

**Viendo el enlace químico sin experimentos...**

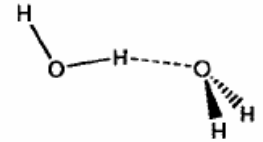
# **Interacciones no covalentes**

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

## •Punto de hidrógeno (pdH)

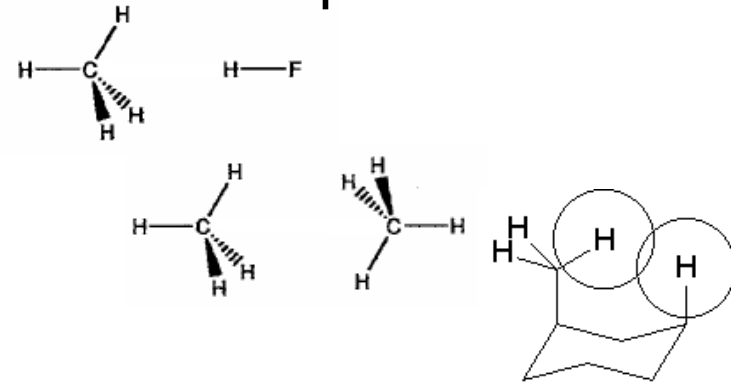
Fuerza atractiva entre un átomo electronegativo (N, O, F) y un H unido covalentemente a otro átomo electronegativo.



## •Fuerzas de van der Waals (vdW)

Fuerzas electrostáticas debidas a fluctuaciones temporales de carga.

- dipolo-dipolo inducido
- dipolo inducido-dipolo inducido



## •Repulsiones estéricas

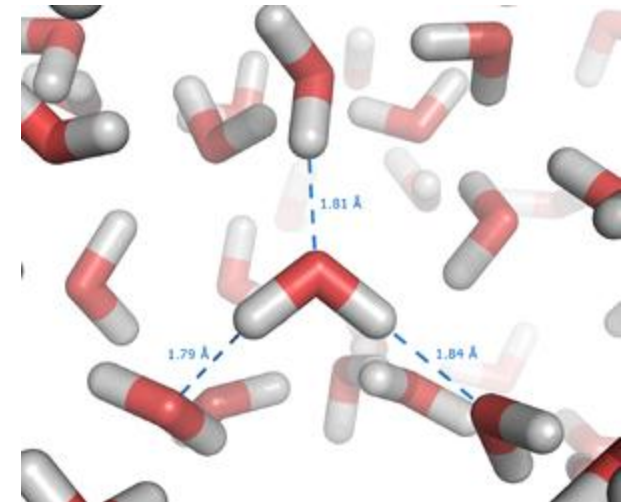
Si dos átomos se acercan demasiado, aparece una contribución desestabilizadora a la energía del sistema debido al solapamiento de sus nubes electrónicas (principio de Pauli).

# 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)

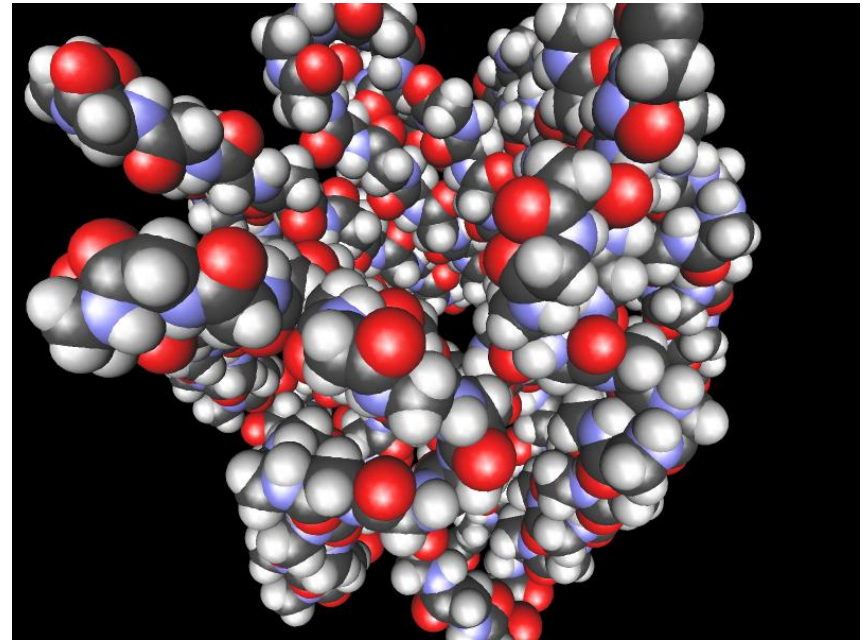
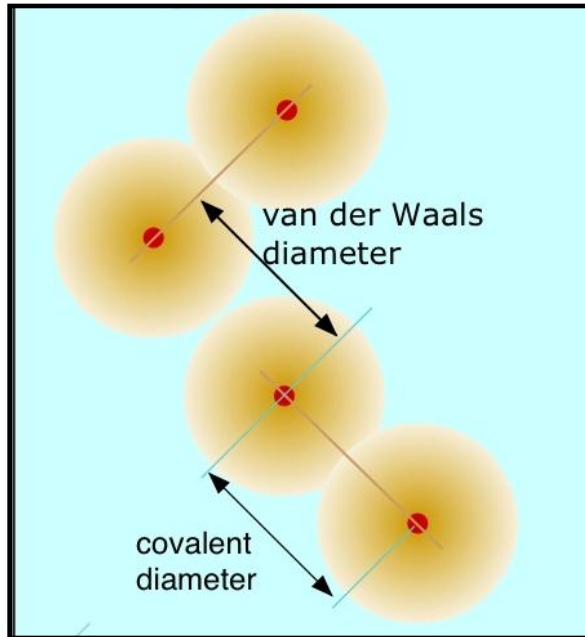


- Estructura 3D de proteínas y ácidos nucleicos

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

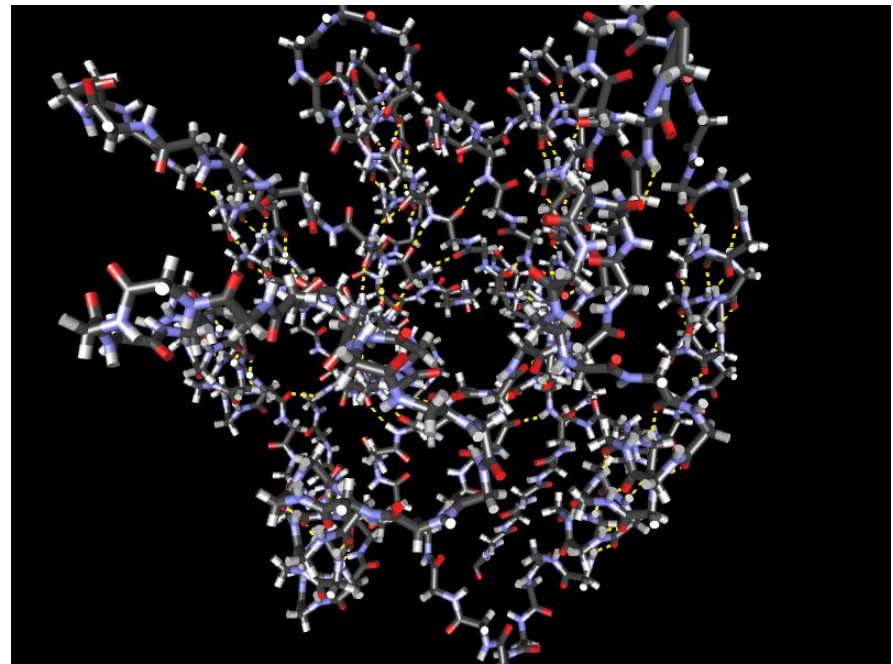
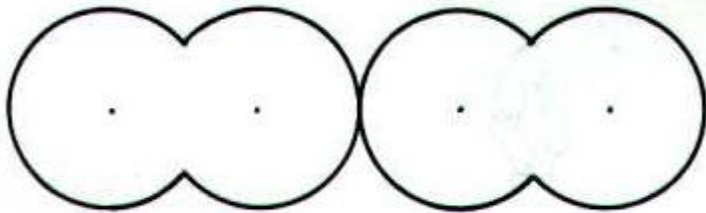


Se asume que los átomos a esta distancia sufren interacciones de van der Waals.

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

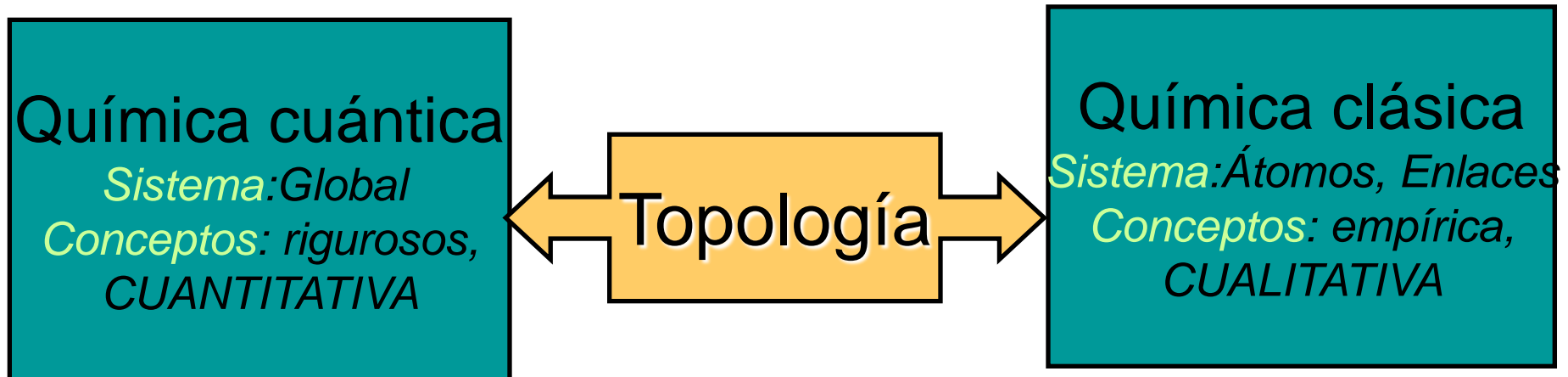
Inconvenientes:

- Es necesario tomar radios de referencia para construir un set congruente de datos
- Se sobrestima 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

## Espacio Real (3D)

- Reconciliación de la química cuántica y la química clásica

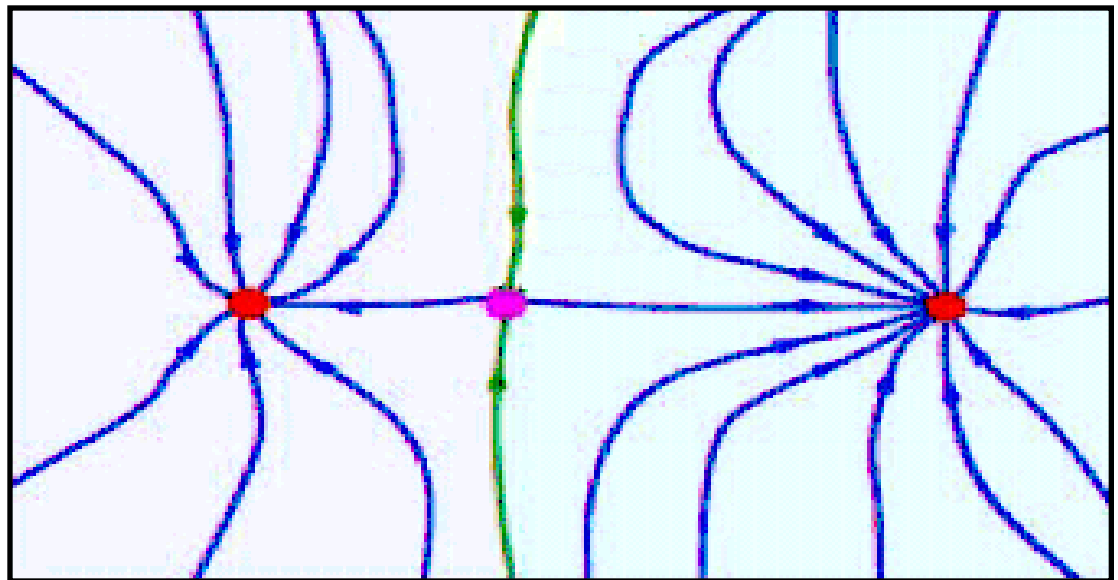


Definición matemática de átomos en la molécula, enlaces, etc  
Propiedades cuantitativas del enlace( $q, v$ )



# 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

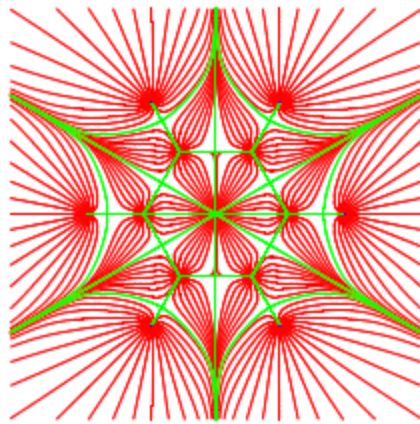


# INTERACCIONES DÉBILES: ENFOQUE TOPOLÓGICO

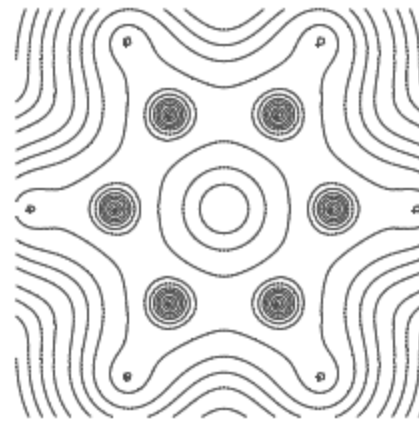
- Función=densidad
- Máximos = átomos
- Propiedades quedan divididas en contribuciones atómicas y de grupos funcionales



(a) Representación en tres dimensiones.



(b) Líneas de  $\vec{\nabla} \rho$ .

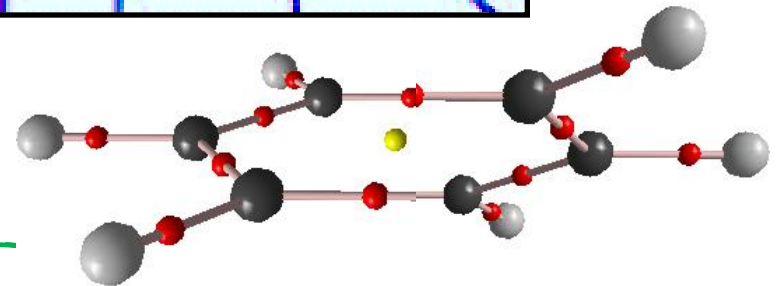
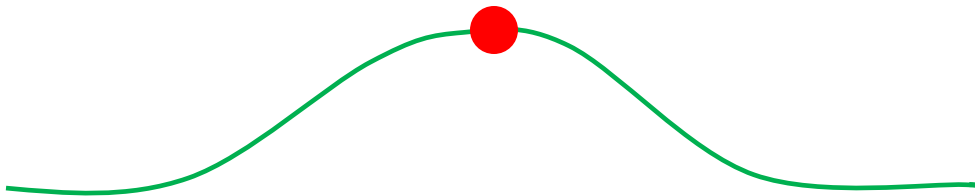
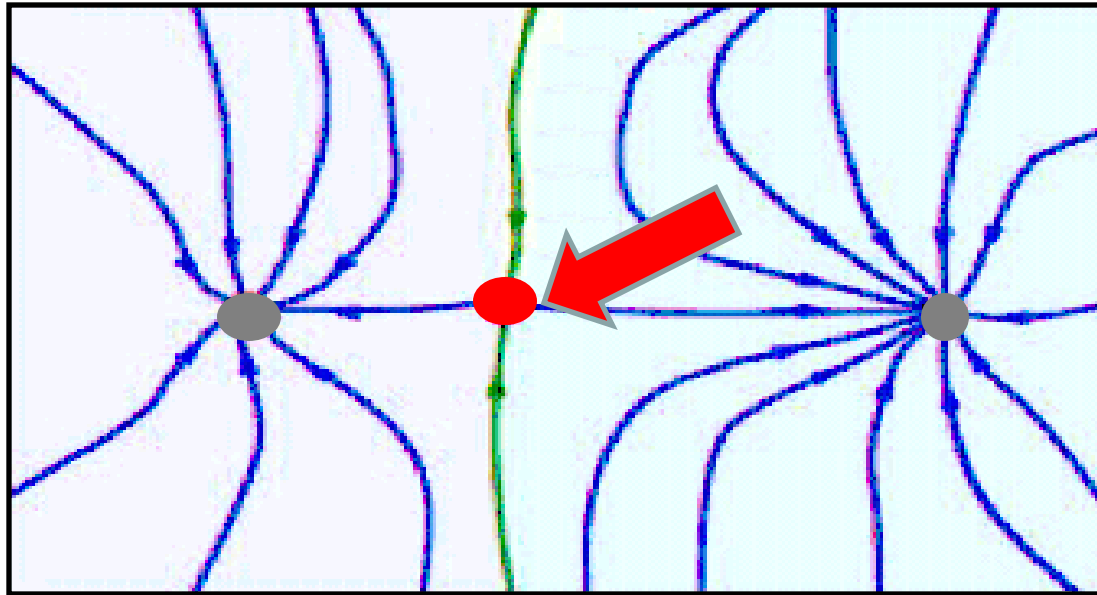


(c) Contornos de iso-densidad.

# INTERACCIONES DÉBILES: ENFOQUE TOPOLÓGICO

ENLACES :

punto de silla de primer orden entre átomos

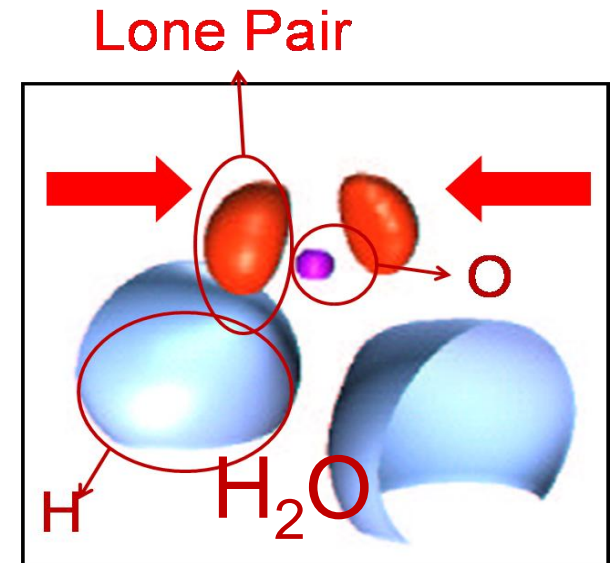
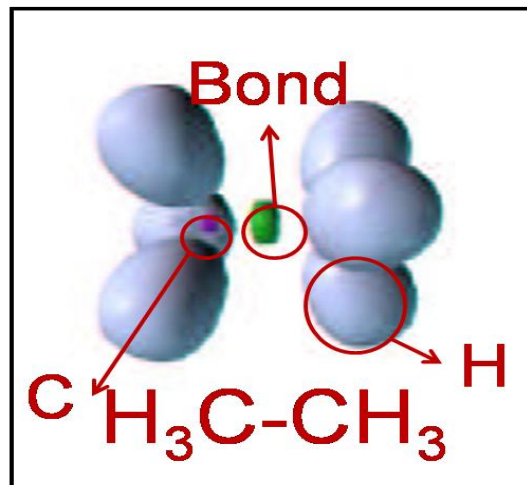
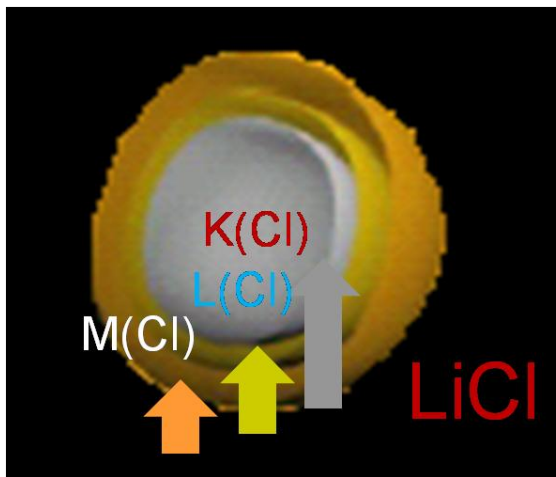


# INTERACCIONES DÉBILES: ENFOQUE TOPOLÓGICO

- 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

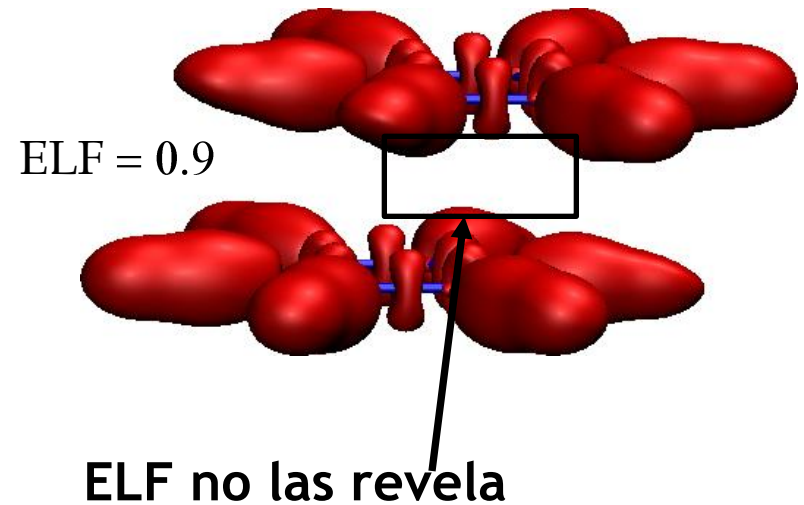
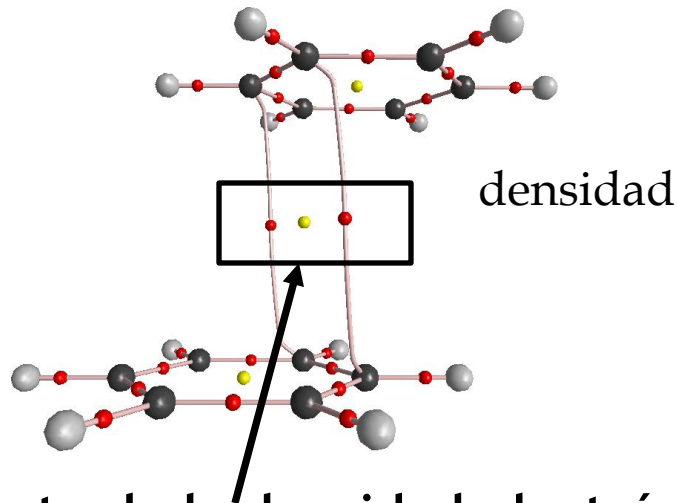
Función	Densidad	ELF
Máximo en	Núcleos	Pares electrónicos
Partición en	Átomos	Entidades de Lewis



# INTERACCIONES DÉBILES: ENFOQUE TOPOLÓGICO

PERO:

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



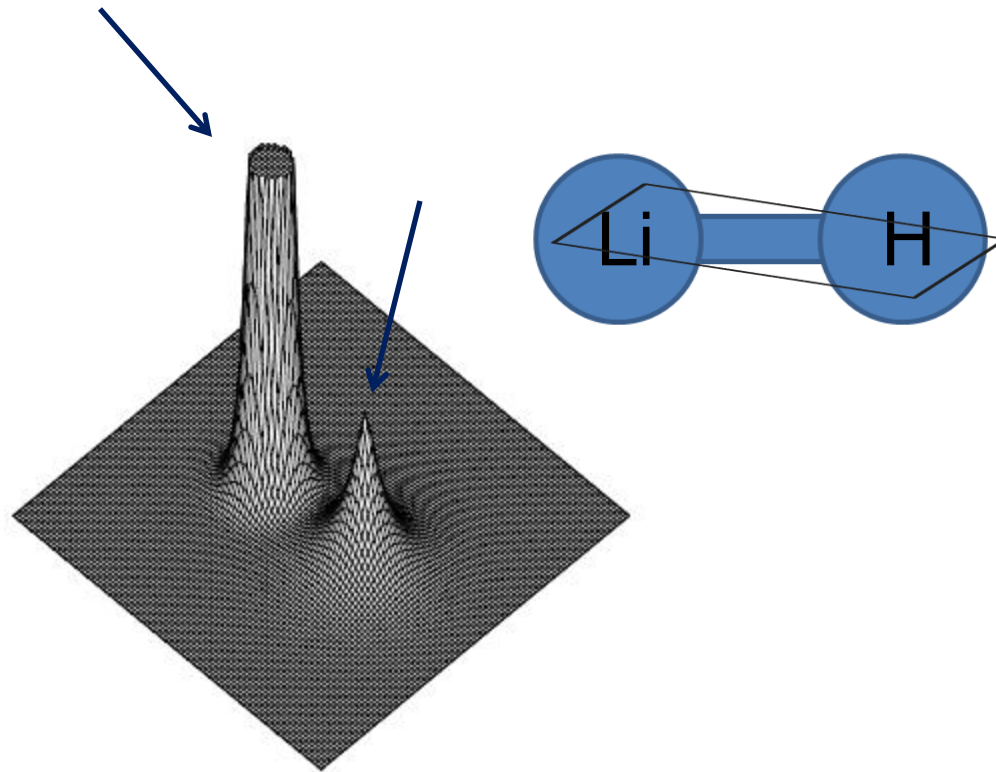
El gradiente de la densidad electrónica se anula, pero como podemos explotar esta información para “ver” los enlaces débiles?

Qué efectos tienen en la densidad electrónica?

# ANÁLISIS EN 3D: LA DENSIDAD

Densidad {

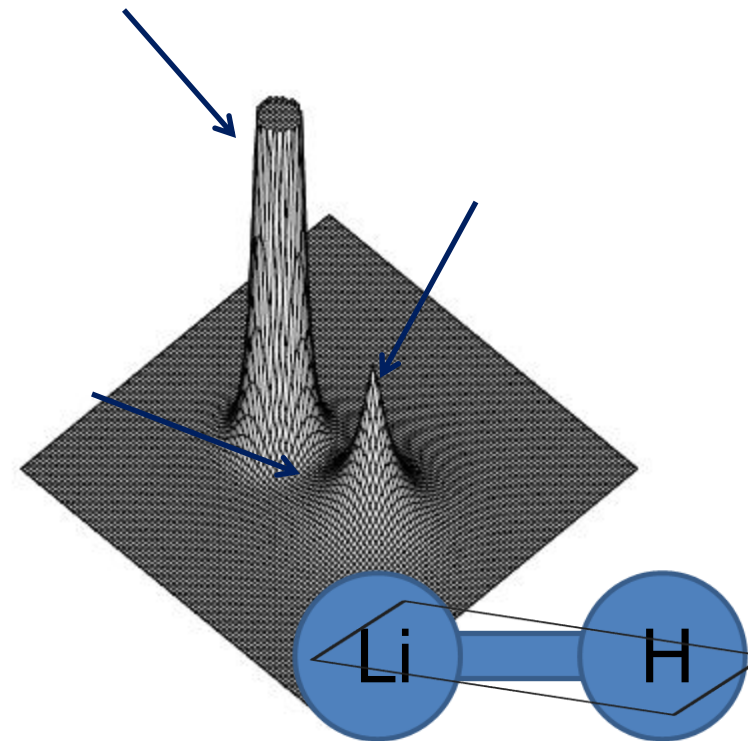
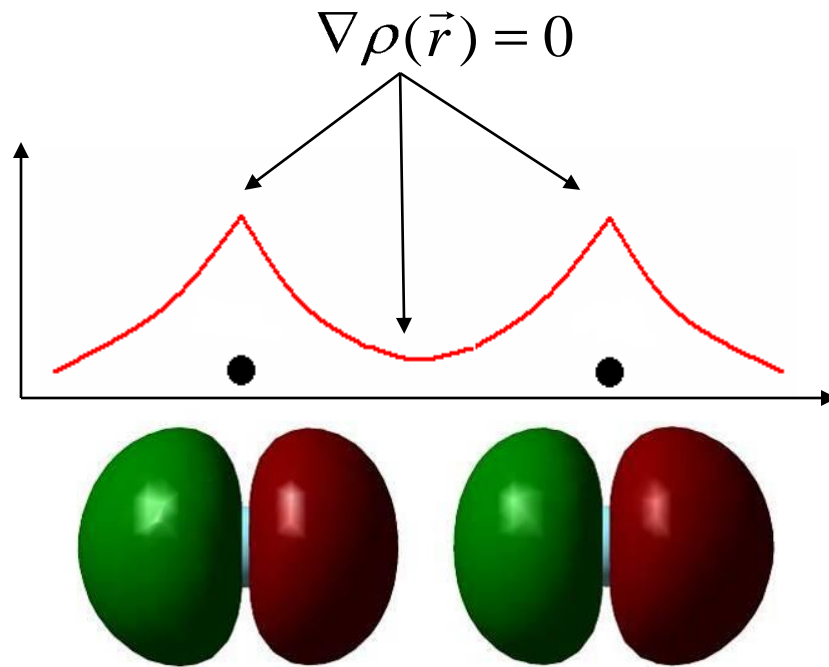
- $\rho > 0$  en todo el espacio
- Máxima en los núcleos



# 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  $\rho(\vec{r})$





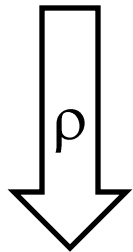
# ANÁLISIS EN 3D: NCI

Utilizamos la información de ambas funciones en el gradiente reducido:

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

$$s(r) \rightarrow 0$$

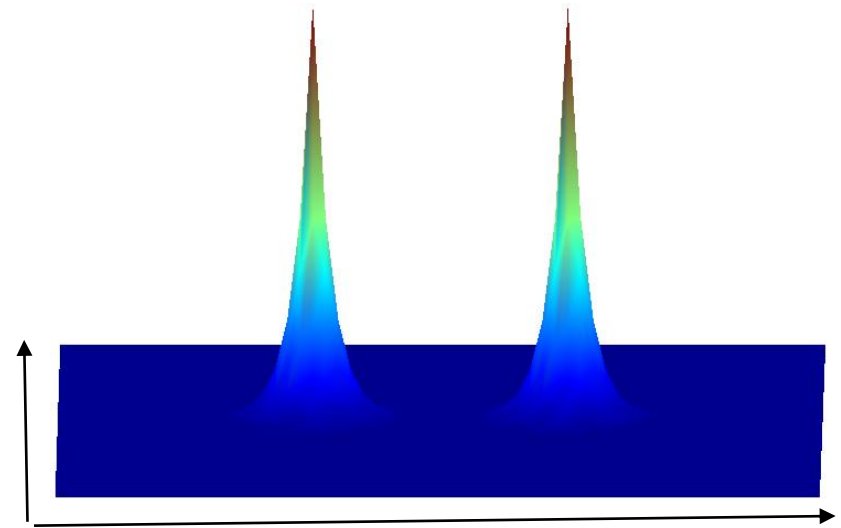
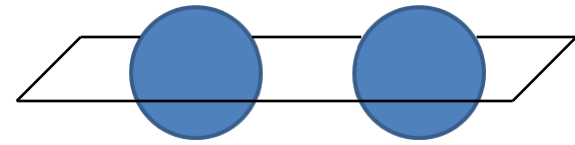
- Núcleos
- Enlaces
- Entre átomos



+

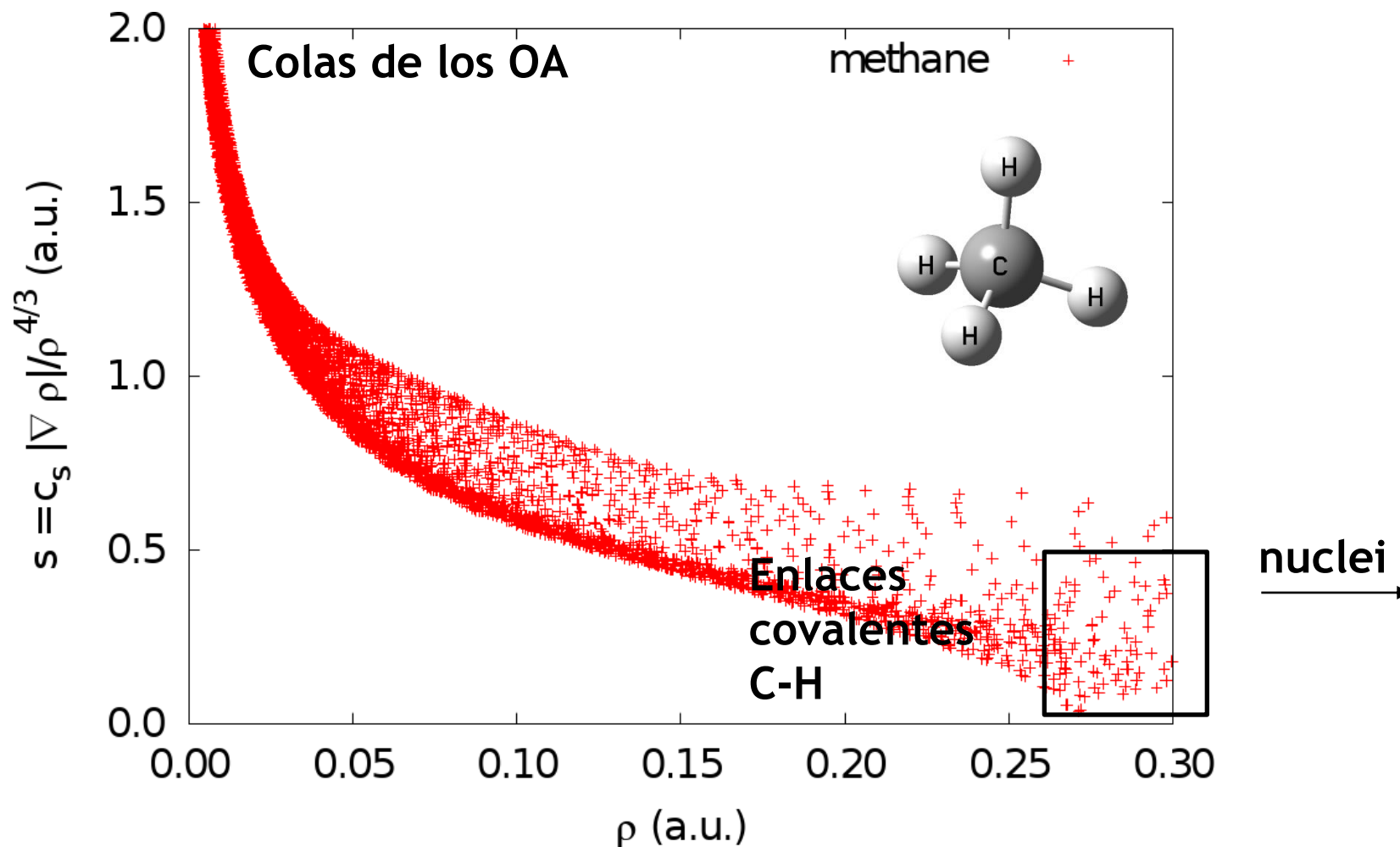
A grandes densidades

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

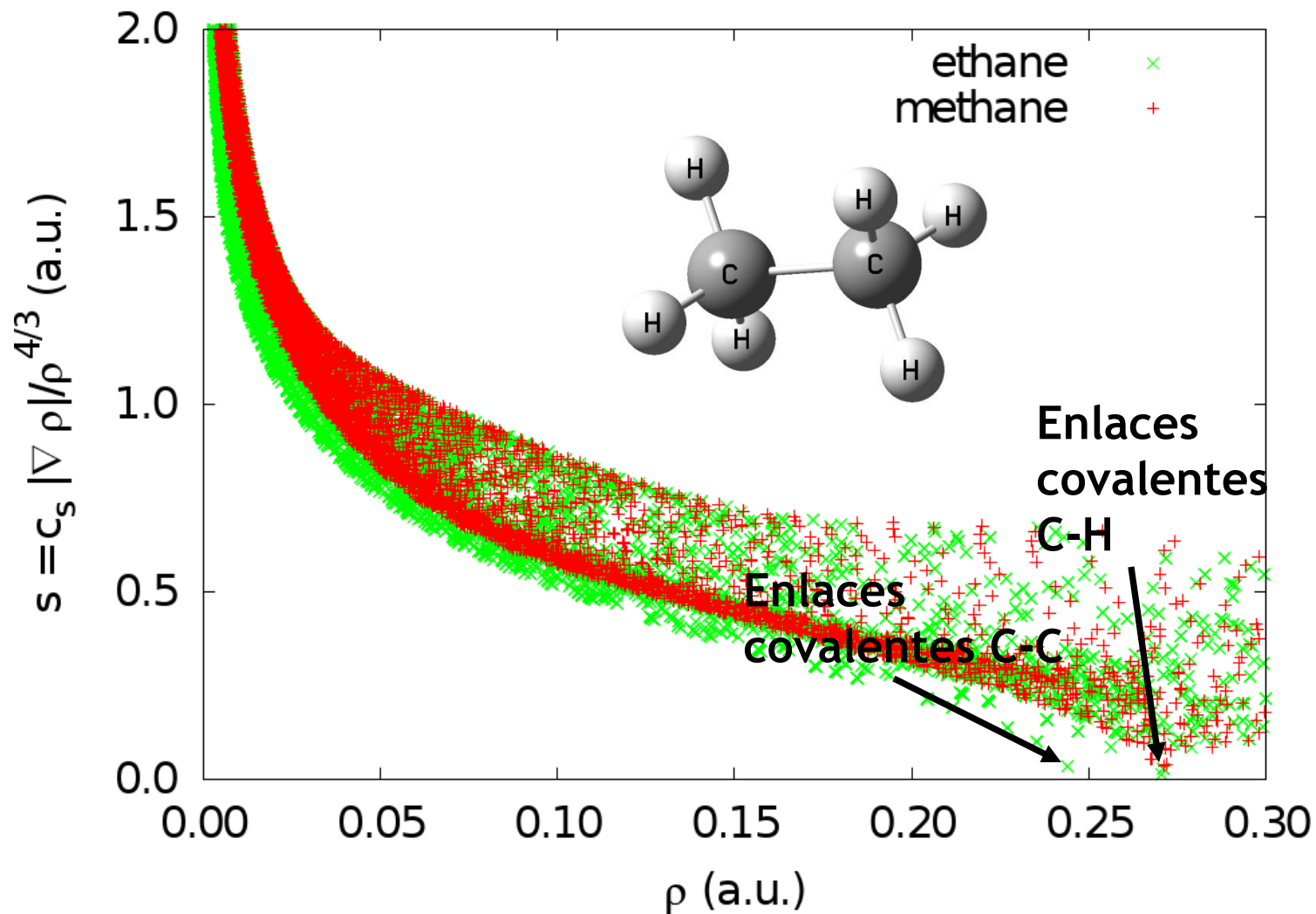


# ANÁLISIS EN 3D: NCI

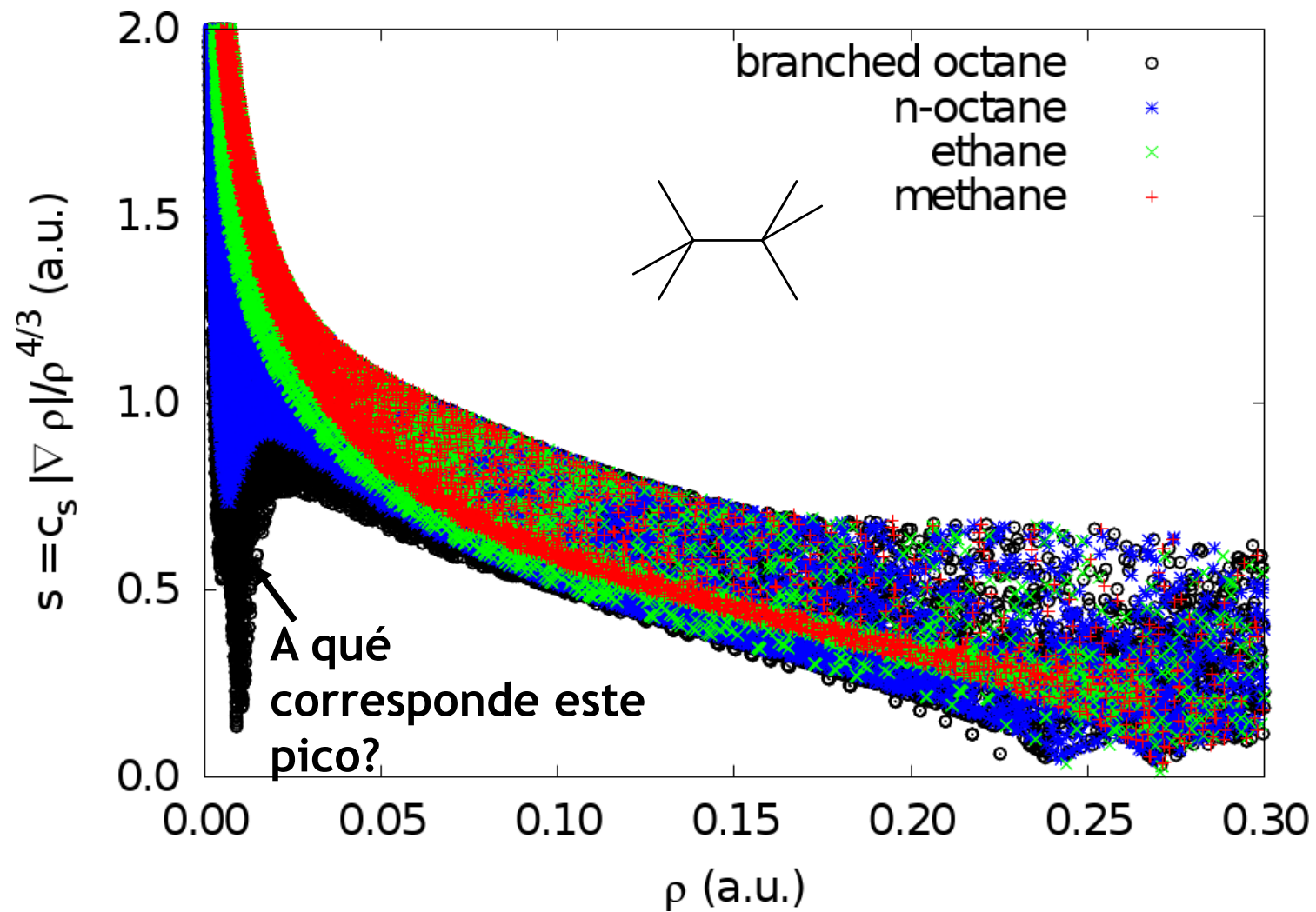
Representamos  $s(\rho(r))$  en todos los puntos del espacio



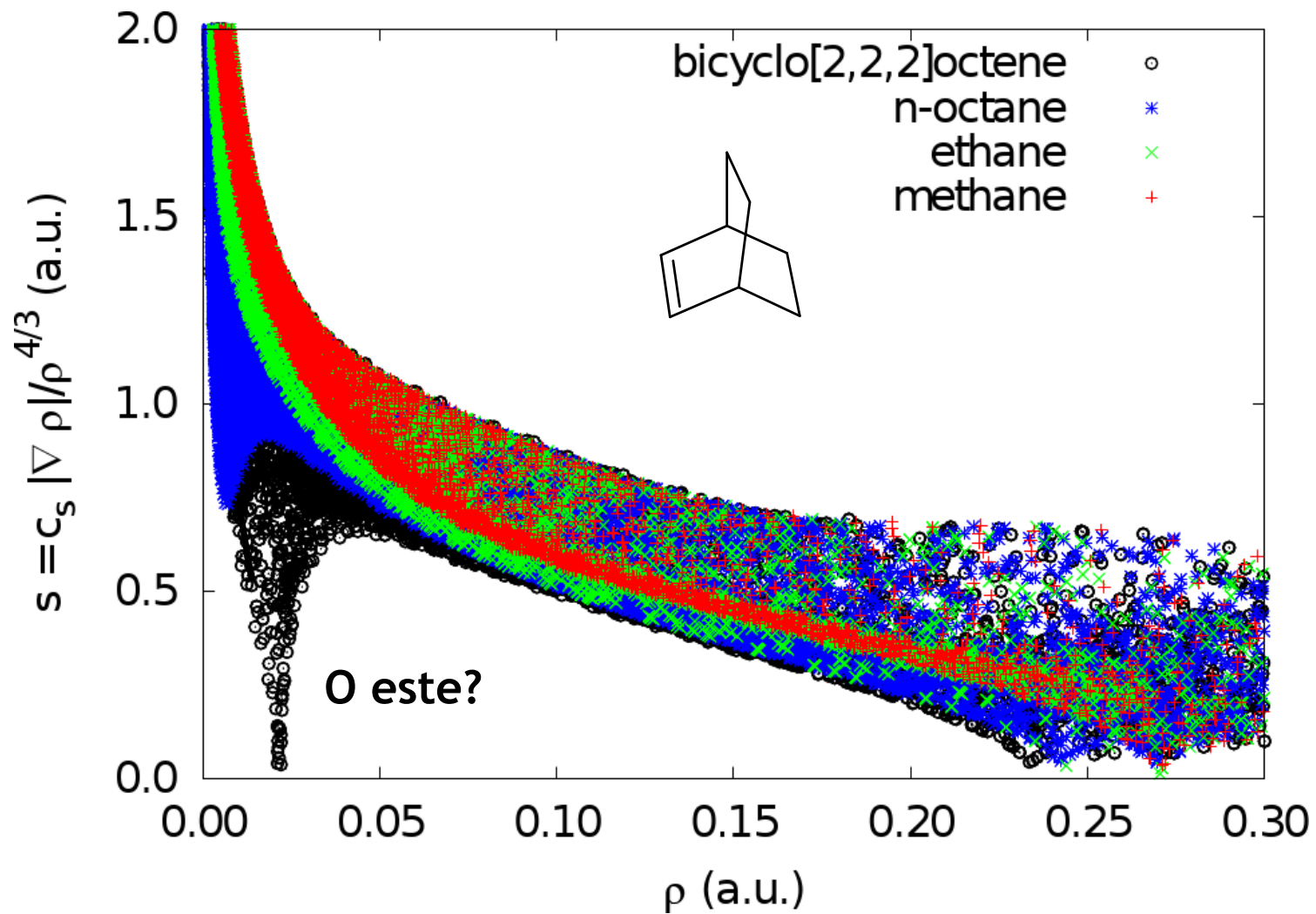
# ANÁLISIS EN 3D: NCI



# ANÁLISIS EN 3D: NCI

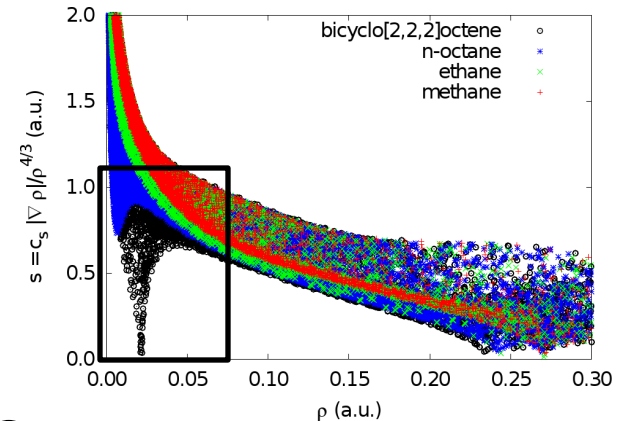


# NON-COVALENT INTERACTIONS



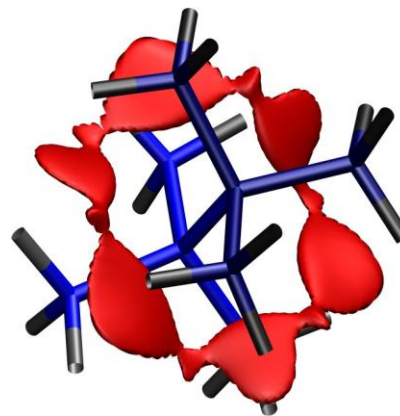
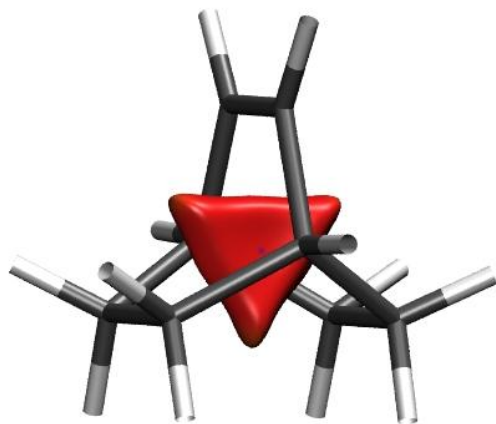
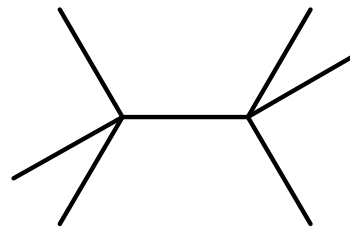
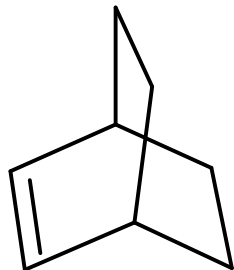
- Características de los picos:
  - Baja densidad
  - Bajo gradiente reducido
- Qué significado químico tienen?

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

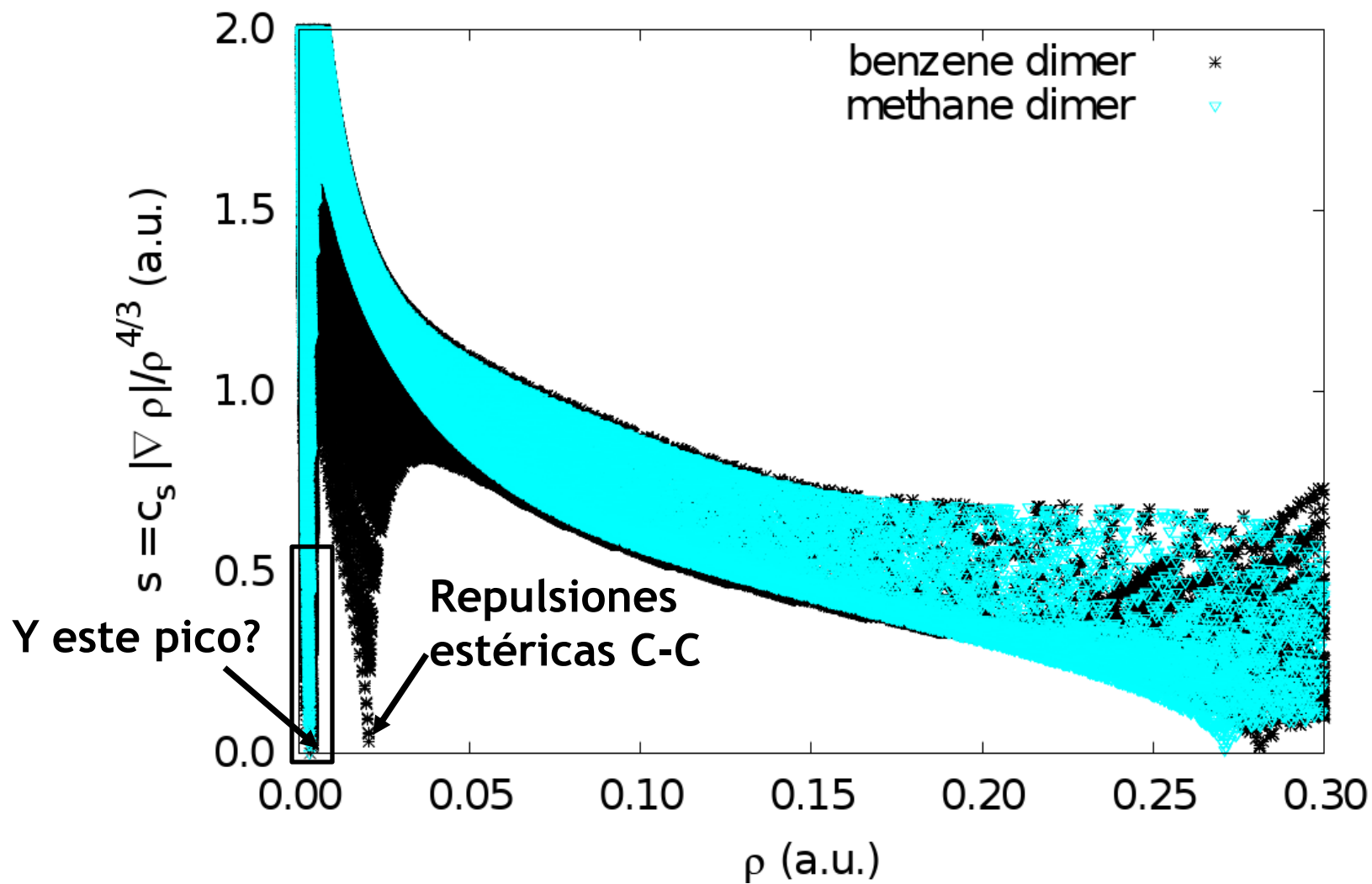


# ANÁLISIS EN 3D: NCI

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

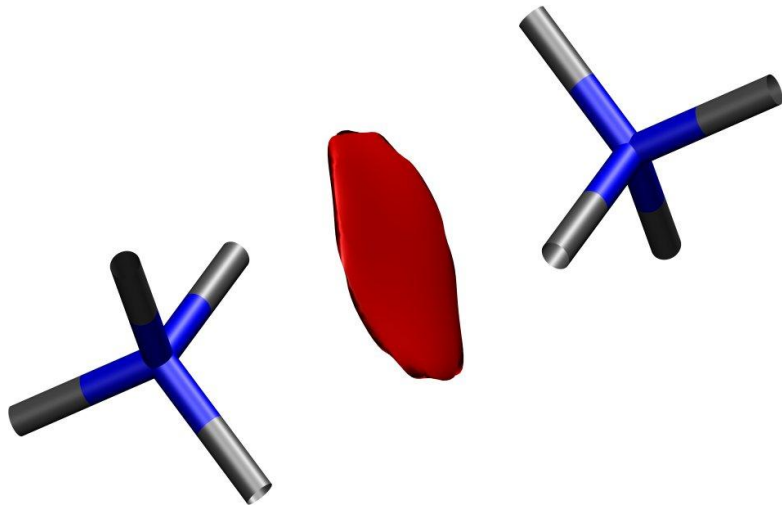


# ANÁLISIS EN 3D: NCI

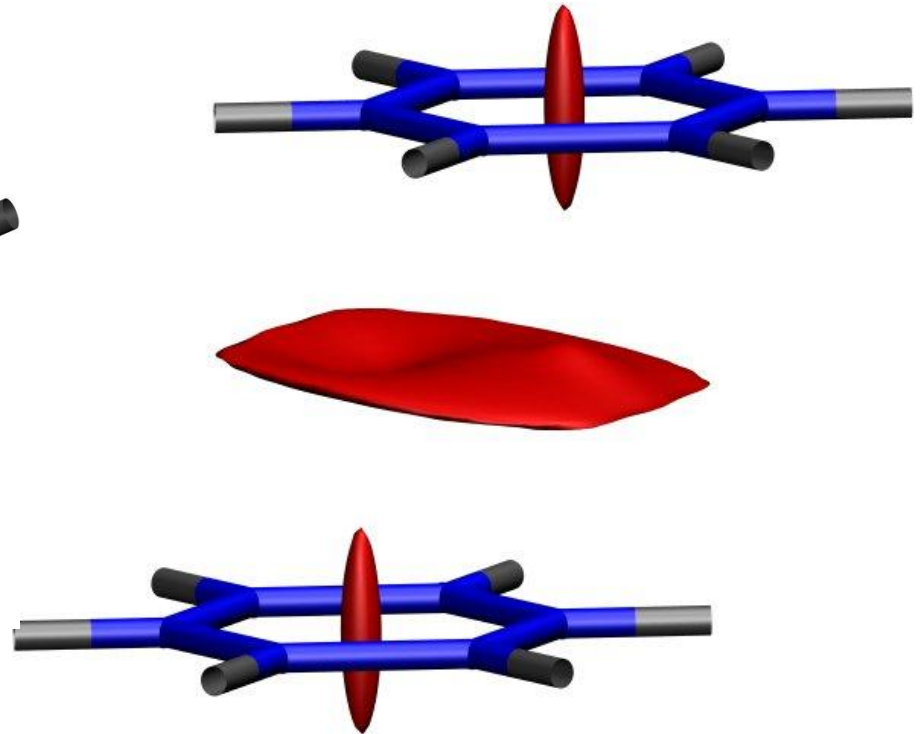




- Van der Waals

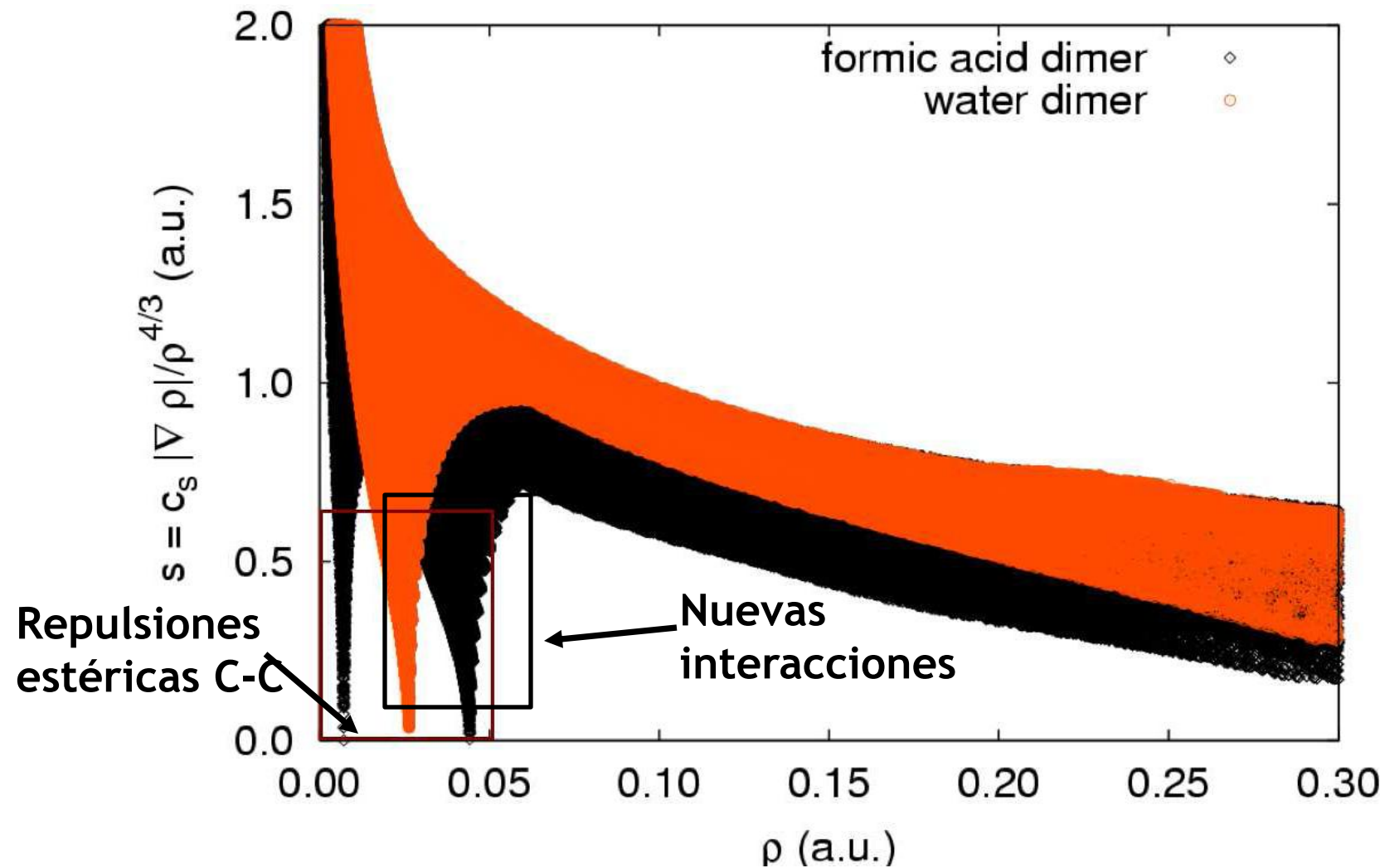


Dímero de metano

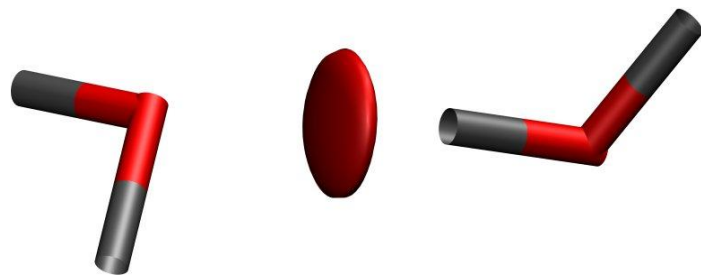


Dímero de benceno

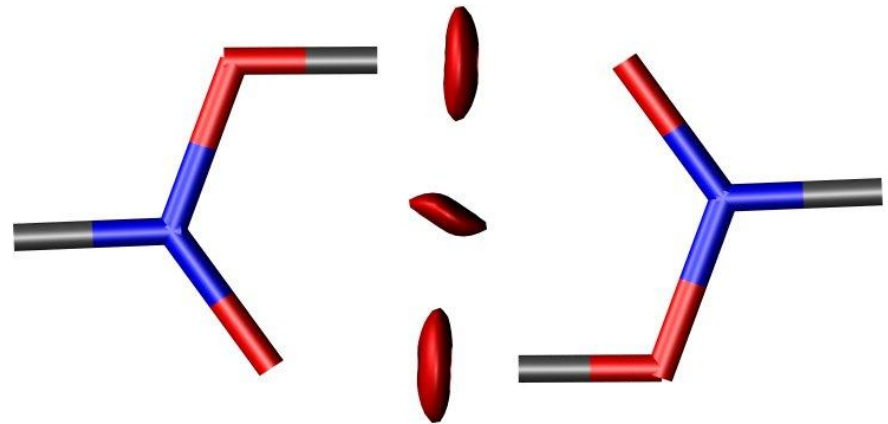
# ANÁLISIS EN 3D: NCI



- Puentes de hidrógeno



Dímero de agua



Dímero de ácido fórmico

# ANÁLISIS EN 3D: NCI

• Hemos sido capaces de “ver” distintos tipos de INTERACCIONES DÉBILES:

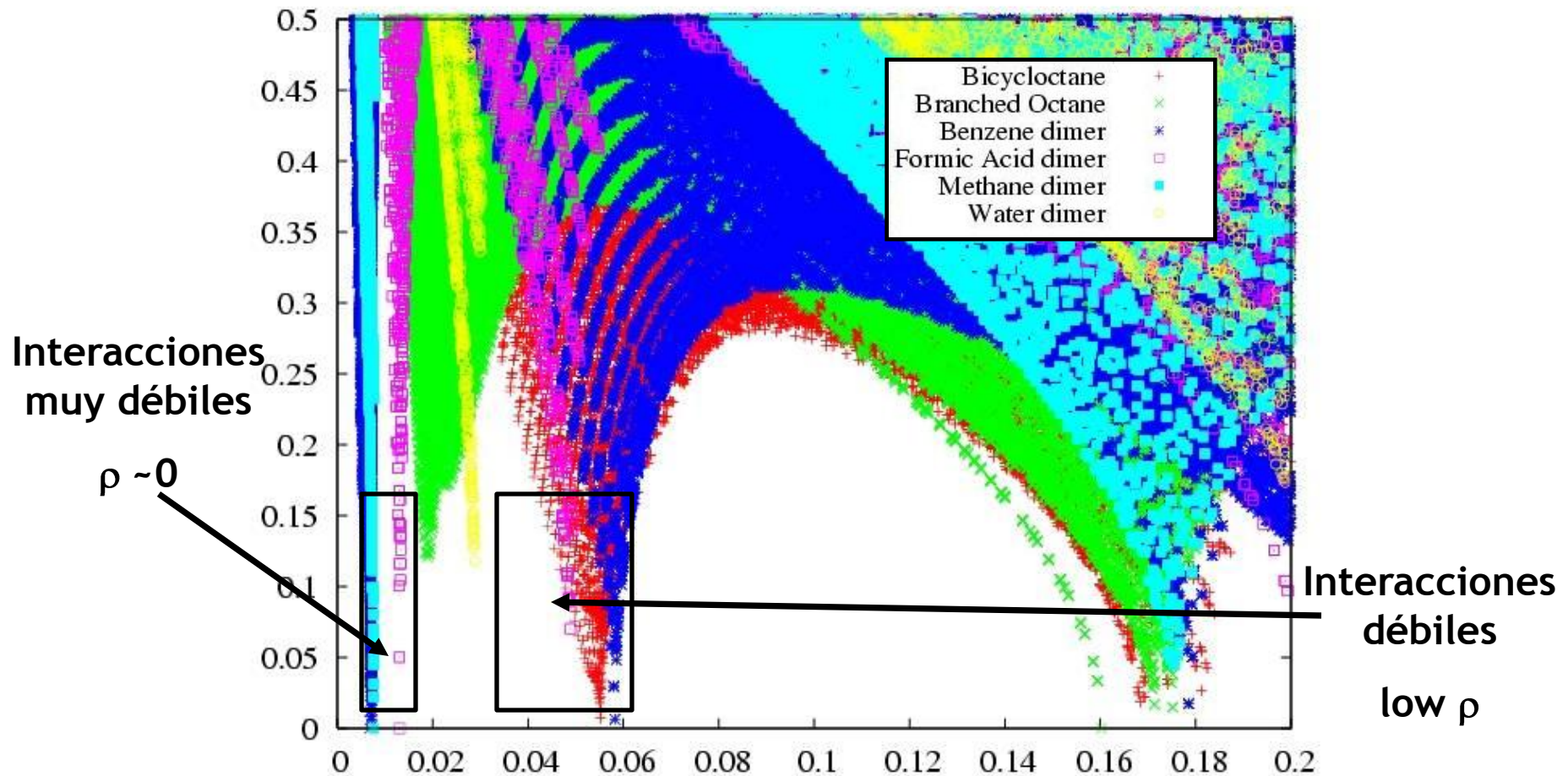
- Enlazantes: puentes de hidrógeno
- No enlazantes: van der Waals
- Anti-enlazantes: repulsiones estéricas

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

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

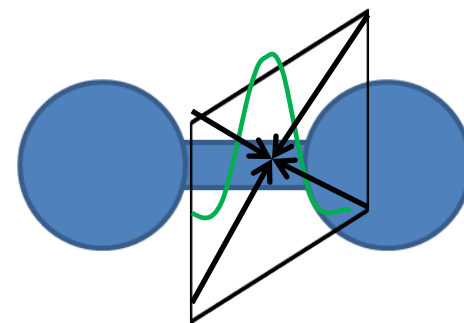
# ANÁLISIS EN 3D: NCI

LA DENSIDAD está relacionada con la fortaleza de la interacción



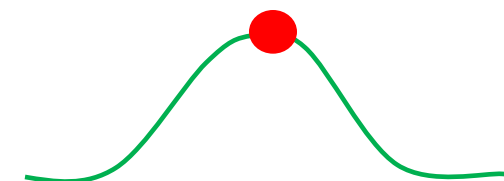
# ANÁLISIS EN 3D: NCI

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



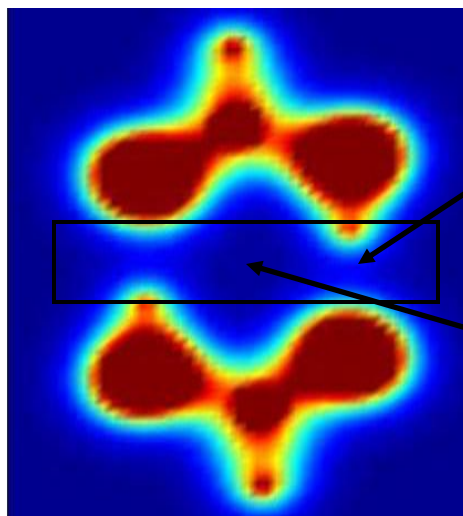
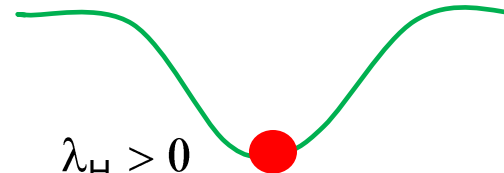
Acumulación de la densidad

$$\lambda_H < 0$$

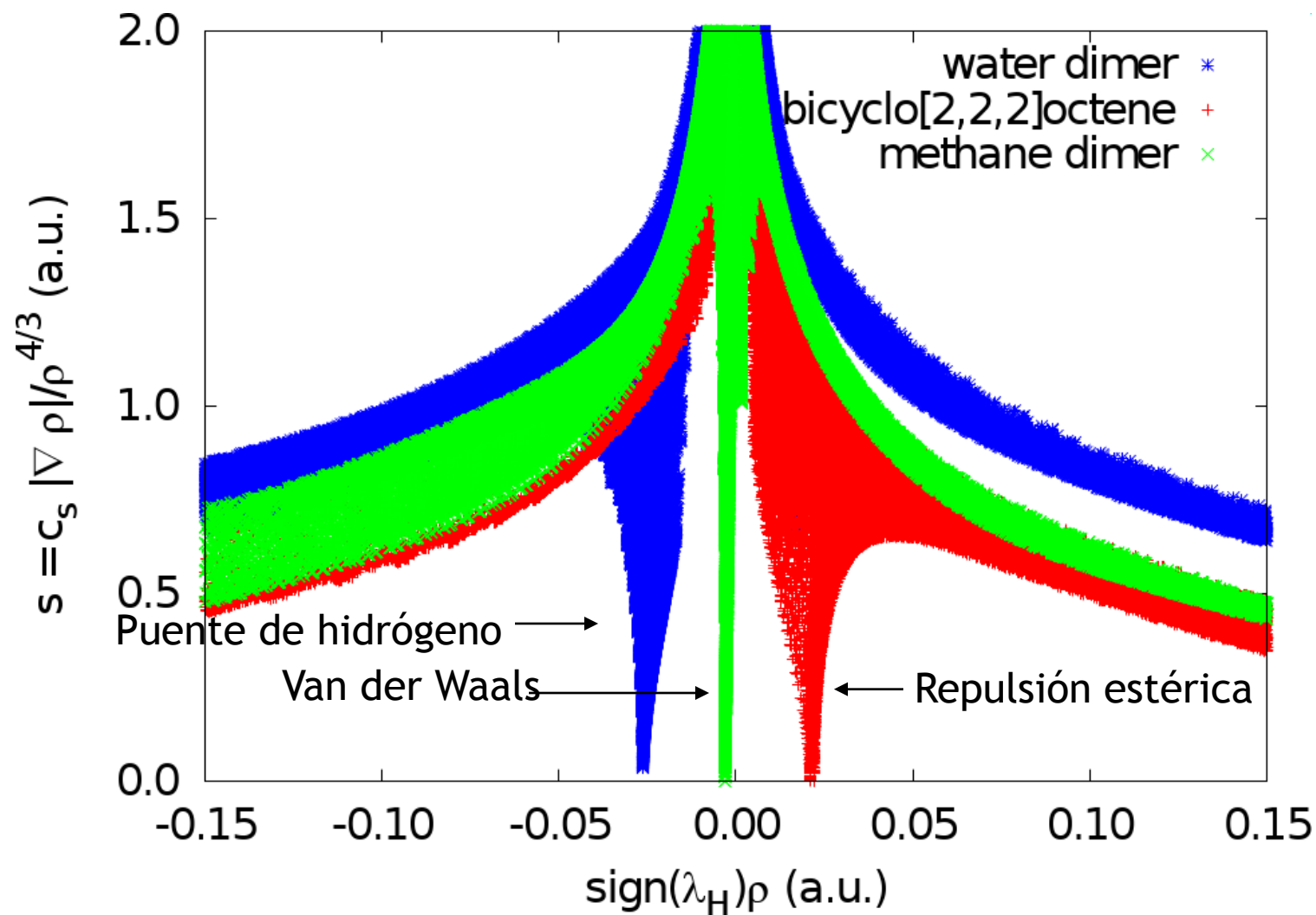


$$\lambda_H > 0$$

Fuga de densidad

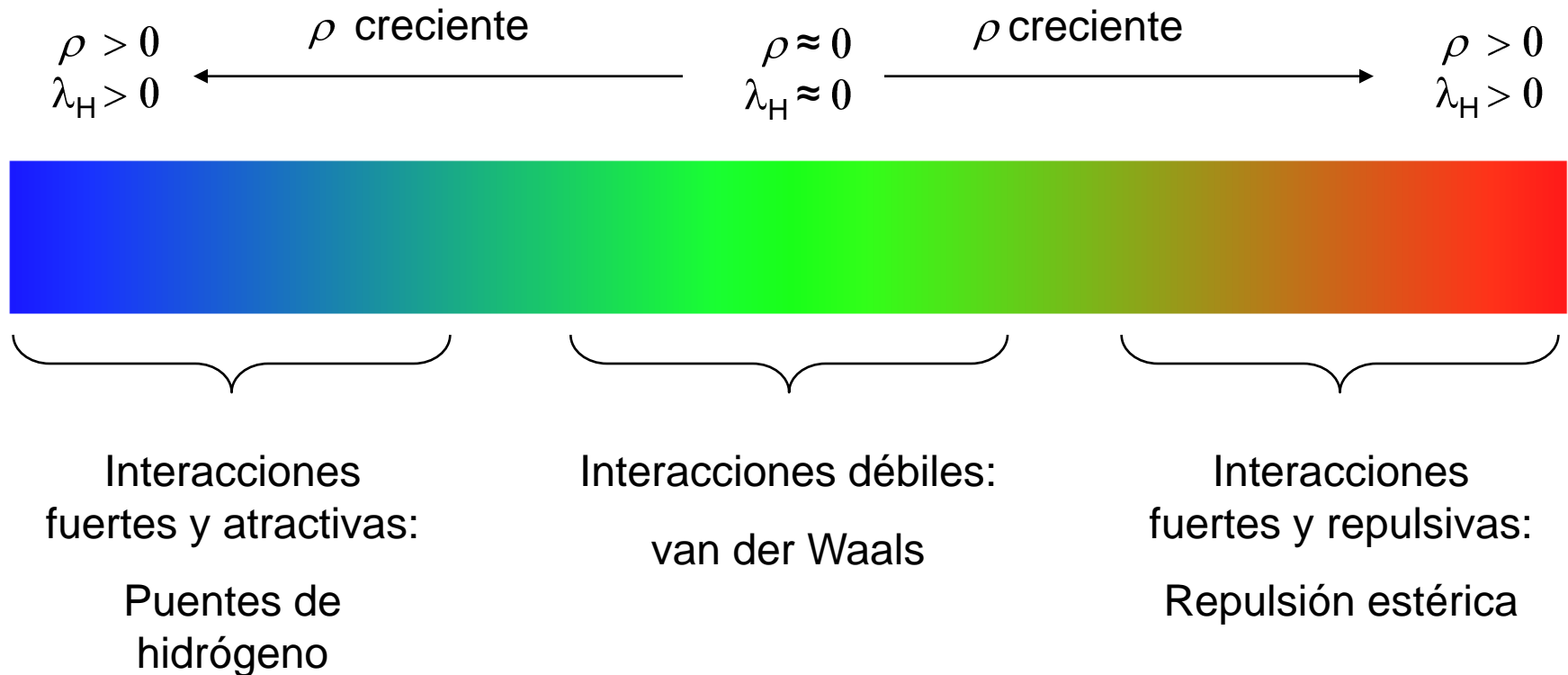


# ANÁLISIS EN 3D: NCI



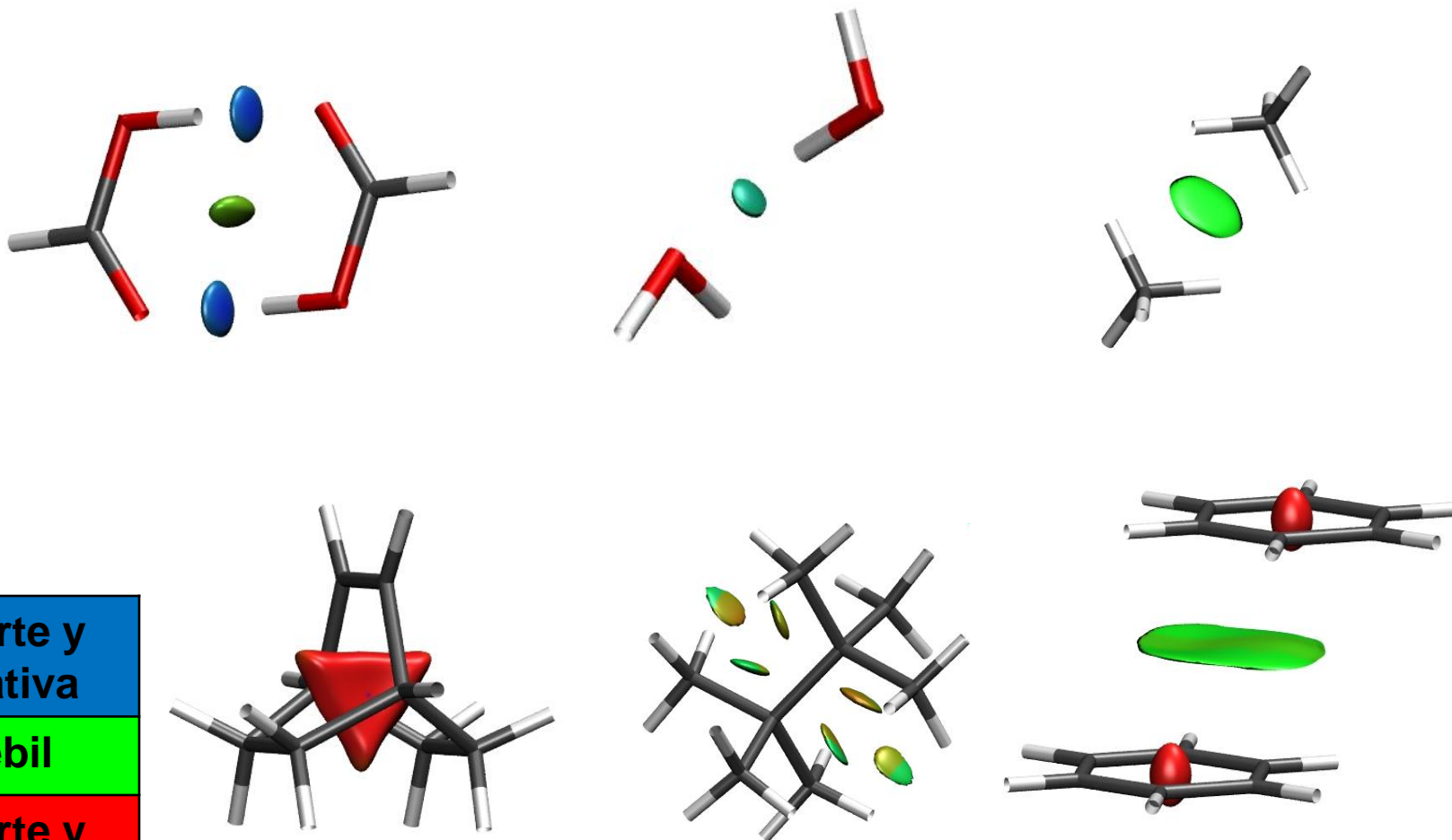
# ANÁLISIS EN 3D: NCI

Representamos isosuperficies del gradiente en el espacio real y las coloreamos en términos del signo( $\lambda_H$ ) x  $\rho$





# ANÁLISIS EN 3D: NCI

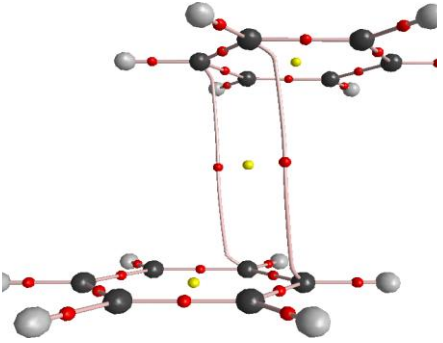
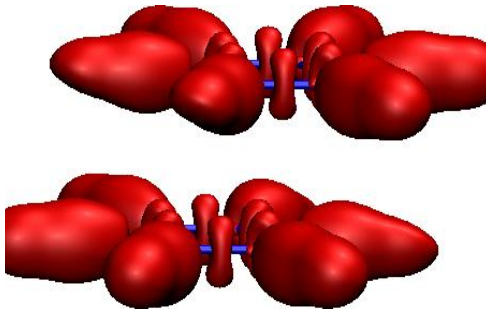
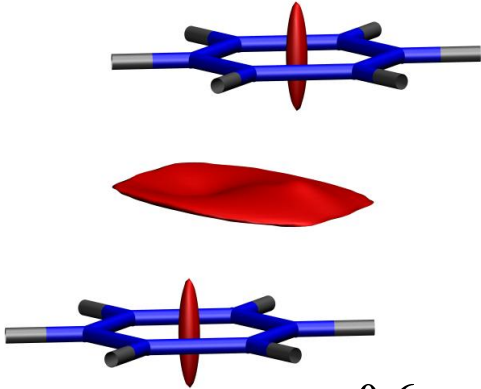


Fuerte y  
atractiva

débil

Fuerte y  
repulsiva

# 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		 ELF = 0.9	 $s = 0.6,$ $\rho < 0.05$

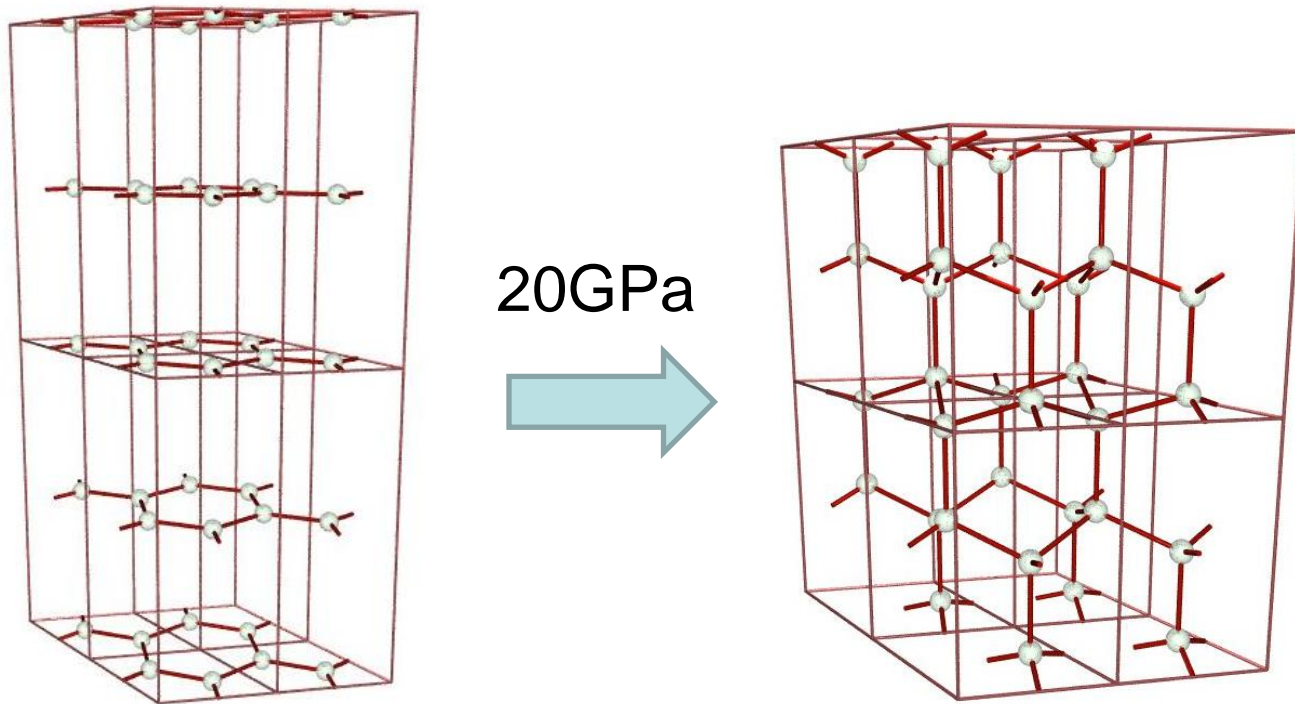
## APLICACIONES:

1. Transición grafito → diamante
2. Grandes sistemas

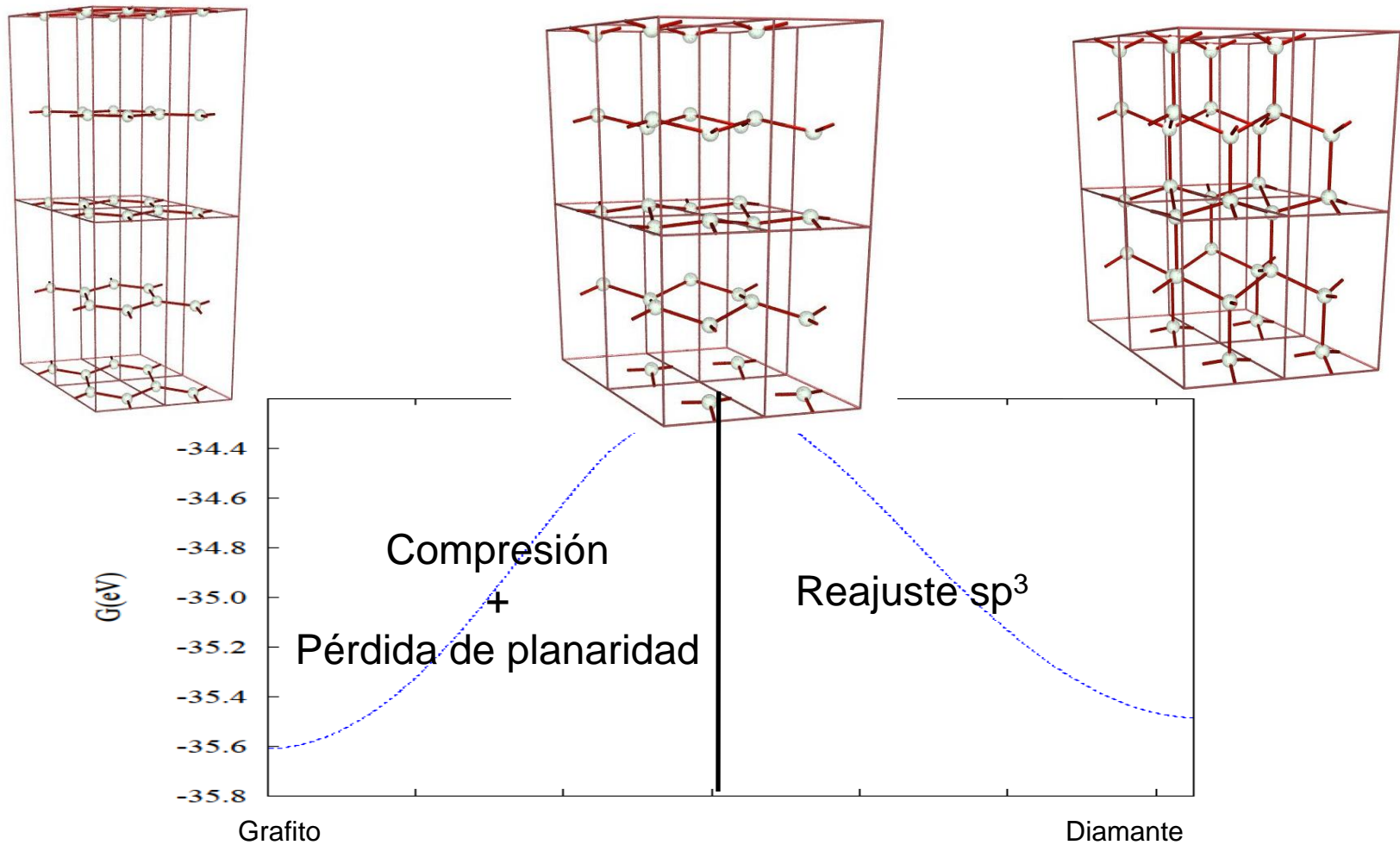
# APLICACIONES: TRANSICIÓN GRAFITO→DIAMANTE

Transición bajo presión grafito-diamante

- Compresión a lo largo del eje c
- Cambio de coordinación 3 a 4 (hibridación de  $sp^2$  a  $sp^3$ )



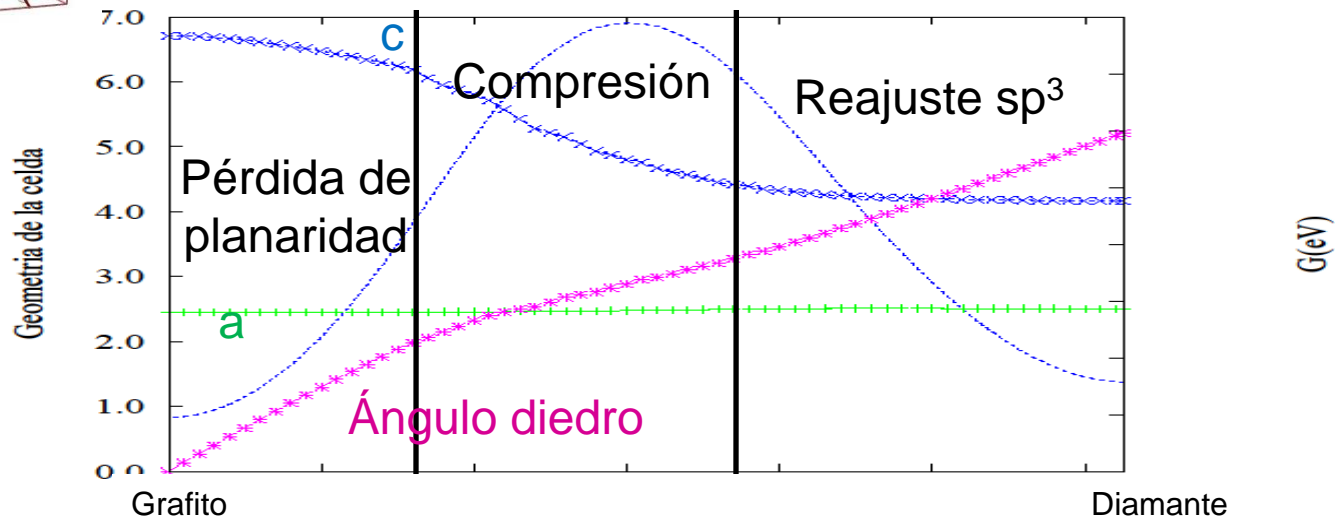
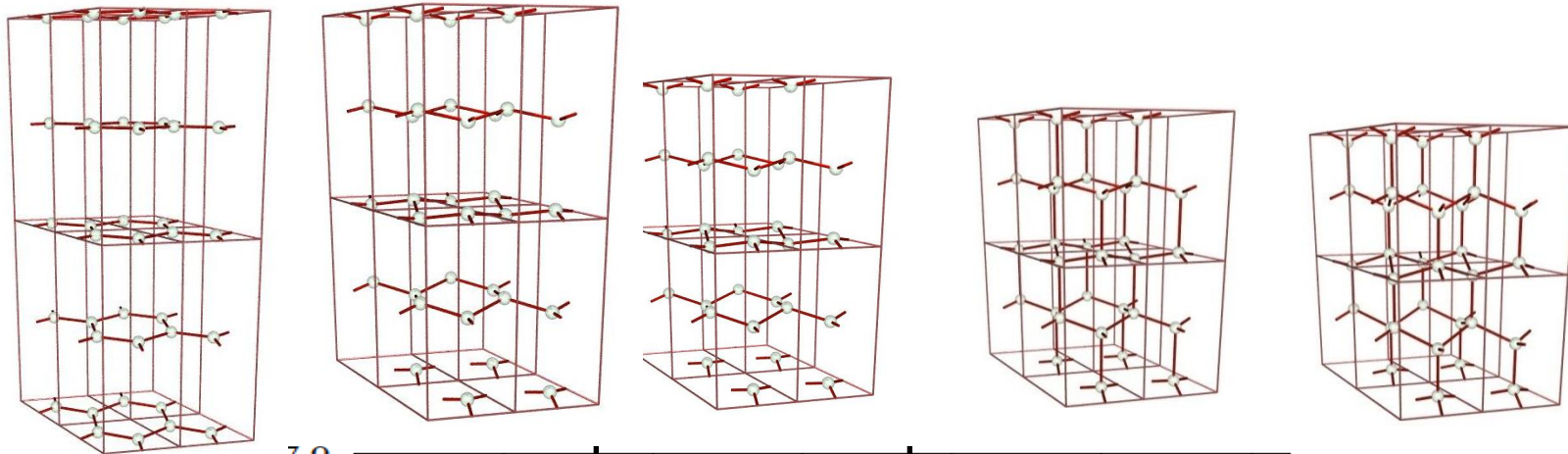
# APLICACIONES: TRANSICIÓN GRAFITO → DIAMANTE



Análisis energético: transición en un paso

# APLICACIONES: TRANSICIÓN GRAFITO → DIAMANTE

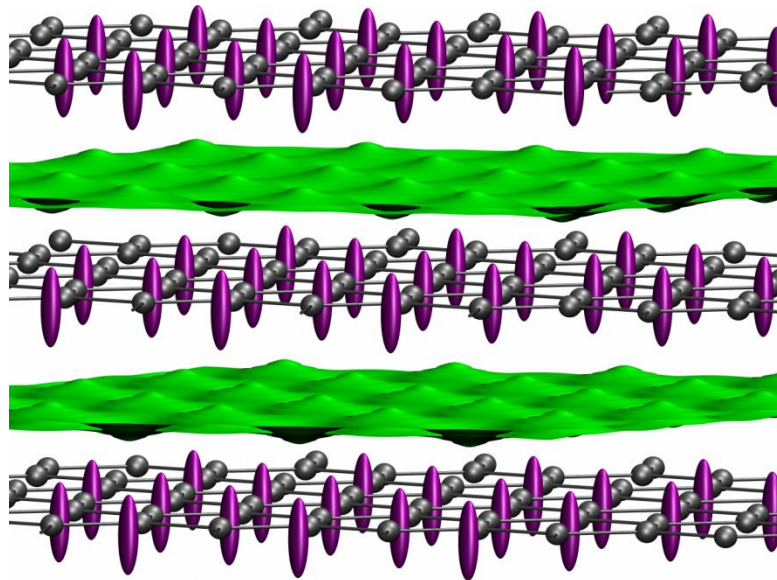
Geometría de la celda: Tres regiones de transición



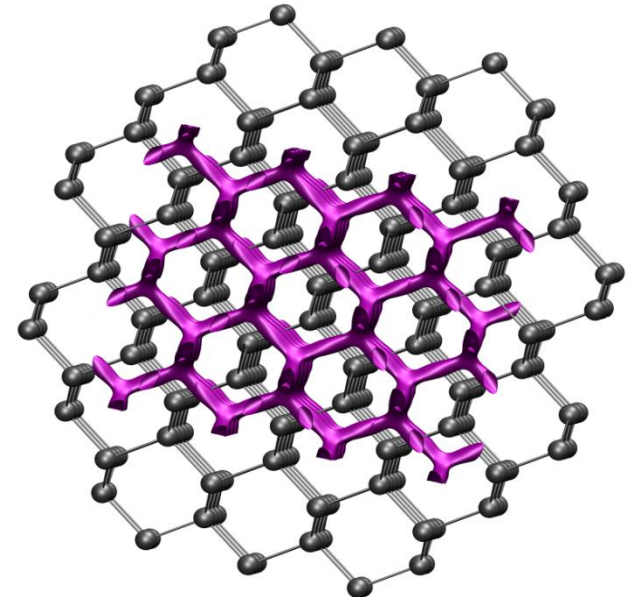
# APLICACIONES: TRANSICIÓN GRAFITO→DIAMANTE

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

Grafito



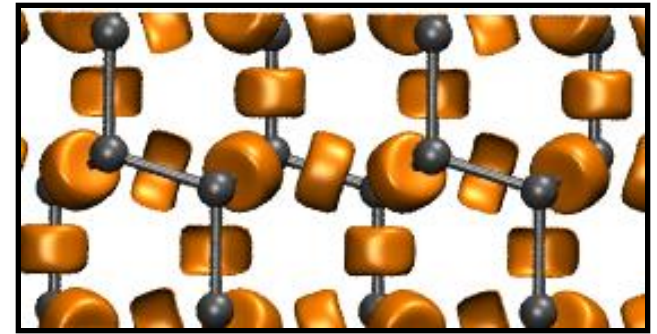
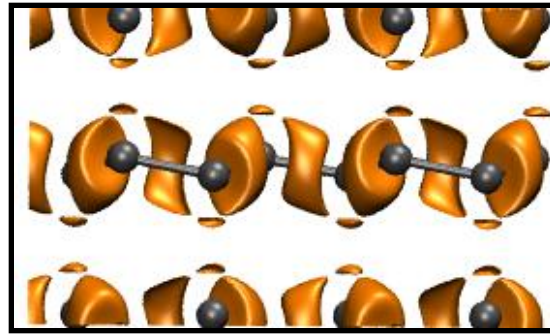
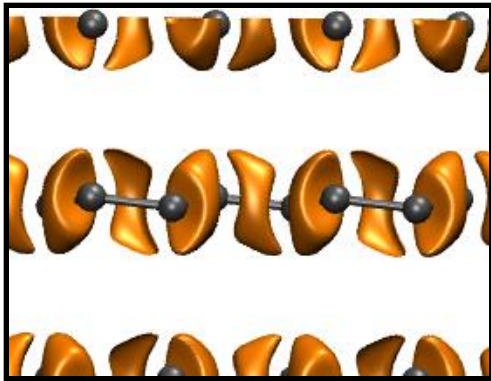
Diamante



Hay cambios en:

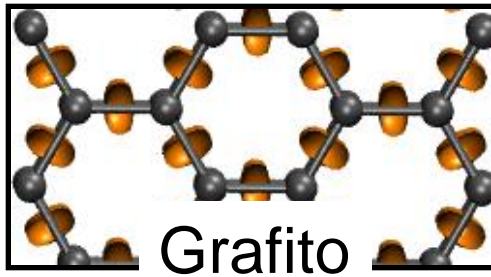
- Enlaces covalentes: ELF
- Enlaces débiles: NCI

# APLICACIONES: TRANSICIÓN GRAFITO → DIAMANTE

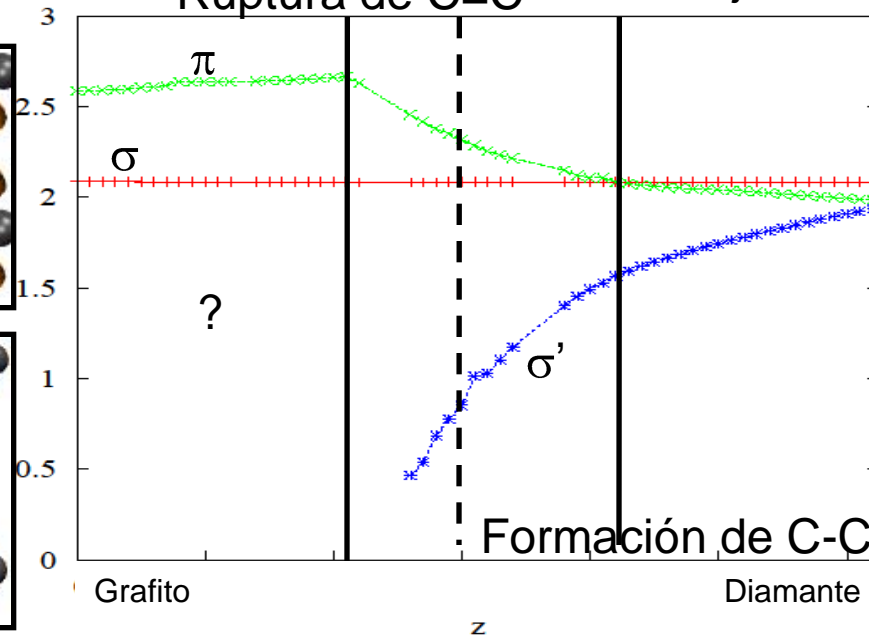
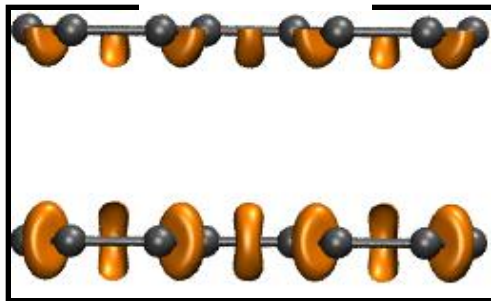


Ruptura de C=C

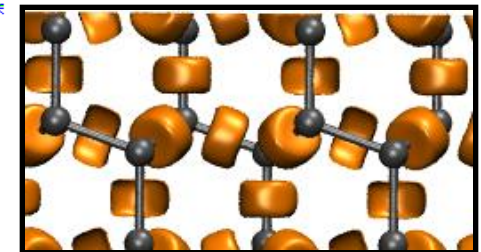
Reajuste sp<sup>3</sup>



Grafito



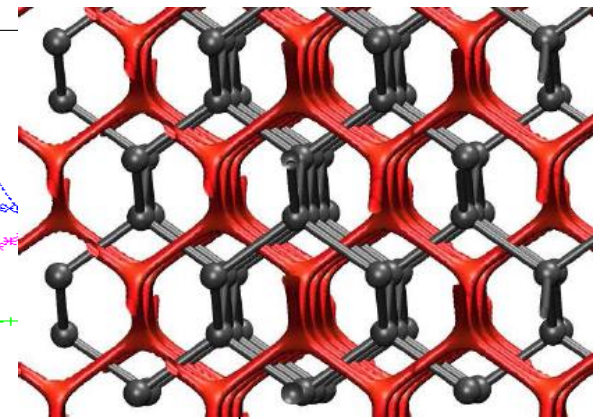
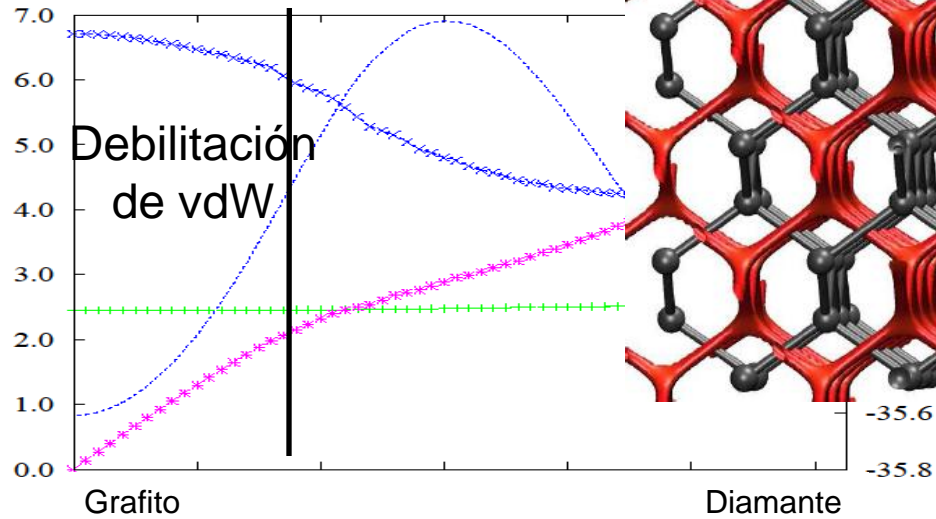
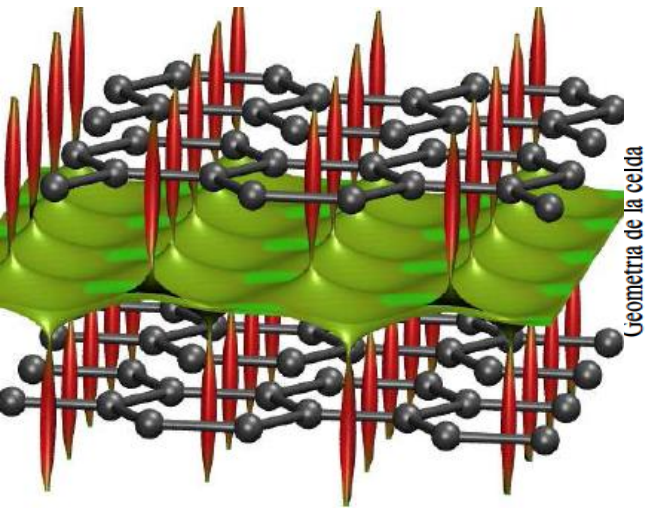
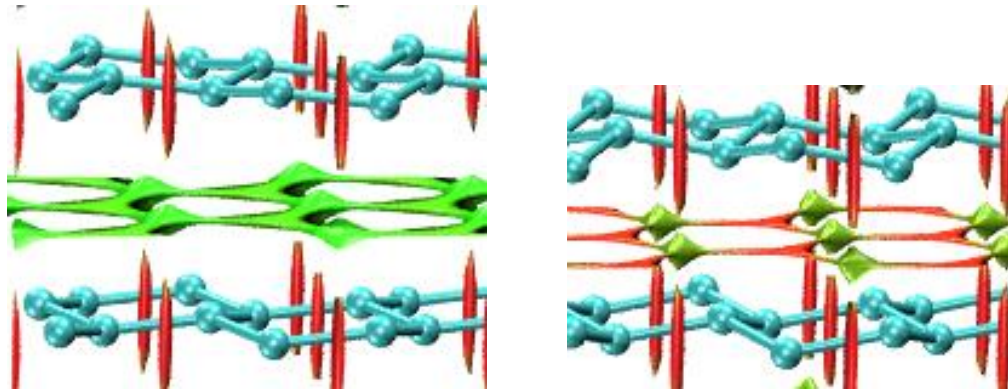
Diamante





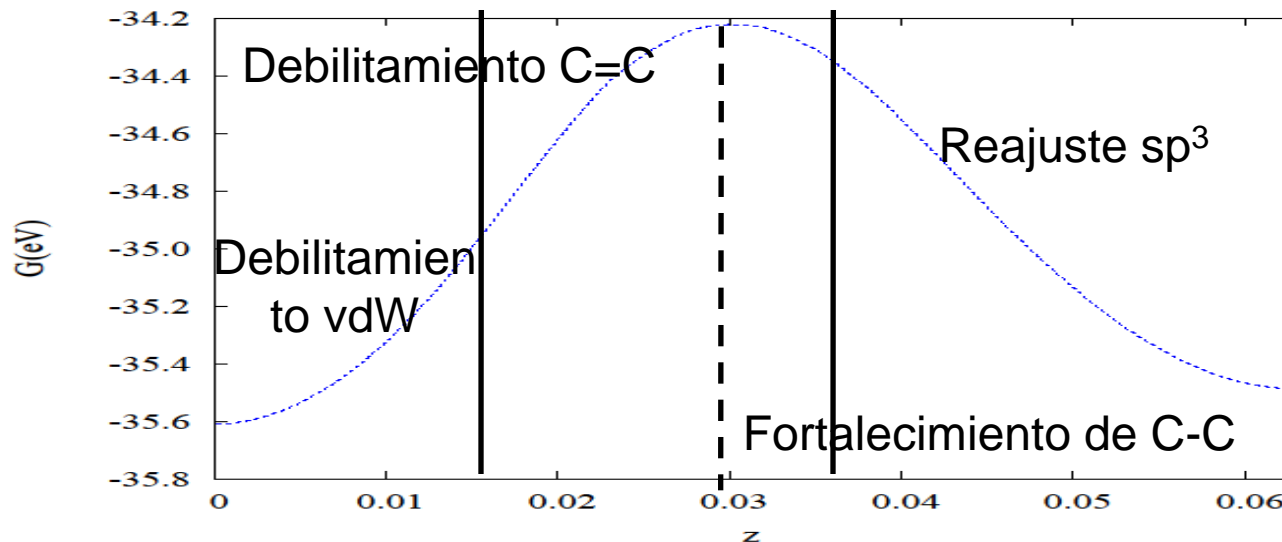
# APLICACIONES: TRANSICIÓN GRAFITO → DIAMANTE

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  $\pi$  y los enlaces de vdW con la formación del nuevo enlace  $\sigma$
- La búsqueda de condiciones de transición que rebajen la barrera deben ir enfocados a sincronizar ambos procesos



## APLICACIONES:

1. Transición grafito → diamante

2. Grandes sistemas

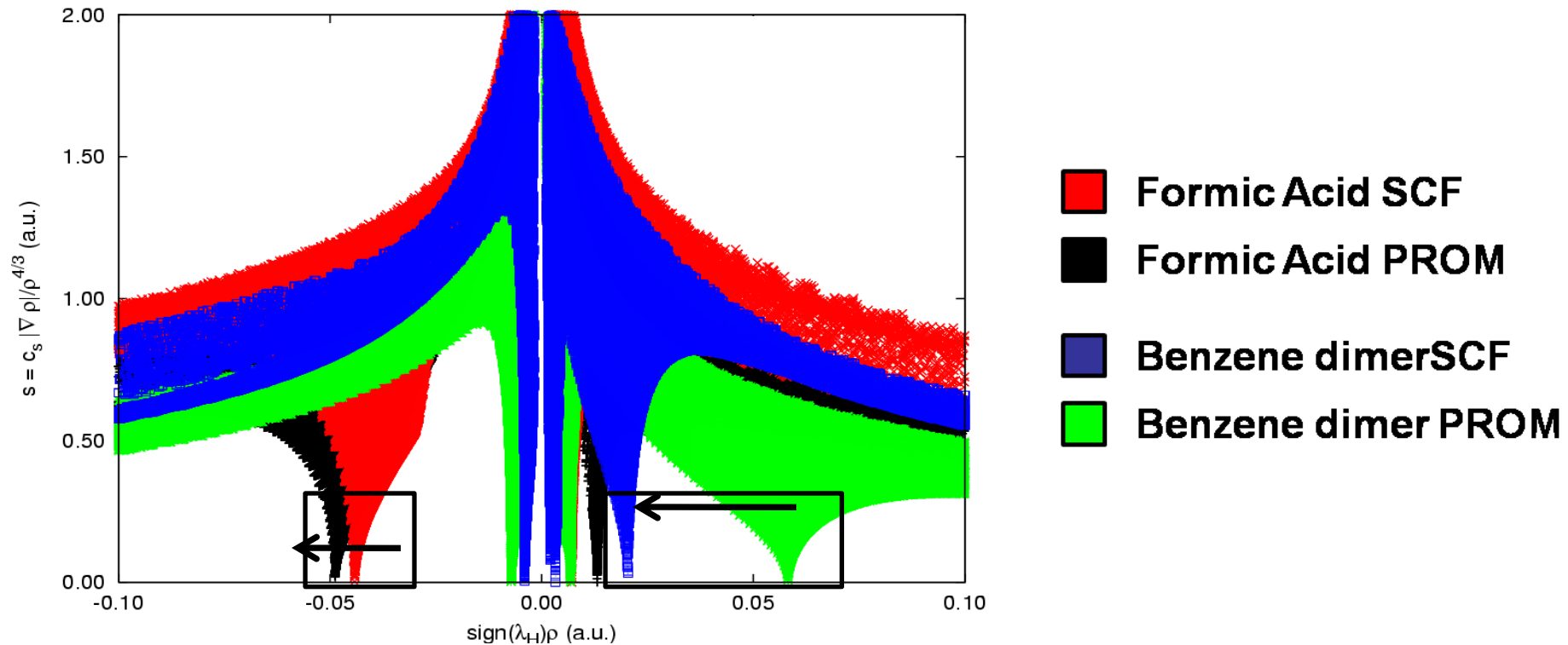
# APLICACIONES: PROTEÍNAS Y DNA

- 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:

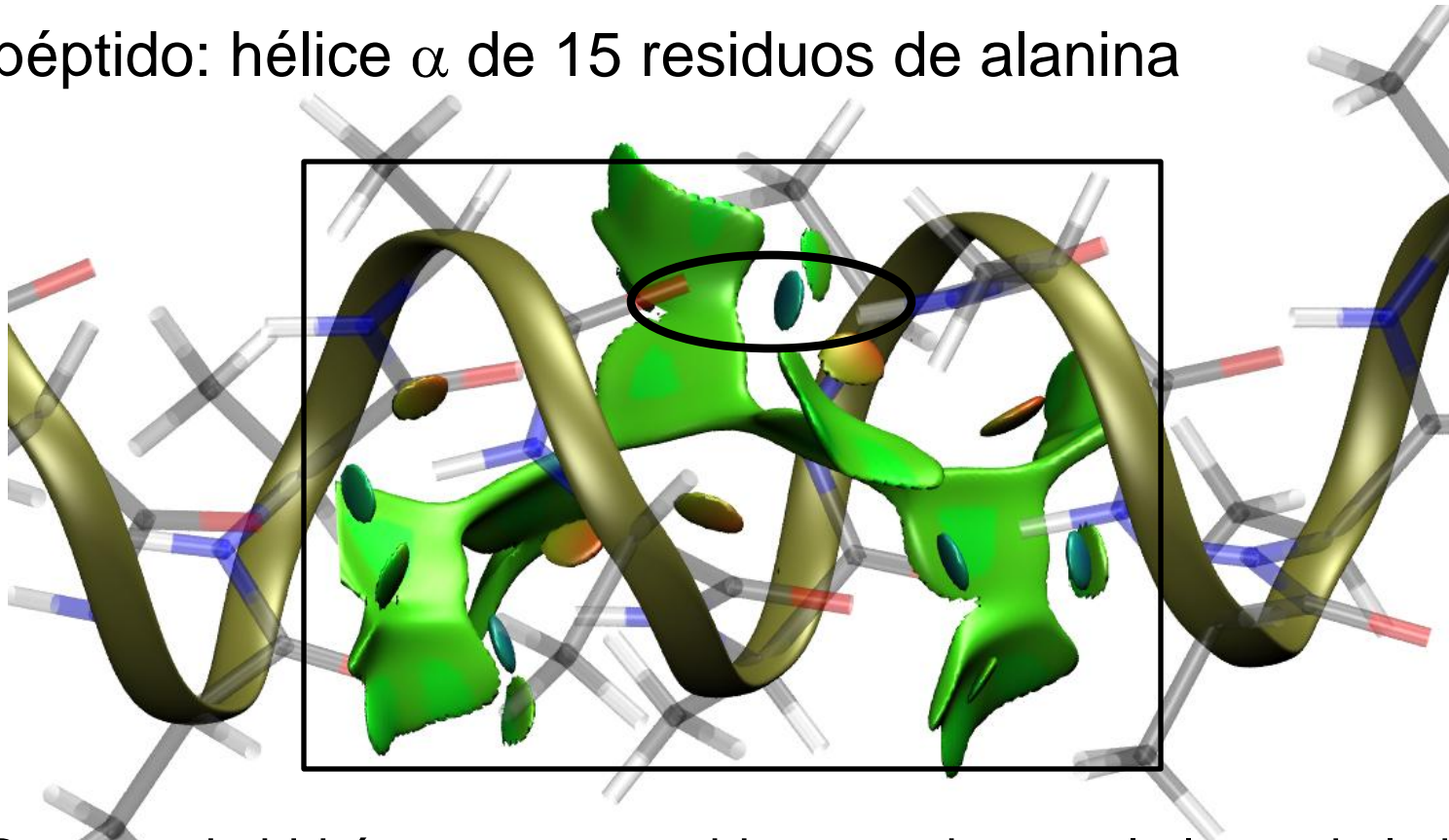
- Aumenta la densidad de los picos estables
- Disminuye la densidad de los picos inestables

El número de picos se mantiene

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

# APLICACIONES: PROTEÍNAS Y DNA

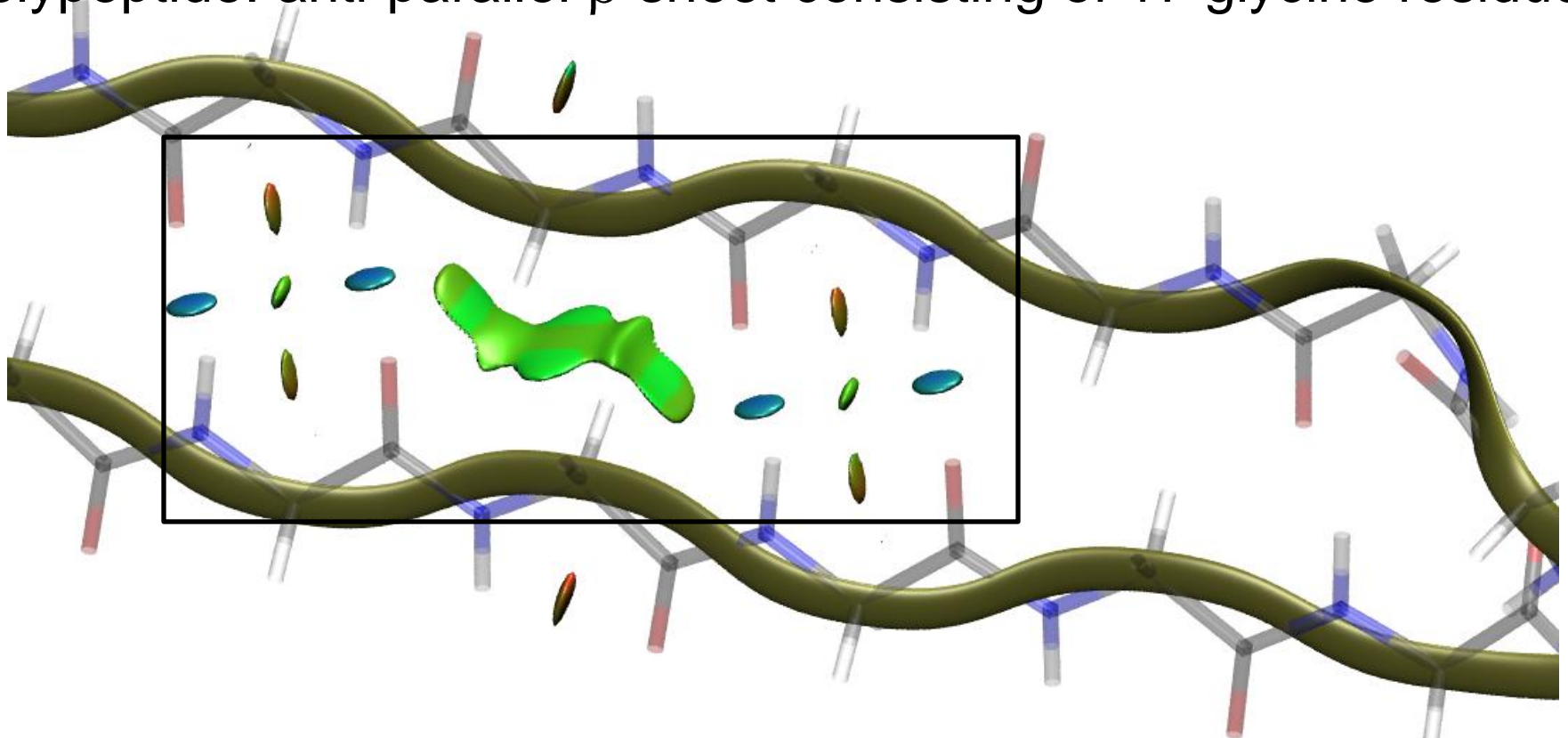
Polipéptido: hélice  $\alpha$  de 15 residuos de alanina



- 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

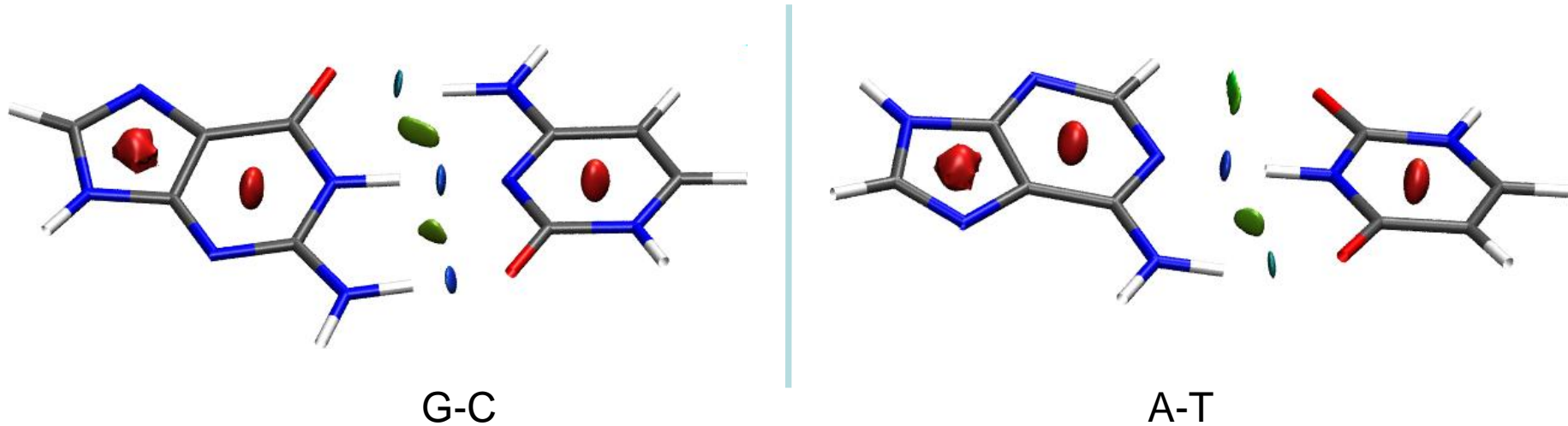
# APLICACIONES: PROTEÍNAS Y DNA

polypeptide: anti-parallel  $\beta$ -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 CH<sub>2</sub> de las glicinas

# APLICACIONES: PROTEÍNAS Y DNA

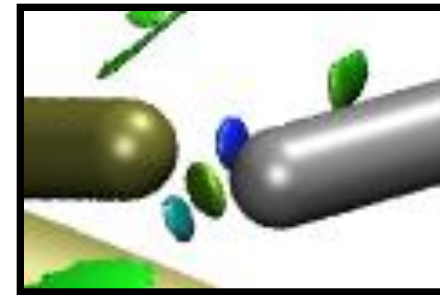
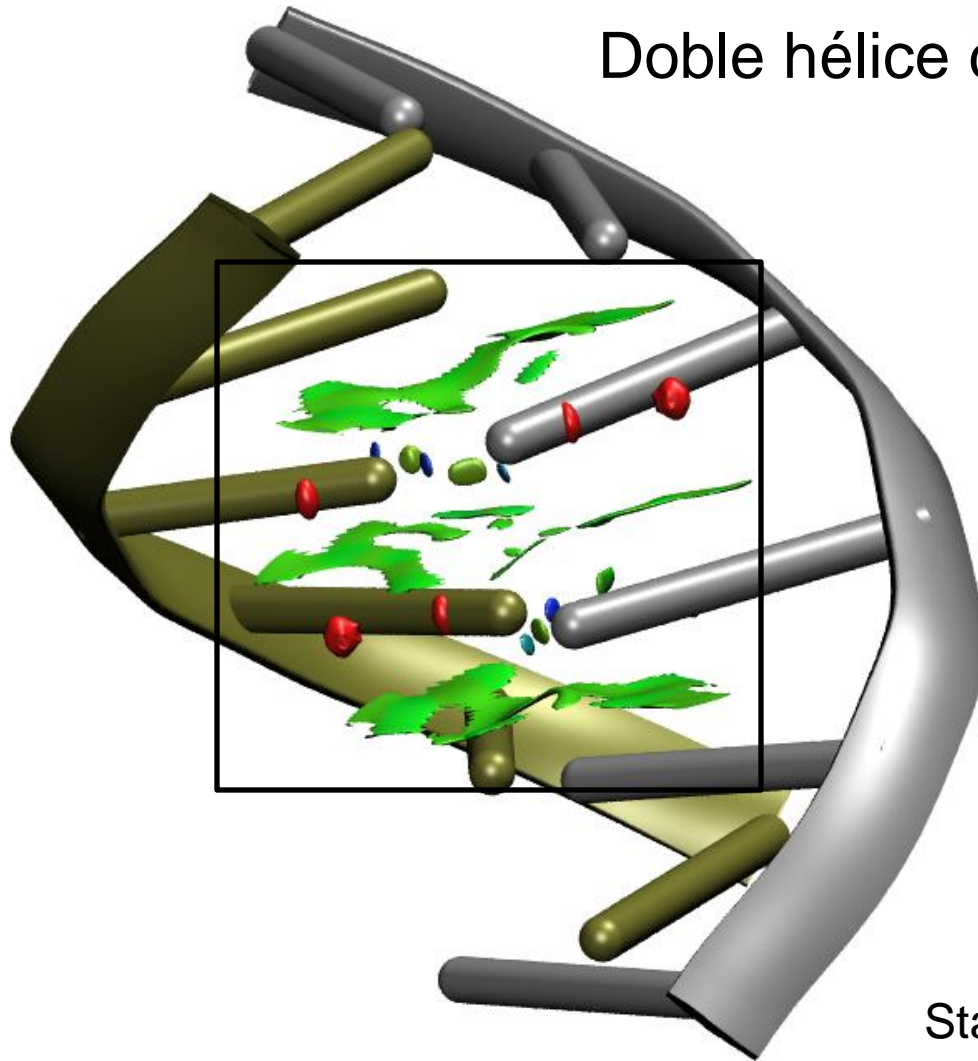


- Puentes de hidrógeno entre N-H y O-H
- Van der Waals entre C-H
- Tensiones estéricas en los ciclos, mayores en el ciclopentano

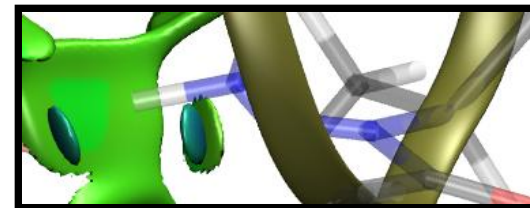


# APLICACIONES: PROTEÍNAS Y DNA

Doble hélice de DNA formada por seis pares  
TGTGTG



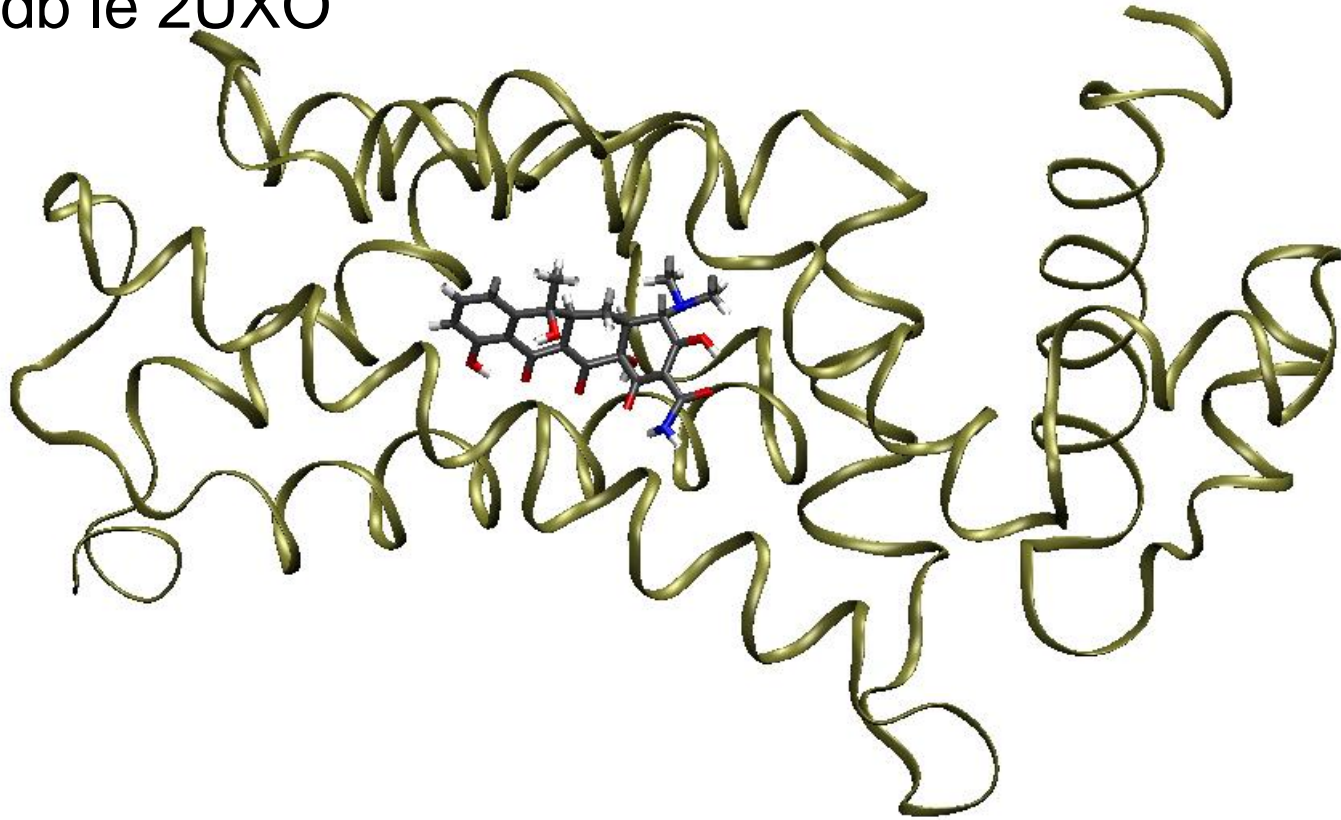
Puentes de hidrógeno más fuertes  
que entre aminoácidos (en acuerdo  
con la literatura)



Stacking entre escalones de bases

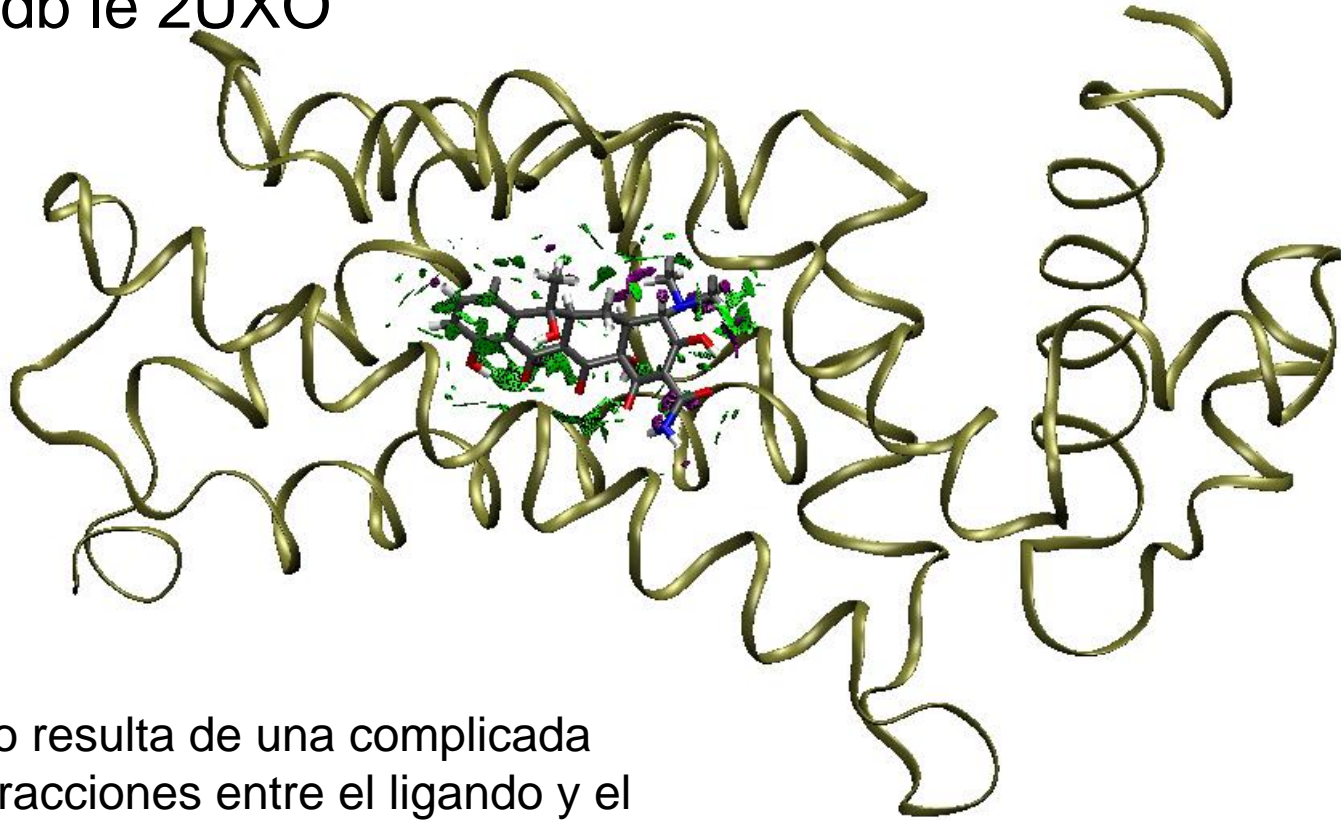
# APLICACIONES: PROTEÍNAS Y DNA

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



# APLICACIONES: PROTEÍNAS Y DNA

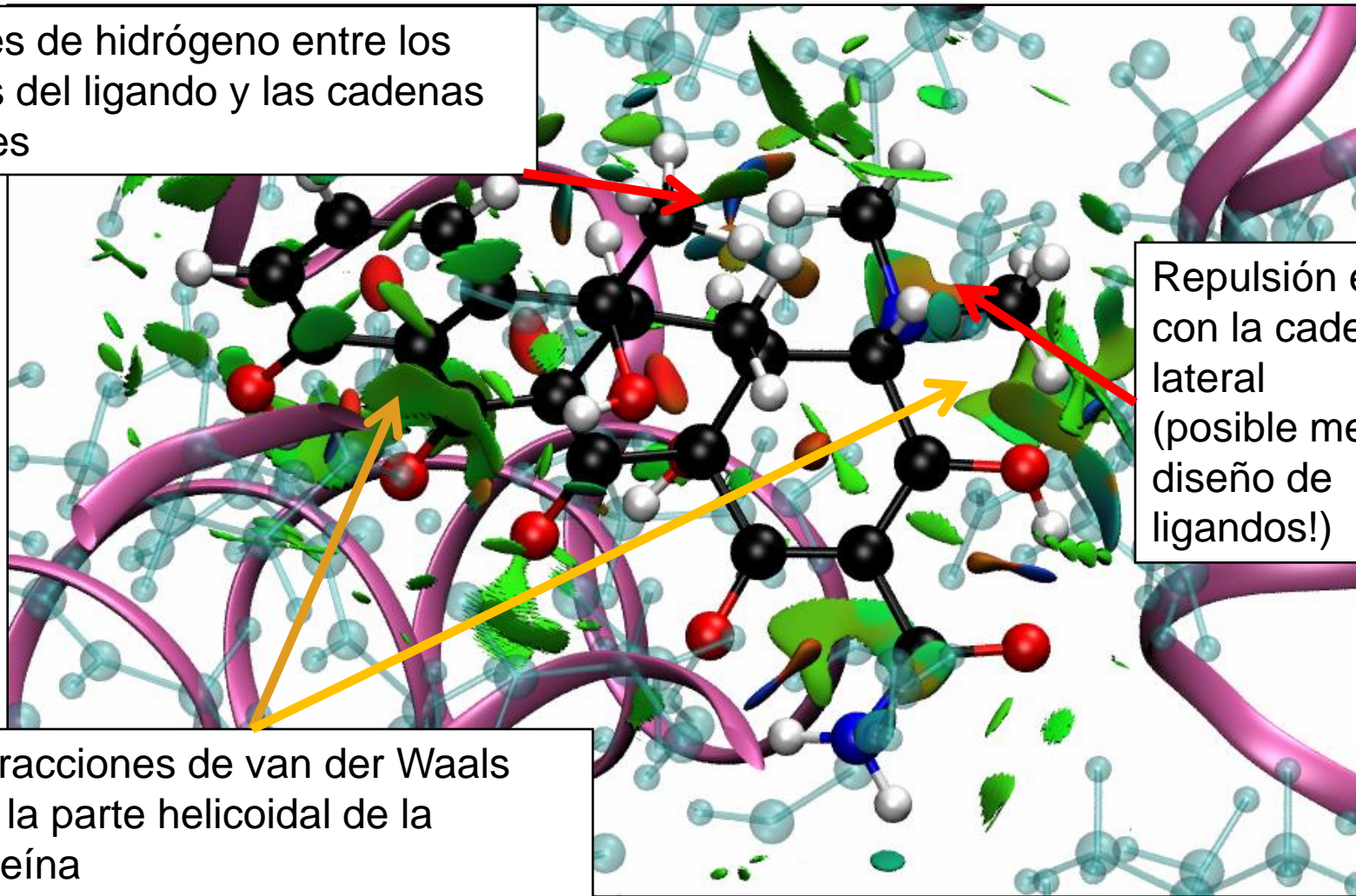
Proteína reguladora en bacterias de la familia tetR con su inhibidor, pdb le 2UXO



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.

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

MOLÉCULAS:

- Fichero wfn  
(gaussian, gamess)
- Fichero grid

SÓLIDOS:

- Fichero fort.9  
(crystal98)
- Fichero grid

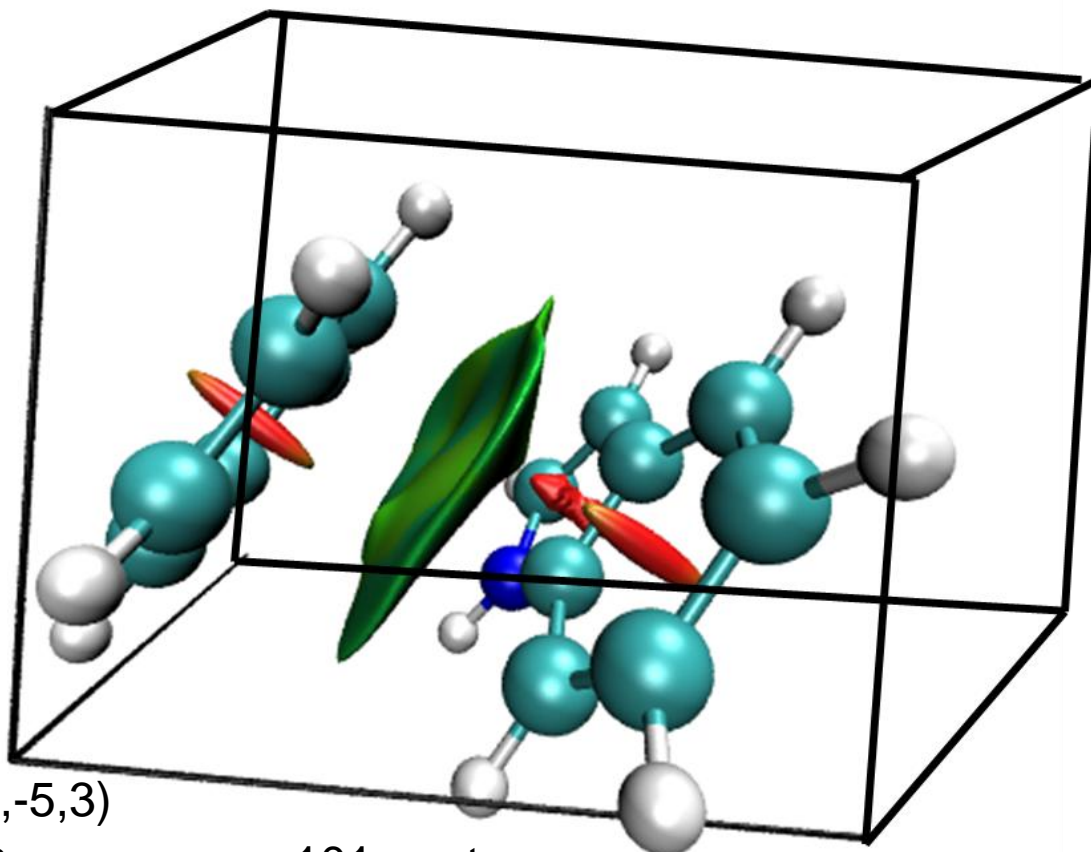
GRANDES SISTEMAS:

- 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



```
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
```

$(-5, -5, 3)$   
u.a.

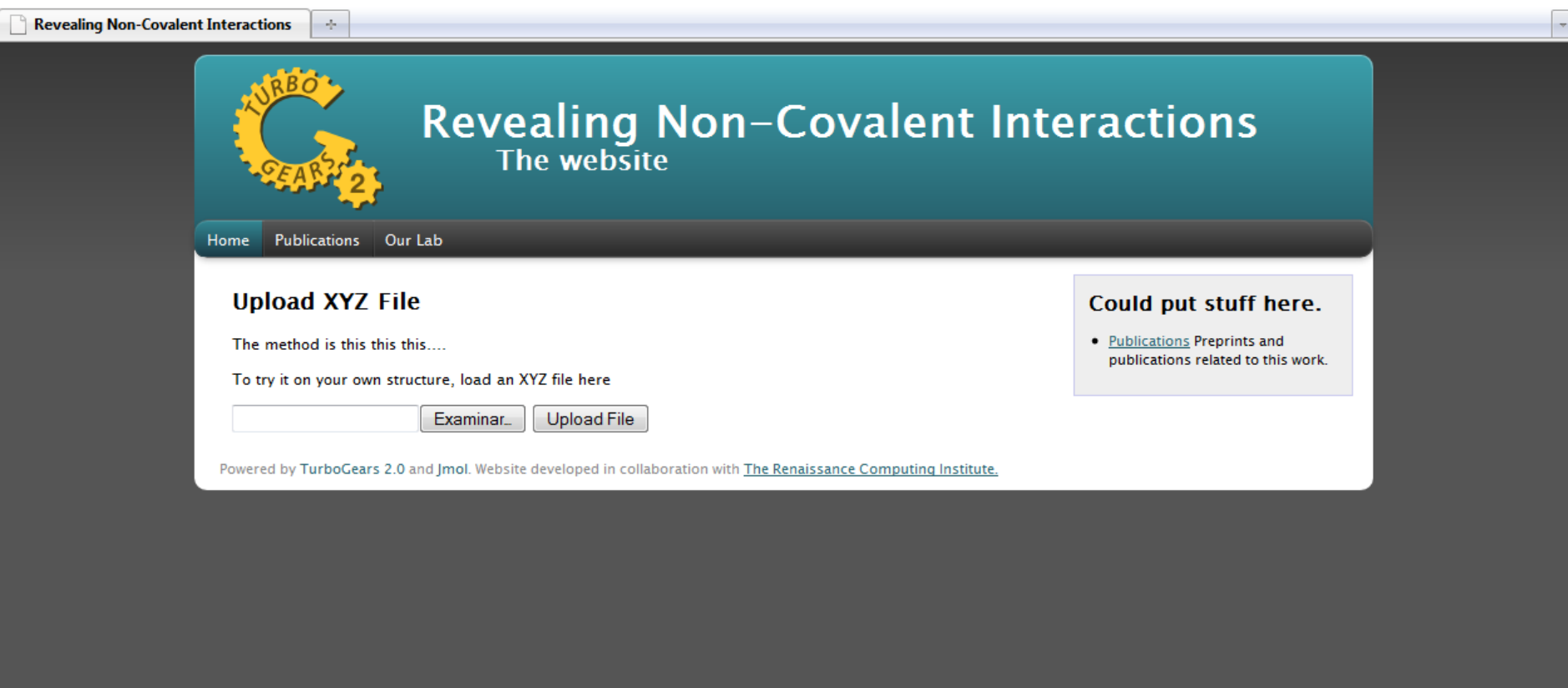
101 puntos  
Intervalos de 0.1 u.a.



# COMPUTACIÓN: ACCESO WEB

A través de la Web:

<http://152.3.6.117:8081/index>



Revealing Non-Covalent Interactions

## Revealing Non-Covalent Interactions

The website

Home Publications Our Lab

### Upload XYZ File

The method is this this this....

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

Examiner... Upload File

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

Could put stuff here.

- [Publications](#) Preprints and publications related to this work.

# COMPUTACIÓN: ACCESO WEB

A través de la Web:

<http://152.3.6.117:8081/index>

Revealing Non-Covalent Interactions

TURBO GEARS 2

Revealing Non-Covalent Interactions  
The website

Home Publications Our Lab

-2.52 2.52

-4.11653 4.11653

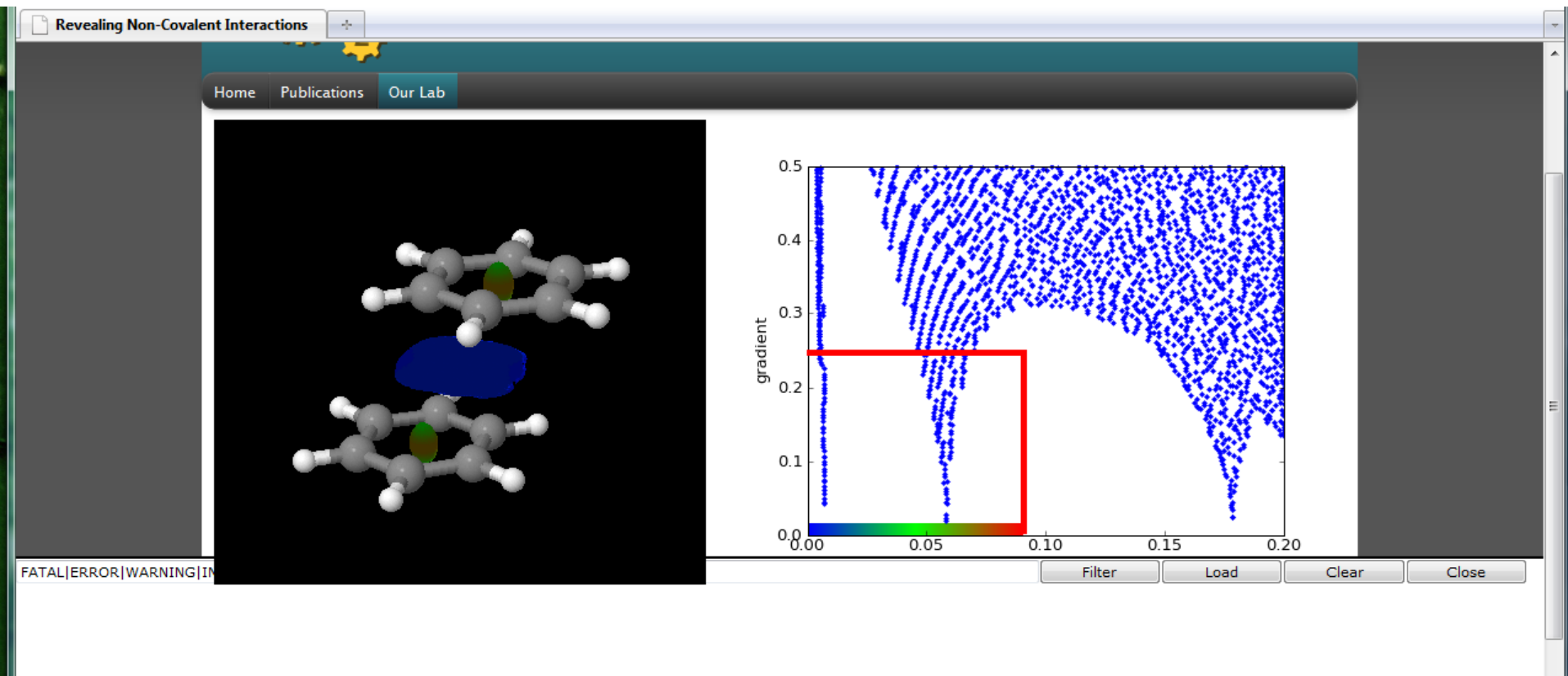
-3.4601 3.4601

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.

