

## **Propuesta de Seminario**

**Título:** “Análisis computacional de interacciones no covalentes en cristales”

**Director:** Dr. Sebastián Suarez

**Colaboradora:** Dra. Maricel Rodríguez

**Lugar:** Instituto INQUIMAE – Depto. de Química Inorgánica - FCEyN – UBA (CONICET).  
Pabellón II, 3er piso, laboratorio T44.

**Inicio:** A convenir (durante el 1er o 2do cuatrimestre del 2018)

### **Motivación**

Las interacciones químicas entre una proteína y un fármaco, o un catalizador y su sustrato, el autoensamblaje de nanomateriales e incluso algunas reacciones químicas están dominadas por interacciones no covalentes. Esta clase de interacciones abarca una amplia gama de energías de unión como ser: enlaces de hidrógeno, interacciones dipolo-dipolo, repulsión estérica y dispersión de London. La estructura molecular se rige por interacciones covalentes, no covalentes y electrostáticas, siendo las dos últimas la fuerza impulsora en la mayoría de los procesos bioquímicos. La estructura molecular tridimensional define enlaces covalentes; sin embargo, las interacciones no covalentes se ocultan dentro de huecos en el entramado de enlaces.

Hay varias maneras de ver y analizar las interacciones covalentes y electrostáticas, y en el último tiempo se sumaron métodos análogos para las interacciones no covalentes.<sup>i</sup> Conocer estas propiedades ayudaría a comprender las interacciones complejas entre las biomoléculas y el diseño de materiales y fármacos autoensamblados, entre otros.

### **Teorías:**

**AIM.** La teoría cuántica de "átomos en moléculas" (AIM)<sup>ii</sup> proporciona un enfoque para el análisis de la distribución de la densidad electrónica de una molécula, un observable experimental, basado en su topología. Cada punto en el espacio se caracteriza por una densidad de carga,  $\rho(r)$  y otras cantidades tales como: el gradiente de la densidad de carga ( $\nabla\rho(r)$ ), las funciones laplacianas de la densidad de carga ( $\nabla^2\rho(r)$ ) y la matriz de las segundas derivadas de  $\rho(r)$  (matriz Hessiano). Las magnitudes de la densidad en los puntos críticos ( $r_c$  tal que  $\nabla\rho(r_c) = 0$ ) dan una medida del orden de enlace y la fuerza de interacción y pueden usarse para evaluar, al menos en términos comparativos, la significación real de algunas interacciones no covalentes, usualmente evaluadas sólo en motivos geométricos.<sup>iii</sup> Recientemente se han planteado algunos puntos de vista críticos acerca de la aplicación de este método cuando se analizan valores AIM absolutos<sup>iv</sup>; sin embargo, su uso para las comparaciones relativas sigue creciendo.<sup>v</sup>

**Hirshfeld.** El análisis de superficie de Hirshfeld está ganando rápidamente prominencia como una técnica poderosa en la comprensión de la naturaleza de las interacciones intermoleculares dentro de una estructura cristalina usando un diagrama de huella digital.<sup>vi</sup> Esto permite una fácil identificación de las interacciones características a través de las estructuras, o como una superficie alrededor de la molécula. Una superficie  $d_{\text{norm}}$  permite una fácil comparación de los contactos intermoleculares relativos a los radios van der Waals a través de un simple esquema de color rojo-blanco-azul.

**NCI.** Es un nuevo enfoque para visualizar interacciones no covalentes, basado en el análisis de las densidades electrónicas y sus gradientes reducidos,  $s(r)$ .<sup>vii</sup>

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

Este enfoque fue elegido por su capacidad para destacar las interacciones en el régimen de baja densidad. El índice de interacciones no covalentes (NCI) identifica las interacciones en un sistema químico únicamente sobre la base de la densidad electrónica y sus derivados. De hecho, recientemente se introdujo un enfoque similar para analizar los enlaces covalentes, destacando la capacidad de este tipo de función para identificar todos los tipos de situaciones de unión.<sup>viii</sup>

Algunos de los programas para hacer análisis computacional de interacciones en cristales:

**a. Gaussian<sup>ix</sup>**

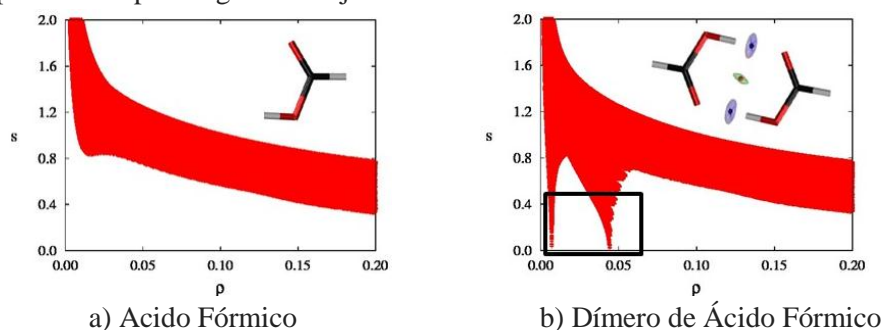
Proporciona capacidades de última generación para el modelado de estructuras electrónicas. Es el programa con el que se realizan los primeros análisis, generando los *input* para los siguientes programas. A partir de las leyes fundamentales de la mecánica cuántica, Gaussian predice las energías, las estructuras moleculares, las frecuencias vibratorias y las propiedades moleculares de compuestos en una amplia variedad de entornos químicos.

**b. Multiwfn<sup>x</sup>**

Es un programa extremadamente potente para realizar análisis electrónico de funciones de onda, las cuales son un ingrediente clave de la química cuántica. Permite realizar análisis de topología para la densidad de electrones (análisis AIM). Los puntos críticos y los *bond paths* se pueden buscar y visualizar en gráfico 3D o planos. Se pueden extraer las superficies de *Interbasin*, y los valores de las funciones de espacio real se pueden calcular en los puntos críticos o a lo largo de los caminos topológicos.

**c. NCIPLOT<sup>xi</sup>**

Un programa para trazar regiones de interacciones no covalentes, basado en la densidad y sus derivados. Permite la identificación de interacciones no covalentes y utiliza los picos que aparecen en el gradiente de densidad reducido (RDG) a bajas densidades. Hay un cambio crucial en el RDG en los puntos críticos entre moléculas debido a la pérdida del gradiente de densidad en estos puntos. Cuando se traza el RDG como función de la densidad a través de una molécula, vemos que la principal diferencia entre el monómero (Figura 1a) y dímero (Figura 1b) es la aparición de picos agudos a baja densidad.



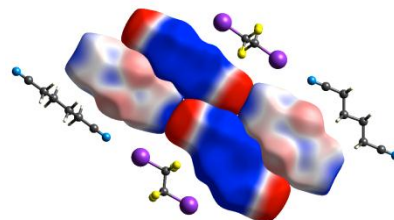
**Figura 1** - RDG vs.  $\rho$

#### d. Crystal Explorer<sup>xii</sup>

Permite realizar el mapeo del potencial electrostático molecular en las superficies de Hirshfeld para un grupo de moléculas, resaltando la complementariedad electrostática entre las moléculas adyacentes, proporcionando una visión adicional del empaque del cristal observado.

Las interacciones intermoleculares se pueden cuantificar fácilmente usando energías modelo construidas a partir de separar los términos electrostáticos, de dispersión, de polarización y de intercambio/repulsión, calibrados con la teoría funcional de la densidad corregida por dispersión.

Finalmente, la topología de las interacciones intermoleculares en un cristal molecular puede ser revelada representando la red de energías vecinas más cercanas por un *framework* de cilindros cuyo ancho es proporcional a la fuerza de la interacción. Sistemas separados de los componentes electrostáticos y de dispersión proporcionan una visión de la naturaleza de las diferentes interacciones.



#### e. Quantum Espresso<sup>xiii</sup>

Es un conjunto integrado de códigos abiertos de computadora para realizar cálculos de estructura electrónica y modelado de materiales a nanoescala. Se basa en la teoría de la densidad funcional, ondas planas y pseudopotenciales. Se pueden realizar cálculos del estado fundamental, optimización estructural, estados de transición y trayectos mínimos de energía, dinámica ab-initio molecular, propiedades de respuesta (DFPT), propiedades espectroscópicas y transporte cuántico.

#### f. ConQuest + Python

ConQuest<sup>xiv</sup> es el programa principal para buscar información en esta base de datos, y proporciona una amplia gama de opciones para búsquedas flexibles lo que permite analizar el contenido de más de 800 mil estructuras cristalinas. Éstas incluyen:

- Opciones de búsqueda a través de texto y datos numéricos que permite localizar estructuras basadas en nombre del compuesto, fórmula, composición elemental, referencia de la literatura y detalles experimentales.
- Búsqueda de subestructura química, incluyendo la capacidad de definir restricciones químicas tales como carga, estado de la hibridación o aromaticidad.
- Búsqueda de geometría 3D que permite analizar rápidamente las dimensiones moleculares y determinar las preferencias conformacionales.
- Búsqueda de contactos intermoleculares e interacciones débiles lo que permite explorar las interacciones de todo tipo, localizando patrones farmacológicos.

Recientemente se desarrolló una interfaz de programación de aplicaciones (API) en Python.<sup>xv</sup> La API CSD-Python permite que los datos de la base de datos sean accesibles mediante la programación de *script* simples. El objetivo es facilitar la integración de flujos de trabajo internos con aplicaciones de terceros. Además, la API CSD Python puede utilizarse para realizar actividades que no son actualmente posibles a través de las interfaces gráficas. Es una plataforma que permite la innovación.

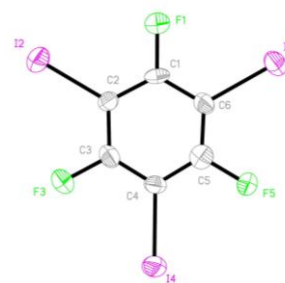
## Objetivos

- Interiorizarse en las distintas teorías para analizar interacciones no covalentes en sólidos.
- Interiorizarse en los distintos programas para analizar interacciones no covalentes en sólidos y en la base de datos de la CSD-Python.
- Validar resultados obtenidos con programas con licencia utilizando otros de código abierto.
- Utilizar los conocimientos adquiridos para estudiar nuevos sistemas.

- Validación de resultados

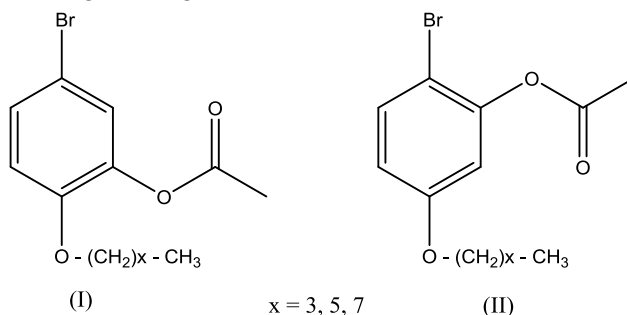
Se cuenta con dos polimorfos el compuesto 1,3,5-Trifluoro-2,4,6-triidobenceno (BzF3I3), y se quieren comparar las interacciones en el estado sólido obtenidos previamente con métodos computacionales.<sup>xvi</sup> Cristalográficamente se observa que el polimorfo (I) presenta una organización en dobles capas, paralelas al plano *ac*. En cada doble capa, las moléculas son aproximadamente paralelas al plano *ac*, con ligeras inclinaciones opuestas entre las moléculas de cada capa de la doble capa. Mientras que en el otro polimorfo (II), las moléculas aparecen organizadas en columnas a lo largo del eje *b*, aunque fuertemente inclinadas respecto del mismo. El sentido de inclinación es el mismo para columnas sucesivas a lo largo del eje *c*, pero alternan la inclinación para columnas sucesivas a lo largo del eje *a*. De esta manera quedan definidos pares de columnas, con las moléculas prácticamente perpendiculares entre sí.

Las diferencias observadas cristalográficamente y por análisis térmicos correlacionan con las energías calculadas computacionalmente para ambas estructuras.<sup>xvi</sup> Previamente se ha utilizado el programa Crystal 14 (v.1.0.4)<sup>xvii</sup>, el cual tiene licencia, y se quiere realizar un tratamiento similar con un software libre como ser Quantum Espresso.



- Análisis de nuevos sistemas

Con la experiencia adquirida en el ítem anterior, se intentará analizar y caracterizar las interacciones presentes en una familia de compuestos orgánicos monobromados (Figura 2). Se ha logrado cristalizar un compuesto de la familia ((I) con *x*=5), el cual sorprendentemente no presenta interacciones halógeno – halógeno (Figura 3).

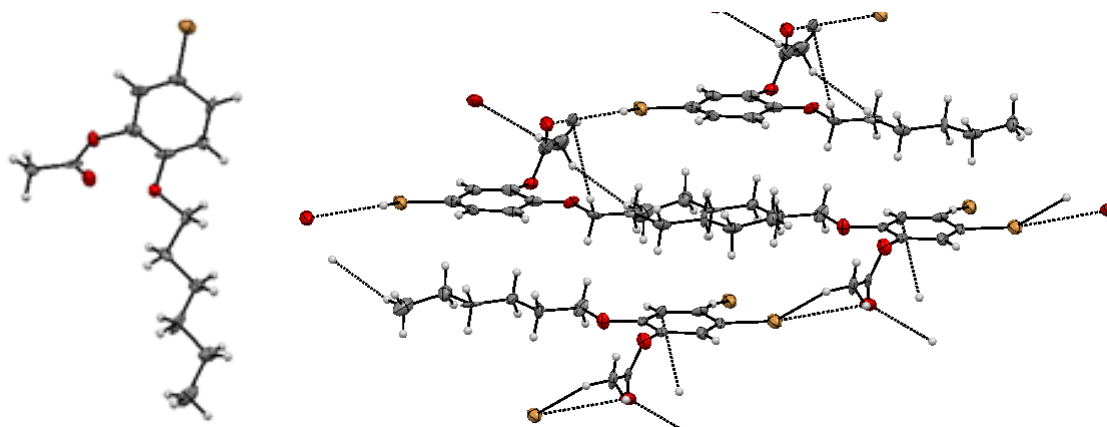


**Figura 2** – Familia de compuestos a estudiar

Primeramente se realizará una búsqueda en la base de datos de compuestos con comportamientos similares, de ser necesario se recurrirá a programar una aplicación en Python. Al

mismo tiempo, se realizarán diversos cálculos computacionales sobre la estructura ya resuelta, buscando obtener parámetros que permitan justificar las interacciones presentes (y las que no).

Finalmente, se intentará sintetizar mediante técnicas simples otros compuestos relacionados (ver Figura 2), con el objetivo de comprobar que el tipo y la posición de los sustituyentes del anillo aromático influyen en la formación de los puentes halógenos en el sistema.



**Figura 3** – Estructura del compuesto monobromado cristalizado (izquierda), y su empaquetamiento (derecha) en el cual no se observan interacciones Br – Br.

**Interesados/as contactarse a:** [seba@qi.fcen.uba.ar](mailto:seba@qi.fcen.uba.ar) y [maricel@df.uba.ar](mailto:maricel@df.uba.ar)

Se puede consultar a la página web del laboratorio: <http://drxmonocristal.qi.fcen.uba.ar/>

El Dr. Sebastián Suárez es doctor en Química, JTP en la carrera de la Licenciatura en Química e Investigador Adjunto de CONICET (<http://www.qi.fcen.uba.ar/academicos/integrantes/jtps?id=111>)

La Dra. Maricel Rodríguez es doctora en Física, Ayudante de 1er en la carrera de Licenciatura en Física y Profesional de Apoyo Asistente en CONICET (<https://df.uba.ar/es/institucional/personal/ayudantes-de-1ra>; <https://www.linkedin.com/in/maricel-gabriela-rodr%C3%ADguez/>)

## Bibliografía

- <sup>i</sup> A) Bader, R. F. W. (1990). *Atoms in molecules: a quantum theory*. Oxford University Press.  
B) *Revealing Noncovalent Interactions*, Erin R. Johnson, Shahr Keinan, Paula Mori-Sanchez, Julia Contreras-Garcia, Aron J. Cohen, and Weitao Yang, J. AM. CHEM. SOC, **2010**, 132, 6498–6506.
- <sup>ii</sup> *A quantum theory of molecular structure and its applications*, Bader, R. F. W. (1991). Chem. Rev. 91, 893–928.
- <sup>iii</sup> *Bond Paths Are Not Chemical Bonds*, Bader, R. F. W. (2009). J. Phys. Chem. A. 113, 10391–10396.
- <sup>iv</sup> *How Reliable Are Intermolecular Interaction Energies Estimated from Topological Analysis of Experimental Electron Densities?*, M. Spackman (2015). Cryst. Growth Des. 15, 5624 – 5628.
- <sup>v</sup> A) *Stability and Characteristics of the Halogen Bonding Interaction in an Anion-Anion Complex: A Computational Chemistry Study*, Wang, G., Chen, Z., Xu, Z., Wang, J., Yang, Y., Cai, T., Shi, J. & Zhu, W. (2016) J. Phys. Chem. B, 120 (4), 610–620. B) *Two rhodamine 6G derivative compounds: a structural and fluorescence single crystal study*, Matias Di Paolo, Mariano L. Bossi, Ricardo Baggio y Sebastián A. Suarez\*, Acta Crystallographica Section B: Structural

- 
- science, crystal engineering and materials, 2016, B72, 684-692. C) *Br...Br and Van der Waals interactions along a homologous series: crystal packing of 1,2-dibromo-4,5-dialkoxybenzenes*, Sebastian A. Suarez, Federico Muller, Matías E. Gutiérrez-Suburu, Ana Fonrouge, Ricardo F. Baggio, Fabio D. Cukiernik. Acta Crystallographica Section B: Structural science, crystal engineering and materials, 2016, B72, 693-701.
- <sup>vi</sup> *Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces*. McKinnon J.J., Jayatilaka D, Spackman M.A., Chem. Commun., 2007, 7 (37):3814-6.
- <sup>vii</sup> NCIPLOT: A Program for Plotting Noncovalent Interaction Regions. Julia Contreras-García, Erin R. Johnson, Shahar Keinan, Robin Chaudret, Jean-Philip Piquemal, David N. Beratan and Weitao Yang, J. Chem. Theory Comput., 2011, 7, 625–632.
- <sup>viii</sup> *A localized electrons detector for atomic and molecular systems*, Bohorquez, H. J.; Boyd, R. J. Theor. Chem. Acc. 2010, 127, 393-400.
- <sup>ix</sup> <http://gaussian.com/>
- <sup>x</sup> <http://sobereva.com/multiwfn/>
- <sup>xi</sup> <http://www.lct.jussieu.fr/pagesperso/contrera/index-nci.html>
- <sup>xii</sup> <http://crystalexplorer.scb.uwa.edu.au/>
- <sup>xiii</sup> <http://www.quantum-espresso.org/>
- <sup>xiv</sup> <https://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/csd-system/components/conquest/>
- <sup>xv</sup> [http://www.ccdc.cam.ac.uk/docs/csd\\_python\\_api/](http://www.ccdc.cam.ac.uk/docs/csd_python_api/)
- <sup>xvi</sup> P. A. Raffo, S. Suárez, A. C. Fantoni, R. Baggio and F. D. Cukiernik, Acta Cryst. (2017). C73, <https://doi.org/10.1107/S2053229617011007>
- <sup>xvii</sup> <http://www.crystal.unito.it/index.php>