

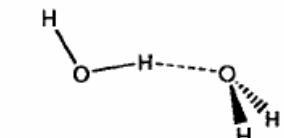
Viendo el enlace químico sin experimentos...
**Interacciones no
covalentes**

- 1. Interacciones débiles**
 - a) Relevancia**
 - b) Enfoque clásico**
 - c) Enfoque topológico**
- 2. La densidad y el gradiente reducido**
 - a) La densidad**
 - b) El gradiente reducido**
 - c) NCI**
- 3. Aplicaciones**
 - a) Transición grafito→diamante**
 - b) Grandes sistemas**
- 4. Computación**
 - a) MALTA**
 - b) Acceso Web**

INTERACCIONES DÉBILES

•Puente de hidrógeno (pdH)

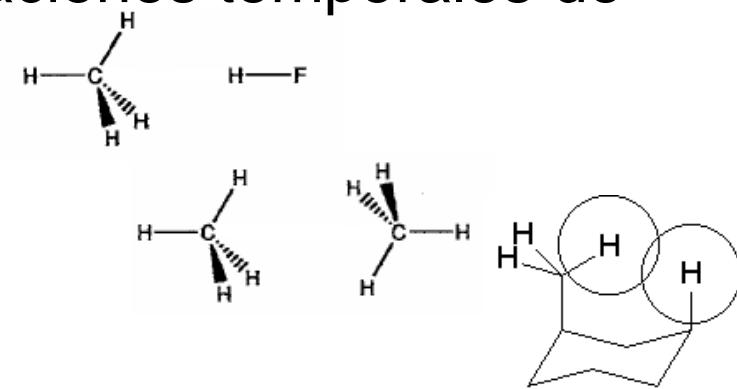
Fuerza atractiva entre un átomo electronegativo (N, O, F) y un H unido covalentemente a otro átomo electronegativo.



•Fuerzas de van der Waals (vdW)

Fuerzas electrostáticas debidas a fluctuaciones temporales de carga.

- dipolo-dipolo inducido
- dipolo inducido-dipolo inducido



•Repulsiones estéricas

Si dos átomos se acercan demasiado, aparece una contribución desestabilizadora a la energía del sistema debido al solapamiento de sus nubes electrónicas (principio de Pauli).

INTERACCIONES DÉBILES

Los enlaces débiles son críticos para:

- Propiedades del agua

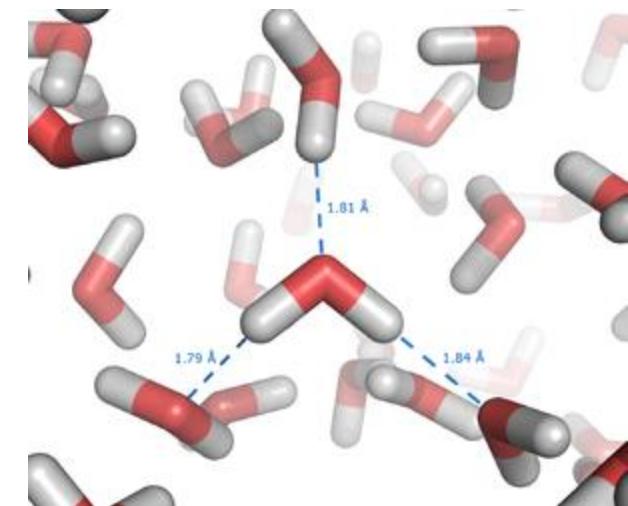
- Puede llegar a formar 4pdH/molec
- Fuerte cohesión: elevado punto de ebullición, fusión y viscosidad

- La solubilidad molecular

Según la naturaleza del soluto, las interacciones serán principalmente de tipo polar (pdH) o apolares (vdW)

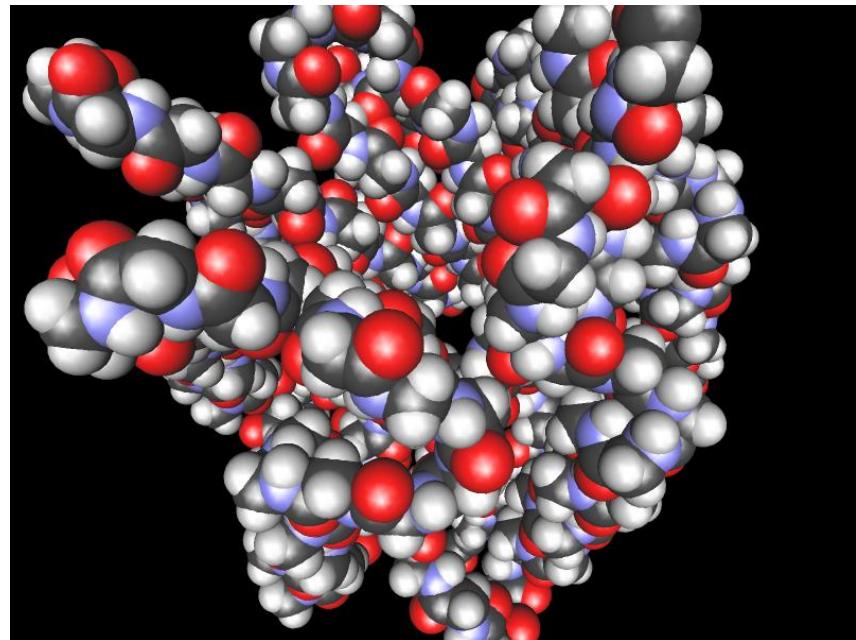
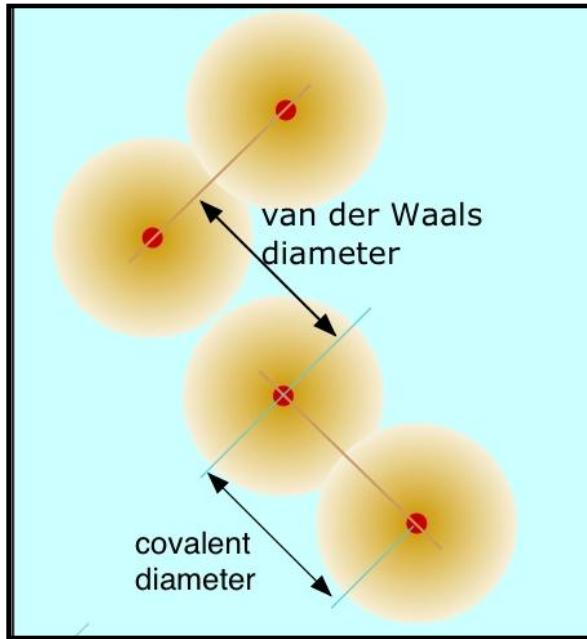
- Estructura 3D de proteínas y ácidos nucleicos

Los pdH y enlaces de vdW intramoleculares dan lugar a la forma de la misma, determinando su rol fisiológico o bioquímico. Los impedimentos estéricos pueden favorecer unas conformaciones sobre otras



INTERACCIONES DÉBILES: ENFOQUE CLÁSICO

Enfoque más común para determinar interacciones: Van der Waals radii

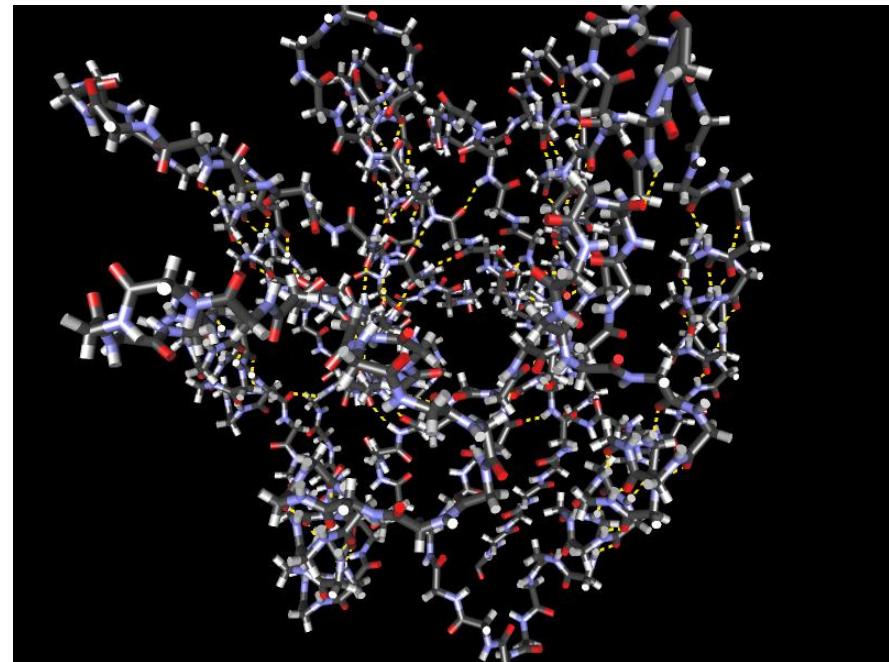
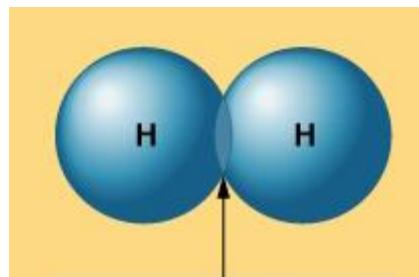
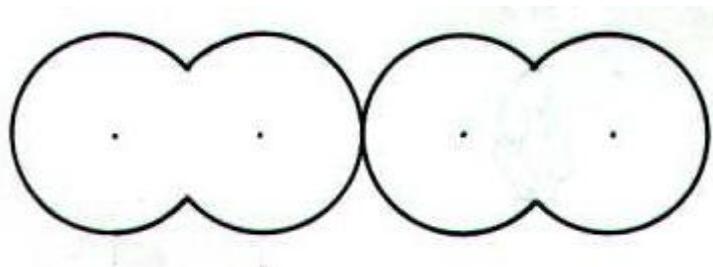


Se asume que los átomos a esta distancia sufren interacciones de van der Waals.

Utilizado en determinación del volumen de proteínas, etc.

INTERACCIONES DÉBILES: ENFOQUE CLÁSICO

Si los átomos se encuentran a una distancia menor que la suma de sus radios de van der Waals, se considera que existe un puente de hidrógeno o repulsiones estéricas



INTERACCIONES DÉBILES: ENFOQUE CLÁSICO

Inconvenientes:

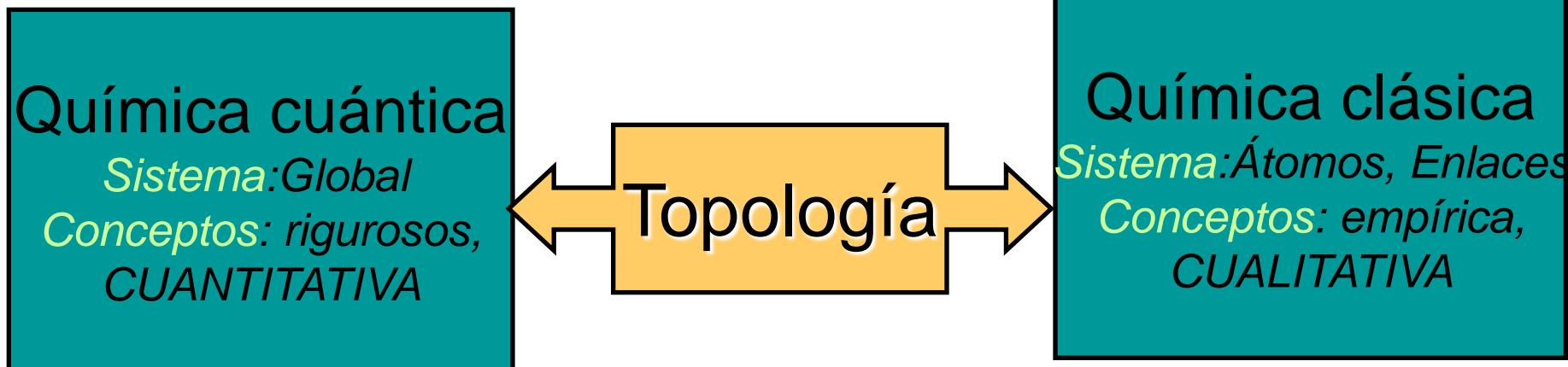
- Es necesario tomar radios de referencia para construir un set congruente de datos
- Se sobreestima la separación a la que los puentes de hidrógeno son posibles
- El volumen molecular no puede obtenerse mediante suma de las esferas resultantes, por lo que las propiedades de dichos átomos no son aditivas

Estos inconvenientes puede sortearse mediante particiones topológicas

INTERACCIONES DÉBILES: ENFOQUE TOPOLOGICO

Espacio Real (3D)

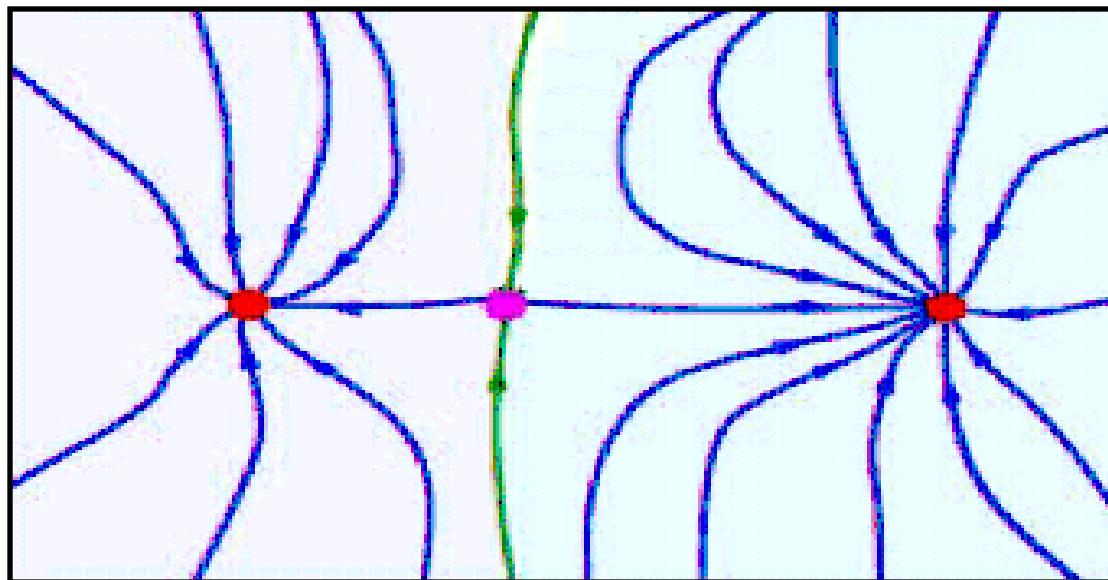
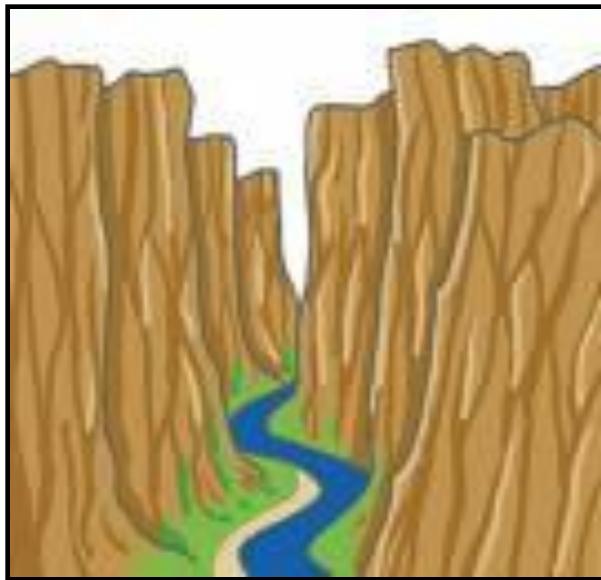
- Reconciliación de la química cuántica y la química clásica



Definición matemática de átomos en la molécula, enlaces,etc
Propiedades cuantitativas del enlace(q, v)

INTERACCIONES DÉBILES: ENFOQUE TOPOLÓGICO

- Funciones con significado químico (densidad, ELF)
- Se asocia una región (cuenca) del espacio a cada máximo. Separación= superficie de flujo nulo $\vec{\nabla}f \cdot \vec{n} = 0$
- Las cuencas son:
 - No solapantes
 - Rellenan todo el espacio

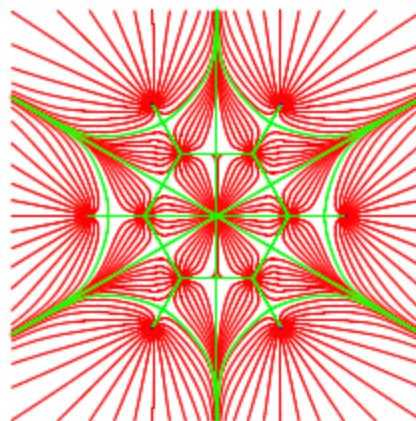


INTERACCIONES DÉBILES: ENFOQUE TOPOLÓGICO

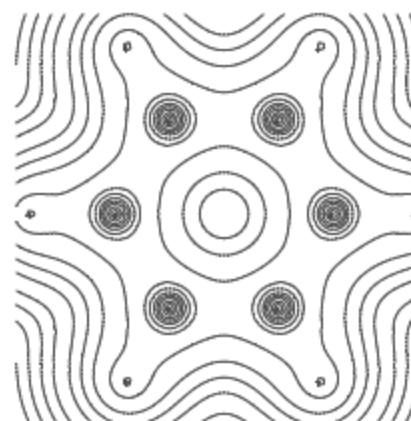
- Función=densidad
- Máximos = átomos
- Propiedades quedan divididas en contribuciones atómicas y de grupos funcionales



(a) Representación en tres dimensiones.



(b) Líneas de $\vec{\nabla}\rho$.

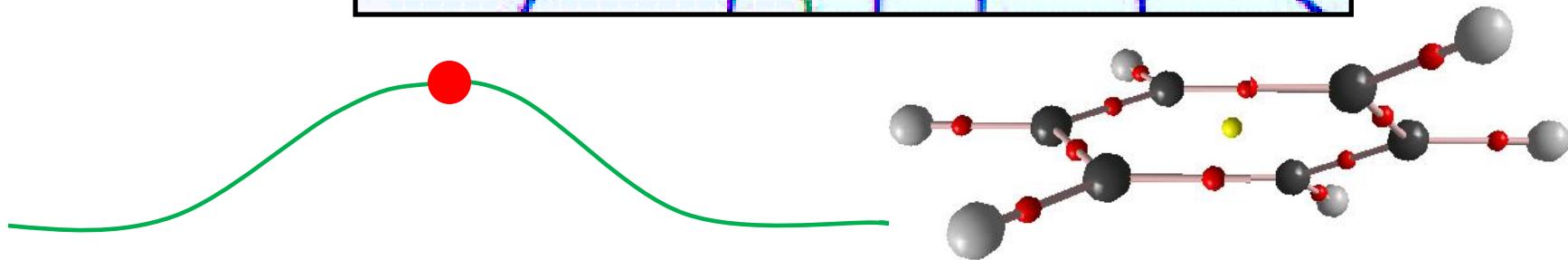
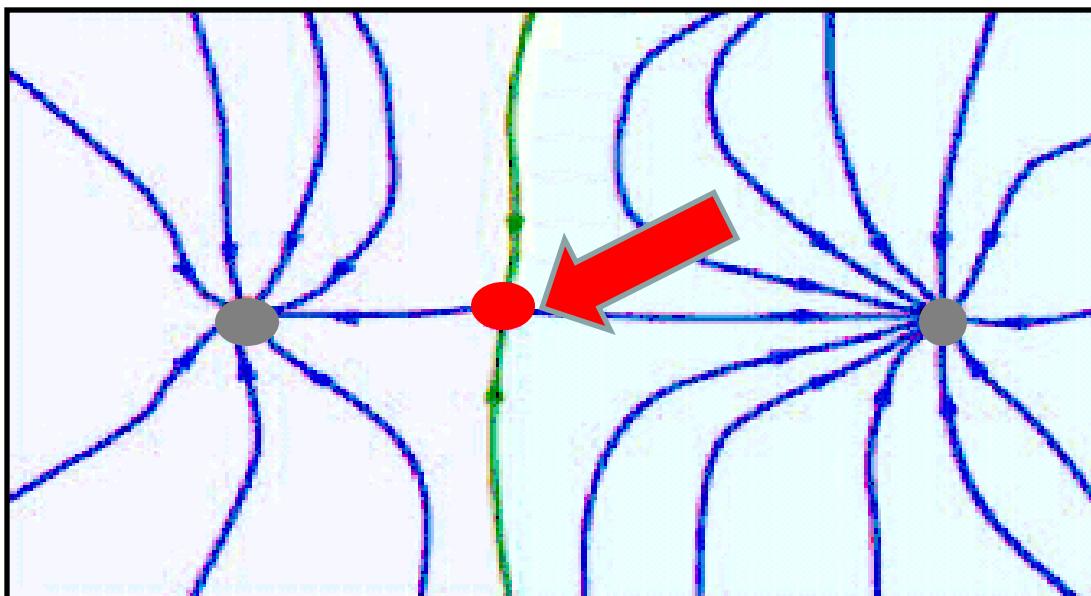


(c) Contornos de iso-densidad.

INTERACCIONES DÉBILES: ENFOQUE TOPOLÓGICO

ENLACES :

punto de silla de primer orden entre átomos

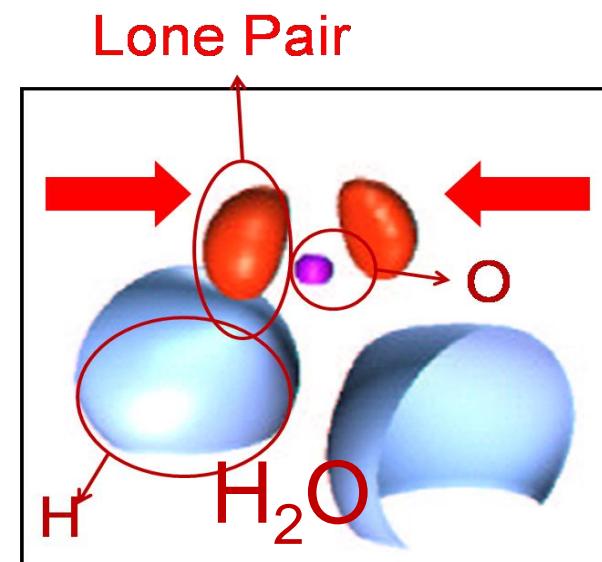
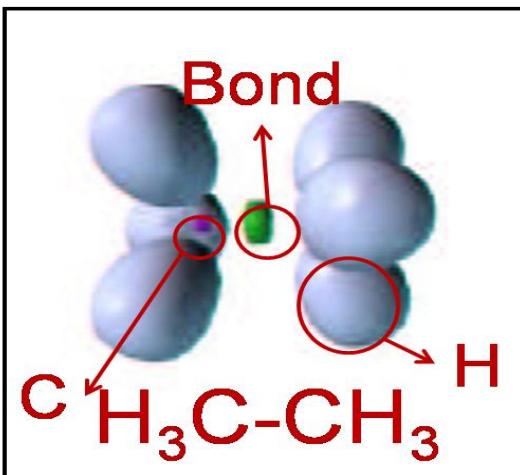
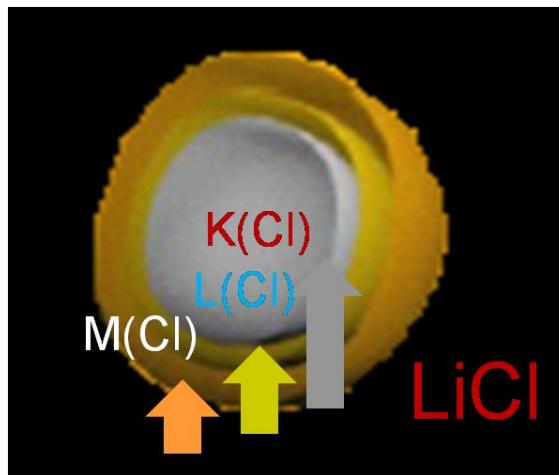


INTERACCIONES DÉBILES: ENFOQUE TOPOLÓGICO

- Función=ELF

$$t_p(\vec{r}) = t(\vec{r}) - \frac{1}{8} \frac{|\nabla \rho(\vec{r})|^2}{\rho(\vec{r})} \quad \chi(\vec{r}) = \frac{t_p(\vec{r})}{c_F \rho(\vec{r})^{5/3}} \quad ELF = \frac{1}{1 + \chi^2(\vec{r})}$$

- Máximos = pares de Lewis
- Propiedades quedan divididas en contribuciones de enlace, pares solitarios y capas atómicas



INTERACCIONES DÉBILES: ENFOQUE TOPOLÓGICO

RECUPERAMOS UNA PARTICIÓN DEL ESPACIO CON SIGNIFICADO QUÍMICO

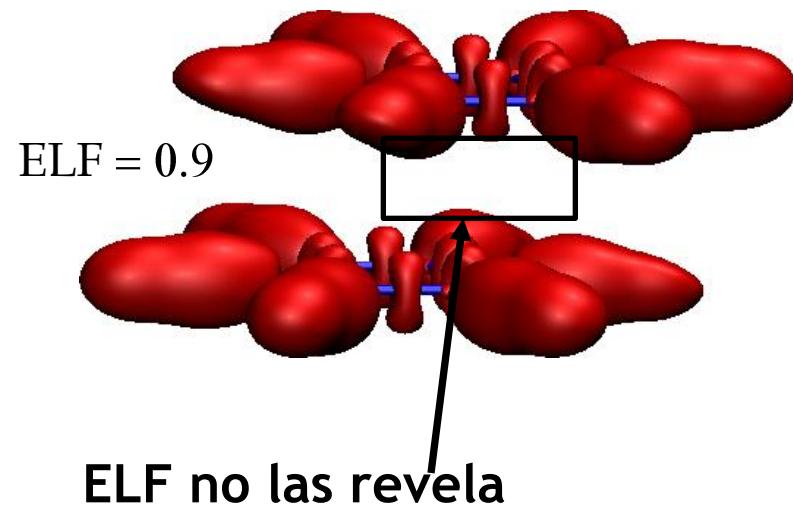
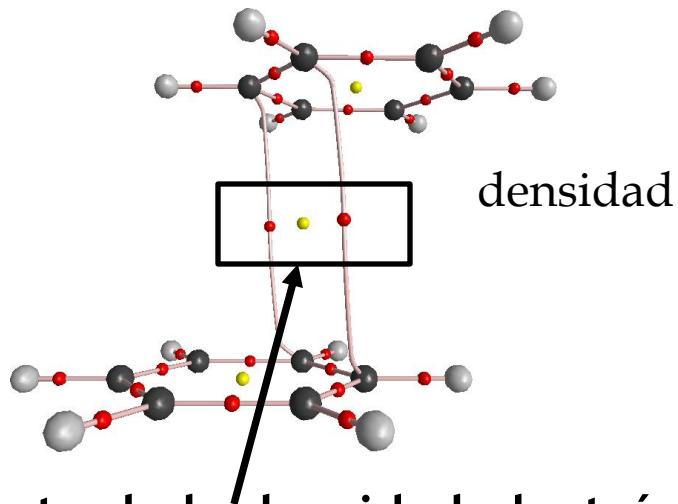
Función	Densidad	ELF
Máximo en	Núcleos	Pares electrónicos
Partición en	Átomos	Entidades de Lewis



INTERACCIONES DÉBILES: ENFOQUE TOPOLOGICO

PERO:

- Cómo podemos “ver” sin experimentos las interacciones débiles?

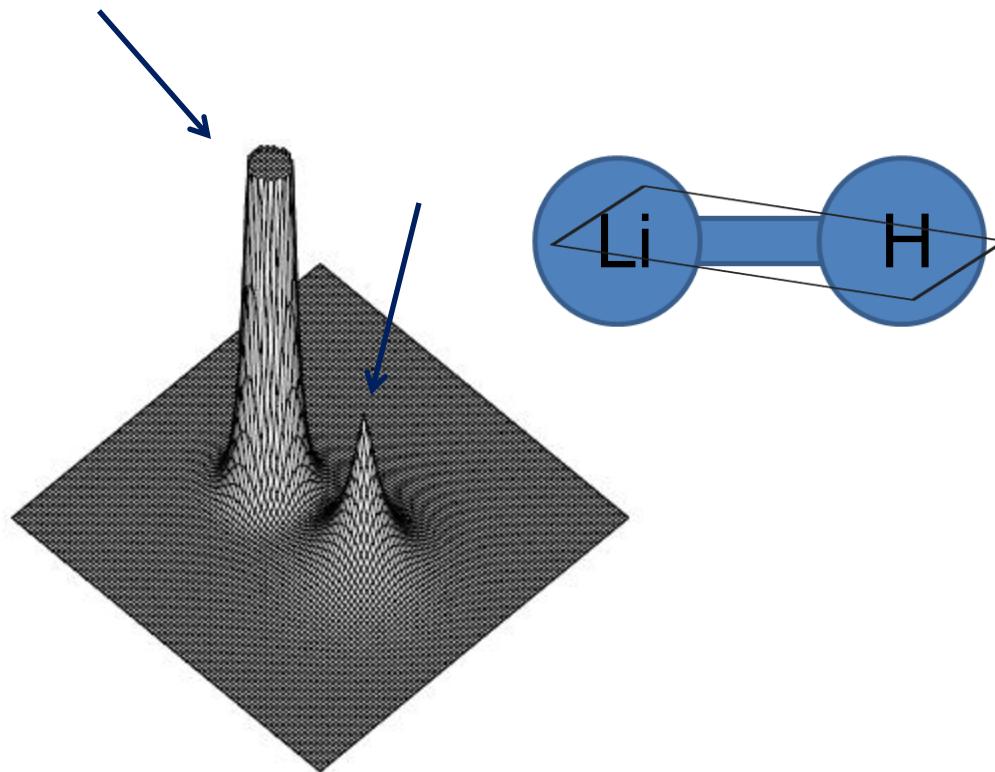


El gradiente de la densidad electrónica se anula, pero como podemos explotar esta información para “ver” los enlaces débiles?

Qué efectos tienen en la densidad electrónica?

ANÁLISIS EN 3D: LA DENSIDAD

Densidad $\left\{ \begin{array}{l} \bullet \rho > 0 \text{ en todo el espacio} \\ \bullet \text{Máxima en los núcleos} \end{array} \right.$

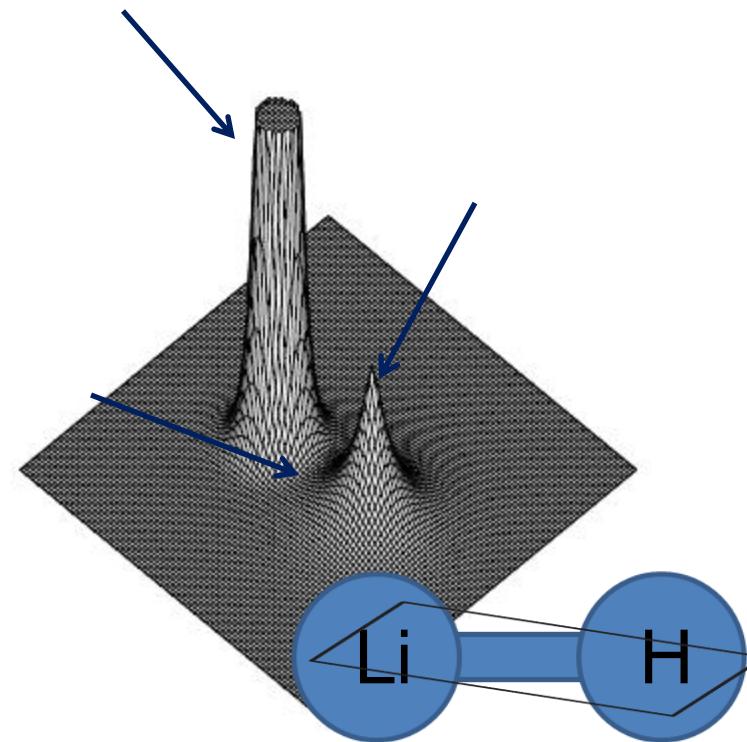
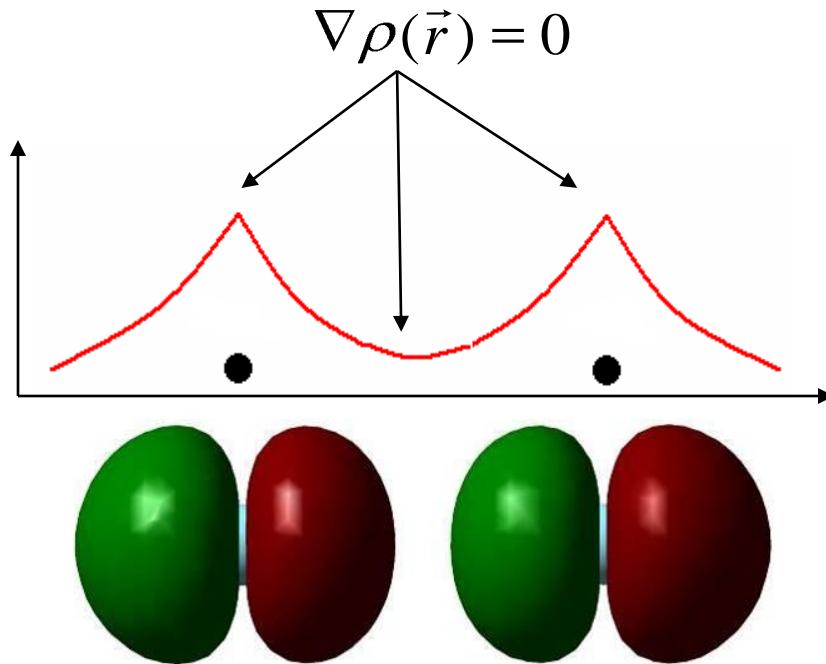


ANÁLISIS EN 3D: EL GRADIENTE

Gradiente de la densidad

$$\nabla \rho(\vec{r}) \rightarrow 0$$

- Núcleos: $\rho(\vec{r}) \uparrow\uparrow$
- Entre los átomos: baja $\rho(\vec{r})$



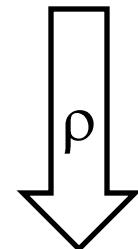
ANÁLISIS EN 3D: NCI

Utilizamos la información de ambas funciones en el gradiente reducido:

$$s = f(\rho, \nabla\rho) = c \frac{\nabla\rho(\vec{r})}{\rho(\vec{r})^{4/3}}$$

$$s(r) \rightarrow 0$$

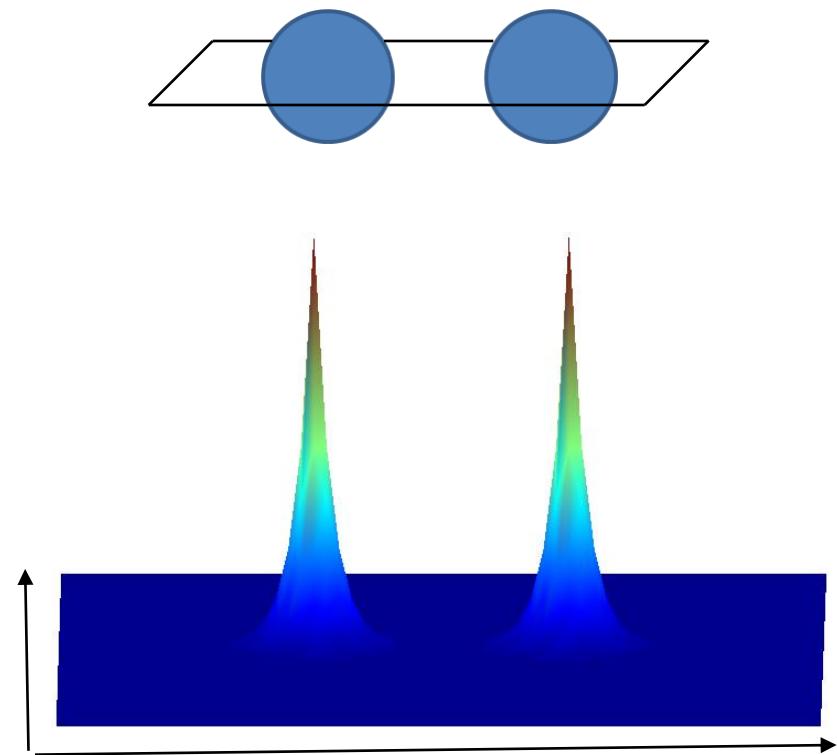
- Núcleos
- Enlaces
- Entre átomos



+

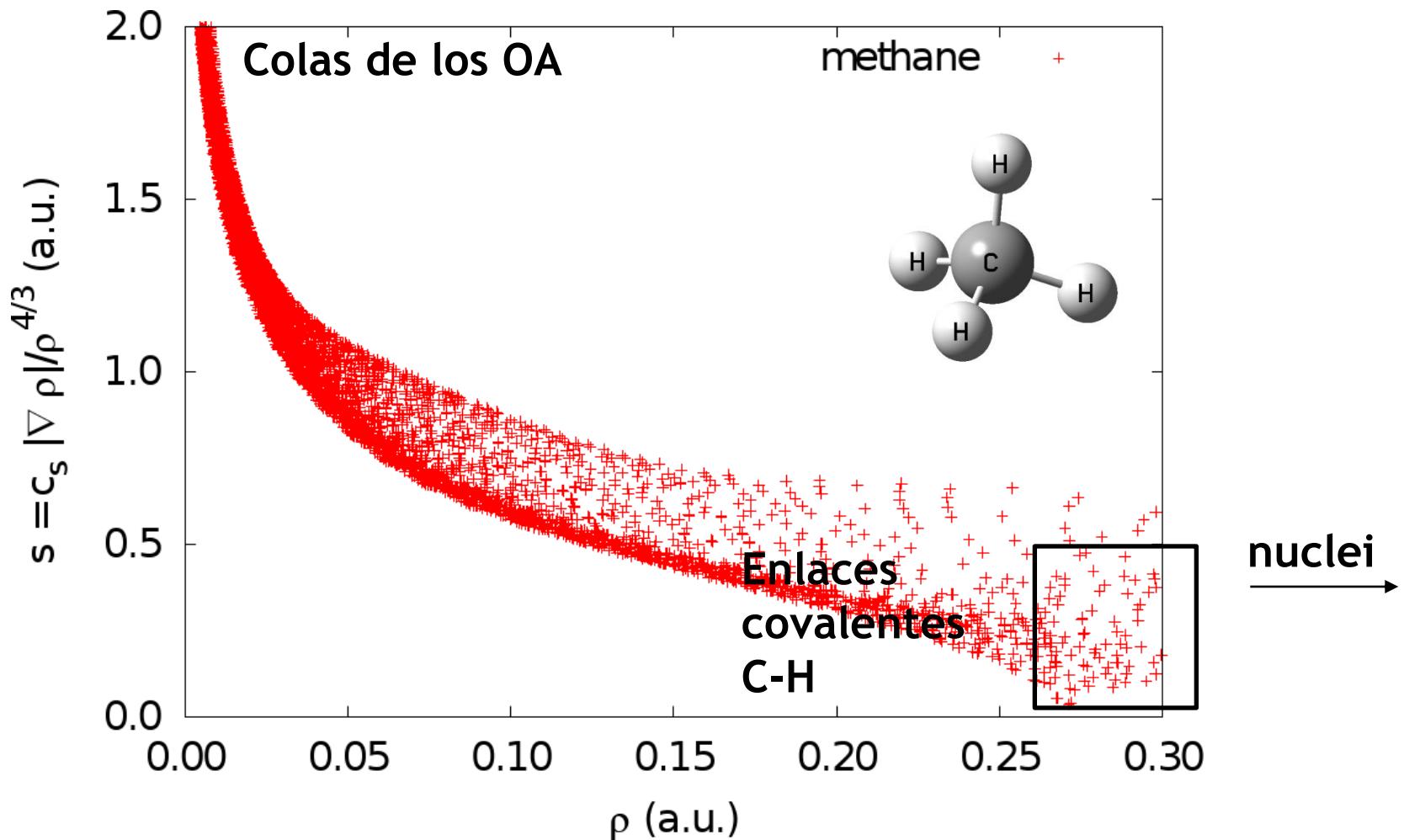
A grandes densidades

$s(r) \rightarrow$ valor positivo
para $\rho(r) \rightarrow 0$

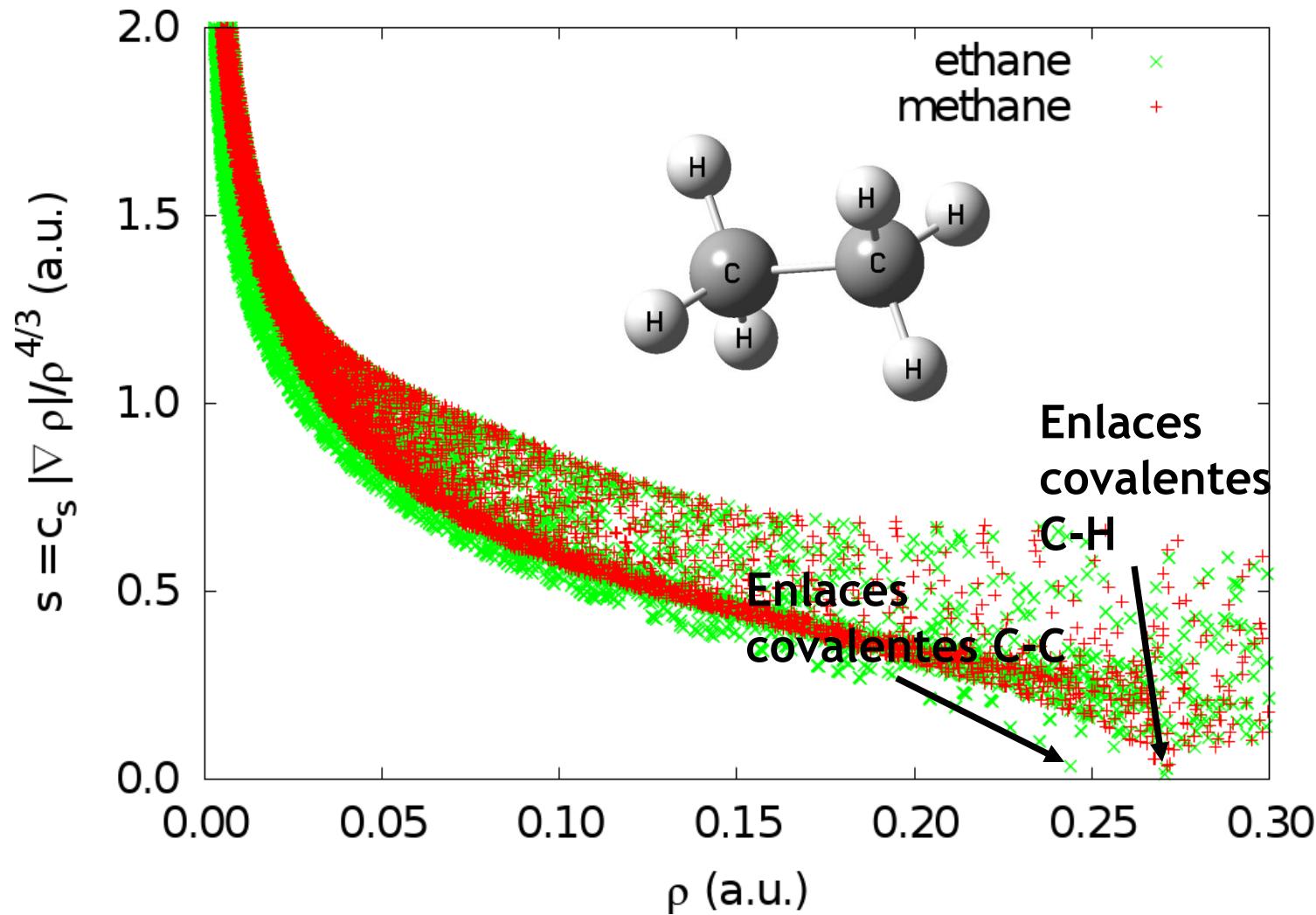


ANÁLISIS EN 3D: NCI

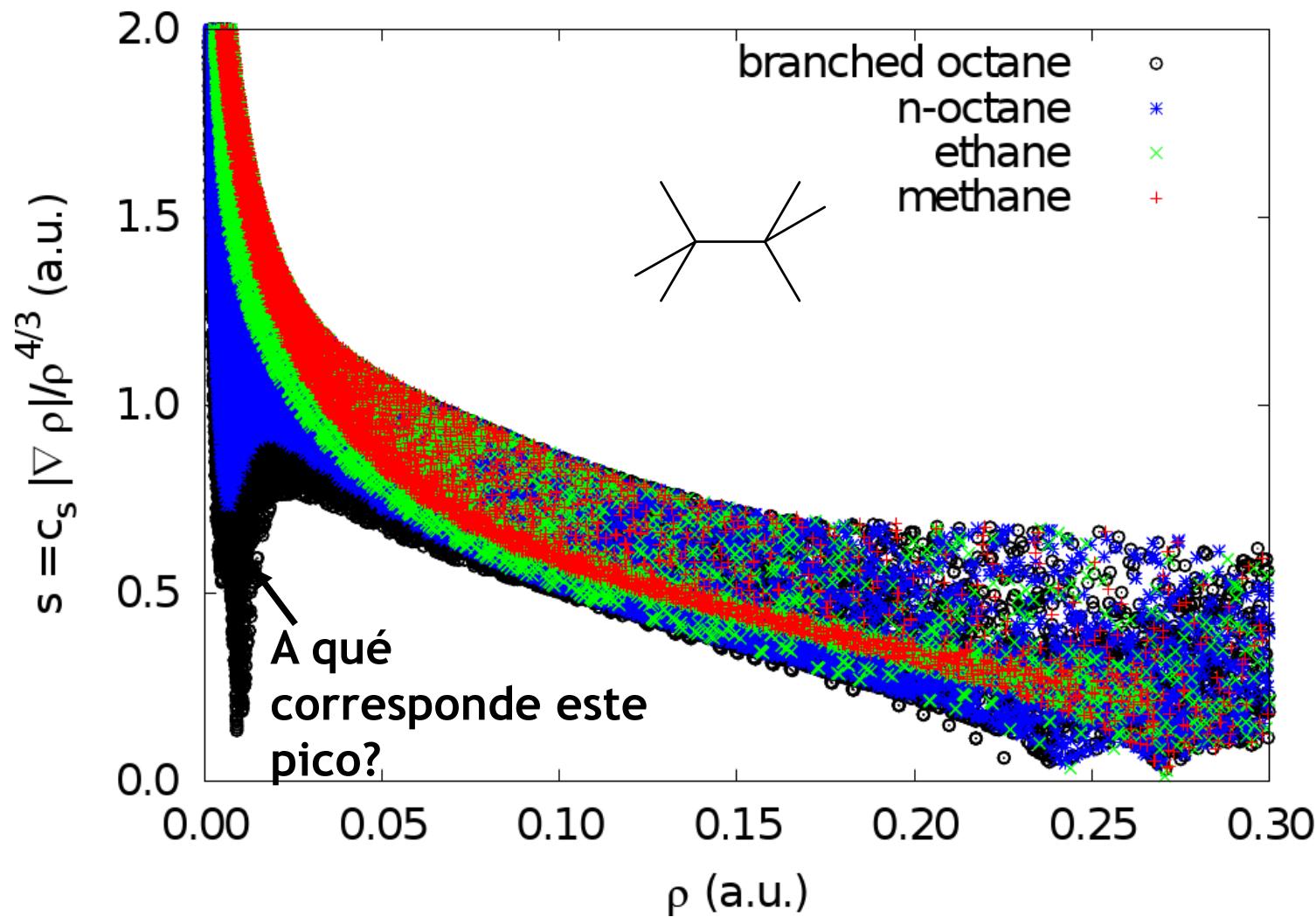
Representamos $s(\rho(r))$ en todos los puntos del espacio



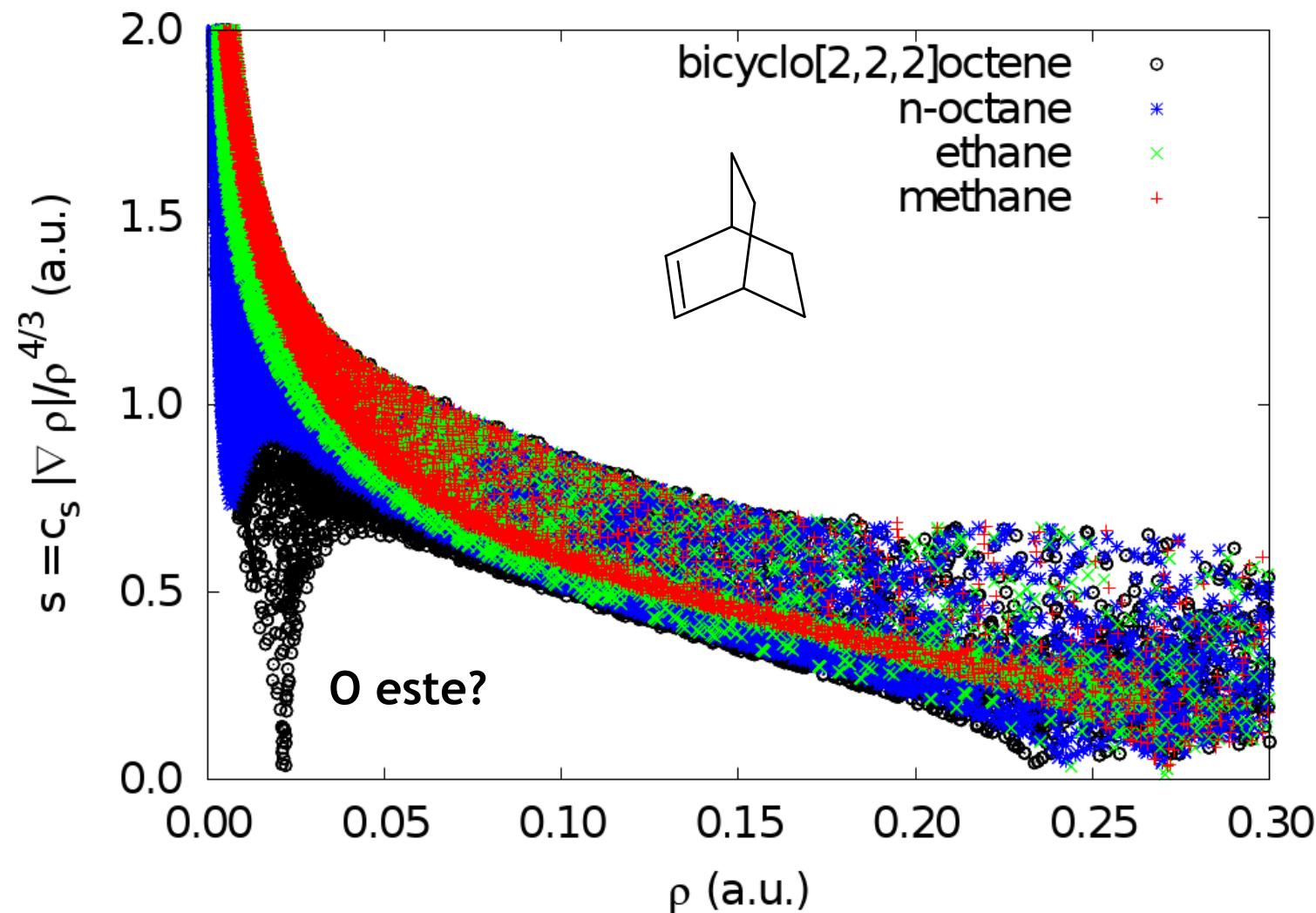
ANÁLISIS EN 3D: NCI



ANÁLISIS EN 3D: NCI



NON-COVALENT INTERACTIONS

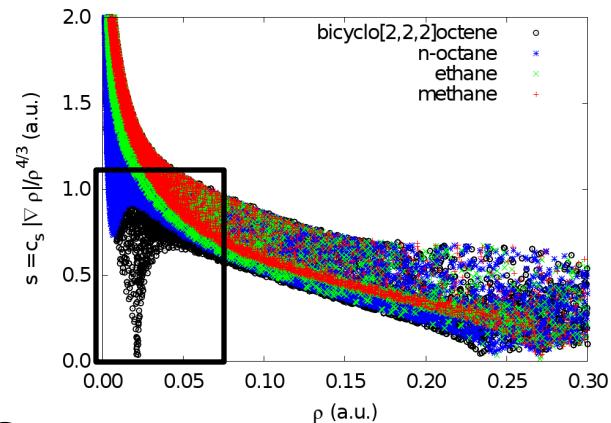


- Características de los picos:

- Baja densidad
- Bajo gradiente reducido

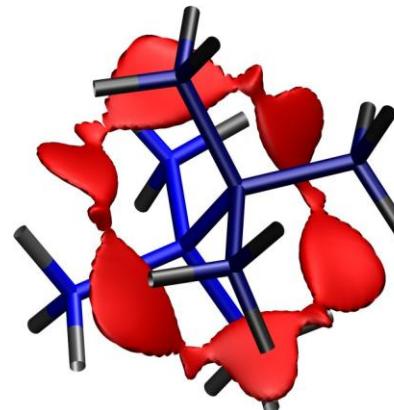
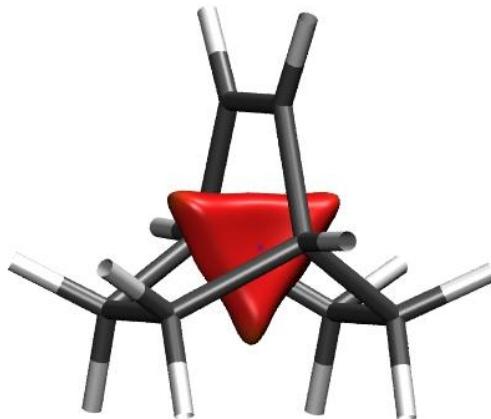
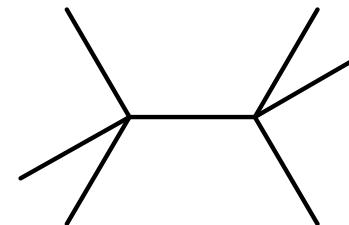
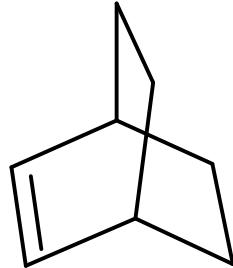
- Qué significado químico tienen?

Representamos los puntos de los picos en el espacio real correspondientes a los picos...

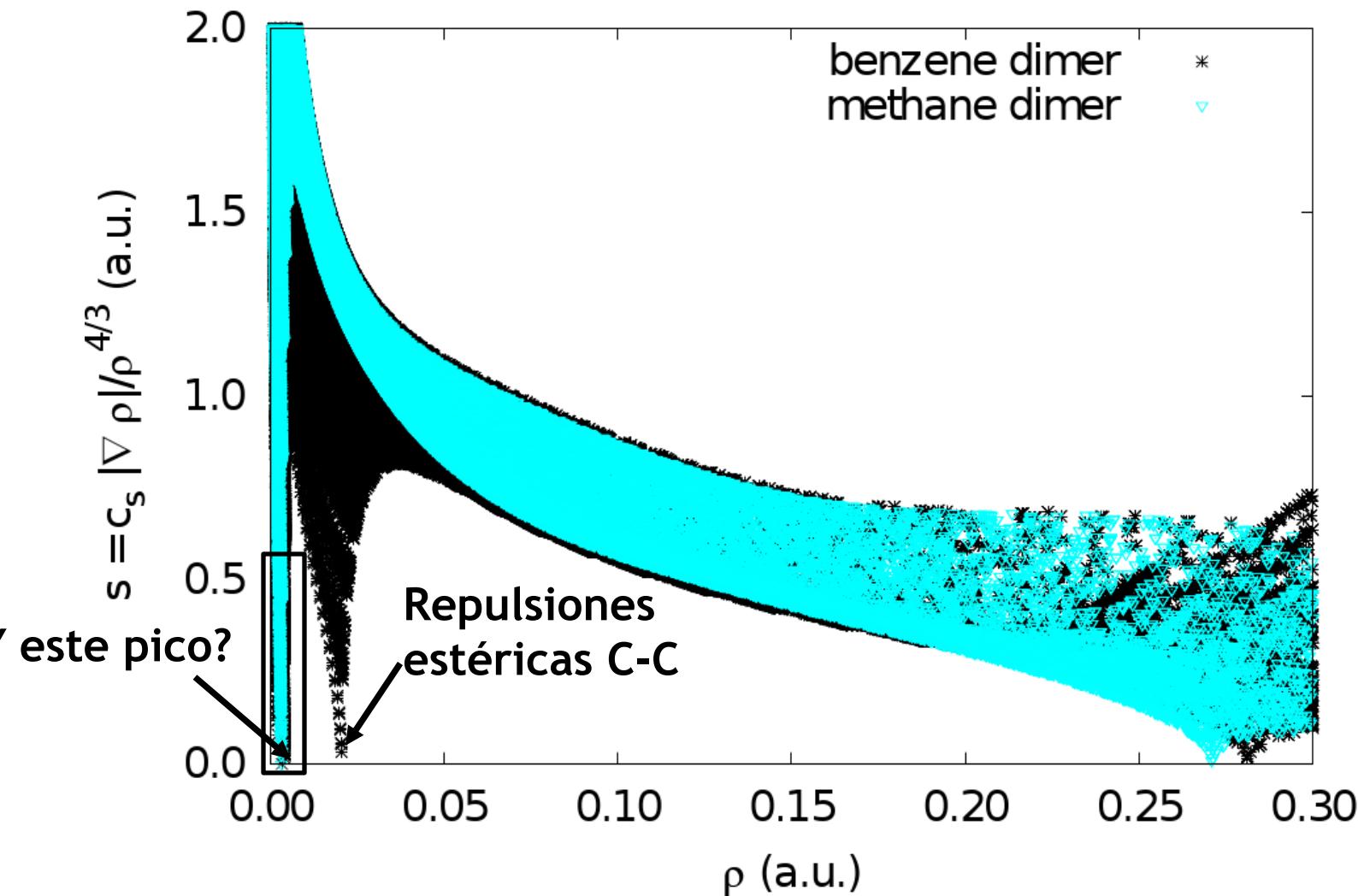


ANÁLISIS EN 3D: NCI

- Los puntos de los picos corresponden a las zonas de repulsión estérica

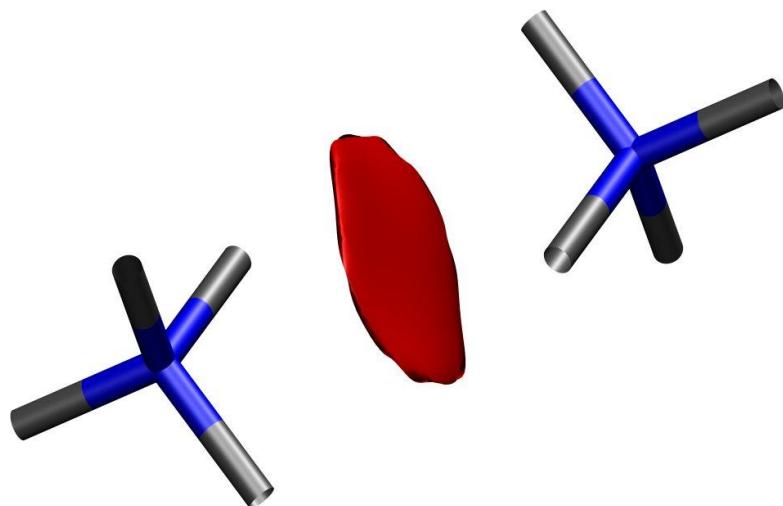


ANÁLISIS EN 3D: NCI

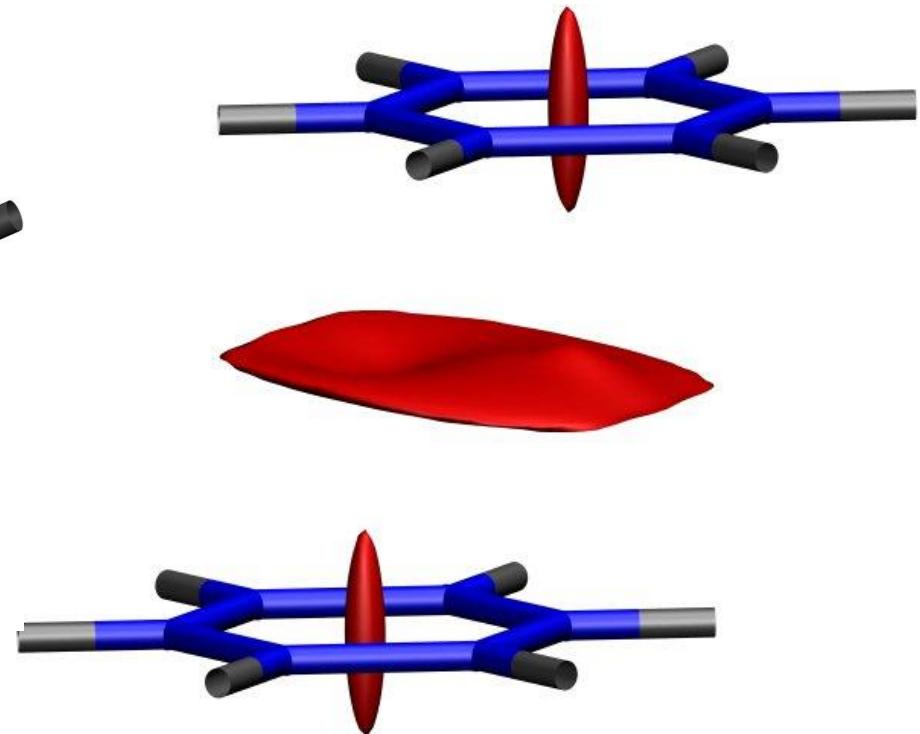


ANÁLISIS EN 3D: NCI

- Van der Waals

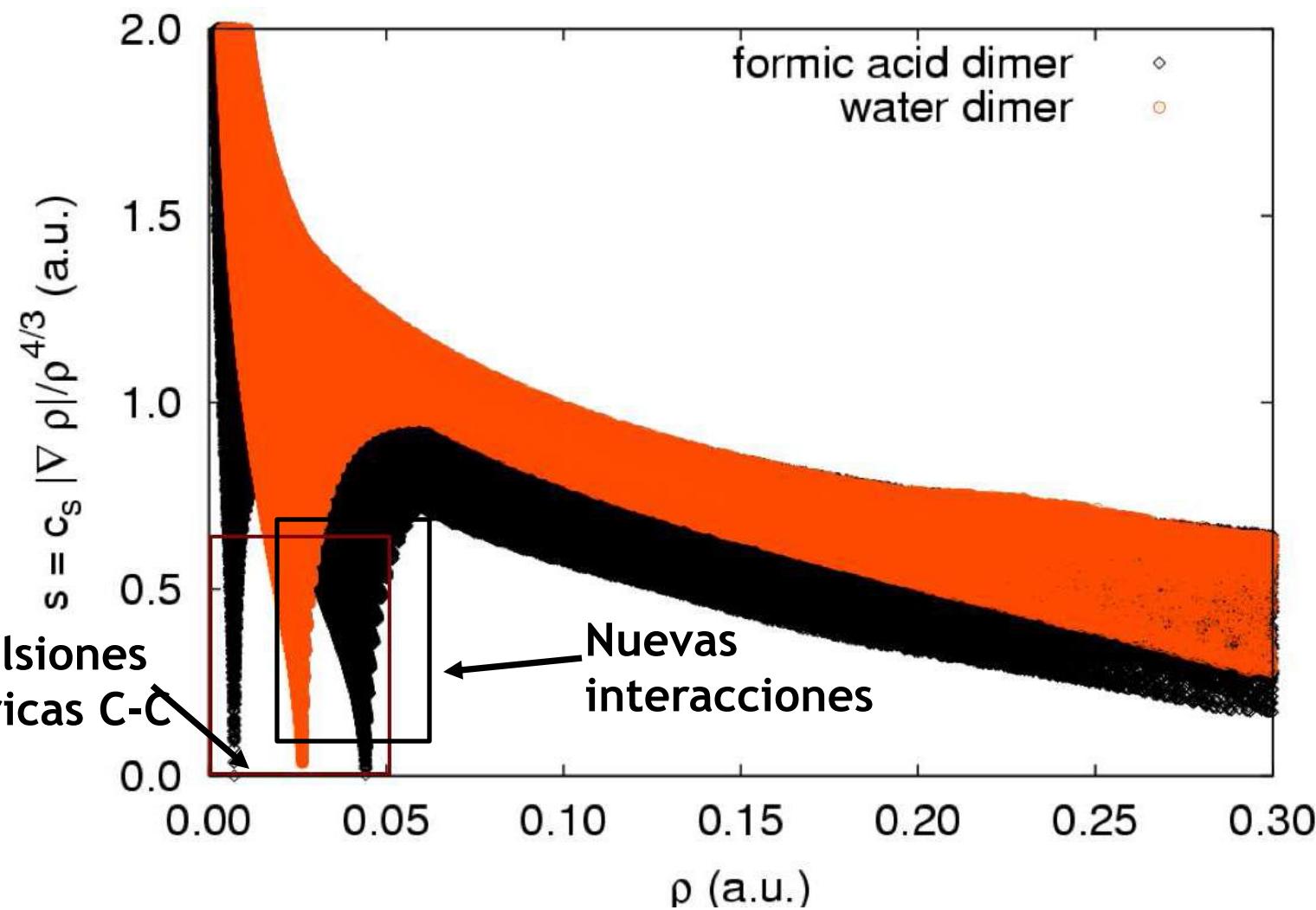


Dímero de metano



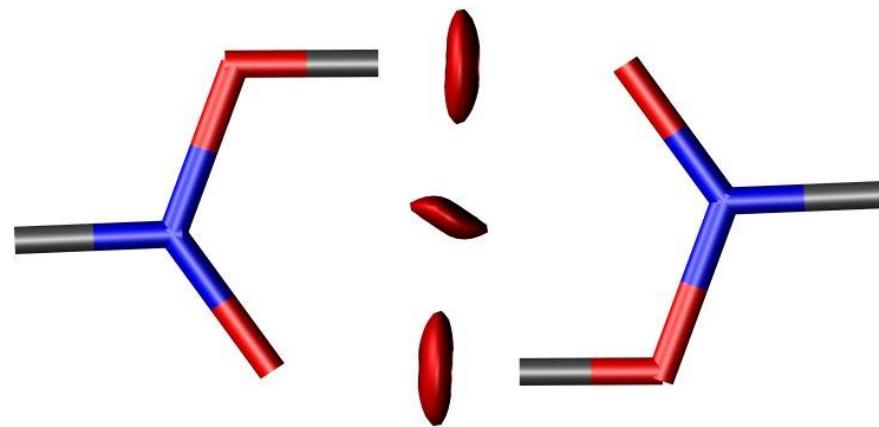
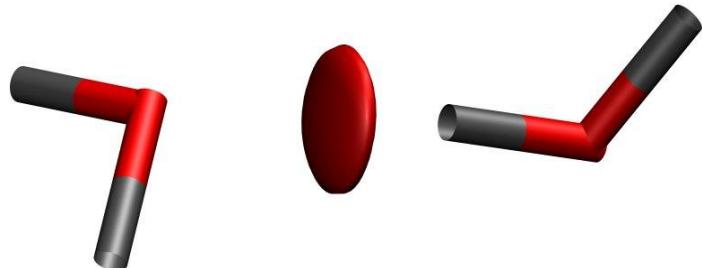
Dímero de benceno

ANÁLISIS EN 3D: NCI



ANÁLISIS EN 3D: NCI

- Puentes de hidrógeno



ANÁLISIS EN 3D: NCI

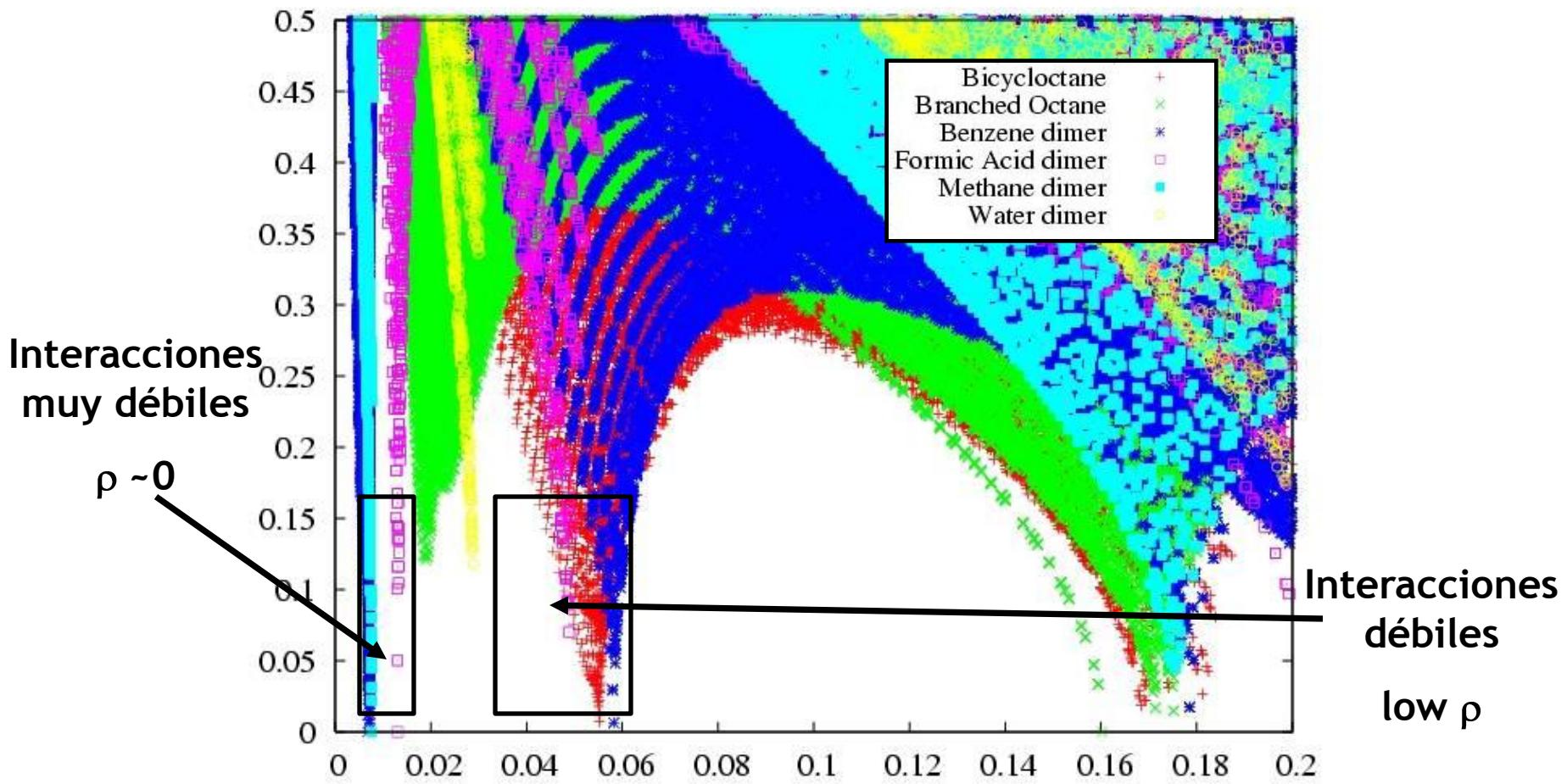
- Hemos sido capaces de “ver” distintos tipos de INTERACCIONES DÉBILES:
 - Enlazantes: puentes de hidrógeno
 - No enlazantes: van der Waals
 - Anti-enlazantes: repulsiones estéricas

GRADIENTE REDUCIDO A BAJA DENSIDAD= INDICE DE INTERACCIONES NO COVALENTES (NCI)

PERO PODEMOS DIFERENCIAR UNAS DE OTRAS en acuerdo con la intuición química?

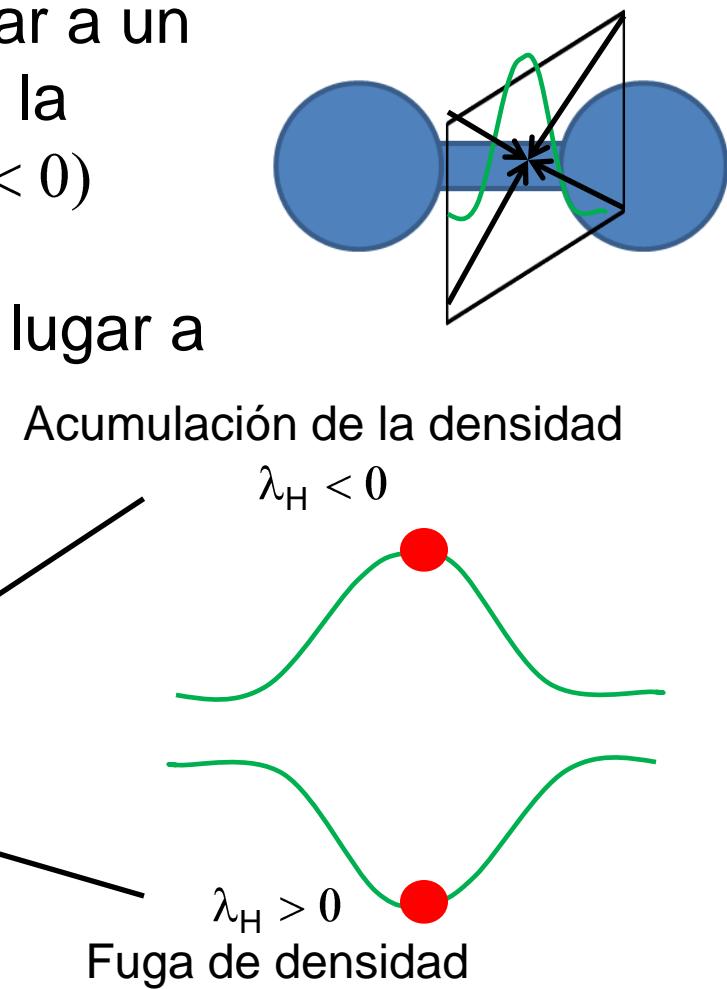
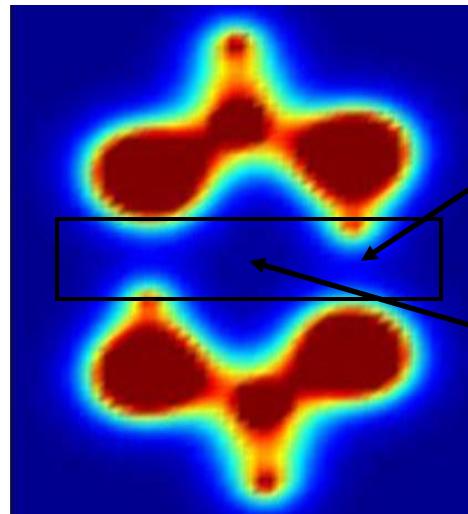
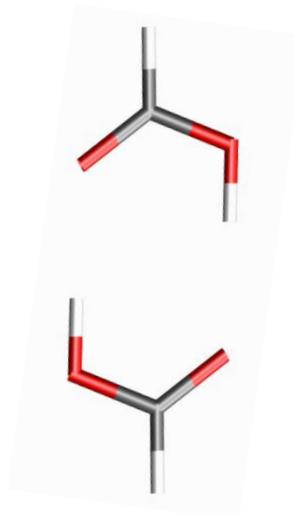
ANÁLISIS EN 3D: NCI

LA DENSIDAD está relacionada con la fortaleza de la interacción

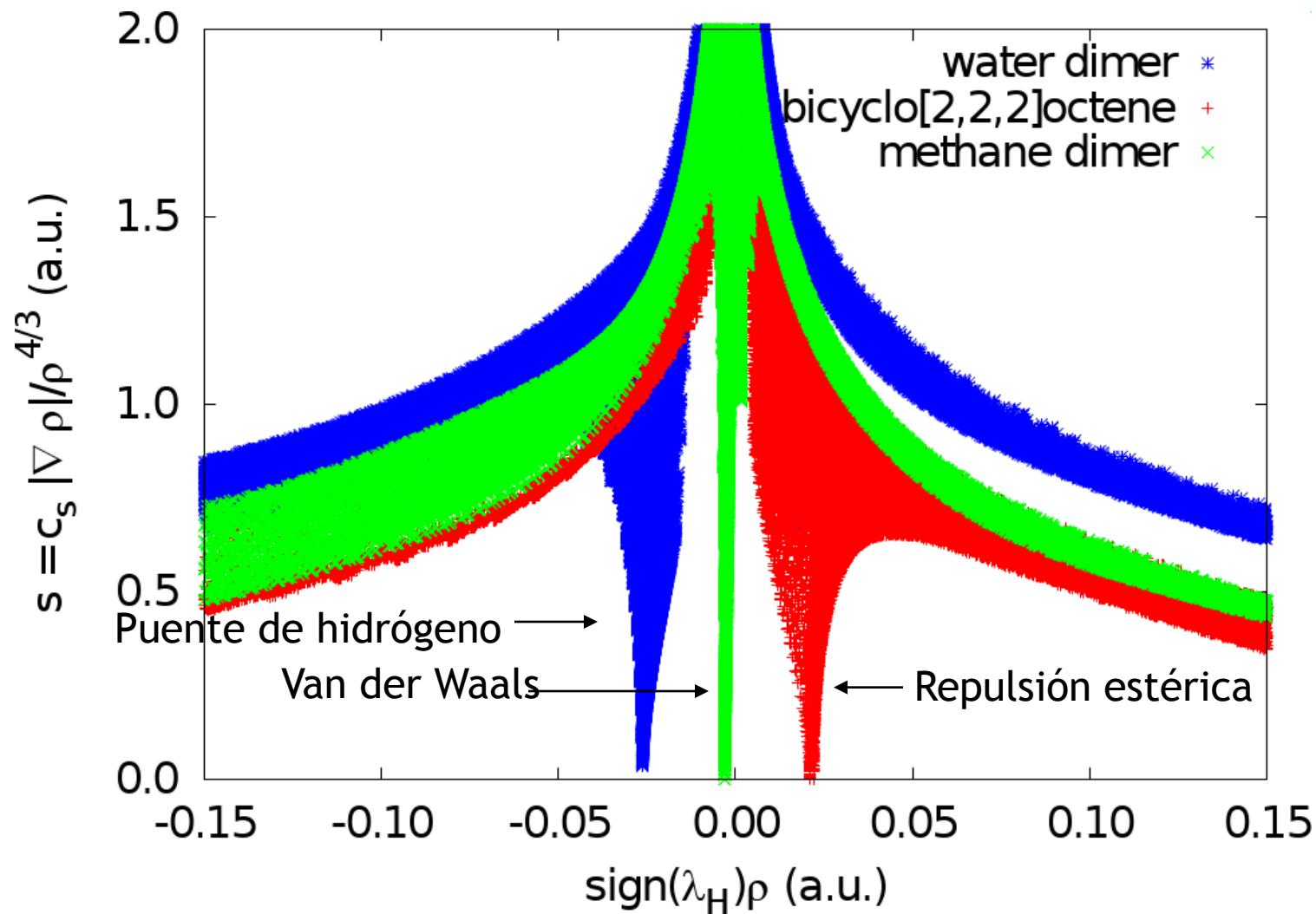


ANÁLISIS EN 3D: NCI

- Las interacciones enlazantes dan lugar a un máximo entre los átomos a lo largo de la separatrix (acumulación de carga: $\lambda_H < 0$)
- Interacciones desestabilizadoras dan lugar a depleción de carga ($\lambda_H > 0$)

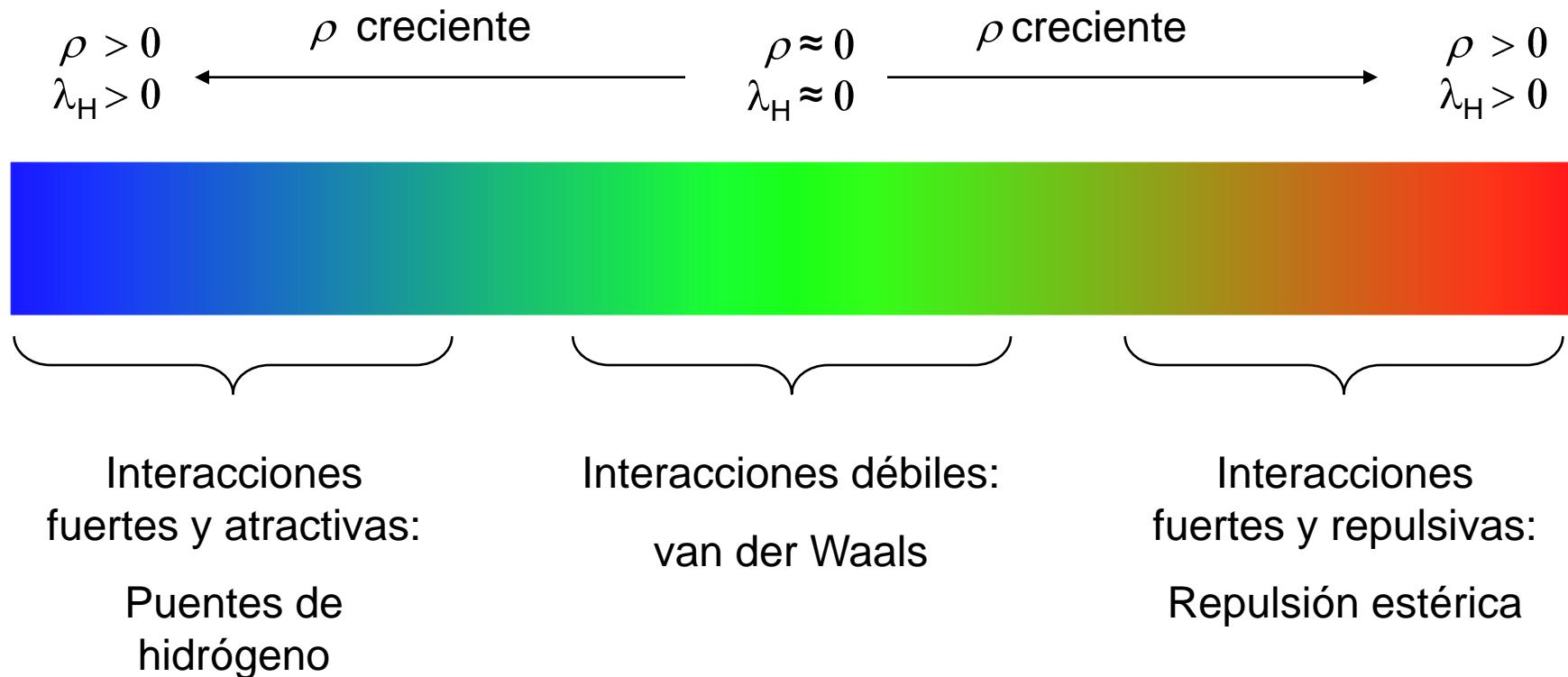


ANÁLISIS EN 3D: NCI

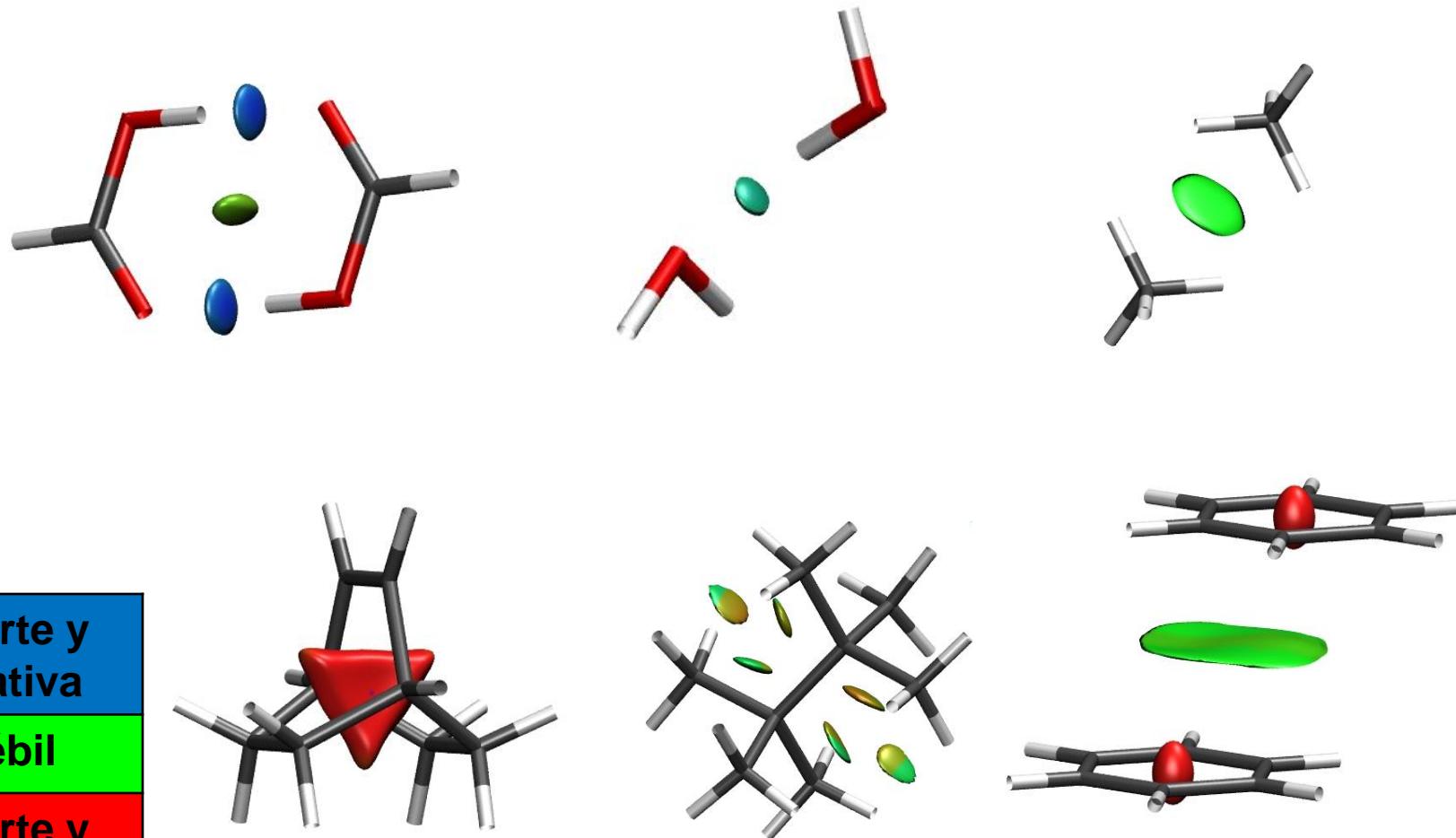


ANÁLISIS EN 3D: NCI

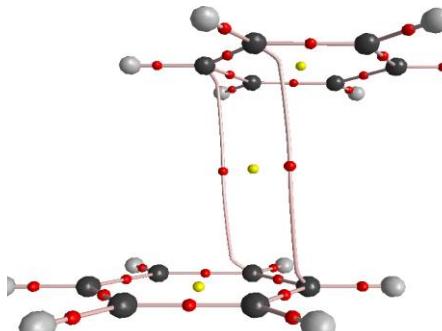
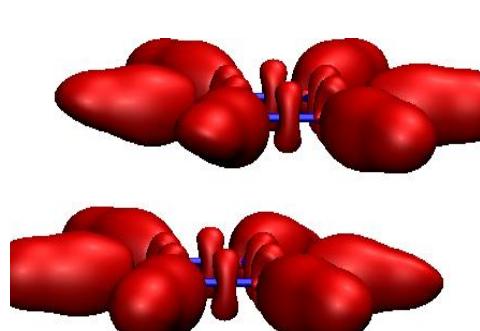
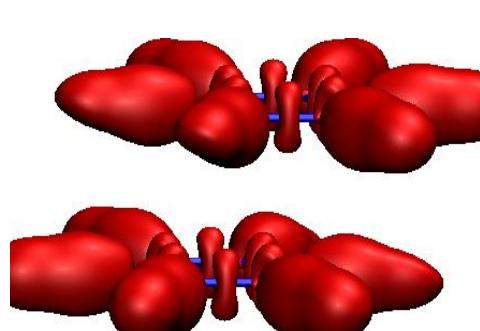
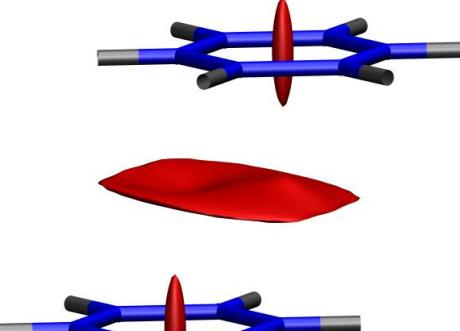
Representamos isosuperficies del gradiente en el espacio real y las coloreamos en términos del signo(λ_H) x ρ



ANÁLISIS EN 3D: NCI



ANÁLISIS EN 3D: NCI

Función	Densidad	ELF	-NCI
Máximo en	Núcleos	Pares electrónicos	Regiones interatómicas
Partición en	Átomos	Pares de Lewis	Interacciones débiles
Ejemplo: Dímero de bencenos	  <p style="text-align: center;">ELF = 0.9</p>		 <p style="text-align: center;">$s = 0.6,$ $\rho < 0.05$</p>

APLICACIONES

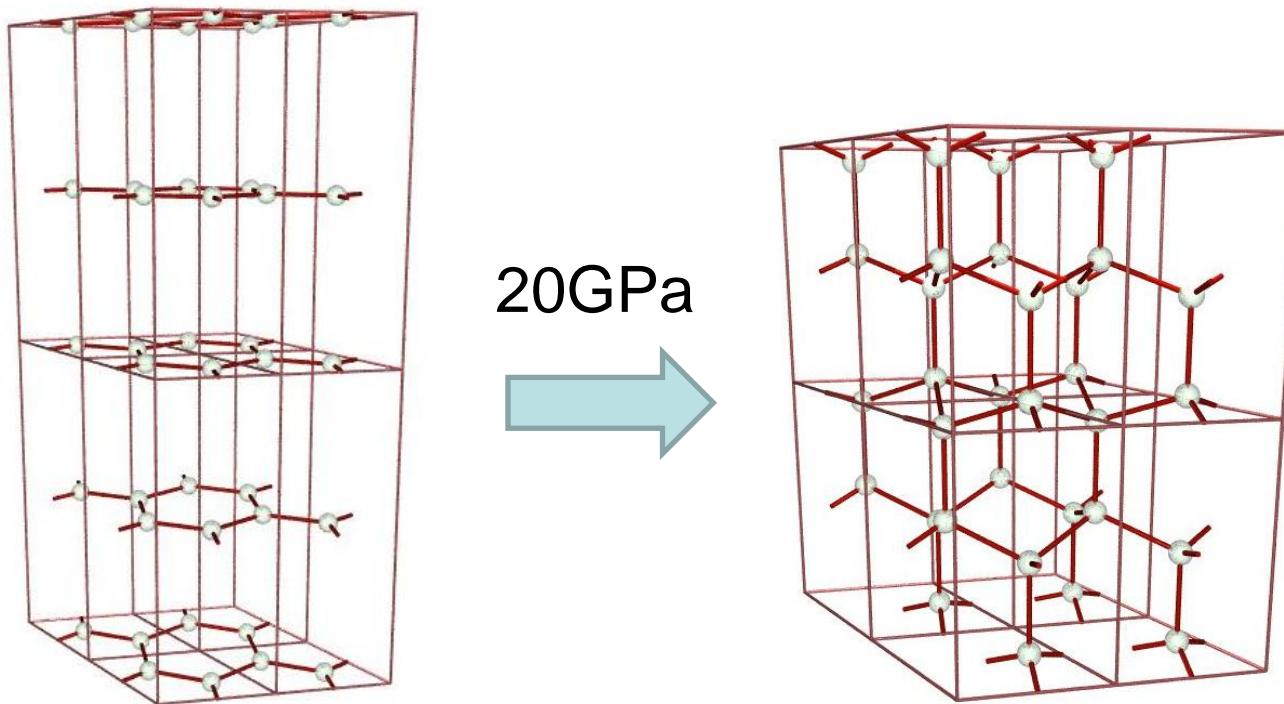
APLICACIONES:

1. Transición grafito → diamante
2. Grandes sistemas

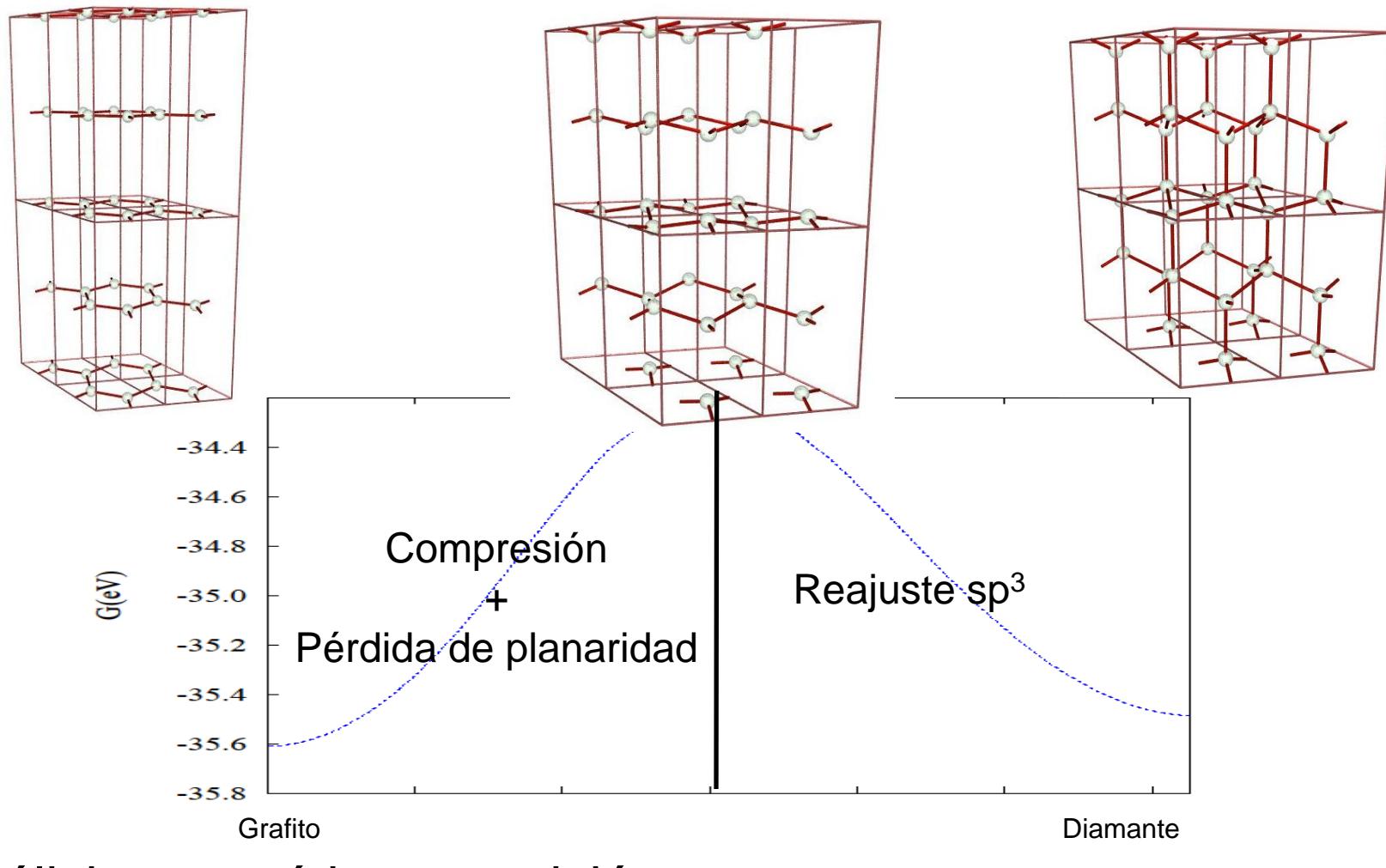
APLICACIONES: TRANSICIÓN GRAFITO→DIAMANTE

Transición bajo presión grafito-diamante

- Compresión a lo largo del eje c
- Cambio de coordinación 3 a 4 (hibridación de sp₂ a sp₃)



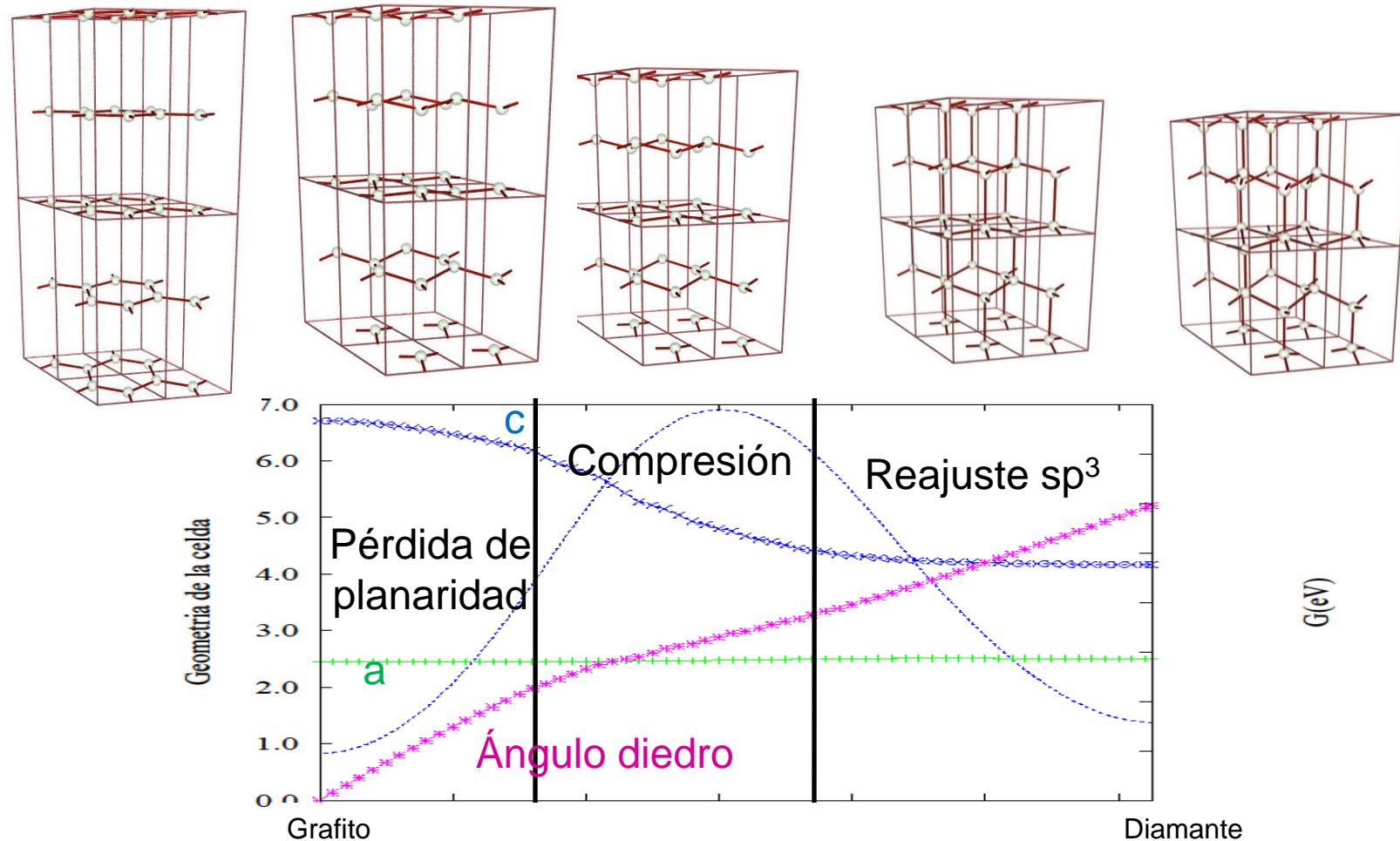
APLICACIONES: TRANSICIÓN GRAFITO→DIAMANTE



Análisis energético: transición en un paso

APLICACIONES: TRANSICIÓN GRAFITO→DIAMANTE

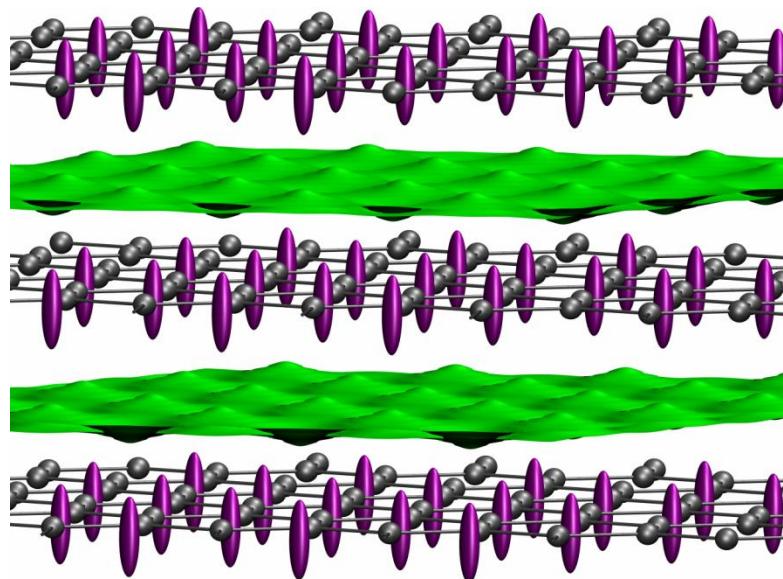
Geometría de la celda: Tres regiones de transición



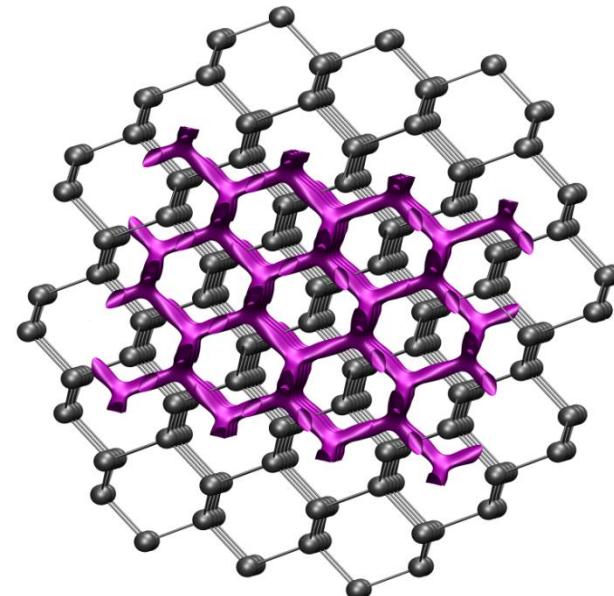
APLICACIONES: TRANSICIÓN GRAFITO→DIAMANTE

¿Cómo se relacionan los cambios energéticos y geométricos con el enlace químico?

Grafito



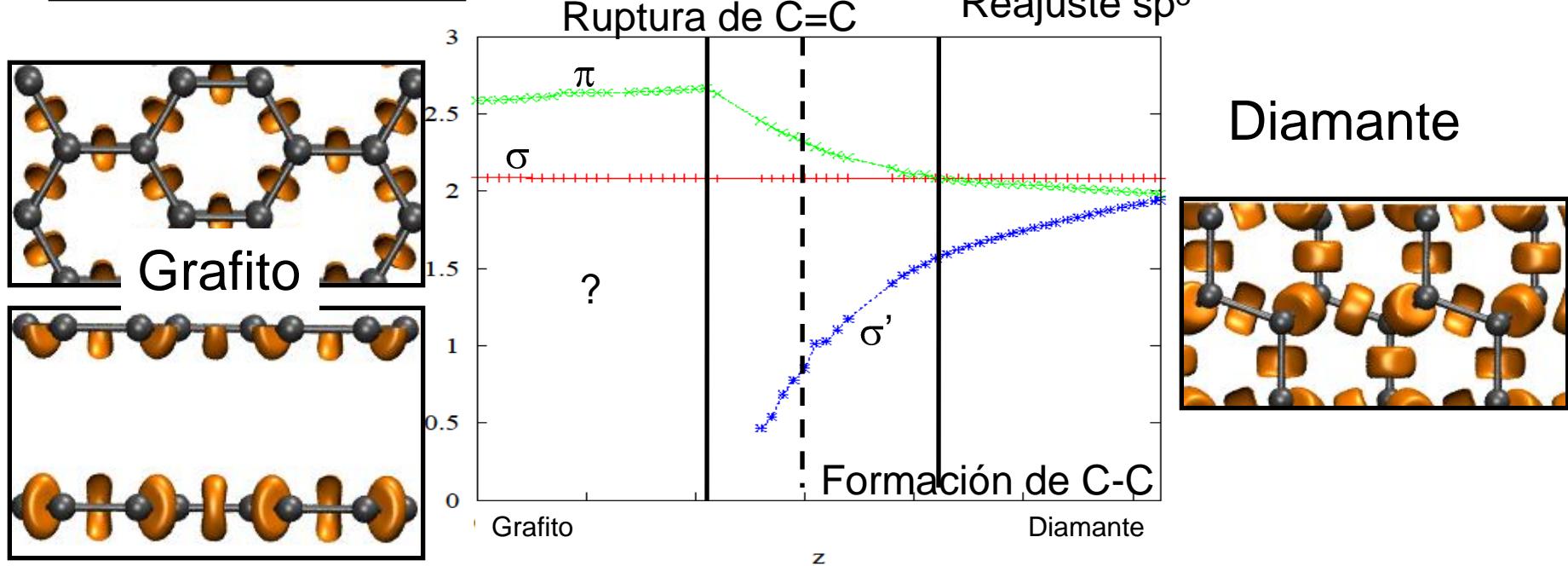
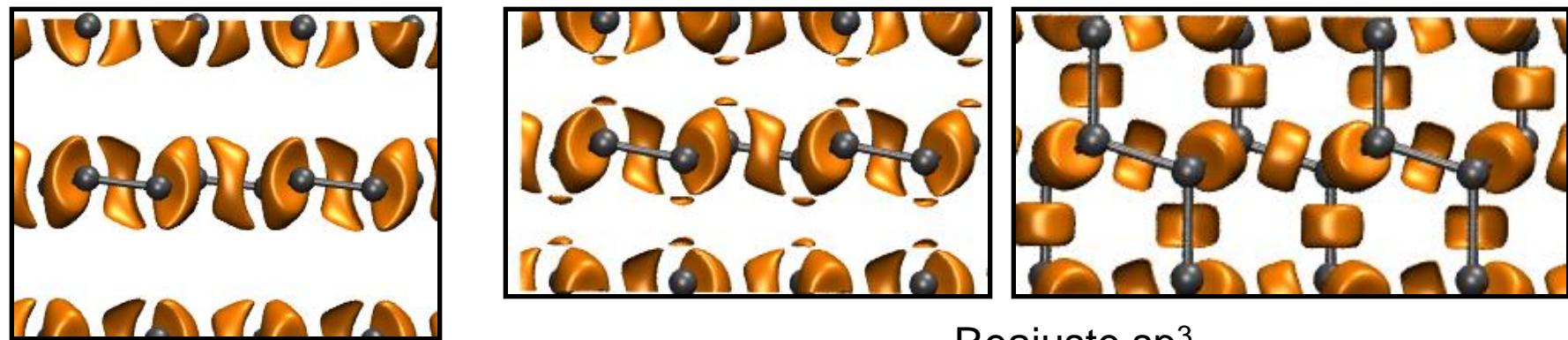
Diamante



Hay cambios en:

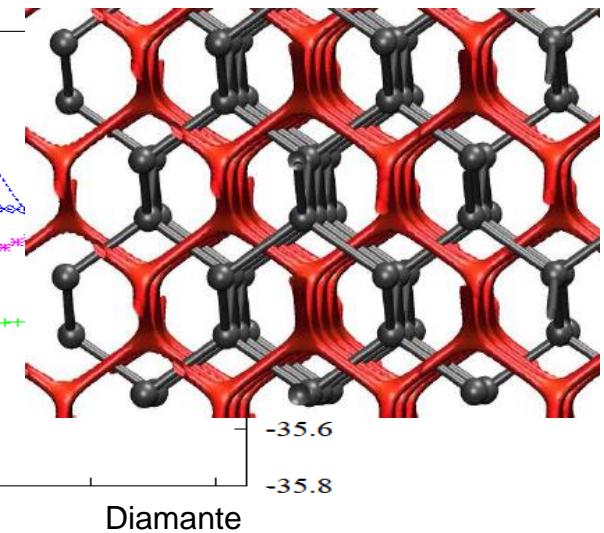
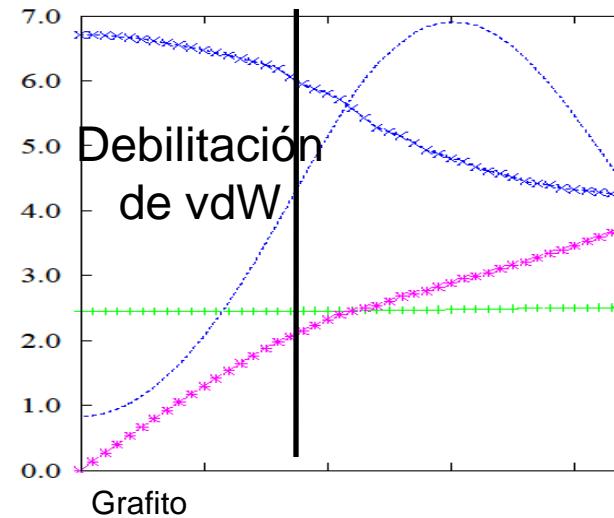
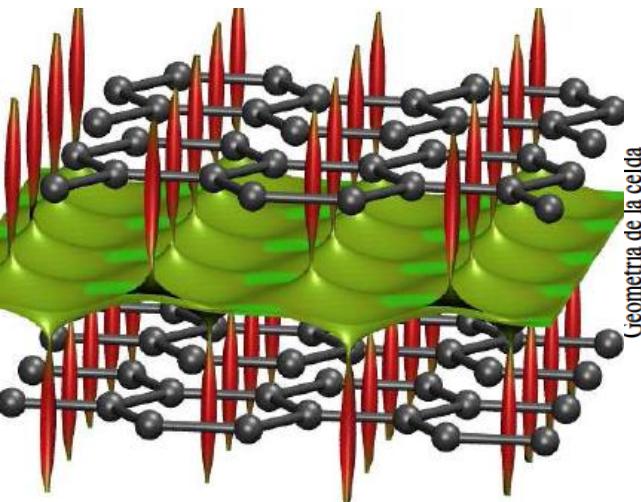
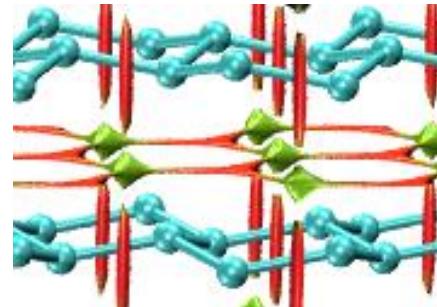
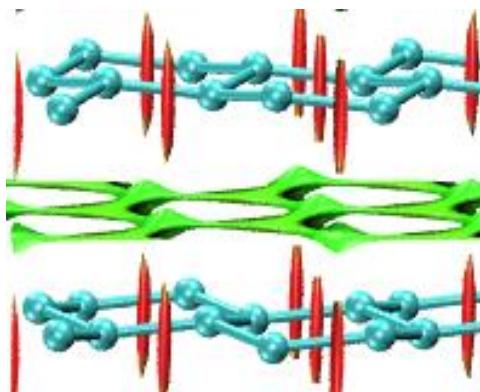
- Enlaces covalentes: ELF
- Enlaces débiles: NCI

APLICACIONES: TRANSICIÓN GRAFITO→DIAMANTE



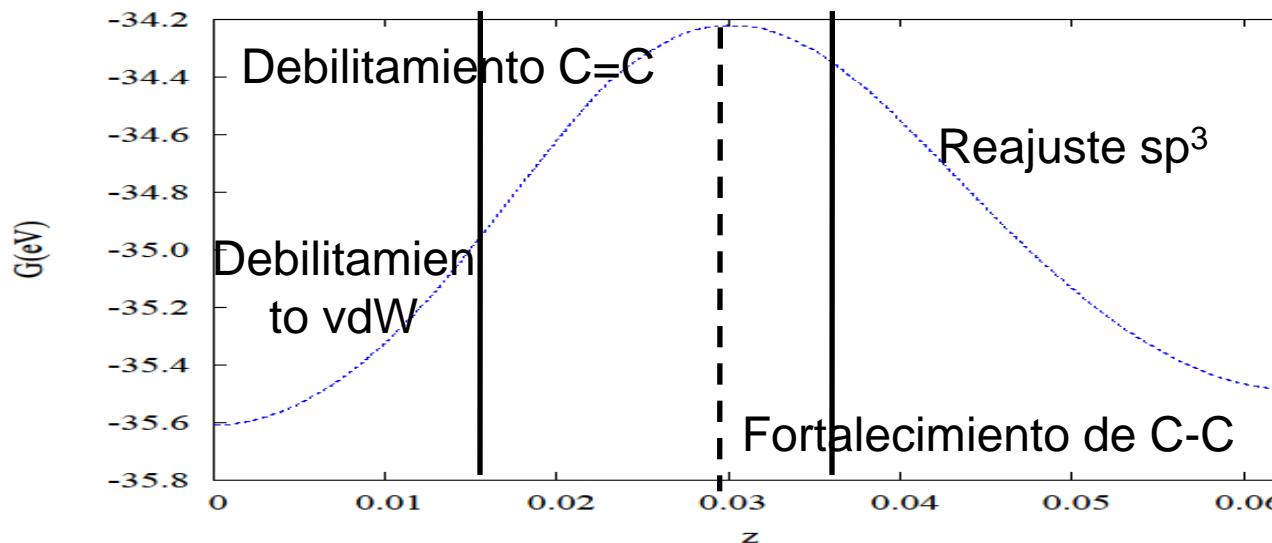
APLICACIONES: TRANSICIÓN GRAFITO→DIAMANTE

NCI



APLICACIONES: TRANSICIÓN GRAFITO→DIAMANTE

- ELF y NCI nos permiten comprender los cambios energéticos a lo largo de la transición
- La alta barrera de la transición grafito → diamante se debe a la asincronía entre la ruptura del enlace π y los enlaces de vdW con la formación del nuevo enlace σ
- La búsqueda de condiciones de transición que rebajen la barrera deben ir enfocados a sincronizar ambos procesos



APLICACIONES

APLICACIONES:

1. Transición grafito → diamante
2. Grandes sistemas

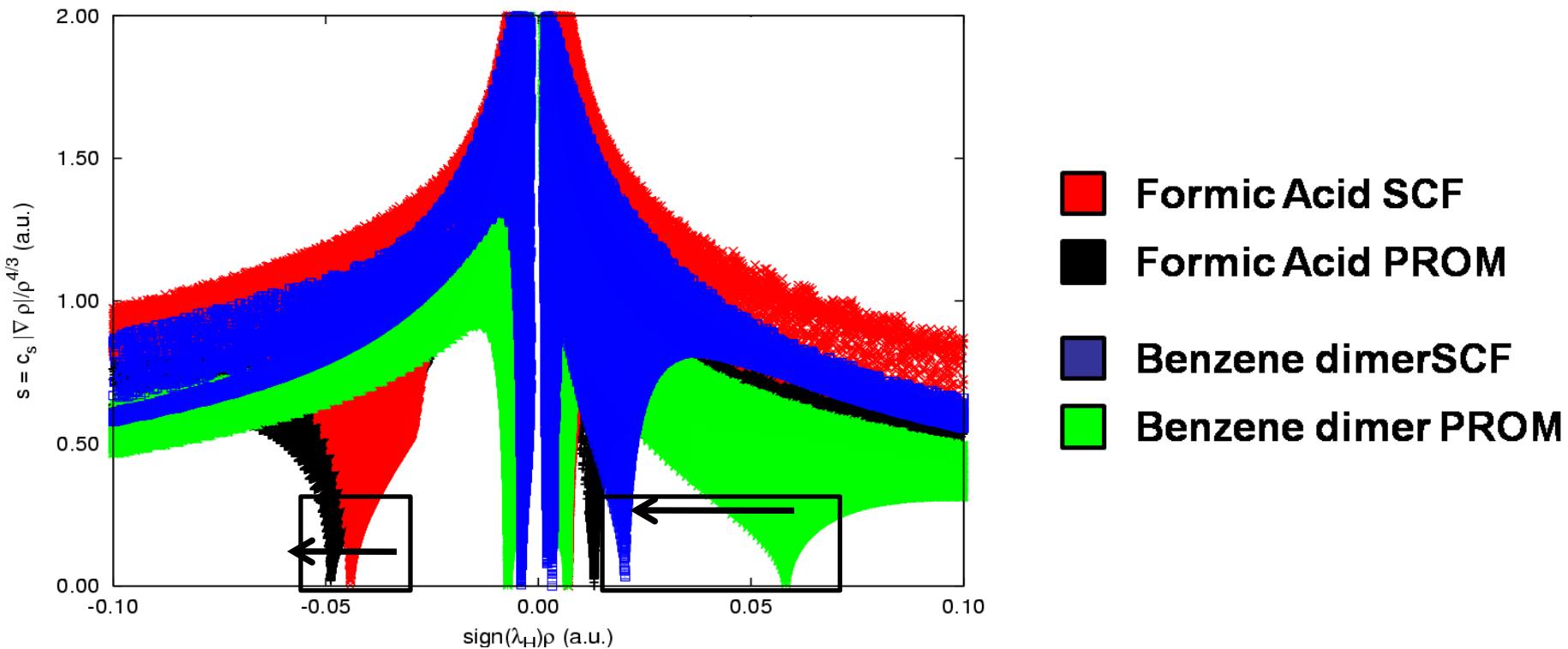
APLICACIONES: PROTEÍNAS Y DNA

- Una de las áreas de mayor interés en el estudio de interacciones débiles es el análisis de grandes sistemas
- PERO los cálculos SCF son extremadamente lentos

CÓMO SIMPLIFICARLO?

- Las características topológicas más relevantes de la densidad electrónica están contenidas en la suma de densidades atómicas (densidad promolecular)
- Se conserva la imagen de NCI bajo la aproximación promolecular?

APLICACIONES: PROTEÍNAS Y DNA



Los ciclos SCF relajan la estructura:

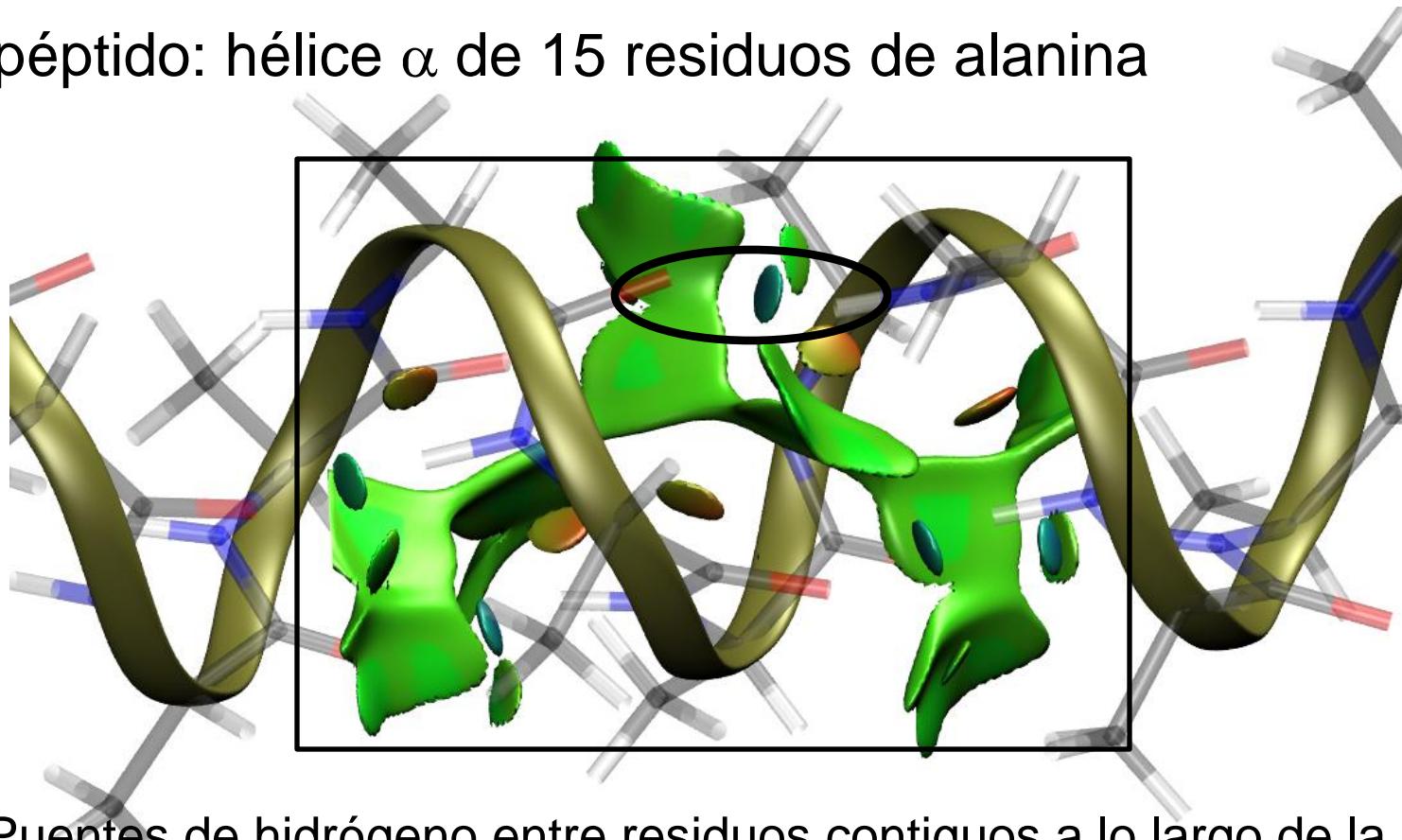
- Aumenta la densidad de los picos estables
- Disminuye la densidad de los picos inestables

El número de picos se mantiene

Adaptamos el código a las densidades promoleculares (input=geometría)

APLICACIONES: PROTEÍNAS Y DNA

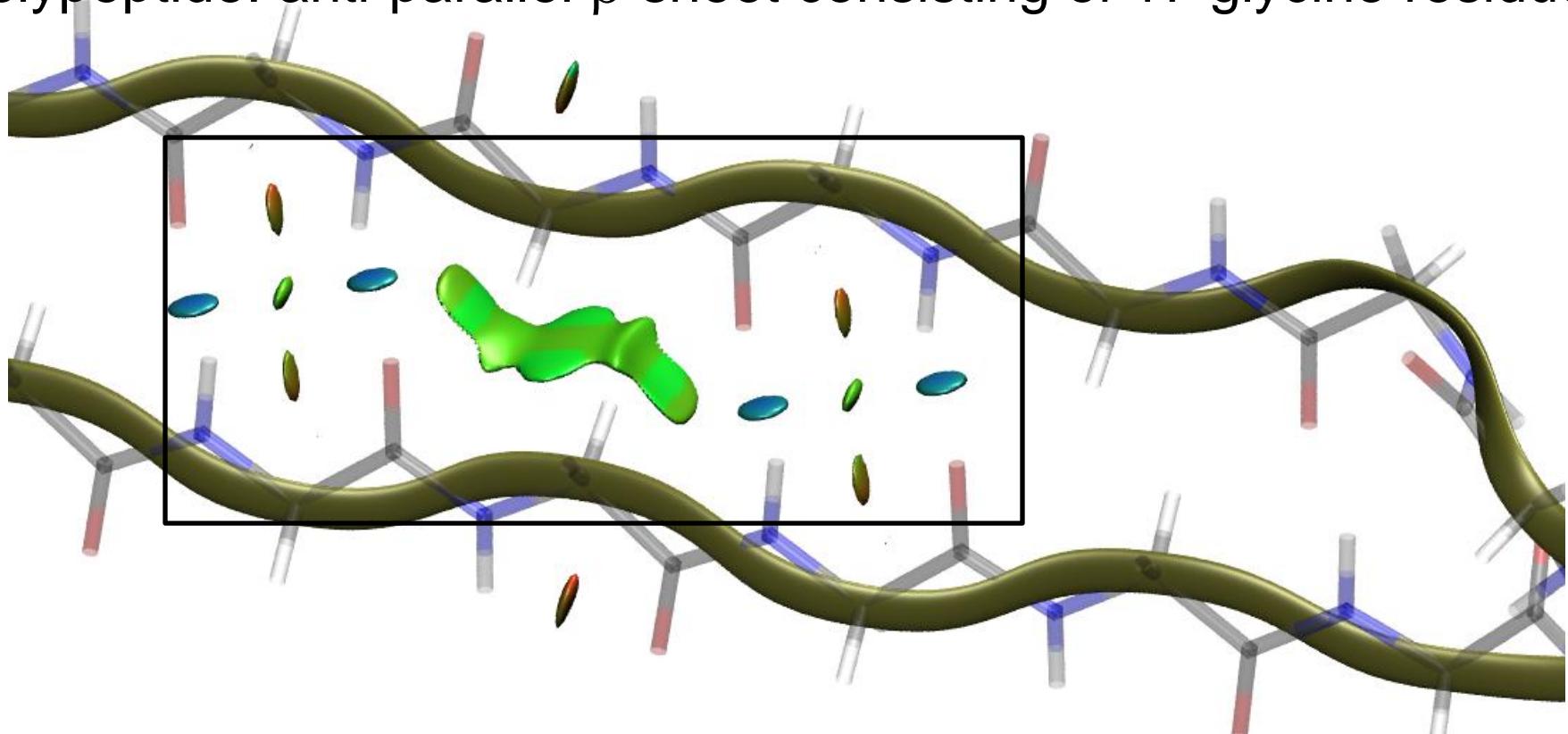
Polipéptido: hélice α de 15 residuos de alanina



- Puentes de hidrógeno entre residuos contiguos a lo largo de la hélice
- Gran región de interacciones de van der Waals dentro de la hélice y entre los grupos metilos de las cadenas laterales

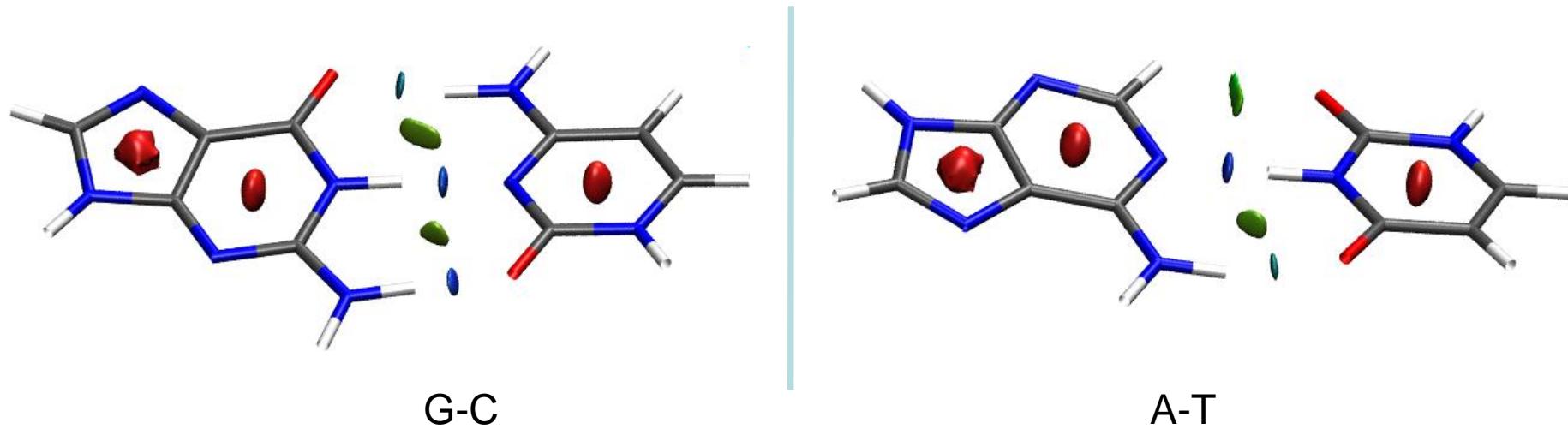
APLICACIONES: PROTEÍNAS Y DNA

polypeptide: anti-parallel β -sheet consisting of 17 glycine residues



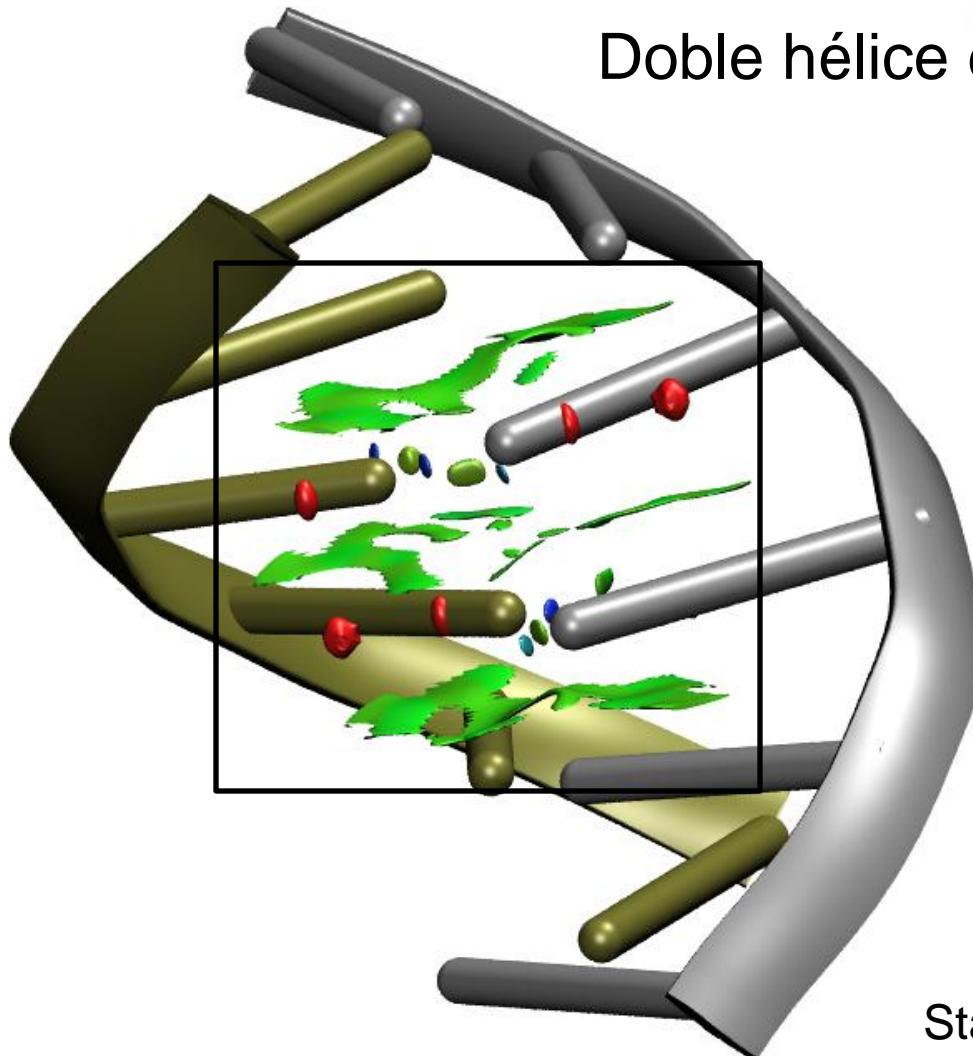
- Puentes de hidrógeno entre los grupos C=O y N-H de cadenas paralelas
- Interacciones de van der Waals principalmente entre los grupos CH₂ de las glicinas

APLICACIONES: PROTEÍNAS Y DNA

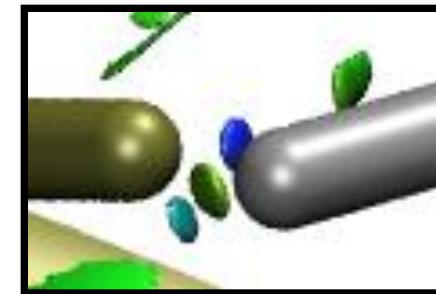


- Puentes de hidrógeno entre N-H y O-H
- Van der Waals entre C-H
- Tensiones estéricas en los ciclos, mayores en el ciclopentano

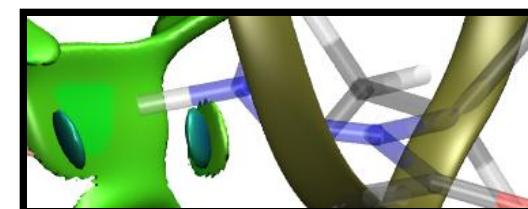
APLICACIONES: PROTEÍNAS Y DNA



Doble hélice de DNA formada por seis pares
TGTGTG



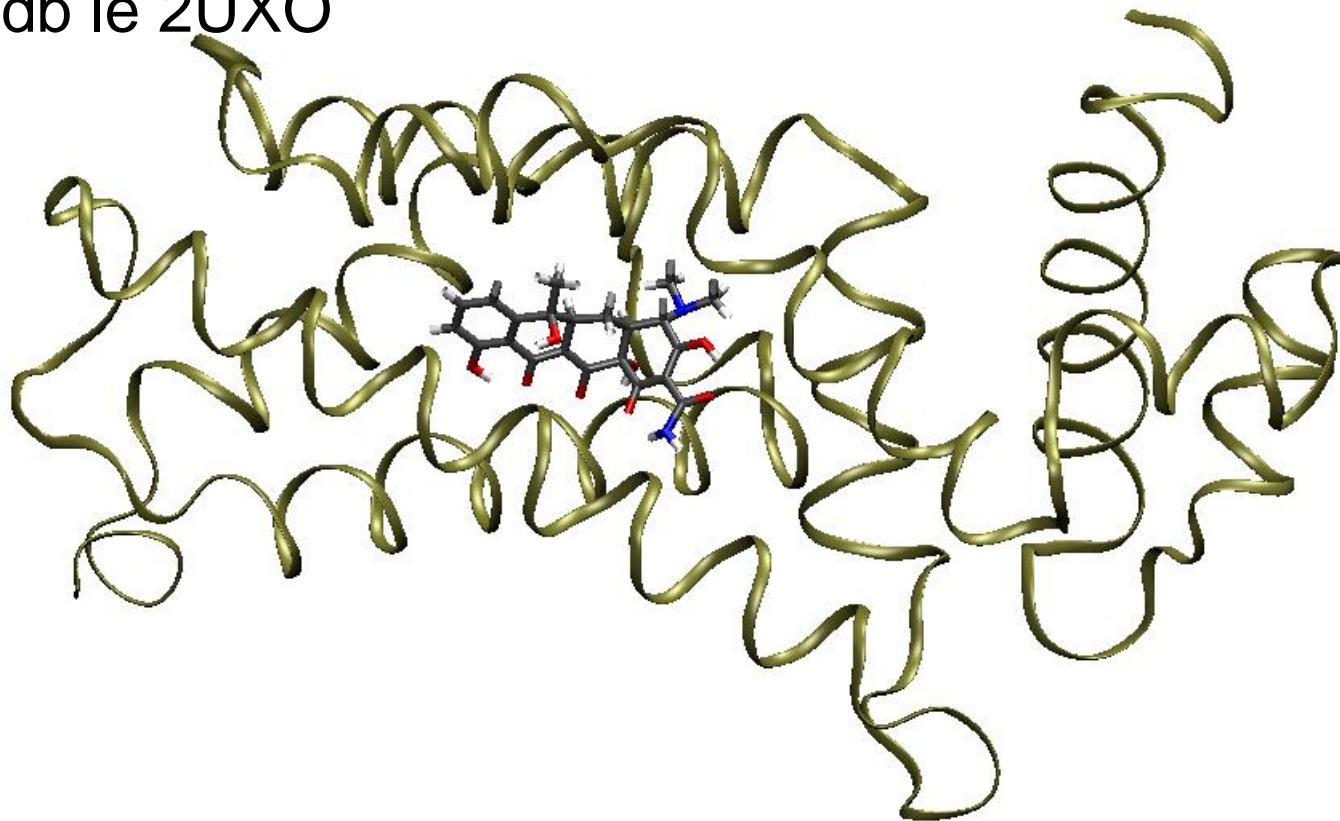
Puentes de hidrógeno más fuertes
que entre aminoácidos (en acuerdo
con la literatura)



Stacking entre escalones de bases

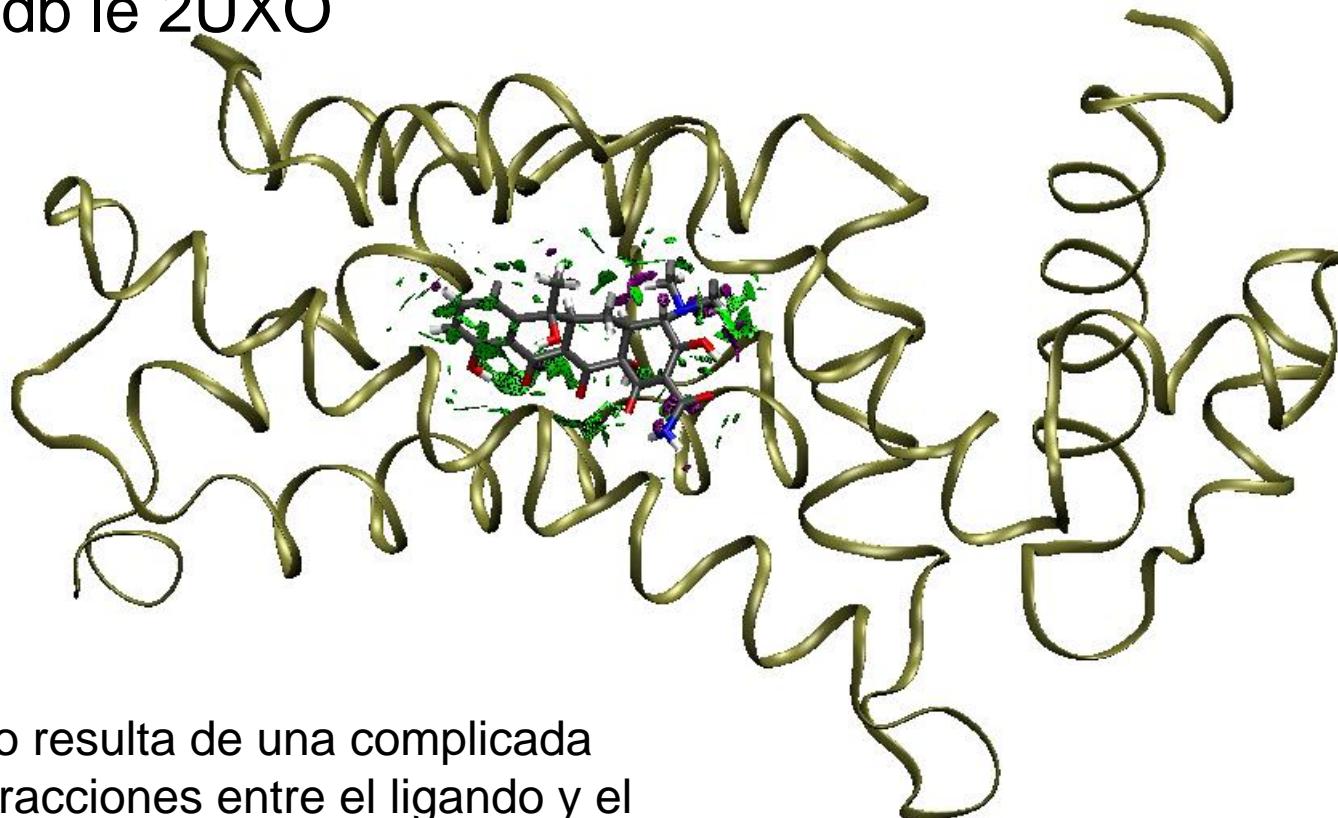
APLICACIONES: PROTEÍNAS Y DNA

Proteína reguladora en bacterias de la familia tetR con su inhibidor, pdb le 2UXO



APLICACIONES: PROTEÍNAS Y DNA

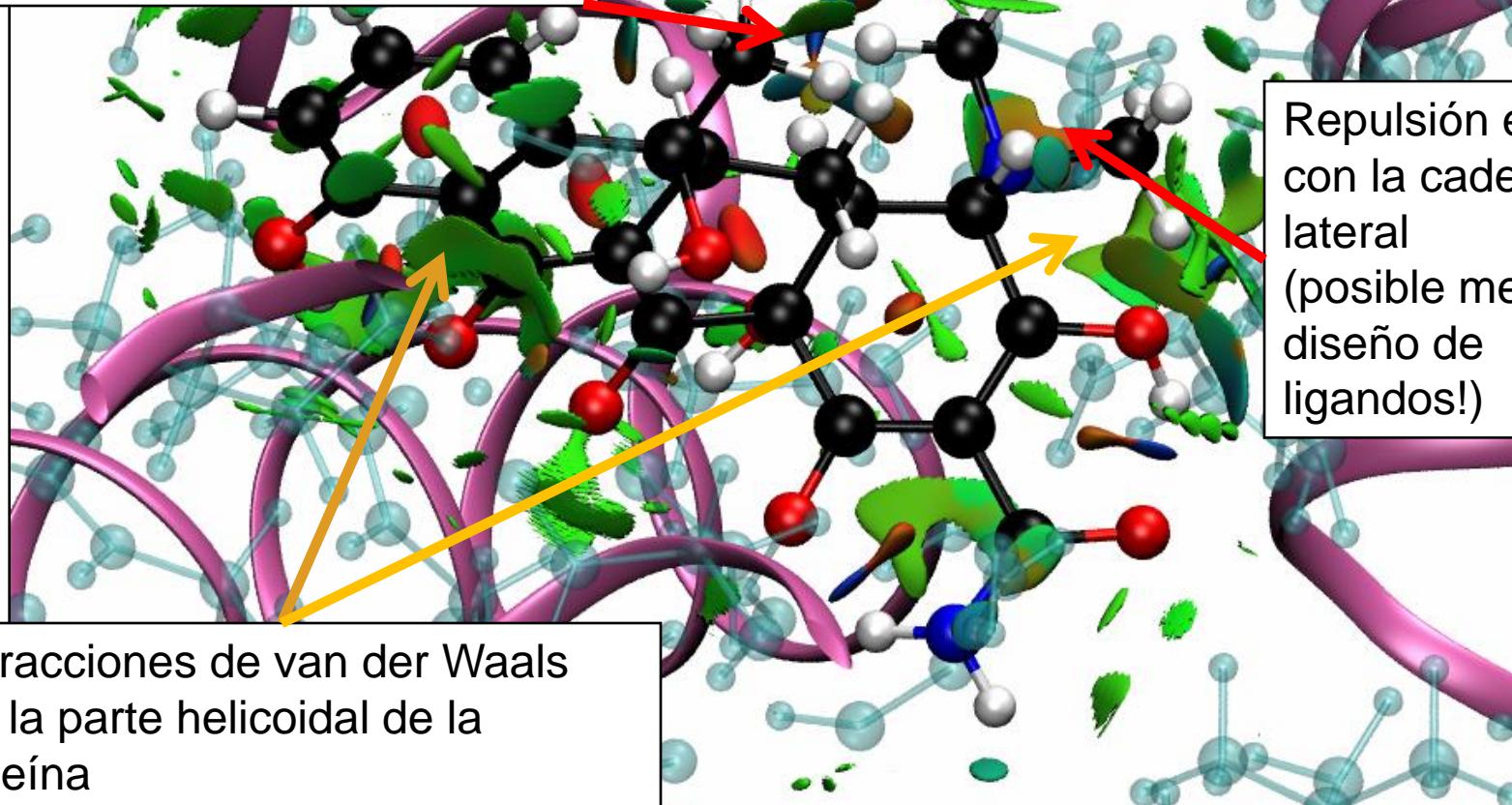
Proteína reguladora en bacterias de la familia tetR con su inhibidor, pdb le 2UXO



El complejo resulta de una complicada red de interacciones entre el ligando y el centro activo

APLICACIONES: PROTEÍNAS Y DNA

Puentes de hidrógeno entre los metilos del ligando y las cadenas laterales



Repulsión estérica
con la cadena
lateral
(posible mejora en
diseño de
ligandos!)

Interacciones de van der Waals
con la parte helicoidal de la
proteína

APLICACIONES: PROTEÍNAS Y DNA

- Generalmente se asume que las interacciones proteína-ligando se deben al contacto específico entre dos átomos
- Esta afirmación es correcta en el caso de los puentes de hidrógeno, que son direccionales y específicos
- Las interacciones de van der Waals y las repulsiones estéricas involucran mayor número de átomos, extendiéndose por mayores regiones del espacio
- El ligando encaja en la geometría del centro activo, y su estabilización resulta de la suma de muchas contribuciones débiles, que deberían tenerse en cuenta a la hora de diseñar un ligando para un centro activo dado.

COMPUTACIÓN

La visualización de interacciones débiles puede llevarse a través de

- El clúster de MALTA
- Acceso Web

Las siguientes versiones están disponibles:

- Moléculas
- Sólidos
- Grandes sistemas

COMPUTACIÓN: MALTA

A través de MALTA:

INPUT

MOLECULAS:

- Fichero wfn
(gaussian, gamess)
- Fichero grid

SÓLIDOS:

- Fichero fort.9
(crystal98)
- Fichero grid

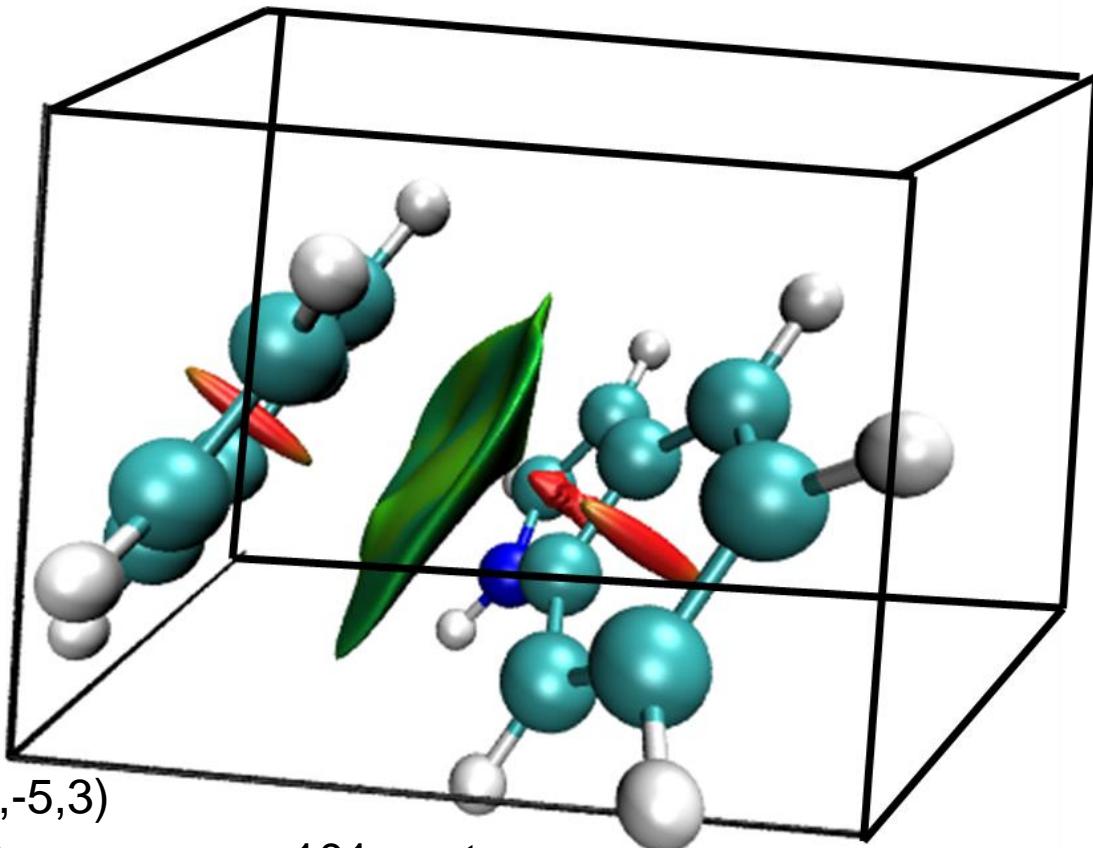
GRANDES SISTEMAS:

- Geometría
(formato xyz)
- Fichero grid

OUTPUT

- Fichero .CUBE del gradiente de la densidad dentro del grid → superficies 3D
- Fichero .CUBE de escala de interacción dentro del grid → color de las superficies 3D
- Fichero de datos $s(\rho(r))$ para toda la molécula → identificación de picos

COMPUTACIÓN: MALTA



101 puntos
Intervalos de 0.1 u.a.

IndoleBenzene-stack.wfn
IndoleBenzene-stack-gradient.cube
IndoleBenzene-stack-density.cube
IndoleBenzene-stack.dat
-5. -5. -3.
101 0.1
101 0.1
71 0.1

COMPUTACIÓN: ACCESO WEB

A través de la Web:

<http://152.3.6.117:8081/index>

The screenshot shows a web browser window with the title bar "Revealing Non-Covalent Interactions". The main content area features a teal header with the text "Revealing Non-Covalent Interactions" and "The website". To the left of the text is a logo consisting of a yellow gear with the words "TURBO GEARZ 2" and a smaller gear below it. Below the header is a dark navigation bar with three items: "Home" (highlighted), "Publications", and "Our Lab".

Upload XYZ File

The method is this this this....

To try it on your own structure, load an XYZ file here

Examinar... Upload File

Could put stuff here.

- Publications Preprints and publications related to this work.

Powered by TurboGears 2.0 and Jmol. Website developed in collaboration with [The Renaissance Computing Institute](#).

COMPUTACIÓN: ACCESO WEB

A través de la Web:

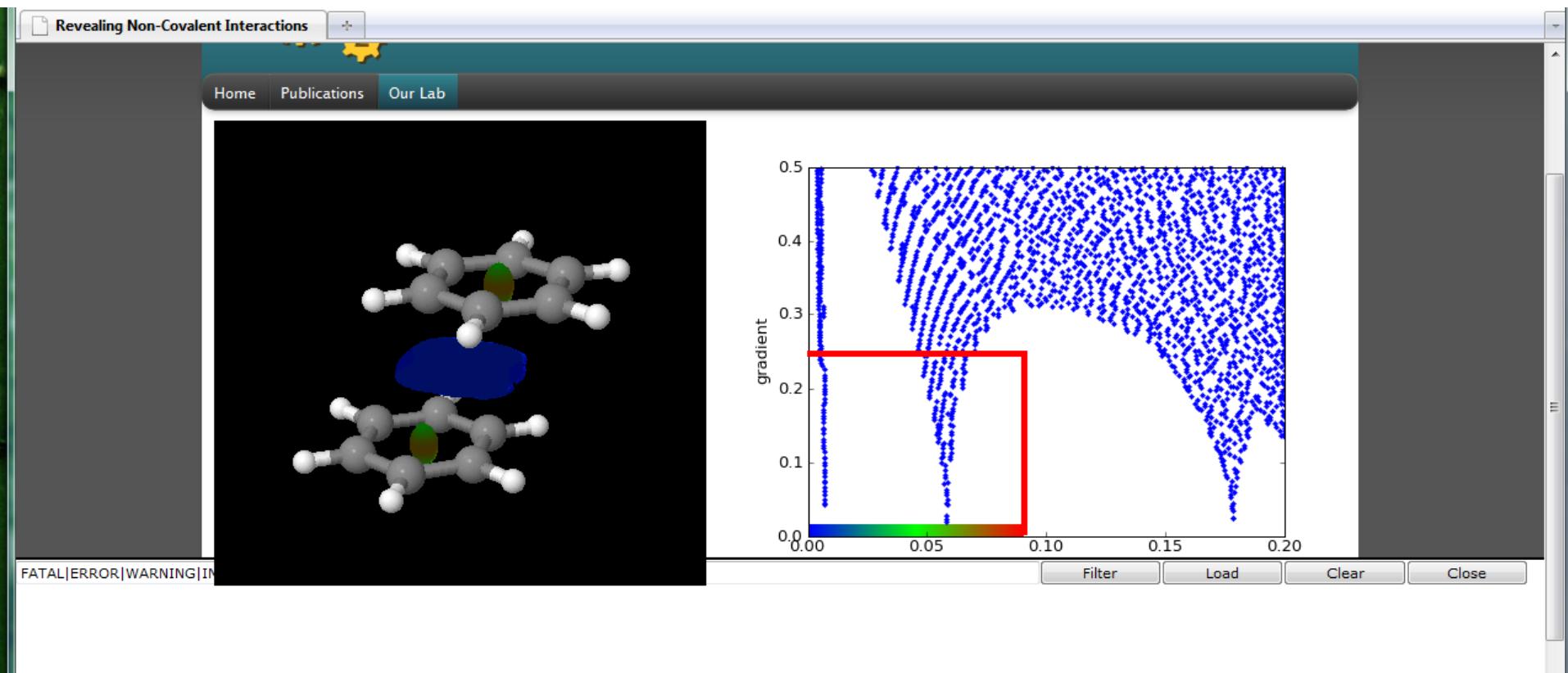
<http://152.3.6.117:8081/index>

The screenshot shows a web browser window with the title "Revealing Non-Covalent Interactions - The website". The logo features a stylized yellow gear with the words "TURBO GEARZ 2". Below the title, there is a navigation bar with links to "Home", "Publications", and "Our Lab". On the left side of the main content area, there is a 3D visualization of two molecular structures, each consisting of several red spheres connected by lines, set against a red and black background. To the right of the visualization are three horizontal sliders. Each slider has a numerical value at each end and a red square marker indicating a current position. The top slider has values -2.52 and 2.52. The middle slider has values -4.11653 and 4.11653. The bottom slider has values -3.4601 and 3.4601. Below these sliders is a button labeled "Accept Bounds".

COMPUTACIÓN: ACCESO WEB

A través de la Web:

<http://152.3.6.117:8081/index>



Resumen

- Podemos visualizar las interacciones no covalentes como isosuperficies de bajo gradiente reducido y baja densidad electrónica.
- NCI nos permite identificar los puentes de hidrógeno, las repulsiones estéricas y las interacciones de van der Waals.
- Podemos diferenciar los distintos tipos de interacciones a partir de la densidad y sus valores propios.

Resumen

- NCI y ELF nos han ayudado a racionalizar y visualizar las etapas de la transición grafito→diamante
- Nos han permitido comprender la naturaleza de la alta barrera de transición
- Esta información ilumina el camino que debe seguir el diseño de nuevas rutas para la síntesis de diamantes bajo presión

Resumen

- Podemos obtener el NCI a partir de densidades promoleculares, de manera que su cálculo es muy eficiente y aplicable a grandes sistemas.
- Muchas de estas interacciones no tienen lugar entre parejas de átomos sino a lo largo de una gran región del espacio
- Esta ruta ofrece numerosas posibilidades en el diseño de ligandos, ej. Identificación de repulsiones estéricas.

