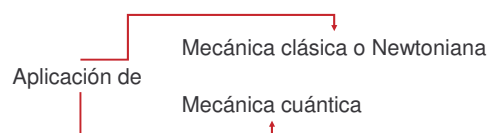


Mecánica Molecular y Campos de Fuerza

Modelos Moleculares

- Generación de modelos 3D lo más aproximados a la realidad
- Se aplican a las moléculas métodos de simulación que requieren el cálculo de PES (E de molécula función de su geometría).
- Elección de métodos para estos cálculos

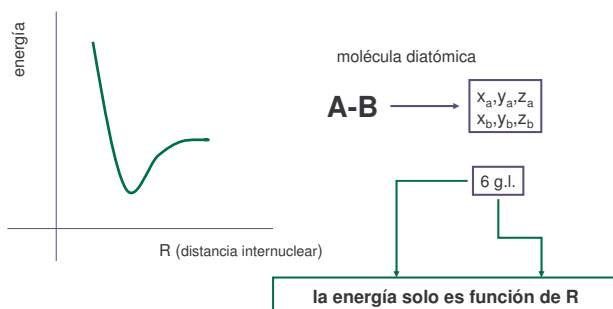


Las energías en los cálculos de modelización molecular

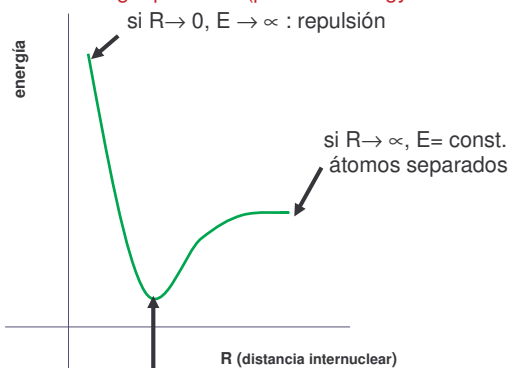
- energía potencial superficial (potential energy surface)
- energía clásica (newtoniana) y cuántica
- energía cinética y potencial
- energía de los electrones y energía de los núcleos

superficie de energía potencial (potential energy surface PES, I)

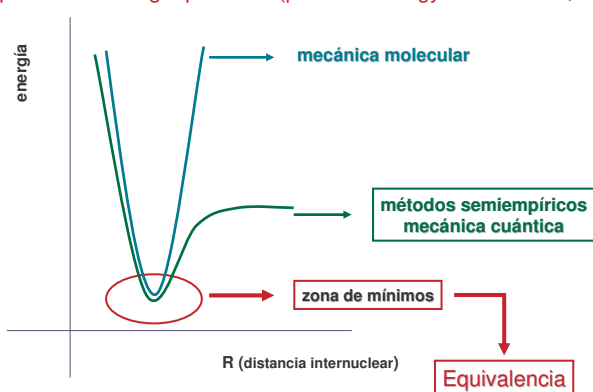
especificación de la energía potencial clásica, V , como una función de la estructura molecular



superficie de energía potencial (potential energy surface PES, II)



superficie de energía potencial (potential energy surface PES, III)



Introducción a la Modelización Molecular

Superficie de energía potencial y mecánica molecular (I)

Sabemos que la energía de un sistema molecular es una función de su geometría. Cada sistema tiene un número dado de grados de libertad

Grado de libertad: cada uno de los parámetros geométricos independientes que define un compuesto (coordenadas internas)

7

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra

Introducción a la Modelización Molecular

Superficie de energía potencial y mecánica molecular (II)

Ejemplo: en una molécula de agua

distancias entre los tres núcleos
dos distancias y un ángulo
p.e. distancias de los dos átomos de hidrógeno al oxígeno y el ángulo H-O-H

3 g. l.

8

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra

Introducción a la Modelización Molecular

Métodos de mecánica molecular (I)

- Aplicación de las leyes de la mecánica clásica o Newtoniana.
- Tratan las moléculas como conjuntos de esferas (átomos), con masa m , radio r , volumen V , unidos por muelles (enlaces) con constante K (asimilable a fuerza de enlace).
- No tratan explícitamente los electrones.
- Basan los estados energéticos en interacciones entre núcleos.
- Describen preferentemente los enlaces que se forman y no los que se rompen.
- Consideran un conjunto de aspectos que influyen en la energía molecular en función de su geometría

9

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra

Introducción a la Modelización Molecular

Métodos de mecánica molecular (II)

- Son métodos empíricos
- Permiten obtener funciones de E_p sencilla y diferenciales
- Aplican la aproximación de Born-Oppenheimer, según la cual el estado de la molécula depende de los núcleos.
- Consideran la E de interacción de núcleos
- Consideran implícitamente los electrones

10

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra

Introducción a la Modelización Molecular

Mecánica molecular y Campos de Fuerza (I)

* Consideran que los núcleos están sometidos a **un campo de fuerzas** (*force fields*) que se compone de la suma de una serie de términos que modelizan las tensiones de los enlaces, de sus ángulos, sus torsiones, las interacciones de V. der. W., las electrostáticas y las de los puentes de hidrógeno.

$$E_{\text{total}} = E_{\text{enlaces}} + E_{\text{ángulos}} + E_{\text{diedros}} + E_{\text{vderW}} + E_{\text{elec}} + E_H$$

* **Campo de fuerzas:** suma de términos asociados a las tensiones de los enlaces, a sus ángulos, torsiones, interacciones de van der Waals, electrostáticas y las interacciones por formación de puentes de hidrógeno

* **Hipótesis de partida:** los enlaces tienen longitudes y ángulos naturales o de equilibrio a los que las moléculas se ajustan. Una desviación de estos valores implica un aumento de la energía del sistema.

11

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra

Introducción a la Modelización Molecular

Mecánica molecular y Campos de Fuerza (II)

La aproximación de los campos de fuerza permite:

- * describir las moléculas empleando una combinación de términos descriptores (distancias de enlace, ángulos, torsiones, diedros, etc.)
- * describir la parte de la superficie de energía potencial debida a interacciones entre **átomos enlazados** y las debidas, entre otras, a las interacciones de van der Waals y electrostáticas entre átomos **no enlazados**.

12

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra

Introducción a la Modelización Molecular

Campos de Fuerza (I)

Ecuación que describe la superficie de energía potencial de un sistema concreto en función de sus coordenadas atómicas.

$$E_{\text{total}} = E_{\text{valencia}} + E_{\text{ter.cruz.}} + E_{\text{noenlace}}$$

$$E_{\text{valencia}} = E_{\text{enlace}} + E_{\text{angulo}} + E_{\text{torsion}} + E_{\text{oop}} + E_{\text{UB}}$$

E_{enlace} : tensión enlace; E_{angulo} : ángulo; E_{torsion} : torsión de diedros; E_{oop} : interacciones fuera del plano; E_{UB} : término de Urey-Bradley que cuantifica interacciones entre pares de átomos implicados en configuraciones 1-3 (p.e.: átomos unidos a un átomo común).

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra 13

Introducción a la Modelización Molecular

Campos de Fuerza (II)

Ecuación que describe la superficie de energía potencial de un sistema concreto en función de sus coordenadas atómicas.

$$E_{\text{total}} = E_{\text{valencia}} + E_{\text{ter.cruz.}} + E_{\text{noenlace}}$$

$$E_{\text{valencia}} = E_{\text{enlace}} + E_{\text{angulo}} + E_{\text{torsion}} + E_{\text{oop}} + E_{\text{UB}}$$

Termino que cuantifica factores como las distorsiones de enlace o ángulo causados por átomos vecinos

$$E_{\text{noenlace}} = E_{\text{vdW}} + E_{\text{Coulomb}} + E_{\text{enlaceH}}$$

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra 14

Introducción a la Modelización Molecular

Campos de Fuerza (III): Bases teóricas comunes, 1

Términos energéticos: $v(R)$ potencial de interacción que describe interacciones, tanto de enlace como no enlazantes (bonding/non-bonding interactions)

Interacción enlazante, átomos

- Directamente unidos (tensión 1-2)
- **Geminales (flexión ángulo 1-3)**
- Vecinales (rotación diedro 1-4)

Interacción no enlazante, átomos

- Repulsión entre átomos demasiado cerca
- **Atracción surgida de las fuerzas de dispersión**
- Interacciones electrostáticas surgidas de interacciones entre cargas, dipolos,...

A-X-Y-B

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra 15

Introducción a la Modelización Molecular

Campos de Fuerza (III): Bases teóricas comunes, 2

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra 16

Introducción a la Modelización Molecular

Campos de Fuerza (IV): Componentes

Contienen los bloques de información necesarios para construir los cálculos de energía y fuerza:

- * Una lista de tipos de átomos.
- * Una lista de cargas atómicas (si no están incluidas en el bloque informativo correspondiente al tipo de átomo).
- * Normas de escritura de los átomos.
- * Formas funcionales para los componentes de la expresión energética final.
- * Parámetros para los términos funcionales.

Todo esto en conjunto constituye "el equipaje" que integra el campo de fuerza empleado para el cálculo de la superficie de energía potencial.

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra 17

Introducción a la Modelización Molecular

Campos de Fuerza (V): los tipos de átomos, 1

Cada campo de fuerza contiene información sobre un conjunto, más o menos amplio, de tipos de átomos. Por ejemplo en AMBER, encontramos, entre otros, los siguientes tipo de C

C	12.01	sp2 C grupo carbonilo
CA	12.01	sp2 C Aromático puro (benceno)
CB	12.01	sp2 aromático, anillo de 5&6 C
CC	12.01	sp2 aromático, anillo 5 HIS C
CK	12.01	sp2 anillos 5 C en purinas
CM	12.01	sp2 anillos 5 & 6 C en pirimidinas
CN	12.01	sp2 C aromático anillos 5&6 (TRP)
CQ	12.01	sp2 C 5anillos anillos de purinas entre 2 N
CR	12.01	sp2 aromático como CQ pero en HIS
CT	12.01	sp3 C alifático
CV	12.01	sp2 arom. anillos de 5 w/1 N y 1 H (HIS)
CW	12.01	sp2 arom. anillos de 5 w/1 N-H y 1 H (HIS)
C*	12.01	sp2 arom. anillos 5 w/1 subs. (TRP)

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra 18

Introducción a la Modelización Molecular

Campos de Fuerza (V): los tipos de átomos, 2

La selección de tipos de átomo incorrecto lleva a errores

CH3 → CT para el carbono (atom type mass = 12.01)
 → HC para los hidrógenos

↓

si colapsamos los H sobre el C

↓

aproximación unitaria → **C3** → atom type mass = 15.03

C3 y CT tienen diferentes características de interacción

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra 19

Introducción a la Modelización Molecular

Campos de Fuerza (VI): las formas funcionales, 1

$$V = E_{total} = \sum E_{enlaces} + E_{ángulos} + E_{diedros} + E_{vdW} + E_{elect} + \dots$$

$$= \sum_{enlaces} \frac{1}{2} K_r (r - r_{eq})^2$$

$$+ \sum_{ángulos} \frac{1}{2} K_\theta (\theta - \theta_{eq})^2$$

$$+ \sum_{diedros} \frac{1}{2} K_\omega [1 - \cos(n\omega - \delta)]$$

$$+ \sum_{i < j} \left[\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}} \right]$$

$$+ \dots$$

Ecuaciones de mecánica clásica describen las superficies de energía potencial y propiedades físicas de las moléculas.

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra 20

Introducción a la Modelización Molecular

Campos de Fuerza (VI): las formas funcionales, 2

$$E = \sum_{bonds} k_b (r - r_o)^2$$

Reality

Optimum

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra 21

Introducción a la Modelización Molecular

Campos de Fuerza (VI): las formas funcionales, 3

$$E = \sum_{angles} k_\theta (\theta - \theta_o)^2$$

Optimum

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra 22

Introducción a la Modelización Molecular

Campos de Fuerza (VI): las formas funcionales, 4

$$E = \sum A [1 + \cos(n\tau - \phi)]$$

torsions

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra 23

Introducción a la Modelización Molecular

Campos de Fuerza (VI): las formas funcionales, 5

$$E = \sum_{i,j} \frac{-A_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}} + \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{r_{ij}}$$

van der Waals term Electrostatic term

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra 24

Introducción a la Modelización Molecular

Campos de Fuerza (VI): las formas funcionales, 6

$-\frac{A_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}}$

Repulsion regime

van der Waals attraction regime

Optimum energy

$-\frac{A_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}}$

A=0.5 B=1.0

A=1.0 B=5.0

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra 25

Introducción a la Modelización Molecular

Campos de Fuerza (VI): las formas funcionales, 7

interacciones no enlazantes

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra 26

Introducción a la Modelización Molecular

Ejemplo: aplicación a una molécula de agua

$$E_{total} = \sum_{enlaces} K_r (r - r_{eq})^2 + \sum_{ángulos} K_\theta (\theta - \theta_{eq})^2$$

$K_r = 553 \text{ Kcal/mol} \cdot \text{Å}^2$
 $r_{eq} = 0,9572 \text{ Å}$
 $K_\theta = 100 \text{ Kcal/mol} \cdot \text{Å}^2$
 $\theta_{eq} = 104,52^\circ$

Enlace = 0,9571 Å
 Ángulo = 104,53°

Energía total=0.000004 Kcal/mol
 Enlaces=8.45504·10⁻⁷ Kcal/mol
 Ángulos=2.82598·10⁻⁶ Kcal/mol
 Diedros=0
 Vdw=0
 Enlaces H=0
 Electrostáticas=0

Enlace = 0,9571 Å
 Ángulo = 180°

Energía total=173.547546 Kcal/mol
 Enlaces=8.45499·10⁻⁷ Kcal/mol
 Ángulos=173.548 Kcal/mol
 Diedros=0
 Vdw=0
 Enlaces H=0
 Electrostáticas=0

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra 27

Introducción a la Modelización Molecular

Campos de Fuerza (VII): la parametrización, 1

Cada campo de fuerza contiene una serie de parámetros, que lo hacen más o menos adecuado a un tipo dado de cálculo para un sistema concreto.

$$V = E_{total} = \sum E_{enlaces} + E_{ángulos} + E_{diedros} + E_{vdW} + E_{elect} + \dots$$

$$= \sum_{enlaces} \frac{1}{2} K_r (r - r_{eq})^2 + \sum_{ángulos} \frac{1}{2} K_\theta (\theta - \theta_{eq})^2 + \sum_{diedros} \frac{1}{2} K_\phi [1 - \cos(n\omega - \delta)] + \sum_{i < j} \left[\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{\epsilon_{ij}} \right] + \dots$$

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra 28

Introducción a la Modelización Molecular

Campos de Fuerza (VII): la parametrización, 2

Los parámetros incluidos se pueden obtener a partir de diferentes métodos, bien teóricos, bien experimentales.

Ctes de fuerza: Espectroscopía de vibración.
 Geometrías: RX, microondas.
 vdW: RX o contactos en gases raros.
 Otros: ΔG solvatación, RMN, ...
 Cálculos *ab initio*.

Funciones de potencial son transferibles de molécula a molécula dentro de un rango.
 Base para la predicción de propiedades.
 Campos de fuerza específicos y generales.

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra 29

Introducción a la Modelización Molecular

Campos de Fuerza (V): Clasificación, 1

- Según la Parametrización.
 - Campos de fuerza experimentales.
 - Campos de fuerza mecano cuánticos.
- Según Modelo atómico.
 - All atom.
 - United atom. Sólo se mantienen hidrógenos de heteroátomos. Aumentan radio vdW de carbonos.
- Según para que están diseñados.
 - Generales. CVFF.
 - Específicos. AMBER.
 - Universales. Dreiding.

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra 30

Introducción a la Modelización Molecular

Campos de Fuerza (V): Clasificación, 2

- Según complejidad.

Clase I

- “Comunes”. Parametrizados originalmente de datos experimentales algunos cálculos *ab initio*.
- Entre 10-100 parámetros.
- Funciones armónicas cuadráticas.
- No representan sistema inusuales.
- Desarrollo 1960-

Clase II

- Tratamiento de moléculas “raras”. Gases, fases condensadas,...
- >100 parámetros.
- Más específicos. Mejor modelo.
- Efectos inarmónicos.
- Desarrollo 1980-

¿Clase III?

31

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra

Introducción a la Modelización Molecular

Campos de Fuerza (VI): elección, 1

La elección del campo de fuerza define:

- * **Las coordenadas a usar** (longitud de enlaces y ángulos).
- * **La complejidad de las expresiones** (cuadrática, n-exponencial...).
- * **Los parámetros** (constantes de fuerza de enlace, valores de referencia...)

E implica una serie de dificultades.

- * Definición conceptual.
- * Utilización de datos experimentales no correctos.
- * Elevado número de parámetros.
- * Aplicación al conjunto de moléculas y sus propiedades.

32

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra

Introducción a la Modelización Molecular

Campos de Fuerza (VI): elección, 2

- Para qué lo queremos.
- Para qué está definido.
- Como de especializado es.
- Qué resultados ha dado.
- Qué nivel de afinamiento esperamos.
- Tiene todos los átomos definidos.
- Quién lo distribuye.
- Quién lo mantiene.
- Qué facilidad de trabajo tiene.
- Cuanto tardan los cálculos (dotación de cálculo).

33

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra

Introducción a la Modelización Molecular

Algunos campos de fuerza

<p>MM2 75 atom types (C=9, O=7, N=13, H=6) H, B, F, Si, Cl, Ge, Br, Sn, I Fe²⁺, Fe³⁺, Ni²⁺, Ni³⁺, Co²⁺, Co³⁺</p> <p>MM3 152 atom types (C=21, O=46, N=21, H=7) H, B, F, Si, Cl, Ge, Br, Sn, I Fe²⁺, Fe³⁺, Ni²⁺, Ni³⁺, Co²⁺, Co³⁺ (Many transition metal ions have been added later by several groups)</p> <p>AMBER 40 atom types (C=13, O=5, N=7, H=12) H, C, N, O, S, P</p> <p>CHARMM 38 atom types (C=14, O=3, N=10, H=9) H, C, N, O, S</p>	<p>COMPASS 129 atom types (C=18, O=20, N=18, H=6) H, C, F, Al, Cl, Br, I, Sn, Pb W, Mo, Fe, Cu, Ag, Au, Ni, Pd, Pt, Cr Li⁺-Cs⁺, Mg²⁺-Ca²⁺, Fe²⁺, Cu²⁺, Zn²⁺</p> <p>OPLS</p> <p>United Atom Potential: 213 atom types (C=117, O=21, N=21, H=26) H, C, N, O, S, Cl Li⁺ - Cs⁺, Mg²⁺ - Ba²⁺, F - Br</p> <p>All Atom Potential: 76 atom types (C=11, O=10, N=7, H=11) H, C, N, O, S, Cl Li⁺ - Cs⁺, Mg²⁺ - Ba²⁺, F - Br</p>
---	--

34

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra

Introducción a la Modelización Molecular

Los campos de fuerza en Hyperchem (I)

- Cuatro campos de fuerza: MM+, AMBER, BIO+, OPLS.
- No diferencias en términos.
- Diferencias en tratamiento de las interacciones electrostáticas.
- Diferencias en precisión.

35

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra

Introducción a la Modelización Molecular

Los campos de fuerza en Hyperchem (II)

MM+

- Derivado de MM2 (*Allinger 1977*).
- Bases: Estructuras de RX. 75 parámetros. Dipolos de enlace.
- Pros: covalentes orgánicas y apolares.
- Contras: Metales, estados excitados y de transición.
- Átomos: H, D, B, F, Si, Cl, Ca, Cr, Co, Cu, Br, Sr, Rh, Pd, Cd, Sn, Te, I, Pb.

36

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra



Los campos de fuerza en Hyperchem (III)

AMBER

- (Kollman 1984).
- Bases: Parámetros 25 biomoléculas. "united atoms". Cargas puntuales derivadas de HF 6-31G*.
- Pros: proteínas/DNA, entorno acuoso.
- Contras: moléculas inorgánicas.
- Átomos: No generales, H, C, F, Na, Mg, P, Cl, K, Ca, Fe, Cu, Br, Rb, I.



Los campos de fuerza en Hyperchem (IV)

BIO+

- Derivado de CHARMM (Karplus 1983).
- Bases: 18 parámetros, united atoms.
- Pros: Biopolímeros, QM-MM, AMPAC-MOPAC.
- Átomos: H, C, O, Na, S, K, Fe, Rb, Eu.



Los campos de fuerza en Hyperchem (V)

OPLS

- (Jorgensen 1988).
- Bases: electrostático, *ab initio* 100 moléculas orgánicas. United atoms.
- Pros: proteínas/DNA, líquidos, soluciones, fases condensadas.



Principales aplicaciones de los cálculos de mecánica molecular

- Geometría molecular.
- Energía conformacional.
- Barrera torsional.
- Energía interacción molecular.
- Frecuencias vibracionales.
- Calor de formación y otras magnitudes termodinámicas.



Limitaciones de los cálculos de Mecánica Molecular

- Polarizabilidad.
- Cargas atómicas parciales.
- Procesos que impliquen cambio electrónico.
- Estudios de metales de coordinación.



Ventajas/Inconvenientes de la aplicación de los cálculos de la Mecánica Molecular



Cálculo rápido, incluso para miles de átomos



1. Optimización de la energía errónea, por falsedad de hipótesis de partida (moléculas como bolas y muelles)
2. No informa acerca de las propiedades electrónicas de la molécula

Introducción a la Modelización Molecular

Construcción del modelo inicial (I)

Geometría Molecular inicial

Carbono tetraédrico.
Le Bel y van't Hoff (1874).

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra 43

Introducción a la Modelización Molecular

Construcción del modelo inicial (II)

Empleando datos geométricos estándar tabulados en los módulos de construcción (gráficos interactivos), seleccionando previamente el campo de fuerza

Enlace	Longitud(Å)	Enlace	Longitud(Å)
Enlaces simples		Enlaces dobles	
C4-H	1.09	C3-C3	1.34
C3-H	1.08	C3-C2	1.31
C2-H	1.02	C3-O1	1.22
C4-O2	1.43	C2-O1	1.16
N3-H	1.01	Enlaces triples	
N2-H	0.99	C2-C2	1.20
C4-C4	1.54	C2-N1	1.16
C4-Cl	1.77	Enlaces aromáticos	
C4-Br	1.94	C3-C3	1.40
C3-O2	1.36	C3-N2	1.34
C2-Br	1.79	N2-N2	1.35

Ángulos	
Trigonal	120 °
Tetraédrico	109,47 °
C-O-H	108

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra 44

Introducción a la Modelización Molecular

Construcción del modelo inicial (III)

Conformación de partida/valoración de energías conformacionales de los modelos iniciales

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra 45

Introducción a la Modelización Molecular

Construcción del modelo inicial (IV)

Valoración de estabilidades relativas

E (Kcal/mol)	FF	E (Kcal/mol)
6.42	MM+	7.40
8.65	AMBER	11.22
5.74	BIO+	7.80
13.4	OPLS	15.18

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra 46

Introducción a la Modelización Molecular

Construcción del modelo inicial (V): condiciones del modelo

Es preciso valorar, en función del sistema y tipo de cálculo que necesitemos (dada una potencia de cálculo concreta)

- En el vacío
- Solvatado
 - Dielectrico continuo
 - Dipolos de Langevin
 - Moléculas explícitas
- Cómo se tratan las interacciones electrostáticas
- Cómo se considera el contorno

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra 47

Introducción a la Modelización Molecular

Ejemplo: solvatación del sistema (I)

Dielectrico continuo

$$V = E_{total} = \sum E_{enlaces} + E_{ángulos} + E_{diedros} + E_{vdW} + E_{elect} + \dots$$

$$= \sum_{enlaces} \frac{1}{2} K_r (r - r_{eq})^2$$

$$+ \sum_{ángulos} \frac{1}{2} K_\theta (\theta - \theta_{eq})^2$$

$$+ \sum_{diedros} \frac{1}{2} K_\omega [1 - \cos(n\omega - \delta)]$$

$$+ \sum_{i < j} \left[\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}} \right]$$

$$+ \dots$$

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra 48

Introducción a la Modelización Molecular

Ejemplo: solvatación del sistema (II)

Dieléctrico continuo

$$V = E_{total} = \sum E_{enlaces} + E_{ángulos} + E_{diedros} + E_{vdW} + E_{elect} + \dots$$

$$= \sum_{enlaces} \frac{1}{2} K_r (r - r_{eq})^2 + \sum_{ángulos} \frac{1}{2} K_\theta (\theta - \theta_{eq})^2 + \sum_{diedros} \frac{1}{2} K_\phi [1 - \cos(n\omega - \delta)] + \sum_{i < j} \left[\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}} \right] + \dots$$

Disolvente	ϵ
Hexano	1.9 (r)
Benzeno	2.3 (r)
Diétil éter	4.3 (r)
Cloroformo	4.8 (r)
Etil acetato	6.0 (r)
Acetona	20.7 (r)
Dimetilformamida	38 (r)
Dimetilsulfóxido	48 (r)
Ácido acético	6.2 (r)
t-butanol	10.9 (r)
Etanol	24.3 (r)
Metanol	33.6 (r)
Ácido fórmico	58 (r)
Agua	80.4 (r)

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra 49

Introducción a la Modelización Molecular

Ejemplo: solvatación del sistema (III)

Dipolos de Langevin

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra 50

Introducción a la Modelización Molecular

Ejemplo: solvatación del sistema (IV)

Moléculas explícitas

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra 51

Introducción a la Modelización Molecular

Resumen solvatación del sistema

Vacío $\epsilon=1$	Dipolos de Langevin	Solvente explícito
$E_{total}=0.265$ Kcal/mol	$E_{total}=0.260$ Kcal/mol	$E_{total}=-3.028$ Kcal/mol
	AMBER	
	MM+	
$E_{total}=2.30$ Kcal/mol	$E_{total}=2.07$ Kcal/mol	$E_{total}=-2.801$ Kcal/mol

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra 52

Introducción a la Modelización Molecular

Ejemplo: condiciones de contorno (I)

- Sistema aislado en vacío.

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra 53

Introducción a la Modelización Molecular

Ejemplo: condiciones de contorno (II)

- Condiciones periódicas de contorno.

María Font. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra 54

Ejemplo: condiciones de contorno (III)

- Condiciones periódicas de contorno.

