	-	-	B _{0,3}	-	-
57	3,5	normal	² S ₀	-	-	¹ C ₄	-	-
58	3,5	normal	² S ₀	-	-	² S ₀	-	-
59	3,5	normal	² S ₀	-	-	¹ C ₄	-	-
60	3,5	normal	^{0,3} B	-	-	B _{0,3}	-	-
61	3,5	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
62	3,6	normal	² S ₀	-	-	B _{0,3}	-	-
63	3,6	normal	^{2,5} B	-	-	¹ C ₄	-	-
64	3,7	normal	² S ₀	-	-	¹ S ₅	-	-
65	3,9	normal	^{0,3} B	-	-	B _{0,3}	-	-
66	3,9	normal	B _{0,3}	-	-	² S ₀	-	-
67	3,9	normal	² S ₀	-	-	¹ C ₄	-	-
68	4,0	normal	^{0,3} B	-	-	B _{0,3}	-	-
69	4,1	normal	² S ₀	-	-	¹ S ₅	-	-
70	4,3	normal	³ S ₁	-	-	⁴ C ₁	-	-
71	4,3	normal	³ S ₁	-	-	⁴ C ₁	-	-
72	4,4	normal	³ S ₁	-	-	⁴ C ₁	-	-
73	4,5	normal	B _{0,3}	-	-	B _{2,5}	-	-
74	4,5	normal	² S ₀	-	-	¹ S ₃	-	-
75	4,6	normal	B _{0,3}	-	-	⁴ C ₁	-	-
76	4,6	normal	² S ₀	-	-	⁰ S ₂	-	-
77	4,7	normal	⁰ S ₂	-	-	³ S ₁	-	-
78	4,7	normal	B _{0,3}	-	-	B _{2,5}	-	-
79	5,0	normal	B _{0,3}	-	-	B _{0,3}	-	-
80	5,0	normal	⁰ S ₂	-	-	¹ S ₅	-	-
81	5,1	normal	² S ₀	-	-	B _{0,3}	-	-
82	5,1	normal	³ S ₁	-	-	⁰ S ₂	-	-
83	5,1	normal	³ S ₁	-	-	¹ S ₅	-	-

Tabla 5.4. Continuación.

#	ΔE	Disacárido	Unidad 1			Unidad 2		
			Anillo	CH ₂ OH	OH	Anillo	CH ₂ OH	OH
84	5,3	normal	³ S ₁	-	-	⁴ C ₁	-	-
85	5,5	normal	¹ S ₅	-	-	B _{0,3}	-	-
86	5,5	normal	³ S ₁	-	-	² S ₀	-	-
87	5,6	normal	² S ₀	-	-	⁰ S ₂	-	-
88	6,0	normal	³ S ₁	-	-	¹ S ₅	-	-
89	6,0	normal	³ S ₁	-	-	⁴ C ₁	-	-
90	6,0	normal	B _{0,3}	-	-	⁴ C ₁	-	-
91	6,1	normal	B _{0,3}	-	-	B _{2,5}	-	-
92	6,7	normal	³ S ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
93	6,8	normal	³ S ₁	-	-	B _{2,5}	-	-
94	9,0	normal	^{2,5} B	-	-	B _{0,3}	-	-

A partir de la tabla anterior se observa que todas los confórmeros obtenidos pueden clasificarse como *normales*. De las 94 estructuras totales, 57 de ellas presentan su segundo anillo en conformación silla, pero no se encuentra ningún caso en el que ambos anillos estén en esa conformación. Como se mencionó anteriormente, las estructuras de interés presentan los dos anillos en conformación silla, por lo que de esta simulación no sobrevive ninguna estructura para la posterior optimización de geometrías con cálculos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad.

5.2.2 Simulación 2

La segunda simulación de dinámica molecular se realizó sobre el confórmero de β -celobiosa cuyos ángulos de torsión glicosídicos son $\phi_H = 0^\circ$ y $\varphi_H = 180^\circ$. En la Figura 5.6 se muestra la estructura de partida usada.

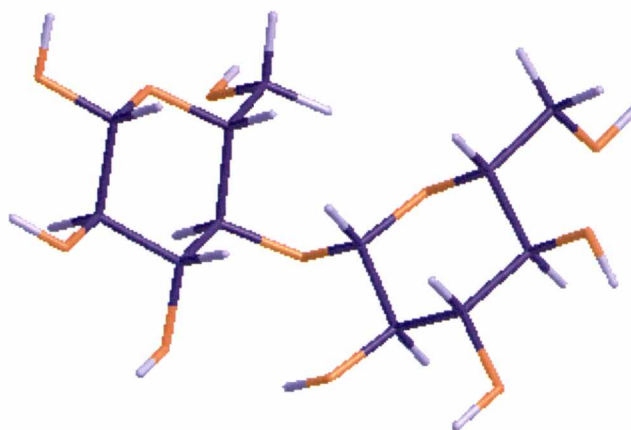


Figura 5.6. Molécula de β -celobiosa utilizada como punto de partida en la Simulación 2. Los ángulos diedros correspondientes al enlace glicosídico son $\phi_H = 0^\circ$ y $\varphi_H = 180^\circ$. En cada molécula se representa con violeta los átomos de carbono, con naranja los átomos de oxígeno y con violeta claro los átomos de hidrógeno.

La dinámica molecular se llevó a cabo a una temperatura de 300 K, con una longitud de simulación total de 1010,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 1000 ps. Las coordenadas se salvaron cada 10 ps. Se obtuvieron 100 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1. De cada estructura se extrajeron los valores de los ángulos diedros necesarios para caracterizar las moléculas. Las estructuras obtenidas se clasificaron según el valor de su energía y sus ángulos diedros, con lo que el conjunto inicial de 100 confórmeros se redujo a 87. Los *scripts* utilizados se encuentran en el CD bajo los números 326-336. La estructura más estable presentó un valor de energía de $E = -123792,4$ kcal/mol.

En las Tablas S222-S230 se resumen los valores de los ángulos diedros para cada estructura.

En la Tabla 5.5 se muestra la clasificación de las 87 estructuras obtenidas mediante la Simulación 2 de la molécula de β -celobiosa.

Tabla 5.5. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 2 de β -celobiosa. La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada, cuyo valor es $E = -123792,4$ kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Disacárido	Unidad 1			Unidad 2		
			Anillo	CH ₂ OH	OH	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	0,0	normal	B _{0,3}	-	-	B _{0,3}	-	-
2	0,1	normal	B _{0,3}	-	-	B _{0,3}	-	-
3	0,1	normal	² S ₀	-	-	¹ C ₄	-	-
4	0,6	normal	² S ₀	-	-	B _{0,3}	-	-
5	0,7	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
6	0,7	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
7	0,8	normal	² S ₀	-	-	B _{0,3}	-	-
8	0,8	normal	B _{0,3}	-	-	B _{0,3}	-	-
9	0,9	normal	² S ₀	-	-	B _{0,3}	-	-
10	0,9	normal	B _{0,3}	-	-	² S ₀	-	-
11	0,9	normal	² S ₀	-	-	B _{0,3}	-	-
12	0,9	normal	B _{0,3}	-	-	B _{0,3}	-	-
13	0,9	normal	B _{0,3}	-	-	B _{0,3}	-	-
14	1,0	flipped	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GG	r
15	1,1	flipped	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GT	-
16	1,1	flipped	⁴ C ₁	GT	-	¹ C ₄	GT	r
17	1,1	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
18	1,2	flipped	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	GT	-
19	1,2	normal	² S ₀	-	-	³ S ₁	-	-
20	1,2	normal	B _{0,3}	-	-	B _{0,3}	-	-
21	1,3	flipped	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	GT	-
22	1,4	flipped	⁴ C ₁	GG	r	⁴ C ₁	GT	-
23	1,5	normal	² S ₀	-	-	² S ₀	-	-
24	1,5	normal	³ S ₁	-	-	¹ C ₄	-	-
25	1,6	normal	² S ₀	-	-	B _{0,3}	-	-
26	1,6	normal	² S ₀	-	-	² S ₀	-	-

Tabla 5.5. Continuación.

#	ΔE	Disacárido	Unidad 1			Unidad 2		
			Anillo	CH ₂ OH	OH	Anillo	CH ₂ OH	OH
27	1,6	normal	³ S ₁	-	-	¹ C ₄	-	-
28	1,7	normal	B _{0,3}	-	-	B _{0,3}	-	-
29	1,8	flipped	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
30	1,8	normal	² S ₀	-	-	B _{0,3}	-	-
31	1,8	normal	B _{0,3}	-	-	B _{0,3}	-	-
32	1,8	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
33	1,8	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
34	1,9	normal	² S ₀	-	-	³ S ₁	-	-
35	1,9	normal	B _{0,3}	-	-	² S ₀	-	-
36	1,9	normal	^{1,4} B	-	-	¹ C ₄	-	-
37	2,0	flipped	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	GT	-
38	2,1	flipped	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	GG	r
39	2,1	normal	² S ₀	-	-	³ S ₁	-	-
40	2,1	normal	² S ₀	-	-	² S ₀	-	-
41	2,2	flipped	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	GG	-
42	2,2	normal	² S ₀	-	-	² S ₀	-	-
43	2,2	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
44	2,3	normal	³ S ₁	-	-	³ S ₁	-	-
45	2,3	normal	B _{0,3}	-	-	B _{0,3}	-	-
46	2,4	normal	² S ₀	-	-	B _{0,3}	-	-
47	2,5	normal	² S ₀	-	-	B _{0,3}	-	-
48	2,6	flipped	⁴ C ₁	GT	r	⁴ C ₁	TG	r
49	2,6	normal	B _{0,3}	-	-	² S ₀	-	-
50	2,6	normal	² S ₀	-	-	B _{0,3}	-	-
51	2,6	normal	B _{0,3}	-	-	B _{0,3}	-	-
52	2,6	normal	¹ S ₅	-	-	¹ C ₄	-	-
53	2,7	normal	² S ₀	-	-	² S ₀	-	-
54	2,7	normal	⁴ C ₁	GT	-	¹ C ₄	GT	r
55	2,9	normal	B _{0,3}	-	-	B _{0,3}	-	-
56	3,0	normal	² S ₀	-	-	B _{0,3}	-	-
57	3,1	normal	² S ₀	-	-	B _{0,3}	-	-
58	3,2	normal	B _{0,3}	-	-	B _{0,3}	-	-
59	3,2	normal	B _{0,3}	-	-	² S ₀	-	-
60	3,3	normal	³ S ₁	-	-	³ S ₁	-	-
61	3,4	normal	³ S ₁	-	-	³ S ₁	-	-
62	3,4	normal	B _{0,3}	-	-	² S ₀	-	-
63	3,4	normal	² S ₀	-	-	² S ₀	-	-
64	3,4	normal	³ S ₁	-	-	² S ₀	-	-
65	3,4	normal	⁰ S ₂	-	-	³ S ₁	-	-
66	3,4	normal	B _{0,3}	-	-	² S ₀	-	-
67	3,5	flipped	⁴ C ₁	-	-	⁰ S ₂	-	-
68	3,6	flipped	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-
69	3,6	flipped	⁴ C ₁	GT	-	¹ C ₄	GG	r
70	3,6	normal	⁴ C ₁	TG	r	¹ C ₄	GT	-
71	3,7	flipped	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	GG	r
72	3,7	flipped	⁴ C ₁	GT	-	¹ C ₄	GT	r
73	3,7	normal	³ S ₁	-	-	³ S ₁	-	-

Tabla 5.5. Continuación.

#	ΔE	Disacárido	Unidad 1			Unidad 2		
			Anillo	CH ₂ OH	OH	Anillo	CH ₂ OH	OH
74	3,7	normal	B _{0,3}	-	-	B _{0,3}	-	-
75	3,8	normal	^{1,4} B	-	-	² S ₀	-	-
76	3,8	normal	³ S ₁	-	-	² S ₀	-	-
77	3,8	normal	B _{0,3}	-	-	³ S ₁	-	-
78	3,8	normal	B _{0,3}	-	-	⁰ S ₂	-	-
79	3,8	normal	B _{0,3}	-	-	² S ₀	-	-
80	3,9	flipped	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	GT	-
81	3,9	normal	B _{0,3}	-	-	⁰ S ₂	-	-
82	4,0	normal	³ S ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
83	4,1	normal	³ S ₁	-	-	B _{2,5}	-	-
84	4,3	normal	² S ₀	-	-	⁰ S ₂	-	-
85	4,5	normal	³ S ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
86	4,9	normal	B _{0,3}	-	-	² S ₀	-	-
87	4,9	normal	⁰ S ₂	-	-	B _{0,3}	-	-

Según los resultados presentados en la tabla anterior, se encuentra que de las 87 estructuras, 70 se pueden clasificar como *normales* y 17 como *flipped*.

A su vez, del total se encontraron 16 que presentan conformación silla en ambos anillos, 2 clasificadas como *normales* y 14 como *flipped*. Las dos estructuras clasificadas como *normales* presentan valores muy parecidos de ϕ_H y φ_H , y lo mismo sucede para las 14 conformaciones *flipped*, donde el valor de ϕ_H se encuentra cerca de 180° y el valor de φ_H cerca de 0°. También se encuentra que de estas 16 estructuras silla-silla, 10 presentan conformación ⁴C₁-⁴C₁ y 6 presentan conformación ⁴C₁-¹C₄. Con respecto a la orientación del grupo hidroximetilo de cada anillo, se observa que en la mayoría de los casos, en el primer anillo se encuentran las conformaciones GT y TG. Para el segundo anillo se obtiene casi exclusivamente la conformación GT.

La conformación de más baja energía cuyos dos anillos se encuentran en conformación silla-silla ⁴C₁-⁴C₁ posee un valor $\Delta E = 1,0$ kcal/mol respecto de la más estable de toda la serie. En consecuencia, el grupo de estructuras con conformación ⁴C₁-⁴C₁ que sobrevive para la posterior optimización de geometrías con cálculos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad son aquellas que se encuentran en el rango 1,0-3,0 kcal/mol. Corresponden a las estructuras número 14, 15, 18, 21, 22, 37, 38, 41 y 48.

5.2.3. Simulación 3

La tercera simulación de dinámica molecular se realizó sobre el conformero de β -celobiosa cuyos ángulos de torsión glicosídicos son $\phi_H = 180^\circ$ y $\varphi_H = 0^\circ$. En la Figura 5.7 se muestra la estructura de partida usada.

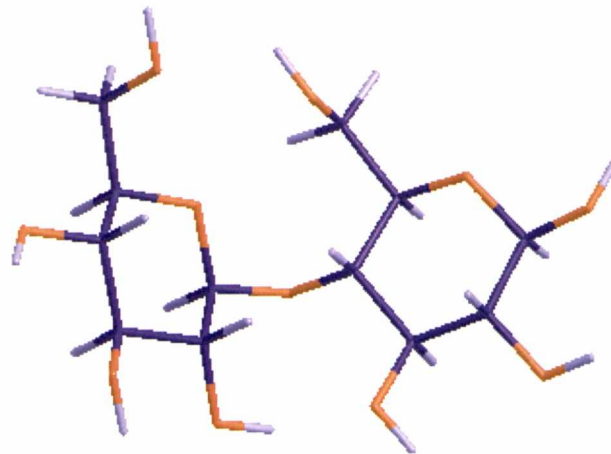


Figura 5.7. Molécula de β -celobiosa utilizada como punto de partida en la Simulación 3. Los ángulos diedros correspondientes al enlace glicosídico son $\phi_H = 180^\circ$ y $\psi_H = 0^\circ$. En cada molécula se representa con violeta los átomos de carbono, con naranja los átomos de oxígeno y con violeta claro los átomos de hidrógeno.

La dinámica molecular se llevó a cabo a una temperatura de 300 K, con una longitud de simulación total de 1010,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 1000 ps. Las coordenadas se salvaron cada 10 ps. Se obtuvieron 100 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1. De cada estructura se extrajeron los valores de los ángulos diedros necesarios para caracterizar las moléculas. Los *scripts* utilizados se encuentran en el CD bajo los números 337-347. Las estructuras obtenidas se clasificaron según el valor de su energía y sus ángulos diedros, con lo que el conjunto inicial de 100 conformémeros se redujo a 60. La estructura más estable presentó un valor de energía de $E = -123792,8$ kcal/mol.

En las Tablas S231-S239 se resumen los valores de los ángulos diedros para cada estructura.

En la Tabla 5.6 se muestra la clasificación de las 60 estructuras obtenidas mediante la Simulación 3 de la molécula de β -celobiosa.

Tabla 5.6. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 3 de β -celobiosa. La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada, cuyo valor es $E = -123792,8$ kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Disacárido	Unidad 1			Unidad 2		
			Anillo	CH ₂ OH	OH	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	0,0	<i>flipped</i>	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	TG	r
2	0,7	<i>flipped</i>	⁴ C ₁	-	-	¹ S ₅	-	-
3	1,2	<i>flipped</i>	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	TG	r
4	1,4	<i>flipped</i>	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GG	r
5	1,5	<i>flipped</i>	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GT	-
6	1,6	<i>flipped</i>	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-

Tabla 5.6. Continuación.

#	ΔE	Disacárido	Unidad 1			Unidad 2		
			Anillo	CH ₂ OH	OH	Anillo	CH ₂ OH	OH
7	1,6	flipped	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GT	-
8	1,6	flipped	⁴ C ₁	GG	r	⁴ C ₁	TG	r
9	1,8	flipped	⁴ C ₁	-	-	¹ S ₅	-	-
10	1,8	flipped	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-
11	1,8	flipped	⁴ C ₁	GG	r	⁴ C ₁	GT	-
12	1,9	flipped	⁴ C ₁	-	-	¹ S ₅	-	-
13	1,9	flipped	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-
14	1,9	flipped	⁴ C ₁	GG	r	⁴ C ₁	GT	-
15	2,0	flipped	⁴ C ₁	GG	r	⁴ C ₁	GG	r
16	2,1	flipped	⁴ C ₁	-	-	¹ S ₅	-	-
17	2,2	flipped	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
18	2,2	flipped	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
19	2,2	flipped	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
20	2,3	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
21	2,4	flipped	⁴ C ₁	-	-	¹ S ₅	-	-
22	2,4	flipped	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-
23	2,4	flipped	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GT	-
24	2,5	flipped	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
25	2,5	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
26	2,5	flipped	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-
27	2,5	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
28	2,5	flipped	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
29	2,6	flipped	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-
30	2,6	flipped	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
31	2,7	flipped	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-
32	2,7	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
33	2,7	flipped	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-
34	2,8	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
35	2,9	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
36	3,0	flipped	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	GT	-
37	3,2	flipped	⁴ C ₁	-	-	¹ S ₅	-	-
38	3,2	flipped	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GT	-
39	3,2	flipped	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-
40	3,2	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
41	3,3	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
42	3,3	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
43	3,3	flipped	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-
44	3,5	flipped	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-
45	3,5	flipped	⁴ C ₁	GG	r	⁴ C ₁	GT	r
46	3,6	flipped	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-
47	3,6	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
48	3,7	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{2,5}	-	-
49	3,7	flipped	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
50	3,7	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
51	3,8	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
52	3,9	flipped	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
53	4,0	flipped	⁴ C ₁	-	-	⁰ S ₂	-	-

Tabla 5.6. Continuación.

#	ΔE	Disacárido	Unidad 1			Unidad 2		
			Anillo	CH ₂ OH	OH	Anillo	CH ₂ OH	OH
54	4,2	<i>flipped</i>	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
55	4,3	<i>flipped</i>	⁴ C ₁	-	-	⁰ S ₂	-	-
56	4,9	<i>flipped</i>	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
57	5,0	<i>flipped</i>	⁴ C ₁	-	-	B _{2,5}	-	-
58	5,4	<i>flipped</i>	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
59	5,5	<i>flipped</i>	⁴ C ₁	-	-	⁰ S ₂	-	-
60	5,9	<i>flipped</i>	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-

En este caso todas las estructuras encontradas se clasifican como *flipped*.

Se observa que en 13 estructuras ambos anillos se encuentran en conformación silla ⁴C₁. También se observa algo que en las otras dos simulaciones no sucedió, y es que la estructura de más baja energía pertenece a la conformación silla-silla, más precisamente ⁴C₁-⁴C₁. Con respecto a la orientación de los anillos entre sí, como se mencionó antes, las 13 estructuras se clasifican como *flipped*, pero además se observa que en todos los casos el ángulo diedro ϕ_H es el que se encuentra cercano a 180° y el ángulo ϕ_H es negativo y muy cercano a 0°. En lo que respecta a la orientación del grupo hidroximetilo, el segundo anillo de la mayoría de las estructuras se encuentra en conformación GT, mientras que para el primer anillo las conformaciones preferidas son GG y GT.

De las 13 estructuras silla-silla encontradas, la más estable es la número 1, y a partir de esta, las estructuras que se encuentran en el rango de 2 kcal/mol son las estructuras número 3, 4, 5, 7, 8, 11, 14 y 15. Este grupo sobrevive para la posterior optimización de geometrías con cálculos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad.

En la Tabla 5.7 se muestra un resumen de los resultados de cada simulación.

Tabla 5.7. Resumen de los resultados obtenidos en las tres simulaciones realizadas sobre la molécula de β -celobiosa. Los valores de energía están expresados en kcal/mol. La letra N indica la cantidad total de estructuras obtenidas en cada simulación, E_{MIN} y E_{MAX} indican el valor de energía mínimo y máximo obtenido respectivamente en cada simulación.

Simulación 1	Simulación 2	Simulación 3
N = 94 E _{MIN} = -123793,2 E _{MAX} = -123784,2 $\Delta E = 9,0$	N = 87 E _{MIN} = -123792,4 E _{MAX} = -123787,5 $\Delta E = 4,9$	N = 60 E _{MIN} = -123792,8 E _{MAX} = -123786,9 $\Delta E = 5,9$
<u>Conformación disacáridos</u> <i>normal</i> = 94 <i>flipped</i> = 0	<u>Conformación disacáridos</u> <i>normal</i> = 70 <i>flipped</i> = 17	<u>Conformación disacáridos</u> <i>normal</i> = 0 <i>flipped</i> = 60
<u>Conformación silla-silla</u> ⁴ C ₁ - ⁴ C ₁ = 0 ⁴ C ₁ - ¹ C ₄ = 0	<u>Conformación silla-silla</u> ⁴ C ₁ - ⁴ C ₁ = 10 ⁴ C ₁ - ¹ C ₄ = 6	<u>Conformación silla-silla</u> ⁴ C ₁ - ⁴ C ₁ = 13 ⁴ C ₁ - ¹ C ₄ = 0

En el capítulo anterior se determinaron las condiciones óptimas para realizar una simulación de dinámica molecular sobre un monosacárido como la glucosa, con el fin de lograr la descripción del espacio conformacional de dicha molécula sin necesidad de recurrir a un método exhaustivo como el de fuerza bruta.

En este capítulo se aprovechó la información obtenida para la molécula de glucosa, como temperatura de simulación, longitud de simulación e intervalo de tiempo en el cual se recolectan los datos, para realizar simulaciones de dinámica molecular sobre el disacárido β -celobiosa. La dificultad que surgió con esta molécula es la aparición de dos variables nuevas, los ángulos de torsión que describen la orientación de los anillos entre sí. Dado que estas variables obviamente no estaban presentes en la molécula de glucosa, se debió trabajar con distintas estructuras de partida, correspondientes a distintas combinaciones de estos ángulos. El objetivo es entonces determinar cuáles son los valores de dichos ángulos que resultan óptimos para realizar una simulación de dinámica molecular con un disacárido.

Se estableció más atrás que los criterios para elegir las estructuras cuyas geometrías se iban a optimizar con métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad eran dos. En primer lugar se descartaban todas las estructuras cuyos anillos no se encontraran en conformación silla 4C_1 , y luego se descartaban las estructuras cuyo valor de energía fuera superior en más de 2 kcal/mol al de la conformación 4C_1 - 4C_1 más estable. Resulta evidente, a partir de los resultados de las tres simulaciones realizadas, que con la combinación $\phi_H = 0^\circ$, $\varphi_H = 0^\circ$ (Simulación 1) no se obtienen buenos resultados. En este caso no se obtuvo ninguna conformación silla-silla. Queda entonces determinar cuál de las simulaciones restantes es la indicada para la molécula de β -celobiosa.

En la Simulación 2 se obtuvo un total de 87 conformeros distintos, de los cuales 10 presentan conformación 4C_1 - 4C_1 , mientras que en la Simulación 3 son 13 de un total de 60 conformeros. Una diferencia que se observa entre estas dos simulaciones es que en la Simulación 3 se obtienen solamente conformeros *flipped*, mientras que en la Simulación 2 también se obtienen algunos *normales*, de los cuales 2 pertenecen a la conformación silla-silla, aunque no al grupo 4C_1 - 4C_1 . Con respecto a los valores de energía se encuentra que para la Simulación 3 la estructura de mínima energía es una 4C_1 - 4C_1 ; esto no sucede para el caso de la Simulación 2. Es más, la primera estructura 4C_1 - 4C_1 que aparece en ese conjunto se encuentra a 1,0 kcal/mol respecto de la más estable.

5.2.4. Cálculos Basados en la Teoría del Funcional de la Densidad

El paso siguiente consiste en seleccionar las estructuras de las Simulaciones 2 y 3 según los criterios expuestos anteriormente para optimizar sus geometrías con métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad. El conjunto proveniente de la Simulación 2 está formado por las estructuras número 14, 15, 18, 21, 22, 37, 38, 41 y 48, haciendo un total de 9 conformaciones distintas. El conjunto que se obtiene de la Simulación 3 está formado por las estructuras 1, 3, 4, 5, 7, 8, 11, 14 y 15, también haciendo un total de 9 conformaciones. La metodología usada es similar a la utilizada en el caso de la molécula de glucosa y se resume en los siguientes pasos:

1. Se optimiza la geometrías de las estructuras seleccionadas de cada conjunto con el funcional local SVWN y la base 3-21G*. Se comparan las estructuras y los parámetros geométricos de cada conformación resultante y se eliminan las que resultan iguales.
2. Las estructuras resultantes se optimizan con el funcional híbrido B3LYP y la base 6-311++G**. Nuevamente se clasifican las conformaciones según su valor de energía y ángulos diedros.

3. Se diagonaliza la matriz del hessiano de cada estructura para comprobar que se trata de mínimos de la superficie de energía potencial.

Al igual que en el caso de la molécula de glucosa, todos los cálculos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad se realizaron con el paquete Gaussian 03⁸ sin incluir efectos del solvente. Los criterios de convergencia se mantuvieron para el ciclo autoconsistente en 10^{-6} u.a. en la matriz densidad, 10^{-8} u.a. en la desviación cuadrática media de la matriz densidad y 10^{-6} u.a. en la energía, y para la optimización de geometría $4,5 \times 10^{-4}$ u.a. para el gradiente, $3,0 \times 10^{-4}$ u.a. para la desviación cuadrática media del mismo, $1,80 \times 10^{-3}$ u.a. para el desplazamiento atómico máximo y $1,2 \times 10^{-3}$ u.a. para su desviación cuadrática media.

5.2.4.1. Aplicación al Conjunto Obtenido Mediante la Simulación 2

Como se mencionó anteriormente, el conjunto de estructuras proveniente de la Simulación 2 que sobrevivió a los dos criterios está formado por las estructuras número 14, 15, 18, 21, 22, 37, 38, 41 y 48.

En la Tabla 5.8 se muestran los valores de energía obtenidos a partir de la optimización de geometrías del conjunto proveniente de la Simulación 2 con el funcional local SVWN y la base 3-21G*.

Tabla 5.8. Valores de energía para las estructuras seleccionadas del conjunto obtenido mediante la Simulación 2 de la molécula de β -celobiosa una vez optimizadas con los métodos AM1 y SVWN/3-21G*. Los valores de energía se expresan en kcal/mol respecto de la estructura más estable obtenida en cada método de cálculo, cuyos valores son $E_{AM1} = -123791,4$ kcal/mol y $E_{SVWN} = -805936,85$ kcal/mol.

#	ΔE_{AM1}	ΔE_{SVWN}
41	1,2	0,00
14	0,0	5,49
38	1,1	6,89
37	1,0	11,86
18	0,2	12,45
21	0,3	13,82
22	0,4	14,68
48	1,6	17,68
15	0,1	

Como se observa en la tabla el conjunto el número de estructuras permanece prácticamente igual, solo dos conformaciones resultan similares (#18 y #21). Las 8 estructuras se optimizaron con el método B3LYP/6-311++G**. En la Tabla 5.9 se muestran los valores de energía de las conformaciones obtenidas.

Tabla 5.9. Valores de energía para las estructuras seleccionadas del conjunto obtenido mediante la Simulación 2 de la molécula de β -celobiosa una vez optimizadas con los métodos AM1, SVWN/3-21G* y B3LYP/6-311++G**. Los valores de energía se expresan en kcal/mol respecto de la estructura más estable obtenida en cada método de cálculo, cuyos valores son $E_{AM1} = -123791,4$ kcal/mol, $E_{SVWN} = -805936,85$ kcal/mol y $E_{B3LYP} = -814726,15$ kcal/mol.

#	ΔE_{AM1}	ΔE_{SVWN}	ΔE_{B3LYP}
14	0,0	5,49	0,00
41	1,2	0,00	0,25
37	1,0	11,86	0,35
18	0,2	12,45	1,21
15	0,1	17,68	1,33
22	0,4	13,82	1,52
38	1,1	6,89	1,54
48	1,6	14,68	3,11

En primer lugar se observa que todas las estructuras convergieron a valores distintos de energía. La estructura más estable vuelve a ser la #14, seguidas de las estructuras #41 y #37 a 0,25 kcal/mol y 0,35 kcal/mol respectivamente. Las estructuras siguientes se encuentran próximas en energía, excepto la #48 que se vuelve a alejar.

En las Tablas S240-S246 se muestran los valores de los ángulos de torsión correspondientes a las estructuras optimizadas con el método B3LYP/6-311++G**. Los *scripts* utilizados se encuentran en el CD bajo los números 348-356. En la Tabla S240 se observa que las 8 estructuras se clasifican como *flipped*. Todos los confórmeros presentan el ángulo ϕ_H cercano a 180° , y el ángulo ϕ_h cercano a 0° . En todas las estructuras se mantuvo la conformación que presentaban antes de ser optimizadas las geometrías con los métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad.

En las Tablas S241-S243 se muestran los valores de los ángulos diedros correspondientes al primer grupo y al grupo de ángulos de torsión impropios para las estructuras provenientes de la Simulación 2 una vez optimizada su geometría con el método B3LYP/6-311++G**. A partir de estas tres tablas se encuentra que todas las estructuras permanecen en conformación silla-silla, con ambos anillos en conformación 4C_1 .

En la Tabla S244 se muestran, para todas las estructuras, los ángulos de torsión correspondientes al segundo grupo. A partir de la tabla se observa que las conformaciones de los grupos hidroximetilo de cada anillo se mantuvieron iguales a las que presentaban estas estructuras antes de ser optimizadas con los métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad.

En las Tablas S245 y S246 se listan los valores correspondientes a los ángulos de torsión del tercer grupo. En este caso también se encuentra que las conformaciones de los grupos oxhidrilo se mantienen iguales.

En la Tabla 5.17 se muestra la clasificación de las 8 estructuras.

Tabla 5.17. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 2 de β -celobiosa una vez optimizadas con el método B3LYP/6-311++G**. La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada, cuyo valor es $E = -814726,15$ kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	ϕ_H	ϕ_H	Unidad 1			Unidad 2		
				Anillo	CH ₂ OH	OH	Anillo	CH ₂ OH	OH
14	0,00	169,3	-3,6	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GG	r
41	0,25	-179,1	-4,8	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	GG	-
37	0,35	179,5	-2,3	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	GT	-
18	1,21	179,2	-2,3	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	GT	-
15	1,33	179,1	-3,8	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GT	-
22	1,52	179,7	-2,7	⁴ C ₁	GG	r	⁴ C ₁	GT	-
38	1,54	-176,9	-1,6	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	GG	r
48	3,11	179,6	-1,2	⁴ C ₁	GT	r	⁴ C ₁	TG	r

Por último, en la Tabla 5.18 se muestran los valores de ΔG^0 obtenidos a partir de la diagonalización de la matriz del hessiano para cada estructura, junto con los valores de energía.

Tabla 5.18. Valores de ΔE y ΔG^0 obtenidos para el conjunto de moléculas de β -celobiosa obtenido mediante la Simulación 2 luego de la optimización de geometrías con el método B3LYP/6-311++G**. Tanto los valores de energía como los de ΔG^0 están expresados en kcal/mol respecto al valor correspondiente a la estructura más estable obtenida. Tanto los valores de energía como los de energía libre estándar se expresan respecto del menor de ellos. La estructura más estable presenta un valor de energía de $E = -814726,15$ kcal/mol, mientras que el menor valor de G^0 encontrado es $G^0 = -814525,82$ kcal/mol.

#	ΔE_{B3LYP}	ΔG^0
37	0,35	0,00
14	0,00	0,32
41	0,25	0,55
15	1,33	0,69
22	1,52	0,78
18	1,21	0,82
38	1,54	1,25
48	3,11	2,35

5.2.4.2. Aplicación al Conjunto Obtenido Mediante la Simulación 3

En el caso de la Simulación 3, las estructuras que se optimizaron con métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad son 9: las estructuras número 1, 3, 4, 5, 7, 8, 11, 14 y 15.

En la Tabla 5.19 se muestran los valores de energía obtenidos a partir de la optimización de geometrías con el funcional local SVWN y la base 3-21G*.

Tabla 5.19. Valores de energía para las estructuras seleccionadas del conjunto obtenido mediante la Simulación 3 de la molécula de β -celobiosa una vez optimizadas con los métodos AM1 y SVWN/3-21G*. Los valores de energía se expresan en kcal/mol respecto de la estructura más estable obtenida en cada método de cálculo, cuyos valores son $E_{AM1} = -123792,8$ kcal/mol y $E_{SVWN} = -805941,12$ kcal/mol.

#	ΔE_{AM1}	ΔE_{SVWN}
15	2,0	0,00
8	1,6	3,56
1	0,0	4,23
4	1,4	9,77
3	1,2	9,99
11	1,8	18,10
14	1,9	
5	1,5	21,96
7	1,6	

En este caso el conjunto se reduce más que para aquel obtenido mediante la Simulación 2. Las estructuras #11 y #14 resultan similares, al igual que las estructuras #5 y #7.

En la Tabla 5.20 se muestran los valores de energía de las 7 estructuras provenientes de la Simulación 3 que se optimizaron con el método B3LYP/6-311++G**¹⁶.

Tabla 5.20. Valores de energía para las estructuras seleccionadas del conjunto obtenido mediante la Simulación 3 de la molécula de β -celobiosa una vez optimizadas con los métodos AM1, SVWN/3-21G* y B3LYP/6-311++G**. Los valores de energía se expresan en kcal/mol respecto de la estructura más estable obtenida en cada método de cálculo, cuyos valores son $E_{AM1} = -123792,8$ kcal/mol, $E_{SVWN} = -805941,12$ kcal/mol y $E_{B3LYP} = -814728,10$ kcal/mol.

#	ΔE_{AM1}	ΔE_{SVWN}	ΔE_{B3LYP}
15	2,0	0,00	0,00
4	1,4	9,77	1,95
1	0,0	4,23	2,11
3	1,2	9,99	3,17
8	1,6	3,56	3,25
5	1,5	21,96	3,28
11	1,8	18,10	3,47

En la tabla se observa que la estructura #15 se mantuvo como la más estable. Las estructuras que le sigue en energía, #4 y #1, se hallan a 1,95 kcal/mol y 2,11 kcal/mol respectivamente. El resto de las estructuras se encuentran más agrupadas.

En las Tablas S247-S253 se muestran los ángulos de torsión para las 7 estructuras. Los *scripts* utilizados se encuentran en el CD bajo los números 357-365. Se observa en la Tabla S247, que todas las estructuras se clasifican como *flipped*, con el ángulo ϕ_H cercano a 180°. Al igual que lo sucedido con el grupo anterior, las estructuras se mantienen en la misma conformación que presentaban

antes de la optimización con métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad.

En las Tablas S248-S250 se muestran los ángulos que caracterizan la conformación de los anillos de cada estructura. En este caso, también todas las estructuras poseen los dos anillos en conformación 4C_1 . La conformación que presentaban antes de la optimización con el método B3LYP/6-311++G** se mantiene.

En la Tabla S251 se muestran los ángulos que describen la orientación del grupo hidroximetilo en cada anillo. Dichas orientaciones se mantienen una vez optimizadas las geometrías con los métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad. Se observa además que no se obtuvieron dos estructuras con la misma conformación.

En las Tablas S252 y S253 se muestran los ángulos que describen la orientación de los grupos oxhidrilo de cada anillo. Para este grupo de estructuras las orientaciones de los grupos oxhidrilo también se mantuvieron iguales una vez optimizadas las geometrías con el método B3LYP/6-311++G**.

En la Tabla 5.28 se muestra la clasificación de las 7 estructuras.

Tabla 5.28. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 3 de β -celobiosa una vez optimizadas con el método B3LYP/6-311++G**. La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada, cuyo valor es $E = -814728,10$ kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	ϕ_H	Φ_H	Unidad 1			Unidad 2		
				Anillo	CH ₂ OH	OH	Anillo	CH ₂ OH	OH
15	0,00	179,2	-0,6	4C_1	GG	r	4C_1	GG	r
4	1,95	169,3	-3,6	4C_1	GT	-	4C_1	GG	r
1	2,11	-178,3	0,9	4C_1	GT	-	4C_1	TG	r
3	3,17	-177,5	-1,7	4C_1	TG	r	4C_1	TG	r
8	3,25	-167,2	4,1	4C_1	GG	r	4C_1	TG	r
5	3,28	179,1	-3,8	4C_1	GT	-	4C_1	GT	-
11	3,47	179,7	-2,7	4C_1	GG	r	4C_1	GT	-

La Tabla 5.29 muestra los valores de energía libre estándar para cada una de las 7 estructuras obtenidas una vez diagonalizada la matriz del hessiano.

Se observa en la tabla que las tres primeras estructuras mantuvieron el orden, pero hay una inversión para las cuatro últimas.

Tabla 5.29. Valores de ΔE y ΔG^0 obtenidos para el conjunto de moléculas de β -celobiosa obtenido mediante la Simulación 2 luego de la optimización de geometrías con el método B3LYP/6-311++G**. Tanto los valores de energía como los de ΔG^0 están expresados en kcal/mol respecto al valor correspondiente a la estructura más estable obtenida. Tanto los valores de energía como los de energía libre estándar se expresan respecto del menor de ellos. La estructura más estable presenta un valor de energía de $E = -814728,10$ kcal/mol, mientras que el menor valor de G^0 encontrado es $G^0 = -814526,91$ kcal/mol.

#	ΔE_{B3LYP}	ΔG^0
15	0,00	0,00
4	1,95	1,41
1	2,11	1,57
3	3,17	2,48
8	3,25	2,58
5	3,28	1,78
11	3,47	1,87

Para poder determinar cuál de las dos estructuras de partida es mejor para obtener un conjunto de estructuras que describa el espacio conformacional de la molécula de β -celobiosa, se deben comparar los resultados obtenidos para cada conjunto con los presentes en bibliografía¹.

La estructura más estable encontrada en la referencia antes mencionada presenta un valor de energía de $-814729,15$ kcal/mol. La estructura más estable del conjunto obtenido mediante la Simulación 2 presenta un valor de energía de $-814726,15$ kcal/mol. Evidentemente no se trata de la misma estructura, y esto se corrobora al comparar los valores de los ángulos diedros. Junto con la estructura más estable encontrada, la número 14, se encontraron otras dos que se pudieron al menos comparar con las presentadas en literatura. Los resultados se resumen en la Tabla 5.30.

Tabla 5.30. Comparación entre los resultados obtenidos mediante la Simulación 2 sobre la molécula de β -celobiosa y la posterior optimización de la geometría con el método B3LYP/6-311++G**, y los resultados encontrados en literatura¹. En ambos casos el valor de energía está expresado en kcal/mol. Con el símbolo # se indica el número de estructura correspondiente al conjunto obtenido mediante la Simulación 2.

	GT-GG'			GT-TG'			GG-GT'		
	#14	Ref. 1	#18	Ref. 1	#22	Ref. 1	#22	Ref. 1	
E	-814726,15	-814727,80	-814724,94	-814725,76	-814724,63	-814725,37	-814724,63	-814725,37	
G ^o	-814525,51	-814513,80	-814525,01	-814512,50	-814525,05	-814512,83	-814525,05	-814512,83	
ϕ_H	169,3	169,5	179,2	178,8	179,7	179,2	179,7	179,2	
φ_H	-3,6	-3,9	-2,3	-2,4	-2,7	-3,0	-2,7	-3,0	
O6-C6-C5-O5	54,6	54,2	166,1	166,4	-59,1	-59,0	-59,1	-59,0	
O6'-C6'-C5'-O5'	-58,7	-58,5	51,2	61,2	62,5	61,9	62,5	61,9	
H6-O6-C6-C5	-72,7	-73,1	62,4	50,9	61,9	61,2	61,9	61,2	
H6'-O6'-C6'-C5'	67,7	61,5	-56,8	-59,3	-55,9	-68,3	-55,9	-68,3	
H4-O4-C4-C3	51,5	-50,9	50,3	50,2	54,1	54,1	54,1	54,1	
H3-O3-C3-C2	-51,5	78,4	-53,7	-53,1	-52,9	-52,5	-52,9	-52,5	
H2-O2-C2-C1	77,9	-58,5	77,6	77,9	77,6	78,1	77,6	78,1	
H3'-O3'-C3'-C2'	-48,1	-47,1	-48,5	-47,6	-48,7	-47,5	-48,7	-47,5	
H2'-O2'-C2'-C1'	55,5	62,8	54,8	62,0	55,1	32,4	55,1	32,4	
H1'-O1'-C1'-O5'	46,9	-66,4	44,7	-68,0	45,4	-68,3	45,4	-68,3	

A partir de la Tabla 5.30 se observa en primer lugar que los valores de energía y de energía libre estándar son distintos. En el caso de la energía las diferencias llegan a tener un valor máximo de 1,65 kcal/mol. Las diferencias entre los valores de energía libre estándar son más drásticas, llegando hasta valores de 12,51 kcal/mol. Se observa que las estructuras obtenidas en el presente trabajo muestran valores mayores de energía respecto a las encontradas en bibliografía, pero para la energía libre estándar los valores son menores. Es importante aclarar que los cálculos realizados en este trabajo se realizaron con el programa Gaussain 03 y los criterios de convergencia usados fueron, para el ciclo autoconsistente, 10^{-6} u.a. en la matriz densidad, 10^{-8} u.a. en la desviación cuadrática media de la matriz densidad y 10^{-6} u.a. en la energía, y para la optimización de geometría, $4,5 \times 10^{-4}$ u.a. para el gradiente, $3,0 \times 10^{-4}$ u.a. para la desviación cuadrática media del mismo, $1,80 \times 10^{-3}$ u.a. para el desplazamiento atómico máximo y $1,2 \times 10^{-3}$ u.a. para su desviación cuadrática media. En cambio, en el trabajo citado en la referencia 1, se utilizó el programa PQS^{9,10}, con criterios para el ciclo autoconsistente de 10^{-4} u.a. para el gradiente y 10^{-6} u.a. para la energía. Los cambios en la geometría asociados a las longitudes de enlace fueron menores a 0,0001 Å, en los ángulos de enlace fueron menores a 0,001° y en los ángulos de torsión fueron menores a 0,01°.

En cuanto a la geometría de los confórmeros, se encuentra que los ángulos se pueden clasificar en tres grupos según el acuerdo con los datos de bibliografía. En el primer grupo están los ángulos glicosídicos. Para estos ángulos se encontró en los tres casos un acuerdo excelente, ya que la mayor diferencia encontrada fue de 0,5°.

El segundo grupo involucra los ángulos que caracterizan la orientación del grupo hidroximetilo y la orientación del grupo oxhidrilo de dicho grupo. En estos casos el acuerdo fue muy bueno, pero las diferencias entre algunos ángulos fueron mayores, llegando hasta 12,4° en uno de los casos. Sin embargo, la clasificación según la orientación del grupo hidroximetilo fue la misma en cada par de estructuras.

El último grupo lo forman los ángulos que caracterizan la orientación de los grupos oxhidrilo que se unen directamente a los anillos. En este caso, para las estructuras #18 y #22, los cuatro primeros ángulos se encuentran en excelente acuerdo, con una diferencia máxima de 1,2°. Para el ángulo H2'-O2'-C2'-C1' las diferencias son un poco mayores, mientras que para el ángulo H1'-O1'-C1'-O5' directamente no hay acuerdo. En el caso de la estructura #14 sólo hay acuerdo en los ángulos H3'-O3'-C3'-C2', donde hay una diferencia de 1,0°, y H2'-O2'-C2'-C1', con una diferencia de 7,3°.

Como se mencionó anteriormente, la estructura más estable encontrada en bibliografía presenta un valor de energía de -814729,15 kcal/mol. En el caso del conjunto obtenido a partir de la Simulación 3 la estructura más estable presenta un valor de -814728,10 kcal/mol. A pesar de que los valores de energía de estas dos estructuras difieren en 1,00 kcal/mol, cuando se comparan las geometrías se encuentra un buen acuerdo en la mayoría de los ángulos diedros, como se observa en la Tabla 5.31, pudiendo atribuirse la diferencia en energía principalmente a las discrepancias en el valor del último ángulo.

Tabla 5.31. Comparación entre los resultados obtenidos mediante la Simulación 3 sobre la molécula de β -celobiosa y la posterior optimización de la geometría con el método B3LYP/6-311++G**, y los resultados encontrados en literatura¹. En ambos casos el valor de energía está expresado en kcal/mol. Con el símbolo # se indica el número de estructura correspondiente al conjunto obtenido mediante la Simulación 3.

	GG-GG'		GT-GG'		GT-TG'		GG-GT'	
	#15	Ref. 1	#4	Ref. 1	#1	Ref. 1	#11	Ref. 1
E	-814728,10	-814729,15	-814726,15	-814727,28	-814725,99	-814726,98	-814724,63	-814725,37
G^o	-814526,91	-814514,56	-814525,51	-814513,80	-814525,35	-814513,69	-814525,05	-814512,83
ϕ_H	179,2	179,4	169,3	169,5	-178,3	-177,8	179,7	179,2
φ_H	-0,6	-0,6	-3,6	-3,9	0,9	1,3	-2,7	-3,0
O6-C6-C5-O5	-58,7	-59,1	54,6	54,2	65,6	65,3	-59,1	-59,0
O6'-C6'-C5'-O5'	-59,0	-59,0	-58,7	-58,5	162,9	162,5	62,5	61,9
H6-O6-C6-C5	69,1	68,9	-72,7	-73,1	-74,2	-74,3	61,9	61,2
H6'-O6'-C6'-C5'	63,4	59,2	67,7	61,5	64,5	65,1	-55,9	-68,3
H4-O4-C4-C3	54,7	54,7	51,5	-50,9	49,8	49,6	77,6	54,1
H3-O3-C3-C2	-51,7	-51,3	-51,5	78,4	-53,7	-53,3	-52,9	-52,5
H2-O2-C2-C1	77,7	78,0	77,9	-58,5	74,5	74,6	77,6	78,1
H3'-O3'-C3'-C2'	-49,1	-48,3	-48,1	-47,1	41,0	-172,2	-48,7	-47,5
H2'-O2'-C2'-C1'	55,4	62,9	55,5	62,8	54,9	-178,3	55,1	32,4
H1'-O1'-C1'-O5'	47,2	-66,4	46,9	-66,4	41,0	178,5	45,4	-68,3

Como se ve en la Tabla 5.31 se encontraron tres estructuras comparables con las de literatura, además de la menor energía. Al igual que lo sucedido con el otro conjunto de estructuras, no se observa acuerdo entre los valores de energía o de energía libre estándar. Los valores de energía obtenidos se encuentran por encima de los encontrados en literatura, llegando hasta diferencias de 1,13 kcal/mol. Los valores de energía libre estándar, como en el caso anterior, se encuentran por debajo de los presentes en bibliografía, con diferencias de hasta 12,35 kcal/mol.

Tal como sucedió con el otro conjunto de estructuras, los ángulos se pueden clasificar en los mismos grupos según el acuerdo encontrado. En el primer grupo, el de los ángulos glicosídicos, el acuerdo es excelente, con una diferencia máxima entre dos valores de ángulos diedros de 0,5°.

En el segundo grupo, correspondiente a los ángulos que caracterizan la orientación del grupo hidroximetilo y el grupo oxhidrilo unido a este grupo, el acuerdo es muy bueno. A pesar de que las diferencias encontradas son mayores, llegando a un valor de 12,4° en uno de los casos, esto no afecta la clasificación de los conformeros según la orientación del grupo oxhidrilo, coincidiendo exactamente con la encontrada en literatura, como se muestra en la Tabla 5.31.

Por último, el grupo que contiene los ángulos que caracterizan la orientación de los grupos oxhidrilo unidos directamente al anillo muestra resultados diversos. Para el caso de la estructura #15, el acuerdo es muy bueno en los cuatro primeros ángulos, con una diferencia máxima de 0,8°. El ángulo H2'-O2'-C2'-C1' presenta una diferencia un poco mayor (7,5°) y, al igual que lo sucedido para el conjunto obtenido mediante la Simulación 2, no se encuentra acuerdo en el ángulo H1'-O1'-C1'-O5'. Para la estructura #11 sucede algo parecido: se encuentra una diferencia máxima de 1,2° en los ángulos H3-O3-C3-C2, H2-O2-C2-C1 y H3'-O3'-C3'-C2', diferencias de hasta 23,5° en los ángulos H4-O4-C4-C3 y H2'-O2'-C2'-C1', y no existe acuerdo en el ángulo H1'-O1'-C1'-O5'. La estructura #1 presenta un muy buen acuerdo en los tres primeros ángulos, con diferencias de hasta 0,4°, pero los correspondientes al segundo anillo difieren completamente. Por último, la estructura #4 muestra acuerdo solamente en el ángulo H3'-O3'-C3'-C2'.

A partir de la comparación realizada entre los dos conjuntos obtenidos mediante las simulaciones de dinámica molecular y la información disponible en literatura, se puede determinar que con las dos estructuras de partida se obtiene buen acuerdo, pero con la estructura de partida utilizada en la Simulación 3 se encuentra una estructura más para comparar. Además, en este último caso, los valores de energía total y energía libre encontrados son menores.

A pesar de que las estructuras comparadas con las encontradas en bibliografía presentaron un muy buen acuerdo para la mayoría de los ángulos diedros, no se puede ignorar que para aquellos que describen la orientación de los grupos oxhidrilo los resultados en algunos de los casos no fueron tan buenos. Se puede suponer entonces que la diferencia de energía existente entre cada par de estructuras es debida a la diferencia entre los valores de estos ángulos de torsión. De todos modos, aunque no se haya encontrado una coincidencia total entre cada par de estructuras, el balance resulta positivo.

Es evidente que con las condiciones utilizadas en la simulación de dinámica molecular no se pudo llegar a la estructura más estable. Sin embargo, no hay seguridad de que al modificar los parámetros de la dinámica molecular se puedan mejorar los resultados. Un aumento de la temperatura de la simulación implicaría obtener un mayor número de estructuras con sus anillos en conformaciones de mayor energía, como son la conformación silla 1C_4 , la conformación bote o la conformación *skew*. Lo mismo podría suceder si se cambia el intervalo en el que se salvan las estructuras. Como se comprobó con la molécula de glucosa, usar valores de RT menores al utilizado en las simulaciones sobre la molécula de β -celobiosa favorece la aparición de estructuras de mayor energía. El uso de un valor de RT mayor implica obtener un conjunto con menor cantidad de estructuras, el cual no

sería suficiente para describir el espacio conformacional de una molécula con tantos grados de libertad. Por último, se podría cambiar la estructura de partida de la simulación. Esto no es algo sencillo, ya que se tendrían que proponer distintas estructuras de partida en conformación silla ${}^4C_1-{}^4C_1$, con ángulos glicosídicos de $\phi_H = 180^\circ$ y $\phi_H = 0^\circ$, en las que se varíen el resto de los ángulos diedros. Aun así, no hay garantía de que al elevar la temperatura y luego enfriar se obtengan las estructuras buscadas.

Una alternativa para poder obtener una mejor representación del espacio conformacional es tomar las estructuras obtenidas mediante la Simulación 3, y ya que la diferencia se encontró en los ángulos relacionados con los grupos OH unidos directamente al anillo, aplicar el método de fuerza bruta variando solamente dichos ángulos. Dado que se trata de seis ángulos distintos, y tomando tres valores posibles para cada uno, se obtendrían un total de $3^6 = 729$ estructuras que se analizarían con el método semiempírico AM1, que es el mismo número de moléculas analizadas para la molécula de glucosa. Evidentemente esto implicaría un avance, ya que como se explicó anteriormente, si se tomaran todos los ángulos de torsión de la molécula de β -celobiosa, el número de estructuras a analizar por fuerza bruta sería de $3^{12} = 531441$. Una vez analizadas las estructuras con el método semiempírico AM1 se puede continuar con el análisis utilizando los métodos más complejos derivados de la Teoría del Funcional de la Densidad.

5.2.5. Conclusiones parciales

Al igual que lo sucedido con el monosacárido glucosa, se comprobó que el conjunto obtenido a partir de las simulaciones de dinámica molecular solamente se puede tomar como un punto de partida para describir el espacio conformacional del disacárido β -celobiosa. Al avanzar en el nivel de cálculo desde el método semiempírico hasta el método B3LYP/6-311++G**, pasando por el método SVWN/3-21G*, se observa que el ordenamiento de los conformeros según el valor de su energía cambia notablemente.

En el caso del conjunto obtenido mediante la Simulación 2, como se observa en las Tablas 5.8 y 5.9, la estructura más estable oscila entre el primer y el segundo lugar al cambiar los métodos de cálculo. Dos de las estructuras menos estables en el conjunto inicial, las número 37 y 41, terminan entre las más estables al ser optimizadas con el método B3LYP/6-31++G**. También se observa que el rango en el que se encuentran las estructuras cambia, pasando de 1,6 kcal/mol para el método AM1 a 17,68 kcal/mol para el método SVWN/3-21G*, y llegando por último a 3,11 kcal/mol para el método B3LYP/6-31++G**.

Si se comparan las conformaciones de las estructuras antes (Tabla 5.5) y después (Tabla 5.17) de optimizar las geometrías con el método B3LYP/6-31++G**, se encuentra que no hubo variaciones. En todos los casos, tanto en lo que se refiere a la orientación de los anillos entre sí y a la orientación del grupo hidroximetilo y los grupos oxhidrilo de cada anillo, se mantuvo la misma conformación para cada estructura.

Para el caso del conjunto proveniente de la Simulación 3 se observa que la estructura que inicialmente es la menos estable, la número 15, termina siendo la de menor energía una vez optimizada su geometría con los métodos SVWN/3-21G* y B3LYP/6-31++G**. Para el resto de las estructuras cambia el ordenamiento pero no de forma tan drástica. Con respecto al rango de energías en el que se encuentran las distintas conformaciones se observa que para el método AM1 es de 2,0 kcal/mol, para el método SVWN/3-21G* es de 21,96 kcal/mol y para el método B3LYP/6-31++G** es de 3,47 kcal/mol.

Al igual que en el caso del conjunto obtenido mediante la Simulación 2, cuando se comparan las Tablas 5.6 y 5.28 se observa que la conformación de cada

estructura se mantiene aunque las geometrías se optimicen con métodos de calidad superior.

A partir de la comparación de las geometrías obtenidas en cada conjunto y sus valores de energía total y energía libre con los resultados encontrados en literatura, se determinó que la mejor estructura de partida para un disacárido cuya primera unidad de monosacárido se encuentra en conformación anomérica β , es aquella cuyos ángulos de torsión glicosídicos presentan los valores $\phi_H = 180^\circ$ y $\psi_H = 0^\circ$.

5.3. Aplicación al Disacárido β -maltosa

La molécula de α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranososa, más conocida como β -maltosa, es un disacárido formado, como su nombre lo indica, por dos unidades de D-glucosa, una en conformación α y la otra en conformación β , unidas a través del carbono 1 de una de ellas (α) y el carbono 4 de la otra (β).

El disacárido maltosa se obtiene por hidrólisis del almidón. El almidón constituye la fuente más grande de energía alimenticia para la población humana mundial. Está compuesto por un polímero lineal, llamado amilosa, de cientos de residuos de α -D-glucosa unidos a través del C1 y del C4, y de un polímero ramificado, llamado amilopectina, formado principalmente por residuos de α -D-glucosa a través de una unión (1 \rightarrow 4), con una unión (1 \rightarrow 6) cada 24-30 residuos¹¹. El almidón se utiliza ampliamente en la industria alimenticia para controlar la textura y la estructura, y para la preparación de gel.

El jarabe de maltosa y la maltodextrina se producen a partir del almidón por hidrólisis parcial usando ácido o enzimas. Constituye una mezcla de D-glucosa, maltosa y oligosacáridos de maltosa. Se usa para la fermentación en la elaboración de la cerveza, para mejorar el sabor de la comida y para alterar las propiedades físicas de algunos productos alimenticios¹². Además del uso como componente dietario, el almidón es usado en adhesivos, en la industria farmacéutica como excipiente y en cosméticos. Por último, se ha incrementado su uso como recurso renovable en los llamados biocombustibles, los cuales constituyen una alternativa a los combustibles derivados de reservas fósiles. El biocombustible más importante es el bioetanol, derivado a partir de la fermentación del almidón de maíz¹³.

En la Figura 5.8 se muestra un esquema de esta molécula.

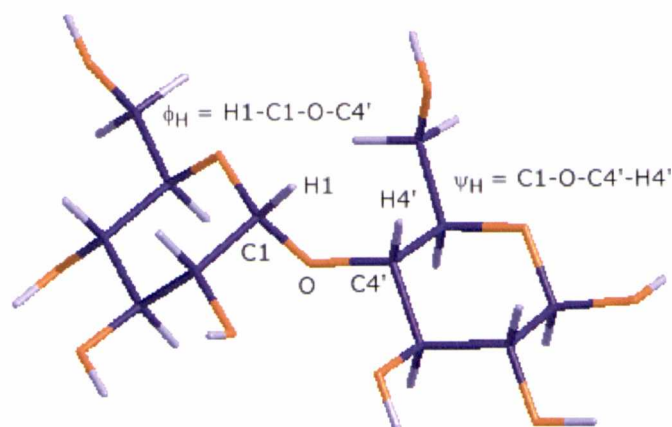


Figura 5.8. Molécula de β -maltosa. En cada molécula se representa con violeta los átomos de carbono, con naranja los átomos de oxígeno y con violeta claro los átomos de hidrógeno. Se indican además los ángulos de torsión glicosídicos que describen la orientación de los anillos entre sí.

Al igual que con la molécula de β -celobiosa, para este caso se construyó un *script* para el programa Hyperchem mediante el cual, a partir de una estructura de β -maltosa generada con la base de datos del mismo programa, se varían los ángulos de torsión glicosídicos entre seis valores y se generan 36 conformaciones distintas. Los ángulos utilizados como punto de partida son $0,0^\circ$, $60,0^\circ$, $120,0^\circ$, $180,0^\circ$, $-120,0^\circ$ y $-60,0^\circ$. Las geometrías de estas 36 moléculas se optimizan con el método semiempírico AM1 (y los mismos criterios usados para la molécula de β -celobiosa) y se comparan los valores resultantes de ϕ_H y ψ_H para poder tener una descripción de las conformaciones preferidas por la molécula de β -maltosa en términos de sus ángulos de torsión glicosídicos. Los *scripts* utilizados se encuentran en el CD bajo los números 366-367. En la Tabla 5.32 se muestran los resultados agrupados según los valores de los ángulos ϕ_H y ψ_H .

Como sucedió con la molécula de β -celobiosa, aquí también se puede clasificar las 36 conformaciones resultantes en cuatro grupos.

El primer grupo corresponde a las estructuras clasificadas como normales, es decir aquellas cuyos ángulos ϕ_H y ψ_H son, en módulo, menores a 75° . Más de la mitad de las estructuras se encuentran en este grupo, lo cual da un indicio de que existe una cierta preferencia por esta conformación. Todas las combinaciones entre los ángulos $0,0^\circ$, $60,0^\circ$ y $-60,0^\circ$ condujeron a este grupo, por lo que se decidió elegir, al igual que en el caso de β -celobiosa, la combinación $(\phi_H, \psi_H) = (0,0^\circ, 0,0^\circ)$ como punto de partida para la primera simulación.

Los dos grupos siguientes corresponden a conformaciones *flipped*. En el primero de ellos se observa, en general, que se llega a esa conformación con valores de ϕ_H cercanos a $0,0^\circ$ y valores de ψ_H cercanos a $180,0^\circ$. En el segundo de ellos ocurre lo mismo con valores de ϕ_H y ψ_H invertidos. Se eligieron entonces las combinaciones $(\phi_H, \psi_H) = (0,0^\circ, 180,0^\circ)$ y $(\phi_H, \psi_H) = (180,0^\circ, 0,0^\circ)$ como puntos de partida para las simulaciones restantes.

El último grupo corresponde a estructuras con valores de ϕ_H y ψ_H cercanos a $180,0^\circ$. Al igual que lo sucedido con la molécula de β -celobiosa, se espera que estas conformaciones presenten valores de energía altos, aunque en este caso la situación es más crítica ya que los anillos prácticamente se tocan.

Tabla 5.32. Ángulos diedros ϕ_H y φ_H antes y después de la optimización de geometrías realizada con el método semiempírico AM1 para la molécula de β -maltosa.

Conformación	ϕ_H	φ_H	ϕ_H (inicial)	φ_H (inicial)
<i>normal</i>	-52,2	-42,8	-60,0	-60,0
	-51,2	-41,2	-120,0	-60,0
	-48,2	-30,4	-120,0	60,0
	-41,8	-45,3	-120,0	0,0
	-41,7	-36,0	60,0	-120,0
	-34,7	-40,7	-60,0	0,0
	-22,8	-27,6	60,0	-60,0
	-15,1	-16,1	0,0	-60,0
	-11,9	-68,9	60,0	180,0
	-9,9	6,2	0,0	0,0
	-8,5	30,8	-120,0	120,0
	-6,3	3,7	-60,0	120,0
	4,2	54,5	-120,0	180,0
	6,4	27,0	0,0	60,0
	13,0	27,4	-60,0	60,0
	47,4	18,2	60,0	0,0
50,3	45,3	120,0	0,0	
51,1	33,9	120,0	-60,0	
64,3	30,3	60,0	60,0	
<i>flipped</i>	-28,1	178,6	0,0	120,0
	-27,7	-179,8	0,0	180,0
	-24,4	-176,4	-60,0	180,0
	-19,2	-171,9	-60,0	-120,0
	-15,7	-178,9	-120,0	-120,0
	-8,2	-179,4	60,0	120,0
	-56,6	126,8	180,0	120,0
	22,1	-123,9	120,0	180,0
34,3	-127,5	0,0	-120,0	
<i>flipped</i>	-169,2	12,7	120,0	60,0
	-160,1	-27,8	180,0	0,0
	170,1	-50,2	180,0	-60,0
	-150,4	49,5	180,0	60,0
-	163,3	-160,3	180,0	-120,0
	-168,4	171,1	120,0	-120,0
	-130,5	-170,6	180,0	180,0
	134,3	133,8	120,0	120,0

Las características de las simulaciones realizadas sobre la molécula de β -maltosa se resumen a continuación:

Simulación 1	Simulación 2	Simulación 3
$\phi_H = 0^\circ$	$\phi_H = 0^\circ$	$\phi_H = 180^\circ$
$\varphi_H = 0^\circ$	$\varphi_H = 180^\circ$	$\varphi_H = 0^\circ$
T=300K	T=300K	T=300K
L=1010,1 ps	L=1010,1 ps	L=1010,1 ps
RT=10 ps	RT=10 ps	RT=10 ps

Como puede verse, las condiciones de las simulaciones y las estructuras de partida son las mismas que para la molécula de β -celobiosa.

A continuación se muestran los resultados de cada una de las simulaciones de dinámica molecular.

5.3.1. Simulación 1

La primera simulación de dinámica molecular se realizó sobre el confórmero de β -maltosa cuyos ángulos de torsión glicosídicos son $\phi_H = 0^\circ$ y $\varphi_H = 0^\circ$. En la Figura 5.9 se muestra la estructura de partida usada.

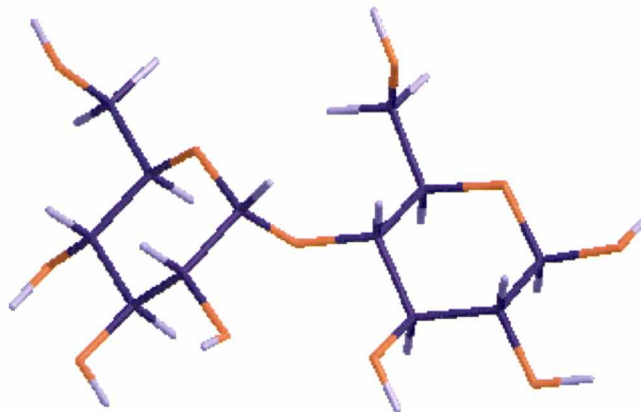


Figura 5.9. Molécula de β -maltosa utilizada como punto de partida en la Simulación 1. Los ángulos diedros correspondientes al enlace glicosídico son $\phi_H = 0^\circ$ y $\varphi_H = 0^\circ$. En cada molécula se representa con violeta los átomos de carbono, con naranja los átomos de oxígeno y con violeta claro los átomos de hidrógeno.

La dinámica molecular se llevó a cabo a una temperatura de 300 K, con una longitud de simulación total de 1010,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 1000 ps. Las coordenadas se salvaron cada 10 ps. Se obtuvieron 100 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1. De cada estructura se extrajeron los valores de los ángulos diedros necesarios para caracterizar las moléculas. Las estructuras obtenidas se clasificaron según el valor de su energía y sus ángulos diedros, con lo que el conjunto inicial de 100 confórmeros se redujo a 90. La estructura más estable presentó un valor de energía de $E = -123795,9$ kcal/mol. Los *scripts* utilizados se encuentran en el CD bajo los números 368-378.

En las Tablas S254-S262 se resumen los valores de los ángulos diedros para cada estructura.

En la Tabla 5.33 se muestra la clasificación de las 90 estructuras encontradas en la Simulación 1 de la molécula de β -maltosa.

Tabla 5.33. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 1 de β -maltosa. La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada, cuyo valor es $E = -123795,9$ kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Disacárido	Unidad 1			Unidad 2		
			Anillo	CH ₂ OH	OH	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	0,0	normal	⁴ C ₁	GT	-	¹ C ₄	GT	r
2	0,1	normal	⁴ C ₁	GT	-	¹ C ₄	TG	-
3	0,4	normal	⁴ C ₁	GT	-	¹ C ₄	GT	r
4	0,5	normal	⁴ C ₁	GT	-	¹ C ₄	GT	r
5	0,5	normal	⁴ C ₁	GT	-	¹ C ₄	TG	-
6	0,7	normal	⁴ C ₁	GT	-	¹ C ₄	TG	-
7	0,9	normal	⁴ C ₁	GT	-	¹ C ₄	GT	r
8	1,2	normal	⁴ C ₁	GT	-	¹ C ₄	GT	-
9	1,5	normal	⁴ C ₁	GT	-	¹ C ₄	GT	r
10	1,9	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
11	2,0	normal	⁴ C ₁	TG	r	¹ C ₄	GT	-
12	2,0	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
13	2,2	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
14	2,3	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
15	2,3	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
16	2,4	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
17	2,4	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
18	2,4	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
19	2,4	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
20	2,4	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
21	2,4	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
22	2,4	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
23	2,5	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
24	2,5	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
25	2,5	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
26	2,5	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
27	2,5	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
28	2,6	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
29	2,6	normal	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GT	-
30	2,6	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
31	2,6	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
32	2,7	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
33	2,7	normal	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GG	r
34	2,8	normal	⁴ C ₁	-	-	⁰ S ₂	-	-
35	2,8	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
36	2,9	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-

Tabla 5.33. Continuación.

#	ΔE	Disacárido	Unidad 1			Unidad 2		
			Anillo	CH ₂ OH	OH	Anillo	CH ₂ OH	OH
37	2,9	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
38	2,9	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
39	2,9	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
40	2,9	normal	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GG	r
41	2,9	normal	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	TG	r
42	2,9	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
43	2,9	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
44	3,0	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
45	3,0	normal	⁴ C ₁	GG	r	⁴ C ₁	GT	-
46	3,1	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
47	3,1	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
48	3,1	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
49	3,1	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
50	3,1	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
51	3,2	normal	⁴ C ₁	GG	r	⁴ C ₁	GT	-
52	3,2	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
53	3,3	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
54	3,3	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
55	3,3	normal	⁴ C ₁	GT	r	⁴ C ₁	GT	-
56	3,3	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
57	3,4	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
58	3,4	normal	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GG	r
59	3,5	normal	⁴ C ₁	GT	-	¹ C ₄	GG	-
60	3,5	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
61	3,5	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
62	3,5	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
63	3,6	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
64	3,6	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
65	3,8	normal	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-
66	3,8	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
67	3,8	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
68	3,8	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
69	3,8	normal	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	TG	r
70	3,9	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
71	3,9	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
72	3,9	normal	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GG	r
73	4,1	normal	⁴ C ₁	-	-	⁰ S ₂	-	-
74	4,1	normal	⁴ C ₁	-	-	⁰ S ₂	-	-
75	4,2	normal	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-
76	4,4	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
77	4,7	normal	⁴ C ₁	-	-	^{0,3} B	-	-
78	4,7	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
79	4,8	normal	⁴ C ₁	GT	r	⁴ C ₁	TG	r
80	5,1	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
81	5,2	normal	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-
82	5,5	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
83	5,7	normal	⁴ C ₁	-	-	^{0,3} B	-	-

Tabla 5.33. Continuación.

#	ΔE	Disacárido	Unidad 1			Unidad 2		
			Anillo	CH ₂ OH	OH	Anillo	CH ₂ OH	OH
84	5,9	normal	⁴ C ₁	GG	r	⁴ C ₁	GT	-
85	6,1	normal	⁴ C ₁	-	-	^{1,4} B	-	-
86	6,4	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
87	6,6	normal	⁴ C ₁	-	-	¹ S ₃	-	-
88	6,7	normal	⁴ C ₁	GT	-	¹ C ₄	GT	-
89	6,8	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
90	8,0	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-

A partir de esta tabla se observa que todas las estructuras se pueden clasificar como *normales*. Del total de 90 conformeros distintos obtenidos 24 pertenecen a la conformación silla-silla. En todos ellos la conformación del primer anillo corresponde a la conformación ⁴C₁, mientras que para el segundo anillo se encuentran 12 moléculas con conformación ⁴C₁ y 12 con conformación ¹C₄.

Se observa que el grupo hidroximetilo del primer anillo se encuentra en conformación GT en 20 de las 24 estructuras silla-silla. El grupo hidroximetilo del segundo anillo se encuentra en conformación GT en 13 moléculas, mientras que el resto se reparte entre las conformaciones GG y TG.

La estructura de más baja energía obtenida presenta una conformación silla-silla, pero no se trata de una conformación ⁴C₁-⁴C₁, sino una ⁴C₁-¹C₄. La primera estructura que posee conformación ⁴C₁-⁴C₁ es la número 29, por lo que todas las estructuras de igual conformación de anillo que posean valores de energía hasta 2 kcal/mol por encima de dicha estructura se van a optimizar usando métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad. Las estructuras que cumplen esta condición son las número 29, 33, 40, 41, 45, 51, 55, 58, 69 y 72.

5.3.2. Simulación 2

La segunda simulación de dinámica molecular se realizó sobre el conformero de β -maltosa cuyos ángulos de torsión glicosídicos son $\phi_H = 0^\circ$ y $\psi_H = 180^\circ$. En la Figura 5.10 se muestra la estructura de partida usada.

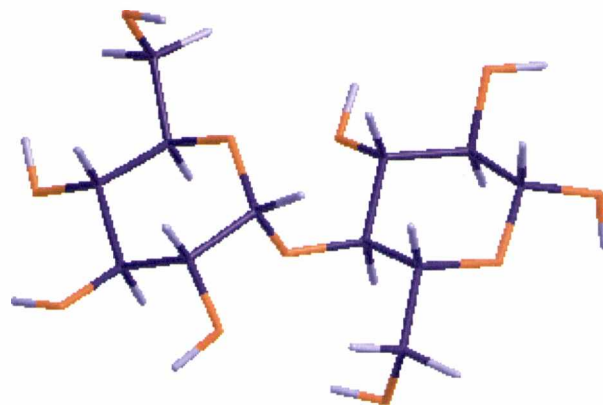


Figura 5.10. Molécula de β -maltosa utilizada como punto de partida en la Simulación 2. Los ángulos diedros correspondientes al enlace glicosídico son $\phi_H = 0^\circ$ y $\psi_H = 180^\circ$. En cada molécula se representa con violeta los átomos de carbono, con naranja los átomos de oxígeno y con violeta claro los átomos de hidrógeno.

La dinámica molecular se llevó a cabo a una temperatura de 300 K, con una longitud de simulación total de 1010,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 1000 ps. Las coordenadas se salvaron cada 10 ps. Se obtuvieron 100 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1. De cada estructura se extrajeron los valores de los ángulos diedros necesarios para caracterizar las moléculas. Las estructuras obtenidas se clasificaron según el valor de su energía y sus ángulos diedros, con lo que el conjunto inicial de 100 conformeros se redujo a 79. La estructura más estable presentó un valor de energía de $E = -123794,7$ kcal/mol. Los *scripts* utilizados se encuentran en el CD bajo los números 379-389.

En las Tablas S263-S271 se resumen los valores de los ángulos diedros para cada estructura.

En la Tabla 5.34 se muestra la clasificación de las 79 estructuras obtenidas mediante la Simulación 2 sobre la molécula de β -maltosa.

Tabla 5.34. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 2 de β -maltosa. La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada, cuyo valor es $E = -123794,7$ kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Disacárido	Unidad 1			Unidad 2		
			Anillo	CH ₂ OH	OH	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	0,0	normal	⁴ C ₁	GT	-	¹ C ₄	GT	r
2	0,1	normal	⁴ C ₁	TG	r	¹ C ₄	GT	-
3	0,1	normal	⁴ C ₁	GT	-	¹ C ₄	TG	-
4	0,1	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
5	0,3	flipped	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
6	0,4	flipped	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
7	0,5	normal	⁴ C ₁	GT	r	¹ C ₄	TG	r
8	0,5	normal	⁴ C ₁	GT	-	¹ C ₄	TG	-
9	0,6	normal	⁴ C ₁	TG	r	¹ C ₄	GT	r
10	0,7	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
11	0,8	normal	⁴ C ₁	TG	r	¹ C ₄	GT	-
12	1,1	normal	⁴ C ₁	-	-	^{0,3} B	-	-
13	1,1	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
14	1,1	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
15	1,2	flipped	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
16	1,2	flipped	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
17	1,2	flipped	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
18	1,2	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
19	1,2	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
20	1,2	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
21	1,3	flipped	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
22	1,3	flipped	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
23	1,3	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
24	1,4	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
25	1,4	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
26	1,4	flipped	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-

Tabla 5.34. Continuación.

#	ΔE	Disacárido	Unidad 1			Unidad 2		
			Anillo	CH ₂ OH	OH	Anillo	CH ₂ OH	OH
27	1,4	flipped	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
28	1,4	normal	⁴ C ₁	-	-	⁰ S ₂	-	-
29	1,4	normal	⁴ C ₁	-	-	¹ S ₅	-	-
30	1,5	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
31	1,5	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
32	1,5	normal	⁴ C ₁	GT	-	¹ C ₄	GT	r
33	1,5	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
34	1,7	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
35	1,7	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
36	1,8	flipped	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
37	1,8	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
38	1,8	flipped	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
39	1,9	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
40	1,9	normal	⁴ C ₁	GG	r	¹ C ₄	GG	r
41	2,0	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
42	2,0	flipped	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
43	2,0	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
44	2,1	flipped	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
45	2,1	normal	⁴ C ₁	GT	-	¹ C ₄	GT	-
46	2,1	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
47	2,2	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
48	2,2	normal	⁴ C ₁	-	-	^{0,3} B	-	-
49	2,2	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
50	2,3	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
51	2,3	normal	⁴ C ₁	-	-	⁰ S ₂	-	-
52	2,4	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
53	2,4	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
54	2,4	normal	⁴ C ₁	-	-	¹ S ₅	-	-
55	2,5	flipped	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
56	2,5	flipped	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-
57	2,5	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
58	2,6	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
59	2,7	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
60	2,8	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
61	2,9	normal	⁴ C ₁	-	-	¹ S ₅	-	-
62	3,0	normal	⁴ C ₁	-	-	⁰ S ₂	-	-
63	3,3	flipped	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
64	3,3	flipped	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-
65	3,3	flipped	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
66	3,4	normal	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-
67	3,4	normal	⁴ C ₁	-	-	¹ S ₅	-	-
68	3,4	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
69	3,7	normal	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-
70	3,8	normal	⁴ C ₁	-	-	¹ S ₅	-	-
71	4,0	normal	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-
72	4,1	flipped	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
73	4,3	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{2,5}	-	-

Tabla 5.34. Continuación.

#	ΔE	Disacárido	Unidad 1			Unidad 2		
			Anillo	CH ₂ OH	OH	Anillo	CH ₂ OH	OH
74	4,5	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
75	4,7	flipped	⁴ C ₁	-	-	¹ S ₅	-	-
76	4,7	flipped	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
77	4,9	flipped	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
78	4,9	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
79	5,4	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-

En este caso, de las 79 estructuras totales, 44 se clasifican como *normales* y 35 como *flipped*, todas ellas con ϕ_H cercano a 180°. Con respecto a la conformación de los anillos, 10 de las 79 estructuras se pueden clasificar como silla-silla, en particular ⁴C₁-¹C₄. Todas ellas pertenecen al grupo clasificado como *normal*. Dentro de estas 10 estructuras se encuentran 3 en conformación GT-GT, 3 en conformación GT-TG y 3 en conformación TG-GT.

Dado que en este caso las estructuras en conformación silla-silla no se clasifican como ⁴C₁-⁴C₁, ninguna de ellas será optimizada con métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad.

5.3.3. Simulación 3

La tercera simulación de dinámica molecular se realizó sobre el conformero de β -maltosa cuyos ángulos de torsión glicosídicos son $\phi_H = 180^\circ$ y $\phi_H = 0^\circ$. En la Figura 5.11 se muestra la estructura de partida usada.

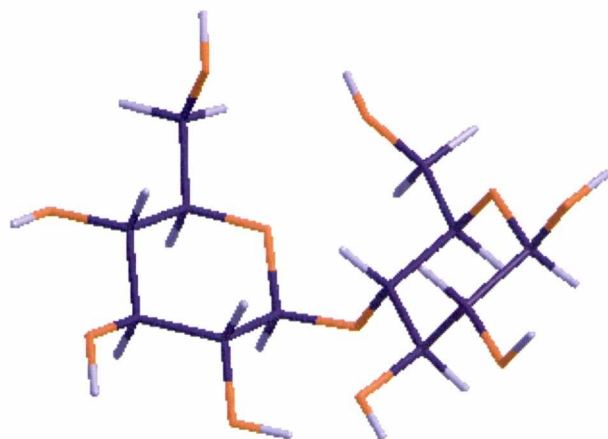


Figura 5.11. Molécula de β -maltosa utilizada como punto de partida en la Simulación 3. Los ángulos diedros correspondientes al enlace glicosídico son $\phi_H = 180^\circ$ y $\phi_H = 0^\circ$. En cada molécula se representa con violeta los átomos de carbono, con naranja los átomos de oxígeno y con violeta claro los átomos de hidrógeno.

La dinámica molecular se llevó a cabo a una temperatura de 300 K, con una longitud de simulación total de 1010,1 ps, lo cual corresponde a una etapa de calentamiento de 0,1 ps, una etapa de equilibración de 10 ps y una etapa de recolección de datos de 1000 ps. Las coordenadas se salvaron cada 10 ps. Se

obtuvieron 100 estructuras que se optimizaron con el método semiempírico AM1. De cada estructura se extrajeron los valores de los ángulos diedros necesarios para caracterizar las moléculas. Las estructuras obtenidas se clasificaron según el valor de su energía y sus ángulos diedros, con lo que el conjunto inicial de 100 conformeros se redujo a 90. La estructura más estable presentó un valor de energía de $E = -123792,7$ kcal/mol. Los *scripts* utilizados se encuentran en el CD bajo los números 390-400.

En las Tablas S272-S280 se resumen los valores de los ángulos diedros para cada estructura.

En la Tabla 5.35 se muestra la clasificación de las 90 estructuras obtenidas mediante la Simulación 3 de la molécula de β -maltosa.

Tabla 5.35. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 3 de β -maltosa. La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada, cuyo valor es $E = -123792,7$ kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Disacárido	Unidad 1			Unidad 2		
			Anillo	CH ₂ OH	OH	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	0,0	normal	² S ₀	-	-	¹ C ₄	-	-
2	0,8	flipped	² S ₀	-	-	¹ C ₄	-	-
3	0,9	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
4	1,1	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
5	1,5	flipped	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
6	1,5	flipped	⁰ S ₂	-	-	¹ C ₄	-	-
7	1,6	flipped	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
8	1,8	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
9	2,0	normal	³ S ₁	-	-	¹ C ₄	-	-
10	2,2	flipped	¹ C ₄	GT	-	⁴ C ₁	GG	r
11	2,2	normal	¹ C ₄	GT	-	¹ C ₄	GT	r
12	2,2	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
13	2,2	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
14	2,4	flipped	B _{0,3}	-	-	⁴ C ₁	-	-
15	2,4	normal	² S ₀	-	-	¹ C ₄	-	-
16	2,4	normal	² S ₀	-	-	⁴ C ₁	-	-
17	2,5	flipped	¹ C ₄	GT	-	⁴ C ₁	GG	r
18	2,5	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
19	2,5	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
20	2,6	flipped	² S ₀	-	-	³ S ₁	-	-
21	2,6	flipped	¹ C ₄	GT	-	⁴ C ₁	GG	r
22	2,6	flipped	¹ C ₄	GT	-	⁴ C ₁	GT	-
23	2,6	flipped	B _{0,3}	-	-	⁴ C ₁	-	-
24	2,6	flipped	B _{0,3}	-	-	B _{0,3}	-	-
25	2,6	flipped	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-
26	2,7	flipped	² S ₀	-	-	⁴ C ₁	-	-
27	2,7	flipped	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-
28	2,8	flipped	¹ C ₄	GT	-	⁴ C ₁	GG	r
29	2,8	flipped	B _{0,3}	-	-	⁴ C ₁	-	-

Tabla 5.35. Continuación.

#	ΔE	Disacárido	Unidad 1			Unidad 2		
			Anillo	CH ₂ OH	OH	Anillo	CH ₂ OH	OH
30	2,9	flipped	¹ C ₄	GT	r	⁴ C ₁	GG	-
31	2,9	flipped	¹ C ₄	GT	-	⁴ C ₁	GT	-
32	2,9	flipped	¹ C ₄	GT	-	⁴ C ₁	GG	-
33	2,9	normal	² S ₀	-	-	⁴ C ₁	-	-
34	2,9	flipped	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-
35	2,9	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
36	3,0	flipped	¹ C ₄	GT	-	⁴ C ₁	GG	-
37	3,0	flipped	¹ C ₄	GT	r	⁴ C ₁	GT	r
38	3,0	flipped	¹ C ₄	GT	-	⁴ C ₁	GG	-
39	3,0	flipped	² S ₀	-	-	⁴ C ₁	-	-
40	3,1	flipped	B _{0,3}	-	-	B _{0,3}	-	-
41	3,2	flipped	² S ₀	-	-	⁴ C ₁	-	-
42	3,3	flipped	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	GT	-
43	3,3	normal	¹ C ₄	GT	-	⁴ C ₁	GG	r
44	3,3	flipped	¹ C ₄	GT	-	⁴ C ₁	GT	-
45	3,3	normal	¹ C ₄	GT	-	⁴ C ₁	GT	-
46	3,3	flipped	B _{0,3}	-	-	⁴ C ₁	-	-
47	3,3	flipped	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
48	3,3	flipped	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-
49	3,4	normal	B _{0,3}	-	-	² S ₀	-	-
50	3,4	flipped	¹ C ₄	GT	-	⁴ C ₁	GG	r
51	3,4	normal	¹ C ₄	GT	-	⁴ C ₁	GT	-
52	3,4	flipped	B _{0,3}	-	-	⁴ C ₁	-	-
53	3,4	flipped	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-
54	3,5	flipped	¹ C ₄	GT	-	⁴ C ₁	GG	r
55	3,5	normal	B _{0,3}	-	-	³ S ₁	-	-
56	3,6	flipped	B _{0,3}	-	-	B _{0,3}	-	-
57	3,6	normal	² S ₀	-	-	⁴ C ₁	-	-
58	3,7	flipped	¹ C ₄	GT	r	⁴ C ₁	GT	-
59	3,7	flipped	¹ C ₄	GT	r	⁴ C ₁	GT	-
60	3,7	flipped	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
61	3,7	normal	^{1,4} B	-	-	¹ C ₄	-	-
62	3,8	flipped	² S ₀	-	-	⁴ C ₁	-	-
63	3,8	flipped	² S ₀	-	-	⁴ C ₁	-	-
64	3,8	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
65	3,9	flipped	³ S ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
66	3,9	flipped	² S ₀	-	-	⁴ C ₁	-	-
67	3,9	flipped	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-
68	4,0	flipped	² S ₀	-	-	⁴ C ₁	-	-
69	4,0	normal	³ S ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
70	4,1	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
71	4,2	normal	¹ S ₅	-	-	⁴ C ₁	-	-
72	4,2	flipped	¹ C ₄	GT	-	⁴ C ₁	GG	-
73	4,3	flipped	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
74	4,4	normal	¹ C ₄	-	-	¹ S ₃	-	-
75	4,4	flipped	³ S ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
76	4,5	normal	³ S ₁	-	-	² S ₀	-	-

Tabla 5.35. Continuación.

#	ΔE	Disacárido	Unidad 1			Unidad 2		
			Anillo	CH ₂ OH	OH	Anillo	CH ₂ OH	OH
77	4,5	<i>flipped</i>	¹ C ₄	GT	-	⁴ C ₁	GG	r
78	4,5	<i>normal</i>	³ S ₁	-	-	⁴ C ₁	-	-
79	4,6	<i>flipped</i>	B _{0,3}	-	-	⁴ C ₁	-	-
80	4,7	<i>flipped</i>	¹ C ₄	GT	-	⁴ C ₁	GT	-
81	4,7	<i>flipped</i>	³ S ₁	-	-	⁴ C ₁	-	-
82	4,9	<i>flipped</i>	^{1,4} B	-	-	B _{0,3}	-	-
83	4,9	<i>normal</i>	B _{0,3}	-	-	² S ₀	-	-
84	5,1	<i>flipped</i>	¹ C ₄	GT	-	⁴ C ₁	TG	-
85	5,1	<i>flipped</i>	¹ C ₄	TG	-	⁴ C ₁	GG	-
86	5,2	<i>flipped</i>	B _{0,3}	-	-	B _{0,3}	-	-
87	5,2	<i>normal</i>	B _{0,3}	-	-	⁴ C ₁	-	-
88	5,5	<i>flipped</i>	¹ C ₄	TG	r	⁴ C ₁	TG	-
89	5,9	<i>normal</i>	¹ C ₄	GT	-	⁴ C ₁	GT	r
90	8,1	<i>flipped</i>	¹ C ₄	GT	-	⁴ C ₁	GG	-

En este caso, 26 estructuras corresponden a la conformación *normal* y 64 a la conformación *flipped*.

Entre el total de 90 estructuras se encontraron 29 en conformación silla-silla: 1 en conformación ¹C₄-¹C₄, 1 en conformación ⁴C₁-⁴C₁ y 27 en conformación ¹C₄-⁴C₁. De las 29 estructuras, 9 se clasificaron como *flipped*.

Con respecto a la orientación del grupo hidroximetilo, la mayoría de las estructuras se encuentran en conformación GT-GT y GT-GG.

En este caso la estructura silla-silla más estable se encuentra a 1,5 kcal/mol de la que presenta menor energía, pero no corresponde a la conformación ⁴C₁-⁴C₁. Solo existe una sola estructura en dicha conformación, la número 42, con un valor de energía de 3,3 kcal/mol respecto de la más estable. Esta es la única estructura cuya geometría se va a optimizar con métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad.

En la Tabla 5.36 se muestra un resumen de los resultados de cada simulación.

Tabla 5.36. Resumen de los resultados obtenidos en las cuatro simulaciones realizadas sobre la molécula de β -maltosa. Los valores de energía están expresados en kcal/mol. La letra N indica la cantidad total de estructuras obtenidas en cada simulación, E_{MIN} y E_{MAX} indican el valor de energía mínimo y máximo obtenido respectivamente en cada simulación.

Simulación 1	Simulación 2	Simulación 3
N = 90 $E_{\text{MIN}} = -123795,9$ $E_{\text{MAX}} = -123787,9$ $\Delta E = 8,0$	N = 79 $E_{\text{MIN}} = -123794,7$ $E_{\text{MAX}} = -123789,3$ $\Delta E = 5,4$	N = 90 $E_{\text{MIN}} = -123792,7$ $E_{\text{MAX}} = -123784,6$ $\Delta E = 8,1$
<u>Conformación disacáridos</u> <i>normal</i> = 90 <i>flipped</i> = 0	<u>Conformación disacáridos</u> <i>normal</i> = 44 <i>flipped</i> = 35	<u>Conformación disacáridos</u> <i>normal</i> = 26 <i>flipped</i> = 64
<u>Conformación silla-silla</u> ${}^4C_1-{}^4C_1 = 12$ ${}^4C_1-{}^1C_4 = 12$ ${}^1C_4-{}^1C_4 = 0$ ${}^1C_4-{}^4C_1 = 0$	<u>Conformación silla-silla</u> ${}^4C_1-{}^4C_1 = 0$ ${}^4C_1-{}^1C_4 = 10$ ${}^1C_4-{}^1C_4 = 0$ ${}^1C_4-{}^4C_1 = 0$	<u>Conformación silla-silla</u> ${}^4C_1-{}^4C_1 = 1$ ${}^4C_1-{}^1C_4 = 0$ ${}^1C_4-{}^1C_4 = 1$ ${}^1C_4-{}^4C_1 = 27$

En este caso también, aprovechando la información obtenida para la molécula de glucosa, se realizaron simulaciones de dinámica molecular sobre la molécula de β -maltosa con el fin de lograr una descripción de su espacio conformacional. A su vez, surgió la misma dificultad que para la molécula de β -celobiosa, ya que se desconoce cuál o cuáles son las estructuras de partida óptimas.

En la Simulación 1 se obtuvo un total de 90 confórmeros, todos ellos con ángulos de torsión glicosídicos menores a 75° (orientación *normal*). De ese total de 90 confórmeros, 24 se encuentran en conformación silla-silla, pero solo 12 en conformación ${}^4C_1-{}^4C_1$.

En la Simulación 2 el número total de confórmeros fue menor, al igual que el número de confórmeros silla-silla, aunque todos corresponden a la conformación ${}^4C_1-{}^1C_4$. En el total de estructuras encontradas se obtuvieron 17 confórmeros *flipped*, pero ninguno de ellos se encuentra en el grupo de confórmeros silla-silla. Al igual que en la Simulación 1, todos los confórmeros silla-silla se clasifican como *normal*. Además, en esta simulación, el rango de energía en el que se hallan los confórmeros es mucho menor.

En la Simulación 3 el número de estructuras encontradas es de 90, 26 en orientación *normal* y 64 en orientación *flipped*. Del total de 90 estructuras, 29 pertenecen a la conformación silla-silla, aunque solo una de ellas se clasifica como ${}^4C_1-{}^4C_1$.

5.3.4. Cálculos Basados en la Teoría del Funcional de la Densidad

Al igual que lo realizado con la molécula de β -celobiosa, el paso siguiente a las simulaciones de dinámica molecular es seleccionar de cada conjunto las estructuras cuyas geometrías se van a optimizar con métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad. En este caso se seleccionan conformaciones de los conjuntos obtenidos por dinámica molecular en dos de las tres simulaciones realizadas, ya que, como se mencionó anteriormente, se obtuvieron conformaciones ${}^4C_1-{}^4C_1$ solamente en la primera y en la tercera simulación.

De la primera simulación se seleccionaron las estructuras número 29, 33, 40, 41, 45, 51, 55, 58, 69 y 72, haciendo un total de 10 conformaciones distintas. De

la tercera simulación solo sobrevive una estructura, la número 42. Como en el caso de la molécula de β -celobiosa, la metodología usada se resume en los siguientes pasos:

1. Se optimiza la geometrías de las estructuras seleccionadas de cada conjunto con el funcional local SVWN y la base 3-21G*. Se comparan las estructuras y los parámetros geométricos de cada conformación resultante y se eliminan las que resultan iguales.
2. Las estructuras resultantes se optimizan con el funcional híbrido B3LYP y la base 6-311++G**. Nuevamente se clasifican las conformaciones según su valor de energía y ángulos diedros.
3. Se diagonaliza la matriz del hessiano de cada estructura para comprobar que se trata de mínimos de la superficie de energía potencial.

5.3.4.1. Aplicación al Conjunto Obtenido Mediante la Simulación 1

Como se mencionó anteriormente, el conjunto de estructuras provenientes de la Simulación 2 que sobrevivió a los dos criterios está formado por las conformaciones número 29, 33, 40, 41, 45, 51, 55, 58, 69 y 72.

En la Tabla 5.37 se muestran los valores de energía obtenidos a partir de la optimización de geometrías del conjunto resultante de la Simulación 1 con el funcional local SVWN y la base 3-21G*. El conjunto inicial de 10 estructuras se redujo a 9, ya que las conformaciones #45 y #51 resultaron iguales.

Tabla 5.37. Valores de energía para las estructuras seleccionadas del conjunto obtenido mediante la Simulación 1 de la molécula de β -maltosa una vez optimizadas con los métodos AM1 y SVWN/3-21G*. Los valores de energía se expresan en kcal/mol respecto de la estructura más estable obtenida en cada método de cálculo¹⁴, cuyos valores son $E_{AM1} = -123793,3$ kcal/mol y $E_{SVWN} = -805924,79$ kcal/mol.

#	ΔE_{AM1}	ΔE_{SVWN}
58	0,8	0,00
33	0,1	0,73
40	0,3	1,57
41	0,3	1,76
72	1,3	2,75
55	0,7	3,22
69	1,2	4,52
29	0,0	10,37
45	0,4	
51	0,6	11,88

En la Tabla 5.38 se muestran los valores de energía de las estructuras obtenidas mediante la Simulación 1 una vez optimizadas las geometrías con el método B3LYP/6-311++G**.

Tabla 5.38. Valores de energía para las estructuras seleccionadas del conjunto obtenido mediante la Simulación 1 de la molécula de β -maltosa una vez

optimizadas con los métodos AM1, SVWN/3-21G* y B3LYP/6-311++G**. Los valores de energía se expresan en kcal/mol respecto de la estructura más estable obtenida en cada método de cálculo¹⁴, cuyos valores son $E_{AM1} = -123793,3$ kcal/mol, $E_{SVWN} = -805924,79$ kcal/mol y $E_{B3LYP} = -814727,11$ kcal/mol.

#	ΔE_{AM1}	ΔE_{SVWN}	ΔE_{B3LYP}
58	0,8	0,00	0,00
33	0,1	0,73	
40	0,3	1,57	1,24
72	1,3	2,75	
29	0,0	10,37	2,84
45	0,4	11,88	3,04
55	0,7	3,22	3,80
41	0,3	1,76	5,20
69	1,2	4,52	

Luego de la optimización de geometrías con el método B3LYP/6-311++G** se encontró que el conjunto de 9 estructuras se redujo a 6, ya que las estructuras número 33, 40 y 72 por un lado, y las estructuras número 41 y 69 por otro, resultaron iguales.

En las Tablas S281-S287 se muestran los valores de los ángulos de torsión para estas 6 conformaciones. Los *scripts* utilizados se encuentran en el CD bajo los números 401-409. Como se observa en la Tabla S281, todas las estructuras permanecieron en conformación normal.

En las tablas S282-S284 se muestran los valores de los ángulos de torsión que caracterizan la conformación de los dos anillos de cada molécula. Los valores de los ángulos de las tres tablas establecen que los dos anillos de las 6 estructuras se encuentran en conformación 4C_1 . Como era de esperar no hubo ningún cambio respecto de la conformación que presentaban antes de ser optimizadas las geometrías con métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad.

En la Tabla S285 se muestran los valores de los ángulos que caracterizan la orientación del grupo hidroximetilo de cada anillo en las 6 moléculas. Al comparar los resultados de la Tabla S285 con los de la Tabla 5.33 se encuentra que la orientación de los grupos hidroximetilo de cada estructura permanecieron constantes.

En las Tablas S286 y S287 se muestran los valores de los ángulos diedros que describen la orientación de los grupos OH respecto a cada anillo. Se observa a partir de estas tablas que las conformaciones de los grupos OH son iguales antes y después de optimizar con los métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad.

En la Tabla 5.46 se muestra la clasificación de las 6 estructuras.

Tabla 5.46. Clasificación de las estructuras obtenidas en la Simulación 1 de β -maltosa una vez optimizadas con el método B3LYP/6-311++G**. La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada, cuyo valor es $E = -814727,11$ kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	ϕ_H	Φ_H	Unidad 1			Unidad 2		
				Anillo	CH ₂ OH	OH	Anillo	CH ₂ OH	OH
58	0,00	-3,6	11,6	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GG	r
33	1,24	-3,4	11,8	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GG	r
29	2,84	-47,3	-39,7	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GT	-
45	3,04	-45,3	-37,2	⁴ C ₁	GG	r	⁴ C ₁	GT	-
55	3,80	-12,0	10,5	⁴ C ₁	GT	r	⁴ C ₁	GT	-
41	5,20	-43,2	-40,8	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	TG	r

La Tabla 5.47 muestra los valores de ΔG^0 de cada una de las estructuras una vez diagonalizada la matriz del hessiano.

Tabla 5.47. Valores de ΔE y ΔG^0 obtenidos para el conjunto de moléculas de β -maltosa obtenido mediante la Simulación 1 luego de la optimización de geometrías con el método B3LYP/6-311++G**. Tanto los valores de energía como los de G^0 están expresados en kcal/mol respecto al valor correspondiente a la estructura más estable obtenida. La estructura más estable presenta un valor de energía de $E = -814727,11$ kcal/mol, mientras que el menor valor de G^0 encontrado es $G^0 = -814527,81$ kcal/mol.

#	ΔE_{B3LYP}	ΔG^0
58	0,00	0,00
33	1,24	1,16
29	2,84	2,34
45	3,04	2,36
55	3,80	3,11
41	5,20	4,64

5.3.4.2. Aplicación al Conjunto Obtenido Mediante la Simulación 3

Este es un caso especial, ya que solamente una estructura sobrevivió a los dos criterios, la número 42. Por esta razón los resultados no se van a presentar en tablas.

Al igual que el conjunto anterior, se optimizó la geometría de esta estructura en primer lugar con el método SVWN/3-21G* y luego con el método B3LYP/6-311++G**, obteniéndose los valores de energía $E_{SVWN} = -805917,08$ kcal/mol y $E_{B3LYP} = -814724,31$ kcal/mol. En cuanto a la geometría de la estructura 42, los valores de los ángulos de torsión resultantes de la optimización con el método B3LYP/6-311++G** se detallan a continuación.

Los valores de los ángulos de torsión se listan todos juntos en la Tabla S288. A partir de los valores presentados en dicha tabla se deduce que la estructura

corresponde a la conformación *normal*. Es interesante notar que originalmente la estructura se había clasificado como *flipped*, ya que el ángulo ϕ_H presentaba un valor de -122,9. A partir de los valores de los ángulos correspondientes a los ángulos diedros del primer grupo y de los ángulos de torsión impropios para cada anillo se determina que la conformación de cada anillo es 4C_1 . Para establecer la conformación del grupo hidroximetilo se analizaron los valores de los ángulos correspondientes al segundo grupo. La conformación resultante fue TG para el grupo hidroximetilo del primer anillo y GT para el correspondiente al segundo. La orientación de los dos grupos permanece igual a la que presentaba originalmente. Por último, los grupos OH del primer anillo se encuentran orientados en sentido contrario a las agujas del reloj (*r*), mientras que los correspondientes al segundo anillo no presentan todos la misma orientación. También en este caso la orientación de los grupos OH no cambió respecto a la que presentaban originalmente.

Como resultado del análisis estadístico efectuado luego de la diagonalización de la matriz del hessiano se determinó el valor de $G^0 = -814525,80$ kcal/mol.

Al igual que en el caso de la molécula de β -celobiosa, es necesario comparar los resultados obtenidos con los disponibles en bibliografía². En la Tabla 5.48 se muestran los resultados de dicha comparación. Se observa en la tabla que fue posible comparar cuatro de las seis estructuras obtenidas mediante la Simulación 1. Para el caso de la estructura obtenida mediante la Simulación 2 no se encontró acuerdo con ninguna de las conformaciones reportadas.

Tabla 5.48. Comparación entre los resultados obtenidos mediante las simulaciones de dinámica molecular^a sobre la molécula de β -maltosa y la posterior optimización de la geometría con el método B3LYP/6-311++G**, y los resultados encontrados en literatura^b. El valor de energía total y energía libre estándar está expresado en kcal/mol. Con el símbolo # se indica el número de estructura correspondiente.

	#58 ^a	#33 ^a	#42 ^a	#29 ^a	#45 ^a	#55 ^a	#41 ^a
E	-814727,11	-814725,87	-814724,31	-814724,27	-814724,07	-814723,31	-814721,91
ΔE	0,00	1,24	2,80	2,84	3,04	3,80	5,20
G⁰	-814527,81	-814526,66	-814525,80	-814525,48	-814525,45	-814524,71	-814523,18
ΔG^0	0,00	1,16	2,01	2,34	2,36	3,11	4,64
ϕ_H	-3,6	-3,4	41,6	-47,3	-45,3	-12,0	-43,2
φ_H	11,6	11,8	-19,5	-39,7	-37,2	10,5	-40,8
C6-O6-C5-O5	59,0	58,9	166,1	59,3	-58,2	67,1	60,0
C6'-O6'-C5'-O5'	-61,7	-62,5	62,8	60,7	60,0	64,0	157,3
C3-C2-O2-H2	86,0	85,5	-168,0	82,1	81,3	92,3	83,8
C3'-C2'-O2'-H2'	-176,8	176,1	-48,1	177,6	177,5	175,8	178,0

Tabla 5.48. Continuación.

	#1 ^b	#2 ^b	#8 ^b	#4 ^b	#3 ^b
E	-814727,01	-814725,45	-814725,45	-814725,22	-814724,70
ΔE	0,00	1,56	1,56	1,80	2,31
G⁰	-	-	-	-	-
ΔG⁰	-	-	-	-	-
φ_H	-4,69	-9,06	-4,44	-50,54	-14,50
φ_H	10,67	-20,95	19,31	-34,45	-16,75
C6-O6-C5-O5	58,97	-177,39	83,53	62,90	66,83
C6'-O6'-C5'-O5'	-62,03	60,48	162,71	-62,42	-67,85
C3-C2-O2-H2	87,36	-45,07	80,40	85,05	-48,10
C3'-C2'-O2'-H2'	-176,74	-51,58	-177,86	-174,38	-52,11

En primer lugar hay que mencionar que el trabajo encontrado en bibliografía no reportaba los valores de energía libre y solamente hacía mención de los ángulos glicosídicos, de los ángulos de torsión relacionados con el grupo hidroximetilo y de un solo ángulo correspondiente a un grupo OH. Por este motivo la comparación entre las estructuras no es tan completa como en el caso de la molécula de β -celobiosa.

Al comparar las estructuras obtenidas en este trabajo con las presentes en bibliografía se encuentra que la conformación de más baja energía coincide. La diferencia en energía es muy pequeña: la estructura #58 se encuentra a solamente 0,1 kcal/mol por debajo de la estructura #1 reportada en literatura. Los ángulos mostrados se encuentran en muy buen acuerdo, con una diferencia máxima entre las dos estructuras de $1,36^\circ$ para el ángulo C3-C2-O2-H2. La diferencia en los valores de energía y ángulos puede deberse a que, al igual que el trabajo utilizado para comparar las conformaciones encontradas de la molécula de β -celobiosa, el programa utilizado en los cálculos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad y los criterios de convergencia fueron distintos.

En el resto de las estructuras no se encuentra acuerdo, ni en valor de energía, ni en el valor de sus ángulos diedros. Hay que notar que en este trabajo se encontró otra estructura, la #33, que es más estable que el resto de las conformaciones reportadas en bibliografía.

Al igual que lo propuesto para la molécula de β -celobiosa, se podrían mejorar los resultados si a cada una de las 6 estructuras obtenidas se le aplicara el método de fuerza bruta sobre los ángulos diedros que describen la orientación de los grupos OH. Como se mencionó anteriormente, el total de $3^6 = 729$ conformaciones obtenidas se optimizan con el método semiempírico AM1, y aquellas que se encuentran en un rango de 2 kcal/mol respecto de la más estable se reoptimizan con los métodos SVWN/3-21G* y B3LYP/6-311++G**.

5.3.5. Conclusiones parciales

Una vez más se demostró que el conjunto obtenido a partir de las simulaciones de dinámica molecular solamente se puede tomar como un punto de partida para describir el espacio conformacional de la molécula de β -maltosa. El ordenamiento de los conformeros según el valor de su energía cambia notablemente al avanzar en el nivel de cálculo desde el método semiempírico AM1 hasta el método B3LYP/6-311++G**, pasando por el método SVWN/3-21G*.

Para el conjunto obtenido mediante la Simulación 1, se observa en la Tabla 5.38 que la estructura más estable resultante de la optimización de geometrías con el método B3LYP/6-311++G** se encontraba inicialmente en octavo lugar. También se observa que el rango en el que se encuentran las estructuras cambia, pasando de 1,3 kcal/mol para el método AM1 a 11,88 kcal/mol para el método SVWN/3-21G*, y llegando por último a 5,20 kcal/mol para el método B3LYP/6-311++G**.

Si se comparan las conformaciones de las estructuras antes (Tabla 5.33) y después (Tabla 5.46) de optimizar las geometrías con el método B3LYP/6-311++G**, se encuentra que no hubo variaciones. En todos los casos, tanto en lo que se refiere a la orientación de los anillos entre sí y a la orientación del grupo hidroximetilo y los grupos oxhidrilo de cada anillo, se mantuvo la misma conformación para cada estructura.

Para el caso del conjunto proveniente de la Simulación 3 solamente se obtiene una estructura en conformación 4C_1 - 4C_1 . Cuando se comparan la conformación de dicha estructura antes y después de la optimización con métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad se encuentra que hubo un cambio importante en el valor del ángulo ϕ_H .

Es evidente que la Simulación 1 conduce a mejores resultados. No solo se obtuvieron 6 estructuras distintas, a diferencia de la Simulación 3 en la que se encontró solamente una, sino que la conformación más estable coincide con la reportada en literatura. Se propone entonces que la mejor estructura de partida para un disacárido cuya primera unidad de monosacárido se encuentra en conformación anomérica α , es aquella cuyos ángulos de torsión glicosídicos presentan los valores $\phi_H = 0^\circ$ y $\varphi_H = 0^\circ$.

5.4. Conclusiones

El objetivo de este capítulo era encontrar una combinación de ángulos glicosídicos que definieran la mejor estructura de partida para lograr, mediante una simulación de dinámica molecular, una buena descripción del espacio conformacional de las moléculas de β -maltosa y β -celobiosa.

La metodología aplicada sobre cada molécula fue similar. Se prepararon tres estructuras de partida utilizando tres combinaciones distintas de los ángulos ϕ_H y φ_H : $(0,0^\circ; 0,0^\circ)$, $(0,0^\circ; 180,0^\circ)$ y $(180,0^\circ; 0,0^\circ)$, y se realizaron simulaciones de dinámica molecular con las condiciones determinadas en el capítulo anterior. Se optimizaron las geometrías de las estructuras obtenidas con el método semiempírico AM1 y se seleccionaron aquellas que presentaban conformación 4C_1 - 4C_1 y cuyo valor de energía se encontraba dentro del intervalo de 2 kcal/mol respecto de la más estable de ellas. Estas conformaciones se optimizaron con los métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad, SVWN/3-21G* y B3LYP/6-311++G**, y se compararon los resultados con los reportados en literatura.

En el caso de la molécula de β -celobiosa, se determinó que la mejor estructura de partida era aquella que presentaba ángulos de torsión glicosídicos $\phi_H = 180,0^\circ$ y $\varphi_H = 0,0^\circ$. El acuerdo entre las estructuras obtenidas y las reportadas fue muy bueno, relacionándose las discrepancias en los valores de energía principalmente a las diferencias en uno de los ángulos diedros del Grupo 3: O5'-C1'-O1'-H1'.

Para la molécula de β -maltosa, la mejor combinación de ángulos diedros glicosídicos fue $\phi_H = 0,0^\circ$ y $\varphi_H = 0,0^\circ$. En este caso, la información presente en bibliografía no es tan abundante como la encontrada para la molécula de β -celobiosa, pero de todos modos se logró obtener la estructura más estable reportada en literatura.

A partir de la comparación realizada entre las estructuras obtenidas para cada molécula y las presentes en literatura se observó que la elección del par de ángulos de torsión glicosídicos no es suficiente para obtener una buena descripción del espacio conformacional de los disacáridos. En el caso de la molécula de β -celobiosa se obtuvieron estructuras muy parecidas a las reportadas en bibliografía, pero con diferencias en los ángulos diedros que describen la orientación de los grupos OH. Es evidente entonces que es necesario estudiar con más profundidad los ángulos diedros pertenecientes al Grupo 3 (ver página 158 para la clasificación de los ángulos de torsión en grupos). La alternativa propuesta al final de este capítulo es aprovechar las estructuras obtenidas mediante la simulación de dinámica molecular sobre la estructura de partida elegida como óptima, y aplicar el método de fuerza bruta a los ángulos de torsión que describen la orientación de los grupos OH en cada anillo. De esta forma se obtienen a partir de cada una, 729 estructuras cuyas geometrías se optimizan con el método semiempírico AM1, y que luego de comparar sus valores de energía y conformaciones con el fin de reducir el total de moléculas, se optimizan con métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad.

5.5. Referencias

1. G.L. Strati, J.L. Willett, F.A. Momany, *Carbohydr. Res.*, **337** (2002) 1833
2. F.A. Momany, J.L. Willett, *J. Comput. Chem.*, **21**, No.13 (2000) 1204
3. HyperChem Release 7.5, Hypercube Inc., USA
4. E. Polak, *Computacional Methods in Optimization*, New York Academic Press (1971)
5. K.W. Brodlie, *The State of the Art in Numerical Analysis*, Jacobs, Ed. D.A.H. (1977)
6. C. Somerville, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, **22** (2006) 53
7. M. Koyama, W. Helbert, T. Imai, J. Sugiyama, B. Henrissat, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94** (1997) 9091
8. Gaussian 03, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
9. Parallel Quantum solutions, 2013 Green Acres, Suite A, Fayetteville, Arkansas, 72703
10. <http://www.pqs-chem.com/software.shtml>
11. J.R. Daniel, *In Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Vol. A5 (1986) Wiley-VCH: Weinheim
12. I.S. Chronakis, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **38** (1998) 599
13. A.J. Ragauskas, C.K. Williams, B.H. Davison, G. Britovsek, J. Cairney, C.A. Eckert, W.J. Frederick, J.P. Hallett, D.J. Leak, C.L. Liotta, J.R. Mielenz, R. Murphy, R. Templer, T. Tschaplinski, *Science*, **311** 484
14. La estructura más estable encontrada a partir de la Simulación 1 no pertenece a la conformación 4C_1 - 4C_1 , por este motivo la estructura más estable pasa a ser la #29.

CAPÍTULO 6

6. Aplicación de lo Aprendido a la Molécula de Trehalosa

6.1. Introducción

El disacárido trehalosa se encuentra en bacterias, hongos, levaduras, insectos y plantas, pero está ausente en los vertebrados¹. La trehalosa es el azúcar principal en la hemolinfa, el análogo a la sangre en los insectos, y se consume rápidamente durante las actividades que consumen grandes cantidades de energía, como el vuelo. En comparación con muchos otros azúcares, la trehalosa posee una gran habilidad para estabilizar membranas y proteínas para evitar la deshidratación². Algunos organismos pueden sobrevivir con solo el 1% de su contenido de agua; en muchos casos esto está relacionado con la producción de grandes cantidades de trehalosa³. Además, la trehalosa puede proteger las células del calor y de los procesos oxidativos¹. La capacidad de la trehalosa de actuar como protector de la bicapa lipídica parece estar relacionada con su particular estructura en fase sólida y en solución, donde existe en una conformación llamada de "almeja", en la cual los dos anillos se encuentran enfrentados.

Originalmente se aisló a partir de la ligamaza de la mosca blanca *Bemisia argentifolia* el trisacárido *bemisiose*, formado por tres unidades de trehalosa⁴. Este trisacárido también se encuentra en un gran número de bacterias. Las micobacterias y corinobacterias producen moléculas que contienen unidades de trehalosa, que incluyen metabolitos metilados, piruvilados, acilados, sulfatados y fosforilados.

En los capítulos anteriores se determinaron cuáles eran las condiciones óptimas para realizar una simulación de dinámica molecular que permitiera explorar el espacio conformacional de un disacárido.

En primer lugar se trabajó con la molécula de glucosa realizando simulaciones variando distintos parámetros. Se tomaron cuatro estructuras de partida, los dos anómeros α y β en conformaciones silla 4C_1 y 1C_4 , y se variaron las condiciones de temperatura, longitud de la simulación e intervalo en el cual se salvaron las coordenadas. A partir de la comparación de los conjuntos de estructuras obtenidos, con los generados aplicando el método de fuerza bruta a las mismas estructuras de partida y variando seis de sus ángulos diedros, se determinó que las mejores condiciones para la simulación eran $T = 300$ K, $L = 1010,1$ ps y $RT = 10$ ps.

En el capítulo siguiente se aprovechó la información conformacional encontrada en literatura sobre dos de los disacáridos formados por unidades de glucosa, β -celobiosa y β -maltosa, y se realizaron simulaciones de dinámica molecular bajo las condiciones determinadas como óptimas. Como se trataba de moléculas formadas por la unión de dos monosacáridos, surgió una nueva variable a tener en cuenta: la orientación de los anillos entre sí. Por esta razón las simulaciones se realizaron sobre distintas estructuras de partida, las cuales diferían en los valores de los ángulos de torsión ϕ_H y φ_H . Estos ángulos diedros son los que caracterizan la orientación de un anillo respecto al otro. Cada conjunto obtenido se comparó con los datos reportados en bibliografía, y a partir de estos resultados se eligió la mejor combinación de ángulos ϕ_H y φ_H dependiendo del tipo de unión encontrado en el disacárido. Para los disacáridos cuya primera unidad se encuentra en conformación β se obtuvieron los mejores resultados para la combinación $\phi_H = 180,0^\circ$ y $\varphi_H = 0,0^\circ$. En cambio, si la primera unidad de disacárido se encontraba en conformación α , la combinación óptima es $\phi_H = 0,0^\circ$ y $\varphi_H = 0,0^\circ$.

En este capítulo se decidió utilizar lo aprendido con estos dos disacáridos y aplicarlo a un tercero, también formado por unidades de glucosa, del que no se contara con tanta información. Una molécula que cumple con estos requisitos es la trehalosa.

La molécula de trehalosa, como se mencionó anteriormente, está formada por dos unidades de glucosa unidas a través del C1 de ambas. Por esta razón, se pueden obtener tres moléculas distintas según la forma anomérica de cada unidad. Así, cuando las dos unidades se encuentran en conformación α el disacárido formado es α - α -trehalosa, si las dos unidades presentan la forma anomérica β se obtiene la β - β -trehalosa, y si las conformaciones de las moléculas de glucosa son distintas se forma la α - β -trehalosa (dado que las unidades de glucosa se unen a través del mismo carbono, las moléculas de α - β -trehalosa y β - α -trehalosa son iguales).

La metodología de trabajo se resume de la siguiente manera.

1. Se define una estructura de partida para las tres moléculas de trehalosa, α - α -trehalosa, α - β -trehalosa y β - β -trehalosa, teniendo en cuenta el tipo de unión entre cada molécula de glucosa según lo aprendido con las moléculas de maltosa y celobiosa.
2. Se realiza una simulación de dinámica molecular bajo las condiciones determinadas para la molécula de glucosa y aplicadas a los disacáridos celobiosa y maltosa.
3. Se extraen los valores de los ángulos diedros de cada grupo de cada conformación obtenida mediante la simulación y se clasifican las estructuras según dichos parámetros y su valor de energía.
4. Se eligen las estructuras que presenten conformación 4C_1 - 4C_1 cuyo valor de energía se encuentre dentro del rango de 2 kcal/mol respecto de la más estable (también 4C_1 - 4C_1). Se toman estas conformaciones debido a que tanto para el monosacárido glucosa como para los disacáridos celobiosa y maltosa, resulta ser la conformación más estable. Sobre este grupo se optimizan las geometrías con métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad.
5. Por último se extraen los valores de energía y de sus ángulos diedros de cada estructura, se clasifican las conformaciones y se diagonaliza la matriz del hessiano con dos propósitos. Por un lado, comprobar que las estructuras corresponden a mínimos de la superficie de energía potencial, y por otro, para obtener datos termodinámicos sobre ellas, en particular el valor de energía libre estándar.

Cuando se realizaron las optimizaciones de geometría de los conjuntos obtenidos para las moléculas de β -maltosa y β -celobiosa, no se tuvo libertad para elegir el funcional y la base, ya que era necesario obtener resultados comparables con los encontrados en literatura. Es por esto que se utilizó el funcional híbrido B3LYP y la base 6-311++G** (la utilización previa del funcional SVWN y la base 3-21G* tuvo como único objetivo generar una geometría de partida mejor que ahorrara tiempo de cálculo). Para el caso de la molécula de trehalosa se decidió utilizar un funcional puro con el fin de poder aplicar el método de resolución de la identidad y agilizar el tiempo de cálculo. El funcional elegido es el PW91 y la base 6-31+G**.

6.2. Elección de la Estructura de Partida

Según lo aprendido a partir de las simulaciones de dinámica molecular y la posterior optimización de las geometrías obtenidas con métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad, si la unión glicosídica se forma a través del C1 y éste se encuentra en forma anomérica α , los mejores resultados se obtienen usando un valor de ϕ_H igual a $0,0^\circ$. Por otro lado, si el C1 que participa de la unión se encuentra en conformación β , el valor óptimo para ϕ_H es $180,0^\circ$.

La molécula de α - α -trehalosa, como se explicó anteriormente, está formada por dos moléculas de α -glucosa unidas a través del C1 de ambas, por lo que los ángulos glicosídicos de la estructura de partida fueron $\phi_H = 0,0^\circ$ y $\phi_H = 0,0^\circ$. En la Figura 6.1 se muestra un esquema de dicha molécula, señalando los ángulos glicosídicos.

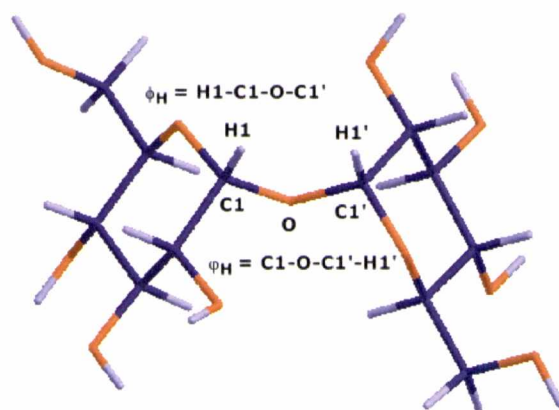


Figura 6.1. Esquema de la molécula de α - α -trehalosa. Se representa con violeta los átomos de carbono, con naranja los átomos de oxígeno y con violeta claro los átomos de hidrógeno. Se indican además los ángulos de torsión glicosídicos que describen la orientación de los anillos entre sí.

La molécula de α - β -trehalosa está formada por una molécula de α -glucosa y una de β -glucosa, unidas a través del C1 de ambas, por lo que los ángulos glicosídicos de la estructura de partida fueron $\phi_H = 0,0^\circ$ y $\phi_H = 180,0^\circ$. En la Figura 6.2 se muestra un esquema de dicha molécula.

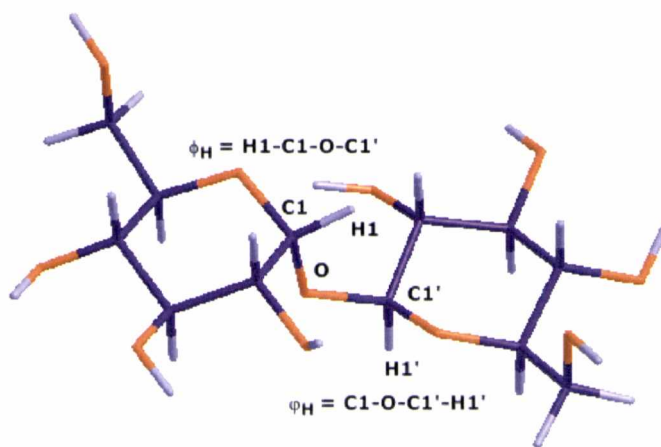


Figura 6.2. Esquema de la molécula de α - β -trehalosa. Se representa con violeta los átomos de carbono, con naranja los átomos de oxígeno y con violeta claro los átomos de hidrógeno. Se indican además los ángulos de torsión glicosídicos que describen la orientación de los anillos entre sí.

Por último, la molécula de β - β -trehalosa está formada por dos moléculas de β -glucosa unidas a través del C1 de ambas. Los ángulos glicosídicos en este caso fueron $\phi_H = 180,0^\circ$ y $\phi_H = 180,0^\circ$. En la Figura 6.3 se muestra un esquema de esta molécula.

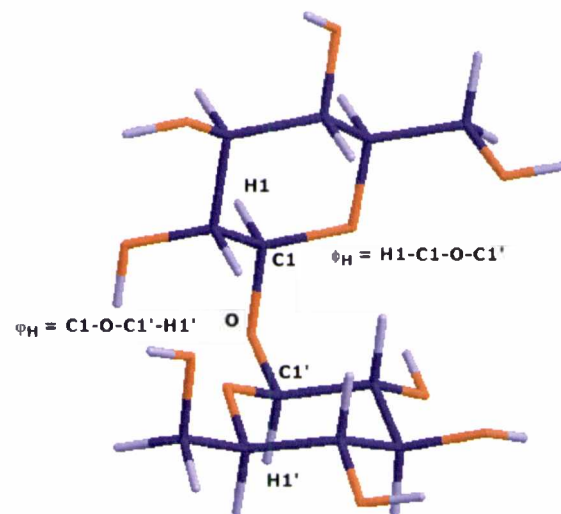


Figura 6.3. Esquema de la molécula de β - β -trehalosa. Se representa con violeta los átomos de carbono, con naranja los átomos de oxígeno y con violeta claro los átomos de hidrógeno. Se indican además los ángulos de torsión glicosídicos que describen la orientación de los anillos entre sí.

6.3. Simulaciones de Dinámica Molecular

Sobre cada estructura se realizó una simulación de dinámica molecular bajo las mismas condiciones que las realizadas sobre los disacáridos β -maltosa y β -celobiosa, es decir, con una temperatura $T = 300$ K, una longitud total de $L = 1010,1$ ps y un intervalo para salvar las coordenadas de $RT = 10$ ps. El campo de fuerzas usado es el método semiempírico AM1. En cada caso se obtuvieron 100 estructuras cuyas geometrías se optimizaron con el método semiempírico AM1. El criterio de convergencia para la energía electrónica total en el ciclo SCF fue 10^{-5} kcal/mol y para la convergencia de la geometría $0,10$ kcal/Åmol. El algoritmo usado es el de Polak-Ribiere^{5,6}. Todo esto se llevó a cabo con el programa Hyperchem⁷ utilizando *scripts* similares a los empleados para las otras moléculas.

En cada caso se analizaron las estructuras obtenidas extrayendo los valores de los ángulos diedros de cada grupo, y se clasificaron según el valor de energía y su conformación.

A continuación se muestran los resultados para cada una de las tres moléculas de trehalosa.

6.3.1. Aplicación al Disacárido α - α -trehalosa

La estructura de partida usada, como se indicó anteriormente, está caracterizada por los valores de los ángulos de torsión glicosídicos $\phi_H = 0,0^\circ$ y $\psi_H = 0,0^\circ$. Una vez extraídos los valores de los ángulos diedros y el valor de la energía, se compararon las geometrías, con lo que el conjunto original de 100 conformaciones se redujo a 84. Los *scripts* utilizados se encuentran en el CD bajo los números 410-420. La estructura de menor energía presentó un valor de $E = -123796,0$ kcal/mol.

En las tablas S289-S297 se muestran los valores de los ángulos diedros de cada grupo. A partir de estos valores se clasificaron las conformaciones. Los resultados se muestran en la Tabla 6.1.

Tabla 6.1. Clasificación de las estructuras obtenidas en la simulación de dinámica molecular de la molécula de α - α -trehalosa. La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada, cuyo valor es $E = -123796,0$ kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Disacárido	Unidad 1			Unidad 2		
			Anillo	CH ₂ OH	OH	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	0,0	normal	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GT	-
2	0,0	normal	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GT	-
3	0,1	normal	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GT	-
4	0,2	normal	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	TG	r
5	0,3	normal	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	TG	r
6	0,3	normal	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	GT	-
7	0,4	normal	⁴ C ₁	GG	r	⁴ C ₁	TG	r
8	0,4	normal	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	TG	r
9	0,4	normal	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	GG	r
10	0,4	normal	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	GT	-
11	0,5	normal	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GT	-
12	0,5	normal	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	GG	r
13	0,5	normal	⁴ C ₁	GG	r	⁴ C ₁	TG	r
14	0,5	normal	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GT	-
15	0,6	normal	⁴ C ₁	GG	r	⁴ C ₁	GT	-
16	0,6	normal	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GG	r
17	0,7	normal	⁴ C ₁	GG	r	⁴ C ₁	GT	-
18	0,7	normal	⁴ C ₁	GG	r	⁴ C ₁	GG	r
19	0,8	normal	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GG	r
20	1,0	normal	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	TG	r
21	1,1	normal	⁴ C ₁	GG	r	⁴ C ₁	TG	r
22	1,1	normal	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	GG	r
23	1,1	normal	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	GT	-
24	1,2	normal	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GT	-
25	1,3	normal	⁴ C ₁	GG	r	⁴ C ₁	GT	-
26	1,3	normal	⁴ C ₁	GG	r	⁴ C ₁	GT	-
27	1,3	normal	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	GG	r
28	1,3	normal	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GT	-

Tabla 6.1. *Continuación.*

#	ΔE	Disacárido	Unidad 1			Unidad 2		
			Anillo	CH ₂ OH	OH	Anillo	CH ₂ OH	OH
29	1,4	normal	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GT	-
30	1,5	normal	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	TG	r
31	1,5	normal	⁴ C ₁	TG	-	⁴ C ₁	GT	-
32	1,5	normal	⁴ C ₁	GG	-	⁴ C ₁	GT	-
33	1,6	normal	⁴ C ₁	-	-	¹ S ₃	-	-
34	1,7	normal	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	TG	r
35	1,8	normal	⁴ C ₁	-	-	⁰ S ₂	-	-
36	1,8	normal	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	GG	r
37	1,9	normal	⁴ C ₁	GG	r	⁴ C ₁	GT	-
38	1,9	normal	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	GG	r
39	1,9	normal	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	GG	r
40	2,0	normal	⁴ C ₁	-	-	⁰ S ₂	-	-
41	2,0	normal	⁴ C ₁	-	-	⁰ S ₂	-	-
42	2,0	normal	⁴ C ₁	GT	r	⁴ C ₁	TG	r
43	2,1	normal	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	TG	-
44	2,1	normal	⁴ C ₁	TG	-	⁴ C ₁	TG	r
45	2,1	normal	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	GG	-
46	2,2	normal	⁴ C ₁	-	-	¹ S ₃	-	-
47	2,2	normal	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	GT	r
48	2,3	normal	⁴ C ₁	-	-	⁰ S ₂	-	-
49	2,3	normal	⁴ C ₁	GG	r	⁴ C ₁	GG	-
50	2,3	normal	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GG	-
51	2,3	normal	⁴ C ₁	GG	-	⁴ C ₁	GT	-
52	2,3	normal	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	TG	-
53	2,3	normal	⁴ C ₁	GG	r	⁴ C ₁	GT	-
54	2,5	normal	⁴ C ₁	-	-	⁰ S ₂	-	-
55	2,6	normal	⁴ C ₁	-	-	¹ S ₃	-	-
56	2,7	normal	⁴ C ₁	-	-	¹ S ₃	-	-
57	2,7	normal	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	TG	r
58	2,8	normal	⁴ C ₁	-	-	^{0,3} B	-	-
59	2,8	normal	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	GG	r
60	2,8	normal	⁴ C ₁	GG	-	⁴ C ₁	TG	r
61	2,9	normal	⁴ C ₁	-	-	^{0,3} B	-	-
62	3,0	normal	⁴ C ₁	-	-	¹ S ₃	-	-
63	3,0	normal	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	GG	-
64	3,1	normal	⁴ C ₁	GG	r	⁴ C ₁	GT	r
65	3,1	normal	⁴ C ₁	GG	-	⁴ C ₁	TG	r
66	3,1	normal	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GT	r
67	3,2	normal	⁴ C ₁	-	-	⁰ S ₂	-	-
68	3,2	normal	⁴ C ₁	GT	r	⁴ C ₁	GG	r
69	3,2	normal	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	TG	-
70	3,3	normal	⁴ C ₁	-	-	^{0,3} B	-	-
71	3,3	normal	⁴ C ₁	GG	r	⁴ C ₁	TG	-
72	3,4	normal	⁴ C ₁	-	-	^{0,3} B	-	-
73	3,5	normal	⁴ C ₁	-	-	^{0,3} B	-	-
74	3,5	normal	⁴ C ₁	-	-	^{0,3} B	-	-
75	3,5	normal	⁴ C ₁	-	-	^{0,3} B	-	-

Tabla 6.1. Continuación.

#	ΔE	Disacárido	Unidad 1			Unidad 2		
			Anillo	CH ₂ OH	OH	Anillo	CH ₂ OH	OH
76	3,6	normal	⁴ C ₁	-	-	⁵ S ₁	-	-
77	3,6	normal	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GG	-
78	3,9	normal	⁴ C ₁	-	-	^{0,3} B	-	-
79	3,9	normal	⁴ C ₁	GG	-	⁴ C ₁	GT	r
80	4,3	normal	⁴ C ₁	GT	r	⁴ C ₁	GT	
81	4,7	normal	⁴ C ₁	GG	-	⁴ C ₁	GT	r
82	5,3	normal	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GT	r
83	5,5	normal	⁴ C ₁	-	-	^{0,3} B	-	-
84	5,8	normal	⁴ C ₁	-	-	^{0,3} B	-	-

Como se observa en la tabla, todas las estructuras obtenidas se encuentran en conformación *normal*. Del total de 84 estructuras, 62 pertenecen a la conformación silla-silla, en particular, ⁴C₁-⁴C₁.

Las estructuras cuyas geometrías se van a optimizar con métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad son aquellas en conformación ⁴C₁-⁴C₁ que se encuentran en el rango de 2 kcal/mol respecto de la estructura ⁴C₁-⁴C₁ más estable encontrada. En este caso, dado que la estructura #1 pertenece a esta conformación, todas las estructuras ⁴C₁-⁴C₁ con energía hasta un valor de 2,0 kcal/mol pasan a la siguiente etapa, haciendo un total de 38 moléculas.

6.3.2. Aplicación al Disacárido α - β -trehalosa

La estructura de partida usada presenta ángulos de torsión glicosídicos $\phi_H = 0,0^\circ$ y $\varphi_H = 180,0^\circ$. El conjunto original de 100 estructuras se redujo a 68 una vez extraídos los valores de los ángulos de torsión y comparadas las geometrías y valores de energía. Los *scripts* utilizados se encuentran en el CD bajo los números 421-431. La estructura de más baja energía presentó un valor de $E = -123794,9$ kcal/mol.

En las Tablas S298-S306 se muestran los valores de los ángulos diedros extraídos de cada grupo para las 68 estructuras. La clasificación de las estructuras según su energía y conformación se muestra en la Tabla 6.2.

Tabla 6.2. Clasificación de las estructuras obtenidas en la simulación de dinámica molecular de la molécula de α - β -trehalosa. La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada, cuyo valor es $E = -123794,9$ kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Disacárido	Unidad 1			Unidad 2		
			Anillo	CH ₂ OH	OH	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	1,1	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
2	1,5	normal	⁴ C ₁	-	-	^B _{0,3}	-	-
3	1,8	flipped	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GT	
4	1,9	flipped	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	TG	r

Tabla 6.2. Continuación.

#	ΔE	Disacárido	Unidad 1			Unidad 2		
			Anillo	CH ₂ OH	OH	Anillo	CH ₂ OH	OH
5	2,0	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
6	2,1	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
7	2,2	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
8	2,2	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
9	2,2	flipped	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GG	r
10	2,3	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
11	2,3	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
12	2,3	flipped	⁴ C ₁	GT	r	⁴ C ₁	GT	-
13	2,3	flipped	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GG	r
14	2,4	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
15	2,4	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
16	2,4	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
17	2,4	flipped	⁴ C ₁	GT	r	⁴ C ₁	GT	-
18	2,5	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
19	2,5	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
20	2,5	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
21	2,6	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
22	2,6	flipped	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	GT	-
23	2,9	flipped	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GT	-
24	3,0	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
25	3,2	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
26	3,2	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
27	3,2	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
28	3,2	flipped	⁴ C ₁	TG	r	⁴ C ₁	GT	-
29	3,2	flipped	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GT	-
30	3,3	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
31	3,4	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
32	3,4	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
33	3,4	flipped	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GT	-
34	3,4	flipped	⁴ C ₁	GT	r	⁴ C ₁	GT	-
35	3,6	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
36	3,6	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
37	3,7	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
38	3,8	normal	⁴ C ₁	GT	-	¹ C ₄	GT	-
39	3,9	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
40	3,9	flipped	⁴ C ₁	GT	r	⁴ C ₁	GT	-
41	4,1	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
42	4,1	normal	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-
43	4,2	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
44	4,2	flipped	⁴ C ₁	GG	r	⁴ C ₁	GG	r
45	4,3	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
46	4,3	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
47	4,3	flipped	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	GT	-
48	4,4	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
49	4,7	normal	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-
50	4,8	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
51	4,8	flipped	⁴ C ₁	GT	-	⁴ C ₁	TG	r

Tabla 6.2. Continuación.

#	ΔE	Disacárido	Unidad 1			Unidad 2		
			Anillo	CH ₂ OH	OH	Anillo	CH ₂ OH	OH
52	4,9	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
53	5,0	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
54	5,0	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
55	5,1	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
56	5,3	normal	⁴ C ₁	GT	-	¹ C ₄	GT	-
57	5,4	flipped	⁴ C ₁	-	-	⁵ S ₁	-	-
58	5,9	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
59	6,1	flipped	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
60	6,4	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
61	6,6	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
62	7,0	normal	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-
63	7,1	normal	⁴ C ₁	TG	r	¹ C ₄	TG	-
64	7,1	normal	⁴ C ₁	-	-	² S ₀	-	-
65	7,3	normal	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-
66	7,5	normal	⁴ C ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
67	7,8	flipped	⁴ C ₁	-	-	⁵ S ₁	-	-
68	9,0	normal	⁴ C ₁	-	-	³ S ₁	-	-

Del total de 68 estructuras, se obtuvieron 49 en conformación *normal* y 19 en conformación *flipped*. En este caso el número de conformaciones silla-silla fue mucho menor que para la molécula de α - α -trehalosa. El total fue de 19 estructuras, 16 en conformación ⁴C₁-⁴C₁, y 3 en conformación ⁴C₁-¹C₄. Todas las estructuras ⁴C₁-⁴C₁ se encontraron en conformación *flipped*.

La estructura de menor energía no pertenece al grupo ⁴C₁-⁴C₁. La primera de las 68 que se encuentra en esta conformación es la número 3, a 0,7 kcal/mol de la más estable. El grupo de moléculas cuyas geometrías serán posteriormente optimizadas con métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad son aquellas que se encuentran en el intervalo 0,7-2,7 kcal/mol y pertenecen a la conformación ⁴C₁-⁴C₁, haciendo un total de 12 estructuras.

6.3.3. Aplicación al Disacárido β - β -trehalosa

En este caso la estructura de partida presenta los ángulos de torsión glicosídicos $\phi_H = 180,0^\circ$ y $\psi_H = 180,0^\circ$. Se obtuvieron 100 estructuras, las cuales una vez extraídos los valores de sus ángulos diedros y comparadas según su geometría y valor de energía, se transformaron en 78. Los *scripts* utilizados se encuentran en el CD bajo los números 432-442. La estructura de mínima energía presentó un valor de $E = -123794,0$ kcal/mol.

En las Tablas S307-S315 se muestran los valores de los ángulos de torsión de cada grupo para cada una de las 78 moléculas. En la Tabla 6.3 se muestra la clasificación de dichas estructuras según el valor de energía y su conformación.

Tabla 6.3. Clasificación de las estructuras obtenidas en la simulación de dinámica molecular de la molécula de β - β -trehalosa. La segunda columna corresponde al valor de energía respecto a la estructura más estable encontrada, cuyo valor es $E = -123794,0$ kcal/mol. La columna "Anillo" corresponde a la clasificación según la conformación del anillo, la columna "CH₂OH" a la conformación según la orientación del grupo hidroximetilo, y la columna "OH" a la conformación resultante según la orientación de los grupos oxhidrilo.

#	ΔE	Disacárido	Unidad 1			Unidad 2		
			Anillo	CH ₂ OH	OH	Anillo	CH ₂ OH	OH
1	2,0	normal	² S ₀	-	-	² S ₀	-	-
2	2,9	normal	B _{0,3}	-	-	B _{0,3}	-	-
3	2,9	normal	B _{0,3}	-	-	² S ₀	-	-
4	2,9	normal	B _{0,3}	-	-	² S ₀	-	-
5	3,0	normal	² S ₀	-	-	² S ₀	-	-
6	3,0	normal	² S ₀	-	-	² S ₀	-	-
7	3,0	normal	² S ₀	-	-	B _{0,3}	-	-
8	3,0	normal	² S ₀	-	-	B _{0,3}	-	-
9	3,1	normal	² S ₀	-	-	B _{0,3}	-	-
10	3,1	normal	² S ₀	-	-	² S ₀	-	-
11	3,1	normal	² S ₀	-	-	² S ₀	-	-
12	3,2	normal	² S ₀	-	-	B _{0,3}	-	-
13	3,2	normal	² S ₀	-	-	² S ₀	-	-
14	3,2	normal	B _{0,3}	-	-	² S ₀	-	-
15	3,2	normal	² S ₀	-	-	B _{0,3}	-	-
16	3,4	normal	² S ₀	-	-	² S ₀	-	-
17	3,4	normal	B _{0,3}	-	-	B _{0,3}	-	-
18	3,5	normal	² S ₀	-	-	B _{0,3}	-	-
19	3,5	normal	² S ₀	-	-	B _{0,3}	-	-
20	3,5	normal	B _{0,3}	-	-	² S ₀	-	-
21	3,5	normal	² S ₀	-	-	² S ₀	-	-
22	3,6	normal	B _{0,3}	-	-	² S ₀	-	-
23	3,6	normal	² S ₀	-	-	B _{0,3}	-	-
24	3,6	normal	B _{0,3}	-	-	² S ₀	-	-
25	3,7	normal	² S ₀	-	-	² S ₀	-	-
26	3,7	normal	² S ₀	-	-	² S ₀	-	-
27	3,8	normal	² S ₀	-	-	³ S ₁	-	-
28	3,9	normal	² S ₀	-	-	B _{0,3}	-	-
29	3,9	normal	B _{0,3}	-	-	B _{0,3}	-	-
30	3,9	normal	B _{0,3}	-	-	² S ₀	-	-
31	3,9	normal	² S ₀	-	-	B _{0,3}	-	-
32	4,0	normal	² S ₀	-	-	² S ₀	-	-
33	4,0	normal	¹ C ₄	-	-	B _{0,3}	-	-
34	4,1	normal	² S ₀	-	-	³ S ₁	-	-
35	4,1	normal	² S ₀	-	-	² S ₀	-	-
36	4,2	normal	² S ₀	-	-	B _{0,3}	-	-
37	4,2	normal	² S ₀	-	-	B _{0,3}	-	-
38	4,2	normal	² S ₀	-	-	B _{0,3}	-	-
39	4,4	normal	² S ₀	-	-	³ S ₁	-	-
40	4,4	normal	B _{0,3}	-	-	B _{0,3}	-	-
41	4,4	normal	¹ S ₅	-	-	B _{0,3}	-	-
42	4,5	normal	B _{0,3}	-	-	B _{0,3}	-	-

Tabla 6.3. Continuación.

#	ΔE	Disacárido	Unidad 1			Unidad 2		
			Anillo	CH ₂ OH	OH	Anillo	CH ₂ OH	OH
43	4,6	normal	² S ₀	-	-	⁴ C ₁	-	-
44	4,6	normal	² S ₀	-	-	B _{0,3}	-	-
45	4,6	normal	² S ₀	-	-	³ S ₁	-	-
46	4,6	normal	B _{0,3}	-	-	² S ₀	-	-
47	4,7	normal	B _{0,3}	-	-	¹ C ₄	-	-
48	4,7	normal	² S ₀	-	-	² S ₀	-	-
49	4,8	normal	² S ₀	-	-	B _{0,3}	-	-
50	4,9	normal	B _{0,3}	-	-	² S ₀	-	-
51	4,9	normal	¹ C ₄	-	-	B _{0,3}	-	-
52	5,0	normal	³ S ₁	-	-	² S ₀	-	-
53	5,0	normal	B _{0,3}	-	-	B _{0,3}	-	-
54	5,0	normal	² S ₀	-	-	² S ₀	-	-
55	5,1	normal	³ S ₁	-	-	² S ₀	-	-
56	5,2	normal	² S ₀	-	-	B _{0,3}	-	-
57	5,4	normal	² S ₀	-	-	² S ₀	-	-
58	5,4	normal	B _{0,3}	-	-	B _{0,3}	-	-
59	5,4	normal	³ S ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
60	5,5	normal	² S ₀	-	-	³ S ₁	-	-
61	5,5	normal	¹ S ₅	-	-	² S ₀	-	-
62	5,6	normal	B _{0,3}	-	-	⁴ C ₁	-	-
63	5,6	normal	² S ₀	-	-	² S ₀	-	-
64	5,7	normal	³ S ₁	-	-	¹ C ₄	-	-
65	5,7	normal	² S ₀	-	-	³ S ₁	-	-
66	6,1	normal	B _{0,3}	-	-	² S ₀	-	-
67	6,2	normal	³ S ₁	-	-	¹ S ₅	-	-
68	6,3	normal	³ S ₁	-	-	² S ₀	-	-
69	6,4	normal	² S ₀	-	-	¹ S ₅	-	-
70	6,5	normal	³ S ₁	-	-	² S ₀	-	-
71	6,8	normal	B _{0,3}	-	-	³ S ₁	-	-
72	6,8	normal	² S ₀	-	-	³ S ₁	-	-
73	6,8	normal	¹ C ₄	-	-	B _{0,3}	-	-
74	6,9	normal	B _{0,3}	-	-	B _{0,3}	-	-
75	7,1	normal	B _{0,3}	-	-	B _{0,3}	-	-
76	7,2	normal	B _{0,3}	-	-	B _{0,3}	-	-
77	7,3	normal	³ S ₁	-	-	B _{0,3}	-	-
78	7,6	normal	B _{0,3}	-	-	³ S ₁	-	-

En este caso, como se muestra en la tabla, no se obtiene ninguna estructura en conformación silla-silla.

Dado el resultado negativo alcanzado con la elección de los ángulos $\phi_H = 180,0^\circ$ y $\varphi_H = 180,0^\circ$, se llevaron a cabo dos simulaciones de dinámica molecular adicionales usando distintas combinaciones de ángulos, con el fin de confirmar o refutar la hipótesis inicial presentada a partir de los estudios realizados sobre la β -celobiosa y la β -maltosa. Así, la primera de ellas llevó la combinación $\phi_H = 180,0^\circ$ y $\varphi_H = 0,0^\circ$, mientras que la segunda se realizó con $\phi_H = 0,0^\circ$ y $\varphi_H = 0,0^\circ$. En ambos casos los resultados fueron similares: no se encontraron conformaciones silla-silla en ninguna de las estructuras obtenidas.

A continuación, se mejoraron los cálculos realizados sobre los conjuntos de estructuras de las dos primeras simulaciones elegidos en base a los dos criterios mencionados (conformaciones ${}^4C_1-{}^4C_1$ con un valor de energía dentro del intervalo de 2 kcal/mol respecto de la estructura más estable) con métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad.

6.4. Cálculos Basados en la Teoría del Funcional de la Densidad

Como se mencionó anteriormente, el funcional elegido es el funcional de intercambio y correlación puro PW91, el cual permite aplicar el método de Resolución de la Identidad para reducir el tiempo de cálculo. Por la misma razón se cambió la base utilizada en los cálculos DFT sobre las moléculas de β -maltosa y β -celobiosa, 6-311++G**, a una más sencilla: 6-31+G**.

A partir de la simulación de dinámica molecular realizada sobre la molécula de α - α -trehalosa utilizando los ángulos $\phi_H = 0,0^\circ$ y $\psi_H = 0,0^\circ$ como combinación de partida se obtuvieron 84 estructuras, de las cuales 38 pertenecen a la conformación ${}^4C_1-{}^4C_1$ con un valor de energía menor o igual a 2 kcal/mol respecto de la más estable. Estas estructuras corresponden a las número 1-32, 34, 36-39 y 42. Por otro lado, por medio de la simulación sobre la molécula de α - β -trehalosa con ángulos de partida $\phi_H = 0,0^\circ$ y $\psi_H = 180,0^\circ$, se obtuvieron 68 estructuras de las cuales 12 cumplieron con las condiciones mencionadas. Estas estructuras son las número 3, 4, 9, 12, 12, 13, 17, 22, 23, 28, 29, 33 y 34.

El conjunto de 38 conformaciones de α - α -trehalosa y 12 conformaciones de α - β -trehalosa se optimizó con el método PW91/6-31+G**. Se extrajeron los ángulos diedros de interés utilizando *scripts* similares a los empleados a lo largo del trabajo y se compararon las estructuras según dichos valores y el valor de energía de cada una. Los *scripts* utilizados se encuentran en el CD bajo los números 443-453 para la molécula de α - α -trehalosa y 454-464 para la molécula de α - β -trehalosa.

El conjunto de 38 estructuras de α - α -trehalosa se redujo a 13 conformaciones distintas, siendo la estructura más estable la #42 con un valor de energía de $E = -814319,77$ kcal/mol. Las demás conformaciones se encuentran en un rango de 2,21 kcal/mol por encima de dicha estructura. Por otro lado, el conjunto de 12 estructuras de α - β -trehalosa se redujo a un total de 6 conformaciones distintas, entre las cuales la estructura #4 resultó ser la más estable, con un valor de energía de $E = -814321,03$ kcal/mol. El valor máximo lo presentó la estructura #22, a 2.73 kcal/mol por encima de la #4. Por medio del análisis estadístico realizado a partir de la diagonalización de la matriz del hessiano se obtuvieron los valores de energía libre estándar de cada una de las 19 estructuras, encontrándose el valor mínimo $G^0 = -814129,15$ kcal/mol para la conformación #1 de α - α -trehalosa. La conformación #34 de la molécula de α - β -trehalosa presentó el menor valor de G^0 de su grupo, quedando a 0,77 kcal/mol por encima de la estructura #1 de α - α -trehalosa. En la Tabla 6.4 se muestra para cada una de las 19 estructuras, los valores de ΔE , ΔG^0 y ángulos diedros más importantes, junto con la clasificación de cada conformación.

Tabla 6.4. Valores de energía total, energía libre estándar y ángulos de torsión para las conformaciones obtenidas a partir de la simulación de dinámica molecular sobre las moléculas de α - α -trehalosa y α - β -trehalosa luego de la optimización de sus geometrías con el método PW91/6-31+G**. Los valores de energía total y energía libre estándar se expresan en kcal/mol.

	$\alpha\alpha$ #1 GT/GT	$\alpha\alpha$ #4 TG-r/TG-r	$\alpha\alpha$ #5 GT/TG-r	$\alpha\alpha$ #7 GG-r/TG-r	$\alpha\alpha$ #11 GT/GT	$\alpha\alpha$ #15 GG-r/GT	$\alpha\alpha$ #17 GG-r/GT
E	-814319,40	-814319,68	-814319,46	-814319,44	-814319,04	-814319,25	-814319,22
ΔE	1,63	1,35	1,57	1,59	1,99	1,78	1,81
G^o	-814129,15	-814127,17	-814127,48	-814127,85	-814128,10	-814127,52	-814127,72
ΔG^o	0,00	1,98	1,67	1,30	1,05	1,63	1,43
ϕ_H	-4,9	-43,3	-49,1	-43,6	-45,0	-46,8	-49,4
φ_H	-11,2	-43,3	-46,9	-41,1	-45,0	-42,1	-45,7
O5-C5-C6-O6	62,4	165,8	61,1	-57,7	61,8	-58,0	-57,4
C4-C5-C6-O6	-176,9	-74,1	-178,8	63,3	-178,1	63,0	63,4
O5'-C5'-C6'-O6'	62,3	165,8	165,8	165,9	61,2	61,6	61,1
C4'-C5'-C6'-O6'	-176,8	-74,1	-74,4	-74,1	-178,6	-178,3	-179,0
C1-C2-O2-H2	-52,1	-45,1	-44,9	-46,6	-44,7	-45,4	-44,9
C2-C3-O3-H3	-51,8	-51,4	-51,2	-50,8	-51,8	-50,8	-50,8
C3-C4-O4-H4	49,2	52,9	50,6	55,8	50,5	55,6	55,3
C5-C6-O6-H6	-65,1	52,7	-61,5	58,7	-60,8	58,8	58,4
C1'-C2'-O2'-H2'	-49,0	-45,1	-44,3	-46,1	-45,0	-46,4	-45,5
C2'-C3'-O3'-H3'	-53,5	-51,4	-51,8	-52,9	-51,8	-52,0	-52,0
C3'-C4'-O4'-H4'	48,9	52,9	52,6	52,6	50,7	50,5	50,2
C5'-C6'-O6'-H6'	-68,2	52,7	52,9	52,9	-60,5	-60,2	-60,4

Tabla 6.4. Continuación.

	$\alpha\alpha$ #18	$\alpha\alpha$ #19	$\alpha\alpha$ #30	$\alpha\alpha$ #31	$\alpha\alpha$ #36	$\alpha\alpha$ #42
	GG-r/GG-r	GT/GG-r	GT/TG-r	GG/GT	TG-r/GG-r	GT-r/TG-r
E	-814319,27	-814318,49	-814318,98	-814317,56	-814319,09	-814319,77
ΔE	1,76	2,54	2,05	3,47	1,94	1,26
G^0	-814127,70	-814126,98	-814126,92	-814126,41	-814126,49	-814126,80
ΔG^0	1,45	2,17	2,23	2,74	2,66	2,35
ϕ_H	-40,7	-18,8	-18,4	-48,4	-22,8	-48,9
φ_H	-40,7	7,8	6,3	-43,5	34,1	-16,6
O5-C5-C6-O6	-57,6	60,6	61,0	-79,3	164,6	71,6
C4-C5-C6-O6	63,4	-178,5	-177,9	41,7	-75,6	-167,7
O5'-C5'-C6'-O6'	-57,6	-57,3	165,0	61,5	-57,6	166,0
C4'-C5'-C6'-O6'	63,4	63,9	-74,7	-178,6	63,4	-74,0
C1-C2-O2-H2	-48,0	-41,3	-42,8	-43,5	-43,3	-42,9
C2-C3-O3-H3	-51,6	-55,2	-55,1	-51,2	-54,8	-54,8
C3-C4-O4-H4	55,7	48,5	48,3	48,0	50,8	47,4
C5-C6-O6-H6	58,8	-75,9	-75,1	-78,8	53,9	171,3
C1'-C2'-O2'-H2'	-48,0	-60,0	-58,8	-46,0	-45,4	60,5
C2'-C3'-O3'-H3'	-51,6	-47,8	-48,3	-51,7	-50,4	-54,3
C3'-C4'-O4'-H4'	55,7	54,2	52,7	50,2	53,2	51,0
C5'-C6'-O6'-H6'	58,8	58,2	52,9	-60,2	58,5	52,0

Tabla 6.4. Continuación.

	$\alpha\beta$ #3 GT/GT	$\alpha\beta$ #4 GT/TG	$\alpha\beta$ #9 GT/GG	$\alpha\beta$ #12 GT-r/GT	$\alpha\beta$ #22 TG-r/GT	$\alpha\beta$ #34 GT/GT
E	-814320,97	-814321,03	-814320,49	-814320,82	-814318,30	-814320,86
ΔE	0,06	0,00	0,54	0,21	2,73	0,17
G^o	-814127,84	-814127,67	-814127,52	-814128,07	-814126,22	-814128,38
ΔG^o	1,31	1,48	1,63	1,08	2,93	0,77
ϕ_H	-34,0	-33,7	-32,9	-30,8	-25,7	-30,7
φ_H	179,5	-179,9	-178,2	-174,3	-165,7	-177,5
05-C5-C6-06	56,6	56,4	56,2	68,3	165,3	70,6
C4-C5-C6-06	176,9	176,8	176,5	-171,1	-74,9	-168,8
05'-C5'-C6'-06'	61,9	166,8	-57,1	61,5	61,7	61,5
C4'-C5'-C6'-06'	-178,1	-73,4	63,9	-178,5	-178,0	-178,6
C1-C2-02-H2	-42,5	-40,2	-41,0	-40,9	-40,7	-40,8
C2-C3-03-H3	-54,8	-54,4	-54,5	-54,1	-55,0	-54,4
C3-C4-04-H4	48,1	47,9	48,4	47,6	50,1	46,6
C5-C6-06-H6	-82,1	-82,0	-83,7	99,5	53,0	-168,0
C1'-C2'-02'-H2'	103,6	103,0	101,7	96,5	76,7	96,5
C2'-C3'-03'-H3'	-56,2	-56,5	-55,8	-51,6	-54,8	-52,9
C3'-C4'-04'-H4'	48,1	50,6	52,1	48,9	50,8	48,2
C5'-C6'-06'-H6'	-57,6	51,9	62,1	-57,9	-59,3	-57,7

En primer lugar se observa en la tabla que las estructuras de α - α -trehalosa permanecieron en conformación *normal*, mientras que las de α - β -trehalosa se mantuvieron en conformación *flipped*. Las conformaciones *normales* de α - α -trehalosa se pueden clasificar en tres grupos. El primero está formado por las estructuras en las cuales alguno de los ángulos de torsión glicosídicos se encuentra próximo a $0,0^\circ$. Este grupo lo forman las conformaciones #1, #19 y #30. En el segundo los ángulos ϕ_H y φ_H se encuentran entre $-40,0^\circ$ y $-50,0^\circ$. Este grupo es más numeroso e incluye las estructuras #4, #5, #7, #11, #15, #17, #18 y #31. Entre ellas hay tres conformaciones (#4, #11 y #18) en las cuales los ángulos ϕ_H y φ_H son iguales. El último grupo lo forman las estructuras #36 y #42. En todos los casos los valores para el ángulo ϕ_H son negativos, mientras que para el ángulo φ_H se encontraron tres casos con valores positivos (estructuras #19, #30 y #36).

Dentro de las conformaciones de α - β -trehalosa, en la mayoría de los casos el valor del ángulo ϕ_H se encontró entre $-30,0^\circ$ y $-35,0^\circ$. Solamente la estructura #22 presentó un valor ligeramente distinto. Para el ángulo φ_H también la estructura #22 se diferenció del resto, encontrándose un valor de $-165,7^\circ$ para dicha conformación, y valores entre $-174,0^\circ$ y $180,0^\circ$ para el resto.

Con respecto a la orientación de los grupos hidroximetilo, se observa que para las estructuras de α - α -trehalosa se obtuvieron prácticamente todas las combinaciones posibles. Tres estructuras pertenecen a la conformación GT/GT (#1, #5 y #11), tres a la conformación GG/GT (#15, #17 y #31) y dos a la conformación GT/TG (#30 y #42). El resto se reparte entre las conformaciones TG/TG (#4), GG/TG (#7), GG/GG (#18), GT/GG (#19) y TG/GG (#36). De todos modos hay que destacar que como la molécula de α - α -trehalosa está formada por la unión de dos moléculas de α -glucosa, la asignación de primera y segunda unidad es arbitraria (en este caso se respetó la numeración original). Así, si se invirtiera el orden, la estructura #7, por ejemplo pasaría de ser GG/TG a TG/GG. Para la conformación TG los ángulos O5-C5-C6-O6/ O5'-C5'-C6'-O6' se encuentran en un rango de $1,4^\circ$, con valores mínimos de $164,6^\circ$ y valores máximos de $166,0^\circ$, mientras que el rango para los ángulos C4-C5-C6-O6/ C4'-C5'-C6'-O6' es de $1,6^\circ$, con valores mínimos de $-75,6^\circ$ y valores máximos de $-74,0^\circ$. Para la conformación GT, los ángulos O5-C5-C6-O6/ O5'-C5'-C6'-O6' presentan valores mínimos de $60,6^\circ$ y valores máximos de $71,6^\circ$, con un rango de 11° , y los ángulos C4-C5-C6-O6/ C4'-C5'-C6'-O6' valores mínimos de $-179,0^\circ$ y valores máximos de $-167,7^\circ$, con un intervalo de $11,3^\circ$. Por último, la conformación GG presenta valores mínimos de $-79,3^\circ$ y valores máximos de $-57,3^\circ$ para los ángulos O5-C5-C6-O6/ O5'-C5'-C6'-O6', con un intervalo de 22° , y valores de mínimos de $41,7^\circ$ y máximos de $63,9^\circ$ para el ángulo C4-C5-C6-O6/ C4'-C5'-C6'-O6', con un intervalo de $22,2^\circ$.

Todas las estructuras de α - β -trehalosa, excepto la #22 (conformación TG), presentan el primer anillo en conformación GT. Para el segundo anillo también se obtuvo mayoría de conformación GT. Solamente las estructuras #4 y #9 presentan una conformación distinta. Dentro de las estructuras con conformación GT, los ángulos O5-C5-C6-O6/ O5'-C5'-C6'-O6' presentan valores mínimos de $56,5^\circ$ y valores máximos de $68,3^\circ$, con un rango de $11,8^\circ$, mientras que los ángulos C4-C5-C6-O6/ C4'-C5'-C6'-O6' se encuentran valores mínimos de $-168,8^\circ$ y valores máximos de $176,5^\circ$, en un intervalo de $14,7^\circ$. Los rangos encontrados para la conformación GT son similares a los hallados para las estructuras de α - α -trehalosa.

Para las estructuras de α - α -trehalosa se encontraron valores parecidos para la mayoría de los ángulos de torsión correspondientes a los grupos OH unidos directamente a los anillos. Los ángulos C1-C2-O2-H2/C1'-C2'-O2'-H2' y C2-C3-O3-H3/C2'-C3'-O3'-H3' presentaron valores entre $-44,3^\circ$ y $-60,0^\circ$. La única excepción encontrada corresponde a la estructura #42, cuyo ángulo diedro C1'-C2'-O2'-H2' es igual a $60,5^\circ$. Para los ángulos C3-C4-O4-H4/C3'-C4'-O4'-H4' se encontraron valores de ángulos positivos en un rango un poco menor, con un mínimo de $47,4^\circ$ y un máximo de $55,8^\circ$.

En el caso de los confórmeros de α - β -trehalosa, no se encontraron tantas similitudes entre los ángulos de cada anillo, como sucedió con la otra molécula,

debido a que este disacárido se forma por unión de dos moléculas de glucosa distintas. Aquí, los ángulos $C1-C2-O2-H2/C1'-C2'-O2'-H2'$ presentaron valores muy diferentes si se compara un anillo con otro, pero no se encuentra tal diferencia cuando se comparan los valores de los ángulos para un mismo anillo en diferentes estructuras. Para el ángulo $C1-C2-O2-H2$ se encontraron valores entre $-40,2^\circ$ y $-42,5^\circ$, y para el ángulo $C1'-C2'-O2'-H2'$ los valores se hallan entre $76,7^\circ$ y $103,6^\circ$. En el caso de los ángulos $C2-C3-O3-H3/C2'-C3'-O3'-H3'$, el valor mínimo encontrado fue de $-56,5^\circ$ y el valor máximo fue de $-51,6^\circ$. En cambio, para los ángulos $C3-C4-O4-H4/C3'-C4'-O4'-H4'$, los valores fueron positivos, en un intervalo entre $46,6^\circ$ y $52,1^\circ$.

En ambas moléculas, los ángulos de torsión que describen la orientación del grupo OH perteneciente al grupo hidroximetilo presentaron valores variados, debido a que dicho grupo tiene más libertad para rotar por no estar tan próximo a los anillos.

Hay que destacar que debido a que la molécula de α - α -trehalosa está formada por dos unidades del mismo monosacárido (α -glucosa), se encontraron tres estructuras las cuales son completamente simétricas, es decir, los ángulos de torsión de un anillo son exactamente iguales a los del otro anillo. Estas son las estructuras #4, #11 y #18.

En las Figura 6.4 y 6.5 se muestran las estructuras obtenidas de la molécula de α - β -trehalosa y α - α -trehalosa respectivamente.

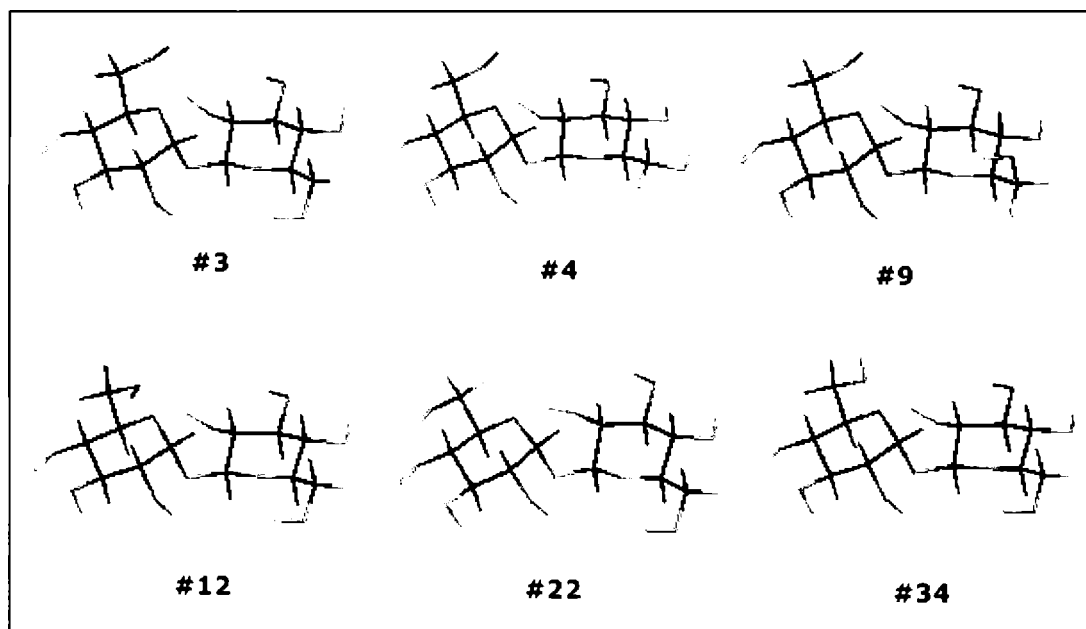


Figura 6.4. Conformaciones obtenidas de la molécula de α - β -trehalosa.

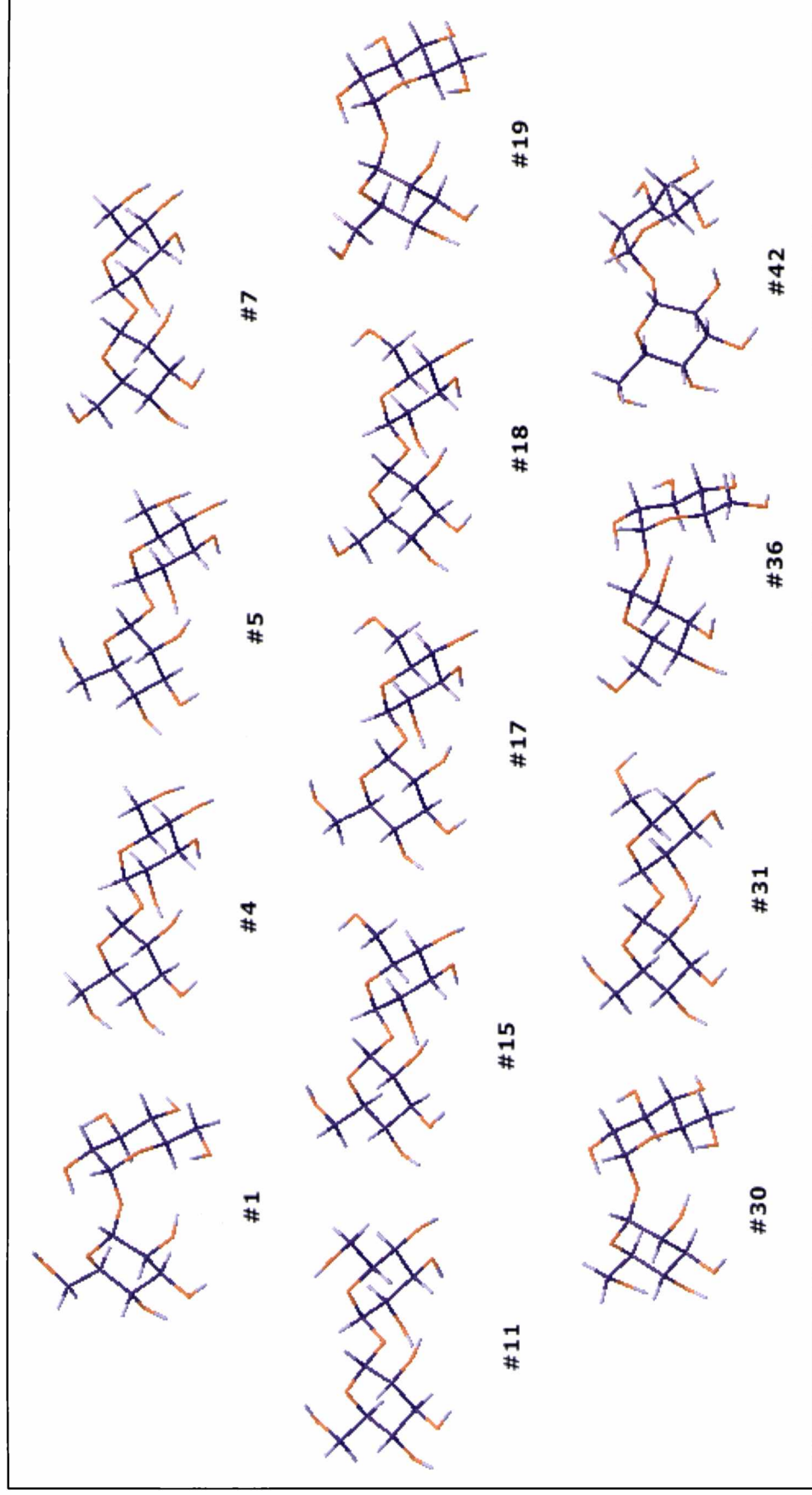


Figura 6.5. Conformaciones obtenidas de la molécula de α - α -trehalosa.

6.5 Conclusiones

Aprovechando la información obtenida con las moléculas de D-glucosa, β -maltosa y β -celobiosa se realizó una simulación de dinámica molecular para cada uno de los isómeros del disacárido trehalosa. Se eligieron distintas combinaciones de los ángulos diedros glicosídicos según el anómero de glucosa que formara el disacárido y se usaron las condiciones de temperatura, longitud de simulación y tiempo transcurrido entre dos coordenadas salvadas determinadas para la molécula de D-glucosa.

Para la molécula de α - α -trehalosa se usó la combinación de ángulos glicosídicos $\phi_H = 0,0^\circ$ y $\varphi_H = 0,0^\circ$. Se obtuvieron 84 conformaciones distintas, de las cuales se eligieron aquellas que se encontraban en el rango de 2 kcal/mol respecto de la más estable y que presentarían conformación 4C_1 en sus dos anillos. Las geometrías de las 38 estructuras se optimizaron con el método PW91/6-31+G**, con lo cual el conjunto se redujo a 13 conformeros distintos. A continuación se diagonalizó la matriz del hessiano, y a partir del análisis estadístico se obtuvo el valor de energía libre estándar. La estructura con menor energía total resultó ser la #42, con un valor de $E = -814319,77$ kcal/mol, y la estructura con menor energía libre estándar fue la #1, con un valor de $G^0 = -814319,40$ kcal/mol.

En el caso de la molécula de α - β -trehalosa la combinación de ángulos usada fue $\phi_H = 0,0^\circ$ y $\varphi_H = 180,0^\circ$, con lo que se obtuvieron 68 estructuras distintas a partir de la simulación de dinámica molecular. Al igual que lo hecho con la molécula de α - α -trehalosa, se seleccionaron las conformaciones 4C_1 - 4C_1 que no superaran las 2 kcal/mol respecto de la más estable de ese conjunto. Se optimizaron las geometrías de estas 12 estructuras con el método PW91/6-31+G**, obteniéndose un valor de energía mínimo de $E = -814321,03$ kcal/mol para la estructura #4. El valor mínimo de energía libre estándar obtenido a partir del análisis estadístico realizado a partir de la diagonalización de la matriz del hessiano correspondió a la estructura #34, dado por $G^0 = -814128,38$ kcal/mol.

Por último, para la simulación de dinámica molecular de la molécula de β - β -trehalosa, se utilizó la combinación $\phi_H = 180,0^\circ$ y $\varphi_H = 180,0^\circ$. En este caso se obtuvieron 78 estructuras distintas, pero ninguna de ellas se encontró en conformación 4C_1 - 4C_1 . Se probaron otras dos combinaciones, $\phi_H = 180,0^\circ$ y $\varphi_H = 0,0^\circ$, y $\phi_H = 0,0^\circ$ y $\varphi_H = 0,0^\circ$, pero tampoco se obtuvieron estructuras en la conformación deseada.

En resumen, para la molécula de α - α -trehalosa se obtuvieron 13 estructuras que permiten describir parte del espacio conformacional. Aunque todas ellas pertenecen a la conformación *normal*, se obtuvieron valores variados en los ángulos de torsión glicosídicos. Con respecto a la orientación del grupo hidroximetilo de cada anillo se encontraron la mayoría de las combinaciones posibles. Para mejorar la descripción del espacio conformacional de esta molécula se podrían aprovechar estas estructuras y aplicar el método de fuerza bruta a los ángulos diedros que describen la orientación de los grupos OH, como se describió para los disacáridos β -celobiosa y β -maltosa.

En el caso de la molécula de α - β -trehalosa el número de estructuras finales es menor. Todas se clasifican como *flipped*, y con valores muy parecidos en los ángulos ϕ_H y φ_H . Es evidente que la descripción del espacio conformacional de esta molécula no resulta completo con las 6 estructuras obtenidas. Al igual que lo propuesto para la molécula de α - α -trehalosa, se podrían utilizar las 6 conformaciones obtenidas como punto de partida para aplicar el método de fuerza a los ángulos de torsión que caracterizan los grupos OH.

Es llamativo que para la molécula de β - β -trehalosa no se hayan encontrado resultados positivos. Esto sugiere encarar el problema directamente con métodos más sofisticados con el fin de asegurarse si la conformación 4C_1 - 4C_1 es la más estable en esta molécula.

6.6. Referencias

1. A.D. Elbein, Y.T. Pan, I. Pastuszak, D. Carroll, *Glycobiology*, **13** (2003) 17R
2. F. Albertorio, V.A. Chapa, X. Chen, A.J. Diaz, P.S. Cremer, *J. Am. Chem. Soc.*, **129** (2007) 10567
3. J.H. Crowe, F.A. Hoekstra, L.M. Crowe, *Annu. Rev. Physiol.*, **54** (1992) 579
4. D.L. Hendrix, Y.A. Wei, *Carbohydr. Res.*, **253** (1994) 329
5. E. Polak, *Computacional Methods in Optimization*, New York Academic Press (1971)
6. K.W. Brodlie, *The State of the Art in Numerical Analysis*, Jacobs, Ed. D.A.H. (1977)
7. HyperChem Release 7.5, Hypercube Inc., USA

CAPÍTULO 7

7. Conclusiones Generales

El objetivo del presente trabajo es el de encontrar las condiciones óptimas para realizar simulaciones de dinámica molecular sobre disacáridos con el fin de obtener la mejor descripción posible de su espacio conformacional.

Con este fin, en el Capítulo 4 se trabajó con la molécula de glucosa para obtener las condiciones óptimas mencionadas. Se realizaron simulaciones de dinámica molecular sobre cuatro estructuras de partida (los dos anómeros en las dos conformaciones silla posibles) variando la temperatura de la simulación, la longitud total y el intervalo en el cual se salvaron las coordenadas. Por otro lado se aplicó el método de fuerza bruta a las mismas cuatro moléculas, variando seis de sus ángulos diedros entre tres valores posibles. Las estructuras obtenidas con ambos métodos se optimizaron con el método semiempírico AM1. Se compararon los conjuntos obtenidos por ambos métodos.

Tanto en el anómero α como en el anómero β se encontró que la conformación del anillo de la estructura de partida no es determinante. Los resultados obtenidos para cada simulación, caracterizada por una determinada temperatura, longitud total e intervalo en el cual se salvan las coordenadas, son similares para α -D-glucosa- 4C_1 y α -D-glucosa- 1C_4 . Lo mismo ocurre para β -D-glucosa- 4C_1 y β -D-glucosa- 1C_4 . Las condiciones óptimas encontradas para realizar la simulación incluyen una temperatura para la misma de 300 K, una longitud total de trayectoria de 1010,1 ps, un intervalo de 10 ps para salvar las coordenadas de las geometrías y un tiempo de integración de 0,5 fs. Bajo estas condiciones se encontró mayoría de conformaciones silla y, para el caso del anómero α , la estructura de más baja energía resultó ser la misma que la hallada con el método de fuerza bruta.

Tanto en el caso del anómero α como en el caso del anómero β se encuentra que los resultados obtenidos con las simulaciones de dinámica molecular y la posterior optimización de las geometrías con el método semiempírico AM1 solamente sirven como un punto de partida, y de ninguna manera se pueden tomar como resultados finales. El uso de métodos de cálculo más complejos que los semiempíricos, como el aquí utilizado B3LYP/6-311++G** en el marco de la Teoría del Funcional de la Densidad o como la Teoría de Perturbaciones, es necesario si se desea una descripción más precisa.

La estructura más estable obtenida para la molécula de α -D-glucosa con el método B3LYP/6-311++G** coincide con la reportada en literatura. Para el caso de la molécula de β -D-glucosa se encuentran discrepancias, principalmente en el valor de uno de los ángulos diedros correspondientes a un grupo OH, y por consiguiente, en el valor de energía.

Una vez encontradas las condiciones óptimas para la molécula de glucosa, se utilizaron para llevar a cabo simulaciones de dinámica molecular sobre dos moléculas de disacárido, β -celobiosa y β -maltosa, ambas formadas por unidades de glucosa. El objetivo era encontrar una relación entre los valores de los ángulos diedros que definen la unión glicosídica y la geometría de partida para la simulación, en particular, las formas anoméricas de las unidades de glucosa. Las estructuras obtenidas en las simulaciones se optimizaron con el método B3LYP/6-311++G** para poder comparar los resultados con los reportados en literatura.

En el caso de la molécula de β -celobiosa, se determinó que la mejor estructura de partida era aquella que presentaba ángulos de torsión glicosídicos de (180,0°; 0,0°). El acuerdo entre las estructuras obtenidas y las reportadas fue muy bueno, relacionándose las discrepancias en los valores de energía principalmente a las diferencias en uno de los ángulos diedros que involucra un grupo OH.

Para la molécula de β -maltosa, la mejor combinación de ángulos diedros glicosídicos fue de (0,0°; 0,0°). La información presente en bibliografía no es tan abundante como la encontrada para la molécula de β -celobiosa, pero de todos modos se encontró la estructura más estable reportada en literatura.

A partir de la comparación realizada entre las estructuras obtenidas para cada molécula y las presentes en literatura se observó que la elección del par de ángulos de torsión glicosídicos no es suficiente para obtener una buena descripción del espacio conformacional de los disacáridos. De todos modos hay que destacar que tanto en el caso de los disacáridos β -celobiosa y β -maltosa, como en el caso del monosacárido α -glucosa, se encontraron las estructuras de más baja energía por medio de una simulación de dinámica molecular, sin necesidad de realizar un análisis exhaustivo de 729 conformeros en el caso de la molécula de glucosa, y 531441 en alguno de los disacáridos mencionados. Esto reafirma la validez de las simulaciones de dinámica molecular como herramienta para, en principio, estudiar el espacio conformacional de un sacárido.

La alternativa propuesta para lograr una mejor descripción del espacio conformacional, es aprovechar las estructuras obtenidas mediante la simulación de dinámica molecular sobre la estructura de partida elegida como óptima, y aplicar el método de fuerza bruta a los ángulos de torsión que describen la orientación de los grupos OH en cada anillo. De esta forma se obtienen a partir de cada una, 729 estructuras (para las moléculas de disacáridos) cuyas geometrías se optimizan con el método semiempírico AM1, y que luego de comparar sus valores de energía y conformaciones con el fin de reducir el total de moléculas, se optimizan con métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad.

En el Capítulo 6 se propuso aplicar la relación encontrada al disacárido de trehalosa. Así, para la molécula de α - α -trehalosa se utilizó la combinación (0,0°; 0,0°), para la molécula de α - β -trehalosa la combinación (0,0°; 180,0°) y para la molécula de β - β -trehalosa la combinación (180,0°; 180,0°). Con estas estructuras de partida se realizaron simulaciones de dinámica molecular bajo las condiciones determinadas para la molécula de glucosa, y se optimizaron las geometrías de aquellas estructuras que se encontraran en conformación 4C_1 - 4C_1 en un rango de 2 kcal/mol respecto de la más estable con el método PW91/6-31+G**.

Para la molécula de α - α -trehalosa se obtuvieron 13 estructuras que permiten describir parte del espacio conformacional. Todas ellas pertenecen a la conformación *normal*, aunque se obtuvieron valores variados en los ángulos de torsión glicosídicos. Con respecto a la orientación del grupo hidroximetilo de cada anillo se encontraron la mayoría de las combinaciones posibles. La estructura más estable presentó un valor de $G^0 = -814319,40$ kcal/mol.

Para la molécula de α - β -trehalosa el número de estructuras finales es 6. Todas se clasifican como *flipped*, y con valores muy parecidos en los ángulos de torsión que describen el enlace glicosídico. La estructura más estable de este grupo presentó un valor de $G^0 = -814128,38$ kcal/mol.

Para la molécula de β - β -trehalosa se obtuvieron 78 estructuras distintas por medio de la dinámica molecular. Ninguna de ellas pertenece a la conformación 4C_1 - 4C_1 , por lo que no se optimizaron con métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad. Se probaron dos combinaciones más de ángulos glicosídicos, (180,0°; 0,0°), y (0,0°; 0,0°), con el fin de demostrar la validez de la hipótesis inicial.

Para mejorar la descripción del espacio conformacional de las moléculas de α - α -trehalosa y α - β -trehalosa se podrían aprovechar las estructuras obtenidas y optimizadas con el método PW91/6-31+G**, y aplicar el método de fuerza bruta a los ángulos diedros que describen la orientación de los grupos OH, como se describió para los disacáridos β -celobiosa y β -maltosa. En el caso de la molécula de β - β -trehalosa se deberían usar métodos más sofisticados desde el comienzo para comprobar si realmente la conformación más estable de esta molécula es 4C_1 - 4C_1 .

CAPÍTULO 8

8. Apéndice

En esta sección se muestran algunos de los *scripts* para el programa Hyperchem¹ utilizados a lo largo de todo el trabajo. Los *scripts* usados se pueden dividir en cuatro grupos.

El primero está formado por los *scripts* utilizados para la aplicación del método de fuerza bruta sobre las moléculas de D-glucosa, β -celobiosa y β -maltosa.

El segundo agrupa los *scripts* utilizados para llevar a cabo las simulaciones de dinámica molecular sobre las moléculas de D-glucosa, β -celobiosa, β -maltosa, α - α -trehalosa, α - β -trehalosa y β - β -trehalosa.

Los *scripts* utilizados para optimizar las geometrías de las estructuras obtenidas por medio de las simulaciones de dinámica molecular de las moléculas mencionadas en el párrafo anterior forman el tercer grupo.

Por último, el cuarto grupo es el formado por los *scripts* destinados a extraer los ángulos de torsión necesarios para clasificar las estructuras obtenidas mediante las simulaciones de dinámica molecular, el método de fuerza bruta y los métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad. Estos *scripts* se utilizan para todas las moléculas estudiadas a lo largo del trabajo.

Todos los *scripts* se encuentran en el CD de material suplementario que acompaña el trabajo.

A continuación se mostrará un ejemplo de cada grupo de *scripts*. En todos los casos se eligió un *script* correspondiente a la molécula de α -D-glucosa-⁴C₁. La numeración usada en el programa Hyperchem es distinta a la utilizada en este trabajo, debido a que el programa usa solamente números para distinguir los átomos. En la Figura A1 se muestra la numeración utilizada por dicho programa.

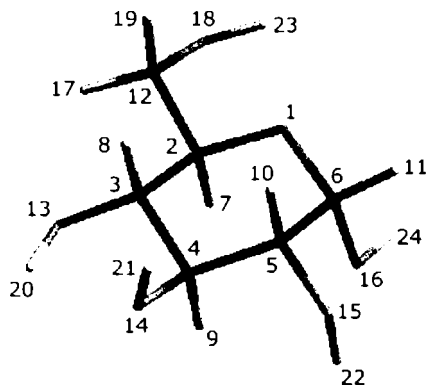


Figura A1. Esquema de numeración de la molécula de α -D-glucosa-⁴C₁ usado por el programa Hyperchem. Se representa con violeta los átomos de carbono, con naranja los átomos de oxígeno y con violeta claro los átomos de hidrógeno.

8.1. Ejemplo 1

A continuación se muestra, a modo de ejemplo y en forma resumida, el *script* creado para la aplicación del método de fuerza bruta a la molécula de α -D-glucosa- 4C_1 (Script 1).

```
append-omsgs-to-file glucosa_alfa_4C1_am1_FB.log
;
open-file glucosa_alfa_4C1.hin
;
menu-select-atoms
;
select-atom 18,1
select-atom 12,1
select-atom 2,1
select-atom 3,1
set-bond-torsion 60.0
un-select-atom 18,1
un-select-atom 12,1
un-select-atom 2,1
un-select-atom 3,1
;
select-atom 18,1
select-atom 12,1
select-atom 2,1
select-atom 1,1
set-bond-torsion 60.0
un-select-atom 18,1
un-select-atom 12,1
un-select-atom 2,1
un-select-atom 1,1
;
select-atom 20,1
select-atom 13,1
select-atom 3,1
select-atom 4,1
set-bond-torsion 60.0
un-select-atom 20,1
un-select-atom 13,1
un-select-atom 3,1
un-select-atom 4,1
;
select-atom 21,1
select-atom 14,1
select-atom 4,1
select-atom 5,1
set-bond-torsion 60.0
un-select-atom 21,1
un-select-atom 14,1
un-select-atom 4,1
un-select-atom 5,1
(cont)
```

```

;
select-atom 22,1
select-atom 15,1
select-atom 5,1
select-atom 6,1
set-bond-torsion 60.0
un-select-atom 22,1
un-select-atom 15,1
un-select-atom 5,1
un-select-atom 6,1
;
select-atom 24,1
select-atom 16,1
select-atom 6,1
select-atom 1,1
set-bond-torsion 60.0
un-select-atom 24,1
un-select-atom 16,1
un-select-atom 6,1
un-select-atom 1,1
;
calculation-method semi-empirical
semi-empirical-method aml
multiplicity 1
quantum-total-charge 0
scf-convergence 0.00001
max-iterations 200
accelerate-scf-convergence yes
uhf no
excited-state no
configuration-interaction NoCI
;
optim-algorithm polakribiere
optim-convergence 0.10
optim-max-cycles 200
screen-refresh-period 5000
do-optimization
query-value total-energy
write-file glucosa_alfa_4C1_1_aml_FB.hin
;
(cont)
;
open-file glucosa_alfa_4C1.hin
;
menu-select-atoms
;
select-atom 18,1
select-atom 12,1
select-atom 2,1
select-atom 3,1
set-bond-torsion -60.0
un-select-atom 18,1
un-select-atom 12,1
(cont)

```

```
un-select-atom 2,1
un-select-atom 3,1
;
select-atom 18,1
select-atom 12,1
select-atom 2,1
select-atom 1,1
set-bond-torsion -60.0
un-select-atom 18,1
un-select-atom 12,1
un-select-atom 2,1
un-select-atom 1,1
;
select-atom 20,1
select-atom 13,1
select-atom 3,1
select-atom 4,1
set-bond-torsion -60.0
un-select-atom 20,1
un-select-atom 13,1
un-select-atom 3,1
un-select-atom 4,1
;
select-atom 21,1
select-atom 14,1
select-atom 4,1
select-atom 5,1
set-bond-torsion -60.0
un-select-atom 21,1
un-select-atom 14,1
un-select-atom 4,1
un-select-atom 5,1
;
select-atom 22,1
select-atom 15,1
select-atom 5,1
select-atom 6,1
set-bond-torsion -60.0
un-select-atom 22,1
un-select-atom 15,1
un-select-atom 5,1
un-select-atom 6,1
;
select-atom 24,1
select-atom 16,1
select-atom 6,1
select-atom 1,1
set-bond-torsion -60.0
un-select-atom 24,1
un-select-atom 16,1
un-select-atom 6,1
un-select-atom 1,1
;
calculation-method semi-empirical
(cont)
```

```

semi-empirical-method am1
multiplicity 1
quantum-total-charge 0
scf-convergence 0.00001
max-iterations 200
accelerate-scf-convergence yes
uhf no
excited-state no
configuration-interaction NoCI
;
optim-algorithm polakribiere
optim-convergence 0.10
optim-max-cycles 200
screen-refresh-period 5000
do-optimization
query-value total-energy
write-file glucosa_alfa_4C1_729_am1_FB.hin
;
exit-script

```

En la primera línea del *script* el programa abre un archivo, "glucosa_alfa_4C1_FB.log", en el cual guarda el valor de energía obtenido en cada optimización de geometría. El segundo paso consiste en cargar la estructura de partida, "glucosa_alfa_4C1.hin", y seleccionar y asignar los valores para los seis ángulos diedros. Como se observa en los seis bloques correspondientes a esta selección, los valores elegidos para la primera estructura son todos iguales a 60°. Los dos bloques siguientes son los que determinan los parámetros iniciales de la optimización y el campo de fuerza. Como se observa, el criterio de convergencia usado para el ciclo SCF es de 10⁻⁵ kcal/mol, el criterio para la convergencia de la geometría es de 0,10 kcal/Åmol, y el algoritmo de optimización de geometría usado es el de Polak-Ribiere^{2,3}. Por último se guarda la estructura final en el archivo "glucosa_alfa_4C1_1_am1_FB.hin". Todo este esquema se repite 729 veces para cubrir todas las combinaciones de los seis ángulos diedros con los tres valores.

En resumen, con cada uno de estos *scripts* se obtienen 729 estructuras optimizadas con el método semiempírico AM1 para cada molécula de glucosa, y un archivo en el que se lista el valor de energía de cada estructura.

Para las moléculas α -D-glucosa-¹C₄, β -D-glucosa-⁴C₁ y β -D-glucosa-¹C₄ se utiliza el mismo *script*, cambiando solamente el nombre de los archivos y, lógicamente, la estructura de partida. Estos *scripts* se muestran en el CD de material suplementario bajo los nombres Script 5 (α -D-glucosa-¹C₄), Script 9 (β -D-glucosa-⁴C₁) y Script 13 (β -D-glucosa-¹C₄).

En el caso de los disacáridos β -maltosa y β -celobiosa, se aplica el método de fuerza bruta a los dos ángulos de torsión glicosídicos. La diferencia en los *scripts* se encuentra en los nombres de los archivos, la estructura de partida y la cantidad de bloques en los que se seleccionan los átomos. Estos *scripts* se muestran en el CD de material suplementario bajo los nombres Script 313 (β -celobiosa) y Script 366 (β -maltosa).

8.2. Ejemplo 2

En esta sección se muestra un ejemplo del *script* creado para llevar a cabo una simulación de dinámica molecular. El ejemplo elegido es el Script 23 (en forma resumida) creado para la Simulación 2 sobre la molécula de α -D-glucosa- 4C_1 . El *script* completo se muestra en el CD de material suplementario. Como se definió anteriormente esta simulación se llevó a cabo a una temperatura de $T = 300K$, con una longitud total de 510,1 ps y un tiempo de integración de 0,5 fs. Las coordenadas se salvaron cada 10 ps y el campo de fuerza utilizado es el método semiempírico AM1.

```
open-file glucosa_alfa_4C1.hin
;
calculation-method semi-empirical
semi-empirical-method aml
multiplicity 1
quantum-total-charge 0
scf-convergence 0.01
max-iterations 100
accelerate-scf-convergence yes
uhf no
excited-state no
configuration-interaction NoCI
;
optim-algorithm polakribiere
optim-convergence 1.0
optim-max-cycles 100
do-optimization
;
dynamics-restart true
screen-refresh-period 32000
dynamics-collection-period 2000
dynamics-heat-time 0.100000
dynamics-time-step 0.000500
dynamics-starting-temp 0.000000
dynamics-simulation-temp 300.000000
dynamics-temp-step 30.000000
dynamics-cool-time 0.0
periodic-boundaries no
do-molecular-dynamics
;
dynamics-restart true
screen-refresh-period 32000
dynamics-collection-period 2000
dynamics-run-time 10.000000
dynamics-time-step 0.000500
dynamics-simulation-temp 300.000000
dynamics-constant-temp yes
dynamics-bath-relaxation-time 0.500000
dynamics-cool-time 0.0
periodic-boundaries no
(cont)
```

```

do-molecular-dynamics
;
dynamics-restart true
screen-refresh-period 32000
dynamics-collection-period 2000
dynamics-run-time 10.000000
dynamics-time-step 0.000500
dynamics-simulation-temp 300.000000
dynamics-constant-temp yes
dynamics-bath-relaxation-time 0.500000
dynamics-cool-time 0.0
periodic-boundaries no
do-molecular-dynamics
write-file glucosa_alfa_4C1_1_dm.hin
;
(cont)
;
dynamics-restart true
screen-refresh-period 32000
dynamics-collection-period 2000
dynamics-run-time 10.000000
dynamics-time-step 0.000500
dynamics-simulation-temp 300.000000
dynamics-constant-temp yes
dynamics-bath-relaxation-time 0.500000
dynamics-cool-time 0.0
periodic-boundaries no
do-molecular-dynamics
write-file glucosa_alfa_4C1_50_dm.hin
;
exit-script

```

En primer lugar se abre el archivo que contiene la estructura de partida para la simulación, "glucosa_alfa_4C1.hin". En los dos bloques siguientes se optimiza su geometría con el método semiempírico AM1. El criterio de convergencia usado para el ciclo SCF es de 0,01 kcal/mol, el criterio para la convergencia de la geometría es de 1,0 kcal/Åmol, y el algoritmo de optimización de geometría usado es el de Polak-Ribiere^{2,3}.

El cuarto bloque representa el período de calentamiento de la dinámica molecular. En esta etapa se calienta desde una temperatura inicial de 0 K (*dynamics-starting-temp*), que corresponde a una situación de velocidades nulas, hasta una temperatura final de 300 K (*dynamics-simulation-temp*) en intervalos de 30 K (*dynamics-temp-step*). Esta etapa dura 0,1 ps.

El quinto módulo corresponde a la etapa de equilibración, en la cual se mantiene la temperatura a 300 K durante 10 ps (*dynamics-run-time*).

Los bloques siguientes corresponden a la etapa de recolección de datos. Aquí la temperatura se mantiene en 300 K. Cada módulo representa una etapa de 10 ps (*dynamics-run-time*) al final de la cual se salvan las coordenadas en el archivo indicado. En el caso del primero de estos bloques el nombre del archivo es "glucosa_alfa_4C1_1_dm.hin". Dado que la longitud total de recolección de datos es de 500 ps, se obtiene 50 estructuras.

Las líneas marcadas en negrita son las que cambian en cada simulación, según las condiciones deseadas en cada caso. De la misma forma estas líneas se modifican para aplicarlas a las moléculas de disacáridos.

Los *scripts* correspondientes a cada molécula son:

1. α -D-glucosa-⁴C₁: 17, 23, 29, 35, 41, 47, 53, 59, 65, 71, 77, 83.
2. α -D-glucosa-¹C₄: 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 137, 143, 149, 155.
3. β -D-glucosa-¹C₄: 161, 167, 173, 179, 185, 191, 197, 203, 209, 215, 221, 227.
4. β -D-glucosa-⁴C₁: 233, 239, 245, 251, 257, 263, 269, 275, 281, 287, 293, 299.
5. β -celobiosa: 315, 326, 337.
6. β -maltosa: 368, 379, 390.
7. α - α -trehalosa: 410.
8. α - β -trehalosa: 421.
9. β - β -trehalosa: 432.

8.3. Ejemplo 3

Esta sección corresponde al *script* creado para optimizar las geometrías obtenidas mediante las simulaciones de dinámica molecular. El ejemplo presentado (Script 24) corresponde a la optimización de las estructuras obtenidas mediante la Simulación 2 sobre la molécula de α -D-glucosa-⁴C₁ con el método semiempírico AM1. El *script* completo se muestra en el CD de material suplementario.

```
append-omsgs-to-file glucosa_alfa_4C1_S2.log
open-file glucosa_alfa_4C1_1_dm.hin
;
calculation-method semi-empirical
semi-empirical-method aml
multiplicity 1
quantum-total-charge 0
scf-convergence 0.00001
max-iterations 100
accelerate-scf-convergence yes
uhf no
excited-state no
configuration-interaction NoCI
;
screen-refresh-period 32000
;
optim-algorithm polakribiere
optim-convergence 0.001000
optim-max-cycles 100
do-optimization
query-value total-energy
write-file glucosa_alfa_4C1_1_S2.hin
(cont)
```

```

;
open-file glucosa_alfa_4C1_50_dm.hin
;
calculation-method semi-empirical
semi-empirical-method aml
multiplicity 1
quantum-total-charge 0
scf-convergence 0.00001
max-iterations 100
accelerate-scf-convergence yes
uhf no
excited-state no
configuration-interaction NoCI
;
screen-refresh-period 32000
;
optim-algorithm polakribiere
optim-convergence 0.001000
optim-max-cycles 100
do-optimization
query-value total-energy
write-file glucosa_alfa_4C1_50_S2.hin
;
exit-script

```

En este *script* se comienza abriendo un archivo en el cual se van a guardar todos los valores de energía extraídos, "glucosa_alfa_4C1_S2.log". A continuación se abre el archivo que contiene la primera estructura obtenida mediante la simulación de dinámica molecular "glucosa_alfa_4C1_1_dm.hin". Como en las optimizaciones de geometría anteriores, se utilizó el método semiempírico AM1, el criterio de convergencia usado para el ciclo SCF es de 10^{-5} kcal/mol, el criterio para la convergencia de la geometría es de 10^{-3} kcal/Åmol, y el algoritmo de optimización de geometría usado es el de Polak-Ribiere^{2,3}.

Una vez llevada a cabo la optimización de la geometría, se extrae el valor de energía y se guardan las coordenadas en un nuevo archivo "glucosa_alfa_4C1_1_S2.hin". Una vez concluido esto, se abre una nueva estructura y se repite el procedimiento hasta abarcar el total de moléculas obtenidas en la simulación.

Tanto para los restantes conjuntos de estructuras obtenidos mediante simulaciones de dinámica molecular sobre la molécula de α -D-glucosa-⁴C₁, como para los demás sacáridos analizados, la diferencia entre los *scripts* se encuentra en los nombres de los archivos y en la cantidad de bloques, que corresponden al número de estructuras a optimizar.

Los *scripts* correspondientes a cada molécula son:

1. α -D-glucosa-⁴C₁: 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84.
2. α -D-glucosa-¹C₄: 90, 96, 102, 108, 114, 120, 126, 132, 138, 144, 150, 156.
3. β -D-glucosa-¹C₄: 162, 168, 174, 180, 186, 192, 198, 204, 210, 216, 222, 228.
4. β -D-glucosa-⁴C₁: 234, 240, 246, 252, 258, 264, 270, 276, 282, 288, 294, 300.
5. β -celobiosa: 316, 327, 338.

6. β -maltosa: 369, 380, 391.
7. α - α -trehalosa: 411.
8. α - β -trehalosa: 422.
9. β - β -trehalosa: 433.

8.4. Ejemplo 4

En esta última sección se describe un ejemplo de un *script* creado para extraer los ángulos de torsión de un conjunto de estructuras, ya sea obtenido mediante una simulación de dinámica molecular, aplicando el método de fuerza bruta, o con métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad. El *script* mostrado (Script 3) es el desarrollado para extraer el segundo grupo de ángulos diedros del conjunto obtenido al aplicar el método de fuerza bruta sobre la molécula de α -D-glucosa- 4C_1 . El *script* completo se muestra en el CD de material suplementario.

```
append-omsgs-to-file alfaglcucosa_4C1_FB_diedros_G2.log
open-file glucosa_alfa_4C1_1_aml_FB.hin
;
menu-select-atoms
;
select-atom 1,1
select-atom 2,1
select-atom 12,1
select-atom 18,1
query-value selection-value
un-select-atom 1,1
un-select-atom 2,1
un-select-atom 12,1
un-select-atom 18,1
;
select-atom 3,1
select-atom 2,1
select-atom 12,1
select-atom 18,1
query-value selection-value
un-select-atom 3,1
un-select-atom 2,1
un-select-atom 12,1
un-select-atom 18,1
;
(cont)
;
open-file glucosa_alfa_4C1_729_aml_FB.hin
;
menu-select-atoms
;
(cont)
```

```

select-atom 1,1
select-atom 2,1
select-atom 12,1
select-atom 18,1
query-value selection-value
un-select-atom 1,1
un-select-atom 2,1
un-select-atom 12,1
un-select-atom 18,1
;
select-atom 3,1
select-atom 2,1
select-atom 12,1
select-atom 18,1
query-value selection-value
un-select-atom 3,1
un-select-atom 2,1
un-select-atom 12,1
un-select-atom 18,1
;
exit-script

```

El *script* comienza abriendo el archivo "alfaglcucosa_4C1_FB_diedros_G2.log", en el cual se guardan los valores de los ángulos. La línea siguiente abre la primera estructura generada por fuerza bruta y optimizada con el método semiempírico AM1. A continuación se seleccionan los átomos que conforman el primer ángulo, se extrae y se guarda su valor, y se anula la selección realizada con el fin de volver a la estructura original. Se repite este procedimiento con el segundo ángulo. Por ejemplo, en el *script* mostrado, los primeros átomos seleccionados son 18-12-2-1, los cuales corresponden al ángulo O6-C6-C5-O5. En la línea "query-value selection-value" se extrae el valor de ese ángulo y se guarda en el archivo correspondiente. Una vez que se elimina la selección de estos átomos, se repite la operación con el ángulo O6-C6-C5-C4, dado por los átomos 18-12-2-3. Una vez concluido esto, se repite el procedimiento para las 728 estructuras restantes.

Cambiando los números marcados con negrita y agregando los bloques necesarios se obtienen *scripts* equivalentes para el resto de los grupos de ángulos. Para el resto de las moléculas de D-glucosa, β -maltosa, β -celobiosa, α - α -trehalosa, α - β -trehalosa y β - β -trehalosa solamente se modifica el nombre de las estructuras y los archivos. En el CD de material suplementario se muestran los *scripts* en forma completa para las moléculas de α -D-glucosa- 4C_1 (Scripts 2-4), α -D-glucosa- 1C_4 (Scripts 6-8), β -D-glucosa- 4C_1 (Scripts 10-12) y α -D-glucosa- 4C_1 (Scripts 14-16).

Los *scripts* correspondientes a cada molécula son:

1. α -D-glucosa- 4C_1 : 2-4, 19-22, 25-28, 31-34, 37-40, 43-46, 49-52, 55-58, 61-64, 67-70, 73-76, 79-82, 85-88.
2. α -D-glucosa- 1C_4 : 6-8, 91-94, 97-100, 103-106, 109-112, 115-118, 121-124, 127-130, 133-136, 139-142, 145-148, 151-154, 157-160.
3. α -D-glucosa (DFT): 305-308.
4. β -D-glucosa- 1C_4 : 10-12, 163-166, 169-172, 175-178, 181-184, 187-190, 193-196, 199-202, 205-208, 211-214, 217-220, 223-226, 229-232.
5. β -D-glucosa- 4C_1 : 14-16, 235-238, 241-244, 247-250, 253-256, 259-262, 265-268, 271-274, 277-280, 283-286, 289-292, 295-298, 301-304.
6. β -D-glucosa (DFT): 309-312.

7. β -celobiosa: 317-325, 328-336, 339-347, 348-365.
8. β -maltosa: 370-378, 381-389, 392-400, 401-409.
9. α - α -trehalosa: 412-420, 443-453.
10. α - β -trehalosa: 423-431, 454-464.
11. β - β -trehalosa: 434-442.

8.5. Referencias

1. HyperChem Release 7.5, Hypercube Inc., USA
2. E. Polak, *Computacional Methods in Optimization*, New York Academic Press (1971)
3. K.W. Brodlie, *The State of the Art in Numerical Analysis*, Jacobs, Ed. D.A.H. (1977)