UNIVERSIDAD DE JAÉN

FACULTAD DE CIENCIAS EXPERIMENTALES
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FÍSICA Y ANALÍTICA

TESIS DOCTORAL

GEM-DIOLES DE SILICIO Y GERMANIO DE INTERÉS BIOMÉDICO E INDUSTRIAL: CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL Y MODELIZACIÓN TEÓRICA DE SU INTERACCIÓN CON CATIONES METÁLICOS

PRESENTADA POR:
Mª DEL PILAR GEMA RODRÍGUEZ ORTEGA

DIRIGIDA POR:
DR. D. JUAN JESÚS LÓPEZ GONZÁLEZ
DR. D. MANUEL MONTEJO GÁMEZ

JAÉN, 18 DE JULIO DE 2013

ISBN 978-84-8439-126-5

Gem-dioles de silicio y germanio de interés biomédico e industrial: Caracterización estructural y modelización teórica de su interacción con cationes metálicos

Los directores,

Dr. Juan Jesús López González
Profesor Titular de Universidad
Departamento de Química Física y Analítica
Universidad de Jaén

Dr. Manuel Montejo Gámez
Profesor Contratado Doctor
Departamento de Química Física y Analítica
Universidad de Jaén

TESIS presentada para aspirar al grado de Doctor en Química por la Universidad de Jaén con Mención de Doctorado Internacional

Mª del Pilar Gema Rodríguez Ortega

Jaén, 18 de julio de 2013

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada, y consecuentemente será defendida, con el propósito de optar al título de Doctor Internacional por la Universidad de Jaén.

Previa a la defensa de la Tesis Doctoral, este trabajo ha sido evaluado por dos censores extranjeros independientes, Dr. Igor S. Ignatyev (Department of Chemistry, Radiochemistry Laboratory, St. Pertersburgo State University) y Dra. Maria Paula M. Marques (Department of Life Sciences, Faculty of Sciences and Technology, University of Coimbra).

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL

I INTRODUCCIÓN, JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS 1

I.1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN 3

I.2. OBJETIVOS 9

II FUNDAMENTOS TEÓRICOS 11

II.1. ASPECTOS FUNDAMENTALES DE LOS MÉTODOS TEÓRICOS 13

II.1.a. CONCEPTOS BÁSICOS EN QUÍMICA COMPUTACIONAL 13

II.1.a.1. El Operador Hamiltoniano. La ecuación de Schrödinger 13
II.1.a.2. La aproximación de Born-Oppenheimer 15
II.1.a.3. Superficie de energía potencial (PES) 17

II.1.b. FUNDAMENTOS DE LA TEORÍA DE ORBITALES MOLECULARES 21

II.1.b.1. Principio Variacional 21
II.1.b.2. La Aproximación de la Combinación Lineal de Orbitales Atómicos 22
II.1.b.3. La ecuación Secular 24
II.1.b.4. Método del Campo Autoconsistente de Hartree-Fock 26

II.1.c. MÉTODOS ab initio 32

II.1.c.1. Filosofía ab initio 32
II.1.c.2. Correlación electrónica 33
II.1.c.3. Teoría de Perturbaciones 34
II.1.c.4. Método de perturbaciones de segundo orden de Möller-Plesset (MP2) 38

II.1.d. CONJUNTOS DE BASE 41

II.1.d.1. STO y GTO's 41
II.1.d.2. Conjunto de base z-Simple, Múltiple y Valencia desdoblada 43
II.1.d.3. Funciones de polarización y funciones difusas 44
II.1.d.4. Conjuntos de base de tipo Pople 45
II.1.d.5. Conjuntos de base consistentes con la correlación 46

II.1.e. TEORÍA DEL FUNCIONAL DE DENSIDAD 47

II.1.e.1. Filosofía DFT 47
II.1.e.2. Método del campo autoconsistente de Kohn-Sham 48
II.1.e.3. Funcionales de intercambio y correlación 50
II.1.e.4. Funcional Híbrido B3LYP 53
II.1.e.5. Funcional Híbrido M05-2X 55
II.1.e.6. Funcional puro M06-L 57

II.1.f. MODELOS IMPLÍCITOS DE SOLVATACIÓN 58

II.1.f.1. La ecuación de Poisson 59
II.1.f.2. Definición de la Cavidad 60

II.1.g. TEORÍA DE LOS ORBITALES NATURALES DE ENLACE (NBO) 63

II.1.h. TEORÍA DE ÁTOMOS EN MOLÉCULAS (AIM) 65

II.2. APLICACIONES DE LA QUÍMICA COMPUTACIONAL 71

II.2.a. OPTIMIZACIÓN DE GEOMETRÍAS MOLECULARES 71

II.2.b. CÁLCULO TEÓRICO DE VIBRACIONES MOLECULARES 74

II.2.b.1. Metodología del escalamiento de campos de fuerza mecano-cuánticos (SQM) y espectros vibracionales de moléculas poliatómicas 77

II.3. ASPECTOS FUNDAMENTALES DE LAS TÉCNICAS EXPERIMENTALES 79

II.3.a. ESPECTROSCOPÍA FT-IR 79

II.3.a.2. Inrerferómetro de Michelson 80
II.3.a.2. Detectores IR 83
II.3.a.3. Tratamiento de la muestra en espectroscopía FT-IR 84
II.3.a.4. Ventajas de la espectroscopía FT-IR 86

II.3.b. ESPECTROSCOPÍA RAMAN 87

III. RESULTADOS 89

III.1. Estudio de la estructura molecular y del espectro vibracional de alquilsilanodioles sencillos 91

III.1.a. Dimethylsilanediol: structure and vibrational spectra by IR and Raman spectroscopies and quantum chemical calculations 99

III.1.a.1. Introduction 100
III.1.a.2. Materials and Methods 101
III.1.a.2.1. Synthesis. 101
III.1.a.2.2. Vibrational Spectra. 101
III.1.a.3. Theory 102
III.1.a.3.1. Computational Details 102
III.1.a.4. Results and discussion 104
III.1.a.4.1. Theoretical conformational analysis and molecular structure 104
III.1.a.4.2. Vibrational Study 109
III.1.a.5. Conclusions 115

III.1.b. Synthesis and Structural Study of Ethylmethylsilanediol by Quantum Chemical Calculations and IR and Raman Spectroscopies *119*

III.1.b.1. Introduction 120
III.1.b.2. Material and Methods 120
III.1.b.2.1. Synthesis 120
III.1.b.2.2. Vibrational Spectra 122
III.1.b.3. Theory 122
III.1.b.3.1. Computational Details 122
III.1.b.4. Results and Discussion 124
III.1.b.4.1. Theoretical conformational analysis and molecular structure 124
III.1.b.4.2. Vibrational Study 130
III.1.b.5. Conclusions 134

III.1.c. Molecular Structure and Vibrational Spectra Analysis of Diethylsilanediol by IR and Raman spectroscopies and DFT calculations *137*

III.1.c.1.Introduction 138
III.1.c.2. Experimental Details 139
III.1.c.2.1. Synthesis 139
III.1.c.2.2. Vibrational Spectra 139
III.1.c.3. Theory 140
III.1.c.3.1. Computational Details 140
III.1.c.4. Results and discussion 141
III.1.c.4.1.Theoretical conformational Analysis and molecular structure 141
III.1.c.4.2. Vibrational Study 148
III.1.c.5. Conclusions 154

III.2. Análisis conformacional teórico y estudio de la estructura molecular y electrónica de peptidomiméticos silanodiólicos sencillos *157*

III.2.a. Stabilizing factors of the molecular structure in silicon-based peptidomimetics in gas-phase and water solution. Assessment of the correlation between different descriptors of hydrogen bond strength *165*

III.2.a.1. Introduction 166
III.2.a.2. Theory 167
III.2.a.2.1.Computational Details 167
III.2.a.3. Results and Discussion 168
IIII.2.a.3.1. Theoretical conformational analysis and molecular structure of N-[dihdroxi(metil)silil]metilformamida (DHSF) and 3-[dihidroxi(metil)silil] propanamida (DHSP) molecule 168
Gas-phase study *168*
Solvent calculations *182*

III.2.a.4. Conclusions 184

III.2.b. Stabilizing factors of the molecular structure of 3'-(dihydroxysilanediyl) dipropanamide (DHSDP) 189

III.2.b.1. Introduction 189
III.2.b.2. Theory 190
III.2.b.2.1.Computational Details 190
III.2.b.3. Results and Discussion 190
III.2.b.3.1. Theoretical conformational analysis and molecular structure of (DHSDP) 190
Gas-phase study 190
Solvent calculations 197
III.2.b.4. Conclusions 198

III.3. Síntesis y caracterización experimental de derivados difenílicos precursores de metilsilanodioles sencillos 200

III.3.a. Synthesis and structural study of precursors of novel methylsilanediols by IR and Raman spectroscopies, single-crystal X-ray diffraction and DFT calculations 203

III.3.a.1. Introduction 204
III.3.a.2. Materials and Methods 205
III.3.a.2.1. Synthesis 205
III.3.a.2.2. Single-crystal X-ray diffraction analysis 208
III.3.a.2.3. Infrared and Rama Spectra 209
III.3.a.3. Theory 209
III.3.a.3.1. Computational Details 209
III.3.a.4. Results and Discussion 210
III.3.a.4.1. Synthesis 210
III.3.a.4.2. Theoretical conformational analysis and molecular structure 211
III.3.a.4.3. Single crystal X-ray study 213
III.3.a.4.4. Vibrational Study 215
III.3.a.5. Conclusions 228

III.4. Estudio teórico de los modelos de interacción y energías de enlace del grupo $X(OH)_2$ (donde $X = Si, Ge$) con modelos simplificados de sitios activos conteniendo cationes divalentes $Fe(II), Ni(II)$ y $Zn(II)$ 231

III.4.a. Quantum chemical study of silanediols as metal binding groups for metalloprotease inhibitors 239

III.4.a.1. Introduction 240
III.4.a.2. Theory 241

III.4.a.2.1. Computational Details 241
III.4.a.3. Results and Discussion 242
III.4.a.3.1. Models of the enzyme active site 242
III.4.a.3.2. Complexes modeling the interaction between the active site and the MBGs 246
III.4.a.3.3. Binding abilities of the MBGs 250
III.4.a.3.4. Intermediates in the water displacement reaction 251
III.4.a.4Conclusions 256
III.4.b. Interaction models of the $Si(OH)_2$ functionality with Zn^{2+} cation in simplified biological environments. A DFT study 265
III.4.b.1. Introduction 266
III.4.b.2. Theory 268
III.4.b.2.1. Computational details 268
III.4.b.3. Results and Discussion 269
III.4.b.3.1. Models of the enzyme active site 269
III.4.b.3.2. Complexes of the $[Zn(Imdz)_3 - OH_2]^{2+}$ and $[Zn(Imdz)_2\ R - OH_2]^{2+}$ active site models with the MBGs 271
Interaction between active site models and DHSF as MBG 272
Interaction between active site models and DHSP as MBG 274
Interaction between active site models and DHSDP as MBG 276
III.4.b.3.3. Analysis of the electronic structure by NBO and AIM 279
III.4.b.4. Conclusions 283
III.4.c. The $Ge(OH)_2$ functionality as metal binding group for Zn^{2+} in simple biological environments 289
III.4.c.1. Introduction 290
III.4.c.2. Theory 291
III.4.c.2.1. Computational Details 291
III.4.c.3. Results and Discussion 292
III.4.c.3.1. Theoretical structure of the Zn^{2+} complexes 292
III.4.c.3.2. Interaction of the $[Zn(Imdz)_2\ R - OH_2]^{2+}$ ($R = Imdz, COOH$) complexes with the *gem*-germanediol functionality . 293
III.4.c.3.3. Evaluation of the binding ability towards Zn^{2+} 294
III.4.c.3.4. NBO population analyses 297
III.4.c.4. Conclusions 298
IV. CONCLUSIONES 301
IV.1. Estructura molecular y espectro vibracional de alquilsilanodioles sencillos $RR'Si(OH)_2$ ($R, R' = CH_3, CH_2\ CH_3$) 303

IV.2. Estudio teórico de la estructura molecular y electrónica de compuestos modelo de gem-silanodioles peptidomiméticos de moderado tamaño *304*

IV.3. Síntesis y caracterización experimental de derivados difenílicos precursores de metilsilanodioles sencillos *305*

IV.4. Estudio teórico de los modelos de interacción y energías de enlace de la funcionalidad $X(OH)_2$ (donde X es Si y Ge) con modelos de sitio activo conteniendo cationes metálicos $Fe(II)$, $Ni\ (II)$ y $Zn\ (II)$ *306*

V. ENGLISH SUMMMARY ***309***

BIBLIOGRAFÍA ***329***

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN, JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

I.1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

Los silanoles, de fórmula general $R_nSi(OH)_{4-n}$, son conocidos intermedios en los procesos sol-gel de compuestos organosilícicos, mediante los cuales se da lugar a la obtención, a nivel industrial, de materiales poliméricos oxídicos con base de silicio y propiedades diseñadas, tales como materiales cerámicos, fibras, películas, etc. En concreto, los di-alquil y di-aril-silanodioles, $R_2Si(OH)_2$, dan lugar, tras un proceso de polimerización, a polisiloxanos de la familia de las siliconas.[1]

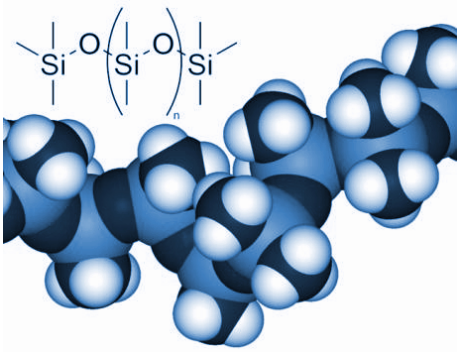


Figura I.1.1. Representación gráfica de la estructura del polidimetildisiloxano o metilsilicona.

Los procesos sol-gel de los compuestos organosilícicos consisten, en líneas generales, en la hidrólisis (parcial o total) de alcóxidos o haluros de silicio para generar especies intermedias con grupos OH, que en una etapa subsiguiente condensarán para formar redes tridimensionales y, finalmente, óxidos hidratados. Las reacciones que tienen lugar en un proceso sol-gel pueden esquematizarse como:

$$R_{4-n}Si(OR')_n \rightarrow R_{4-n}Si(OR')_{n-m}(OH)_m \rightarrow R_{4-n}Si(OR')_{n-m}[OSiR_{4-n}(OR')_{n-m}]_m$$

Como se muestra, la primera etapa del proceso consiste en la hidrólisis de alcóxidos (o haluros) de silicio. Los silanoles, generados como intermedios en dicha reacción, condensan durante la segunda etapa del proceso para dar lugar a redes oxídicas o siloxanos (dependiendo del número de sustituyentes alquílicos en el producto de partida).

El mecanismo y la cinética de las reacciones que tienen lugar influirá de manera notable en las propiedades de los materiales finales obtenidos, por lo que la

monitorización de dichas reacciones puede resultar crucial para controlar el buen desarrollo del proceso.

Las espectroscopías IR y Raman son, junto con la resonancia magnética nuclear, las técnicas más ampliamente usadas en la monitorización de los procesos sol-gel. La aparición, en las primeras etapas de la reacción, de bandas vibracionales asociadas con el grupo $Si-OH$, revela la formación de los intermedios silanodiólicos, y la subsiguiente desaparición de estas indicará el avance de la reacción de condensación. Así, se requiere del estudio de los espectros vibracionales de estos intermedios de reacción para su posterior aplicación en la monitorización de los procesos sol-gel.

Además de su evidente interés industrial, los silanodioles se han revelado como unos compuestos de gran interés biológico debido a su aplicación en el campo de la peptidomimética (bioisósteros de silicio). [2]

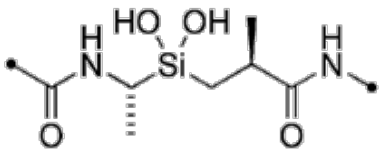


Figura I.1.2. Esquema general de un péptidomimético conteniendo un grupo silanodiol (imagen tomada de la ref. 4 parcialmente modificada).

Esta disciplina, consiste en el diseño y obtención de especies químicas de moderado tamaño cuya estructura secundaria se asemeje a la de los péptidos pudiendo, por tanto, reemplazar a éstos en su unión a receptores específicos y enzimas. [3]

La preparación de compuestos químicos de tipo péptido conteniendo un grupo silanodiol y el subsiguiente estudio de sus propiedades biológicas como inhibidores de metalo- y aspartil-proteasas ha sido objeto de estudios recientes. [4,5-12,29] En general, este tipo de compuestos se obtienen modificando otros de carbono previamente conocidos, que han probado su mayor o menor eficacia en la inhibición de metalo- y aspartil-proteasas.

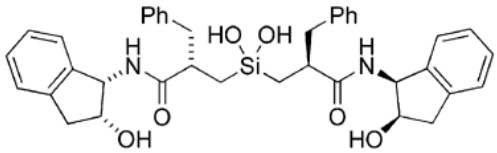


Figura I.1.3. Esquema molecular de uno de los inhibidores de la proteasa del VIH (imagen tomada de ref. 4)

Las proteasas son enzimas que catalizan la hidrólisis (ruptura hidrolítica) de los péptidos. Se conocen más de 500 tipos, constituyendo una de las familias de enzimas

más extensas de entre las que son codificadas por el genoma humano. La reacción que catalizan (la proteólisis) es de gran importancia en un gran número de procesos fisiológicos y patológicos tales como la proliferación celular, la reparación de tejidos, el control de la presión sanguínea o la infección, entre otros, circunstancia que sitúa a las proteasas como un importante objetivo de la investigación farmacéutica y biomédica. [3,13-15]

Atendiendo a su mecanismo de funcionamiento, este tipo de enzimas pueden clasificarse en dos grandes grupos:

Aquellas en las que una molécula de agua actúa como grupo nucleófilo, iniciando el proceso:

Metaloproteasas (cuyo centro activo está formado por un catión $Zn\ (II)$)

Aspartil-proteasas (cuyo centro activo está formado por dos residuos de aspártico)

Aquellas en las que un residuo de amino ácido adyacente al sitio activo del enzima actúa como nucleófilo:

Serina/Treonina-proteasas

Cisteína-proteasas

De entre este tipo de enzimas, dos ejemplos para los cuales se han diseñado inhibidores silanodiólicos son: la enzima convertidora de angiotensina-I (ACE), cuyo papel principal en la regulación de la presión sanguínea (mediante la catálisis de la proteólisis de angiotensina-I para convertirla en angiotensina-II) la sitúa como uno de los principales objetivos de la industria farmacéutica y la termolisina (TLN), que ha mostrado su utilidad como catalizador en ingeniería de proteínas. Asimismo, la proteasa del HIV (Virus de la Inmunodeficiencia Humana), de tipo aspartil-proteasa, juega un papel crucial en el inicio del proceso de infección.

Atendiendo estrictamente al mecanismo de reacción, la proteólisis se produce mediante el enlazamiento de los péptidos al sitio activo del enzima, con la subsiguiente entrada de una molécula de agua y mediando en el proceso la formación de un intermedio tetraédrico, que es estabilizado mediante el establecimiento de enlaces de hidrógeno con los residuos de aspártico del centro activo, en las aspartil-proteasas, o mediante quelación del centro de zinc en las metalo-proteasas.

El fundamento del uso de silanodioles para la inhibición de este tipo de proteasas reside en una serie de propiedades características del grupo silanodiol.



Figura I.1.4. Formación del complejo tetraédrico durante la proteólisis en metalo-proteasas y aspártico-proteasas (imagen tomada de la ref. 4 parcialmente modificada).

En primer lugar, la gran tendencia de dicho grupo a retener la geometría tetraédrica (que es muy similar a la de los intermedios de hidrólisis de los péptidos, Figura I.I.4) frente a la formación de un enlace $Si = O$ (silanona), en contraste con la intrínseca inestabilidad del grupo $C(OH)_2$ a favor de su forma deshidratada (cetona).

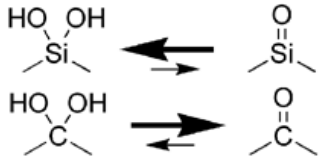


Figura I.I.5. Representación del equilibrio ceto-enólico en silanodioles y carbondioles (imagen tomada de la ref. 4 parcialmente modificada).

El parecido estructural de este tipo de compuestos con los estados de transición de la proteólisis se ve incrementado además por la mayor longitud (alrededor de un 20% más) de los enlaces SiC y SiO frente a las distancias CC y CO en los derivados de carbono, lo cual repercute en la existencia de significativas diferencias entre el tamaño y la forma de una determinada molécula y las de su isóstero de silicio, de manera que la sustitución de un átomo de carbono por un centro de silicio puede mejorar el modo en que la especie interactúa con determinados receptores y, por tanto, incrementar la selectividad y la velocidad del proceso.

Por otra parte, el grupo $-SiOH$ mejora sensiblemente las propiedades como donador y aceptor de enlace de hidrógeno del grupo – COH, con la consiguiente ventaja en los casos en que la interacción con el receptor se produzca mediante la formación de este tipo de interacciones. Además, los compuestos que contienen silicio son, por regla general, más lipofílicos que sus análogos de carbono, lo cual repercute en otorgarles un mayor poder de penetración en los tejidos. [3,4,16,17]

La acción inhibidora de estas moléculas, al igual que cualquier otra interacción fármaco-receptor, requiere de un paso previo en el cual el sustrato y el enzima se reconocen, razón por la cual las propiedades estéricas y electrónicas del inhibidor jugarán un papel crucial en el proceso.

Sin embargo, y aunque hasta la fecha, se conocen y han sido caracterizados un buen número de silanodioles, [18,21,29] el número de trabajos enfocados al estudio de las propiedades vibracionales y electrónicas de estas especies es muy escaso. En este sentido, la gran tendencia a la auto-condensación de estos compuestos (que es más acusada en silanodioles con sustituyentes de pequeño tamaño) para originar los correspondientes siloxanos, ha dificultado en gran medida el proceso de obtención de información estructural experimental, por lo que existe una gran escasez de estudios enfocados a la caracterización de compuestos conteniendo el grupo silanodiol.

Para la caracterización de estos compuestos (y así obtener información acerca de la química del grupo *gem*-silanodiol aplicable al estudio de los mencionados *gem*-silanodioles peptidomiméticos más complejos) puede ser de utilidad el estudio de la estructura molecular y electrónica, y así como el espectro vibracional de especies químicas estables más sencillas (estructuralmente relacionadas) desde un punto de vista teórico y experimental.

Desde el punto de vista experimental, cabe destacar que las técnicas de la espectroscopía vibracional, específicamente las espectroscopías IR y Raman, han sido ampliamente utilizadas para el estudio de una gran variedad de moléculas de interés biológico [19], siendo de especial utilidad para el estudio de especies que presentan enlaces de hidrógeno. Sin embargo, a pesar del creciente interés en los mencionados compuestos silanodiólicos, [4-17,20,21,29] el número de trabajos relativos a su caracterización estructural mediante el análisis de sus propiedades vibracionales es, como ya se ha comentado, bastante escaso.

Además, aunque el uso de los métodos *ab initio* y DFT [22] supone una aproximación bien establecida, que ha sido ampliamente usada en el estudio de las propiedades conformacionales y electrónicas de un gran número de sistemas biológicos (incluyendo peptidomiméticos de tamaño moderado [23-28]), llama la atención la ausencia de estudios teóricos acerca de tales propiedades de compuestos silanodiólicos.

Como ya se ha mencionado, la similitud existente entre los mencionados compuestos silanodiólicos con los intermedios de hidrólisis de los péptidos, junto con sus potenciales mejores propiedades como grupos quelantes para los centros activos de las metaloproteasas, motivó el desarrollo de peptidomiméticos basados en el grupo silanodiol como inhibidores de estas enzimas. A pesar de esto, y aunque se ha demostrado que compuestos conteniendo germanio son, generalmente, menos tóxicos que sus análogos

de silicio [30-33], no se conocen inhibidores de proteasas basados en la funcionalidad $Ge(OH)_2$.

Por otro lado, una gran variedad de compuestos organogermánicos han sido aplicados durante las últimas décadas en el tratamiento de numerosas enfermedades [30-33].

Por estas razones, y dado que la determinación experimental directa de parámetros estructurales y termodinámicos de interacciones substrato-metal no es sencilla, el estudio de las propiedades quelantes de compuestos *gem*-diólicos usando cálculos químico-cuánticos puede ayudar a alcanzar un mejor entendimiento de las interacciones ligando-enzima (y por tanto del mecanismo de inhibición), así como sentar las bases para el desarrollo racional de nuevos grupos quelantes de este tipo de enzimas.

I.2. OBJETIVOS

Mediante el presente estudio se pretende alcanzar un mejor conocimiento de la química del grupo silanodiol, lo cual puede resultar de interés en la monitorización espectroscópica de los procesos sol-gel de compuestos organosilícicos, así como profundizar en las relaciones existentes entre la estructura molecular y electrónica de estas especies *gem*-diólicas (compuestos silanodiólicos y germanodiólicos) y su potencial actividad biológica.

Como objetivos específicos se plantean:

1. Estudiar la estructura molecular y electrónica de un conjunto de silanodioles alquílicos sencillos (dimetilsilanodiol, etilmetilsilanodiol y dietilsilanodiol), como punto de partida para el posterior estudio sistemático de sistemas *gem*-silanodiólicos más complejos, y analizar las relaciones existentes entre la estructura molecular de los mismos y sus propiedades vibracionales mediante el estudio teórico experimental de sus espectros IR y Raman.
2. Estudiar teóricamente (mediante cálculos *ab initio* y DFT) la estructura molecular y electrónica de un conjunto de compuestos modelo de peptidomiméticos silanodiólicos de moderado tamaño con un grupo aminocarbonil en posición β y γ con respecto al centro de silicio (mostrados en la Figura I.2.1), estructuralmente relacionados con aquellos que han mostrado su eficacia como inhibidores de metalo-proteasas, tanto bajo la aproximación de la molécula aislada (fase gas) como en disolución acuosa. Asimismo, se llevará a cabo la caracterización del papel que juega el enlace de hidrógeno intramolecular (común en este tipo de sistemas) en la estabilización de los mismos haciendo uso de las metodologías NBO y AIM.

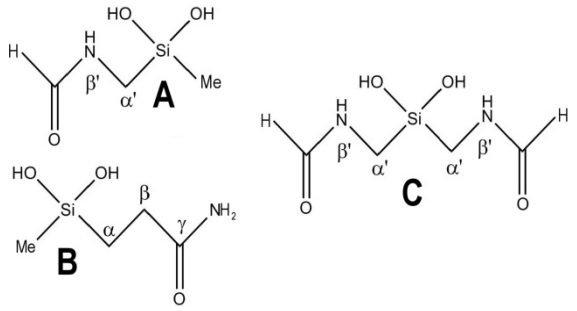


Figura I.2.1. Esquema molecular de los peptidomiméticos silanodiólicos planteados para su estudio

3. Desarrollar nuevas rutas sintéticas encaminadas a la obtención de un conjunto de derivados *gem*-silanodiólicos y llevar a cabo su caracterización estructural experimental haciendo uso de las técnicas de la espectroscopía vibracional.
4. Estudiar teóricamente, mediante cálculos *ab initio* y DFT tanto en fase gas como en disolución acuosa, modelos de interacción de compuestos *gem*-diólicos con fórmula general $X(OH)_2$ (donde $X = Si,\ Ge$) con sistemas moleculares conteniendo cationes divalentes $Fe\ (II)$, $Ni\ (II)$ y $Zn\ (II)$, que pueden ser considerados como reproducciones parciales de la primera esfera de coordinación de metaloenzimas.

CAPÍTULO II

FUNDAMENTOS TEÓRICOS

II.1. ASPECTOS FUNDAMENTALES DE LOS MÉTODOS TEÓRICOS†

II.1.a. CONCEPTOS BÁSICOS EN QUÍMICA COMPUTACIONAL

II.1.a.1. El Operador Hamiltoniano. La ecuación de Schrödinger

La mecánica, en el sentido típicamente físico, se encarga del estudio del comportamiento de los cuerpos cuando estos son sometidos a fuerzas. Tradicionalmente, se considera que las moléculas están constituidas por átomos o, en un sentido más general, por un conjunto de partículas cargadas positiva y negativamente, esto es, núcleos y electrones, respectivamente, de modo que la mecánica cuántica trata, fundamentalmente, de dilucidar la influencia que ejerce sobre el movimiento de los electrones la fuerza electromagnética ejercida por las cargas nucleares y los demás electrones del sistema.

Así, entender el comportamiento de los electrones en las moléculas, y por tanto las estructuras, propiedades y reacciones de estas, radica en la mecánica cuántica y, en particular, en la resolución de la denominada ecuación de Schrödinger.

Los postulados fundamentales de la mecánica cuántica afirman que los estados de los sistemas microscópicos pueden describirse mediante funciones de ondas, Ψ, que contienen información de todas las propiedades físicas que los caracterizan. Las medidas de los diferentes observables fisicoquímicos en estos sistemas se obtienen mediante la aplicación de los correspondientes operadores, ϑ, asociados a dichos observables, sobre las mencionadas funciones de ondas. La aplicación de dichos operadores sobre la función de ondas nos permite predecir la probabilidad que presenta el sistema de exhibir un valor determinado, o un rango de valores, para cada observable en el estado del sistema representado por Ψ, siendo la ecuación de medida:

$$\vartheta\Psi = e\Psi \quad (\text{II}.1.1)$$

donde e es un valor escalar de la magnitud que lleva asociada el operador ϑ en el sistema. Cuando se cumple la ecuación (II.1.1), Ψ se denomina autofunción (*eigenfunction* o función propia) y e es un autovalor (*eigenvalue* o valor propio) del operador ϑ.

Igualmente, según la mecánica cuántica, entidades como los electrones se

† Elaborado a partir de referencias [34], [35] y [36]

caracterizan por poseer dualidad onda-corpúsculo, por lo que sus funciones de ondas podrán describirse en términos de la solución de la ecuación de Schrödinger. El operador que, aplicado según la ecuación (II.1.1) sobre la función de ondas de un sistema, nos da como resultado la energía de este, E, se denomina operador Hamiltoniano. Así, excluyendo las coordenadas de espín, la ecuación de Schrödinger del sistema vendrá dada por:

$$\hat{H}\Psi(r,t) = \frac{ih}{2\pi}\frac{\partial\Psi}{\partial t}(r,t)$$

$$\left\{\frac{-h^2}{8\pi^2 m}\nabla^2 + V\right\}\Psi(r,t) = \frac{ih}{2\pi}\frac{\partial\Psi(r,t)}{\partial t} \qquad \text{(II. 1.2)}$$

En esta ecuación, m es la masa de la partícula, h es la constante de Planck, V es el potencial del campo en el que la partícula se mueve y ∇^2 es el operador Laplaciano. Si el potencial, V, no es función del tiempo, la ecuación de Schrödinger puede simplificarse mediante separación de variables, pudiendo, de este modo, escribir la función de ondas del sistema como el producto de una función espacial y una función del tiempo:

$$\Psi(r,t) = \Psi(r)\tau(t) \quad \text{(II. 1.3)}$$

Sustituyendo esta función de ondas en la ecuación (II.1.2) obtendremos dos ecuaciones, una que depende exclusivamente de la posición de las partículas, y por tanto independiente del tiempo, conocida como ecuación de Schrödinger estacionaria, y otra ecuación que dependerá sólo del tiempo.

El operador Hamiltoniano se compone de un término de energía cinética y un término de energía potencial, donde el término de energía cinética viene dado por la sumatoria de los términos que contienen los ∇^2 de todas las partículas del sistema y los términos de energía potencial corresponden a todas las atracciones y repulsiones culombianas entre cualesquiera partículas cargadas del sistema. Si suponemos que los núcleos y los electrones son masas puntuales, y despreciamos las interacciones espín-órbita, así como otras interacciones relativistas, entonces el Hamiltoniano molecular, $\hat{H}$, es:

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m_i}\sum_i \nabla_i^2 - \frac{\hbar^2}{2}\sum_l \frac{1}{m_l}\nabla_l^2 - \sum_i\sum_l \frac{Z_l e^2}{r_{il}} + \sum_{i<j}\frac{e^2}{r_{ij}} + \sum_{l<k}\frac{Z_l Z_k e^2}{r_{kl}} \quad \text{(II. 1.4)}$$

donde i y j se refieren a los electrones, k y l a los núcleos, ∇^2 es el operador Laplaciano, Z es el número atómico, e es la carga del electrón y r_{ab} la distancia entre las partículas. En la ecuación (II.1.4.), el primer término es el operador energía cinética de los electrones, el segundo término es el operador energía cinética de los núcleos, el tercer término es la energía potencial de las atracciones entre los electrones y los núcleos (siendo r_{il} la distancia entre el electrón i y el núcleo l), el cuarto término es la energía potencial de las repulsiones entre los electrones (siendo r_{ij} la distancia entre los electrones i y j) y el último término es la energía potencial de las repulsiones entre los núcleos (siendo r_{kl} la distancia entre el núcleo k y el núcleo l). La función de ondas Ψ es una función de $3n$ coordenadas de posición, donde n es el número total de partículas (núcleos y electrones).

El operador $\widehat{H}$ también puede expresarse como:

$$\widehat{H} = T_e + T_N + V_{Ne} + V_{ee} + V_{NN} \quad \text{(II. 1.5)}$$

donde T_e es el operador energía cinética de los electrones, T_N es el operador energía cinética de los núcleos, V_{Ne} es el potencial de atracción electrón-núcleo, V_{ee} es el potencial de repulsión interelectrónico y V_{NN} es el potencial de repulsión internuclear.

Así, las funciones de ondas y las energías de una molécula se calculan a partir de la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo:

$$\widehat{H}\Psi\,(r,R) = E\Psi(r,R) \quad \text{(II. 1.6)}$$

donde r y R son las coordenadas electrónicas y nucleares, respectivamente.

II.1.a.2. La aproximación de Born-Oppenheimer

Debido a la compleja forma que presenta el operador Hamiltoniano de la ecuación (II.1.4), conteniendo términos cruzados de atracción y repulsión, no existen soluciones exactas conocidas para la ecuación de Schrödinger de sistemas atómico-moleculares, salvo para átomos hidrogenoides. Sin embargo, existen aproximaciones muy precisas que lo simplifican.

La aproximación de Born-Oppenheimer es la primera de las diferentes aproximaciones usadas en la simplificación de la ecuación de Schrödinger de sistemas moleculares, e incide en el hecho de que los núcleos son mucho más pesados que los electrones ($m_N \gg m_e$). De este modo, los electrones se mueven mucho más

rápidamente que los núcleos y, por tanto, puede considerarse que los núcleos se mantienen fijos mientras los electrones llevan a cabo su movimiento. Es decir, durante el tiempo de un ciclo de movimiento electrónico, el cambio en la configuración nuclear es despreciable. Bajo esta consideración, el término de energía cinética nuclear (T_N) puede ser despreciado y el potencial de repulsión internuclear puede considerarse constante.

Matemáticamente, esta aproximación se traduce en la posibilidad de factorizar la función de ondas del sistema molecular como el producto de dos funciones, una que dependa únicamente de los núcleos y otra que dependa de los electrones:

$$\Psi(r,R) = \Psi_n(R)\,\Psi_e(r;R) \quad \text{(II. 1.7)}$$

donde Ψ_n es la función de ondas nuclear, que depende de las coordenadas nucleares (R), y Ψ_e es la función de ondas electrónica, que depende de las coordenadas electrónicas (r) para una configuración nuclear dada, es decir, depende de R paramétricamente.

En estas condiciones, la ecuación de Schrödinger electrónica adquiere la forma:

$$\left(\hat{H}_e + V_N\right)\Psi_e(r,R) = U\,\Psi_e(r;R) \quad \text{(II. 1.8)}$$

donde $\hat{H}_e$ denota el Hamiltoniano puramente electrónico, el cual incluye el primer, tercer y cuarto término de la ecuación (II.1.4), V_N es el potencial de repulsión internuclear (constante para una configuración nuclear determinada), r son variables independientes que determinan las coordenadas de posición electrónicas y R son parámetros que representan las coordenadas nucleares. El autovalor de esta ecuación, U, es la energía electrónica del sistema incluyendo la repulsión internuclear.

La consecuencia directa de la aplicación de la aproximación de Born-Oppenheimer es la forma en que ahora podemos calcular la energía de un sistema molecular. Considerando que V_N es constante, para unas coordenadas nucleares fijas, y que las funciones de onda no se ven afectadas por la presencia de términos constantes en el Hamiltoniano, es posible la resolución de la ecuación (II.1.8) sin la inclusión del factor V_N. La energía así obtenida recibe el nombre de "energía puramente electrónica" (E_e) que depende paramétricamente de las coordenadas nucleares (R) y está relacionada con la energía electrónica incluyendo la repulsión internuclear mediante

$$E = E_e + V_N \quad \text{(II. 1.9)}$$

Otra importante consecuencia de la aproximación de Born-Oppenheimer es el concepto de superficie de energía potencial (PES), el cual no podría establecerse en la

forma en que se hace si no se aplicase tal aproximación. La superficie de energía potencial es la superficie definida por el conjunto de valores de energía electrónica asociados con todas las coordenadas nucleares posibles del sistema. Como se ha comentado, cuando calculamos la energía de una molécula bajo la aproximación de Born-Oppenheimer, lo hacemos en función de unas coordenadas nucleares dadas. Así una PES es una función continua de la energía de un sistema molecular en función de sus coordenadas. Matemáticamente, es la ecuación que proporciona la energía del sistema como una función de las coordenadas nucleares. Debido al rápido movimiento de los electrones en comparación con los núcleos, las coordenadas nucleares del sistema pueden considerarse constantes de manera que la energía, y otras propiedades de la molécula, son función de las coordenadas electrónicas, pero dependen paramétricamente de las coordenadas de los núcleos.

II.1.a.3. Superficie de energía potencial (PES)

Si consideramos una molécula diatómica AB como un modelo de esferas unidas mediante un muelle y, desde su geometría de equilibrio, distorsionamos el modelo mediante la elongación o compresión del muelle, la energía del modelo molecular se vería modificada con la distorsión. Esto es, la elongación o compresión del muelle supone un cambio en la energía del mismo, ya que aplicamos sobre él una fuerza proporcional al desplazamiento que implica la distorsión. En la Figura II.1.1. se muestra la curva de energía potencial que mostraría el sistema descrito, donde R_e representa la posición de equilibrio.

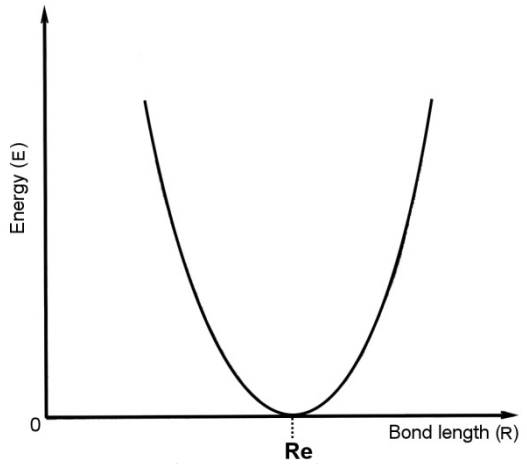


Figura II.1.1. Curva de energía potencial cuadrática (imagen tomada de referencia [34] y editada).

Las moléculas reales se comportan de manera similar al modelo de esferas, pero difieren de este en dos relevantes aspectos:

Las moléculas vibran continuamente alrededor de la posición de equilibrio (incluso a 0 K), por lo que pueden poseer tanto energía cinética como energía potencial, la suma de las cuales a 0 K se denomina como energía del punto cero o ZPE. Cuando la longitud de enlace se corresponde con la longitud de equilibrio, la energía potencial del sistema es cero, del mismo modo que para la amplitud vibracional máxima la energía cinética es cero. En las restantes posiciones, ambas energías son distintas de cero.

En las cercanías de la posición de equilibrio, R_e, la curva de energía potencial de una molécula real se ajusta bien a una función cuadrática, como la del oscilador armónico:

$$\Delta E = \frac{1}{2}k(R - R_e)^2 \quad (\text{II}.1.10)$$

donde E es la energía potencial, k es la constante de fuerza y R una longitud de enlace arbitraria diferente a la de equilibrio. Por el contrario, conforme nos alejamos de la posición de equilibrio la energía potencial se desvía de la curva cuadrática, comportándose el sistema como un oscilador anarmónico. La Figura II.1.2 representa el potencial real al que están sujetas las moléculas diatómicas.

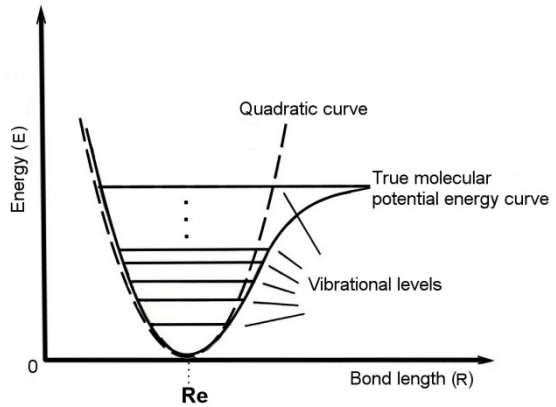


Figura II.1.2. Curva de energía potencial de una molécula diatómica (imagen tomada de referencia [35] y editada).

Cabe decir que las moléculas reales, debido al movimiento vibratorio al que están sometidas, incluso a 0K, no se encuentran en el mínimo de la curva de energía potencial, sino en el nivel vibracional fundamental. La diferencia de energía entre el primer estado vibracional y el mínimo de la curva se corresponde con la mencionada ZPE.

Si consideramos una molécula lineal triatómica AXY, para construir su superficie de energía potencial necesitaríamos representar E frente a tres parámetros geométricos, dos longitudes de enlace (R_1, R_2) y un ángulo de enlace (ϕ). Este tipo de superficies no pueden representarse en el espacio tridimensional y reciben el nombre de hipersuperficies. Sin embargo una hipersuperficie puede tratarse matemáticamente definiendo una ecuación de la forma:

$$E = f(R_1, R_2, \phi) \quad (\text{II. } 1.11)$$

donde f es una función que describe cómo varía la energía potencial del sistema con las coordenadas R_1, R_2 y ϕ.

La importancia de las superficies de energía potencial radica en que nos ayudan a visualizar y entender la relación existente entre la energía del sistema (E) y la geometría molecular, siendo uno de los principales objetivos de la química computacional el determinar la energía y la estructura de las moléculas, así como de los estados de transición involucrados en las reacciones químicas.

En las superficies de energía potencial pueden distinguirse los denominados puntos estacionarios.

Los puntos estacionarios son puntos notables de la superficie de energía potencial que corresponden a estructuras de equilibrio (estables o metaestables) del sistema. Estos puntos notables de la PES se refieren a distintas conformaciones o isómeros estructurales en el caso de una sola molécula, o a reactivos, intermedios, estados de transición y productos en el caso de sistemas en que reaccionan multicomponentes. En una superficie de energía potencial pueden distinguirse tres tipos de puntos estacionarios:

Mínimo global, que corresponde a la estructura de mínima energía de toda la PES.

Mínimo relativo o local, cuya energía es mínima en comparación con los puntos más próximos a este en la PES.

***Saddle Point* o punto de silla**, correspondiente a un estado de transición. Los puntos de silla conectan dos mínimos de la superficie a través de la denominada coordenada intrínseca de reacción (IRC). Así, la coordenada de reacción es el camino de mínima energía que será seguido por una molécula para pasar de

un mínimo a otro, cuando dicha molécula adquiere la energía suficiente para sobrepasar la barrera de activación.

En términos matemáticos, un punto estacionario es aquel para el cual la primera derivada de la energía potencial respecto a cada uno de los parámetros geométricos, conocida como gradiente, es cero:

$$\frac{\partial E}{\partial R_1} = \frac{\partial E}{\partial R_2} = \cdots = 0 \quad (\text{II}.1.12)$$

Matemáticamente, un mínimo y un punto de silla difieren en que, aunque ambos son puntos estacionarios (su primera derivada es cero), un mínimo es mínimo en todas direcciones, mientras que un punto de silla es un máximo a lo largo de la coordenada de reacción y un mínimo en todas las demás direcciones. Esto puede apreciarse en la Figura II.1.3.

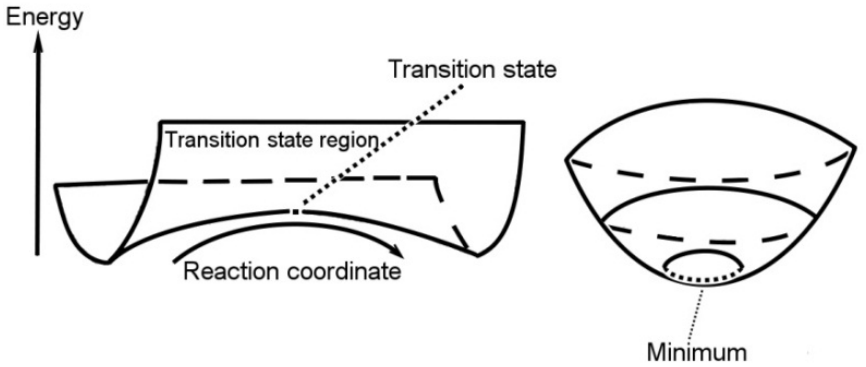


Figura II.1.3. Representación de la forma adoptada por la dirección de la PES para un punto de silla (o estado de transición) y para un mínimo. Para el estado de transición, $\partial E^2/\partial q^2 < 0$ en la coordenada de reacción y >0 para todas las demás direcciones. Para el mínimo, $\partial E^2/\partial q^2 > 0$ para todas las direcciones (imagen tomada de referencia [34] y editada).

Como se verá más adelante, la localización de los puntos estacionarios en la superficie de energía potencial del sistema de interés, es el objetivo a realizar durante una optimización geométrica. Asimismo, el cálculo de su espectro vibracional está directamente relacionado con el valor de las derivadas segundas de la energía potencial respecto de las coordenadas moleculares.

II.1.b. FUNDAMENTOS DE LA TEORÍA DE ORBITALES MOLECULARES

II.1.b.1. Principio Variacional

La teoría cuántica nos permite determinar observables físicos de un sistema molecular mediante la aplicación del operador apropiado sobre la función de ondas del mismo. Sin embargo, no siempre es posible la resolución exacta de la ecuación de Schrödinger. Si suponemos una función de ondas arbitraria ϕ, que es dependiente de las coordenadas del sistema sobre el cual actuará el operador Hamiltoniano $\widehat{H}$, y un conjunto ortonormal completo Ψ_i de autofunciones del operador $\widehat{H}$, dicha función arbitraria, ϕ, podrá escribirse como la combinación lineal de las funciones del conjunto completo:

$$\phi = \sum_i c_i \Psi_i \quad (\text{II. } 1.13)$$

donde c_i son los coeficientes de la combinación lineal. Puesto que las funciones de ondas Ψ_i son, en principio, desconocidas, el valor de dichos coeficientes también lo será. No obstante, sabemos que tanto ϕ como Ψ_i deben de estar normalizadas, pudiendo escribirse, por tanto, que:

$$\int \phi^2 \, d\tau = 1 = \sum_i c_i^2 \quad (\text{II. } 1.14)$$

donde $d\tau$ es un elemento de volumen del espacio configuracional de las coordenadas de las que dependen las autofunciones Ψ_i.

La energía asociada a la función de ondas ϕ puede evaluarse según:

$$\int \phi \widehat{H} \phi d\tau = \int \left(\sum_i c_i \Psi_i \right) \widehat{H} \left(\sum_j c_j \Psi_j \right) d\tau = \sum_{ij} c_i c_j \int \Psi_i H \Psi_j d\tau$$

$$= \sum_{ij} c_i c_j \; E_j \delta_{ij} = \; \sum_i c_i^2 E_i \quad (\text{II. } 1.15)$$

donde δ_{ij}es el denominado delta de Kronecker con valor 1 si $i = j$ y con valor 0 si $i \neq j$.

En el conjunto de todos los valores posibles de E_i debe existir un valor mínimo, este valor sería el correspondiente a la energía del estado fundamental, el cual vamos a denominar E_0. Combinando las expresiones $(\text{II.}1.14)$ y $(\text{II.}1.15)$ podemos escribir:

$$\int \phi \widehat{H} \phi d\tau - \; E_0 \int \phi^2 d\tau = \sum_i c_i^2 \, (E_i - E_0) \quad (\text{II. } 1.16)$$

Asumiendo que los coeficientes c_i son números reales (y deben serlo puesto que el operador Hamiltoniano es un operador hermítico), cada término c_i^2 debe ser mayor o igual a cero. Por definición de E_0, la cantidad $(E_i - E_0)$ debe ser también mayor o igual a cero. Así, podemos escribir:

$$\int \phi H \phi d\tau - E_0 \int \phi^2 d\tau \geq 0 \quad \text{(II. 1.17)}$$

Reagrupando la ecuanción (II.1.16) obtenemos la expresión del Principio Variacional:

$$\frac{\int \phi H \phi d\tau}{\int \phi^2 d\tau} \geq E_0 \quad \text{(II. 1.18)}$$

Como puede verse el método de variaciones nos permite obtener un límite inferior para la energía del estado fundamental del sistema, sin resolver la ecuación de Schrödinger. Así, la ecuación (II.1.18) tiene implicaciones muy importantes, ya que si estamos buscando la mejor función de ondas para describir el estado fundamental de nuestro sistema, podremos juzgar la calidad de las posibles funciones de ondas a través de la energía asociada a estas: cuanto más baja es la energía asociada, mejor es la función de ondas. Este resultado es muy relevante ya que nos muestra que no tenemos que construir nuestra función de ondas de ensayo como una combinación lineal de funciones ortonormales desconocidas, sino que podemos construirla de la manera que elijamos, incluyendo un determinado conjunto de funciones de ondas conocido.

Si consideramos sistemas moleculares unielectrónicos, las funciones de ondas de la ecuación (II.1.18) para ellos pueden llamarse propiamente orbitales moleculares, donde la energía electrónica pura asociada con cada uno de los orbitales moleculares será la energía del electrón en ese orbital.

II.1.b.2. La Aproximación de la Combinación Lineal de Orbitales Atómicos

Sabemos que la resolución de la ecuación de Schrödinger de un sistema nos proporciona la energía del mismo. Así, el primer paso a ejecutar es la elección de la función de ondas que mejor se ajuste a las características de nuestro sistema. Sin embargo, como se ha comentado, la ecuación de Schrödinger sólo posee solución exacta para sistemas unielectrónicos mononucleares. Las autofunciones que se determinan para estos sistemas son los denominados orbitales atómicos hidrogenoides, los cuales, como funciones, pueden ser muy útiles en la construcción de orbitales moleculares más

complejos que se asemejen a los del sistema en cuestión. En particular, podemos construir una función de ondas de prueba molecular ϕ como una combinación lineal de funciones de ondas atómicas φ:

$$\phi = \sum_{i=1}^{N} a_i \varphi_i \quad \text{(II. 1.19)}$$

donde el conjunto de N funciones φ_i se denomina conjunto de funciones de base, y cada una de ellas lleva asociada un coeficiente a_i. Esta forma de construir la función de ondas de prueba se conoce como la Aproximación de la Combinación Lineal de Orbitales Atómicos (LCAO).

La ecuación (II.1.19) no indica dónde se localizan las funciones de base, por lo que podrían estar centradas sobre los átomos de la molécula, aunque no es un requerimiento necesario. La elección de orbitales atómicos para la construcción de las funciones de prueba radica en que dichas funciones son eficientes en la representación de los orbitales moleculares. Sin embargo, matemáticamente, debemos tener en cuenta que tan sólo son funciones.

Cabe mencionar, que el cuadrado de la función de ondas se conoce como la densidad de probabilidad, y esta nos informa sobre en qué lugar del espacio será más o menos probable encontrar al electrón. Así, necesitaremos funciones de base lo suficientemente flexibles como para permitir que el electrón se mueva hacia zonas donde el valor de la densidad electrónica disminuya la energía. Por ejemplo, considerando el enlace establecido entre un átomo de hidrógeno y un átomo de carbono, es preferible el uso de una función p localizada sobre el átomo de hidrógeno y orientada en la dirección del enlace, al uso de una única función *s* de simetría esférica. El papel de la función p es permitir que la densidad electrónica se localice en la región de enlace de manera más eficiente, aumentando, por tanto, la eficiencia con la cual se describe el orbital molecular de enlace. Esto no significa que el átomo de hidrógeno presente hibridación sp, por lo que los valores de los coeficientes de la combinación lineal deben ser interpretados con precaución.

Como puede verse en la ecuación (II.1.19), la sumatoria que en ella aparece se extiende hasta N términos, y aunque en principio el valor del número de términos puede ser tan grande como se quiera, no se puede trabajar de manera adecuada con conjuntos con un número infinito de funciones base, al menos cuando estas son orbitales atómicos.

No obstante, en principio, cuanto mayor sea el número de orbitales atómicos empleados en la combinación lineal, más cerca estará la función de prueba de reproducir el espacio real de los orbitales moleculares.

II.1.b.3. La ecuación Secular

Si evaluamos la energía con la función de prueba determinada mediante la ecuación (II.1.19), haciendo uso de la expresión del principio variacional, tenemos:

$$E = \frac{\int \left(\sum_j a_j \varphi_i\right) \hat{H} \left(\sum_j a_j \varphi_j\right) d\tau}{\int \left(\sum_j a_j \varphi_i\right)\left(\sum_j a_j \varphi_j\right) d\tau} = \frac{\sum_{ij} a_i a_j \int \varphi_i \hat{H} \varphi_j \, d\tau}{\sum_{ij} a_i a_j \int \varphi_i \varphi_j d\tau}$$

$$= \frac{\sum_{ij} a_i a_j \hat{H}_{ij}}{\sum_{ij} a_i a_j S_{ij}} \quad \text{(II. 1.20)}$$

donde H_{ij} y S_{ij} son elementos matriciales denominados integral de resonancia y de solapamiento, respectivamente. Estos elementos matriciales no son sencillos de obtener debido, entre otras cosas, a que las funciones de ondas atómicas φ_i no son ortonormales en general.

Una vez seleccionadas las funciones de base, deben elegirse los coeficientes a_i que minimicen la energía para todas las posibles combinaciones lineales que puedan realizarse. Sabemos que la condición necesaria para que la energía del sistema sea mínima es que su primera derivada respecto a cada uno de los coeficientes a_i (manteniendo el resto constantes) debe ser cero. Realizando esta derivada parcial en la ecuación (II.1.20) para cada uno de los N coeficientes, se obtendrá un sistema de N ecuaciones que contienen N variables desconocidas, esto es, los coeficientes de la combinación lineal a_i:

$$\sum_{i=1}^{N} a_i (H_{ki} - E S_{ki}) = 0 \quad \text{(II. 1.21)}$$

Esta ecuación recibe el nombre de ecuación secular. Este sistema de N ecuaciones tiene solución distinta de la trivial si y sólo si el determinante de la matriz

formada por los coeficientes de las variables desconocidas, $|H_{ki} - ES_{ki}|$, es igual a cero:

$$\begin{vmatrix} H_{11} - ES_{11} & H_{12} - ES_{12} \cdots & H_{1N} - ES_{1N} \\ H_{21} - ES_{21} & H_{22} - ES_{22} \cdots & H_{2N} - ES_{2N} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ H_{N1} - ES_{N1} & H_{N2} - ES_{N2} \cdots & H_{NN} - ES_{NN} \end{vmatrix} = 0 \quad \text{(II. 1.22)}$$

Esta ecuación recibe el nombre de determinante secular. En general, habrá N raíces de E_i de la ecuación (II.1.22) que permiten que la ecuación secular (II.1.21) se cumpla. Por tanto, tendremos N valores de energía E_i (algunos de los cuales podrán ser iguales entre sí, en cuyo caso se habla de raíces 'degeneradas') y cada uno de ellos nos proporcionará un conjunto diferente de coeficientes a_i, simplemente resolviendo el sistema (II.1.21) para cada valor de E. Asimismo, cada conjunto de coeficientes nos definirá una función de ondas molecular (OM) para el conjunto de funciones de base dado:

$$\phi_j = \sum_{i=1}^{N} a_{ij}\varphi_i \quad \text{(II. 1.23)}$$

En un sistema unielectrónico, el orbital molecular de menor energía define el estado fundamental del sistema, y los orbitales de mayor energía definen los estados excitados. Evidentemente, como se trata de orbitales moleculares distintos, los conjuntos de coeficientes de la combinación lineal deben ser diferentes. Cabe resaltar que el principio variacional se cumple también para los estados excitados, es decir, la energía calculada para ellos debe estar acotada inferiormente por la energía verdadera del estado excitado en cuestión, si para cada uno de ellos hubiera sido posible resolver la ecuación de Schrödinger estacionaria. En general, para obtener la función de ondas unielectrónica óptima que describa nuestro sistema molecular, debemos:

1. Seleccionar un conjunto de N funciones de base.
2. Para este conjunto de funciones de base determinar todos los N^2 valores de H_{ij} y de S_{ij}.
3. Formar el determinante secular y determinar las N raíces E_i de la ecuación (II. 1.22).
4. Para cada uno de los valores de E_i, resolver la ecuación secular, es decir, el sistema de ecuaciones lineales (II.1.21) para así determinar el conjunto de

coeficientes a_{ij} del orbital molecular.

II.1.b.4. Método del Campo Autoconsistente de Hartree-Fock

Cuando los únicos términos en el operador Hamiltoniano son la energía cinética unielectrónica y los términos de atracción nuclear unielectrónica, el operador es separable y puede expresarse según:

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^{N} h_i \quad (\text{II. } 1.24)$$

donde N es el número total de electrones y h_i es el operador Hamiltoniano unielectrónico definido, en unidades atómicas, en la forma:

$$h_i = -\frac{1}{2}\nabla^2{}_i - \sum_{k=1}^{M} \frac{Z_k}{r_{ik}} \quad (\text{II. } 1.25)$$

donde el primer término da cuenta de la energía cinética de los electrones, el segundo término del potencial de atracción electrón- núcleo y M es el número total de núcleos.

Las autofunciones del operador Hamiltoniano unielectrónico deben satisfacer la ecuación de Schrödinger unielectrónica:

$$h_i\psi_i = \varepsilon_i\psi_i \quad (\text{II. } 1.26)$$

Debido a que el operador Hamiltoniano definido en la ecuación (II.1.24) es separable, sus autofunciones polielectrónicas podrán construirse como el producto de autofunciones unielectrónicas:

$$\Psi_{HP} = \psi_1\psi_2 \ldots\psi_N \quad (\text{II. } 1.27)$$

La función de ondas construida de este modo recibe el nombre de función de ondas Producto de Hartree. Los autovalores para la autofunción Producto de Hartree se obtienen resolviendo la ecuación:

$$\hat{H}\Psi_{HP} = \left(\sum_{i=1}^{N} \varepsilon_i\right)\Psi_{HP} \quad (\text{II. } 1.28)$$

donde puede verse que el autovalor energía de la función de ondas polielectrónica producto de Hartree, equivale a la suma de los autovalores de energía unielectrónicos.

El Hamiltoniano de la ecuación (II.1.28) no incluye las repulsiones interelectrónicas, ya que estas no dependen de un único electrón, sino de todas las

posibles interacciones simultáneas entre pares electrónicos. Si se introducen dichas interacciones en el hamiltoniano unielectrónico en forma de un potencial promedio, puede demostrarse, mediante cálculos variacionales, que cada función de ondas ψ_i es autofunción de su propio operador h_i, que en unidades atómicas, se define como:

$$h_i = -\frac{1}{2} \nabla^2{}_i - \sum_{k=1}^{M} \frac{Z_k}{r_{ik}} + V_i\{j\} \quad \text{(II. 1.29)}$$

donde el término $V_i\{j\}$ representa un potencial promedio de interacción entre el electrón i con todos los restantes electrones ocupando el orbital $\{j\}$, y se calcula como:

$$V_i\{j\} = \sum_{j \neq i} \int \frac{\rho_j}{r_{ij}} \, dr \quad \text{(II. 1.30)}$$

donde ρ_j es la densidad de carga asociada con el electrón j. Este término de repulsión interelectrónica es funcionalmente análogo al término atractivo de la ecuación (II.1.29), pero difieren en que los núcleos se tratan como cargas puntuales en esta última ecuación mientras que los electrones se tratan como funciones de ondas en la ecuación (II.1.30) y se requiere de integración sobre todo el espacio. Además, cabe recalcar que la densidad de probabilidad o densidad de carga viene dada por el cuadrado de la función de ondas $\rho_j = |\psi_j|^2$.

Puesto que las funciones de ondas individuales ψ_i son desconocidas, en principio, el problema radica en la utilización de estas en los Hamiltonianos unielectrónicos. Para solucionar este problema, Hartree propuso un método iterativo denominado método del campo autoconsistente (SCF). El primer paso del proceso SCF es suponer una función de ondas ψ_i de orden cero para todos los orbitales moleculares ocupados, y utilizarlos para construir el operador unieletrónico h_i necesario. La resolución de cada ecuación (II.1.26) proporciona un nuevo conjunto de funciones de onda ψ_i, presumiblemente diferentes a las iniciales. Con este nuevo conjunto de funciones mejoradas, para determinar cada valor de ρ necesario, se construirá un nuevo operador hamiltoniano unielectrónico. El proceso se repite hasta obtener un conjunto de funciones de ondas ψ_i todavía mejor. En algún punto del proceso iterativo la diferencia entre el nuevo conjunto determinado y su predecesor cae dentro de un umbral previamente definido, indicando que el proceso ha finalizado y se dice entonces que dicho nuevo conjunto de funciones ψ_i son los orbitales SCF convergidos.

Como muestra la ecuación (II.1.28), la suma de los operadores unielectrónicos h_i define un operador Hamiltoniano separable para el cual la función de ondas Ψ_{HP} es una autofunción. Este Hamiltoniano separable corresponde a un sistema de electrones no interaccionante, en el sentido de que cada electrón individual es sometido a un potencial constante con el cual interactúa (el potencial se determina de forma promediada, a partir de los otros electrones, y sus interacciones individuales e instantáneas no son tenidas en cuenta). El Hamiltoniano no-interaccionante no es una buena aproximación al Hamiltoniano verdadero, ya que cada h_i considera las repulsiones de su electrón asociado con el potencial promedio de los otros electrones, de forma que cada interacción electrón-electrón se estaría contabilizando doblemente. Para corregir este efecto, la energía se calcula como:

$$E = \sum_i \varepsilon_i - \frac{1}{2}\sum_{i \neq j} \int\int \frac{|\psi_i|^2 |\psi_j|^2}{r_{ij}}\, dr_i dr_j \quad \text{(II. 1.31)}$$

donde i y j corren sobre todos los electrones del sistema, ε_i es la energía del orbital molecular i obtenida mediante la resolución de la ecuación de Schrödinger unielectrónica, usando el hamiltoniano unielectrónico de la ecuación (II.1.29), y ρ se ha reemplazado por el cuadrado de la función de ondas. La integral doble que aparece en la ecuación (II.1.31) se denomina integral de Coulomb y se abrevia como J_{ij}.

Las funciones Producto de Hartree presentan dos problemas. El primero de ellos radica en el espín electrónico, cuya principal consecuencia es que un orbital, atómico o molecular, no puede ser ocupado por más de dos electrones. El segundo deriva del principio de exclusión de Pauli, que establece que dos electrones no pueden estar caracterizados por el mismo conjunto de números cuánticos, y según el cual la función de ondas electrónica debe cambiar de signo al intercambiar las coordenadas de dichos dos electrones, es decir, debe ser antisimétrica respecto a la permuta entre ambos. Sin embargo, Ψ_{HP} no lo es, pues considera a los electrones como partículas distinguibles. Estos defectos del método SCF de Hartree fueron corregidos por Slater mediante la definición de la función de ondas del sistema polielectrónico mediante el denominado determinante de Slater:

$$\Psi_{SD} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_1(1) & \chi_2(1) & \cdots & \chi_N(1) \\ \chi_1(2) & \chi_2(2) & \cdots & \chi_N(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_1(N) & \chi_2(N) & \cdots & \chi_N(N) \end{vmatrix} \quad \text{(II. 1.32)}$$

donde N es el número total de electrones y χ es una función de ondas espín- orbital (producto de un orbital espacial, Ψ_i, y una autofunción de espín electrónico, α o β).

Los determinantes de Slater tienen una serie de propiedades importantes. En primer lugar, cada electrón aparece en todos y cada uno de los espín-orbitales, lo que implica la indistinguibilidad de las partículas cuánticas, la cual era violada por las funciones de onda Producto de Hartree. Otro importante aspecto a tener en cuenta en los cálculos químico-cuánticos de sistemas polielectrónicos es el denominado intercambio mecanocuántico. Si consideramos un sistema formado por dos electrones y evaluamos su energía de repulsión interelectrónica, tenemos:

$$\begin{aligned}
&\int \Psi_{SD}\frac{1}{r_{12}}\Psi_{SD}\, dr_1 dr_2 d\omega_1\, d\omega_2 \\
&= \frac{1}{2}\Big[\int |\psi_1(1)|^2|\alpha(1)|^2\frac{1}{r_{12}}|\psi_2(2)|^2|\alpha(2)|^2 dr_1 dr_2 d\omega_1 d\omega_2 \\
&- 2\int |\psi_1(1)||\psi_2(1)|^2|\alpha(1)|^2\frac{1}{r_{12}}|\psi_2(2)||\psi_1(2)|^2|\alpha(2)|^2 dr_1 dr_2 d\omega_1 d\omega_2 \\
&+ \int |\psi_1(2)|^2|\alpha(2)|^2\frac{1}{r_{12}}|\psi_2(1)|^2|\alpha(1)|^2 dr_1 dr_2 d\omega_1 d\omega_2\Big] \\
&= \frac{1}{2}\Big[\int |\Psi_1(1)|^2\frac{1}{r_{12}}|\Psi_2(2)|^2\, dr_1 dr_2 - 2\int \Psi_1(1)\Psi_2(1)\frac{1}{r_{12}}\Psi_2(2)\Psi_1(2) dr_1 dr_2 \\
&+ \int |\Psi_1(2)|^2\frac{1}{r_{12}}|\Psi_2(1)|^2\, dr_1 dr_2\Big] = J_{12} - K_{12} \qquad \text{(II. 1.33)}
\end{aligned}$$

donde r_i y ω_i son las coordenadas de posición y espín, respectivamente.

Así, la repulsión coulombiana (J_{12}) entre las nubes electrónicas de los orbitales 1 y 2, se reduce una cantidad dada por la integral K_{12}, denominada integral de intercambio. Este resultado es una consecuencia del principio de exclusión de Pauli y refleja la reducida probabilidad de encontrar dos electrones con el mismo autovalor de espín cerca el uno del otro; y se dice que un agujero de Fermi rodea a cada electrón. Esta propiedad es un efecto de correlación único para electrones con el mismo espín. Si consideramos el determinante de Slater formado por dos electrones de spines diferentes y evaluamos la repulsión interelectrónica:

$$\int \Psi_{SD}\frac{1}{r_{12}}\Psi_{SD}\, dr_1 dr_2 d\omega_1\, d\omega_2 = J_{12} \quad \text{(II. 1.34)}$$

En este caso, la integral de intercambio K_{12} desaparece debido a que las funciones de espín (α y β) son ortogonales, lo que hace que la integral sea cero cuando se integra sobre todas las coordenadas de espín, ω_i.

Fock fue quien propuso por primera vez una extensión del método SCF de

Hartree con funciones de onda definidas mediante determinantes de Slater. Al igual que los orbitales Ψ_{HP}, los orbitales Hartree-Fock pueden determinarse individualmente como funciones de ondas de un conjunto de operadores unielectrónicos, pero en este caso la interacción de cada electrón con el campo constante de los restantes electrones incluye los efectos de intercambio en la repulsión de Coulomb. Años más tarde, Roothaan describió ecuaciones matriciales algebraicas que permitían que los cálculos Hartree-Fock (HF) se llevaran a cabo utilizando una representación a partir de funciones de base de los orbitales moleculares (obteniéndose las denominadas ecuaciones Roothaan-Hall).

Los denominados sistemas de capa cerrada presentan todos sus electrones apareados (dos por orbital) y sus funciones de ondas se representan como un único determinante de Slater. Este formalismo recibe el nombre de Hartree- Fock restringido (RHF).

El operador de Fock unielectrónico se define, en unidades atómicas, para cada electrón i como:

$$f_i = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{k}^{núcleos} \frac{Z_k}{r_{ik}} + V_i^{HF}\{j\} \quad \text{(II. 1.35)}$$

donde el término final, el potencial HF, es $2J_i - K_i$, y los operadores J_i y K_i se definen de manera que obtengamos las integrales J_{ij} y K_{ij} mencionadas anteriormente. Para determinar los orbitales moleculares, siguiendo la aproximación de Roothaan, debemos resolver el determinante secular:

$$\begin{vmatrix} F_{11} - ES_{11} & F_{12} - ES_{12} & \dots & F_{1N} - ES_{1N} \\ F_{21} - ES_{21} & F_{22} - ES_{22} & \dots & F_{2N} - ES_{2N} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ F_{N1} - ES_{N1} & F_{N2} - ES_{N2} & \dots & F_{NN} - ES_{NN} \end{vmatrix} = 0 \quad \text{(II. 1.36)}$$

de manera que eso nos permitirá encontrar las diferentes raíces E_j. En este caso, los valores de los elementos matriciales F_{ij} y S_{ij} (matriz de solapamiento) se calculan explícitamente. Para un elemento matricial general $F_{\mu\nu}$(de ahora en adelante se adoptará como criterio representar las funciones base con subíndice en letras griegas, y los orbitales moleculares mediante subíndices en letras romanas) se calcula, en unidades atómicas, en la forma:

$$F_{\mu\nu} = \langle\mu| -\frac{1}{2}\nabla^2|\nu\rangle - \sum_{k}^{núcleos} Z_k \langle\mu|\frac{1}{r_k}|\nu\rangle + \sum_{\lambda\sigma} P_{\lambda\sigma}\left[(\mu\nu|\lambda\sigma) - \frac{1}{2}(\mu\lambda|\nu\sigma)\right] \quad \text{(II. 1.37)}$$

La notación $(\mu\nu|\lambda\sigma)$ representa la integración:

$$(\mu\nu|\lambda\sigma) = \int\int \phi_\mu(1)\phi_\nu(1)\frac{1}{r_{12}}\phi_\lambda(2)\phi_\sigma(2)dr(1)dr(2) \quad \text{(II. 1.38)}$$

donde $\phi_\mu \cdot \phi_\nu$ representa la densidad de probabilidad de un electrón y $\phi_\lambda \cdot \phi_\sigma$ la del otro electrón. La integral de intercambio $(\mu\lambda|\nu\sigma)$ va precedida en la expresión (II.1.37) por el factor $1/2$ debido a que está limitada a los electrones del mismo espín, mientras que las interacciones de Coulomb están presentes para cualquier combinación de espines. La suma final en (II.1.37) pondera las llamadas integrales de cuatro centros mediante los elementos de la matriz de densidad P. Esta matriz describe el grado en el cual las funciones base individuales contribuyen a la función de ondas polielectrónica, y el "peso energético" de las integrales de Coulomb y de intercambio. Los elementos de P se calculan de la forma:

$$P_{\lambda\sigma} = 2 \sum_{i}^{ocupados} a_{\lambda i}a_{\sigma i} \quad \text{(II. 1.39)}$$

donde los coeficientes $a_{\zeta i}$ especifican la contribución normalizada de la función de base ζ al orbital molecular i y el factor dos se debe a que con la teoría RHF consideramos los orbitales doblemente ocupados.

Al igual que el método SCF de Hartree, en el formalismo HF debemos conocer los coeficientes de los orbitales para formar la matriz de densidad, que será usada en los elementos de la matriz de Fock, de manera que podamos resolver la ecuación secular y obtener así los coeficientes de los orbitales, que es lo que pretendemos obtener. Por tanto, debemos proceder mediante un proceso iterativo.

La teoría HF también tiene limitaciones. Debido a que el operador de Fock es de naturaleza unielectrónica, y a pesar de que en él se tienen en cuenta los efectos del intercambio electrónico, la correlación electrónica en esta teoría se tiene en cuenta solamente como un potencial promedio. Desde un punto de vista computacional, si utilizamos orbitales hidrogenoides como conjunto de funciones base, es necesaria la resolución numérica de las integrales de cuatro centros que aparecen en los elementos de la matriz de Fock, siendo el número de estas integrales, en principio, N^4.

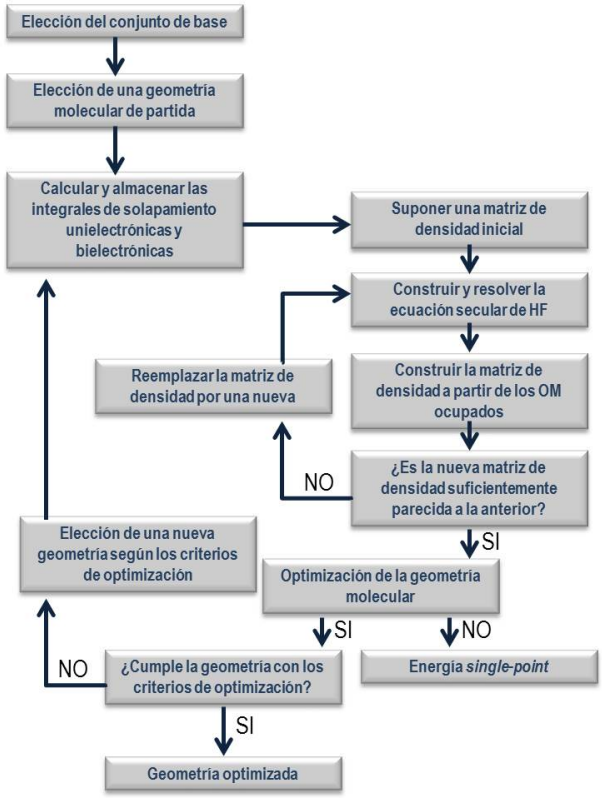


Figura II.1.4. Proceso iterativo de optimización geométrica.

Históricamente, aparecieron dos filosofías distintas cuyo objetivo era proponer una solución práctica para llevar a cabo un proceso HF computacionalmente. La primera incide en introducir aproximaciones para simplificar las ecuaciones HF, al tiempo que se hace uso de parámetros empíricos que mejoran la precisión de los resultados. Estas teorías se conocen con el nombre de Teorías del Orbital Molecular Semiempíricas. La segunda filosofía consiste en solucionar las ecuaciones de HF sin hacer uso de aproximaciones adicionales, dando lugar a la Teoría HF *ab initio*.

II.1.c. MÉTODOS ab initio

II.1.c.1. Filosofía ab initio

La filosofía *ab initio* se basa en el desarrollo de una metodología rigurosa para abordar la resolución de la ecuación de Schrödinger usando únicamente las constantes físicas fundamentales, tales como la carga y la masa de partículas atómicas, sin recurrir a

ninguna aproximación. Sin embargo, esto es posible únicamente para sistemas pequeños, por lo que para sistemas grandes se requieren aproximaciones.

Así, la teoría HF se adoptó como base para desarrollar teorías más sofisticadas que se aproximasen aún más a los resultados esperados de la resolución exacta de la ecuación de Schrödinger. De este modo, a lo largo de la historia de la química computacional, han sido muchas las técnicas matemáticas y computacionales desarrolladas con el fin de alcanzar el límite HF, es decir, resolver las ecuaciones de HF con el equivalente a un conjunto de funciones de base infinito, sin hacer uso de aproximaciones adicionales. Si se alcanza el límite, el error en la energía asociado con la aproximación HF para un sistema dado, la denominada energía de correlación electrónica, puede determinarse según:

$$E_{corr} = E - E_{HF} \quad (\text{II}.1.40)$$

donde E es la energía real del sistema, y E_{HF} es la energía del sistema en el límite de Hartree-Fock.

II.1.c.2. Correlación electrónica

Como se ha comentado, la teoría de Hartree-Fock se fundamenta en la aproximación de que cada electrón se mueve en un campo eléctrico estático creado por los restantes electrones del sistema siendo esta su principal limitación, ya que no tiene en cuenta la correlación electrónica dentro de un sistema molecular, especialmente la dada entre electrones de espines opuestos. Las formas de los orbitales se calculan entonces teniendo en cuenta las repulsiones interelectrónicas de manera promediada. Sin embargo, los electrones no se disponen generando una distribución estática de carga, sino que interaccionan unos con otros instantáneamente. De este modo, según la teoría HF, la probabilidad de encontrar al electrón en una determinada posición del sistema sería función, únicamente, de la distancia entre este y el núcleo, pero no de las coordenadas del resto de electrones.

Esta limitación lleva a la obtención de una energía electrónica superior a la obtenida mediante la solución exacta de la ecuación de Schrödinger no relativista, dentro de la aproximación de Born- Oppenheimer.

La solución a este problema radica en la modificación de la función de ondas de HF, de manera que obtengamos con ella una energía electrónica más baja cuando sobre

la misma actúe el operador Hamiltoniano. Según el principio variacional, dicha función de ondas sería más exacta. Puesto que la función de ondas de HF no puede mejorarse como un único determinante, una posible solución sería considerar la función de ondas como una combinación lineal de determinantes de Slater:

$$\Psi = c_0\Psi_0 + c_1\Psi_1 + c_2\Psi_2 + \cdots \quad (\text{II}.1.41)$$

donde cada coeficiente c_i representa el peso de cada uno de los determinantes en la expansión.

Aunque podemos tomar otras como punto de partida, la función Ψ_0 es una función de ondas HF, que puede ser tomada como una primera buena aproximación. De hecho, en la mayoría de los sistemas, el coeficiente c_0 es el mayor de toda la expresión, es decir, la Ψ_0 es la contribución más fuerte a la función de ondas final.

II.1.c.3. Teoría de Perturbaciones

Los métodos perturbativos se usan en química cuántica para añadir correcciones a las soluciones halladas en sistemas complejos mediante aproximaciones de partículas independientes. El esquema teórico empleado recibe el nombre de Teoría de Perturbaciones de Cuerpos Múltiples (MBPT).

Supongamos que tenemos un sistema con un Hamiltoniano independiente del tiempo $\hat{H}$ y que no podemos resolver la ecuación de Schrödinger

$$\hat{H}\psi_n = E_n\psi_n \quad (\text{II}.1.42)$$

para obtener las funciones propias y valores propios de los estados estacionarios. Supongamos también que nuestro Hamiltoniano $\hat{H}$ es ligeramente diferente del Hamiltoniano $\hat{H}^0$ de un sistema cuya ecuación de Schrödinger

$$\hat{H}^0{\psi_n}^{(0)} = {E_n}^{(0)}{\psi_n}^{(0)} \quad (\text{II}.1.43)$$

sabemos resolver. Así, llamaremos al sistema con Hamiltoniano $\hat{H}^0$ sistema sin perturbar. El sistema con Hamiltoniano $\hat{H}$ es el sistema perturbado. La diferencia entre los dos Hamiltonianos es la perturbación, $\hat{H}'$:

$$\hat{H}' = \hat{H} - \hat{H}^0$$

$$\hat{H} = \hat{H}^0 + \hat{H}' \quad (\text{II}.1.44)$$

En la ecuación (II.1.43), ${E_n}^{(0)}$ y ${\psi_n}^{(0)}$ son las denominadas energía sin perturbar y función de ondas sin perturbar del estado n. Decir que aquí el superíndice (0)

no se refiere al estado fundamental del sistema. La teoría de perturbaciones puede aplicarse a cualquier estado. El subíndice n denota el estado que se está tratando y el superíndice "(0)" hace referencia al estado sin perturbar.

El objetivo es relacionar las funciones propias y valores propios desconocidos del sistema perturbado con las funciones propias y valores propios conocidos del sistema sin perturbar. Para ello habrá de suponerse que la perturbación se aplica al sistema gradualmente, produciendo un cambio continuo desde el sistema sin perturbar al sistema perturbado. Matemáticamente esto equivale a introducir un parámetro λ en el Hamiltoniano, de modo que:

$$\widehat{H} = \widehat{H_0} + \lambda\widehat{H'} \quad (\text{II. } 1.45)$$

Cuando $\lambda = 0$ tenemos el sistema sin perturbar. Conforme λ aumenta, la perturbación crece y en $\lambda = 1$ la perturbación se ha "aplicado" totalmente.

De acuerdo con las ecuaciones (II.1.42) y (II.1.45), la ecuación de Schrödinger del estado perturbado es:

$$\widehat{H}\psi_n = \left(\widehat{H_0} + \lambda\widehat{H'}\right)\psi_n = E_n\psi_n \quad (\text{II. } 1.46)$$

Puesto que el Hamiltoniano en esta ecuación depende del parámetro λ, tanto las funciones propias ψ_n como los valores propios E_n dependen también de él:

$$\psi_n = \psi_n(\lambda, q) \quad E_n = E_n(\lambda, q) \quad (\text{II. } 1.47)$$

donde q denota las coordenadas del sistema.

Si consideramos que el valor de la perturbación es pequeña, la función de ondas, ψ_n, y la energía del sistema perturbado, E_n, pueden expresarse como una serie de potencias de Taylor en términos de λ:

$$E_n = E_n^{(0)} + \lambda E_n^{(1)} + \lambda^2 E_n^{(2)} + \cdots \lambda^k E_n^{(k)} + \cdots (\text{II. } 1.48)$$

$$\psi_n = \psi_n^{(0)} + \lambda\psi_n^{(1)} + \lambda^2\psi_n^{(2)} + \cdots \lambda^k\psi_n^{(k)} + \cdots (\text{II. } 1.49)$$

Llamamos $\psi_n^{(k)}$ y $E_n^{(k)}$ correcciones de orden k de la función de ondas y de la energía, donde $k = 1,2,3$ .... Supondremos que las series (II.1.48) y (II.1.49) convergen para $\lambda = 1$, y cabe esperar que, para una perturbación pequeña, sea suficiente con tomar los primeros términos de estas series para obtener una buena aproximación a la energía y a la función de ondas exacta.

Sustituyendo las ecuaciones (II.1.48) y (II.1.49) en la ecuación de Schrödinger (II.1.46) obtenemos:

$$(\hat{H}^0 + \lambda\hat{H}')(\psi_n^{(0)} + \lambda\psi_n^{(1)} + \lambda^2\psi_n^{(2)} + \cdots) = (E_n^{(0)} + \lambda E_n^{(1)} + \lambda^2 E_n^{(2)} + \cdots)(\psi_n^{(0)} + \lambda\psi_n^{(1)} + \lambda^2\psi_n^{(2)} + \cdots) \quad (\text{II. } 1.50)$$

y agrupando los términos con potencias similares de λ nos queda:

$$\begin{aligned}\hat{H}^0\psi_n^{(0)} + \lambda\left(\hat{H}'\psi_n^{(0)} + \hat{H}^0\psi_n^{(1)}\right) + \lambda^2\left(\hat{H}^0\psi_n^{(0)} + \hat{H}'\psi_n^{(1)}\right) + \cdots \\ = E_n^{(0)}\psi_n^{(0)} + \lambda\left(E_n^{(1)}\psi_n^{(0)} + E_n^{(0)}\psi_n^{(1)}\right) \\ + \lambda^2\left(E_n^{(2)}\psi_n^{(0)} + E_n^{(1)}\psi_n^{(1)} + E_n^{(0)}\psi_n^{(2)}\right) + \cdots (\text{II. } 1.51)\end{aligned}$$

Asumiendo que las series convergen adecuadamente, para que cada una de las series que está a ambos lados de la ecuación (II.1.51) sean iguales para todos los valores de λ, se ha de cumplir que los coeficientes de potencias similares de λ en ambas series sean iguales.

Igualando los coeficientes de los términos λ^0, obtenemos $\hat{H}^0{\psi_n}^{(0)} = {E_n}^{(0)}{\psi_n}^{(0)}$, que es la ecuación de Schrödinger para el sistema sin perturbar (II.1.43), y que no nos aporta ninguna información nueva.

Igualando los coeficientes de los términos λ^1, obtenemos:

$$\begin{aligned}\hat{H}'\psi_n^{(0)} + \hat{H}^0\psi_n^{(1)} = E_n^{(1)}\psi_n^{(0)} + E_n^{(0)}\psi_n^{(1)} \\ \hat{H}^0\psi_n^{(1)} + E_n^{(0)}\psi_n^{(1)} = E_n^{(1)}\psi_n^{(0)} - \hat{H}'\,\psi_n^{(0)} \quad (\text{II. } 1.52)\end{aligned}$$

a) Corrección de primer orden de la energía. Para determinar $E_n^{(1)}$, multiplicamos la ecuación (II.1.52) por $\psi_n^{(0)*}$ e integramos a todo espacio. Obtenemos así:

$$\left\langle\psi_m^{(0)}\middle|\hat{H}^0\middle|\psi_n^{(1)}\right\rangle - E_n^{(0)}\left\langle\psi_m^{(0)}\middle|\psi_n^{(1)}\right\rangle = E_n^{(1)}\left\langle\psi_m^{(0)}\middle|\psi_n^{(0)}\right\rangle - \left\langle\psi_m^{(0)}\middle|\hat{H}'\middle|\psi_n^{(0)}\right\rangle \quad (\text{II. } 1.53)$$

Utilizando la propiedad de hermiticidad para el Hamiltoniano $\hat{H}^0$, tenemos que el primer término de la izquierda de la ecuación (II.1.53) queda como sigue:

$$\begin{aligned}\left\langle\psi_m^{(0)}\middle|\hat{H}^0\middle|\psi_n^{(1)}\right\rangle = \left\langle\psi_n^{(1)}\middle|\hat{H}^0\middle|\psi_m^{(0)}\right\rangle^* = \left\langle\psi_n^{(1)}\middle|\hat{H}^0\psi_m^{(0)}\right\rangle^* = \left\langle\psi_n^{(1)}\middle|E_m^{(0)}\psi_m^{(0)}\right\rangle^* \\ = E_m^{(0)*}\left\langle\psi_n^{(1)}\middle|\psi_m^{(0)}\right\rangle^* = E_m^{(0)}\left\langle\psi_m^{(0)}\middle|\psi_n^{(1)}\right\rangle \quad (\text{II. } 1.54)\end{aligned}$$

donde hemos usado la ecuación de Schrödinger sin perturbar (II.1.43). Sustituyendo la ecuación (II.1.54) en (II.1.53), y usando la condición de ortonormalidad ($\left\langle\psi_m^{(0)}\middle|\psi_n^{(0)}\right\rangle = \delta_{mn}$) para las funciones de ondas no perturbadas, obtenemos:

$$\left(E_m^{(0)} - E_n^{(0)}\right)\left\langle\psi_m^{(0)}\middle|\psi_n^{(1)}\right\rangle = E_n^{(1)}\delta_{mn} - \left\langle\psi_m^{(0)}\middle|\hat{H}'\middle|\psi_n^{(0)}\right\rangle \quad (\text{II. } 1.55)$$

Si $m = n$, el lado izquierdo de la ecuación se anula y la ecuación queda como sigue:

$$E_n^{(1)} = \left\langle \psi_n^{(0)} \middle| \widehat{H}' \middle| \psi_n^{(0)} \right\rangle = \int \psi_n^{(0)*} \widehat{H}' \psi_n^{(0)} d\tau \quad \text{(II. 1.56)}$$

De manera que la corrección de primer orden a la energía se obtiene promediando la perturbación $\widehat{H}'$ sobre las correspondientes funciones de ondas sin perturbar. Haciendo $\lambda = 1$ en la ecuación (II.1.48), tenemos:

$$E_n \approx E_n^{(0)} + E_n^{(1)} = E_n^{(0)} + \int \psi_n^{(0)*} \widehat{H}' \psi_n^{(0)} d\tau \quad \text{(II. 1.57)}$$

b) Corrección de primer orden de la función de ondas. Para $m \neq n$, la ecuación (II.1.55) queda como sigue.

$$\left(E_m^{(0)} - E_n^{(0)}\right) \left\langle \psi_m^{(0)} \middle| \psi_n^{(1)} \right\rangle = - \left\langle \psi_m^{(0)} \middle| \widehat{H}' \middle| \psi_n^{(0)} \right\rangle \quad \text{(II. 1.58)}$$

Puesto que la solución de la ecuación de Schrödinger del sistema no perturbado genera un conjunto completo de funciones propias sin perturbar $\psi_m^{(0)}$ del operador hermítico $\widehat{H}^0$, las correcciones de primer orden a la función de ondas desconocida pueden expresarse como combinación lineal de estas:

$$\psi_n^{(1)} = \sum_i a_m \, \psi_n^{(0)} \quad \text{donde } a_m = \left\langle \psi_m^0 \middle| \psi_n^{(1)} \right\rangle \text{ (II. 1.59)}$$

Identificando en la ecuación (II.1.58) $\left\langle \psi_m^0 \middle| \psi_n^{(1)} \right\rangle$ con a_m, la ecuación queda:

$$\left(E_m^{(0)} - E_n^{(0)}\right) a_m = - \left\langle \psi_m^{(0)} \middle| \widehat{H}' \middle| \psi_n^{(0)} \right\rangle, \quad m \neq n \quad \text{(II. 1.60)}$$

Dividiendo entre $(E_m^{(0)} - E_n^{(0)})$ obtenemos:

$$a_m = \frac{\left\langle \psi_m^{(0)} \middle| \widehat{H}' \middle| \psi_n^{(0)} \right\rangle}{E_n^{(0)} - E_m^{(0)}}, m \neq n \quad \text{(II. 1.61)}$$

Todos los coeficientes del desarrollo (II.1.59) se calculan usando la ecuación (II.1.61), salvo el coeficiente a_n correspondiente a $\psi_n^{(0)}$. La expresión para la corrección de primer orden de la función de ondas se escribe:

$$\psi_n^{(1)} = \sum_{m \neq n} \frac{\left\langle \psi_m^{(0)} \middle| \widehat{H}' \middle| \psi_n^{(0)} \right\rangle}{E_n^{(0)} - E_m^{(0)}} \psi_m^{(0)} \quad \text{(II. 1.62)}$$

donde el subíndice de la sumatoria determina que esta se extiende sobre todos los estados sin perturbar, salvo el estado n. Haciendo $\lambda = 1$ en la ecuación (II.1.49) y

haciendo uso solamente de la corrección de primer orden de la función de ondas, obtenemos como aproximación de la función de ondas perturbada la expresión:

$$\psi_n \approx \psi_n^{(0)} + \sum_{m \neq n} \frac{\left\langle \psi_m^{(0)} \middle| \hat{H}' \middle| \psi_n^{(0)} \right\rangle}{E_n^{(0)} - E_m^{(0)}} \psi_m^{(0)} \quad \text{(II. 1.63)}$$

Haciendo un tratamiento similar es posible llegar a las correspondientes correcciones de segundo orden de la energía y la función de ondas:

$$E_n^{(2)} = \sum_{m \neq n} \frac{\left| \left\langle \psi_m^{(0)} \middle| \hat{H}' \middle| \psi_n^{(0)} \right\rangle \right|^2}{E_n^{(0)} - E_m^{(0)}} \quad \text{(II. 1.64)}$$

La inclusión de $E_n^{(2)}$en la ecuación (II.1.48) con $\lambda = 1$ da como energía aproximada para el estado perturbado:

$$E_n \approx= E_n^{(0)} + H'_{nm} + \sum_{m \neq n} \frac{|H'_{nm}|^2}{E_n^{(0)} - E_m^{(0)}} \quad \text{(II. 1.65)}$$

La ecuación (II.1.63) muestra que el efecto que produce la perturbación sobre la función de ondas $\psi_n^{(0)}$ es mezclar contribuciones de otros estados $\psi_m^{(0)}$ con $m \neq n$. Debido a la presencia del factor $1/(E_n^{(0)} - E_m^{(0)})$, la contribuciones más importantes (a parte de la $\psi_n^{(0)}$) a la función de ondas perturbada provienen de los estados con energías más próximas a la del estado n.

II.1.c.4. Método de perturbaciones de segundo orden de Möller-Plesset (MP2)

El tratamiento de Möller-Plesset está basado en la teoría de perturbaciones, y constituye un modo eficaz de introducir la correlación electrónica en las funciones de onda de HF. Así, Möller y Plesset propusieron valores para $\hat{H}_0$ y $\hat{H}'$ con el fin de corregir la energía calculada mediante las ecuaciones de HF, siguiendo un tratamiento perturbativo. Esta aproximación se suele expresar con el acrónimo MPn, donde n es el orden en que se trunca la perturbación (MP2, MP3, MP4...). Según la aproximación MP:

$$\hat{H}_0 = \sum_{i=1}^{n} f_i \quad \text{(II. 1.66)}$$

es decir, se considera el Hamiltoniano sin perturbar como la suma de los operadores de Fock unielectrónicos en la forma en que se expresan en la ecuación (II.1.35). Asimismo, $\Psi_n^{(0)}$ es la función de ondas HF (un determinante de Slater formado por orbitales

ocupados). Por analogía, el autovalor genérico $E_n^{(0)}$ pasará a ser la suma de las energías orbitales de todos los operadores unielectrónicos:

$$\hat{H}^0\Psi^0 = \sum_i^{ocupados} \varepsilon_i\Psi^0 \quad (\text{II. } 1.67)$$

Pero esta no es la forma en que se calcula la energía HF, sino que generalmente se obtiene el valor de expectación de la energía para el Hamiltoniano corregido. El problema de la energía obtenida en (II.1.67) es que en ella se tienen en cuenta las repulsiones electrónicas por duplicado (una vez por cada orbital correspondiente a cada par de electrones). Mediante la corrección de este problema, el Hamiltoniano resultante nos proporcionará una función de ondas HF mejorada y sus autovalores vendrán dados por la diferencia entre la contabilización de la repulsión interelectrónica una sola vez y la contabilización de esta por duplicado. El término genérico de corrección $\hat{H}'$, en unidades atómicas, tiene la forma:

$$\hat{H}' = \sum_i^{ocup}\sum_{j>i}^{ocup}\frac{1}{r_{ij}} - \sum_i^{ocup}\sum_j^{ocup}(J_{ij} - \frac{1}{2}K_{ij}) \quad (\text{II. } 1.68)$$

en la cual el primer término es la manera exacta de considerar la repulsión electrónica (tal y como aparece en el Hamiltoniano de la ecuación (II.1.4)) y el segundo expresa como se computa ésta desde los operadores de Fock aplicados sobre orbitales ocupados, donde J es el operador de Coulomb y K el operador de intercambio.

La energía corregida de primer orden según el esquema MP podrá considerarse como la suma de los dos primeros términos de la ecuación (II.1.48):

$$E_n^{(0)} + E_n^{(1)} = \langle\psi_n^{(0)}|\hat{H}^0|\psi_n^{(0)}\rangle + \langle\psi_n^{(0)}|\hat{H}'|\psi_n^{(0)}\rangle = \langle\psi_n^{(0)}|\hat{H}^0 + \hat{H}'|\psi_n^{(0)}\rangle$$
$$= E_{HF} \quad (\text{II. } 1.69)$$

Así, la energía de HF es la energía correcta obtenida mediante el tratamiento perturbativo de primer orden de Möller-Plesset. MP1 no supone, pues, ninguna ventaja sobre lo que ya habíamos obtenido, por lo cual hay que llegar, al menos, a la aproximación de orden 2. Para evitar un tedioso desarrollo matemático, se expone simplemente la forma final que tiene la corrección. Para obtenerla hay que partir de la ecuación (II.1.49), teniendo en cuenta el teorema de Brillouin y las reglas de Condon-

Slater:

$$E_n^{(2)} = \sum_{i}^{ocup} \sum_{j<i}^{ocup} \sum_{a}^{vir} \sum_{b>a}^{vir} \frac{[(ij|ab) - (ia|jb)]^2}{\varepsilon_i + \varepsilon_j - \varepsilon_a - \varepsilon_b} \quad \text{(II.1.70)}$$

donde $\boldsymbol{i}$ y $\boldsymbol{j}$ son orbitales ocupados del estado fundamental y *a* y *b* son orbitales virtuales (del estado excitado).

La suma de las correcciones de orden 0, 1 y 2 ($E_n^{(0)}$, $E_n^{(1)}$, $E_n^{(2)}$) nos dará la energía MP2.

Los métodos MPn, y en general los métodos que corrigen la energía HF considerando los efectos de la correlación electrónica, se engloban dentro de los denominados métodos post-HF, pues añaden correcciones al modelo HF básico.

El método MP2 escala con N^5, donde N es el número de funciones de base. Así, los cálculos MP2 pueden realizarse con un coste computacional razonable, debido a que la expresión (II.1.70) puede evaluarse eficientemente. Así, puede considerarse como una de las vías menos costosas, en tiempo de computación, para tener en cuenta la correlación electrónica, ya que, típicamente, considera el 80-90% de la energía de correlación, aproximadamente, con una buena función de base.

El método MP2 puede modelar satisfactoriamente una gran variedad de sistemas, y las geometrías calculadas son, generalmente, bastante precisas. Sin embargo, existen problemas para los cuales la teoría MP2 no da buenos resultados. En general, cuanto más inusual sea la estructura electrónica de un sistema, mayor será el nivel de teoría que se necesitará para modelarlo. La teoría de perturbaciones trabaja mejor con perturbaciones pequeñas, para las cuales la convergencia de los desarrollos en serie de potencias de Taylor de las ecuaciones (II.1.48) y (II.1.49) es relativamente rápida. Sin embargo, en la teoría MP la perturbación aplicada es la energía de repulsión interelectrónica, cuya contribución a la energía total del sistema es bastante grande. De manera que es de esperar que un cálculo MP2 no rinda un valor de energía de correlación particularmente bueno. Además, la teórica MP no es variacional, es decir, es posible que la estimación MP2 para la energía de correlación electrónica sea demasiado grande (aunque es una situación poco frecuente debido a las limitaciones de las funciones de base que tienden a introducir un error que se traduce en valores infraestimados de la energía de correlación).

Los órdenes superiores del método MP se usan en aquellos casos en los que

los resultados MP2 son inadecuados. Generalmente, el método MP3 no proporciona grandes mejoras a los resultados MP2, aunque sí supone un gran aumento del coste computacional. En contraste, el método MP4, aunque mucho más costoso, trata exitosamente muchos de los problemas que MP2 no abarca. Al igual que lo sucedido con MP3, los métodos MP5 son raramente usados ya que las mejoras proporcionadas en los resultados no se compensan con el tiempo de computación que conllevan.

II.1.d. CONJUNTOS DE BASE

El conjunto de funciones de base es el conjunto de funciones matemáticas a partir de las cuales se construye la función de ondas del sistema. Cada orbital molecular se expresa como una combinación lineal de funciones de base, cuyos coeficientes se determinan mediante la resolución iterativa de las ecuaciones HF SCF. La función de ondas se expresa como un determinante de Slater construido por cada uno de los orbitales moleculares individuales ocupados. El objetivo es aproximarse al límite de HF (lo cual supone el empleo de un conjunto de base infinito, para así definir de manera óptima la densidad de probabilidad electrónica) de la forma más eficiente posible. La eficiencia a tal aproximación implica tres consideraciones:

1. Que el número total de funciones empleadas sea mínimo.
2. Que los conjuntos de funciones de base permitan la evaluación de las integrales de una forma computacionalmente eficiente.
3. Que las funciones de base elegidas sean útiles para describir el problema desde el punto de vista químico.

La optimización simultánea de estas tres consideraciones es el fundamento del desarrollo de un conjunto de funciones de base, que pueda ser usado para la construcción eficiente de la función de ondas del sistema.

II.1.d.1. STO y GTO's

Los orbitales tipo Slater, o STO, presentan una serie de ventajas asociadas al grado con el cual estos se asemejan a los orbitales atómicos hidrogenoides. Sin embargo, en la teoría HF, suponen grandes limitaciones ya que no existen soluciones analíticas a las integrales de cuatro centros (II.1.38) cuando las funciones de base son STO's, por lo

que la resolución numérica de estas integrales tiene limitada su utilidad para sistemas de tamaño relativamente grande.

Boys, en 1950, propuso que las integrales de cuatro centros tendrían solución analítica si el decaimiento radial de las funciones base se expresara en términos de e^{-r^2} en lugar de e^{-r}. Es decir, si las funciones de base se escogieran de manera que presentaran la forma de una función gaussiana:

$$\Phi(x,y,z;\ \alpha,i,j,k) = \left(\frac{2\alpha}{\pi}\right)^{3/4}\left[\frac{(8\alpha)^{i+j+k}\,i!\,j!\,k!}{(2i)!\,(2j)!\,(2k)!}\right]^{1/2} x^i y^j z^k e^{-\alpha(x^2+y^2+z^2)} \quad \text{(II. 1.71)}$$

donde α es un exponente que controla la anchura del orbital tipo gaussiano o GTO, y los índices i, j y k son números enteros no negativos que dictan la naturaleza del orbital en un sentido cartesiano. Cuando estos tres índices son cero, el GTO tiene una simetría esférica y se denomina GTO tipo s. Cuando uno de ellos tiene valor 1, y el resto cero, la función tiene simetría axial y se denomina GTO tipo p, cuando la suma es igual a dos, tenemos un GTO tipo d y así sucesivamente.

Las funciones GTO presentan propiedades específicas que disminuyen su utilidad como funciones base, como el ser diferenciable para $r = 0$ (el núcleo atómico), y el presentar un decaimiento más acusado que los STO a medida que aumenta r.

Para combinar los aspectos positivos de los GTO (eficiencia computacional) con las propiedades radiales de los STO, en un cálculo SCF no se utilizan GTO's individuales, sino una combinación lineal de GTO's que reproduzcan lo mejor posible un STO:

$$\varphi(x,y,z;\{\alpha\},i,j,k) = \sum_{a=1}^{M} c_a\,\phi(x,y,z;\ \alpha_a,i,j,k) \quad \text{(II. 1.72)}$$

donde M es el número de gaussianas utilizadas en la combinación lineal (denominadas gaussianas primitivas, PGTO's), y los coeficientes c_a se eligen de manera que optimicen la forma de la función base suma y la obtengamos normalizada.

Cuando una función base se define como combinación lineal de gaussianas, se denomina función base contraída. De esta forma, en un conjunto de funciones base de GTO's contraídas, cada función base se define mediante el coeficiente de contracción c y los exponentes α de cada una de sus primitivas. El grado de contracción hace referencia al número total de gaussianas primitivas usadas en la combinación lineal.

II.1.d.2. Conjunto de base z-Simple, Múltiple y Valencia desdoblada

Cuando cada uno de los orbitales atómicos, desde los "core" hasta los de valencia, se define mediante una única función de base, al conjunto se le denomina conjunto de base mínima o z-simple.

Hehre, Stewart y Pople fueron los primeros que, sistemáticamente, determinaron coeficientes de contracción y exponentes óptimos para simular STO's mediante GTO's contraídas y desarrollaron las primeras bases mínimas, denominadas STO-MG, donde M es un número entre 2 y 6 que representa el número de primitivas utilizadas. Descubrieron que la combinación óptima de velocidad y precisión (cuando se comparaba con cálculos utilizando STO's) se conseguía para M = 3, y se le denominó como función STO-3G, la cual actualmente se ha desarrollado para casi todos los elementos de la tabla periódica. Estos conjuntos de base se caracterizan por imponer los mismos exponentes orbitales a las funciones tipo s y p.

Puede aumentarse la flexibilidad de las funciones de base disminuyendo el grado de contracción de estas. Así, si consideramos el conjunto de base STO-3G y, en lugar de construir cada función de base como la suma de tres gaussianas, empleamos dos funciones de base para cada orbital atómico (siendo la primera de ellas una contracción de dos primitivas gaussianas, y estando constituida la segunda simplemente por la tercera primitiva gaussiana normalizada) no estaríamos aumentando el tamaño del conjunto de funciones de base, aunque sí el de la ecuación secular. Un conjunto de funciones de base que emplea dos funciones, que difieren en sus exponentes orbitales, para cada orbital atómico, se denomina base doble-z y se denota DZ. Si representamos cada orbital atómico mediante tres funciones, que difieren en sus exponentes orbitales, tenemos una base triple-z, (TZ). Así, este tipo de conjuntos de base se engloban dentro de los denominados múltiple-z.

Por poner un ejemplo, consideremos la molécula de eteno (C_2H_2). Una base mínima de gaussianas contraídas consta de una GTO contraída para cada orbital atómico de capa de valencia y de capa interna, para cada átomo que conforma la molécula de estudio. Así, en el caso del eteno, tendremos una GTO contraída $1s$, $2s$, $2p_x$, $2p_y$, $2p_z$ para cada átomo de carbono y una GTO contraída $1s$ para cada átomo de hidrógeno. En total serían 12 funciones de base. Si empleamos una base tipo doble-z, cada GTO contraída de una base mínima es remplazada por dos GTOs que difieren en sus

exponentes orbitales. Para el eteno una base doble-z consta de dos GTOs $1s$ sobre cada hidrógeno y dos GTOs $1s$, dos STO $2s$, dos $2p_x$, dos $2p_y$, dos $2p_z$ para cada átomo de carbono, lo que hace un total de 24 funciones de base en la descripción del sistema.

Desde el punto de vista del enlace químico, sabemos que los orbitales de valencia se ven muy afectados por la formación del enlace, mientras que los orbitales "core" permanecen prácticamente inalterados. Por tanto, es conveniente asignar mayor flexibilidad a las funciones de base que describan a los orbitales de las capas más externas y otorgar mayor rigidez a las funciones que describan los orbitales de las capas internas. El reconocimiento de este fenómeno dio lugar al desarrollo de los denominados conjuntos de base de valencia desdoblada. En este tipo de bases, los orbitales "core" se representan mediante una única función de base contraída, mientras que los orbitales de valencia son desdoblados en un número arbitrario de funciones. Así, una base de valencia desdoblada usa dos o más GTOs para cada OA de valencia pero solamente una GTO para cada OA de capa interna o de "core". Una base de valencia desdoblada es mínima para los OA de capa interna, y doble-z (o triple-z, etc.) para cada OA de valencia. Las series de valencia desdoblada se denominan doble zeta de valencia (VDZ), triple zeta de valencia (VTZ), etc.

II.1.d.3. Funciones de polarización y funciones difusas

Los orbitales moleculares describen múltiples núcleos en diferentes posiciones del espacio. Los conjuntos de base de valencia desdoblada permiten cambiar el tamaño de los orbitales pero no su forma. Sin embargo, los orbitales atómicos se distorsionan, desplazando sus centros de carga, como consecuencia de la formación del enlace. Para otorgar la suficiente flexibilidad matématica a la función de base de manera que permita describir adecuadamente la función de ondas del sistema en estudio, se recurre a la adición de funciones de base a los GTO's utilizados para describir cada orbital. Estas funciones adicionales reciben el nombre de funciones de polarización.

Las funciones de polarización añaden, a las funciones de base empleadas para describir un átomo dado, orbitales con un número cuántico de mayor momento angular que los orbitales de valencia. Así, para un átomo del primer período, las funciones de polarización más usadas son GTO's de tipo d, mientras que para el hidrógeno se emplean GTO's de tipo p.

Una extensa variedad de propiedades moleculares son sensibles a la presencia de funciones de polarización. Por ejemplo, para realizar una predicción razonable de la geometría de moléculas conteniendo átomos del segundo periodo en situaciones de enlace hipervalente se requiere del uso de funciones de tipo d.

Debido al coste computacional que supone el empleo de funciones de polarización, típicamente se hace uso de un único conjunto de este tipo de funciones.

Otro aspecto a tener en cuenta a la hora de definir nuestro sistema es la presencia de grupos que contengan densidad electrónica significativa relativamente lejos del núcleo, como pares electrónicos sin compartir, aniones, sistemas en estados excitados o con bajo potencial de ionización, etc. Si el conjunto de base empleado no posee la flexibilidad necesaria para permitir a los electrones débilmente enlazados situarse lejos de la densidad electrónica restante, pueden obtenerse grandes errores en las energías calculadas y en el resto de propiedades moleculares. En este tipo de situaciones es muy importante el empleo de funciones difusas. Las funciones difusas van acompañadas de exponentes orbitales cuyos valores determinan la magnitud de su carácter difuso. Así, una función altamente difusa posee un exponente orbital muy pequeño (normalmente comprendido entre 0.01 y 0.1).

El empleo de difusas supone la adición de funciones tipo s y tipo p, que difieren en sus exponentes orbitales, al conjunto de base para los átomos más pesados. En situaciones especiales de enlace puede ser recomendable el empleo de difusas sobre los átomos de hidrógeno, lo cual supone la adición de un conjunto de funciones difusas tipo s sobre cada átomo de hidrógeno. Para el cálculo de afinidades electrónicas y enlaces de hidrógeno, entre otras propiedades moleculares, las funciones difusas son absolutamente imprescindibles.

II.1.d.4. Conjuntos de base de tipo Pople

Entre los conjuntos de base de valencia desdoblada más ampliamente usados se encuentran los conjuntos de base desarrollados por Pople y colaboradores. Estos conjuntos de base incluyen a las denominadas 3-21G, 6-21G, 4-31G, 6-31G y 6-311G. La nomenclatura de estos conjuntos de base es una guía del esquema de contracción empleado. El primer número indica el número de gaussianas primitivas usadas en la representación de los orbitales "core". Los números tras el guión indican los números de primitivas utilizadas en las funciones de valencia (si hay dos números, es una base de

valencia doble-z, si hay tres números, se trata de una base de valencia triple-z). Este tipo de notación es muy informativa, pues especifica el número de primitivas usadas en cada una de las funciones contraídas.

Uno de los aspectos de los conjuntos de funciones base de Pople es que se utiliza la llamada contracción segmentada. Ésta implica que las primitivas utilizadas para una función de base no se utilizan para otra función de base del mismo momento angular, por ejemplo, no existen primitivas comunes entre las funciones de base $2s$ y $3s$ para el fósforo. Este esquema de contracción es típico de conjuntos de funciones de base antiguos. Al igual que los conjuntos de base STO-MG, las bases de Pople de valencia desdoblada utilizan los mismos exponentes orbitales para las funciones s y p. Esto implica un incremento de la eficiencia computacional, pero disminuye la flexibilidad del conjunto de base.

La flexibilidad de los conjuntos de tipo Pople puede aumentarse mediante la adición de funciones de polarización y de funciones difusas. En esta familia de conjuntos de base, la presencia de funciones de polarización se denota por el símbolo "*". Así 6-31G* significa que se añade un conjunto de funciones tipo d para polarizar las funciones de tipo p de la base 6-31G en átomos pesados, y 6-31G** nos indica que, además, se añade un conjunto de funciones tipo p sobre el hidrógeno y el helio. Del mismo modo, la presencia de funciones difusas se indica mediante el símbolo "+" en el nombre. Así, 6-31+G* indica que el conjunto de funciones base se ha aumentado con un conjunto de funciones s y otro de funciones p, que poseen pequeños exponentes, para los átomos pesados. Si el nombre es 6-31++G* nos indica que, además, se ha aumentado con un conjunto de funciones difusas tipo s para el hidrógeno.

II.1.d.5. Conjuntos de base consistentes con la correlación

Como se ha mencionado anteriormente, las bases de tipo Pople emplean un esquema de contracción segmentada. Sin embargo, ciertos conjuntos de base, destinados a la producción de funciones de ondas muy precisas, a menudo emplean un esquema de contracción general. Este esquema fue propuesto por Raffenetti. Según dicho método, existe un conjunto sencillo de primitivas que se usan en todas las funciones de base contraídas, pero que aparecen con diferentes coeficientes en cada una. Este esquema de contracción general posee ciertas ventajas sobre el esquema de contracción

segmentada. En términos de eficiencia, bajo este esquema de contracción, las integrales que engloban el mismo tipo de primitivas pueden ser calculadas una sola vez y ser reservadas para un posterior uso.

Un ejemplo de conjunto de funciones de base que emplean este esquema de contracción son los conjuntos de base de valencia desdoblada desarrollados por Dunning y Huzinaga, denominados cc-pVnZ. El acrónimo de estas bases se refiere al nombre consistente con la correlación, "cc", polarizada, "p", y de valencia, "VnZ" (donde n puede ser D, T… denotando doble, triple…). La parte consistente con la correlación implica que los exponentes y los coeficientes de contracción se optimizan variacionalmente no sólo para cálculos HF, sino también para cálculos que incluyan la correlación electrónica. La familia de Dunning cc-pVnZ es un conjunto de funciones de base que incluyen funciones de polarización por defecto y, además, se les puede adicionar funciones difusas. La presencia de funciones difusas sobre todos los átomos se indica mediante el prefijo "aug-". Además, se añade un conjunto de funciones difusas para cada momento angular presente. Así, aug-cc-pVTZ tiene funciones difusas f, d, p y s sobre los átomos pesados y funciones difusas d, p y s sobre el hidrógeno y el helio. A diferencia de las bases de Pople, las bases D-H (Dunning-Huzinaga) no tienen la restricción de imponer iguales exponentes para las funciones s y p, con lo cual son más flexibles, pero computacionalmente más costosas.

II.1.e. TEORÍA DEL FUNCIONAL DE DENSIDAD

II.1.e. Filosofía DFT

Como se ha mencionado, los métodos *ab initio* se fundamentan en los principios fundamentales de la mecánica cuántica para tratar de resolver la ecuación de Schrödinger planteada para la función de ondas molecular. La función de ondas electrónica depende (bajo la aproximación de Born-Oppenheimer, que considera fijas las posiciones nucleares) de la coordenada de espín y de las tres coordenadas espaciales de cada electrón, por lo que, para sistemas con más de un electrón, no es particularmente intuitiva.

El hecho de expresar la función de ondas como un determinante de Slater de orbitales unielectrónicos la hace más inteligible, pero aun así sigue siendo un concepto difícil de interpretar, aunque proporciona las respuestas apropiadas cuando es preguntada por los operadores mecanocuánticos.

La Teoría del Funcional de Densidad (DFT) no se basa en la función de ondas molecular, sino en la función de probabilidad o de densidad electrónica. La premisa de la que parte esta teoría es que la energía de una molécula puede determinarse a partir de la densidad electrónica y tiene su base en el teorema de Hohenberg-Kohn.

La principal ventaja del tratamiento DFT sobre otras aproximaciones basadas en la función de ondas molecular puede entenderse mejor considerando lo siguiente: para un sistema de n electrones, su función de ondas molecular dependerá de tres coordenadas espaciales por electrón y una coordenada más si se incluye el espín, lo que hace un total de $4n$ coordenadas. Sin embargo, la densidad electrónica depende de tres coordenadas independientemente del número de electrones que constituyen el sistema [36]. De este modo, aunque la complejidad de la función de ondas aumenta con el número de electrones, la densidad electrónica mantiene el mismo número de variables independientemente del tamaño del sistema.

Aunque en principio se aplicó sólo para la obtención de las energías electrónicas en el estado fundamental, posteriormente esta teoría fue extendida por Kohn y Sham como un método cuya formulación es similar a la estructura que sigue el método Hartree-Fock.

II.1.e.1. Método del campo autoconsistente de Kohn-Sham

En esta formulación, la densidad electrónica se expresa como una combinación lineal de funciones de base que, en su formulación matemática, son parecidas a los orbitales HF, denominadas orbitales de Kohn-Sham.

Kohn y Sham tomaron como punto de partida un sistema ficticio en el que los electrones no interactuaran entre ellos, cuya densidad electrónica del estado fundamental fuese igual que la de otro sistema en el que los electrones sí lo hicieran (al depender la densidad electrónica exclusivamente de las posiciones de los núcleos estas cantidades son necesariamente iguales).

A continuación definieron el funcional de energía. Matemáticamente, un funcional es una función que tiene como variables otras funciones, que a su vez dependen de ciertos parámetros. En este caso, la energía está expresada en función de la densidad electrónica, que es a su vez función de las coordenadas electrónicas.

Dicho funcional fue dividido en diferentes componentes:

$$E[\rho(r)] = T_{ni}[\rho(r)] + V_{ne}[\rho(r)] + V_{ee}[\rho(r)] + \Delta T[\rho(r)] + \Delta V_{ee}[\rho(r)] \quad \text{(II. 1.73)}$$

donde T_{ni} da cuenta de la energía cinética de los electrones no interactuantes, V_{ne} de la interacción electrón-núcleo, V_{ee} es la repulsión electrón-electrón clásica, ΔT es la corrección a la energía cinética derivada de la naturaleza interactuante de los electrones, y ΔV_{ee} es la corrección no clásica a la interacción electrón-electrón. Expresando la densidad en función de los orbitales de Kohn-Sham:

$$E[\rho(r)] = \sum_{i}^{N}\left(\langle\chi_i\left|-\frac{1}{2}\nabla_i^2\right|\chi_i\rangle\right) - \langle\chi_i\left|\sum_{k}^{núcleos}\frac{Z_k}{|r_i - r_k|}\right|\chi_i\rangle + \sum_{i}^{N}\langle\chi_i|\frac{1}{2}\int\frac{\rho}{|r_i - r_k|}|\chi_i\rangle + E_{xc}[\rho(r)] \quad \text{(II. 1.74)}$$

donde N es el número de electrones y hemos considerado que la densidad es:

$$\rho = \sum_{i=1}^{N}\langle\chi_i|\chi_i\rangle \quad \text{(II. 1.75)}$$

Los términos ΔT y ΔV_{ee} de la ecuación (II.1.73) se han incluido juntos en el término $E_{xc}[\rho(r)]$, que incluye la energía de correlación e intercambio.

La ecuación que permite encontrar los orbitales de Kohn-Sham que minimicen los *pseudo*-valores propios de energía es:

$$h_i^{KS}\chi_i = \varepsilon_i\chi_i \quad \text{(II. 1.76)}$$

donde el operador unielectrónico de Kohn-Sham vendrá dado por la expresión:

$$h_i^{KS} = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{k}^{núcleos}\frac{Z_k}{|r_i - r_k|} + \int\frac{\rho(r')}{|r_i - r'|}dr' + V_{xc} \quad \text{(II. 1.77)}$$

siendo:

$$V_{xc} = \frac{\delta E_{xc}}{\delta\rho} \quad \text{(II. 1.78)}$$

donde V_{xc} es la derivada de un funcional, es decir, un operador unielectrónico para el que el valor de expectación de los determinantes de Kohn-Sham es la llamada energía de correlación e intercambio.

Cabe resaltar que, como la E de la ecuación (II.1.73) (expresión que estamos minimizando) es exacta, los orbitales χ deben proporcionarnos la densidad electrónica

exacta. La suma de los autovalores de los operadores de Kohn-Sham sobre dichos orbitales puede expresarse como:

$$\sum_{i=1}^{N} h_i^{KS} \, |\chi_1 \chi_2 \dots \chi_N > = \sum_{i=1}^{N} \varepsilon_i \; |\chi_1 \chi_2 \dots \chi_N > \quad \text{(II. 1.79)}$$

lo que demuestra que la aproximación de Kohn-Sham, consistente en considerar la densidad del sistema no interactuante igual a la del sistema real, es una buena aproximación. La obtención de la forma de los orbitales de Kohn-Sham se hace partiendo de combinaciones lineales de funciones de base $\{\phi\}$ y calculando los coeficientes mediante la resolución del determinante secular, siguiendo un procedimiento matemático análogo al del apartado II.1.b para la teoría de HF, en el que los términos $F_{\mu\nu}$ son sustituidos por términos $K_{\mu\nu}$ de la forma:

$$K_{\mu\nu} = \langle \phi_\mu | -\frac{1}{2}\nabla^2 - \sum_{k}^{núcleos} \frac{Z_k}{|r - r_k|} + \int \frac{\rho(r')}{|r - r'|} dr' + V_{xc} | \phi_\nu \rangle \quad \text{(II. 1.80)}$$

La diferencia clave entre la teoría HF y la DFT es que para la última no hemos hecho ningún tipo de aproximación, es decir, es exacta en su planteamiento del problema y para obtener resultados exactos sólo necesitaríamos conocer la forma exacta de E_{xc} como función de la densidad electrónica, lo cual no es del todo posible.

En resumen: HF es una teoría aproximada cuyo desarrollo se debe, en parte, a que es posible resolver exactamente las principales ecuaciones, mientras que DFT es una teoría exacta en la que algunas de las ecuaciones deben resolverse de forma aproximada.

II.1.e.2. Funcionales de intercambio y correlación

La metodología KS tiene muchas similitudes y pocas, aunque importantes, diferencias con respecto a la aproximación HF. La principal de ellas puede ser cómo determinar la forma de E_{xc}, funcional de correlación e intercambio. Cabe señalar que la dependencia de E_{xc} con la densidad electrónica es expresada como:

$$E_{xc}[\rho(r)] = \int \rho(r) \varepsilon_{xc}[\rho(r)] dr \quad \text{(II. 1.81)}$$

Para tener en cuenta la correlación electrónica deben introducirse en el formalismo Kohn-Sham diferentes aproximaciones, de entre las cuales cabe destacar:

a) Aproximación de la Densidad Local (LDA):

La aproximación más simple para introducir la correlación electrónica es la llevada a cabo mediante el esquema de la densidad local. Esta aproximación considera un gas electrónico uniforme (aquel en el cual la densidad electrónica, $\rho(r)$, no varía con la posición) por lo que la energía ε_{xc} puede calcularse, en cualquier posición, únicamente partiendo de la densidad electrónica en dicha posición, es decir, del valor "local" de la densidad. La aplicación del formalismo matemático que implica la metodología KS nos devuelve las ecuaciones para la energía de intercambio y correlación. Considerar el gas electrónico uniforme como punto de partida para la obtención de dichas ecuaciones no es equivalente a asumir que la densidad electrónica de una molécula es una constante en el espacio. Sin embargo, sí que se asume que la energía de intercambio-correlación en una determinada posición del espacio para la molécula es la misma que la que podría definirse para un gas electrónico uniforme que tuviera una densidad electrónica igual a la que puede medirse en dicha posición.

Bajo esta aproximación se suelen separar las contribuciones de la $E_{xc}\ [\rho(r)]$ en dos: una que contempla sólo el intercambio y otra que contempla únicamente la correlación. La forma más general de expresar la primera es en función de la dependencia de los funcionales con el espín, así:

$$E_x[\rho(r)] = \int \rho(r)\varepsilon_x[\rho(r),\xi]dr \quad (\text{II}.1.82)$$

donde $\varepsilon_x[\rho(r),\xi]$ es la energía de intercambio por electrón y $\xi = \frac{\rho(r)_\alpha - \rho(r)_\beta}{\rho(r)}$ es la polarización del espín, siendo $\rho(r)_\alpha$ y $\rho(r)_\beta$ las densidades de espín correspondientes. Para sistemas de capa cerrada $\rho(r)_\alpha = \rho(r)_\beta$ y la aproximación recibe el nombre de aproximación de la densidad local (LDA). En cambio, para sistemas de capa abierta, las densidades de espín son diferentes, de manera que la aproximación recibe el nombre de aproximación de la densidad local de espín (LSDA).

No se han deducido formulaciones analíticas del funcional de correlación. Sin embargo, se han empleado simulaciones Monte Carlo del gas electrónico uniforme [37], para parametrizar interpolaciones entre las formas conocidas del funcional en los límites

de alta y baja densidad. Así, existen funcionales de correlación LDA, que han sido ampliamente usados, desarrollados por Vosko *et al* [38] y Perdew [39].

En un sistema molecular, no obstante, la densidad electrónica no es espacialmente uniforme, por lo que cabe pensar que esta aproximación tendrá sus limitaciones. Así, aunque la aproximación LSDA proporciona resultados sorprendentemente precisos para el estudio de la física del estado sólido, no es un modelo útil para el estudio de sistemas químicos debido a su acusada sobrestimación de las longitudes de enlace y subestimación de alturas de barrera de reacción.

b) Aproximación del Gradiente Generalizado (GGA):

La densidad electrónica en un átomo o molécula varía enormemente con la posición. Una mejora a la aproximación LDA es considerar que la energía de correlación no depende sólo del valor local de la densidad, sino de la variación de dicho valor en el espacio, es decir, del gradiente de densidad.

Los funcionales basados en la aproximación del gradiente generalizado, también denominados funcionales no-locales, emplean funcionales de energía ε_{xc} que no sólo implican la corrección de la densidad electrónica según LDA, sino también su gradiente. Así, el funcional de energía de intercambio y correlación puede escribirse como la suma del funcional de energía de intercambio y del funcional de energía de correlación:

$$\varepsilon_{xc} = \varepsilon_x + \varepsilon_c \qquad (\text{II}.1.83)$$

El funcional de intercambio más conocido y ampliamente utilizado ha sido el desarrollado por Becke, usualmente abreviado como “B”. Dicho funcional tiene un comportamiento asintótico correcto para la densidad de energía e incorpora un parámetro empírico, cuyo valor fue optimizado tomando como referencia el valor de la energía de intercambio para átomos de gases nobles, un valor exactamente conocido.

Los funcionales GGA han demostrado proporcionar predicciones más exactas para el estudio de propiedades termodinámicas que los funcionales LDA pero, de igual forma, subestiman las alturas de barrera de reacción.

Respecto a la correlación electrónica, un funcional muy conocido es el denominado LYP [109]. En este caso, no se corrige la energía LDA, sino que se computa la energía de correlación completa. Dicho funcional contiene cuatro parámetros empíricos

que se obtienen del ajuste del átomo de He. De todos los funcionales de correlación, es el único que elimina por completo el error de auto-interacción en sistemas unielectrónicos.

II.1.e.3. Funcional Híbrido B3LYP

Probablemente, uno de los más claros avances en el desarrollo de los funcionales de intercambio-correlación se produjo en 1993, cuando se introdujo una fracción de intercambio Hartree-Fock (HF) en el funcional de intercambio.

Los funcionales híbridos incrementan la energía de intercambio-correlación DFT mediante la adición de un término calculado mediante la teoría HF. En la teoría de HF una manera de expresar la energía electrónica es:

$$E = 2\sum_{i=1}^{n} H_{ii} + \sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{n}(2J_{ij} - K_{ij}) \quad (\text{II. } 1.84)$$

donde la suma corre sobre los 'n' orbitales espaciales ocupados. Si eliminamos de esta expresión el primer término, que implica la energía cinética de los electrones y la atracción electrón-núcleo, y el término que da cuenta de la energía de Coulomb, la expresión resultante quedaría:

$$\varepsilon_x = -\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{n} K_{ij} \quad (\text{II. } 1.85)$$

Si ahora sustituimos en la expresión $(\text{II}.1.85)$ los orbitales de KS, los cuales son muy similares a los orbitales HF, la expresión resultante se correspondería con la energía de intercambio de HF basada en los orbitales de KS:

$$E_x^{HF} = -\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{n} \langle \psi_i{}^{KS}(1)\psi_j^{KS}(2) \left|\frac{1}{r_{ij}}\right| \psi_i^{KS}(2)\psi_j^{KS}(1)\rangle \quad (\text{II. } 1.86)$$

Puesto que los determinantes de KS son una representación exacta de las funciones de onda del sistema de electrones no interaccionantes, la energía E_x^{HF} corresponde a la energía exacta de intercambio de dicho sistema, cuya densidad electrónica es la misma que la del sistema real. Como es de esperar, el conjunto de base empleado impondrá limitaciones a la precisión con la que se describan los orbitales moleculares, y por tanto, a la energía E_x^{HF}.

Uno de los funcionales híbridos de intercambio-correlación más conocidos y ampliamente usados, por la buena relación entre la calidad de los resultados que se obtienen y los moderados costes computacionales que supone su uso, es el conocido como B3LYP (funcional híbrido GGA). Este funcional se engloba dentro de los denominados métodos de conexión adiabática (Adiabatic Connection Methods, ACM), los cuales llevan a cabo el cálculo de una fracción mayoritaria de la energía total de correlación e intercambio de un modo exacto, mientras que la fracción restante, más pequeña, es computada como la diferencia entre la energía total de intercambio-correlación DFT y la energía exacta HF (supuesto el sistema sin interacción electrónica), multiplicada por un factor z que es determinado empíricamente mediante el ajuste de datos experimentales, es decir:

$$E_{xc} = E_x^{HF} + z(E_{xc}^{DFT} - E_x^{HF}) \quad (\text{II}.1.87)$$

Este tratamiento puede extenderse a la inclusión de más parámetros, todos de naturaleza empírica, al desglosarse las contribuciones de correlación y de intercambio.

En primer lugar, Becke [108] desarrolló su funcional triparamétrico de intercambio,"B3", para el funcional de correlación PW91.

Más tarde, Stevens y colaboradores aplicaron dicho formalismo y el funcional B3 de intercambio con el funcional de correlación LYP. La expresión que da cuenta de la energía de correlación-intercambio para este funcional B3LYP adopta la forma:

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1-a)E_x^{LSDA} + aE_x^{HF} + b\Delta E_x^B + (1-c)E_c^{LSDA} + cE_c^{LYP} \quad (\text{II}.1.88)$$

donde a, b y c son tres parámetros empíricos.

Sin embargo, aunque el funcional B3LYP, que ha tenido y sigue teniendo un uso muy extendido, es el responsable de que la teoría DFT se haya convertido en una de las herramientas más populares de la química computacional, responde de manera poco satisfactoria a algunas cuestiones, entre las que destacan las siguientes:

1. **Alturas de barrera de reacción:** En un estudio donde se empleó una base de datos que incluía 76 alturas de barrera [40] se encontró que el funcional B3LYP rendía una subestimación de las mismas en un valor promedio de 4.4 kcal/mol. Esta subestimación se asocia usualmente al error de auto-interacción de los funcionales locales DFT.

2. **Interacciones no covalentes:** B3LYP no describe apropiadamente interacciones de medio alcance o de tipo van der Waals. Esta incapacidad del funcional B3LYP de describir con exactitud la energía de intercambio para interacciones de medio alcance limita su aplicabilidad al estudio de sistemas biológicos, donde los fenómenos de dispersión juegan un papel crucial. Por otro lado, estudios recientes han probado que dicha inexactitud en la energía de intercambio para interacciones de medio alcance provoca grandes errores sistemáticos en la predicción de entalpías de formación de moléculas orgánicas [41-48] así como tendencias incorrectas en el cálculo de energías de enlace de sistemas catalíticos organometálicos [49,50].

3. **Estudio de sistemas conteniendo metales de transición:** se ha demostrado que el funcional B3LYP, así como muchos otros funcionales híbridos, dan resultados poco fiables cuando se trata del estudio de la química de los metales de transición [51-54]. Por ejemplo, los funcionales que contienen intercambio HF a menudo sobrestiman la polarización de espín de sistemas que contienen metales de transición.

II.1.e.4. Funcional Híbrido M05-2X

Las limitaciones del funcional B3LYP motivaron el desarrollo de nuevos funcionales que respondieran de forma más precisa a los problemas que se han discutido. Así, Truhlar y colaboradores comenzaron a trabajar en 2001 para tratar de solucionar la primera limitación del funcional B3LYP, optimizando el funcional MPW1K (funcional híbrido GGA) [55] para una base de datos de alturas de barrera de reacción que contenía información de 22 reacciones químicas.

En 2004, se desarrolló el funcional BB1K [56] que rendiría mejores resultados cinéticos y termoquímicos que MPW1K. El funcional MPWB1K fue desarrollado a continuación dando muy buenos resultados para el estudio de interacciones no covalentes.

En 2005 desarrollaron el funcional PWB6K [57] con el fin de abordar los problemas relacionados con el estudio de las alturas de barrera de reacción (problema 1) e interacciones no covalentes (problema 2). Este funcional demostró rendir resultados excepcionales, especialmente para el tratamiento del problema 2 [58-60]. Ese mismo año se crearon dos bases de datos (TMAE9 [52] y MLBE21 [53]) que compilaban información sobre energías de enlace de dímeros de metales de transición, así como de interacciones metal-ligando, respectivamente (problema 3). De la evaluación extensa de ambas bases

de datos se concluyó la existencia de un conflicto entre los problemas 1 y 3, ya que para la obtención de valores exactos de alturas de barrera de reacción se requiere contar con un elevado porcentaje de energía de intercambio HF, mientras que el estudio de los metales de transición se ve favorecido cuando los funcionales empleados incluyen bajos porcentajes de intercambio HF. Así, teniendo en cuenta los tres problemas descritos, se desarrolló el funcional M05 (abreviatura de Minnesota 2005) [61-62] el cual rindió buenos resultados para el estudio de los metales de transición así como para el estudio de la termoquímica de los elementos de los grupos principales, alturas de barrera e interacciones no covalentes.

Con la misma forma que el funcional M05, se desarrolló el funcional M05-2X [61] para el desarrollo del cual se centraron principalmente en la resolución de los problemas 1 y 2. El parámetro 2X significa que incorpora una contribución HF en el potencial de intercambio doble respecto al funcional M05. Este funcional rindió resultados incluso mejores que M05 y otros funcionales en el estudio de la termoquímica y cinética de elementos de los grupos principales, así como en el estudio de interacciones no covalentes [45,63-67].

El funcional M05-2X es un funcional híbrido meta-GGA cuyo funcional híbrido de intercambio-correlación puede escribirse como sigue:

$$E_{XC}^{Hyb} = \frac{X}{100} E_X^{HF} + \left(1 - \frac{X}{100}\right) E_X^{DFT} + E_C^{DFT} \qquad (\text{II. } 1.89)$$

donde E_X^{HF} es la energía de intercambio no local HF, X es el porcentaje de intercambio HF en el funcional híbrido, E_X^{DFT} es la energía de intercambio local DFT y E_C^{DFT} es la energía local de correlación DFT. La ecuación $(\text{II. } 1.89)$ puede rescribirse como:

$$E_{XC}^{Hyb} = E_X^{HF} + \left(1 - \frac{X}{100}\right)(E_X^{DFT} - E_X^{HF}) + E_C^{DFT} \qquad (\text{II. } 1.90)$$

donde puede apreciarse que la energía total de correlación de un cálculo DFT se computa como la suma de la energía dinámica de correlación dada por E_C^{DFT} y la energía no dinámica de correlación contenida en el término $\left(1 - \frac{X}{100}\right)(E_X^{DFT} - E_X^{HF})$.

El funcional M05-2X se evaluó frente a una amplia selección de conjuntos de prueba (bases de datos de enlaces de hidrógeno, interacciones metal-ligando, $\pi - \pi$ *stacking*, interacciones débiles, entre otras) junto con otros 28 populares funcionales DFT. De dichos test se concluyó que el funcional M05-2X se encontraba entre los cinco

mejores funcionales para el estudio cinético y termoquímico de interacciones no covalentes.

II.1.e.5. Funcional puro M06L

El desarrollo del funcional M06L [68] se fundamentó principalmente en la ventaja que para Truhlar y colaboradores suponía el empleo de funcionales locales, si se estudian sistemas de gran tamaño. Comprobaron que un "single point" para un complejo de porfirina-fullereno (138 átomos) era 15 veces más rápido si se empleaba un funcional local que empleando un funcional híbrido [69]. La segunda razón que los llevó a desarrollar y optimizar un funcional local fue la utilidad que representa el empleo de este tipo de funcionales a la hora de modelar sistemas donde participan elementos metálicos. De hecho, estudios realizados sobre sistemas que contienen átomos metálicos han demostrado que funcionales con más de un 10% de energía de intercambio HF proporcionan resultados poco exactos para un gran número de enlaces donde participan metales de transición, lo cual es entendible teniendo en cuenta la mala computación de la correlación estática de los funcionales basados en el intercambio HF [70-74]. Aunque el funcional M05, diseñado previamente, mostró rendir buenos resultados en el estudio de sistemas conteniendo átomos de los grupos principales, en el cálculo de alturas de barrera de reacción, así como para el estudio de interacciones no covalentes, el grupo de Truhlar se centró en el diseño de un nuevo funcional puro, debido a las ventajas computacionales comentadas previamente.

El funcional M06L es un funcional local meta-GGA de intercambio-correlación que no contempla intercambio HF y que incorpora la densidad de energía cinética de espín de un modo equilibrado en los funcionales de intercambio y de correlación. Las observaciones realizadas sobre el funcional VSXC (también denominado VS98) [75], que demostró proporcionar muy buenos resultados termoquímicos, en conjunto con aquellas realizadas para el funcional M05, que probó rendir resultados razonablemente buenos tanto para el estudio de interacciones no covalentes como para las alturas de barrera, motivaron llevar a cabo una combinación lineal de la forma de estos dos funcionales para el diseño del nuevo funcional local M06L.

La parte local del funcional M06L depende de tres variables: la densidad de espín (ρ_σ), gradiente de densidad de espín (x_σ) y la densidad de energía cinética de espín.

$$x_\sigma = \frac{|\nabla_{\rho_\sigma}|}{{\rho_\sigma}^{3/4}} \quad \sigma = \alpha, \beta \qquad \text{(II. 1.91)}$$

$$\tau_\sigma = \frac{1}{2}\sum_{i}^{ocup} |\nabla \Psi_{i\sigma}|^2 \qquad \text{(II. 1.92)}$$

Como se ha comentado, el funcional M06L incluye términos basados en el funcional VSXC, los cuales, a su vez, implican una variable de trabajo z_σ y dos funciones de trabajo γ y h.

$$z_\sigma = \frac{2\tau_\sigma}{\rho_\sigma^{5/3}} - C_F, \qquad C_F = \frac{3}{5}(6\pi^2)^{\frac{2}{3}} \qquad \text{(II. 1.93)}$$

$$\gamma(x_\sigma, z_\sigma) = 1 + \alpha(x_\sigma^2 + z_\sigma) \qquad \text{(II. 1.94)}$$

$$h(x_\sigma, z_\sigma) = \left(\frac{d_0}{\gamma(x_\sigma, z_\sigma)} + \frac{d_1 x_\sigma^2 + d_2 z_\sigma}{\gamma_\sigma^2(x_\sigma, z_\sigma)} + \frac{d_3 x_\sigma^4 + d_4 x_\sigma^2 z_\sigma + d_5 z_\sigma^2}{\gamma_\sigma^3(x_\sigma, z_\sigma)}\right) \text{(II. 1.95)}$$

donde σ denota la componente, a lo largo de un eje arbitrario, del momento angular de espín electrónico.

Así, la forma del funcional M06-L viene dada por:

$$E_X^{M06} = \sum_\sigma dr\left[F_{X_\sigma}^{PBE}(\rho_\sigma, \nabla_{\rho_\sigma}) f(\varpi_\sigma) + \varepsilon_{X_\sigma}^{LSDA} h_x(x_\sigma, z_\sigma)\right] \qquad \text{(II. 1.96)}$$

donde $h_x(x_\sigma, z_\sigma)$ se define en la ecuación (II.1.82), $F_{X_\sigma}^{PBE}(\rho_\sigma, \nabla_{\rho_\sigma})$ se refiere a la energía de intercambio PBE, $\varepsilon_{X_\sigma}^{LSDA}$ es la aproximación de densidad de espín local para el intercambio, y $f(\varpi_\sigma)$ es el factor de mejora de la densidad de energía cinética de espín.

El comportamiento del funcional M06L no sólo destaca por encima de otros funcionales locales, sino que también lo hace en comparación con algunos de los funcionales híbridos más populares (B3LYP y M05 entre otros). De hecho, el error medio para el funcional M06L es menor, en un factor de 1.5, en relación a aquel del funcional B3LYP [63].

II.1.f. MODELOS IMPLÍCITOS DE SOLVATACIÓN

Cuando un soluto se sumerge en un disolvente, su distribución de carga interacciona con la del disolvente. En un modelo continuo, la distribución de carga del disolvente se tiene en cuenta como un campo eléctrico continuo que representa el promedio de todos los grados de libertad del disolvente en equilibrio térmico. Este campo se denomina “campo de reacción” en las regiones del espacio ocupadas por el soluto. El campo eléctrico en un punto determinado del espacio es el gradiente del potencial

electrostático ϕ en ese punto, y el trabajo requerido para crear la distribución de carga debe ser determinado a partir de la interacción de la densidad de carga del soluto, $\rho(r)$, con el potencial electrostático, $\phi(r)$, de acuerdo con:

$$G = -\frac{1}{2}\int \rho(r)\phi(r)dr \quad \text{(II. 1.97)}$$

La densidad de carga del soluto $\rho(r)$ puede ser expresada como una función continua de r o como puntos discretos de carga, dependiendo del modelo teórico usado para representar al soluto. La energía de polariación, G_P, es, simplemente, la diferencia del trabajo necesario para cargar al sistema en fase gas y en disolución. Así, para computar la energía libre de polarización, tan sólo se necesita el potencial electrostático en disolución y en fase gas**.**

II.1.f.1. La ecuación de Poisson

Todos los modelos implícitos de solvatación dependen de la ecuación de Poisson de la teoría electrostática clásica para expresar el potencial electrostático como una función de la densidad de carga y de la constante dieléctrica. La ecuación de Poisson, la cual es válida en situaciones donde la constante dieléctrica del medio responde de manera lineal a la inclusión de la carga del soluto, se escribe como:

$$\nabla^2\phi(\mathrm{r}) = -\frac{4\pi\rho(\mathrm{r})}{\varepsilon} \quad \text{(II. 1.98)}$$

donde ε es la constante dieléctrica del medio. En la medida en que un modelo continuo de solvatación implica representar al soluto de manera explícita y al disolvente de manera implícita, la distribución de carga del soluto se figura como anclada en el interior de una cavidad que desplaza al medio dieléctrico homogéneo. De esta manera, se definen dos regiones: una en el interior y otra en el exterior de la cavidad, en cuyo caso, la ecuación de Poisson adquiere la forma:

$$\nabla\varepsilon(r)\cdot\nabla\phi(r) = -4\pi\rho(r) \quad \text{(II. 1.99)}$$

Esta forma de la ecuación de Poisson es válida en situaciones en las cuales la fuerza iónica sea cero. En presencia de electrolitos móviles se aplica la ecuación de Poisson-Boltzmann:

$$\nabla\varepsilon(r)\cdot\nabla\phi(r) - \varepsilon(r)\lambda(r)\kappa^2\frac{k_BT}{q}sinh\left[\frac{q\phi(r)}{k_BT}\right] = -4\pi\rho(r) \quad \text{(II. 1.100)}$$

donde q es la magnitud de la carga de los electrolitos, λ es una función de ajuste que toma un valor igual a 0 en regiones inaccesibles al electrolito e igual a 1 en el caso contrario, y κ^2 es el parámetro de Deby-Hückel dado por la fórmula:

$$\kappa^2 = \frac{8\pi q^2 I}{\varepsilon k_B T} \quad (\text{II. } 1.101)$$

donde I es la fuerza iónica de la disolución electrolítica.

Así, para determinar el potencial electrostático en disoluciones conteniendo solutos (electrolíticos o no), es necesario resolver las ecuaciones $(\text{II. } 1.100)$ y $(\text{II. } 1.101)$ en cada caso, usando la densidad de carga del soluto y una cavidad que defina cómo varía la constante dieléctrica del disolvente en interacción con el soluto.

II.1.f.2. Definición de la Cavidad

Si imaginamos una esfera que posee una distribución dipolar de carga con un momento dipolar μ en interacción con un disolvente cualquiera, la energía de polarización vendrá dada por:

$$G_P = -\frac{1}{2}\left[\frac{2(\varepsilon - 1)}{(2\varepsilon + 1)}\right]\frac{\mu^2}{a^3} \quad (\text{II. } 1.102)$$

Esta ecuación es conocida con el nombre de ecuación de Kirkwood-Onsager en unidades atómicas.

En el contexto de la mecánica cuántica, se define el operador de energía de polarización de Kirkwood-Onsager invocando a μ como el operador momento dipolar en la ecuación $(\text{II. } 1.102)$. En este caso, la ecuación de Schrödinger en disolución toma la forma:

$$\left\{H - \frac{1}{2}\left[\frac{2(\varepsilon - 1)}{(2\varepsilon + 1)}\right]\frac{\langle\Psi|\mu|\Psi\rangle}{a^3}\mu\right\}\Psi = E\Psi \quad (\text{II. } 1.103)$$

donde H es el operador Hamiltoniano en fase gas.

La ecuación $(\text{II. } 1.103)$ es un ejemplo de una ecuación de Schrödinger no lineal. Puede resolverse siguiendo el esquema HF, es decir, construyendo el correspondiente determinante de Slater formado por orbitales moleculares que son optimizados usando un operador de Fock modificado, según:

$$\left\{F_i - \left[\frac{2(\varepsilon - 1)}{(2\varepsilon + 1)}\right]\frac{1}{a^3}\langle\Psi|\mu|\Psi\rangle^2\right\}\psi_i = e_i\psi_i \quad (\text{II. } 1.104)$$

donde F_i es el operador de Fock en fase gas para el orbital molecular i.

Un cálculo de este tipo implica un nivel adicional de iteración en comparación con un cálculo HF estándar. Así, la función de ondas final no debe rendir únicamente una matriz de densidad y un operador de Fock estacionarios, sino que también debe llevar a la obtención de un momento dipolar estacionario. La resolución de las ecuaciones de HF (o las equivalentes de Kohn-Sham si se realiza un tratamiento DFT) llevado a cabo de este modo, donde la inclusión del efecto de la solvatación lleva a la obtención de una ecuación de Schrödinger no lineal, es referida típicamente como *self-consistent reaction field* (SCRF).

La inspección de la ecuación (II.1.103) revela que la forma en que se introduce la dependencia con el momento dipolar en las ecuaciones conduce a un incremento del momento dipolar del soluto en disolventes polares. Este incremento del momento dipolar en el formalismo SCRF conlleva una disminución energética del sistema en disolución.

Las ecuaciones de Kirkwood-Onsager pueden generalizarse para incluir momentos multipolares mediante la expresión:

$$G_P = -\frac{1}{2}\sum_{l=0}^{L}\sum_{m=-l}^{l}\sum_{l'=0}^{L}\sum_{m'=-l'}^{l'} M_l^m f_{ll'}^{mm'} M_{l'}^{m'} \quad \text{(II. 1.105)}$$

donde cada componente m de cada momento multipolar M de orden l interacciona con el campo de reacción, que es expresado como una expansión multipolar de igual magnitud y de sentido opuesto a los multipolos moleculares, a través de los factores del campo de reacción f que llevan la dependencia de la constante dieléctrica y el radio de la cavidad.

En lugar de resolver la ecuación de Poisson-Boltzmann en un *grid* tridimensional, las ecuaciones diferenciales se pueden redistribuir representando el potencial usando una densidad de carga repartida sobre la superficie molecular. Para hacer el cálculo más conveniente, la superficie molecular es teselada en forma de triángulos esféricos, y la densidad de carga de cada elemento es colapsada en un punto de carga en el centro de cada triángulo. El potencial asociado con cada punto de carga se incorpora como un término adicional en el operador Hamiltoniano. Así, un cálculo en disolución busca resolver entonces la ecuación de Schrödinger no lineal:

$$\left(H - \frac{1}{2}V\right)\Psi = E\Psi \quad \text{(II. 1.106)}$$

donde V es un potencial dentro de la cavidad, dependiente de Ψ, que viene dado por la distribución de carga molecular. Este potencial entra en el Hamiltoniano de manera que influye en la función de ondas molecular, siendo el proceso resultante un proceso interativo. Cuando Ψ es expresada como un determinante de Slater, los orbitales que minimizan la ecuación $(\mathrm{II}.1.106)$ pueden ser determinados a través de:

$$(F_i - V)\psi_i = e_i\psi_i \quad (\mathrm{II}.1.107)$$

donde F es el operador de Fock. Existen expresiones análogas para DFT.

Formalmente, no existe ninguna diferencia con respecto a la situación clásica, salvo que la distribución electrónica de carga es continua y el carácter no lineal de las ecuaciones introduce una componente iterativa en el procedimiento SCRF que permite la relajación de la distribución de carga.

Quizás el esquema más empleado para la implementación SCRF de la ecuación de Poisson sea el originalmente formalizado por Miertus, Scrocco y Tomasi en 1981, cuyos autores denominaron *Polarized Continuun Model* (PCM) [116].

El modelo PCM original ha sufrido un gran número de modificaciones. Algunas de estas son puramente de carácter técnico, ya que tan sólo buscan mejorar el comportamiento computacional del método. Por ejemplo, el formalismo de ecuación integral para resolver las ecuaciones SCRF relevantes que facilita la computación de los gradientes y propiedades moleculares (IEF-PCM [76]). Otras, en cambio, conllevan modificaciones en cuanto a la definición de la cavidad.

Bajo el modelo de Tomasi y colaboradores la cavidad se construye mediante solapamiento de esferas atómicas con un radio un 20% más grande que el de sus correspondientes radios de van der Waals.

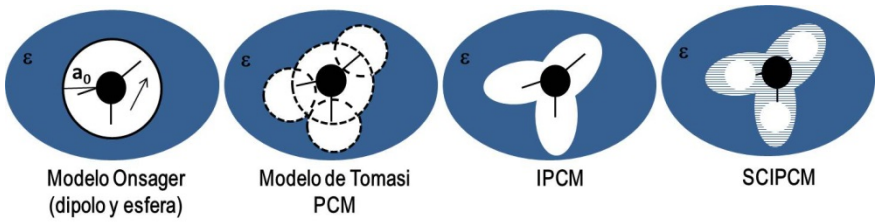


Figura II.1.5. Representación esquemática de los diferentes modelos implícitos de solvatación (imagen tomada de referencia [77] y editada)

De manera alternativa, Foresman y colaboradores [78] sugirieron definir la cavidad como una región del espacio rodeada por una superficie arbitraria de

isodensidad, es decir, una superficie caracterizada por un valor constante de densidad electrónica. Esta superficie puede mantenerse fija (IPCM) o determinarse auto-consistentemente, añadiendo un nivel iterativo adicional al proceso SCRF (SCIPCM).

Parte de la motivación para el desarrollo de estas dos últimas modificaciones al modelo PCM original fue el de minimizar el número de parámetros de la cavidad por átomo. Sin embargo, los métodos IPCM y SCIPCM tienden a ser considerablemente menos estables en su implementación que el modelo PCM, y pueden ser causa de comportamientos erráticos en sistemas cargados, en cuyo caso su uso no es recomendado [79].

II.1.g. Teoría de los Orbitales Naturales de Enlace (NBO)

El análisis NBO (Natural Bond Orbital) surgió como una técnica para el estudio de los efectos de la hibridación y la covalencia en funciones de ondas poliatómicas [80]. Los orbitales naturales de enlace (o NBOs) fueron concebidos de manera que correspondiesen a la idea de enlaces localizados y pares de electrones sin compartir como unidades básicas de la estructura molecular. Cada orbital NBO en un enlace localizado tipo σ entre dos átomos A y B puede escribirse en términos de dos orbitales híbridos de valencia dirigidos h_a y h_b sobre los átomos A y B, cuyos coeficientes de polarización son c_A y c_B,

$$\sigma_{AB} = c_A h_A + c_B h_B \quad (\text{II. } 1.108)$$

Dichos coeficientes de polarización varían ligeramente dependiendo del carácter covalente ($c_A = c_B$) o iónico ($c_A \gg c_B$) del enlace.

Las funciones de onda *ab initio* transformadas en NBOs están de acuerdo con los conceptos de estructura de Lewis, así como con la idea básica de Pauling-Slater-Coulson de hibridación y polarización. Así, los NBOs ocupados σ_{AB} están adaptados de manera que describen bien los efectos de covalencia en las moléculas. Sin embargo, la transformación general en NBOs también implica la definición de un conjunto de orbitales formalmente desocupados en la teoría de Lewis que son usados para la descripción de efectos no-covalentes. Entre estos, los más importantes entre estos son los denominados NBOs antienlazantes, que pueden escribirse como:

$$\sigma_{AB}{}^{*} = c_B h_A - c_A h_B \quad (\text{II. } 1.109)$$

para completar todo el espacio de valencia. Bajas ocupaciones de estos orbitales se corresponden, en la teoría HF, con desviaciones de la estructura ideal de Lewis y así con las correspondientes correcciones no-covalentes a la estructura localizada ideal de Lewis. Los NBOs tipo Lewis (II.1.108) están complementados por un conjunto de orbitales no-Lewis (II.1.109) que están vacíos, por definición, en una estructura ideal de Lewis. La energía asociada a los orbitales antienlazantes puede ser calculada numéricamente eliminando dichos orbitales del conjunto de base y recalculando la energía total, para así determinar la reducción asociada de energía variacional. De este modo se obtiene una descomposición de la energía total E en dos componentes asociadas con las contribuciones covalentes ($E_{\sigma\sigma} = E_{Lewis}$) y no covalentes ($E_{\sigma\sigma*} = E_{non-Lewis}$).

$$E = E_{\sigma\sigma} + E_{\sigma\sigma^*} \quad \text{(II. 1.110)}$$

Decir que los símbolos σ y σ^* se usan de manera genérica para referirse a orbitales ocupados y desocupados de la estructura formal de Lewis, aunque los primeros pueden en realidad ser orbitales tipo *core* (c), pares de electrones sin compartir (n), y enlaces tipo σ o π, y los segundos pueden ser orbitales antienlazantes tipo σ^* o π^*, estados de Rydberg, etc.

En la descomposición NBO (II.1.110), las contribuciones no-covalentes $E_{\sigma\sigma^*}$ son por lo general inferiores al 1% de la contribución $E_{\sigma\sigma}$, lo cual refleja el dominio de las componentes tipo Lewis en el enlace.

La estabilización energética debido a transferencias de carga ($\sigma_i \rightarrow \sigma_j^*$) puede estimarse a través de un cálculo perturbativo de segundo orden:

$$\Delta E^{(2)}_{\sigma\sigma^*} = -2\,\frac{<\sigma_i|\hat{F}|\sigma_j^*>^2}{\varepsilon_{j^*} - \varepsilon_i} \quad \text{(II. 1.111)}$$

donde $\hat{F}$ es el operador Hamiltoniano efectivo (operador de Fock o de Kohn-Sham en cada caso) y $\varepsilon_i =< \sigma_i|\hat{F}|\sigma_i >$, $\varepsilon_{j^*} =< \sigma_{j^*}|\hat{F}|\sigma_{j^*} >$ son las correspondientes energías orbitales de los orbitales σ_i y σ_j^*, respectivamente. El esquema perturbativo NBO permite aplicar conceptos cualitativos de la teoría de valencia para describir la estabilización debida a interacciones no covalentes.

Mencionar que los NBOs antienlazantes σ^*_{AB} no deben confundirse con los orbitales moleculares virtuales de la teoría SCF-MO. Los orbitales moleculares están estrictamente desocupados y, por lo tanto, no juegan ningún papel en la función de ondas

ni en ninguna propiedad observable, mientras que los orbitales antienlazantes σ_{AB}^{*} exhiben generalmente ocupaciones distintas de cero que se traducen en estabilizaciones energéticas y en cambios en la forma de la función de ondas.

El papel de los orbitales antienlazantes puede verse transformando los orbitales moleculares canónicos ocupados en orbitales moleculares localizados (LMOs). El LMO ϕ_{AB}^{LMO} asociado con un enlace A-B localizado puede escribirse en terminología NBO como:

$$\phi_{AB}^{LMO} \cong \sigma_{AB} + \lambda\sigma_{CD}^{*} + \cdots \quad (\text{II. } 1.112)$$

donde la pequeña contribución del orbital antienlazante σ_{CD}^{*} representa la desviación de la forma localizada del enlace σ_{AB} debido a interacciones hiperconjugativas no covalentes. Sólo en el límite ideal de una estructura estrictamente localizada de Lewis los orbitales antienlazantes se encontrarían totalmente en el espacio virtual OM.

II.1.h. Teoría de Átomos en Moléculas (AIM)

De acuerdo con el teorema de Hohemberg-Kohm [81], la energía del estado fundamental (E_{gs}) de un sistema polielectrónico es función de la distribución de densidad electrónica, la cual define todas las propiedades del sistema.

$$E_{gs} = F[\rho(r)] \quad (\text{II. } 1.113)$$

El principal logro de la teoría de átomos en moléculas de Bader [82] es la extensión del principio de la acción estacionaria de Schwinger a subsistemas abiertos. Mediante el análisis del gradiente de la densidad electrónica, se demostró que dicha generalización es posible sólo en el caso en el que las condiciones de contorno se cumplan, es decir, cuando se da la presencia de una superficie $S(\Omega, r)$ que defina el límite del subsistema para el cual el gradiente de la densidad electrónica perpendicular a la superficie en cada punto es igual a cero.

$$\nabla\rho(r).n(r) = 0 \qquad \forall\, r \in S(\Omega, r) \quad (\text{II. } 1.114)$$

donde $n(r)$ es un vector unitario normal a la superficie S en cada punto definido por el radio del vector y Ω es el dominio espacial correspondiente a un átomo. Puesto que las condiciones de contorno están definidas en términos de densidad electrónica, el

subsistema cuántico se define en el espacio real. Para cada valor observado puede obtenerse el valor de expectación, así como la ecuación para el movimiento del subsistema basado en el principio de acción estacionaria para un sistema dado. La integral de una función dada $A_i(r)$ sobre el volumen definido por la superficie $S(\Omega, \mathrm{r})$ proporciona el valor total de dicho volumen.

$$\langle A_i \rangle = \int_{\Omega} A_i(r) d\tau \qquad \text{(II. 1.115)}$$

Teniendo en cuenta que las condiciones de contorno se cumplen tanto para el subsistema como para el sistema en su conjunto, cualquier promedio para un sistema polielectrónico observado, A, puede representarse como una suma de subsistemas $\langle A_i \rangle$.

Bader sugirió que el subsistema abierto de un sistema polinuclear y polielectrónico se corresponde con la definición de un átomo en una molécula o cristal [82], puesto que en base a un gran número de investigaciones teóricas se estableció que una molécula o un cristal podían representarse como un conjunto de fragmentos, cada uno conteniendo un solo núcleo. El valor de expectación del subsistema define directamente las características atómicas en una molécula. Así, por ejemplo, la carga atómica se calcula como:

$$q = Z - \int_{\Omega} \rho(r) d\tau \qquad \text{(II. 1.116)}$$

donde Z es el número atómico.

Para la descripción del estado fundamental del sistema polielectrónico se emplea la densidad Lagrangiana conectada con la función $\rho(r)$ del estado fundamental mediante la siguiente expresión:

$$L(r) = -\frac{1}{4}\nabla^2 \rho(r) \qquad \text{(II. 1.117)}$$

La integral de la densidad Lagrangiana sobre el sistema polielectrónico completo, es decir la molécula, y sobre el átomo Ω es igual a cero.

$$\int_{\Omega} L(r) d\tau = \oint \nabla\rho(r) \cdot n(r) dr = 0 \qquad \text{(II. 1.118)}$$

Debido a estas propiedades de la Lagrangiana, las descripciones mecano-cuánticas de un átomo y una molécula en términos AIM coinciden en general [82].

Se demostró que el virial de la densidad de fuerza lleva a la obtención de la expresión:

$$-L(r) = 2g(r) + v(r) \qquad (\text{II. } 1.119)$$

donde $g(r)$ y $v(r)$ son las densidades locales de la energía cinética y la energía potencial, respectivamente [83].

Como se ve en la ecuación $(\text{II.}1.119)$, la Laplaciana de la densidad electrónica $\nabla^2\rho(r)$ está directamente relacionada con la densidad local de energía cinética y potencial en cada punto del sistema.

$$L(r) = -\frac{1}{4}\nabla^2(r) = 2g(r) + v(r) \qquad (\text{II. } 1.120)$$

Analizando el signo de la Laplaciana (suma de las derivadas segundas) de una función escalar, se pueden definir aquellas regiones donde dicha función se concentra ($\nabla^2 < 0$) y aquellas donde se reduce ($\nabla^2 > 0$). Así, en base a la expresión $(\text{II.}1.120)$ se pueden separar aquellos dominios del espacio donde las contribuciones estabilizantes de la energía potencial dominan, originando una acumulación de densidad electrónica.

El papel especial de la función de densidad electrónica y sus derivadas en la formación de una estructura molecular proporcionó a Bader la idea de usar el análisis topológico de esta función para el estudio de sistemas químicos. Bader demostró que la estructura de un sistema polielectrónico con configuración nuclear $\{R\}$ está completa y únicamente definida por un conjunto de puntos críticos (CP) de la densidad electrónica $\{r_c\}$ en los cuales el gradiente de $\rho(r)$ es igual a cero, $\nabla\rho(r) = 0$. Un punto crítico de la densidad electrónica es un punto en el espacio en el que las primeras derivadas de la densidad son cero.

$$\nabla\rho = i\frac{d\rho}{dx} + j\frac{d\rho}{dy} + k\frac{d\rho}{dz} \rightarrow \begin{cases} = \vec{0}\ (En\ los\ CP\ y\ en\ \infty) \\ \neq \vec{0}\ (En\ los\ demás\ puntos) \end{cases} \qquad (\text{II. } 1.121)$$

donde el vector cero significa que cada derivada individual es cero, y no sólo su suma. El gradiente de una función escalar como $\rho(r)$ en un punto en el espacio es un vector dirigido en la dirección en la que $\rho(r)$ experimenta el mayor incremento y que tiene una

magnitud igual al valor de dicho incremento en esa dirección. Un máximo en la posición del núcleo se corresponde con un punto crítico de núcleo (NCP).

Puede distinguirse entre mínimo local, máximo local y punto de silla considerando las segundas derivadas de $\rho(r)$, es decir, los elementos del tensor $\nabla\nabla\rho(r)$. Existen nueve derivadas segundas de $\rho(r)$ que pueden organizarse en la denominada matriz Hessiana $(A(r_c))$, que evaluada en un punto crítico r_c se escribe como:

$$A(r_c) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2}{\partial x^2} & \frac{\partial^2}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2}{\partial x \partial z} \\ \frac{\partial^2}{\partial y \partial x} & \frac{\partial^2}{\partial y^2} & \frac{\partial^2}{\partial y \partial z} \\ \frac{\partial^2}{\partial z \partial x} & \frac{\partial^2}{\partial z \partial y} & \frac{\partial^2}{\partial z^2} \end{pmatrix}_{r=r_c} \rho(r) \qquad (\text{II. } 1.122)$$

La matriz Hessiana puede diagonalizarse puesto que es real y simétrica. La diagonalización de $A(r_c)$ es equivalente a la rotación del sistema de coordenadas $r(x,y,z) \rightarrow r(x',y',z')$ solapando los nuevos ejes x', y', z' con los ejes principales de curvatura del punto crítico.

Una propiedad importante de la matriz Hessiana es que su traza es invariante a la rotación del sistema de coordenadas. La traza de la matriz Hessiana se conoce con el nombre de Laplaciana de la densidad $(\nabla^2\rho(r))$ y, cuando $x = x'$, $y = y'$ y $z = z'$, viene dada por:

$$\nabla^2\rho(r) = \nabla\nabla\rho(r) = \underbrace{\frac{\partial^2\rho(r)}{\partial x^2}}_{\lambda_1} + \underbrace{\frac{\partial^2\rho(r)}{\partial y^2}}_{\lambda_2} + \underbrace{\frac{\partial^2\rho(r)}{\partial z^2}}_{\lambda_3} \qquad (\text{II. } 1.123)$$

Los puntos críticos se clasifican de acuerdo con su rango (ω) y con su signo (λ), y se designan como (ω, λ). El rango es el número de autovalores distintos de cero en el punto crítico considerado. Un punto crítico en el cual $\omega < 3$ es matemáticamente inestable y se desvanecerá o bifurcará bajo pequeñas perturbaciones de la densidad causadas por el movimiento nuclear. La presencia de un punto crítico de esta naturaleza (con un rango inferior a tres) indica un cambio en la topología de la densidad y, por tanto, un cambio en la estructura molecular. Por esta razón, no se encuentran puntos críticos con $\omega < 3$ en estructuras moleculares con distribución de carga en el equilibrio. Por otro

lado, el signo es la suma algebraica de los signos de los autovalores de la matriz Hessiana. Cada una de las tres curvaturas contribuye ∓ 1 en función de si estas son positivas o negativas.

Existen cuatro tipos distintos de puntos críticos estables con los tres autovalores distintos de cero:

CP (3,-3): Tres curvaturas negativas. $\rho(r)$ es máxima en ese punto.

CP (3,-1): Dos curvaturas negativas. $\rho(r)$ es máxima en el plano definido por los autovectores correspondientes, pero es mínima a lo largo del tercer eje, que es perpendicular a dicho plano.

CP (3,+1): Dos curvaturas positivas. $\rho(r)$ es mínima en el plano definido por los autovectores correspondientes y es máxima a lo largo del tercer eje que es perpendicular a dicho plano.

CP (3,+3): Tres curvaturas positivas. $\rho(r)$ es un mínimo local.

Cada uno de estos tipos de puntos críticos puede identificarse con un elemento de estructura química: (3,-3) punto crítico de núcleo (NCP), (3,-1) punto crítico de enlace (BCP), (3+1) punto crítico de anillo (RCP), (3,+3) punto crítico de caja (CCP).

El número y el tipo de puntos críticos que pueden coexistir en una molécula o cristal sigue una relación topológica estricta que establece que:

$$n_{NCP} - n_{BCP} + n_{RCP} - n_{CCP} = \begin{cases} 1 & Moléculas\ aisladas \\ 0 & Cristales \end{cases} \quad (\text{II. } 1.124)$$

La primera igualdad se conoce con el nombre de relación de Poincaré-Hopf (PH) [82] y se aplica para sistemas finitos aislados, como una molécula. La segunda igualdad se conoce con el nombre de ecuación de Morse y se aplica en casos de redes infinitas periódicas. [84]

El conjunto $\{n_{NCP}, n_{BCP}, n_{RCP}, n_{CCP}\}$ para un sistema dado se conoce como "conjunto característico". La violación de la ecuación $(\text{II}.1.124)$ implica un conjunto característico inconsistente y, por tanto, que alguno de los puntos críticos no ha sido localizado.

Existe un BCP entre cada par de átomos enlazados. Además del conjunto de trayectorias que terminan en el BCP y que definen la superficie interatómica, un par de trayectorias se originan y terminan en cada uno de los núcleos de los átomos

químicamente enlazados. Este último par de trayectorias definen lo que se conoce como "trayectoria de enlace" [85]. Las interacciones químicas de enlace se caracterizan, y se clasifican, de acuerdo con las propiedades de la densidad electrónica y de la densidad de energía en el punto crítico, conjuntamente conocidas como "propiedades de enlace".

La fortaleza de un enlace químico, o su orden de enlace (BO), se refleja en el valor de la densidad electrónica en el punto crítico de enlace (ρ_b) [82]

$$BO = \exp[A(\rho_b - B)] \qquad (\text{II. } 1.125)$$

donde A y B son constantes que dependen de la naturaleza de los átomos enlazados. En general, ρ_b es mayor a 0.20 au para interacciones de capa abierta (enlaces covalentes) e inferior a 0.10 au para interacciones de capa cerrada (enlaces iónicos, interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno, enlaces H-H, etc.) La densidad electrónica en el punto crítico de enlace ha demostrado estar altamente correlacionada con la energía del enlace para diferentes tipos de interacciones [86-92].

Como se ha mencionado, la Laplaciana en el punto crítico de enlace es igual a la suma de las tres curvaturas de la densidad en el punto crítico, esto es, las dos perpendiculares a la trayectoria de enlace, λ_1 y λ_2 (siendo ambas negativas y por convenio $|\lambda_1| > |\lambda_2|$) y la tercera, λ_3, situada a lo largo de la trayectoria de enlace, tiene valor positivo. Las curvaturas negativas miden la extensión en la cual la densidad electrónica se concentra en la dirección del enlace, mientras que la curvatura positiva da una medida de la extensión en la cual la densidad electrónica se reduce en la región de la superficie interatómica y de su concentración en las cercanías de los átomos.

En enlaces covalentes, las dos curvaturas negativas predominan y $\nabla^2\rho_b < 0$. Sin embargo, las interacciones de capa cerrada, es decir, enlaces iónicos, enlaces de hidrógeno o interacciones de tipo van der Waals, se caracterizan por una disminución de la densidad electrónica en la región de contacto entre los dos átomos que participan en el enlace y $\nabla^2\rho_b > 0$. Por otro lado, en enlaces muy polares (por ejemplo $C - X$ para $X = N, O, F$) tiene lugar una acumulación significativa de densidad electrónica entre los dos núcleos, como en todas la interacciones de capa abierta, pero en este caso la Laplaciana puede tener tanto un valor positivo como negativo.

II.2. APLICACIONES DE LA QUÍMICA COMPUTACIONAL†

La Química Computacional engloba un conjunto de técnicas cuyo objetivo es dar solución a una serie de problemas químicos realizando cálculos computacionales desde un punto de vista puramente teórico. Las cuestiones típicamente investigadas en este campo son:

Geometría molecular (determinar ángulos y distancias de enlace).

Reactividad química (alturas de barrera de reacción, estados de transición, etc.).

Comportamiento espectroscópico (determinar espectros IR, Raman, UV, RMN, etc.)

Para llevar a cabo dichos estudios, se recurre al empleo de una extensa variedad de métodos teóricos y aproximaciones, algunos de los cuales se han descrito previamente.

II.2.e. OPTIMIZACIÓN DE GEOMETRÍAS MOLECULARES

Como se ha comentado anteriormente, la superficie de energía potencial (PES) es una herramienta útil a la hora de estudiar un sistema químico, ya que informa sobre cómo varía la energía potencial de dicho sistema respecto a pequeñas modificaciones en su geometría. Así, realizar la optimización de la geometría de un sistema molecular consiste en localizar los puntos estacionarios en su superficie de energía potencial y caracterizarlos, como mínimos o puntos de silla, mediante el cálculo de su energía y de sus números de onda vibracionales.

Para realizar una optimización geométrica se parte de una estructura que reproduzca lo mejor posible aquella del punto estacionario buscado. A continuación, mediante un algoritmo matemático, se modifica sistemáticamente la geometría molecular hasta encontrar dicho punto estacionario. La curvatura de la PES en dicho punto, es decir, el valor positivo o negativo de la segunda derivada de la energía respecto a los parámetros geométricos, determinará si el punto estacionario encontrado es un mínimo o un punto de silla. En el caso de una molécula diatómica, el algoritmo seguido en la búsqueda del mínimo global es trivial (únicamente se modifica la longitud de enlace hasta encontrar aquella que proporcione la estructura de mínima energía). Sin embargo, en moléculas poliatómicas esta optimización requiere de un algoritmo más sofisticado.

† Elaborado a partir de referencias [34].

Los algoritmos más ampliamente usados para optimización geométrica están basados en el cálculo de las primeras y segundas derivadas de la energía potencial respecto de los parámetros geométricos.

Consideremos una superficie de energía potencial para una molécula diatómica cuya estructura inicial está caracterizada por el punto $P_i(E_i, q_i)$ y cuya estructura final (optimizada) está caracterizada por el punto $P_0\ (E_0, q_0)$, donde q_0 corresponde a la posición de equilibrio del sistema al nivel de cálculo empleado. Antes de que se haya llevado a cabo la optimización geométrica, las coordenadas E_0 y q_0 del punto P_0 de la PES son desconocidas. Si se asume que, en las cercanías del mínimo, la energía potencial se ajusta a una función cuadrática, entonces:

$$E - E_0 = \frac{1}{2}k(q - q_0)^2 \quad \text{(II. 2.1)}$$

de manera que en el punto correspondiente a la estructura inicial se tiene:

$$(dE/dq)_i = k(q_i - q_0) \text{ (II. 2.2)}$$

y, en general, en todos los puntos:

$$(d^2E/dq^2) = k \quad \text{(II. 2.3)}$$

donde k es la denominada constante de fuerza.

De las ecuaciones (II.2.2) y (II.2.3) se deduce que:

$$(dE/dq)_i = (d^2E/dq^2)(q_i - q_0) \quad \text{(II. 2.4)}$$

y por tanto que:

$$q_0 = q_i - (dE/dq)_i/(d^2E/dq^2) \text{ (II. 2.5)}$$

La ecuación (II.2.5) muestra que, conociendo el gradiente de la energía en el punto de la estructura de partida, (dE/dq), la curvatura de la PES (d^2E/dq^2) y la geometría inicial (q_i) puede determinarse la geometría optimizada (q_0) En la Figura II.2.1 se muestra de forma gráfica el proceso descrito.

En el análisis de las PES multidimensionales se emplean algoritmos iterativos más complejos que requieren de un mayor número de pasos. Normalmente, el primer paso da como resultado una estructura que es, probablemente, más cercana al mínimo buscado y que servirá como estructura inicial en el siguiente paso hacia la búsqueda del mínimo.

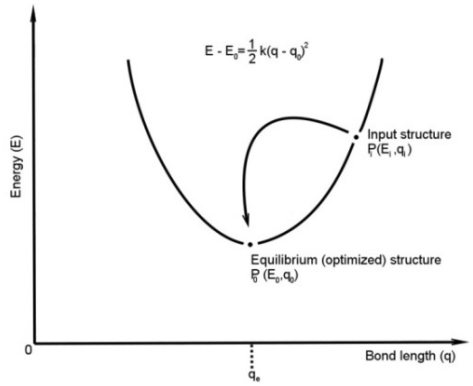


Figura II.2.1. Descripción gráfica del proceso de optimización geométrica seguido para una molécula diatómica (imagen tomada de referencia [34] y editada).

Las optimizaciones geométricas se realizan empleando coordenadas cartesianas x, y, z como sistema de coordenadas. Así, si consideramos una molécula triatómica, tendríamos 9 parámetros geométricos a optimizar (3 para cada uno de los átomos). Para optimizar su geometría, es necesario el cálculo de la derivada de la energía respecto a cada uno de estos 9 parámetros. La matriz gradiente, o de derivadas primeras, de la estructura inicial vendrá dada por:

$$g_i = \begin{bmatrix} (dE/dq_1)_i \\ (dE/dq_2)_i \\ \vdots \\ (dE/dq_9)_i \end{bmatrix} \quad \text{(II. 2.6)}$$

Del mismo modo, la matriz de constantes de fuerza, o de derivadas segundas, será:

$$H = \begin{bmatrix} d^2E/dq_1q_1 & d^2E/dq_1q_2 & \dots & d^2E/dq_1q_9 \\ d^2E/dq_2q_1 & d^2E/dq_2q_2 & \dots & d^2E/dq_2q_9 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ d^2E/dq_9q_1 & d^2E/dq_9q_2 & \dots & d^2E/dq_9q_9 \end{bmatrix} \quad \text{(II. 2.7)}$$

matriz que recibe el nombre de matriz Hessiana. La matriz Hessiana es particularmente importante en la caracterización de los puntos estacionarios como mínimos o puntos de silla, así como para el cálculo del espectro vibracional.

Las matrices de las coordenadas geométricas para la estructura inicial y final son:

$$q_i = \begin{bmatrix} q_{i1} \\ q_{i2} \\ \vdots \\ q_{i9} \end{bmatrix} \qquad q_o = \begin{bmatrix} q_{o1} \\ q_{o2} \\ \vdots \\ q_{o9} \end{bmatrix} \quad \text{(II. 2.8)}$$

La ecuación matricial que generaliza para moléculas poliatómicas la ecuación (II.2.5) correspondiente a moléculas diatómicas, puede escribirse como sigue:

$$q_o = q_i - H^{-1} g_i \text{ (II. 2.9)}$$

Al igual que la ecuación (II.2.5), la ecuación (II.2.9) indica que, para realizar una optimización geométrica eficiente, es necesario conocer la estructura inicial, así como las matrices gradiente y Hessiana. De este modo, partiendo de una estructura inicial, y calculando las matrices gradiente y Hessiana para esta, se llega a la primera estructura optimizada q_1. Usando la geometría de q_1, se calculará analíticamente una nueva matriz gradiente y, empleando los cambios producidos en el gradiente, se generará una nueva Hessiana. Este proceso continúa hasta que la geometría y/o el gradiente no cambien significativamente entre dos estructuras consecutivas.

Debido a que el cálculo de las segundas derivadas para cada uno de los puntos, durante el proceso de optimización, es un proceso computacionalmente costoso, la matriz Hessiana se actualiza aproximando cada derivada segunda a un cociente dado por:

$$\frac{\partial^2 E}{\partial q_i q_j} \approx \frac{\Delta\left(dE/dq_j\right)}{\Delta q_i} \text{ (II. 2.10)}$$

es decir, el cambio dado en el gradiente divido por el cambio dado en la geometría entre dos estructuras consecutivas.

Se dice que el proceso ha convergido cuando la optimización geométrica ha concluido. Esto tiene lugar, esencialmente, cuando las fuerzas (o valor negativo del gradiente) son cero.

II.2.f. CÁLCULO TEÓRICO DE VIBRACIONES MOLECULARES

Una vez detectado un punto estacionario en la superficie de energía potencial, mediante un proceso de optimización geométrica, es deseable determinar si tal punto es un mínimo (que puede ser local o global), un estado de transición o un punto de silla de orden superior. Para ello, se recurre al cálculo de las frecuencias correspondientes a los modos normales de vibración de la molécula.

Una molécula diatómica AB posee un único modo normal, cuyo número de onda vendrá dado por:

$$\tilde{\nu} = \frac{1}{2\pi c}\left(\frac{k}{\mu}\right)^{1/2} \quad \text{(II. 2.11)}$$

donde μ es la masa reducida de la molécula y k la constante de fuerza asociada al modo normal.

La constante de fuerza, k, de un modo normal da una medida de la capacidad de "restauración" (o vuelta a la posición de equilibrio) de los valores de los parámetros geométricos de una molécula, una vez deformados estos en la vibración correspondiente a dicho modo normal.

El hecho de que el número de onda de un modo vibracional esté relacionado con la constante de fuerza de dicho modo, sugiere que será posible el cálculo de la dirección y los números de onda de los movimientos atómicos de una molécula partiendo de su matriz de constantes de fuerza, es decir, de la matriz Hessiana.

La diagonalización de la matriz Hessiana proporciona los vectores del movimiento atómico, así como las constantes de fuerza de dichos movimientos. Así, siguiendo con el modelo de una molécula triatómica no lineal, tendríamos:

$$H = \begin{bmatrix} d^2E/dq_1q_1 & d^2E/dq_1q_2 & \dots & d^2E/dq_1q_9 \\ d^2E/dq_2q_1 & d^2E/dq_2q_2 & \dots & d^2E/dq_2q_9 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ d^2E/dq_9q_1 & d^2E/dq_9q_2 & \dots & d^2E/dq_9q_9 \end{bmatrix} = \mathrm{P\ k\ P^{-1}}$$

$$= \begin{bmatrix} q_{11} & q_{12} & \cdots & q_{19} \\ q_{21} & q_{22} & \cdots & q_{29} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ q_{91} & q_{92} & \cdots & q_{99} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} k_1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & k_2 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & k_9 \end{bmatrix} P^{-1} \text{ (II. 2.12)}$$

La matriz Hessiana de 9x9 se descompone mediante la diagonalización en una matriz de autovectores (P), cuyas columnas son los vectores direccionales de las vibraciones, y en una matriz diagonal de autovalores (k), conteniendo las constantes de fuerza para dichas vibraciones. Realmente, las columnas 1, 2 y 3 de P y sus correspondientes k_1, k_2, k_3, se refieren al movimiento translacional de la molécula, por lo que dichas constantes de fuerza son muy cercanas a cero. Igualmente, las columnas 4, 5 y 6 de P, se refieren al movimiento rotacional de la molécula, y, por tanto, k_4, k_5 y k_6 tendrán también un valor muy cercano a cero. Son las tres últimas columnas de P, junto con sus valores asociados de k, los que dan cuenta del movimiento vibracional de la

molécula. Así, k_7, k_8 y k_9 son las constantes de fuerza que se refieren a los modos normales 1 ,2 y 3 de la molécula triatómica no lineal considerada. La ponderación en masa de estas constantes de fuerza nos proporciona los números de onda vibracionales de la molécula. Así, la dirección de los autovectores nos da información acerca del movimiento de los átomos implicados en cada modo normal y, la ponderación en masa de los autovalores correspondientes, nos proporciona su magnitud o número de onda.

Los números de onda vibracionales de una molécula se calculan para obtener sus espectros IR y Raman en la aproximación armónica, para caracterizar puntos estacionarios en superficies de energía potencial, y para obtener la energía del punto cero (ZPE).

Cabe decir que el cálculo de números de onda es válido únicamente para un punto estacionario y debe realizarse usando el mismo método que se empleó para optimizar la geometría molecular en dicho punto. Esto se debe a que el uso de las derivadas segundas como constantes de fuerza presupone que la PES tiene forma cuadrática a lo largo de cada coordenada geométrica q, cosa que sólo es cierta en las cercanías del punto estacionario. El uso de un método distinto al antes empleado para obtener el punto estacionario supondría, presuponer que las PES calculadas con ambos métodos fueran "paralelas".

Se ha comentado que el cálculo de números de onda se emplea para la caracterización de un punto estacionario. Esto se debe a que los autovalores de la matriz Hessiana toman distinto signo en función del tipo de punto estacionario que estemos evaluando.

Para un mínimo de la superficie de energía potencial todos los autovalores son positivos, existiendo una fuerza restauradora para cada modo normal. Sin embargo, para un estado de transición, uno de los autovalores es negativo. La constante de fuerza asociada a una coordenada toma valor negativo. La variación de esta, en un sentido u otro, conecta dos puntos estacionarios.

Puesto que el cálculo de números de onda implica a la raíz cuadrada de las constantes de fuerza, y la raíz cuadrada de un número negativo es un número imaginario, se dice que los estados de transición presentan un número de onda imaginario. De forma general, los puntos de silla de orden 'n', poseen 'n' constantes de fuerza negativas y por tanto 'n' números de onda imaginarios.

II.2.f.1. Metodología del escalamiento de campos de fuerza mecano-cuánticos (SQM) y espectros vibracionales de moléculas poliatómicas

La metodología SQMFF, descrita por Pulay y colaboradores [93,94], se basa en la combinación de información teórica y experimental acerca de los espectros vibracionales, y consiste en la corrección empírica de las constantes de fuerza de una molécula poliatómica obtenidas mediante cálculos teóricos. El escalamiento de campos de fuerza moleculares surgió de la necesidad de corregir los errores propios cometidos por los métodos de cálculo, así como, en este contexto, del uso de la aproximación armónica, fruto de lo cual los valores de las constantes de fuerza, y, por ende, de los números de ondas vibracionales, son sobreestimados. Realmente, una metodología más rigurosa implicaría el cálculo de las constantes de fuerza bajo la aproximación anarmónica, sin embargo, este procedimiento implica un coste computacional muy elevado, por lo que aún hoy en día es impracticable para moléculas de tamaño relativamente grande.

Debido a que los errores cometidos por los métodos de cálculo son sistemáticos, la estrategia seguida por la metodología SQMFF es la introducción de unos parámetros teórico-experimentales, denominados factores de escala, que ajustan los valores de los números de ondas vibracionales teóricos de los modos normales a aquellos de las bandas experimentales que son asignadas a los mismos.

Como se ha dicho anteriormente, los campos de fuerza calculados por métodos químico-cuánticos, obtienen las constantes de fuerza expresadas en coordenadas cartesianas. Estas coordenadas no son apropiadas para ser escaladas, por lo que la aplicación del procedimiento SQMFF lleva consigo transformar tales constantes de fuerza a otro sistema de coordenadas más apropiado, denominadas coordenadas internas naturales. Según Pulay y colaboradores, dicho sistema de coordenadas debe reunir tres requisitos.

Han de tener carácter local, lo que permite considerar a la molécula como a un ente formado por diferentes fragmentos relativamente independientes conectados entre sí. Esto permitirá definir coordenadas para cada fragmento independientemente del resto.

Tener una cierta pseudo-simetría local, lo cual ayuda a la eliminación de redundancias locales y de acoplamientos entre coordenadas centradas sobre el mismo átomo. Las redundancias aparecen cuando para un sistema molecular, se define un número de coordenadas internas de valencia superior al de grados de libertad

vibracionales del mismo. Así, el conjunto definido para la totalidad de la molécula estará libre de redundancias, para evitar, en la medida de lo posible y entre otras cosas, ambigüedades.

Estos tres requisitos condujeron a la definición, por parte de Pulay y colaboradores, de un conjunto de coordenadas internas naturales, construidas como una combinación lineal de coordenadas internas de valencia simple. Estas coordenadas son ampliamente aplicables a sistemas moleculares en los que las condiciones del enlace sean estándar.

La transformación de las constantes de fuerza moleculares a dicho sistema de coordenadas implica dos beneficios. En primer lugar, facilita la comparación de dichas constantes de fuerza entre moléculas estructuralmente parecidas. En segundo lugar, el tratamiento del campo de fuerzas en coordenadas naturales produce una mejor localización de los errores sistemáticos del método de cálculo. Esto es posible dado que la transformación provoca que el mayor peso en la descripción de las vibraciones resida en los elementos de la diagonal principal de la matriz Hessiana. Este hecho no se da si se trabaja en coordenadas cartesianas, ya que en ellas el significado fisicoquímico de las constantes de fuerza es más confuso.

Una vez realizada la transformación, las constantes de fuerza cuadráticas son escaladas según:

$$F'_{ij} = \left(\lambda_i \lambda_j\right)^{1/2} F_{ij} \quad \text{(II. 2.13)}$$

donde F'_{ij} es la constante de fuerza escalada, F_{ij} es la constante de fuerza original, y λ_i y λ_j son los factores de escala asociados a cada una de las coordenadas naturales definidas.

Este procedimiento permite, por tanto, la obtención de un conjunto de factores de escala mediante el ajuste por mínimos cuadrados de los números de onda teóricos a los observados experimentalmente. Los conjuntos de factores de escala así obtenidos podrán ser transferidos a otros sistemas moleculares, que compartan características estructurales similares y para los cuales la interpretación de su espectro vibracional sea compleja.

La metodología SQMFF fue aplicada en 1995, por Guntram Rauhut y Peter Pulay, a la espectroscopía vibracional partiendo de campos de fuerzas moleculares calculados mediante métodos teóricos basados en la Teoría del Funcional de Densidad

[95]. En este artículo, Rauhut y Pulay emplearon un conjunto de moléculas poliatómicas, para obtener unos valores promediados de factores de escala de las constantes de fuerza moleculares calculadas a nivel DFT, empleando, concretamente, los funcionales BLYP y B3LYP, expresadas en coordenadas internas naturales. Desde entonces, el empleo de cálculos teóricos a nivel DFT, y la subsiguiente aplicación de la metodología SQMFF, ha sido una herramienta ampliamente utilizada en el cálculo de los espectros vibracionales moleculares y en las asignaciones de los mismos.

II.3. ASPECTOS FUNDAMENTALES DE LAS TÉCNICAS EXPERIMENTALES[†]

II.3.a. ESPECTROSCOPÍA FT-IR

Hasta la década de los 70 del siglo XX, los espectrofotómetros IR consistían básicamente en una fuente de radiación IR, un monocromador y un detector.

Con el objetivo de aprovechar la potencia total de la radiación emitida por la fuente, el área de los detectores era, usualmente, bastante grande (hasta 1 cm^2). De este modo, los espejos, así como las rejillas de los monocromadores y otras partes del instrumento, debían tener un tamaño acorde para asegurar la colección y transferencia de la mayor cantidad posible de radiación. Esto hacía que los componentes ópticos de los instrumentos fuesen bastante costosos. Sin embargo, a pesar de la óptica usada en los equipos de entonces, una fracción alta de la radiación se perdía en la entrada y salida de las ranuras de los monocromadores, que debían ser estrechas (entre 2-5 mm aproximadamente), para proporcionar la resolución espectral típicamente requerida de 2-4 cm^{-1}.

Todos estos factores contribuían a que la espectroscopía IR dispersiva, o basada en monocromadores, fuese una técnica tediosa en la que el escaneo de la región espectral comprendida entre 1000 y 2000 cm^{-1} requería de varias horas.

La implementación de la Transformada de Fourier a la espectroscopía IR revolucionó este campo. Hoy en día, prácticamente, todos los espectrofotómetros de IR, ya sean instrumentos de análisis de rutina como de investigación, están basados en este principio.

Debido a que el tiempo de medida de, por ejemplo, una región espectral de

[†] Elaborado a partir de referencias [96] y [97].

unos 1000 cm^{-1} se ha reducido drásticamente, sin introducir nuevas desventajas, esta nueva técnica (FT-IR) ha reemplazado a la antigua técnica dispersiva a lo largo de los últimos 30 años.

II.3.a.1. Interferómetro de Michelson

El componente principal de un instrumento FT-IR es el denominado interferómetro de Michelson.

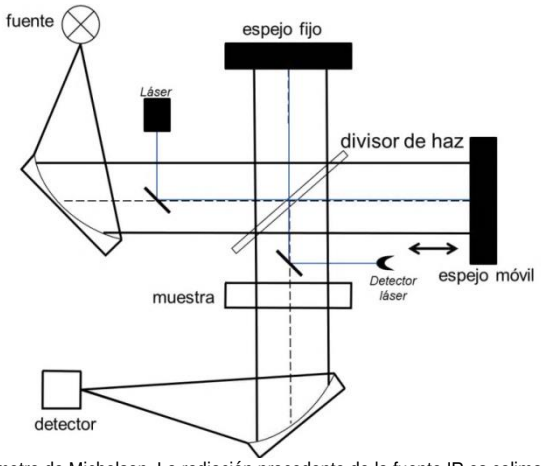


Figura II.3.1. Interferómetro de Michelson. La radiación procedente de la fuente IR es colimada, atravesando a continuación el interferómetro consistente en un divisor de haz y dos espejos. El espejo móvil permite que la diferencia en el camino óptico de los dos haces varíe.

El interferómetro de Michelson consiste, en su forma clásica, de dos espejos, orientados perpendicularmente el uno con respecto al otro, y un divisor de haz, o *beam-splitter*, que idealmente transmitirá el 50% de la radiación incidente a uno de los espejos y reflejará el 50% restante al otro. Uno de los espejos es móvil, de manera que va cambiando el paso óptico en una de las ramas del interferómetro. Las radiaciones reflejadas por ambos espejos son recombinadas por el *beam-splitter*, el cual divide a su vez el haz combinado en dos partes, una que irá en la dirección de la radiación incidente y la otra lo hará hacia la puerta de salida del interferómetro. Podría pensarse que cada uno de los haces porta la mitad de la intensidad del haz incidente en el interferómetro. Sin embargo, esto sólo sucedería si no se tuviese en cuenta la interferencia entre los dos haces.

Asumamos que las distancias entre los dos espejos desde el *beam-splitter* son exactamente las mismas. Para considerar la posibilidad de interferencias deberían sumarse las amplitudes de los campos electromagnéticos de los dos haces de la

radiación. En un *beam-splitter* ideal, cada rayo reflejado reduce su amplitud en un factor de $\sqrt{2}$. La misma reducción se aplica para el rayo transmitido. Así, las amplitudes de los dos haces que interfieren son $1/2\ E_0$ cada una, siendo E_0 la amplitud de la radiación incidente. Como el paso óptico de los dos haces es idéntico, no hay diferencia de fase, de tal manera que la amplitud del haz resultante es E_0, y la intensidad es proporcional al cuadrado de la amplitud ($I \propto E_0^2$). Así la intensidad de la radiación que sale del interferómetro en una de las ramas es igual a la intensidad del haz que entra en el interferómetro. Sin embargo, bajo estas condiciones, los mismos argumentos se aplicarían en la otra rama del interferómetro, implicando que la intensidad de la radiación a la salida del dispositivo interferométrico sería el doble de la radiación incidente.

Para resolver esta contradicción debe tenerse en cuenta el desplazamiento de fase en el *beam-splitter*, que influye en la interferencia y difiere para los dos haces que salen del interferómetro. Usualmente, en la región del infrarrojo medio, el *beam-splitter* se construye con una fina capa de un material con alto índice de refracción (como Ge o Si) depositado sobre un substrato con alto índice de refracción como KBr o CaF_2. En la mayoría de los instrumentos comerciales está diseñado de manera que la situación arriba descrita se aplica, esencialmente, al haz que sale del interferómetro. En este caso, el divisor de haz causará un desplazamiento de fase de π entre los dos haces que interfieren para formar el haz que sale del dispositivo. Este desplazamiento de fase causa interferencia destructiva de manera que no se dobla la intensidad del haz.

Supongamos ahora que la radiación que entra en el interferómetro es monocromática, con una longitud de onda λ_0. Si el espejo móvil se posiciona a $\lambda_0/4$, la diferencia de camino óptico entre los haces que interfieren es $\lambda_0/2$, correspondiendo a una diferencia de fase de π, que conlleva una interferencia destructiva. Si el espejo se mueve a una velocidad constante, υ, la diferencia de fase entre los dos haces aumenta linealmente con el tiempo según

$$\frac{4\pi\upsilon t}{\lambda_0} \quad \text{(II. 3.1)}$$

lo que significa que la intensidad varía sinusoidalmente con la frecuencia $2\upsilon/\lambda_0$, o, usando notación en número de onda, ν_0, $2\upsilon\nu_0$. De manera similar, la señal en el detector muestra la misma dependencia temporal. Si, en cambio, entra en el interferómetro un haz con una distribución espectral $S(\nu)(\sim E_0^2(\nu))$, cada componente espectral contribuirá con su frecuencia de oscilación propia, y la señal en el detector se corresponderá con la

superposición de todas las componentes ponderaras por la sensibilidad de las mismas en el detector. Esta señal es función de la posición del espejo, es decir, de la diferencia de paso óptico entre las dos ramas del interferómetro. Si la diferencia de camino óptico es cero, todas las componentes espectrales se superponen de manera constructiva en el haz a la salida del interferómetro, observándose un máximo de intensidad.

Esta posición en la que la diferencia en el camino óptico es cero se conoce como *centre burst*. Si el espejo se aleja de esta posición, la intensidad disminuye alcanzando valores incluso menores de los que se esperarían en ausencia de interferencia alguna. El detector "ve" dos componentes, una correspondiente a la intensidad integrada sin interferencia, mientras que la otra es inducida por el movimiento del espejo. Esta segunda parte se denomina como componente *ac* de la señal (ac= *alternating current*), y de manera correspondiente la primera se denomina componente *dc* de la señal (dc= *direct current*). La componente *ac* representa lo que se conoce como interferograma, cuya intensidad decae a cero conforme el espejo se posiciona lejos del *centre burst*.

Para obtener la información espectral, el interferograma debe descomponerse en sus correspondientes componentes de frecuencia. Esta descomposición se corresponde con la operación matemática de Transformada de Fourier. El interferograma de una radiación policromática equivale a la suma de funciones coseno de cada radiación monocromática que la compone. Mediante la FT se consigue convertir esta función sinusoidal de intensidad frente a camino óptico, en otra función sinusoidal de intensidad frente a longitud de onda o frecuencia. El algoritmo matemático que empelan los instrumentos FT-IR (*Fast Fourier Transform*) fue desarrollado por Cooley y Turkey en 1965, y permite realizar la computación de la FT en un brevísimo lapso de tiempo. [98]

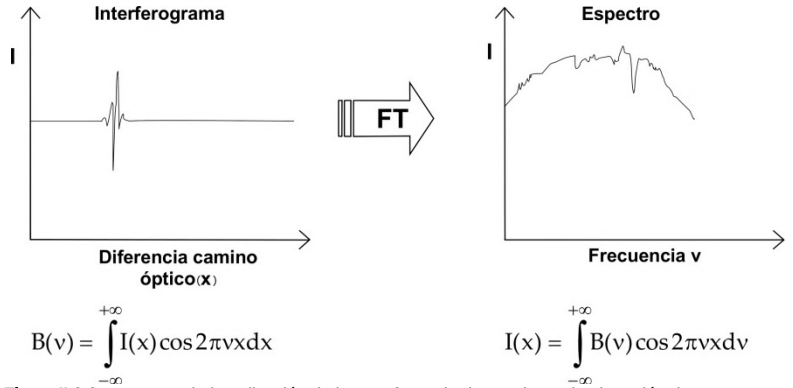


Figura II.3.2. Esquema de la aplicación de la transformada de Fourier en la obtención de un espectro.

El algoritmo usado para realizar la transformada de Fourier requiere que el interferograma sea rastreado de manera equidistante con respecto a la diferencia de paso óptico, y esta diferencia de camino óptico debe conocerse de manera precisa. Para este propósito, se utiliza un láser de He-Ne (632.8 nm) cuyo haz incide en el interferómetro paralelamente y (comúnmente) de manera coaxial al haz de radiación infrarroja. El *beam-splitter* está específicamente diseñado para la longitud de onda de este láser. Un detector para el haz láser (un fotodiodo) se coloca centrado a la salida del haz IR. De este modo se registra también el interferograma del láser, el cual se emplea para muestrear el interferograma de la muestra y desencadenar su digitalización. Por otro lado, la señal del láser de He-Ne registrada por el fotodiodo también se emplea para calibrar y controlar la posición de los espejos en el interior del interferómetro y asegurar interferencia. De este modo, la implementación del láser de He-Ne fue esencial para el desarrollo práctico de la espectroscopía FT.

II.3.a.2. Detectores IR

Las ventajas de la espectroscopía FTIR sólo son evidentes si el rango espectral a cubrir no es suficientemente amplio, por lo que se emplean detectores sensibles a un gran rango espectral. El detector, además, debe de ser capaz de resolver la modulación de la radiación causada por el movimiento del espejo móvil, cuya frecuencia puede alcanzar los 200kHz. Así, el detector debe ofrecer una respuesta suficientemente rápida. Por otro lado, debe ofrecer una sensibilidad alta, de manera que sea capaz de resolver incluso las señales espectrales más sutiles. Obviamente, no es sencillo que un mismo detector cumpla con todos estos requerimientos al mismo tiempo pero, en su lugar, los detectores se diseñan de manera que se llegue a una situación de compromiso entre los mismos, dependiendo de las demandas del equipo y del experimento.

Los detectores piroeléctricos (detectores térmicos) son los detectores más comúnmente usados en los instrumentos FTIR. Operan a temperatura ambiente y exhiben una excelente respuesta lineal, pero en cambio están considerablemente limitados en sensibilidad. Su funcionamiento se basa en el efecto piroeléctrico, mediante el cual los cambios de temperatura causados en la superficie de ciertos materiales (materiales piroeléctricos) provocan cambios en su polarización eléctrica. La radiación absorbida por el detector provoca un incremento en la temperatura.

Los materiales típicamente usados en los detectores piroeléctricos son sulfato de triglicina (TGS), sulfato de triglicina deuterada (DTGS) y $LiTaO_3$. La velocidad, relativamente lenta, de este tipo de detectores viene determinada por las propiedades térmicas de los materiales que los constituyen.

También es común el uso de semiconductores como detectores en los equipos FT-IR. Estos detectores, sin embargo, operan a la temperatura del N_2 líquido. Se caracterizan por su elevada sensibilidad y velocidad, pero en cambio responden de manera no lineal incluso para intensidades comunes en la región del infrarrojo medio en espectroscopía FT-IR. El detector 've' tanto la componente *ac* como *dc* de la señal, de manera que el interferograma se obtiene por acoplamiento de la componente *ac* de la señal, bien dentro del preamplificador o a la salida del mismo. Dentro de este tipo de detectores se incluyen los detectores fotoconductivos y los detectores fotovoltaicos. El primer grupo engloba a los denominados semiconductores homogéneos, mientras que el segundo grupo hace referencia a los denominados fotodiodos, como los de Si empleados como detectores en la región visible y NIR del espectro electromagnético. La sensibilidad de los detectores fotovoltaicos es comparable con la que ofrecen los detectores fotoconductivos, pero son considerablemente más rápidos y además ofrecen una mejor respuesta lineal. Ambos tipos de detectores se construyen, típicamente, con $HgCdTe$. Mediante la modificación de la composición del material puede alterarse la sensibilidad de los detectores fotoconductivos en una región determinada del espectro, típicamente en la región entre 1400 y 600 cm^{-1}. Esta variación en la sensibilidad del detector no es posible para los detectores fotovoltaicos, que muestran un máximo de sensibilidad entre 1000 y 800 cm^{-1}. Todos los detectores de semiconductor presentan una caída en su respuesta a números de onda bajos, comúnmente en la región comprendida entre 1200 y 400 cm^{-1}. Además la sensibilidad de estos detectores también está muy influenciada por las propiedades de absorción IR del material especialmente tratado del detector, así como de las ventanas del compartimento de refrigeración que contiene N_2 líquido.

II.3.a.3. Tratamiento de la muestra en espectroscopía FT-IR

Como se ha comentado, la incorporación de la transformada de Fourier a la espectroscopía infrarroja disminuyó considerablemente el tiempo de adquisición de los espectros IR. Sin embargo, la preparación de la muestra para hacer uso de la técnica sigue siendo la etapa limitante en el tiempo adquisición de los mismos.

Las técnicas para la preparación de muestras sólidas en espectroscopía FT-IR abarcan desde el uso de suspensiones en aceites minerales o inertes (como Nujol o Fluorolube) hasta la preparación de pastillas de bromuro potásico (KBr) o la elaboración de películas finas. Las muestras también pueden ser estudiadas mediante reflectancia difusa, método que requiere del uso de una cantidad de muestra mucho menor.

Las suspensiones en aceite mineral se preparan dispersando el sólido (con la ayuda de un mortero) en el aceite mineral hasta conseguir una distribución homogénea del sólido. Una fina capa de la mezcla resultante es posteriormente depositada sobre las ventanas estándar empleadas en la medida. Aunque este método de preparación de muestra es relativamente sencillo y no requiere del uso de equipamiento especial, el aceite de Nujol presenta bandas de absorción en 1380 y 1460 cm^{-1}, y en la región IR comprendida entre 2920-2850 cm^{-1}, por lo que puede enmascarar las bandas de absorción de la muestra en esas regiones, complicando la interpretación de los espectros.

Las pastillas de KBr se preparan de manera análoga, pero en este caso la mezcla resultante es transferida a un troquel y sometida a una presión de unas 10 Tm/cm^2 durante 10 minutos mediante la utilización de una prensa hidráulica y aplicación de vacío. De esta manera se obtiene una pastilla (o ventana) transparente de KBr, en la cual se encuentra la muestra disgregada de forma homogénea. En este caso, debe tenerse en cuenta el carácter higroscópico del bromuro potásico, por lo que previa a su utilización, este ha debido secarse (a unos 400ºC) en una mufla durante al menos 24 horas.

La preparación de la muestra por cualquiera de estas dos metodologías requiere de una cierta cantidad de tiempo, experiencia, práctica y habilidad.

Por otro lado, las películas finas se preparan depositando una pequeña cantidad de una disolución de la muestra en un disolvente apropiado (que debe ser volátil) sobre el soporte de la muestra (generalmente ventanas estándar de líquidos) y dejando evaporar el disolvente hasta la obtención de una fina capa del sólido a estudiar. Este método es fácil y rápido, y no requiere de equipamiento especializado. Dado que las muestras se obtienen limpias (sólido puro, sin diluir), los espectros obtenidos están libres de interferencias por otras bandas de absorción que no sean de la muestra.

Como se ha comentado, otra forma de obtener espectros IR de muestras sólidas es mediante reflectancia difusa. Esta metodología es, en sí misma, bastante rápida y sencilla. La muestra sólida se deposita, dispersada (o no) en KBr, sobre un

compartimento especial del instrumento. La principal desventaja de la reflectancia difusa es que, en general, no es tan sensible como la espectroscopía de transmisión. Además, este método requiere del uso de un accesorio especial para el equipo de FT-IR.

II.3.a.4. Ventajas de la espectroscopía FT-IR

Como se ha comentado, la principal ventaja de las espectroscopía FT-IR es la disminución drástica del tiempo de medida en comparación con los equipos dispersivos. Además de su rápida adquisición de datos, la espectroscopía FT presenta otras ventajas.

En un equipo dispersivo, la reducción principal en la intensidad de la señal viene determinada por el tamaño de las hendiduras del monocromador que, sin embargo, deben de ser estrechas para garantizar una suficiente resolución espectral. En la espectroscopía por transformada de Fourier se requiere de una apertura para colimar, con un espejo parabólico, el haz que entra en el interferómetro. En un equipo FT-IR pueden tolerarse aperturas relativamente grandes, lo cual reduce las pérdidas a la entrada del interferómetro sustancialmente y, por tanto, la intensidad de la radiación que llega al detector es mucho mayor. Este efecto se denomina ventaja de Jacquinot y es la causante de la mayor sensibilidad de los equipos FT frente a los dispersivos.

Otra ventaja importante de esta técnica viene determinada por otra característica de la espectroscopía FT, la cual se basa en el hecho de que la señal que llega al detector contiene tanto la señal óptica como el ruido de fondo. El ruido tiene su propio espectro, de manera que mediante la transformada de Fourier este es distribuido en el rango espectral completo. Los equipos FT-IR promedian una serie de *scans* o barridos (N) obtenidos de manera sucesiva en las mismas condiciones. La relación señal/ ruido depende de $\sqrt{N}$ y, por tanto, se puede aumentar incrementando el número de *scans* acumulados por cada espectro obtenido. Así, la relación señal/ ruido es mucho mayor para un equipo FT que para uno dispersivo. Esta característica de la espectroscopía FT se conoce con el nombre de ventaja de Felgett.

Por otro lado, en la espectroscopía FT el ruido no es independiente de la resolución empleada. Al incrementar la longitud del interferograma se registra más ruido de fondo, de manera que el ruido en el espectro también aumenta. Sin embargo esta dependencia es de $\sqrt{1/\Delta\nu}$ en FT-IR, mientras que en un instrumento dispersivo es proporcional a $1/\Delta\nu$.

Por último, la espectroscopía FT-IR presenta una elevada exactitud en número de ondas que deriva del control preciso del interferómetro y de la adquisición de datos mediante el interferograma del láser de He-Ne.

II.3.b. Espectroscopía Raman

La dispersión Raman es un fenómeno extraordinariamente débil pero tiene una serie de ventajas con respecto a otras técnicas de espectroscopía vibracional. Conseguir resultados de buena calidad implica optimizar la técnica de muestreo, así como el camino óptico desde la muestra hasta el espectrómetro, para de esta forma asegurar el envío de la radiación Raman más intensa posible al detector.

Todo instrumento óptico es una combinación de una fuente de radiación y un detector conectados por una cadena de elementos ópticos. Existen dos tipos básicos de instrumentos Raman: los equipos dispersivos y los equipos interferométricos. Para ambos, el diseño óptimo de la cadena de elementos ópticos que unen la fuente y el detector difiere sustancialmente. En un equipo dispersivo, las rejillas de difracción (o el prisma) tienen que ser correctamente iluminadas a través de una rendija de entrada del espectrómetro. En un equipo FT, el *beam-splitter* debe ser iluminado a través de un orificio (un agujero circular) denominado punto de Jacquinot.

La detección interferométrica de la luz Raman dispersada se ha desarrollado siguiendo la bien establecida metodología de la espectroscopía FT-IR. El diseño óptico del interferómetro de Michelson es el mismo que el mostrado en la Figura II.3.1 empleado en FT-IR, pero, en este caso, incluye un filtro adicional para eliminar la radiación láser reflejada y la radiación Rayleigh dispersada. Debido a que los equipos FT-IR y FT-Raman se basan en el mismo interferómetro, es común encontrar equipos FT-IR que incluyen un módulo Raman opcional adicional. Por otro lado, los equipos FT-Raman son compactos, por lo que se suelen usar para todo tipo de medidas, de rutina y específicas.

Las líneas de excitación empleadas en espectroscopía Raman cubren la región espectral desde el NIR (1064 nm) hasta el ultravioleta lejano (180 nm). Estas líneas de excitación son proporcionadas por diversos tipos de láseres. Los láseres más comúnmente empleados son los láseres de gas noble ionizado, que emiten un gran número de líneas discretas, principalmente en la región visible del espectro electromagnético. Estos tipos de láseres requieren del uso de sistemas de refrigeración que, además de su relativamente alto coste de mantenimiento, representan serias

desventajas. Los láseres de estado sólido suponen una buena alternativa a los láseres de gas noble, y entre los más comunes se encuentra el bien establecido láser de Nd: YAG. Aunque este láser posee sólo una línea de emisión fundamental, a 1064 nm, pueden conseguirse otras líneas mediante doblado de frecuencias (532 nm), triplicado (355 nm) y cuadruplicado de frecuencias (266 nm). Además, existen láseres de diodo comercialmente disponibles que operan en la región comprendida entre el MIR y el NIR, cubriendo así la franja entre los láseres de Kr ionizado y de Nd: YAG.

Mientras que todos estos láseres operan con líneas de emisión discretas y bien definidas, los láseres de colorante y de Ti: Zafiro son sintonizables en un rango relativamente ancho. Los láseres de colorante cubren el rango completo desde el ultravioleta cercano hasta el rojo, pero su instalación y modo de funcionamiento son relativamente exigentes. La manipulación del láser de Ti: Zafiro es más sencilla. Este láser debe ser previamente bombeado por un láser de Ar ionizado o por el segundo harmónico de un láser de Nd: YAG. La emisión del láser de Ti: Zafiro se restringe al rango comprendido entre 700 y 800 nm, pero tiene una intensidad adecuada para ser doblado en frecuencia de manera que pueden obtenerse líneas entre 350 y 400 nm.

La mayoría de los instrumentos FT-Raman estándar comercialmente disponibles están restringidos al uso de la línea de emisión fundamental de un láser de Nd: YAG (1064 nm), pero se comercializan equipos con dos o más láseres según las necesidades de los usuarios.

La técnica FT-Raman ofrece todas las ventajas de la espectroscopía por transformada de Fourier (i.e. las ventajas de Jaquinot y Felgett, elevada precisión en frecuencia, etc.). Además, la línea de excitación a 1064 nm está suficientemente desplazada del UV-visible tal que en la mayoría de los casos el intervalo de energía con respecto a las transiciones electrónicas es suficientemente largo para evitar interferencia con procesos de fluorescencia o fotoquímicos.

CAPÍTULO III

RESULTADOS

BLOQUE 1

ESTUDIO DE LA ESTRUCTURA MOLECULAR Y DEL ESPECTRO VIBRACIONAL DE ALQUILSILANODIOLES SENCILLOS CON FÓRMULA GENERAL $RR'Si(OH)_2$ ($R, R' = CH_3, CH_2CH_3$)

Bloque 1: Estudio de la estructura molecular y el espectro vibracional de alquilsilanodioles sencillos con fórmula general $RR'Si(OH)_2$ *(*$R, R' = CH_3, CH_2CH_3$*)*

En este bloque se recogen los resultados obtenidos en el estudio de tres alquilsilandioles sencillos: dimetilsilanodiol (DMSD), etilmetilsilanodiol (EMSD) y dietilsilanodiol (DESD). Para estos sistemas, que previamente han sido sintetizados (por primera vez en el caso de EMSD), se ha llevado a cabo el estudio teórico-experimental de su estructura molecular y su espectro vibracional (reportado por primera vez en el caso de EMSD y DESD) siguiendo una metodología similar que, en líneas generales, se describe a continuación. La asignación de los espectros vibracionales de estas especies, así como la interpretación homogénea de las bandas experimentales observadas en sus espectros IR y Raman, puede resultar de interés para la monitorización espectroscópica de los procesos sol-gel de compuestos organosilícicos, en los cuales se generan compuestos silanodiólicos como intermedios de reacción.

La estructura molecular teórica de DMSD, EMSD, y DESD se estudió haciendo uso de métodos *ab initio* (MP2) y DFT (B3LYP y M052X) junto con los conjuntos de base 6-31G*. 6-31+G*. 6-311++G**, cc-pVDZ, cc-pVTZ, aug-cc-pVTZ y aug-cc-pVQZ (esta última sólo en los cálculos DFT). Se implementó la metodología de análisis de poblaciones NBO como herramienta para estimar la estabilización relativa de las posibles conformaciones moleculares de las citadas especies debido a efectos hiperconjugativos y para justificar las diferencias en los parámetros geométricos calculados para las mismas. Los campos de fuerzas obtenidos en coordenadas cartesianas para los confórmeros de DMSD, EMSD y DESD fueron transformados a un conjunto de coordenadas internas naturales, para así obtener una descripción más conveniente de la matriz de distribución de energía potencial (PEDM) que ayudara en el análisis en modos normales de los espectros IR (en tres matrices diferentes; pastilla de KBr, película fina y disolución de DMSO sólo en el caso de DMSD) y Raman (sólido puro) registrados para las muestras.

En primer lugar, se llevó a cabo el estudio de la estructura molecular de DMSD evaluando las posibles orientaciones de los grupos hidroxilo en la molécula mediante la realización de un *scan* relajado (a nivel B3LYP y MP2 con cc-pVTZ) del ángulo diedro $C - Si - O - H$ de la molécula. De este modo, se localizaron dos mínimos en la curva de energía potencial resultante, con una diferencia de energía entre ambos de 1.44 kcal/mol. Los grupos – OH en el mínimo local (denominado confórmero CI) presentan una

conformación *gauche-trans* con un valor de ángulo diedro $H-O-O-H$ de ~80º. El mínimo global, que presenta una orientación *gauche-gauche* de los grupos hidroxilo, es la conformación clásicamente asumida como la única posible para el DMSD.

En el caso de EMSD y DESD, primero se realizó una búsqueda conformacional según las posiciones relativas de la cadena etílica (*gauche*, *anti* y *eclipsada*), con respecto a los enlaces $Si-O$ en las moléculas. Sólo se tuvieron en cuenta las conformaciones de mínima energía, de manera que, obviando las conformaciones eclipsadas, se consideraron tres rotámeros en los que variaba la posición relativa del grupo etilo (*anti*, *gauche*+ y *gauche*-, cuyos ángulos $C-C-Si-O$ toman valores de ~180º, de ~60º y de ~-60º, respectivamente). Para cada uno de estos rotámeros, se realizó un *scan* relajado del ángulo de torsión $C-Si-O-H$ a nivel B3LYP/ 6-31G*. En las curvas de energía potencial obtenidas también se localizaron dos mínimos, que diferían en la posición adoptada por los grupos hidroxilo (*gauche-gauche* y *gauche-trans*). El cálculo de sus espectros vibracionales teóricos confirmó cinco confórmeros posibles para EMSD y diez para DESD como mínimos reales (no se obtuvieron frecuencias imaginarias) en las PES de las moléculas.

El análisis de las energías relativas, calculadas con los métodos mencionados anteriormente mostraron que, en los tres casos, los valores de ΔG, ΔE_0, ΔG^* (donde el superíndice "*" denota el valor de ΔG obtenido cuando se sustraen las correcciones entrópicas a los modos vibracionales de bajo número de onda de la molécula a los valores de G calculados) disminuyen conforme aumenta el tamaño del conjunto de base empleado.

Las poblaciones relativas calculadas para para cada conjunto de confórmeros (en fase gas) fueron calculadas aplicando la ecuación de Boltzmann y empleando los valores de ΔE_0. En el caso de DMSD, se calculó una mayor proporción teórica para el confórmero CI que para el CII (57.7% CI y 42.3% CII, MP2/cc-pVTZ). Las poblaciones relativas calculadas para el conjunto de confórmeros de EMSD y DESD estimaron, por el contrario, una proporción inferior de los confórmeros con orientación *gauche-trans* de los grupos hidroxilo.

El análisis de los espectros IR y Raman de DMSD se llevó a cabo considerando los números de onda vibracionales calculados a nivel B3LYP/ aug-cc-pVQZ para ambos confórmeros (CI y CII), puesto que ambos contribuyen casi en la misma extensión a la composición teórica total de la muestra en fase gas. En general, los perfiles

experimentales se reprodujeron con bastante exactitud por los perfiles teóricos calculados para ambos confórmeros, salvo en la región comprendida entre 1200-800 cm^{-1}, debido al desplazamiento de los números de onda de los modos vibracionales característicos del grupo $Si(OH)_2$ por establecimiento de enlaces de hidrógeno. Para tener en cuenta el efecto del enlace de hidrógeno en esta región del espectro IR de la muestra, se modelaron dos dímeros enlazados por enlace de hidrógeno con los correspondientes confórmeros de la muestra. Sus espectros vibracionales calculados (B3LYP/ aug-cc-pVTZ) se usaron para llevar a cabo el análisis vibracional en esta región. En este caso, el perfil experimental de esta región del espectro IR registrado para una disolución de la muestra en DMSO (2M), se reprodujo por los perfiles teóricos para ambos dímeros también en disolución de DMSO (aproximación PCM). Debido a que para alquilsilanodioles relacionados, la estructura cristalina se compone de unidades diméricas enlazadas por enlace de hidrógeno que, a su vez, interaccionan con unidades diméricas vecinas, también por enlace de hidrógeno, se asumió que el disolvente podría haber roto las interacciones a larga distancia disgregado la muestra en estas estructuras diméricas, lo cual explicaría el nivel de similitud con los espectros teóricos calculados para los dímeros.

El estudio de los espectros vibracionales registrados (IR en pastilla de KBr y película fina, Raman sólido puro) para EMSD y DESD se realizó teniendo en cuenta los resultados previamente obtenidos para DMSD. Así, el análisis vibracional de ambas especies se llevó a cabo considerando el conjunto de conformaciones moleculares que contribuyesen en mayor extensión a la composición teórica total de las muestras en fase gas (*i.e.* EMSD: CI, CII y CIII puesto que estos contribuyen en un 68.6% y DESD: II, IV, VI y VII cuya población teórica corresponde con el 50.5% de la composición teórica total de la muestra).

Los números de onda teóricos de los modos normales correspondientes a la región 3200-1200 cm^{-1} de los confórmeros considerados para ambas especies, fueron muy similares y, en todos los casos, reprodujeron razonablemente el perfil experimental de las muestras en esta región (con la desviación teórico/ experimental esperada derivada del uso de la aproximación armónica en el modelo teórico). Además, en el caso de DESD, el perfil IR teórico obtenido considerando las contribuciones ponderadas en población de todos los confórmeros, fue comparado con aquel obtenido de la misma forma pero

considerando sólo los cuatro confórmeros de menor energía. La similitud entre ambos perfiles justificó el uso de los confórmeros principales en el análisis vibracional.

Como se ha mencionado, los perfiles teóricos de los confórmeros de las especies no reproducen adecuadamente la región del espectro IR comprendida entre 1200-800 cm^{-1} debido a que algunas de las bandas vibracionales características del grupo $Si(OH)_2$ están desplazadas a consecuencia del establecimiento de enlaces de hidrógeno, por lo que las bandas vibracionales en esta región del espectro IR no fueron asignables a modos normales de unidades monoméricas, por lo que se asignaron a oligómeros de las especies.

Finalmente, los perfiles IR de los tres alquilsilanodioles estudiados fueron comparados, mostrando una gran similitud, especialmente en esta región, donde las bandas centradas a 1176 y 1065 cm^{-1} (DMSD), 1185 y 1060 cm^{-1} (EMSD), y 1172 y 1051 cm^{-1} (DESD) fueron atribuidas, como se ha comentado, a la presencia de oligómeros.

La metodología empleada para el estudio de DMSD, EMSD y DESD, y los resultados que han sido expuestos someramente en este resumen, quedan detallados en los artículos científicos: "Dimethylsilanediol: structure and vibrational spectra by IR and Raman spectroscopies and quantum chemical calculations" publicado en la revista Vibrational Spectroscopy, 58, 79-86 (2012), "Synthesis and Structural Study of Ethylmethylsilanediol by Quantum Chemical Calculations and IR and Raman Spectroscopies" publicado en la revista Journal of Sol-Gel Science and Technology, 61, 258-267 (2012) y "Molecular Structure and Vibrational Spectra Analysis of Diethylsilanediol by IR and Raman spectroscopies and DFT calculations" publicado en la revista Journal of Sol-Gel Science and Technology 64, 54-66 (2012), cuyas versiones previas a la impresión y ligeramente modificadas, para dar cabida a información adicional, quedan recogidas en las siguientes secciones (1.a, 1.b y 1.c).

SECCIÓN a

ESTUDIO DE LA ESTRUCTURA MOLECULAR Y DEL ESPECTRO VIBRACIONAL DE DIMETILSILANODIOL (DMSD)

Dimethylsilanediol: structure and vibrational spectra by IR and Raman spectroscopies and quantum chemical calculations

P. G. Rodríguez Ortega, M. Montejo, A. Marchal Ingraín, F. Márquez, J. J. López González

Vibrational Spectroscopy, 2012, 58. 79-86.

ABSTRACT

Despite the predictable relation between the structure of the silanediol group and its biological activity (some peptidomimetics containing the $R'R''Si(OH)_2$ group have proven efficiency as inhibitors of aspartyl and metalloproteases), few theoretical or experimental works deal with the study of the structural and/ or vibrational properties of this functional group. Thus, intending to overcome this lack of information, the present paper is focused on one of the simplest possible alkylsilanediols, namely, dimethylsilanediol (DMSD). In this way, a thorough quantum chemical analysis allowed us identifying two different conformations that represent minima in the potential energy surface (PES) of the molecule, depending on the relative orientation that the $-OH$ groups would adopt respect each other. Natural bond orbital calculations confirm that the anomeric effect would be responsible of the higher stability of the so called conformer II (C_2 symmetry, structure classically assumed as the unique possible conformation of the silanediol group) compared with conformer I (C_1 symmetry), although the energy difference between both structures steadily decreases with the increase of the size of the basis set chosen (ΔE_0=0.84 kcal mol^{-1}; B3LYP/ aug-cc-pVQZ). In addition to the theoretical work, DMSD was synthesized and its IR spectra (in solid phase and dimethylsulfoxide solution) and Raman spectrum (in solid phase) were, for the first time, completely assigned with the support of DFT calculations. Besides the above mentioned conformers, and in order to achieve a better description of the vibrational bands that are shifted in the experimental spectra due to intermolecular interactions, two hydrogen bonded dimers of DMSD were modeled and their vibrational spectra were calculated. The results of this work point to the plausible presence of stable moderate-size hydrogen bonded oligomers of DMSD even in solution.

Keywords

Dimethylsilanediol, IR, Raman, synthesis, molecular structure, anomeric effect.

III.1.a.1. INTRODUCTION

Silanols are known to be intermediates in the so-called sol-gel processes of organosilicon compounds leading to the preparation of SiO_2 based materials with tailored properties at industrial level. [1]

In addition, certain silanediols have recently been the target of pharmaceutical research, due to their proven efficiency as inhibitors of aspartyl and metalloproteases (such as angiotensin converting enzyme and HIV protease).[3,4] Since the inhibition process occurs via the establishment of hydrogen bonds between the inhibitors and the active site of the enzyme or the quelation of the metallic center, the structure of the -$Si(OH)_2$ group seems to play an important role in their biological activity. However, despite the growing interest in these compounds, their propensity towards self-condensation (which is greater in alkylsilanediols with small side chains) has made the obtaining of experimental structural information a difficult task and, consequently, there is a lack of studies focused on the characterization of compounds containing the silanediol group, neither experimentally nor theoretically.

Thus, this work is aimed to improve the knowledge of the chemistry of the silanediol group and for this task, the title molecule, dimethylsilanediol (DMSD), has been chosen as a starting point for the systematic study of more complex silanediols, related to those with biological activity.

There are several previous works in the literature concerning the theoretical structural study of DMSD,[99-102] but none of them completely examine the potential energy surface (PES) of the molecule. Likewise, we have found few works regarding the vibrational spectra of this species. In 1953, Kantor [103] described for the first time the synthesis of DMSD and recorded its IR spectrum in Nujol mull. Later, in 1986, Ho [104] recorded the Raman and IR spectra, both in KBr pellet and Nujol mull, of DMSD and carried out an incomplete assignment of its vibrational spectra assuming C_{2v} symmetry for the molecule. The most recent work in relation to the vibrational spectra of DMSD was focused on the atmospheric degradation of poly(dimethylsiloxane)s, and no improvements to the previous vibrational assignment of the molecule were proposed [105].

Thus, despite the number of previous papers existing in the literature about the DMSD, the molecular structure and the vibrational spectra of this chemical species have not been studied with enough detail yet. For this reason, our first task has been to

theoretically study the PES, and the molecular and electronic structure of DMSD, including a thorough conformational analysis. Our second goal has been to carry out the synthesis of the DMSD molecule and to perform a complete assignment of its vibrational spectrum. For this task, the IR spectra of the species in three different matrices, namely KBr pellet, thin film and dimethylsulfoxide (DMSO) solution, and the Raman spectrum of the pure solid, were recorded. Our proposed vibrational assignments are supported by quantum chemical (DFT) calculations of the vibrational spectra of the two conformers into study, and two different theoretical models of hydrogen bonded dimers of DMSD, that helped to achieve a better comprehension of the shifting in the vibrational bands due to intermolecular interactions in the solid and in DMSO solution.

Although the real silanediols used as proteases inhibitors have much more bulkier substituents, we consider that the analysis of the structure and the chemical environment of the silicon center may be crucial in their biological activity and, for this reason, the results obtained for DMSD could be helpful in the subsequent study of bigger and more complex systems.

III.1.a.2. MATERIALS AND METHODS

III.1.a.2.1. Synthesis.

DMSD was prepared in 80% yield from commercial dichlorodimethylsilane using the procedure reported by Cella *et al* [106]. Silanediol obtained using this method was found to be stable to storage (under inert atmosphere) for months in the freezer without deterioration according with NMR data. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 25ºC) δ (ppm): 5.76 (s, $2H$, OH); -0.08 (s, $6H$, $2CH_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 0.61 (s, $2CH_3$). This aspect is especially relevant given the high propensity of the simplest silanediols to undergo self-condensation depending on the synthetical conditions.

III.1.a.2.2. Vibrational Spectra.

The record of the IR spectra of the samples was carried out in three different ways, i.e. using KBr pellets, thin films and a solution of DMSD in dimethylsulfoxide (DMSO) (2M). For the preparation of the thin films, 20 μL of a solution of DMSD in acetone (0.1M) were deposited in a CsI window. Afterwards, the solvent was evaporated under anhydrous conditions. Thus, the IR spectrum of the resulting solid film was recorded

in the 400-4000 cm^{-1} range using a FT-IR Jasco 4100 spectrophotometer, equipped with a Globar source and a DTGS detector.

IR spectra of DMSD in KBr pellet and DMSO solution were recorded in the 300-4000 cm^{-1} and 600-4000 cm^{-1} ranges, respectively, using a FT-IR Bruker Vector 22 spectrophotometer, equipped with a Globar source, CsI optics and a DTGS detector. For the spectra in solution, 0.5 μl of a 2M solution of DMSD in DMSO was deposed in a standard liquid cell (KBr windows). The signal of the solvent was removed by subtracting the spectra obtained for the same amount of pure DMSO.

The Raman spectrum of the pure sample was recorded with a Bruker RF100/S FT-Raman spectrometer, equipped with a Nd: YAG laser (excitation line 1064 nm) and a cooled Ge detector at liquid nitrogen temperature. All spectra were recorded with a resolution of 1 cm^{-1} and 100 scans.

III.1.a.3. THEORY

III.1.a.3.1. Computational Details

All *ab initio* and DFT calculations were performed using the Gaussian 03 suite of programs [107]. Geometry optimizations and vibrational spectra calculations for the different conformers of DMSD were carried out using the Becke's three-parametric hybrid exchange functional [108] combined with the Lee-Yang-Parr correlation functional [109] and the second order Möller- Plesset perturbation theory [110], in conjunction with the 6-31G* [111], 6-31+G* [111], 6-311++G** [112] cc-pVDZ [113], cc-pVTZ [113], aug-cc-pVTZ [114] and aug-cc-pVQZ [115] (this last only in the DFT calculations) basis sets.

For the geometry optimizations, the keywords opt=VTight, SCF=Tight and Int=Ultrafine (in the case of DFT calculations) were used in order to tighten the convergence criteria. Each stationary point obtained was characterized by the vibrational wavenumbers computation at the above mentioned levels of theory.

Solvent calculations were carried out according to the Polarizable Continuum Model [116] as implemented in Gaussian 03.

The force fields obtained in Cartesian coordinates at the B3LYP/ aug-cc-pVQZ level for the monomers were transformed into a set of natural internal coordinates [93] in order to obtain a more comprehensive description of the PEDM (Potential Energy Distribution Matrix). The force field transformation into natural valence coordinates and

normal-mode analyses were performed using the MOLVIB [117,118] program. The set of natural coordinates defined for the normal modes analysis are shown in Table III.1.a.1 and Figure III.1.a.1.

Table III.1.a.1. Natural Coordinates as defined for DMSD[a]

Number	Description	Definition
1,2	νSiO	r_1, r_2
3,4	νSiC	r_3, r_4
5,6	νOH	r_5, r_6
7-12	νCH	$r_7, r_8, r_9, r_{10}, r_{11}, r_{12}$
13,14	$\delta^s CH_3$	$6^{-1/2}\{\alpha_{1,4}+\alpha_{2,5}+\alpha_{3,6}-\beta_{1,4}-\beta_{2,5}-\beta_{3,6}\}$
15,16	$\delta^{as} CH_3$	$6^{-1/2}\{2\,\alpha_{1,4}-\alpha_{2,5}-\alpha_{3,6}\}$
17,18		$2^{-1/2}\{\alpha_{2,5}-\alpha_{3,6}\}$
19,20	ρCH_3	$6^{-1/2}\{2\,\beta_{1,4}-\beta_{2,5}-\beta_{3,6}\}$
21,22		$2^{-1/2}\{\beta_{2,5}-\beta_{3,6}\}$
23,24	$\delta SiOH$	κ_1, κ_2
25	scSiO_2	$26_{-1/2}\{5\sigma+\gamma\}$
26	sc$CSiC$	γ
27	ρSiO_2	$0.5\{\eta_1-\eta_2+\eta_3-\eta_4\}$
28	waSiO_2	$0.5\{\eta_1+\eta_2-\eta_3-\eta_4\}$
29	twSiO_2	$0.5\{\eta_1-\eta_2-\eta_3+\eta_4\}$
30,31	τSiC	$9^{-1}\{\psi_{1,10}+\psi_{2,11}+\psi_{3,12}+\psi_{4,13}+\psi_{5,14}+\psi_{6,15}+\psi_{7,16}+\psi_{8,17}+\psi_{9,18}\}$
32,33	τSiO	$3^{-1}\{\theta_{1,4}+\theta_{2,5}+\theta_{3,6}\}$

[a]Internal coordinates used for the definition of natural coordinates: α1,2,3,4,5,6= H9-C4-H10,H8-C4-H10,H8-C4-H9, H12-C5-H13,H11-C5-H13,H11-C5-H12; β1,2,3,4,5,6= H8-C4-Si,H9-C4-Si,H10-C4-Si,H11-C5-Si,H12-C5-Si,H13-C5-Si; κ1,2= H6-02-Si, H7-03-Si; σ=O2-Si-O3; γ= C4-Si-C5; η1,2,3,4= O3-Si-C4,O2-Si-C4,O3-Si-C5,O2-Si-C5; ψ1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18= H8-C4-Si-C5,H9-C4-Si-C5,H10-C4-Si-C5,H8-C4-Si-O2,H9-C4-Si-O2,H10-C4-Si-02,H8-C4-Si-O3,H9-C4-Si-O3,H10-C4-Si-O3,H11-C5-Si-C4,H12-C5-Si-C4,H13-C5-Si-C4,H11-C5-Si-O2,H12-C5-Si-O2,H13-C5-Si-O2,H11-C5-Si-O3,H12-C5-Si-O3,H13-C5-Si-O3; θ1,2,3,4,5,6=H6-O2-Si-O3,H6-O2-Si-C4,H6-O2-Si-C5,H7-O3-Si-O2,H7-O3-Si-C4,H7-O3-Si-C5.

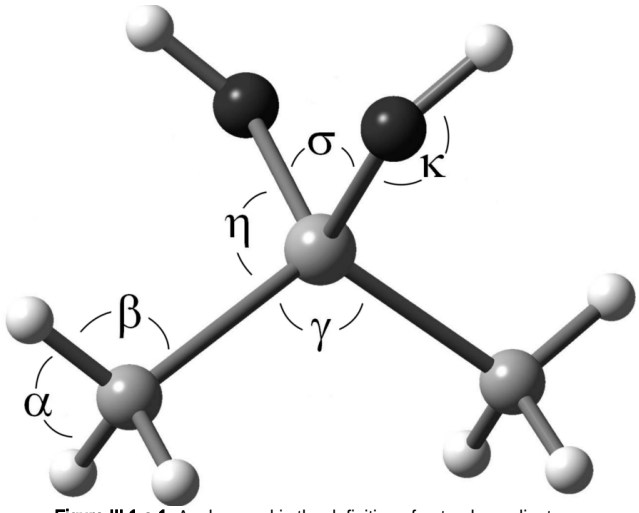


Figure III.1.a.1. Angles used in the definition of natural coordinates.

Natural bond orbital (NBO) [119] calculations were accomplished using the program NBO v3.1 [120] as implemented in Gaussian 03.

III.1.a.4. RESULTS AND DISCUSSION

III.1.a.4.1. Theoretical conformational analysis and molecular structure

In order to determine the possible relative orientations that the OH groups would adopt, a relaxed scan of one of the $C-Si-O-H$ dihedral angles in the molecule was performed, using the B3LYP and MP2 methods and the cc-pVTZ basis set. As shown in Figure III.1.a.2, two different conformations represent minima of the potential energy surface of DMSD.

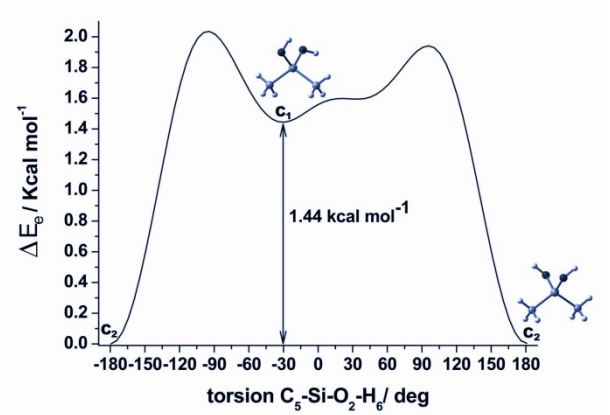


Figure III.1.a.2. Potential energy curve of DMSD at the MP2/ cc-pVTZ level of theory.

The local minimum in the curve, conformer I (from now on CI), corresponds to a C_1 structure in which the dihedral $H-O-O-H$ angle is approximately 80º. Remarkably, this arrangement of the $Si(OH)_2$ group resembles that obtained from the X-ray analysis of another closely related alkylsilanediol, namely diethylsilanediol.[121]

In addition, the global minimum, conformer II (from now on CII), has C_2 symmetry with the OH groups tilted from the $OSiO$ plane by approximately 60º, in agreement with the structure previously reported. [99,100,122] Classically only one orientation of the OH groups was reported for silanediol systems, that corresponding with the so called CII. Nevertheless, several previous works, concerning the theoretical and/or the experimental structure of methanediol and dimethoxymethane in terms of the stabilization due to the anomeric effect [123], have demonstrated that the orientation of the OH groups observed in CI is one of the possible energy minima for the structures of the

carbon analogue,[124-126] although is not the global minimum. Thus, as above stated, a careful analysis of the PES of DMSD allowed us to identify both the CI and the CII conformations of the OH groups in DMSD, as previously done for the carbon analogues. [124-126] Both structures were characterized as real minima on the PES of DMSD by calculating their vibrational spectra (which gave no imaginary wavenumbers).

Table III.1.a.2. Relative Gibbs free energies (ΔG and ΔG^{*1}) and ΔE_0[2] energies of the two conformers for DMSD calculated with the B3LYP and MP2 methods and the different basis sets employed.

			ΔG	ΔG^*	ΔE_0
B3LYP	6-31G*	CI	0.34	1.45	1.27
		CII	0.00	0.00	0.00
	cc-pVDZ	CI	0.00	1.34	1.25
		CII	0.06	0.00	0.00
	6-31+G*	CI	0.15	1.18	1.03
		CII	0.00	0.00	0.00
	6-311++G**	CI	0.23	1.15	1.03
		CII	0.00	0.00	0.00
	cc-pVTZ	CI	0.14	1.05	0.99
		CII	0.00	0.00	0.00
	aug-cc-pVTZ	CI	0.00	0.92	0.85
		CII	0.10	0.00	0.00
	aug-cc-pVQZ	CI	0.00	0.89	0.84
		CII	0.05	0.00	0.00
MP2	6-31G*	CI	0.42	1.68	1.45
		CII	0.00	0.00	0.00
	cc-pVDZ	CI	0.42	1.51	1.43
		CII	0.00	0.00	0.00
	6-31+G*	CI	0.42	1.32	1.23
		CII	0.00	0.00	0.00
	6-311++G**	CI	0.49	1.20	1.16
		CII	0.00	0.00	0.00
	cc-pVTZ	CI	0.72	1.53	1.08
		CII	0.00	0.00	0.00
	aug-cc-pVTZ	CI	0.47	1.41	0.94
		CII	0.00	0.00	0.00

[1] ΔG^* correspond to the Gibbs free energy value obtained when the entropic corrections to the low wavenumbers modes of vibrations are subtracted from the Gibbs free energies calculated. [2] $E_0 = E_e + ZPE$.

Numerical values of calculated ΔG, ΔG^* and ΔE_0 (see footnote on Table III.1.a.2 for definition) obtained with the different theoretical methods are summarized in Table III.1.a.1. Besides, Figure III.1.a.3 shows the effect of increasing the basis set size over the ΔE_0 and ΔG^* values.

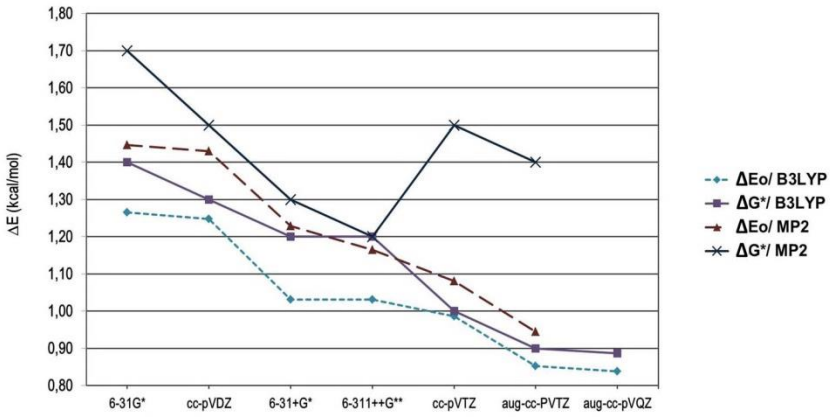


Figure III.1.a.3. Effect of increasing the basis set size on the calculated values of ΔE_0 and ΔG^* for DMSD.

It is noteworthy that, in general, the energy difference between both conformers decreases with the increase of the basis set size.

In order to take into account the relative multiplicities of the two conformers based on their molecular symmetry, their relative populations in the gas phase (at room temperature) were calculated from ΔE_0 values (B3LYP and MP2/aug-cc-pVTZ), using the Boltzmann distribution equation.

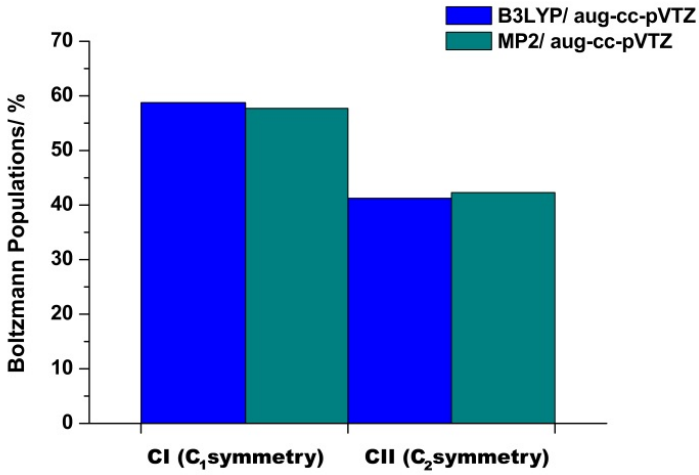


Figure III.1.a.4. Gas-phase Boltzmann population distributions calculated theoretically (B3LYP/ aug-cc-pVTZ and MP2/ aug-cc-pVTZ) for the two conformers of DMSD.

As shown in Figure III.1.a.4, conformer I has the highest theoretical population in the gas phase (57.7%, MP2/aug-cc-pVTZ). Conformer II is estimated to be present in lower proportion (42.3%, MP2/ aug-cc-pVTZ).

The molecular structures of CI and CII conformers of DMDS, atom numbering, molecular symmetries, as well as the main geometric parameters obtained theoretically (B3LYP and MP2 with aug-cc-pVTZ basis set) are reported in Figure III.1.a.5.

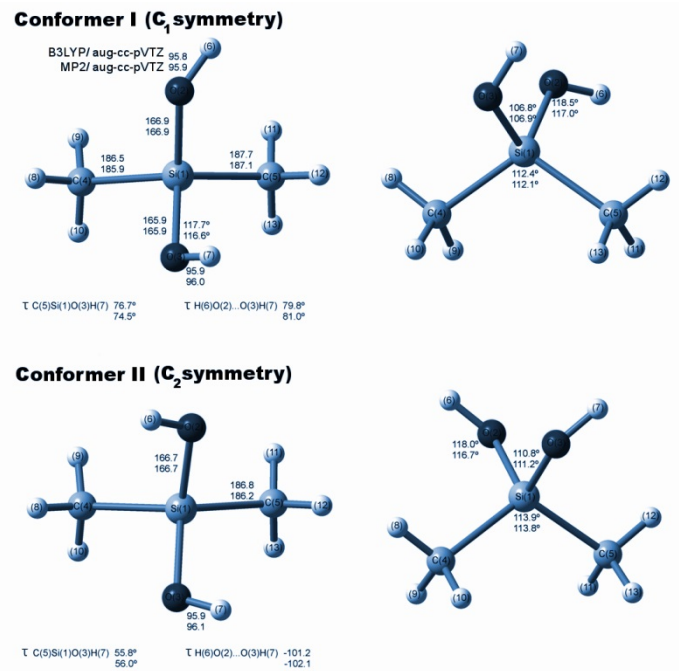


Figure III.1.a.5. Molecular structure, atom numbering and point-group symmetries for the two conformers of DMSD.

Quantum chemical calculations predict several differences among the main geometrical parameters for both conformers. For CI, the $Si-O(2)$ bond distance is significantly longer than the $Si-O(3)$ bond length, and, at the same time, is longer than the unique $Si-O$ bond distance in conformer CII. Also, for CI, the $Si-C(5)$ bond distance is longer than the $Si-C(4)$ bond length, and, equally, is longer than the $Si-C$ bond distance in CII. Additionally, the $SiOH$ bond angle involving the longer $Si-O$ bond is calculated to be *ca.* 0.3º (MP2/ aug-cc-pVTZ) bigger than the other. Moreover, we found that the theoretical value of the $OSiO$ bond angle for CII is, approximately, 4º (MP2/ aug-cc-pVTZ) superior than for CI. These geometrical differences can be explained on the basis of the anomeric effect. Considering the hyperconjugative model, a system containing a structural motif like $\alpha-\beta-\gamma-\delta$, where β is an electronegative atom and δ has at least one lone pair of electrons, can donate electrons from δ into the σ^* antibonding orbital of the $\beta-\gamma$ bond. This backbonding shortens the $\delta-\gamma$ bond length while the

$\beta - \gamma$ bond length increases. However, stabilization energy due to the electronic delocalization appears when the $\delta - \gamma$ bond is in *gauche* arrangement respect $\beta - \gamma$.

A silanediol group, like that studied here, match well with the system above described. Thus the structural differences found along the two conformers can be justified in terms of negative hyperconjugation of the lone pairs of the oxygen atoms that take place when the $-OH$ groups are in *gauche* orientations respect to the $Si - O$ bond. In this way, the influence of the hyperconjugative effects in the calculated geometries was studied in the frame of NBO population analysis carried out for both conformers (B3LYP/aug-cc-pVQZ).

Table III.1.a.3. NBO electronic populations (in a.u.) of the lone pair orbitals of the oxygen atom and the σ and σ^* orbitals of the SiC and SiO bonds in dimethylsilanol calculated at the B3LYP/ aug-cc-pVQZ level.

	Electronic population (a.u.)	
Orbital	**CI**	**CII**
LP(1) O_2	1.96910	1.96757
LP(1) O_3	1.96706	
LP(2) O_2	1.93704	1.93421
LP(2) O_3	1.93504	
σSiO_2	1.98705	1.98734
σSiO_3	1.98766	
σSiC_4	1.97252	1.97235
σSiC_5	1.97377	
$\sigma^* SiO_2$	0.07131	0.07707
$\sigma^* SiO_3$	0.06297	
$\sigma^* SiC_4$	0.06325	0.06120
$\sigma^* SiC_5$	0.07365	

In Table III.1.a.3, the electronic populations of the lone pairs of the oxygen atom O_3 and the σ and σ^*orbitals of the $Si - O$ and $Si - C$ bond are reported. As can be seen, the occupation of the antibonding orbital corresponding to $Si - O_2$ bond is higher than in the $Si - O_3$ bond of CI, which is consistent with the lengthening of the $Si - O_2$ bond (see Figure III.1.a.5 for atom numbering).

As well, the antibonding orbital $Si - C_4$ is appreciably less occupied than the antibonding orbital SiC_5, and thus, the $Si - C_4$ bond is shorter. Additionally, the electronic population of the antibonding orbitals $Si - O_2$ and $Si - O_3$ in CII is higher than in CI. Since high populations in the antibonding orbitals lead to a lengthening, and therefore to a weakening, of the bonds, these mentioned differences may explain the variation in the calculated equilibrium distances for the same type of bond within one molecule. As mentioned above, the hyperconjugation of electrons is favored when the $-OH$ group is in

gauche conformation, and therefore, this electronic transfer can take place from both $-OH$ groups in the case of CII, and only from one of the $-OH$ groups in CI.

Table III.1.a.4. Magnitude (in Kcal mol^{-1}) of the interaction energies between the two lone pair orbitals of the oxygen atoms and the σ^* orbitals of the SiC and SiO bonds in DMSD calculated at the B3LYP/ aug-cc-pVQZ level.

	$E^{(2)}$ (kcal mol^{-1})	
interaction	CI	CII
LP(1) $O_2 \rightarrow \sigma^*$ SiO_3	1.84	1.40
LP(1) $O_3 \rightarrow \sigma^*$ SiO_2	2.90	1.40
LP(1) $O_2 \rightarrow \sigma^*$ SiC_4	-	2.75
LP(1) $O_3 \rightarrow \sigma^*$ SiC_4	2.66	2.88
LP(1) $O_2 \rightarrow \sigma^*$ SiC_5	4.38	2.88
LP(1) $O_3 \rightarrow \sigma^*$ SiC_5	1.19	2.75
LP(2) $O_2 \rightarrow \sigma^*$ SiO_3	5.38	9.75
LP(2) $O_3 \rightarrow \sigma^*$ SiO_2	5.78	9.75
LP(2) $O_2 \rightarrow \sigma^*$ SiC_4	8.29	5.17
LP(2) $O_3 \rightarrow \sigma^*$ SiC_4	0.83	-
LP(2) $O_2 \rightarrow \sigma^*$ SiC_5	0.85	-
LP(2) $O_3 \rightarrow \sigma^*$ SiC_5	8.10	5.17
∑	**42.2**	**43.9**

In Table III.1.a.4 is shown the magnitude of the interaction between the lone pairs of one of the oxygen atoms and the antibonding SiC and SiO bonds of DMSD for each conformer, as well as the so called generalized anomeric effect (GAE) calculated for each molecular conformation.

The total contribution of the GAE to the equilibrium between the CII and CI conformations, was calculated as:

$$GAE = \sum (GAE)_{CI} - (GAE)_{CII} = -1.7\ kcal/mol$$

The decrease in the value of the GAE from the CII and the CI conformation can explain the higher stability of conformer CII in gas-phase on the basis of the anomeric effect. Thus, this assumption is consistent with the predicted order of stabilities and with the theoretical geometrical parameter values calculated for the two conformers.

III.1.a.4.2. Vibrational Study

The IR spectra (KBr pellet, thin film and DMSO solution) and the Raman spectrum of the pure solid are shown in Figure III.1.a.6. The experimental wavenumbers of the bands associated to fundamentals, with their relative intensities, are listed in Table

III.1.a.5, where the proposed vibrational assignment is also presented. As can be seen, the assignment of the spectrum in DMSO solution has been carried out with the support of DFT calculations over two hydrogen bonded dimers of DMSD.

For the sake of clarity, throughout this discussion, and unless otherwise is stated, we will refer to the experimental bands observed in the IR spectra of the KBr pellet.

Region between 3300 cm-1 and 1200 cm-1

The vibrational assignment of this spectral region has been carried out using CII as a reference, since this is the most stable molecular conformation of DMSD.

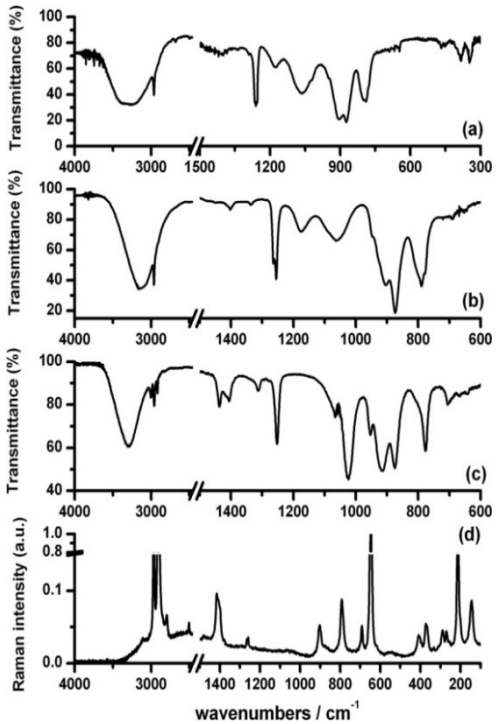


Figure III.1.a.6. Recorded IR spectra in KBr pellet (a), thin film (b) and solution of DMSD in DMSO (2M) (c) and Raman spectrum of the pure solid phase (d) for DMSD.

In any case, the calculated values (B3LYP/ aug-cc-pVQZ) of the wavenumbers for the normal modes falling in the 3200-1200 cm^{-1} region are almost identical for the two conformers, and both match the experimental profile. Nevertheless, the vibrational wavenumbers are shifted with respect to the experimental bands according to the expected deviations arising from the use of harmonic approximation in the theoretical methods.

Table III.1.a.5. Experimentally observed bands (with relative intensities) and theoretical wavenumbers (in cm^{-1}), including the proposed assignments.

Experiment[a]				Theory				
IR			Raman	B3LYP/QZ[b]		B3LYP/TZ[c]		Assignment[e,f]
KBrpellet	Thinfilm	Solution	Solid	CI[d]	CII	DI	DII	
				3901	3882(A)			ν OH
				3886	3880(B)			
3303vs,br	3136vs,br	3300vs,br						ν OH oligomers
2962s	2962vs	2959s	2964s	3102	3101(B)			$\nu^{as}CH_3$
				3095	3099(A)			
				3091	3094(A)			
				3084	3094(B)			
2900w,sh	2901w,sh		2902s	3027	3027(B)			$\nu^{s}CH_3$
				3019	3026(B)			
			2792vw					Overtone(2x1400)
2678vw								Combination(1420+1260)
2492 vw	2501vw		2502vw					Overtone (2x1255)
1420w,sh			1415w	1468	1468(B)			$\delta^{as}CH_3$
1410w,sh	1409w,sh		1408w,sh	1465	1465(A)			$\delta^{as}CH_3$
1400w	1402w		1400vw	1458	1459(B)			$\delta^{as}CH_3$
				1455	1456(A)			
								Overtone (2x690)
1384w								Combination(646+690)
1337w	1336 w							Overtone(2x646)
1290w,sh	1290vw							$\delta^{s}CH_3$
1260s,br	1260s		1265vw	1300	1301(A)			$\delta^{s}CH_3$
	1255s	1252s	1259vw	1296	1299(B)			
1175m	**1176m**							**Oligomers[g]**
1063s,br	**1063m,br**	**1065m,br**				**1090**	**1065**	**$\delta SiOH_{Hdonor}$**
		1025s				**1050**	**1034**	
949m,sh	**949m,sh**	**954m**				**950**	**946**	**$\delta SiOH_{Haceptor}$**
						945	**935**	
904vs	**905s**	**918m**	**903w**			**878**	**897**	
						871	**887**	
874vs	**874vs**	**876m**	**877vw**			**856**	**856**	
						855	**853**	
						809	**807**	
799vs	**801s,sh**					**805**	**802**	**$\nu SiO+\delta SiOH+\rho CH_3$**
790s	**789s**	**778m**	**792w**			**792**	**789**	
778s,sh	**778s**					**788**	**786**	
						771	**781**	
						770	**780**	
						756	**766**	
						755	**762**	
						720	**702**	
690w		**701**	**692vw**			**694**	**701**	
646w			647vs	628	632(A)			ν^{s} SiC(νSiO)
385m			370w		366(A)			scOSiO + τSiO
347m				346				scOSiO + τSiO
			290w	315	313(B)			wa SiO2
			270w		278(A)			scOSiO + scCSiC + τSiO
				259	260(B)			$\rho SiO_2 + \rho CH_3$
				233	242(B)			τSiO
			213m	208				scCSiC + τSiO + ρCH_3
					218(A)			tw SiO_2
				179	181(A)			scCSiC + scOSiO
				155				τSiO + scCSiC

Table III.1.a.5. Experimentally observed bands (with relative intensities) and theoretical wavenumbers (in cm^{-1}), including the proposed assignments.(Continuation)

	146w	141	147(B)	τ SiC
		84	136(A)	τ SiC

[a]Abrevations: vs= very strong, s= strong, m=medium, w=weak, vw=very weak, sh= shoulder, br= broad. [b]Theoretical wavenumbers calculated for both monomers in gas phase at the B3LYP/ aug-cc-PVQZ level. [c]Theoretical wavenumbers calculated for both dimers in DMSO solution with the B3LYP/ aug-cc-PVTZ method. All modes have A symmetry. [d]All modes have A symmetry. [e]Only shown contributions to the PED higher than 15%. [f]Symbols used: $\nu\nu$= stretching, δ= deformation, ρ= rocking, τ= torsion, sc= scissoring, tw= twisting, wa= wagging. Superscripts "s" and "as" denote symmetric and asymmetric motions. [g]See text for explanation.

Starting from the highest wavenumbers region, IR spectra of DMSD (in KBr pellet, thin film and DMSO solution) show a very strong and broad band centered at 3303 cm^{-1}, 3136 cm^{-1} and 3300 cm^{-1}, respectively, which can be attributed to the OH stretching mode of the hydrogen-bond networks.

Then, we observed a strong band centered at 2962 cm^{-1} in the IR spectra of the sample. This band corresponds to the asymmetric stretching mode of the methyl groups, whose theoretical values are estimated to be higher since in these vibrations the anharmonicity has an important contribution. Also, the symmetric stretching of the $C-H$ bonds of the methyl groups appear as a weak band centered at 2904 cm^{-1}. The bands observed in the region between 1420 and 1400 cm^{-1} have been assigned to the $-CH_3$ asymmetric deformations, according to their respective theoretical values, as reported in Table III.1.a.5.

The broad band at 1260 cm^{-1}, (observed as two peaks at 1260 and 1255 cm^{-1} in the spectrum of the thin film) corresponds with the $-CH_3$ symmetric deformations, also in agreement with their calculated values (Table III.1.a.5).

Region below 1200 cm-1

Below 1200 cm^{-1}, the above commented experimental-theoretical deviations are minor. Nevertheless, the spectral profile of the sample is very complex, due to the blueshift of the characteristic vibrational modes of the silanediol group in the hydrogen-bonded network. Thus, in order to overcome phase effects, the IR spectrum of DMSD was also recorded in dimethylsulfoxide (DMSO) solution, as shown in Figure III.1.a.6c. Nevertheless, the theoretical spectral profiles of the two conformers of DMSD (also calculated in DMSO solution) failed reproducing the experimental profile of this region.

To achieve a better comprehension of the experimental features, two different hydrogen bonded dimers of the two conformers of DMSD were defined and their molecular structure optimized in DMSO solution.

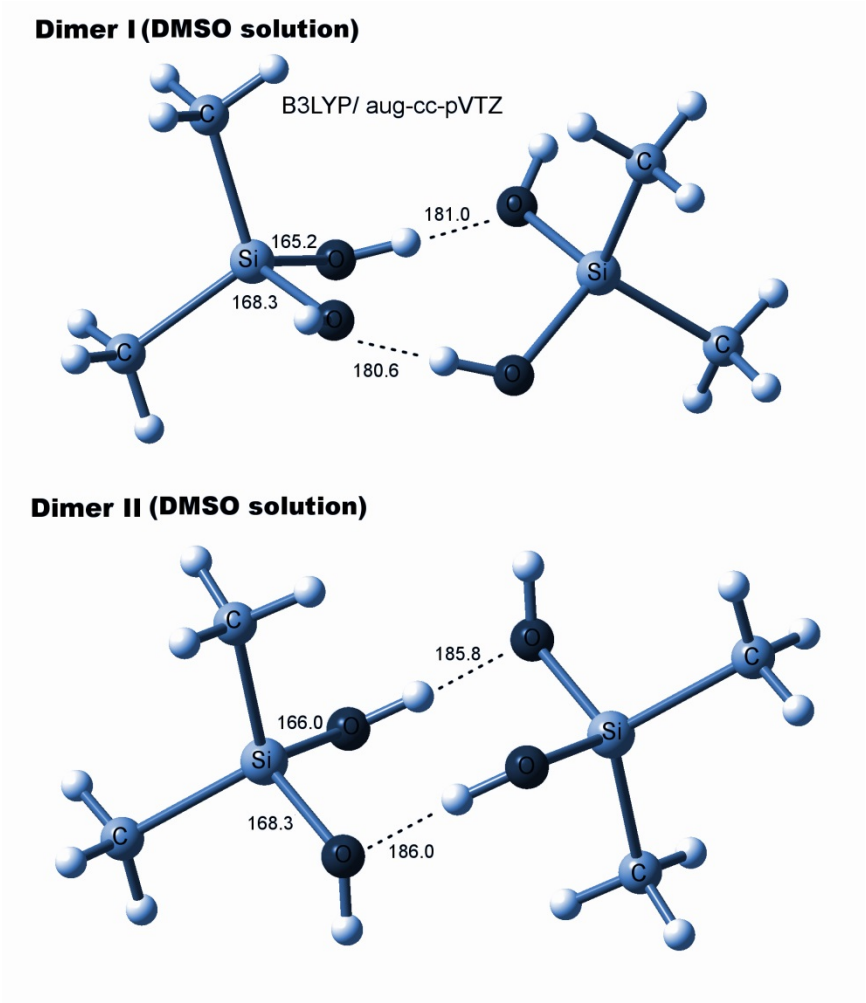


Figure III.1.a.7. Molecular structure for the two dimers constructed for DMSD in DMSO solution. Bond distances in pm.

Further, the vibrational spectra of the so-called Dimer I and Dimer II (Figure III.1.a.6) were also calculated in DMSO solution (B3LYP/ aug-cc-pVTZ). Remarkably, the spectral profiles calculated for the dimers in the 1100-600 cm^{-1} region, successfully reproduce the observed spectra in solution, as shown in Figure III.1.a.8.

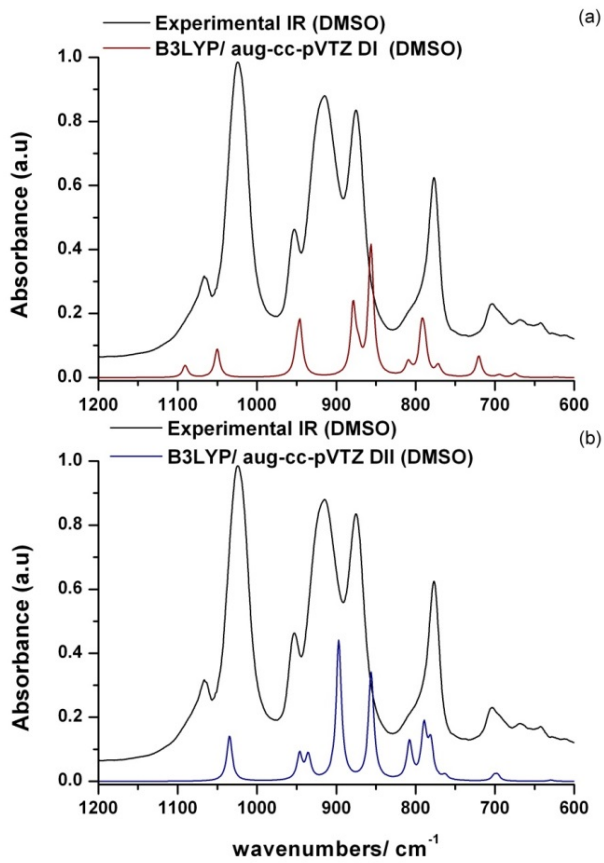


Figure III.1.a.8. Comparison of the 1200-600 cm^{-1} region of the experimental (DMSO solution) and theoretical (B3LYP/ aug-cc-pVTZ) IR spectra of dimer II (a) and of dimer I (b) in DMSO solution.

Bearing in mind that complexation energies of dimers I and II in gas phase (B3LYP/ aug-cc-pVTZ) are 7.1 and 6.3 kcal/mol, respectively, and solvation energies (ΔE_0^{solv}) calculated at the same level (DMSO) are 15.8 and 14.5 kcal/mol, respectively, the obtained results may point out to the presence of dimers (or moderate sized oligomers) of DMSD in the samples in solution.

It is known that the crystalline structure of a closely related silanol, diethylsilanediol, is formed by dimeric hydrogen bonded units that are interconnected with neighbor dimers also by hydrogen bonds. [121] Presumably, the solvent would have disaggregated the solid into these dimeric structures, breaking long distance interactions. Supporting this assumption, it is noteworthy the disappearing in the IR spectrum of the DMSO solution of the 1176 cm^{-1} band observed in the spectra in solid phase, only

attributable to higher order hydrogen bonded oligomers, as stated in previous works. [127,128]

The medium band centered at 1065 cm^{-1}, in the spectrum in solution (also present in the IR and Raman spectra in solid phase) and the strong band centered at 1025 cm^{-1} (not present in the solid phase spectra) can be assigned to the $-Si-O-H$ deformation modes of the H-donors hydroxyl groups of both dimers, in accordance with the theoretical values calculated for the dimers (Table III.1.a.5).

Besides, the medium band centered at 954 cm^{-1} in the spectrum in solution could be assigned to the $-Si-O-H$ deformation modes of the H-acceptors hydroxyl groups of both dimers.

As can be seen in Figure III.1.a.8, the matching of experimental and theoretical profiles in this region make possible to assign the bands at 918 cm^{-1}, 876 cm^{-1}, 778 cm^{-1} and 701 cm^{-1}, observed in the spectra in solution to the modes calculated in this region for the dimers in solution, which have mixed contributions of the $Si-O$ bonds stretching, $-Si-O-H$ groups deformation and methyl groups rocking. As concerns the 778 cm^{-1} band, the three counterparts that are observed in the spectra in solid phase, may be justified in terms of splittings due to the crystalline state.

Finally, in the low wavenumber region of the IR and Raman spectra of the solid phase, the bands appearing have been assigned to the skeletal motions of the molecule, according to their theoretical values (calculated in the isolated molecule approximation for the two monomers into study) as reported in Table III.1.a.5.

III.1.a.5. CONCLUSIONS

1. Two different conformers represent minima at the potential-energy surface of the dimethylsilanediol (DMSD) molecule. Both conformer differ in the relative orientation of the $-OH$ groups, contrasting with the classic assumption of the existence of one unique conformation of the silanediol group in previous studies.
2. The anomeric effect can explain the higher stability of CII comparing with CI (ΔE_0=0.84 kcal/ mol at the B3LYP/ aug-ccpVQZ level), which is the theoretically most abundant conformer in the gas phase according with Boltzmann's populations calculations (57.7% of CI and 42.3% of CII, MP2/ aug-cc-pVTZ).

3. The IR and Raman spectra of DMSD have been newly recorded and assigned. Remarkably, the experimental features in the IR spectrum recorded in DMSO solution point out to the presence of stable moderate size hydrogen bonded oligomers of the title species even in solution. This assumption has been confirmed by means of the modeling of two different hydrogen dimers of DMSD and the calculation of their vibrational spectra in DMSO solution.

SECCIÓN b

ESTUDIO DE LA ESTRUCTURA MOLECULAR Y DEL ESPECTRO VIBRACIONAL DE ETILMETILSILANODIOL (EMSD)

Synthesis and Structural Study of Ethylmethylsilanediol by Quantum Chemical Calculations and IR and Raman Spectroscopies

M. P. G. Rodríguez Ortega, M. Montejo, A. Marchal Ingraín, F. Márquez, J. J. López González

Journal of Sol-Gel Science and Technology 2012, 61, 258-267.

ABSTRACT

The intrinsic instability of small alkylsilanediols and their propensity toward self-condensation have been the main determiners of the scarce number of experimental works dealing with their synthesis and vibrational characterization. This is the case of the title compound, ethylmethylsilanediol (EMSD), which preparation and purification is, to the best of our knowledge, firstly reported in the present work.

Hence, we also report the first records of the IR and Raman spectra of the molecule that have been thoroughly analyzed and completely assigned with the support of DFT calculations. Further, as a previous step of the vibrational assignment, we accomplished a thorough conformational analysis that allowed indentifying five conformations that represent minima on the potential energy surface (PES) of the molecule, depending on the different arrangement that both, the alkyl side chain and the $-OH$ groups, can adopt. Finally, natural bond orbital (NBO) calculations were implemented to justify the stability order and the calculated geometries for the set of conformers in terms of the stabilization derived from the anomeric effect.

Keywords

Ethylmethylsilanediol, vibrational spectrum, synthesis, molecular structure, sol-gel intermediates.

III.1.b.1. INTRODUCTION

Silanols are known intermediates in the sol-gel reactions of organosilicon compounds, aimed to obtain oxidic (SiO_2 based) materials of industrial interest.[1] The potential use of IR and Raman spectroscopies in the monitoring of these processes makes necessary a deep knowledge of the vibrational spectrum of precursors (normally alkoxysilanes) and intermediates of the reaction. This fact, among others, has motivated the theoretical and/ or experimental study of the vibrational spectra of several relatively simple alkylsilanols. [129-142] In the case of silicon gem-diols, such as the title molecule, their intrinsic instability (which is greater in systems with small substituents) has made their synthesis and experimental characterization to be a challenging task and, consequently, only those silanediols with substituents bulky enough have been successfully synthesized. [21] Further, the interest in geminal silanediols is also being spread due to the biological role of some peptidomimetics containing the $-Si(OH)_2$ group (silicon bioisosteres) [2,13-15], that have proven activity as inhibitors of some aspartyl and metalloproteases (such as ACE, VIH, etc.). [9,4]

In the present work, we report the synthesis and the joint theoretical and experimental structural characterization of a relatively small silanediol, namely ethylmethylsilanediol (EMSD), including the first vibrational records of the IR and Raman spectra of the species, which have been thoroughly analysed and completely assigned on the basis of a previous conformational analysis of the molecule, which allowed identifying five different molecular conformations representing minima in the potential energy surface (PES) of the molecule.

The results of this work may help in the monitoring, using optical spectroscopies, of the sol-gel processes of organosilicon compounds and, specifically, in those involving *gem*-diolic intermediates.

III.1.b.2. MATERIAL AND METHODS

III.1.b.2.1. Synthesis

Ethylmethylsilanediol was prepared in 61 % yield from commercial dichloro(ethyl)methylsilane using the procedure reported by Cella *et al*. [106] This procedure is a modification of a previously procedure reported by Takiguchi. [143] In Takiguchi's procedure, the appropriate chlorosilane dissolved in ether is added at 0°C to a

mixture of ether, aniline (1.0 equivalents per $SiCl$), water (1.0 equivalents per $SiCl$) and enough acetone to make the mixture homogeneous. The desired silanol products are then isolated by filtration to remove aniline hydrochloride, followed by evaporation of the ether and rinsing of the products with pentane to remove any higher oligomers formed during the hydrolysis. Although Takiguchi's procedure provides good yields of sensitive silanols and silanediols, the products are often unstable to storage when trace amounts of residual aniline are present. The immiscibility of aniline and pentane precludes its removal during the washing step. Therefore, when employing this method, exact stoichiometry is critical. Triethylamine used in Cella's procedure offers a number of advantages over aniline as an HCl acceptor in this procedure. Its volatility and solubility in pentane/hexane ensure its complete removal from the silanol products during work-up. It can thus be used in a slight excess during the hydrolysis step, avoiding any possibility of excess acid at the end of the reaction. Consequently, silanols and silanediols, obtained using this modified procedure, were found to be stable to storage for months in the freezer without deterioration according to NMR data.

Experimental procedure

Dichloro(ethyl)methylsilane (2.8 g, 20 mmol) in 30 ml of ethyl ether was added dropwise with stirring to a 0°C solution consisting of 4.0 g of triethylamine (40.2 mmol, 2.01 equivalents), 0.8 g of water (43 mmol, 2.15 equivalents), 70 ml of ethyl ether and enough acetone (about 150 ml) to provide homogeneity. Addition of chlorosilane was complete in 1.0 h. Following addition the solution was allowed to stir for an additional 30 min at 0°C. The triethylamine hydrochloride was removed by vacuum filtration and the filtrate was concentrated to one tenth of its volume by rotary evaporation. At this point an excess of hexane was added to the flask and rotary evaporation continued. The solid was collected by filtration and washed with cold hexane to remove any residual triethylamine. Recrystallization from hexane - ethyl ether afforded Ethylmethylsilanediol (1.3 g, 61%) as a white solid. m.p. 74-75 ºC; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 25ºC) δ(ppm): 5.68 (s, $2OH$); 0.87 (t, J = 7.8 Hz, $3H$, CH_3); 0.36 (q, J = 7.8 Hz, $2H$, CH_2); -0.10 (s, $3H$, CH_3); ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 8.37 (CH_3); 6.83 (CH_2); -1.62 (CH_3).

III.1.b.2.2. Vibrational Spectra

The record of the IR spectra of the samples in solid phase was carried out using KBr pellets and thin films. For the preparation of the thin films, 20 μL of a solution of EMSD in acetone (0.1M) were deposited in a CsI window. Afterwards, the solvent was evaporated under anhydrous condition. IR spectrum of the solid deposition on the window was recorded in the 400-4000 cm^{-1} range using a FT-IR Jasco 4100 spectrophotometer, equipped with a Globar source and a DTGS detector. IR spectrum of the sample in KBr pellet was recorded in the 300-4000 cm^{-1} range using a FT-IR Bruker Vector 22 spectrophotometer, equipped with a Globar source, CsI optics and a DTGS detector. Both spectra were obtained with a resolution of 1 cm^{-1} and 100 scans.

The Raman spectrum of the pure sample was recorded with a Bruker RF100/S FT-Raman spectrometer, equipped with a Nd: YAG laser (excitation line 1064 nm) and a cooled Ge detector at liquid nitrogen temperature. The spectrum was recorded with a resolution of 1 cm^{-1} and 100 scans were used to improve the signal-to noise ratio.

III.1.b.3. THEORY

III.1.b.3.1. Computational Details

Ab initio and DFT calculations reported were performed using the Gaussian 03 suite of programs.[107] Geometry optimizations and frequency calculations for the different conformers of the EMSD molecule were carried out using the Becke's three-parametric hybrid exchange functional [108] combined with the Lee-Yang-Parr correlation functional [109], (B3LYP) and the second order Möller- Plesset perturbation theory [144] method (MP2), in conjunction with the 6-31G* [111], 6-311++G** [112] and aug-cc-pVTZ [114] basis sets (the last only in the case of B3LYP calculations). Geometry optimizations were tighten using the keywords opt=VTight, SCF=Tight and Int=Ultrafine (in the case of DFT calculations). These options set the threshold of the RMS force criterion to $1 \cdot 10^{-6}$ during the geometry optimization and scale the remaining criteria accordingly. Each stationary point obtained was characterized by the vibrational frequencies computation at the same level of theory.

The force fields obtained in cartesian coordinates at the B3LYP/ aug-cc-pVTZ level were transformed into a set of natural internal coordinates [93] in order to obtain a more comprehensive description of the PEDM (Potential Energy Distribution Matrix). The

force field transformation into natural valence coordinates and normal-mode analyses were performed using the MOLVIB [117,118] program. The set of natural coordinates defined for the normal modes analysis are shown in Table III.1.b.1 and Figure III.1.b.1.

Table III.1.b.1. Natural Coordinates as defined for EMSD[a]

Number	Description	
1,2	νSiO	r_1, r_2
3,4	νSiC	r_3, r_4
5,6	νOH	r_5, r_6
7	νCC	r_7
8-15	νCH	$r_8, r_9, r_{10}, r_{11}, r_{12}, r_{13}, r_{14}, r_{15}$
16,17	$\delta^s CH_3$	$6^{-1/2}\{\alpha_{1,4}+\alpha_{2,5}+\alpha_{3,6}-\beta_{1,4}-\beta_{2,5}-\beta_{3,6}\}$
18,19	$\delta^{as} CH_3$	$6^{-1/2}\{2\ \alpha_{1,4}-\alpha_{2,5}-\alpha_{3,6}\}$
20,21		$2^{-1/2}\{\alpha_{2,5}-\alpha_{3,6}\}$
22,23	ρCH_3	$6^{-1/2}\{2\ \beta_{1,4}-\beta_{2,5}-\beta_{3,6}\}$
24,25		$2^{-1/2}\{\beta_{2,5}-\beta_{3,6}\}$
26	scCH_2	$26^{-1/2}(\sigma_1-\gamma_1)$
27	sc $CCSi$	γ_1
28	ρCH_2	$0.5(\kappa_1-\kappa_2+\beta_7-\beta_8)$
29	waCH_2	$0.5(\kappa_1+\kappa_2-\beta_7-\beta_8)$
30	twCH_2	$0.5(\kappa_1-\kappa_2-\beta_7+\beta_8)$
31,32	$\delta SiOH$	μ_1, μ_2
33	scSiO_2	$26^{-1/2}\{5\eta+\rho\}$
34	sc$CSiC$	ρ
35	ρSiO_2	$0.5\{\theta_1-\theta_2+\theta_3-\theta_4\}$
36	waSiO_2	$0.5\{\theta_1+\theta_2-\theta_3-\theta_4\}$
37	twSiO_2	$0.5\{\theta_1-\theta_2-\theta_3+\theta_4\}$
38,39	τSiC	$9^{-1}\{\Delta_{1,10}+\Delta_{2,11}+\Delta_{3,12}+\Delta_{4,13}+\Delta_{5,14}+\Delta_{6,15}+\Delta_{7,16}+\Delta_{8,17}+\Delta_{9,18}\}$
40,41	τSiO	$3^{-1}\{\Phi_{1,4}+\Phi_{2,5}+\Phi_{3,6}\}$
42	τCC	$9^{-1}\{\Psi_1+\Psi_2+\Psi_3+\Psi_4+\Psi_5+\Psi_6+\Psi_7+\Psi_8+\Psi_9\}$

[a]Internal coordinates used for the definition of natural coordinates: α1,2,3,4,5,6=H10-C4-H11,H9-C4-H10,H11-C4-H9,H16-C6-H16,H14-C6-H16,H15-C6-H14;β1,2,3,4,5,6,7,8=H9-C4-Si,H9-C4-Si,H10-C4-Si,H11-C4-Si,H14-C6-C5,H15-C6-C5;H16-C6-C5,H13-C5-C6,H12-C5-C6;κ1,2=H13-C5-Si,H12-C5-Si;σ=H12-C5-H13;γ=Si-C5-C6;η=O2-Si-O3;ρ=O4-Si-C5;θ1,2,3,4=C5-Si-O2,C5-Si-O3,C4-Si-O2,C4-Si-O3;μ1,2=H7-O2-Si,H8-O3-Si;Δ1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18=H9-C4-Si-O2,H10-C4-Si-O2,H11-C4-Si-O2,H9-C4-Si-O3,H10-C4-Si-O3,H11-C4-Si-O3,H8-C4-Si-O3,H9-C4-Si-C5,H10-C4-Si-C5,H11-C4-Si-C5,H12-C5-Si-O2,H13-C5-Si-O2,H12-C5-Si-O3,H13-C5-Si-O3,H12-C5-Si-C4,H13-C5-Si-C43,C6-C5-Si-C4;C6-C5-Si-O2,C6-C5-Si-O3;Φ1,2,3,4,5,6,7,8,9=H14-C5-C6-H12,H15-C5-C6-H12,H16-C5-C6-H12,H14-C5-C6-H13,H15-C5-C6-H13,H16-C5-C6-H13,H14-C5-C6-Si,H15-C5-C6-Si,H16-C5-C6-Si; Ψ1,2,3,4,5,6=H7-O2-Si-O3,H7-O2-Si-C4,H7-O2-Si-C5,H8-O3-Si-O2,H8-O3-Si-C4,H8-O3-Si-C5.

Natural bond orbital NBO [119] calculations were accomplished using the NBO v3.1 [120] as implemented in Gaussian 03.

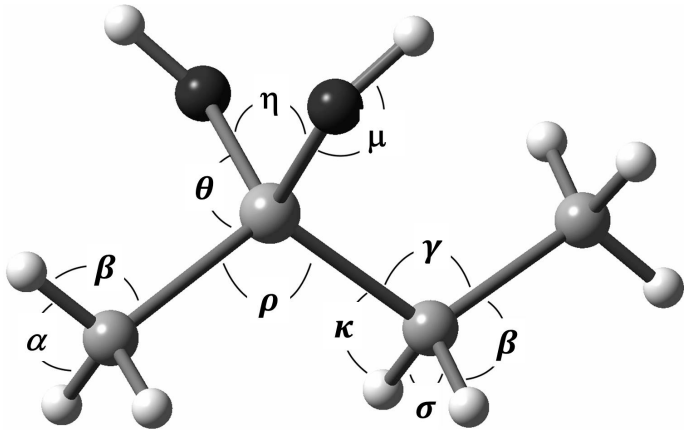


Figure III.1.b.1. Angles used in the definition of natural coordinates.

III.1.b.4. RESULTS AND DISCUSSION

III.1.b.4.1. Theoretical conformational analysis and molecular structure

To the best of our knowledge, this is the first report of the molecular structure of the title compound from either a theoretical or experimental point of view.

Searches for the conformers of EMSD were performed in two steps. Firstly, we performed a conformational analysis considering the *gauche* (g) or *anti* (a) orientation that the ethyl groups can adopt respect to the $Si-O$ bonds. [128] In such systems, the possible values of the $C-C-Si-O$ dihedral angle with respect to the remaining $Si-O$ bond are 180º (a), +60º (g+) and -60º (g-) as shown in Figure III.1.b.2. In this way, three different arrangements of the ethyl group were considered.

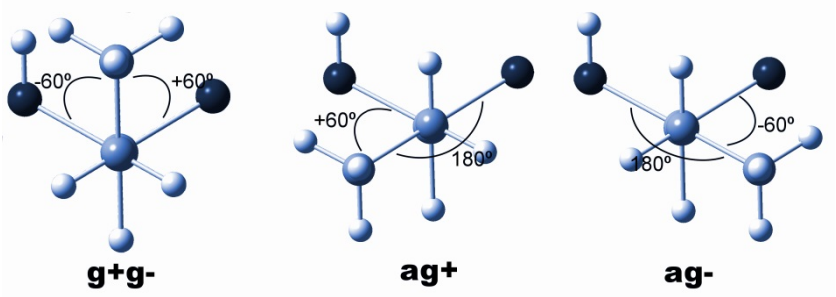


Figure III.1.b.2. Different conformations adopted by the ethyl group in a generic silanediol system.

For each of these structures, a relaxed scan of one of the $C-Si-O-H$ dihedral angles was performed at the B3LYP/ 6-31G* level, in order to evaluate the

possible relative orientations that the OH groups would adopt. As shown in Figure III.1.b.3, these scans present two minima.

The local minimum corresponds to a *gauche-trans* (*gt*) conformation of the hydroxyl groups (which $H-O-O-H$ dihedral angle is close to 80º), whereas the global minimum corresponds to a structure with the $-OH$ groups in *gauche-gauche* (*gg*) arrangement, tilted from the $OSiO$ plane by approximately 60º. These two conformations of the hydroxyls groups are essentially the same than those found for a closely related molecule previously studied, i.e. dimethylsilanediol (DMSD).

In order to determine if these structures represent real minima on the PES of the molecule, their vibrational spectra were calculated, rendering no imaginary frequencies in the case of the conformations detected in scans I and II and the global minimum in scan III.

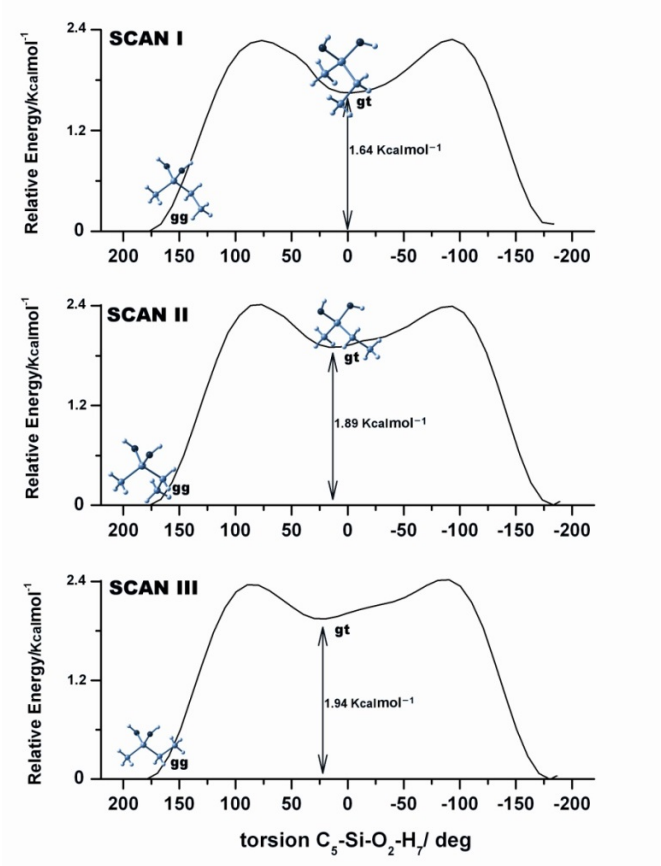


Figure III.1.b.3. Plots of the relaxed scans of the $C-Si-O-C$ dihedral angle obtained for the three possible alkyl chains arrangements in the EMSD molecule (B3LYP/6-31G*).

On the contrary, the calculation yielded one imaginary frequency for the local minimum in scan III, which corresponds to the $Si-O$ torsional deformation mode. Therefore, this structure was discounted. Summarizing, five conformers were finally identified and characterized as real minima on the PES of EMSD as shown in Figure III.1.b.4. Note that the pairs CI and CI', and CII and CII' differ on the orientation of the $-OH$ groups, keeping the same arrangement of the alkyl chains.

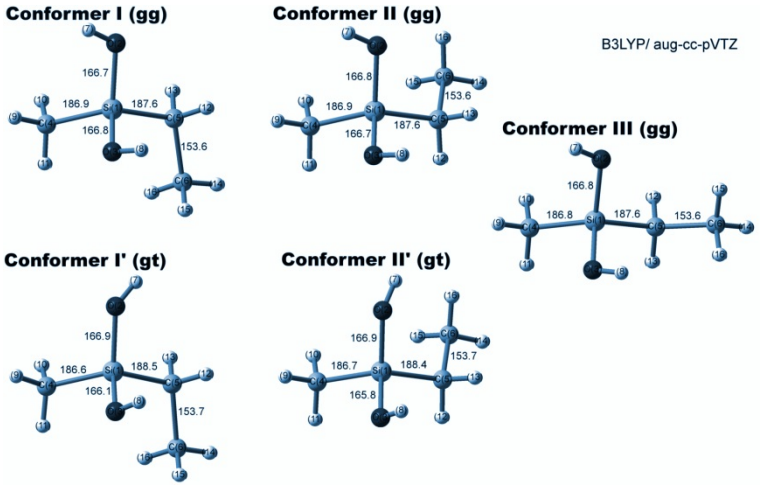


Figure III.1.b.4. Molecular structures and atom numbering for the five conformers of EMSD.

The calculated geometrical parameters of CI, CII and CIII are very similar. The more significant differences between these three conformers are found for the dihedral angles $C-C-Si-O$, which are different depending on the *gauche* (g+ or g-) or *anti* position adopted for the ethyl group respect to the $Si-O$ bonds. Thus, for CI the value of the dihedral angles $C_6-C_5-Si_1-O_2$ and $C_6-C_5-Si_1-O_3$ are 178.8º and 59.2º (B3LYP/ aug-cc-pVTZ), respectively. For CII and CIII, these dihedral angles are -59.8º and -179.5º, and 61.1º and -58.6º, respectively. On the other hand, for conformers I and I', as well as for conformers II and II', the main differences lie on the bond distances and bond angles that are affected by the $-OH$ arrangement. For instance, both $Si-O$ bond distances are almost the same in CI, CII and CIII, whereas for CI' and CII' $Si-O_2$ bond distance is sensibly higher than $Si-O_3$ bond. The same goes for the Si-C bond distances of conformers I' and II'.

These differences in bond distances and angles between conformers I and its counterpart I', as well as between conformers II and II', can be explained on the basis of the anomeric effect (negative hyperconjugation of the lone pairs of the oxygen atoms), which only take place when the $-OH$ groups are in *gauche* orientations respect to the $Si-O$ bond. Thus, the influence of the hyperconjugative effects in the calculated geometries was studied in the frame of NBO population analysis carried out for the series of conformers (B3LYP/ aug-cc-pVTZ).

In Table III.1.b.2, the electronic populations of the so-called lone pair orbitals of the oxygen atoms and the σ and σ^* orbitals of the SiO and SiC bonds are reported.

Table III.1.b.2. B3LYP/ aug-cc-pVTZ NBO electronic populations (in a.u.) of the lone pair (LP) orbitals of the oxygen atoms and the σ and σ* orbitals of the SiC and SiO bonds in EMSD.

	Electronic population (a.u)				
Orbital	**CI**	**CII**	**CIII**	**CI'**	**CII'**
σ SiO_2	1.98628	1.98645	1.98636	1.98608	1.98628
σ SiO_3	1.98643	1.98635	1.98631	1.98689	1.98672
σ SiC_4	1.97158	1.97159	1.97140	1.97180	1.97182
σ SiC_5	1.95976	1.95985	1.95951	1.96103	1.96061
LP(1) O_2	1.97015	1.97032	1.97010	1.97184	1.97020
LP(1) O_3	1.97086	1.97054	1.97026	1.97001	1.96973
LP(2) O_2	1.93640	1.93641	1.93686	1.93904	1.94201
LP(2) O_3	1.93640	1.93632	1.93665	1.93789	1.93809
σ^*SiO_2	0.07233	0.07618	0.07580	0.06665	0.07009
σ^*SiO_3	0.07621	0.07258	0.07515	0.06369	0.05524
σ^*SiC_4	0.05746	0.05719	0.05470	0.05913	0.06090
σ^*SiC_5	0.06157	0.06046	0.06222	0.07172	0.07314

As can be seen, the occupation of the antibonding orbital corresponding to SiO_2 bond is higher than in the SiO_3 bond of conformers I' and II' (both with a *gt* arrangement of the hydroxyl groups), which is consistent with the lengthening of the SiO_2 bond in these structures. Besides, the antibonding orbital σ^*SiC_4 is appreciably less occupied than the antibonding orbital σ^*SiC_5, and thus, the SiC_4 bond is shorter. Furthermore, unlike *gt* conformers the electronic populations of the bonding orbitals σSiO_2 and σSiO_3, and of the bonding orbitals σ_{SiC_4} and σ_{SiC_5} in *gg* conformers, are almost equal.

Since high populations in the antibonding orbitals lead to a lengthening of the bonds, these mentioned differences may explain the disparity in the calculated equilibrium distances for the same type of bond within one molecule. Due to the fact that the anomeric effect is favored when the hydroxyl group is in *gauche* arrangement, this electronic

transfer can take place from both $-OH$ groups in the case of *gg* conformers, and only from one of the $-OH$ groups in *gt* conformers. Table III.1.b.3 shows the magnitude of the interaction between the lone pairs of one of the oxygen atoms and the antibonding SiC and SiO bonds of each conformer of EMSD.

Table III.1.b.3. Magnitude (in kcal·mol^{-1}) of the interaction energies between the two lone pairs orbitals of the oxygen atoms and the σ and σ^* orbitals of the SiC and SiO bonds in EMSD calculated at the B3LYP/ aug-cc-pVTZ level.

	$E^{(2)}$ (kJ mol^{-1})				
interaction	**CI**	**CII**	**CIII**	**CI'**	**CII'**
LP(1) $O_2 \rightarrow \sigma^*$ SiO_3	1.05	0.91	1.24	1.72	2.79
LP(1) $O_3 \rightarrow \sigma^*$ SiO_2	1.15	1.07	1.12	2.43	2.20
LP(1) $O_2 \rightarrow \sigma^*$ SiC_4	2.43	2.46	2.15	-	-
LP(1) $O_3 \rightarrow \sigma^*$ SiC_4	2.92	2.89	2.87	2.72	2.75
LP(1) $O_2 \rightarrow \sigma^*$ SiC_5	3.06	3.04	3.06	3.43	3.24
LP(1) $O_3 \rightarrow \sigma^*$ SiC_5	2.05	2.05	2.05	0.88	1.74
LP(2) $O_2 \rightarrow \sigma^*$ SiO_3	9.58	9.76	9.05	5.92	3.50
LP(2) $O_3 \rightarrow \sigma^*$ SiO_2	9.24	9.53	9.33	5.62	5.98
LP(2) $O_2 \rightarrow \sigma^*$ SiC_4	4.66	4.44	5.16	7.34	8.20
LP(2) $O_3 \rightarrow \sigma^*$ SiC_4	-	-	-	0.79	0.66
LP(2) $O_2 \rightarrow \sigma^*$ SiC_5	-	-	-	0.56	1.76
LP(2) $O_3 \rightarrow \sigma^*$ SiC_5	4.85	4.65	4.99	7.34	7.11
Σ	41.00	40.82	40.79	38.75	39.94

As can be seen, the sum of the magnitude of all interactions between the lone pairs of both oxygen atoms and the mentioned antibonding orbitals is 1.5 kcal/mol (average) higher in *gg* conformers than in *gt* conformers. For closely related systems, as the previously studied dimethylsilanediol molecule, has been proven that lower contributions to the stabilizing anomeric effect could even justify the instability of some structures. This could be the case of the local minimum in scan III which, in fact, do not represent minimum on the PES of EMSD.

These results confirm that the *gg* conformations are strongly favored since the electronic delocalizations of the oxygen electron lone pairs are higher in such systems. Also, these results are consistent with the theoretical geometrical parameter values found for the five conformers and their predicted order of stabilities in the gas phase, discussed below.

Numerical values of calculated ΔG, ΔG^* and ΔE_0 (see footnote on Table III.1.b.3 for definition) obtained with the different theoretical methods are summarized in Table III.1.b.4.

Table III.1.b.4. Relative Gibbs free energies (ΔG and ΔG^*)[1] and ΔE_0[2] energies of the five conformers of EMSD calculated with the B3LYP and MP2 methods and the different basis sets employed. Energy values in kcal·mol^{-1}.

		ΔG (kcal mol^{-1})			ΔG^* (kcal mol^{-1})			ΔE_0 (kcal mol^{-1})		
		6-31+G*	6-311++G**	aug-cc-pVTZ	6-31+G*	6-311++G**	aug-cc-pVTZ	6-31+G*	6-311++G**	aug-cc-pVTZ
B3LYP	CI	0.70	0.67	0.38	0.20	0.11	0.11	0.18	0.12	0.09
	CII	0.66	0.40	0.17	0.09	0.06	0.03	0.10	0.06	0.02
	CIII	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	CI'	3.52	3.56	1.13	1.96	1.63	1.40	1.35	1.14	0.89
	CII'	2.65	3.60	0.60	2.09	1.80	1.55	1.41	1.24	1.05
MP2	CI	0.58	0.75		0.02	0.07		0.13	0.12	
	CII	0.19	0.10		0.00	0.02		0.00	0.00	
	CIII	0.00	0.00		0.31	0.00		0.00	0.00	-
	CI'	3.72	4.47		2.37	1.53		1.44	1.20	
	CII'	3.72	4.63		2.06	1.80		1.44	1.37	

[1] ΔG^* stands for the Gibbs free energy values obtained when the entropic corrections to the low frequencies modes of vibrations are subtracted from the Gibbs free energies calculated. [2] $E_0 = E_e + ZPE$.

As can be seen, the energy difference between the five conformers decrease with the increase of the basis set size, as shown in Figure III.1.b.5.

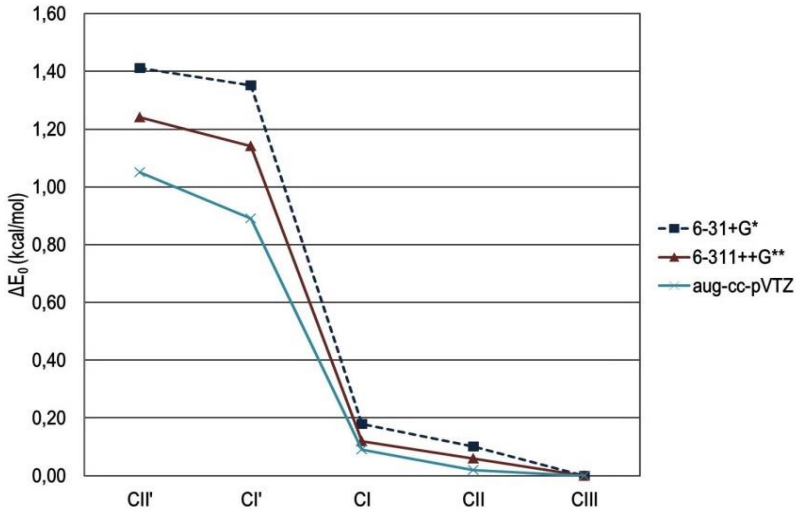


Figure III.1.b.5. Effect of increasing the basis set size on the calculated values of ΔE_0 at the B3LYP level of theory.

Their relative populations in the gas phase (at room temperature) were calculated theoretically (B3LYP/ aug-cc-pVTZ) from the ΔE_0 values, using the Boltzmann distribution equation. Conformers CI' and CII' (*gt* arrangement of hydroxyl groups) are estimated to be

present in lower proportion than *gg* conformers, being their theoretical gas phase population 16.2% and 15.2%, respectively. Conformer III is estimated to have the higher theoretical population in gas-phase (23.2% B3LYP/aug-cc-pVTZ). Conformers CI and CII are calculated to represent the 22.4% and 23.0%, respectively, of the total sample composition.

III.1.b.4.2. Vibrational Study

The IR spectra of the solid phase (KBr pellet and thin film) and the Raman spectrum of the pure solid EMSD are shown in Figure III.1.b.6. The observed vibrational bands and their relative intensities are listed in Table III.1.b.5 along with their proposed assignments to the normal modes of the three main conformers of EMSD.

For the sake of clarity, throughout this discussion, and unless otherwise stated, we will refer to the experimental bands observed in the IR spectra of the KBr pellet.

Region between 3300 cm^{-1} and 1200 cm^{-1}

The vibrational assignment of this spectral region has been carried out using CI, CII and CIII conformers as a reference, since their population amounts to 68.6% (B3LYP/ aug-cc-pVTZ) of the sample composition in gas phase.

Nevertheless, for the five conformers into study, the theoretical values of the normal modes falling in the 3200-1200 cm^{-1} region are very close and, in all cases, reasonably reproduce the experimental profile, considering the expected theoretical/experimental deviations derived from the use of the harmonic approximation in the theoretical methods.

Starting from the higher wavenumbers region, IR spectra of EMSD of both KBr pellet and thin film show a very strong and broad band centered at 3200 cm^{-1} which can be attributed to the OH stretching mode of the hydrogen-bond network.

Between 2960 and 2880 cm^{-1}, we observe five intense bands in the IR spectrum of the sample, corresponding to the symmetric and asymmetric stretching modes of $C-H$ bonds of methyl and methylene groups, as reported in Table III.1.b.5.

The bands observed between 1470 and 1270 cm^{-1} have been assigned to the asymmetric deformations of the methyl groups, methylene scissoring and $-CH_3$ symmetric deformations, according to their respective theoretical values (see Table III.1.b.5).

Finally, the vibrational bands centered at 1258 and 1242 cm^{-1} have been attributed to methylene wagging and twisting of the ethyl group, respectively, also in agreement with their calculated values (Table III.1.b.5).

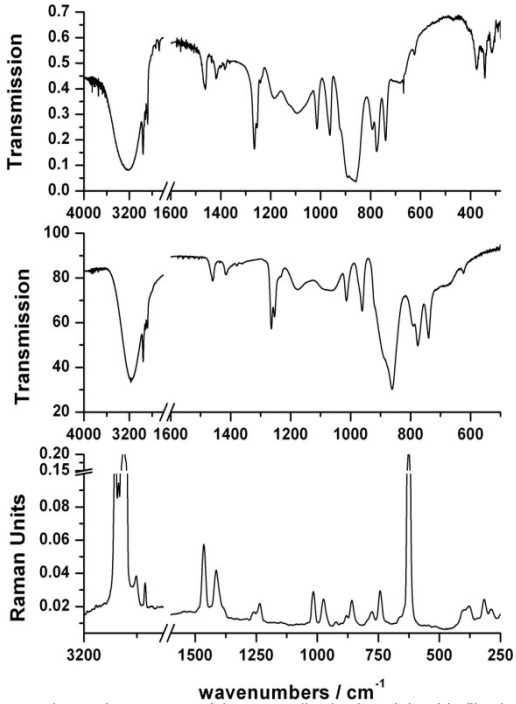


Figure III.1.b.6. Experimental IR spectra of the KBr pellet (top) and the thin film (middle) and the Raman spectrum of the solid phase (bottom) for EMSD.

Region below 1200 cm-1

Although in this region the above mentioned experimental-theoretical deviations are slighter (due to the minor anharmonic character of the normal modes appearing in this region), the spectral profile of the sample is very complex due to the blueshifting of some characteristic vibrational modes of the silanediol group in the hydrogen bonded network.

IR spectrum of the sample show a medium intensity band centered at 1185 with a shoulder at 1060 cm^{-1}, attributable to the symmetric and asymmetric $-Si-O-H$ deformation mode of hydrogen-bonded oligomers of EMSD of different size. This supposition is supported by previous works dealing with the study of the vibrational spectra of cyclic oligomers of the silanol molecule. [139,102]

The bands appearing between 1020 and 930 cm^{-1} have been assigned to the $C-C$ stretching mode, $Si-CH_3$ rocking and methylene twisting, according to their theoretical values (Table III.1.b.5).

Table III.1.b.5. Experimentally observed bands and theoretical frequencies (in cm^{-1}) at the B3LYP/ aug-cc-pVTZ level for the three main conformers of the EMSD molecule along with the proposed assignments and the main terms of the PED for each mode. The bands that prove the presence of more than one conformer are shown in bold.

Experiment			Theory			
IR		Raman	B3LYP/ aug-cc-pVTZ			Assignment[a]
KBr pellet	Thin film	Solid	CI	CII	CIII	
			3873	3874	3874	νOH
			3871	3872	3872	
3200s.br	3194 s.br					νOH network
2961s	2961s	2964s	3102	3103	3101	ν^{as} C-CH_3
			3095	3095	3095	
2940s	2941sh	2940s	3086	3092	3090	ν^{as} Si-CH_3
			3073	3074	3070	
2917 s	2917 s	2915sh	3042	3040	3044	$\nu^{as}CH_2$
2893w	2891m	2899s	3030	3030	3029	ν^{s} Si-CH_3
2878 w	2879 s	2881 s	3023	3024	3020	ν^{s} C-CH_3
			3012	3008	3013	$\nu^{s}CH_2$
		2807 w				Overtone (2x1415)
2740vw	2738w	2739w				Overtone (2x 1383)
2677vw						Combination (1417+1265)
2491vw						Overtone (2x1258)
1466sh			1508	1508	1510	$\delta^{as}CCH_3$
1462m	1460m	1464w	1504	1505	1504	$\delta^{as}CCH_3$
1417w	1419sh		1464	1464	1463	$\delta^{as}SiCH_3$
1415w	1416m	1415w.br	1461	1461	1460	$\delta^{as}SiCH_3$
1383w	1379m	1380vw	1454	1452	1453	$scCH_2$
1364vw	1364m		1418	1416	1414	$\delta^{s}CCH_3$
1265m	1264s	1265vw	1297	1297	1297	$\delta^{s}SiCH_3$
1258m	1254s	1255vw	1278	1280	1281	$waCH_2$ (ρCH_3)
1242sh	1241vw	1246w	1262	1268	1269	tw H_2 + ρCH_2
1185m	1180m.br					Oligomers[d]
	1060 sh					Oligomers[d]
1014m	1013s	1016 w	1030	1030	1029	$\nu CC+\rho SiCH_3$
970sh	969sh	976 w	984	988	986	$\rho SiCH_3$ +$twCH_2$
963m			981	980	981	$\nu CC+\rho SiCH_3$+$waCH_2$
			904	904	901	δSiOH + νSiO
922sh	922sh	926vw				νSiO blueshifted
892vs	886sh	881vw	885	883	885	νSiO
861vs	861s.br	859w	876	876	877	δSiOH + νSiO
793m	792s		803	804	802	δSiOH + νSiO
776m	776s	778w	774	778	779	ρCCH_3 (δSiOH)
			770	769	766	ρCCH_3+ νSiO+δSiOH
741m	740s	743w	724	723	704	νSiC ($\rho SiCH_3$)
690w.br			672	674	692	ρCH_2
624w	624w	626vs	607	609	612	νSiC
405 vw		**405 sh**	**384**		**386**	$waSiC_2$ + scCCSi
375w		**380vw**		**368**	**363**	scOSiO+scCCSi
345w		**350vw**	**332**	**345**		τSiO+scCCSi +ρSiC_2
315w		**317vw**	**309**	**309**		$waSiC_2$ + τCC
282w		**288vw**	278	274	284	ρSiC_2+ τSiO+scCSiC
					276	
		240vw	240	239	235	$twSiC_2$ + τSiO+ρSiC_2
			236	231	231	
			213	215	216	$twSiC_2$ + scOSiO
		178vw	126	171	179	τCC+$twSiC_2$+scCSiC
		140 vw	142	142	137	τSiC
			135	133	132	scCSiC + scCCSi
			62	62	60	τSiC

[a]Abbreviations: vs= very strong. s= strong. m=medium. w=weak. vw=very weak. sh= shoulder. br= broad. [b]Only shown contributions higher than 15%. [c]Symbols used: ν= stretching. δ= deformation. ρ= rocking. τ= torsion. sc= scissoring. tw= twisting. wa= wagging. Superscripts "s" and "as" denote symmetric and asymmetric motions. [d]See text for explanation.

The stretching mode of the $Si-O$ bond appears as a strong band centered at 892 cm^{-1}. As was stated by previous authors [102], the slight strengthening of the $Si-O$ bond due to the formation of hydrogen bonds, produces an increase of *ca*. 20-40 cm^{-1} in the wavenumber of the $Si-O$ stretching normal mode. Thus, the observed band centered at 922 cm^{-1} in the IR spectra has been assigned to the blueshifting of the $Si-O$ stretching normal mode. This assignment is also consistent with the previously obtained results for DMSD. The two intense bands at 861 and 793 cm^{-1} have been attributed to the asymmetric and symmetric deformation modes of the $-SiOH$ group, in agreement with theoretical calculations (Table III.1.b.5).

Finally, the bands appearing in the spectral region between 800 and 600 cm^{-1} have been assigned to the methyl and methylene rockings, and to the $Si-C$ stretching mode, according to their theoretical values that are reported in Table III.1.b.5.

Low frequency region

The experimental bands appearing below 600 cm^{-1} have been assigned to the skeletal vibrational modes of the molecule, according to their calculated values (Table III.1.b.5). Remarkably, the assignment of these vibrational bands allowed detecting the presence of more than one molecular conformation in the samples.

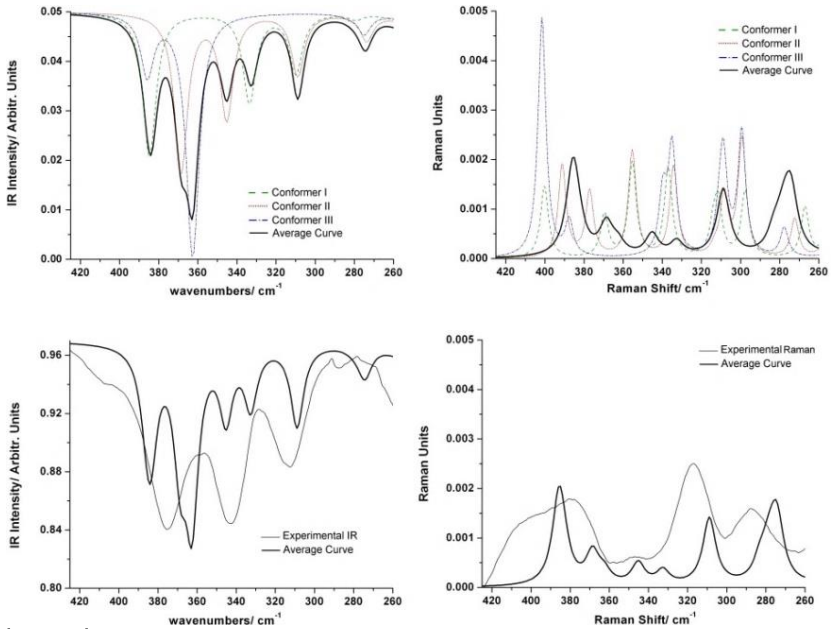


Figure III.1.b.7. Theoretical IR and Raman spectra obtained averaging the weighted contributions of the three main conformers of EMSD compared with the theoretical spectral profile of CI, CII and CIII (above) and with the experimental IR and Raman spectra (below) in the 420 – 260 cm^{-1} region.

The theoretical IR and Raman spectra obtained averaging the weighted contributions of the three main conformers of EMSD (according to their relative populations in gas phase) is compared with the spectral profile of CI, CII and CIII in the 420 – 260 cm^{-1} region (above) and with the experimental IR and Raman spectra in the same region (below) in Figure III.1.b.7.

As can be seen, the bands appearing at 345 and 315 cm^{-1} in the IR and Raman spectra of the sample cannot be assigned to the main conformer (CIII), and can only be justified assuming the presence of CI and/or CII (see also Table III.1.b.5). This fact evidence the conformational mixture in the samples.

III.1.b.5. CONCLUSIONS

1. EMSD has been synthesized for first time, using the procedure reported by *Cella* e*t al*., with 61% yield. The first records of the IR and Raman spectra of the molecule are also reported.
2. A thorough conformational analysis confirmed that five different molecular conformations are minima on the PES of EMSD, differing in the *anti* or *gauche* (*g*+ or *g*-) orientation of the ethyl group and in the *gg* or *gt* arrangement of the – OH groups.
3. The predicted order of stabilities and Boltzmann populations in gas phase (i.e. CIII > CII > CI > CII' > CI' at B3LYP/aug-cc-pVTZ level) are explained in terms of the stabilization of the different molecular conformations due to the anomeric effect, theoretically analyzed by NBO calculations.
4. Finally, a complete vibrational assignment, accomplished with the support of B3LYP/ aug-cc-pVTZ calculations, has evidenced the occurrence of the conformational mixture in the samples.

SECCIÓN c

ESTUDIO DE LA ESTRUCTURA MOLECULAR Y DEL ESPECTRO VIBRACIONAL DE DIETILSILANODIOL (DESD)

Molecular Structure and Vibrational Spectra Analysis of Diethylsilanediol by IR and Raman spectroscopies and DFT calculations

M. P. G. Rodríguez Ortega, M. Montejo, A. Marchal Ingraín, F. Márquez, J. J. López González

Journal of Sol-Gel Science and Technology 2012, 64, 54-66.

ABSTRACT

A thorough theoretical analysis (DFT/ B3LYP) of the potential energy surface (PES) of diethylsilanediol (DESD) allowed finding ten stable conformations of the molecule, differing on the relative arrangement of both ethyl and hydroxyl groups. The Boltzmann's population analysis allowed establishing their stability order that was justified in terms of the anomeric effect analyzed by means of the Natural Bond Orbitals (NBO) methodology. Besides, DESD was synthesized and characterized using FT-IR and Raman spectroscopies data, firstly reported in this work, combined with DFT calculations (B3LYP/ aug-ccpVTZ). Finally some of the main structural and vibrational features of this and other closely related alkylsilanediols, i. e. DMSD and EMSD, have been put together in order to establish some trends that can allow a better understanding of the chemistry of these compounds.

Keywords

Diethylsilanediol, IR, Raman, Structure, Vibrational spectra.

III.1.c.1. INTRODUCTION

Organosilicon compounds are a wide family with a large variety of applications in the chemical industry. Specifically, silanediols are important intermediates in sol-gel processes [1], aimed to obtain different oxidic materials (SiO_2 based) with tailored properties, such as ceramics, fibers, films, etc. Moreover, some related compounds containing the *gem*-diol group (silicon bioisosteres), have recently proven a biological role as inhibitors of aspartyl and metalloproteases [9,16]. However, the number of works dealing with the structural characterization of small *gem*-diol systems (such as the title compound) is scarce, partly due to their chemical instability revealed by their accused tendency to policondensation (which decreases with the increasing size of the alkyl side chains) giving the corresponding siloxanes.

Few works can be found in the literature concerning the study of diethylsilanediol (DESD). The first one dates from 1946 [145] where George *et al.* describe the synthesis of DESD *via* the hydrolysis of dichloro(diethyl)silane. The crystal structure of the DESD molecule was studied some years later (in 1953) by Kakudo *et al.* [146] The same year George *et al*. reported, for a second time, the synthesis of DESD using several hydrolysis methods. [147] The crystal structure was once again evaluated by X-ray diffraction by Tomlins *et al.* in 1985. [121]

Although, as mentioned above, the synthesis and structural characterization (X-ray) of DESD was accomplished before, the vibrational spectra of the species (which can be of interest for the monitoring of the sol-gel reactions where it takes part) has not been studied, neither theoretically nor experimentally. Thus, our principal target has been to achieve a better description of the structural and spectroscopic properties of the silanediol group in a relatively simple chemical environment (a relatively small alkyl *gem*-diol). DFT calculations have allowed a complete structural and conformational analysis of the title compound (ten molecular conformations represent minima in the PES of the molecule). The subsequent study of the electronic structure of all the conformers, by means of NBO population analysis, has provided a better insight on their stability order and molecular features on the basis of the anomeric effect. Besides, with the support of quantum chemical calculations, the firstly recorded IR and Raman spectra of the species have been thoroughly analyzed and completely assigned. Finally, the most interesting features of the molecular structure and vibrational spectra of the species and two other structurally related

silanediols, i.e. dimethylsilanediol (DMSD), and ethylmethylsilanediol (EMSD), are jointly reported in order to perform a comparative analysis.

III.1.c.2. EXPERIMENTAL DETAILS

III.1.c.2.1. Synthesis

DESD was prepared in 74% yield from commercial dichloro(diethyl)silane using the procedure reported by *Cella et al.* [106]. This is a modified procedure of the previously reported Takiguchi's procedure [143] which allows the obtaining of silanediol more stable to storage for months in freezer without deterioration than using Takiguchi's. This aspect is noteworthy due to the high propensity of the silanediols to undergo self-condensation depending on the synthetical conditions. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 25ºC) δ(ppm): 5.63 (s, $2H$, OH); 0.87 (t, *J*=7.9Hz, $6H$, $2CH_3$); 0.37 (q, *J*= 8.0Hz, $4H$, $2CH_2$); ^{13}C NMR (100MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 6.76 ($2CH_3$); 6.54 ($2CH_2$).

III.1.c.2.2. Vibrational Spectra

IR spectra of the samples in solid phase were recorded in two different ways, i.e. using KBr pellets and thin films. For the preparation of the thin film, 20 μL of a solution of diethylsilanediol in acetone (0.05M) were deposited in a CsI disk. Afterwards, the solvent was evaporated under anhydrous conditions. IR spectra of the thin film were recorded in the 400-4000 cm^{-1} range using a FT-IR Jasco 4100 spectrophotometer, equipped with a Globar source and DTGS detector. IR spectra of the sample in KBr pellet was recorded in 300-4000 cm^{-1} range using a FT-IR Bruker Vector 22 spectrophotometer, equipped with a Globar source and a DTGS detector. Both spectra were obtained with a resolution of 1cm^{-1} and after 100 scans.

The Raman spectra of the pure solid were recorded with a Bruker RF100/S FT-Raman spectrometer, equipped with a Nd:YAG laser (excitation line 1064 nm) and a cooled Ge detector at liquid nitrogen temperature. The spectra were obtained with a resolution of 1 cm^{-1} and 100 scans.

III.1.c.3. THEORY

III.1.c.3.1. Computational Details

DFT calculations were performed using the Gaussian 03 suite of programs [107]. Geometry optimizations and frequency calculations for the different conformers of DESD were carried out using the Becke's three-parametric hybrid exchange functional [108] combined with the Lee-Yang-Parr correlation functional (B3LYP) [109] in conjunction with the 6-31G* [111], 6-311++G** [112], and aug-cc-pVTZ [114] basis sets. Geometry optimizations convergence criteria were tighten using the keywords opt=VTight, SCF=Tight and Int=Ultrafine, which minimize the threshold of the RMS value during the optimization process. The theoretical vibrational spectra of each stationary point obtained were calculated at the same level of theory in order to characterize them as real minima on the PES of the molecule.

The force fields obtained in Cartesian coordinates at the B3LYP/ aug-cc-pVTZ level were transformed into a set of natural internal coordinates [93] in order to obtain a more comprehensive description of the PEDM (Potential Energy Distribution Matrix). The force field transformation into natural valence coordinates and normal-mode analyses were performed using the MOLVIB [117-118] program. The set of natural coordinates defined for the normal modes analysis are shown in Table III.1.c.1 and Figure III.1.c.1.

Table III.1.c.1. Natural Coordinates as defined for DESD[a]

Number	Description	Definition
1,2	νSiO	r_1, r_2
3,4	νSiC	r_3, r_4
5,6	νOH	r_5, r_6
7,8	νCC	r_7, r_8
9-18	νCH	$r_9, r_{10}, r_{11}, r_{12}, r_{13}, r_{14}, r_{15}, r_{16}, r_{17}, r_{18}$
19,20	$\delta^s CH_3$	$6^{-1/2}\{\alpha_{1,4}+\alpha_{2,5}+\alpha_{3,6}-\beta_{1,4}-\beta_{2,5}-\beta_{3,6}\}$
21,22	$\delta^{as} CH_3$	$6^{-1/2}\{2\,\alpha_{1,4}-\alpha_{2,5}-\alpha_{3,6}\}$
23,24		$2^{-1/2}\{\alpha_{2,5}-\alpha_{3,6}\}$
25,26	ρCH_3	$6^{-1/2}\{2\,\beta_{1,4}-\beta_{2,5}-\beta_{3,6}\}$
27,28		$2^{-1/2}\{\beta_{2,5}-\beta_{3,6}\}$
29,30	scCH_2	$26^{-1/2}(\sigma_1-\gamma_1)$
31,32	sc $CCSi$	γ_1
33,34	ρCH_2	$0.5(\beta_{7,9}-\beta_{8,10}+\kappa_{1,3}-\kappa_{2,4})$
35,36	waCH_2	$0.5(\beta_{7,9}+\beta_{8,10}-\kappa_{1,3}-\kappa_{2,4})$
37,38	twCH_2	$0.5(\beta_{7,9}-\beta_{8,10}-\kappa_{1,3}+\kappa_{2,4})$
39,40	$\delta SiOH$	μ_1, μ_2
41	scSiO_2	$26^{-1/2}\{5\eta+\rho\}$

Table III.1.c.1. Natural Coordinates as defined for DESD. (Continuation)

42	sc$CSiC$	ρ
43	ρSiO_2	0.5{θ1-θ2+θ3-θ4}
44	waSiO_2	0.5{θ1+θ2-θ3-θ4}
45	twSiO_2	0.5{θ1-θ2-θ3+θ4}
46,47	τSiC	$9^{-1}\{\Delta_{1,10}+\Delta_{2,11}+\Delta_{3,12}+\Delta_{4,13}+\Delta_{5,14}+\Delta_{6,15}+\Delta_{7,16}+\Delta_{8,17}+\Delta_{9,18}\}$
48,49	τSiO	$3^{-1}\{\Phi_{1,4}+\Phi_{2,5}+\Phi_{3,6}\}$
50,51	τCC	$9^{-1}\{\Psi_{1,10}+\Psi_{2,11}+\Psi_{3,12}+\Psi_{4,13}+\Psi_{5,14}+\Psi_{6,15}+\Psi_{7,16}+\Psi_{8,17}+\Psi_{9,18}\}$

[a]Internal coordinates used for the definition of natural coordinates: α1,2,3,4,5,6=H13-C6-H14,H12-C6-H13,H14-C6-H12,H18-C7-H19,H17-C7-H18,,H19-C7-H17;β1,2,3,4,5,6,7,8,9,10=H12-C6-C4,H14-C6-C4,H13-C6-C4,H17-C7-C5,H19-C7-C5,H18-C7-C5,C6-C4-H11,C6-C4-H10,C7-C5-H16,C7-C5-H15;κ1,2,3,4=Si-C4-H11,Si-C4-H10,Si-C5-H16,Si-C5-H15;σ1,2=H10-C4-H11,H15-C5-H16;γ1,2=C4-C6-Si,C7-C5-Si;μ1,2=H8-O2-Si,H9-O3-Si;θ1,2,3,4=O2-Si-C4,O3-Si-C4,O2-Si-C5,O3-Si-C5;ρ=C4-Si-C5;η=O2-Si-O3; Δ=H10-C4-Si-O2,H11-C4-Si-O2,H10-C4-Si-O3,H11-C4-Si-O3,H10-C4-Si-C5,H11-C4-Si-C5,C6-C4-Si-C5,C6-C4-Si-O2,C6-C4-Si-O3,H15,C5-Si-O2,H16-C5-Si-O2,H16-C5-Si-O2,H15-C5-Si-O3,H16-C5-Si-O3,H15-C5-Si-O3,H16-C5-Si-O3,H15-C5-Si-C4,H16-C5-Si-C4,C7-C5-Si-C4,C7-C5-Si-C4,C7-C5-Si-O3;Φ1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18=H10-C4-C6-H12,H10-C4-C6-H13,H10-C4-C6-H14,,H11-C4-C6-H12,H11-C4-C6-H13,H11-C4-C6-H14,H12,C6-C4-Si,H13-C5-C4-Si,H14-C6-C4-Si,H15-C5-C7-H17,H15-C5-C7-H18,H15-C5-C7-H19,H16-C5-C7-H17,H16-C5-C7-H18,H16-C5-C7-H19,H17-C7-C5-Si,H18-C7-C5-Si,H19-C7-C5-Si;Φ1,2,3,4,5,6=H8-O2-Si-O3,H8-O2-Si-C4,H8-O2-Si-C5,H9-O3-Si-O2,H9-O3-Si-C4,H9-O3-Si-C5

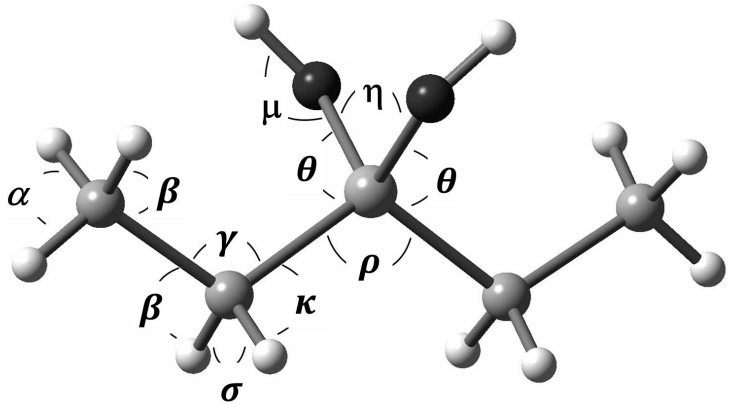


Figure III.1.c.1. Angles used in the definition of natural coordinates.

Natural bond orbital NBO [119] calculations were accomplished using the NBO v3.1 [120] as implemented in Gaussian 03.

III.1.c.3.4. RESULTS AND DISCUSSION

III.1.c.3.1. Theoretical conformational Analysis and molecular structure

Conformational search of DESD was carried out considering the most stable orientation of both ethyl groups in the molecule according to their possible arrangements (i.e. *gauche* (*g*+ or *g*-) and *anti* (*a*)) respect to the $Si-O$ bonds, where the $C-C-$

$Si - O$ dihedral angle can adopt values of *ca.* +60º, -60º and 180º, respectively. Eclipsed conformation of ethyl groups were discounted since they have much higher energy.

The relative orientation of the hydroxyl groups was also evaluated performing a relaxed scan (B3LYP/ 6-31+G*) of the $C - Si - O - H$ dihedral angle for each possible arrangement of the ethyl groups. As was previously found for the related systems dimethylsilanediol (DMSD) [148] and ethylmethylsilanediol (EMSD) [149], two different orientations of the $-OH$ groups have been observed in DESD. The most stable refers to a *gauche-gauche* (*gg*) conformation where the OH groups are slanted from the $OSiO$ plane by about 60º. The other one, which is (on average) 1.75 kcal/mol higher in energy than the first one, correspond to a *gauche-trans* (*gt*) arrangement of the hydroxyl groups being the dihedral angle $H - O - O - H$ approximately 80º. Remarkably, this (*gt*) arrangement of the $Si(OH)_2$ resembles that obtained from the X-Ray analysis of the crystalline structure of DESD. [121] Figure III.1.c.2 shows a schematic representation of the so-called (*gg*) and (*gt*) arrangement of hydroxyl groups in this sort of compounds.

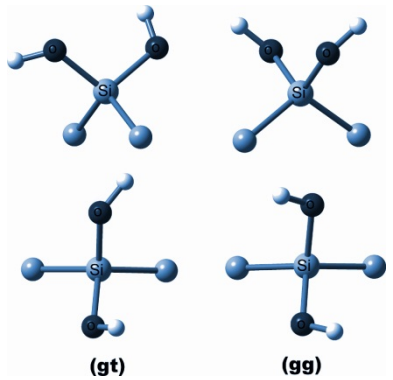


Figure III.1.c.2. Schematic representation of the so-called (*gt*) and (*gg*) arrangement of hydroxyls groups in *gem*-silanediol compounds.

All of these structures were characterized by means of the computation of their vibrational spectra at the above mentioned level of theory. Consequently, ten different molecular conformations were found to be real minima on the PES of DESD (no imaginary vibrational frequencies were calculated for them). Molecular structures, atom numbering and the main geometrical parameters obtained theoretically at the B3LYP/ aug-cc-pVTZ level for the whole set of conformers of DESD are shown in Figure III.1.c.3.

The theoretical values of the main geometrical parameters calculated (B3LYP/ aug-cc-pVTZ) for the set of conformers of DESD, along with those obtained at the same

level of theory for conformers of DMSD and EMSD are shown in Table III.1.c.2. As can be seen, geometries of all the (*gg*) conformers are rather similar. In general, $Si-O$ bond lengths are *ca*. 166.8 pm and the $OSiO$ angles are approximately 110.7º (on average). In contrast, for (*gt*) conformers one of the $Si-O$ bonds distances (denoted as SiO_2 in Table III.1.c.2) is calculated *ca*. 1pm longer than the other (called SiO_3). Moreover, for this second set of conformers the $OSiO$ angles are fairly smaller in comparison to their counterparts (*gg*).

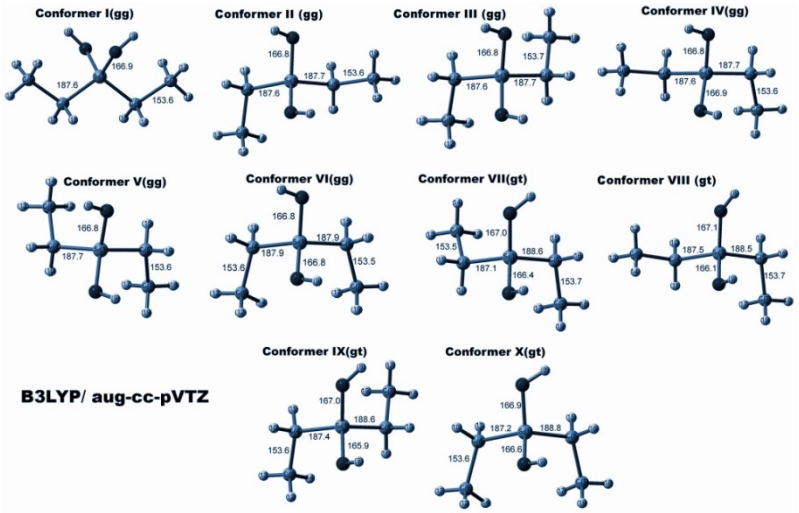


Figure III.1.c.3. Molecular structure, atom numbering and point-group symmetries for the ten conformers of diethylsilanediol, DESD.

Table III.1.c.2. Main geometrical parameters calculated theoretically (B3LYP/ aug-cc-pVTZ) for conformers of DMSD, EMSD and DESD.[a]

Conformers with (*gg*) arrangement of hydroxyls groups																
	DMSD						EMSD						DESD				
	SiO_2	SiO_3	∠OSiO	SiC_4	SiC_5		SiO_2	SiO_3	∠OSiO	SiC_4	SiC_5		SiO_2	SiO_3	∠OSiO	SiC_4	SiC_5
CII	166.7		110.8		186.8	**CI**	166.7	166.8	110.8	186.9	187.6	**CI**	166.9		110.2	187.6	
						CII	166.8	166.7	110.9	186.9	187.6	**CII**	166.8	166.9	110.6	187.6	187.7
						CII	166.9	166.8	110.5	186.8	187.6	**CIII**	166.8		111.0	187.7	
												CIV	166.8	166.9	110.5	187.7	187.6
												CV	166.8		110.8	187.7	
												CVI	166.8	166.9	111.0	187.9	187.9
Avg.	166.7		110.8		186.8	**Avg.**	166.8		110.7	186.9	186.7	**Avg.**	166.9		110.7	187.6	187.7
												Exp.[c]	163.8	163.6	109.8	184.7	185.2
Conformers with (*gt*) arrangement of hydroxyls groups																	
CI	166.9	165.9	106.8	186.5	187.7	**CI'**	166.9	166.1	106.8	186.6	188.5	**CVII**	167.0	166.4	109.3	187.1	188.6
						CII'	167.0	165.8	106.0	186.7	188.4	**CVIII**	167.1	166.1	106.1	187.5	188.5
												CIX	167.0	166.0	106.3	187.4	188.6
												CX	166.9	166.6	110.6	187.2	188.8
Avg.	166.9	165.9	106.8	186.5	187.7	**Avg.**	166.9	165.9	106.4	186.6	188.4	**Avg.**	167.0	166.2	108.1	187.3	188.6

[a]Bond distances in pm. Bond angles in degrees. [b]Average of the calculated values for conformers with *gg* arrangement of hydroxyls groups. [c]Experimental data taken from ref. 121. [d]Average of the calculated values for conformers with *gt* arrangement of hydroxyls groups .

The differences observed between calculated bond distances and the experimental values can be explained considering: (i) packing effects in the solid state structure, resulting on the shortening of the experimental bond distances comparing with those computed, (ii) the intrinsic characteristics of X-Ray diffraction technique: X-Rays interact primarily with electron clouds surrounding nuclei (bond distances are distances between electron clouds) whereas computed bond distances are internuclear equilibrium distances.

Thus, the (*gt*) arrangement of the hydroxyls groups induces important changes in the molecular structures. For instance, focusing on DESD conformers, in conformer IV both $Si-O$ and both $Si-C$ bond distances are almost the same, but for structurally related conformer VIII $Si-O_2$ bond length is sensibly larger than $Si-O_3$ bond distance and $Si-C_5$ is larger than $Si-C_4$. This fact was also observed in DMSD and EMSD as reported in Table III.1.c.2, where the averaged $Si-O$ and $Si-C$ bond distances of (*gg*) and (*gt*) conformers of DMSD, EMSD and DESD are collected.

These mentioned disparities in the geometrical parameters were understood to be a consequence of the electronic delocalization derived from the anomeric effect. NBO analysis was carried out over the series of conformers in order to evaluate it.

In the NBO scheme, the electronic wavefunction is interpreted as a set of occupied Lewis-type bielectronic orbitals, paired with a set of formally unoccupied non-Lewis type orbitals.

The electronic interactions within these orbitals, the deviations from the Lewis electronic structure (for instance, hyperconjugative interactions such as the anomeric effect) and delocalization effects can be interpreted as charge transfers between the filled Lewis orbitals (donors) and the theoretically empty non-Lewis orbitals (acceptors). The magnitude of these delocalization effects can be determined from the analysis of the off-diagonal elements in the Fock matrix in the NBO basis taking account of all possible donor-acceptor interactions, and then calculating the strength of them all by second-order perturbation theory.

As was stated previously for other alkylsilanediols [148-149], the stabilizing anomeric effect in these molecules is favored when OH groups are oriented in *gauche* arrangement. Considering a structural motif like $\alpha-\beta-\gamma-\delta$, where α is an electronegative atom and δ has at least one lone electron pair, the generalized anomeric effect is explained as an electron donation from δ to the σ^* antibonding orbital of the

$\beta - \gamma$ bond, causing the shortening of the $\gamma - \delta$ bond length and the elongation of the adjacent $\beta - \gamma$ bond.

Table III.1.c.3 shows the NBO electronic populations in the lone pair (LP) orbitals of the oxygen atoms and in the bonding (σ) and antibonding (σ^*) orbitals of the $Si - O$ and $Si - C$ bonds. According with the NBO theory, increasing populations of the σ^* orbitals are related with the lengthening of the bond distances. Hence, the differences in the electronic populations in the antibonding orbitals ${\sigma^*}_{Si-O_2}$ and ${\sigma^*}_{Si-O_3}$, and ${\sigma^*}_{\mathrm{Si-C_4}}$ and ${\sigma^*}_{Si-C_5}$, reported in Table III.1.c.3, can explain the occurrence of two different SiO and SiC bond lengths in the so-called (*gt*) conformers, i.e. VII, VIII, IX and X (Table III.1.c.1), contrasting the remaining conformers, (*gg*).

Table III.1.c.3. B3LYP/ aug-cc-pVTZ NBO electronic populations (in a.u.) of the lone pair (LP) orbitals of the oxygen atoms and the σ and σ* orbitals of the SiO and SiC bonds in DESD.

	Electronic population (a.u)									
Orbital	**CI**	**CII**	**CIII**	**CIV**	**CV**	**CVI**	**CVII**	**CVIII**	**CIX**	**CX**
σ SiO_2	1.98457	1.98576	1.98582	1.98562	1.98461	1.98574	1.98554	1.98550	1.98566	1.98551
σ SiO_3	1.98457	1.98576	1.98582	1.98577	1.98468	1.98600	1.98610	1.98618	1.98620	1.98623
σ SiC_4	1.95766	1.95862	1.95857	1.95820	1.95776	1.95884	1.95829	1.95869	1.95853	1.95833
σ SiC_5	1.95766	1.95818	1.95857	1.95848	1.9576	1.95851	1.95963	1.95978	1.95939	1.95968
LP(1)O_2	1.97007	1.96988	1.97004	1.96955	1.97064	1.97085	1.97244	1.97105	1.97018	1.97257
LP(1)O_3	1.97007	1.96974	1.97004	1.97012	1.97064	1.97031	1.96814	1.96927	1.96914	1.96842
LP(2)O_2	1.93727	1.93624	1.93580	1.93611	1.93668	1.93536	1.93481	1.94004	1.93769	1.93354
LP(2)O_3	1.93727	1.93611	1.93580	1.93629	1.93668	1.93579	1.93860	1.93778	1.93769	1.93788
$\sigma^*$$SiO_2$	0.07868	0.07325	0.07379	0.07233	0.07609	0.06924	0.06856	0.06654	0.06795	0.06693
$\sigma^*$$SiO_3$	0.07868	0.07648	0.07379	0.07726	0.07609	0.07767	0.07076	0.06303	0.05744	0.07727
σ^* SiC_4	0.06216	0.05896	0.06153	0.06362	0.06423	0.06114	0.05827	0.06635	0.06451	0.05372
σ^* SiC_5	0.06216	0.06338	0.06153	0.06009	0.06423	0.06273	0.07150	0.07085	0.07411	0.07066

This difference is due to the fact that the negative hyperconjugation of the electrons in the lone pair orbitals of the oxygen atoms is favored when both OH groups are disposed in a (*gg*) conformation. In this case, the electronic transfer takes place simultaneously from both oxygen atoms, being the population of the antibonding orbitals ${\sigma^*}_{Si-O_2}$ and ${\sigma^*}_{Si-C_4}$ comparable with the population of the antibonding orbitals ${\sigma^*}_{Si-O_3}$ and ${\sigma^*}_{Si-C_5}$, respectively.

Additionally, when the hydroxyls groups are in (*gt*) disposition, the mentioned electronic transfer from such groups in *trans* arrangement is much weaker. Obviously, this fact has an impact in the observed values of the geometrical parameters of the ten conformers into study. $\Delta E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$ values of the charge transfer taking place from the lone pairs of one of the oxygen atoms to the corresponding antibonding SiC and SiO orbitals of each conformer of DESD are shown in Table III.1.c.4.

As shown, the total contribution to the generalized anomeric effect ($\sum \Delta E^{(2)}_{LP(1,2)O,\sigma^* SiX}$) is much higher in conformers where both hydroxyl groups are arranged in (*gg*) form. The stabilization energy takes, in this set of conformers, an average value of 40.64 kcal/ mol. These results suggest that the (*gg*) conformers are strongly favored and also are consistent with the predicted order of stabilities in the gas phase (I>II>III>IV>V>VI>VII>VIII>IX>X at B3LYP/ aug-cc-pVTZ level) as is discussed below.

Table III.1.c.4. Magnitude (in kcal·mol^{-1}) of the interaction energies between the two lone pairs orbitals of the oxygen atoms and the σ and σ* orbitals of the SiC and SiO bonds in DESD calculated at the B3LYP/ aug-cc-pVTZ level.

	$\Delta E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$ (kcal mol^{-1})									
interaction	**CI**	**CII**	**CIII**	**CIV**	**CV**	**CVI**	**CVII**	**CVIII**	**CIX**	**CX**
LP(1) $O_2 \rightarrow \sigma^* SiO_3$	1.31	1.26	0.92	1.10	1.15	0.86	-	2.20	2.44	-
LP(1) $O_3 \rightarrow \sigma^* SiO_2$	1.31	0.96	0.92	1.34	1.15	1.08	2.69	2.65	2.04	1.80
LP(1) $O_2 \rightarrow \sigma^* SiC_4$	1.93	1.91	2.18	2.18	2.16	2.28	1.11	-	-	1.60
LP(1) $O_3 \rightarrow \sigma^* SiC_4$	2.99	3.00	3.02	3.04	3.07	3.11	2.96	2.74	2.98	3.24
LP(1) $O_2 \rightarrow \sigma^* SiC_5$	2.99	3.01	3.02	3.01	3.07	2.97	3.49	3.36	3.39	3.27
LP(1) $O_3 \rightarrow \sigma^* SiC_5$	1.93	2.21	2.18	1.92	2.16	2.12	0.90	0.74	1.05	1.45
LP(2) $O_2 \rightarrow \sigma^* SiO_3$	8.84	9.06	9.76	9.40	9.29	9.95	9.81	4.95	4.10	10.92
LP(2) $O_3 \rightarrow \sigma^* SiO_2$	8.84	9.57	9.76	8.78	9.29	9.29	5.84	4.97	2.04	7.72
LP(2) $O_2 \rightarrow \sigma^* SiC_4$	5.34	5.00	4.31	4.84	4.76	4.08	4.27	7.61	7.68	2.83
LP(2) $O_3 \rightarrow \sigma^* SiC_4$	-	-	-	-	-	-	0.72	1.01	-	-
LP(2) $O_2 \rightarrow \sigma^* SiC_5$	-	-	-	-	-	-	-	0.95	1.44	0.56
LP(2) $O_3 \rightarrow \sigma^* SiC_5$	5.34	4.63	4.31	5.18	4.76	4.62	7.16	7.58	6.85	6.01
∑	**40.82**	**40.61**	**40.38**	**40.79**	**40.86**	**40.36**	**38.95**	**38.76**	**34.01**	**39.40**

Moreover, the magnitude of this electronic transfer was also evaluated for the different conformers of DMSD and EMSD, which also confirmed the lower stability of (*gt*) conformers in terms of the generalized anormeric effect which, in the case of DESD, takes an average value of 37.78 kcal/ mol. Table III.1.c.5 summarize the numerical values of calculated ΔG, ΔG^* and ΔE_0 (see footnote on Table III.1.c.5 for definition) obtained with the different basis sets used in this work.

As shown, the increasing size of the basis set produce a decrease in the difference between the energy values calculated for the set of conformers. However, their stability order is hardly affected by the size of the basis set used, as shown in Figure III.1.c.4.

Table III.1.c.5. Relative Gibbs free energies (G and G^*)[a] and E_0[b] Energies of the ten conformers of DESD calculated at the B3LYP level in conjunction with the different basis sets employed. Energy values in kcal·mol^{-1}.

		ΔG (kcal mol^{-1})			ΔG^* (kcal mol^{-1})			ΔE_0 (kcal mol^{-1})		
		6-31G*	6-31++G**	aug-cc-pVTZ	6-31G*	6-31++G**	aug-cc-pVTZ	6-31G*	6-31++G**	aug-cc-pVTZ
B3LYP	I	0.19	0.42	0.31	1.14	1.19	1.19	0.00	0.00	0.00
	II	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.10	0.07
	III	0.54	0.61	0.00	0.48	0.43	0.00	0.22	0.10	0.07
	IV	0.01	0.21	0.07	0.08	0.05	0.07	0.21	0.16	0.14
	V	0.68	0.79	0.59	0.69	0.55	0.56	0.38	0.23	0.18
	VI	0.58	0.81	0.62	0.75	0.64	0.66	0.91	0.79	0.76
	VII	0.94	0.00	0.25	1.93	1.60	1.32	1.49	1.00	0.84
	VIII	0.72	0.85	0.59	1.78	1.39	1.21	1.36	1.05	0.95
	IX	1.03	1.03	0.64	2.10	1.76	1.54	1.66	1.33	0.12
	X	1.49	1.43	1.09	2.51	2.10	1.89	2.11	1.78	1.58

[a]ΔG^* stands for the Gibbs free energy values obtained when the entropic corrections to the low frequency modes of vibrations are subtracted from the Gibbs free energies calculated. [b]$E_0 = E_e + ZPE$.

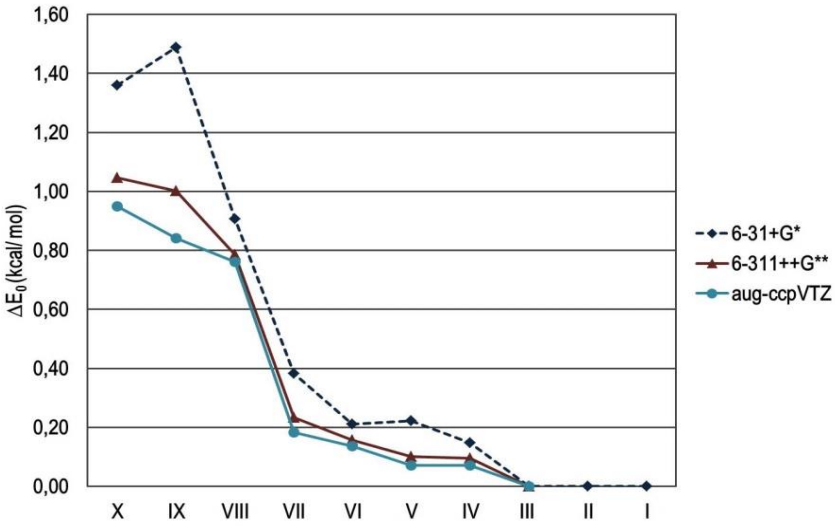


Figure III.1.c.4. ΔE_0 values calculated for conformers of DESD with the B3LYP functional in conjunction with the 6-31+G*, 6-311++G** and aug-cc-pVTZ basis sets. Effect of the increasing basis set size.

The relative populations of all the conformers in the gas phase (at room temperature) were calculated theoretically (B3LYP/ aug-cc-pVTZ) from the ΔE_0 values, using the Boltzmann distribution equation.

Figure III.1.c.5 shows that conformers II, IV, VI and VII have the highest theoretical population in gas phase (14.6%, 14.2%, 11.0% and 10.7%, respectively, at the B3LYP/ aug-cc-pVTZ level). The remaining conformers are calculated to be in lower proportion.

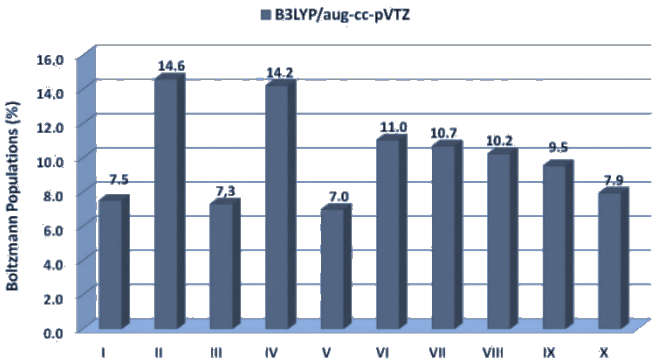


Figure III.1.c.5. Boltzmann's population calculated at the B3LYP/ aug-cc-pVTZ level of theory for the ten conformers of DESD.

III.1.c.3.2. Vibrational Study

The IR spectra of the solid phase (KBr pellet and thin film) and the Raman spectrum of the pure solid DESD are shown in Figure III.1.c.6. The observed vibrational bands along with their relative intensities are listed in Table III.1.c.6 along with their proposed assignments to the normal modes of the main conformers of DESD.

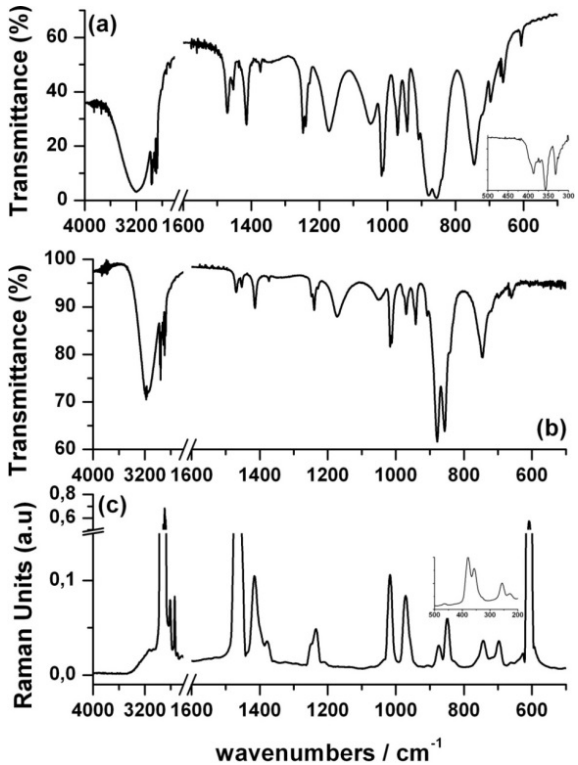


Figure III.1.c.6. Experimental IR spectra of the sample in KBr pellet (a) and the thin film (b) and the Raman spectrum of the solid phase (c) for DESD.

Figure III.1.c.7 shows a comparison between the theoretical spectra profile (B3LYP/ aug-cc-pVTZ) obtained with the averaged theoretical IR intensities calculated for all the different conformers of DESD (weighted according to their respective Boltzmann populations) and the spectral profile obtained in the same way but considering only the four conformations of lower energy. As can be seen, few differences are found when comparing both theoretical profiles. Thus, the vibrational assignment were carried out using conformers II, IV, VI and VII as a reference since they represent the 50.5% (B3LYP/ aug-cc-pVTZ) of the total sample composition in gas phase.

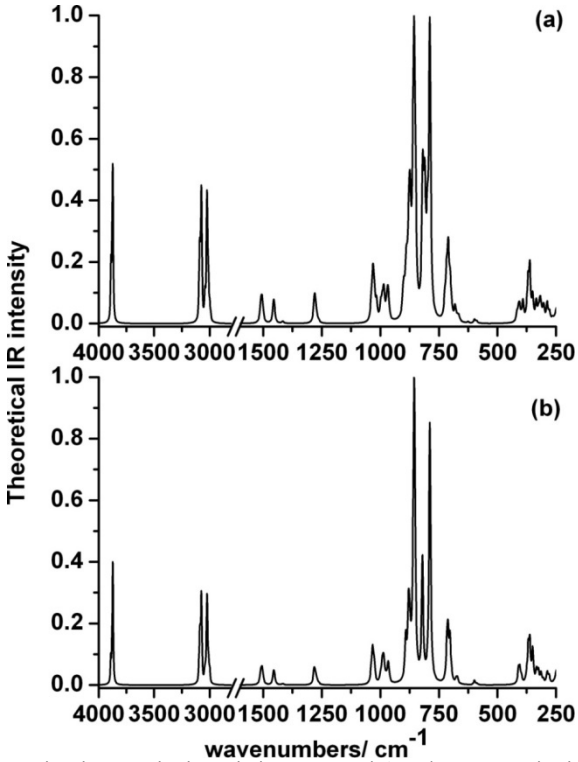


Figure III.1.c.7. Comparison between the theoretical IR spectrum (B3LYP/ aug-cc-pVTZ) calculated considering the weighted contributions of all conformers (a) and those obtained taking into account the weighted contributions of the four main conformers (b).

High frequency region (3300-1200 cm-1)

The theoretical values of the normal modes falling in the 3200-1200 cm^{-1} region reasonably reproduce the experimental profile. However, the theoretical frequencies are deviated from the experimental values as a result of the overestimation caused by the use of the harmonic approximation in the theoretical model.

Table III.1.c.6. Experimentally observed bands (with relative intensities) and theoretical frequencies (in cm^{-1}) calculated at the B3LYP/ aug-cc-pVTZ level for conformers of DESD and the proposed assignments.

Experiment[a]			Theory				
IR		Raman	B3LYP/ aug-cc-pVTZ				Assignment[b,c]
KBr pellet	Thin film	Solid	CII	CIV	CVI	CVII	
			3874	3873	3873	3891	νOH
			3872	3871	3871	3880	
3195 vs, br	3180 vs, br						νOH network
2966 vs	2966 vs	2967 vs	3092	3090	3097	3088	
2955 vs	2956 vs	2958 m	3090	3084	3087	3084	
2937 vs	2938 vs	2938 m	3074	3076	3079	3076	ν^{as} CH_3
			3069	3070	3076	3074	
2911 vs	2911 s	2912 s	3046	3041	3040	3049	ν^{as} CH_2
			3039	3045	3035	3030	
2892 vs	2892 s	2893 s	3024	3023	3028	3024	ν^{s} CH_3
			3020	3020	3025	3022	
2876 vs	2876 s	2877 s	3015	3015	3009	3020	ν^{s} CH_2
			3008	3012	3003	2998	
2804 sh, w	2809 w	2806 vw					Overtone(2x1414)
2736 vw	2734 vw	2735 w					Overtone(2x1374)
2678 vw	2681 vw						Combination(1453+1248)
1470 m	1469 w	1471 m	1510	1510	1512	1510	$\delta^{as}CH_3$
			1508	1508	1508	1507	
1453 m	1453 w	1454 m	1504	1504	1505	1505	$\delta^{as}CH_3$
			1504	1504	1500	1503	
1414 m	1414 m	1416 m	1455	1455	1457	1456	sc CH_2
			1452	1454	1450	1453	
1374 w	1373 w	1375 vw	1416	1418	1421	1416	δ^{s} CH_3
			1414	1413	1414	1415	
1248 m	1248 sh, m	1249 vw	1283	1282	1284	1280	wa CH_2
1240 m	1240 m		1276	1276	1278	1275	
1229 w	1229 w	1234 vw	1270	1269	1270	1267	tw CH_2 + ρ CH_3
			1266	1262	1262	1262	
1172 m	1172 m,br						Oligomers[d]
1050 m	1051 m						
1017 s	1017 m	1018 w	1033	1033	1039	1031	νCC + $\rho$$CH_3$
1012 s	1012 m		1025	1025	1026	1029	νCC + $\rho$$CH_3$
978 sh, m	978 sh, m	973 w	992	989	999	986	tw CH_2 + νCC
970 m	969 m	962 w	984	985	985	985	νCC + $\rho$$CH_3$ + tw CH_2
947 sh, m	948 sh, w		977	976	983	974	$\rho$$CH_3$ + νCC + tw CH_2
942 m	942 m		968	968	963	967	$\rho$$CH_3$ + tw CH_2
908 m	908 w						νSiO blueshifted
879 vs	878 vs	874 vw	879	879	881	891	νSiO + δSiOH
855 vs	857 vs	850 vw	874	874	869	877	δSiOH + νSiO
839 sh, vs	840 sh, w		853	855	858	820	
745 s	745 s	743 vw	790	788	788	788	νSiO + δSiOH
720 sh, m	722 sh, m		711	716	714	711	$\rho$$CH_2$ + νSiC
698 m		697 vw	699	696	702	703	$\rho$$CH_2$
660 w	661 w		676	671	656	670	$\rho$$CH_2$ + νSiC
607 w		608 vs	598	598	590	586	νSiC
				404	410		wa CSiC+ sc CCSi
387 m		381 w	397			375	sc CCSi + wa CSiC
357 m		356 w	362	369	350	362	sc OSiO + τSiO
		346sh, w	333				wa CSiC + $\rho$$SiC_2$

Table III.1.c.6. Experimentally observed bands (with relative intensities) and theoretical frequencies (in cm^{-1}) calculated at the B3LYP/ aug-cc-pVTZ level for conformers of DESD and the proposed assignments. (Continuation)

333 m	331 vw		325			ρ SiC_2 + wa CSiC
				314		wa CSiC+scCCSi
		288	286	287	288	τCC + scCSiC (ρ SiC_2)
				279		tw SiC_2+scCSiC+scCCSi
				243		τ SiO
	257 vw	254	260		251	τ CC + tw SiC_2
	230 vw	230	231	230		τ SiO + sc OSiO
		231	234			
		192	190	192	203	τCC +scCCSi + wa CSiC
						scCCSi+ τSiO
		178	179	164	174	scCCSi+scCSiC+ ρ SiC_2
	168 vw	157	151	156	159	scCCSi + $\rho$$SiC_2$ + twSiC_2
				138	148	scCSiC+ρ SiC_2+scCCSi
					123	twSiO_2 + scCSiC
	105 vw	115	117			sc CSiC (sc CCSi)
					84	τSiO + scOSiO
				71	73	τSiC+τSiO + scOSiO
		61	60			
		54	55		50	τSiC
				36		

[a]Abrevations: vs= very strong, s= strong, m=medium, w=weak, vw=very weak, sh= shoulder, br= broad. [b]Only shown contributions higher than 15%. [c]Symbols used: ν= stretching, δ= deformation, ρ= rocking, τ= torsion, sc= scissoring, tw= twisting, wa= wagging. Superscripts "s" and "as" denote symmetric and asymmetric motions. [d]See text for explanation.

The IR spectrum of DESD shows a very strong and broad band centered at 3195 cm^{-1} which can be attributed to the stretching of the hydrogen bonded OH groups.

Bands falling in the region between 2970 and 2870 correspond to the CH stretching modes of vibration of both methyl and methylene groups, which have been assigned accordingly to its theoretical values (see Table III.1.c.6).

Similarly, the experimental bands observed in the 1470-1220 cm^{-1} region have been assigned to the methyl and methylene deformations normal modes according to their theoretical values as reported in Table III.1.c.6.

Region between 1200-600 cm-1

As expected, the above mentioned experimental-theoretical deviations derived from harmonic character of the theoretically calculated wavenumbers are lower in this region. Nevertheless, the unambiguous assignment of this spectral region is not straightforward, mostly due to the shifting of some characteristic vibrational modes of the silanediol group (mainly $Si-O$ and $O-H$ stretching and $-Si-O-H$ bending modes) caused by the formation of the hydrogen bonded network that characterizes the crystalline structure of DESD [121]. In fact, the modeling of hydrogen bonded oligomers of silanols and the analysis of their theoretical vibrational spectra, may help the vibrational

assignment of this region. Previous results [100,139,148,149] suggest that hydrogen bonding promotes the blue-shifting of the $Si-O$ stretching and $Si-O-H$ bending normal modes and the red-shifting of the O-H stretching mode.

As can be seen in Figure III.1.c.8, the IR spectral profiles of the three alkylsilanediols studied (i.e. DMSD, EMSD and DESD) are very similar, especially in the 1200-1000 cm^{-1} region. Remarkably, the two broad bands observed (that are not predicted by the theoretical calculations in gas-phase for the respective monomers) can be explained due to the occurrence of hydrogen bonded oligomers.

IR spectrum of DESD shows a medium intensity band along with a broad band centered at 1172 and 1051 cm^{-1}, respectively. As mentioned above, two similar bands were also found in the IR spectra of DMSD (1176 and 1065 cm^{-1}) and EMSD (1185 and 1060 cm^{-1}).

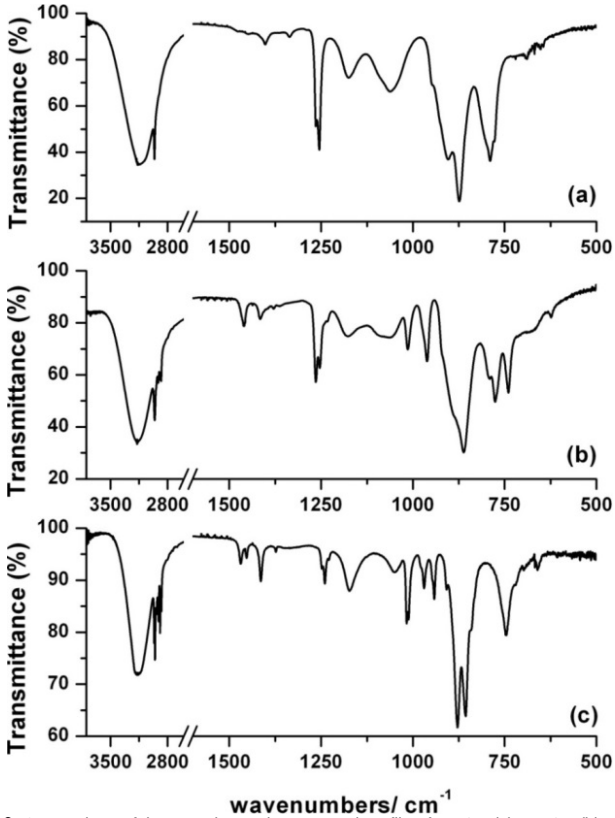


Figure III.1.c.8. Comparison of the experimental IR spectral profile of DMSD (a), EMSD (b), and DESD(c).

The presence of these bands can be attributed to the $-Si-O-H$ deformation mode of vibration of hydrogen bonded oligomers of different size, as was

stated in [148] and [149] for the previously studied analogues. This statement is also supported by previous works which study the vibrational spectra of cyclic oligomers of the silanol molecule. [100,139]

The bands appearing between 1020 and 940 cm^{-1} have been assigned to the $C-C$ stretching, CH_3 rocking and CH_2 twisting normal modes, according to its theoretical values, as reported in Table III.1.c.6.

The very strong band observed at 879 cm^{-1} has been assigned to the $Si-O$ stretching mode. Considering that the strengthening of the $Si-O$ bond due to the formation of hydrogen bonds produces a blue-shift of this mode of *ca.* 20-40 cm^{-1} [100,102,139], the medium intensity band centered at 908 cm^{-1} has been attributed to the displacement of this $Si-O$ stretching mode.

The experimental bands assigned to the $Si-O$ stretching mode of the three simple alkylsilanediols are reported in Table III.1.c.7.

Table III.1.c.7. Comparison between the experimental and theoretical (B3LYP/ aug-cc-pVTZ) frequency values of the $Si-O$ stretching mode obtained for DMSD (dimethylsilanediol), EMSD (ethylmethylsilanediol) and DESD (diethylsilanediol).

		Frequency (cm^{-1})		
		DMSD	EMSD	DESD
$\nu\ SiO$	Experiment	904	892	879
	Theory[a,b]	912	885	879
$\nu\ SiO$ blueshifted	Experiment	949	922	908
	Theory	945[c]	-	-

[a]Theoretical values calculated at the B3LYP/ aug-cc-pVTZ. [b]Theoretical values reported correspond to those of the most stable molecular conformations of each system. [c]Value obtained for the most stable theoretical dimer of DMSD.

In view of both, theoretical and experimental results, it could be said that the $Si-O$ stretching mode is affected by the alkyl substitution at the silicon center. Thus, for DMSD [148], we observed that the stretching of the $Si-O$ bond appeared at 904 cm^{-1} (912 cm^{-1}, B3LYP/ aug-cc-pVTZ) and, hence, its blueshifted counterpart was assigned to a band, also of medium intensity, observed at 949 cm^{-1} (whose theoretical value was calculated at 945 cm^{-1} for the most stable dimer of the molecule in gas-phase). The fundamental $Si-O$ stretching mode of EMSD [149] was assigned to the band centered at 892 cm^{-1} (885 cm^{-1}, B3LYP/ aug-cc-pVTZ), and the blueshifted $Si-O$ stretching was assigned to the band observed at 922 cm^{-1}. As mentioned above, in the case of DESD, the $Si-O$ stretching mode has been assigned to the experimental band centered at 879 cm^{-1} (879 cm^{-1}, B3LYP/aug-cc-pVTZ) and, consequently, the blueshifted $Si-O$

stretching mode has been assigned to the band appearing at 908 cm^{-1}. In conclusion, the $Si-O$ stretching mode wavenumber is displaced towards lower frequencies when the size of the alkyl chain increases, observation confirmed by theoretical calculations. Finally, the magnitude of the blue-shifting due to hydrogen bonding in the $Si-O$ mode (*ca.* 30 cm^{-1}) remains similar in the three derivatives.

The bands appearing in the 880 to 745 cm^{-1} region have been assigned to the $Si-O-H$ deformation normal mode (mixed with the $Si-O$ stretching) of DESD according to its theoretical values.

Finally, the experimental bands observed between 740 and 650 cm^{-1} have been assigned to the methylene rocking (mixed with the $Si-C$ stretching) according to their calculated values. The SiC stretching normal mode appears as a very strong band in the Raman spectrum of the sample centered at 608 cm^{-1}.

Low frequency region

The spectral region below 600 cm^{-1} has been assigned to the skeletal vibrational modes of the molecule, according to their calculated values. As can be seen in Table III.1.c.5, considering the presence of different molecular conformations of DESD allowed the tentative assignment of the bands in this region.

III.1.c.4. CONCLUSIONS

1. Ten different molecular conformations represent minima on the PES of DESD, which differ in the *anti* or *gauche* (*g*+ or *g*-) orientation of both ethyl groups respect to the $Si-O$ bonds, and depending on the (*gg*) or (*gt*) arrangement of the hydroxyls groups. This conformational diversity derived from the rotation of the $Si-C$ and $Si-O$ bonds of the molecule support the results previously obtained for the analogues DMSD and EMSD.
2. NBO calculations have allowed explaining the predicted order of stabilities in gas phase of the set of conformers into study on the basis of the generalized anomeric effect, being conformers with *gg* arrangement of hydroxyls groups strongly favored since the stabilization energy due to the anomeric effect is twice in such system. These results are also supported by those of the previously studied alkylsilanediols.

3. IR and Raman spectra of DESD have been recorded and completely assigned with the support of the theoretical spectra calculated at the B3LYP/ aug-cc-pVTZ level. The low frequency region assignment may evidence the conformational mixture in the samples.
4. The SiO stretching normal mode is affected by the alkyl substitution on silicon center, which is shifted to lower wavenumber as the size of the alkyl substituents is increased. This effect can be seen when the experimental and theoretical values of the $Si-O$ stretching mode of DESD and those of DMSD and EMSD ([148] and [149]), are compared among them.
5. The results of the vibrational assignment as well as the homogenous interpretation of the experimental features observed in the IR and Raman spectra of DESD, DMSD and EMSD accomplished in the present work, can result of interest in the spectroscopic monitoring of sol-gel processes of organosilicon compounds, in which alkylsilanediols are known to be reaction intermediates.

BLOQUE 2

ANÁLISIS CONFORMACIONAL TEÓRICO Y ESTUDIO DE LA ESTRUCTURA MOLECULAR Y ELECTRÓNICA DE PEPTIDOMIMÉTICOS SILANODIÓLICOS SENCILLOS

BLOQUE 2: Análisis conformacional teórico y estudio de la estructura molecular y electrónica de peptidomiméticos silanodiólicos sencillos

En este bloque se recogen los resultados obtenidos en el estudio de tres compuestos modelo de peptidomiméticos sencillos: N-[dihidroxi(metil) silil] metilformamida (DHSF) 3-[dihidroxi(metil)silil]propanamida (DHSP), y 3'-(dihidroxisilanodiil) dipropanamida (DHSDP), para los cuales se ha llevado a cabo el estudio teórico de su estructura molecular y electrónica, lo cual puede ayudar a mejorar el conocimiento acerca de la química del grupo silanodiol en entornos biológicos simples. Estos resultados pueden ser útiles en el posterior estudio de sistemas substrato-metal (de este tipo de compuestos) proporcionando, así, un mejor conocimiento de los mecanismos de interacción de los mismos con cationes metálicos.

La metodología seguida en el análisis conformacional de estas especies difiere de la empleada en el estudio de los alquilsilanodioles. La presencia, en las cadenas laterales de los compuestos modelo de peptidomiméticos silanodiólicos, de grupos funcionales que pueden actuar potencialmente como donores y aceptores de enlace de hidrógeno, determinó que su análisis conformacional se llevara a cabo de forma que todas las posibles interacciones entre estos grupos funcionales y el grupo silanodiol se tuviesen en cuenta. Así, se realizó un *scan* relajado tridimensional (B3LYP/6-31+G*) de los ángulos diedros más relevantes en este sentido para cada especie.

La búsqueda conformacional de los sistemas DHSF, DHSP y DHSDP, se llevó a cabo realizando un *scan* relajado de los ángulos diedros $C_{14}-N_{13}-C_4-Si$ y $N_{13}-C_4-Si-C_5$, $C_4-C_5-C_6-N$ y $Si-C_4-C_5-C_6$, y $C_4-Si-C_5-C_7$ y $C_5-Si-C_4-C_6$ a nivel B3LYP/6-31+G*, respectivamente, obteniéndose así la superficie de energía potencial de los sistemas en función de las posiciones adoptadas por las cadenas laterales. Las estructuras de menor energía fueron aisladas de las correspondientes superficies de energía potencial, y optimizadas al mismo nivel. El cálculo de los espectros vibracionales armónicos confirmó como mínimos reales a seis, siete y catorce conformaciones moleculares para las especies DHSF, DHSP y DHSDP, respectivamente. Estas conformaciones moleculares se caracterizan por el establecimiento de enlaces de hidrógeno intramoleculares en los que participan los

grupos hidroxilo y aminocarbonil de las cadenas laterales, lo que resulta en la aparición de estructuras *quasi*-cíclicas.

Las energías relativas calculadas para el conjunto de confórmeros (ΔE_0) mediante métodos *ab initio* (MP2) y DFT (B3LYP y M06L) junto con los conjuntos de base cc-pVDZ, cc-pVTZ y aug-cc-pVTZ (estas dos últimas sólo en los cálculos DFT) fueron comparables y mostraron la misma tendencia en el caso de DHSF. En el caso de DHSP, se encontraron algunas discrepancias sutiles en el orden de estabilidad, según el método empleado. Este es el caso de, por ejemplo, el denominado confórmero II de la especie, que es el mínimo global según M06L (con todos los conjuntos de base), y es la segunda estructura más estable para B3LYP. Esta discrepancia en los métodos considerados puede radicar en la naturaleza química del sistema considerado (dos enlaces de hidrógeno intramoleculares donde un átomo de oxígeno actúa como doble donor de carga) y en la forma en que cada método computa las interacciones no covalentes. En este sentido, se sabe que M06L ofrece los mejores resultados en el cálculo de geometrías y termoquímica de sistemas donde tienen lugar interacciones de tipo no covalente [156,157]. Para DHSDP, sin embargo, la tendencia en las energías relativas de los confórmeros difería según el método de cálculo, aunque M06L proporcionaba resultados más próximos a MP2.

Por otro lado, puesto que los sistemas en los que aparecen enlaces de hidrógeno están gobernados no sólo por la dominante componente electrostática, sino también por interacciones de dispersión, generalmente son descritos vagamente por muchos de los funcionales DFT, que fallan en la descripción correcta de interacciones donde los efectos de dispersión tienen un mayor peso. De hecho, los funcionales semilocales y locales no describen adecuadamente las interacciones de van der Waals de largo alcance (perdiendo, por tanto, el correcto comportamiento atractivo $1/R^6$) de forma que la interacción se describe solamente mediante términos cuolombianos. Así, el programa DFT-D3 de Grimme *et al.* [158] se empleó para corregir las energías calculadas B3LYP/ cc-pVDZ de los sistemas estudiados. El funcional M06L ya implementa un tratamiento para computar, en cierta medida, interacciones de tipo no covalente por lo que, en este caso, se descartó la corrección de la dispersión de las energías E_0 calculadas con este método, puesto que sin incluir la corrección de Grimme *et al.* proporcionaba resultados bastante próximos a los obtenidos empleando el método MP2, que hemos usado como referencia.

Aunque los valores de energía calculados por B3LYP eran comparables con los resultados MP2, la inclusión de la dispersión en las energías B3LYP/ cc-pVDZ las corrigió proporcionando valores más próximos a MP2.

Al igual que para la serie de alquilsilanodioles, las energías relativas calculadas con los diferentes métodos de cálculo disminuyen también con el aumento del tamaño de la base empleada.

Las estructuras de menor energía de los tres sistemas estudiados son aquellas que, al menos, presentan un enlace de hidrógeno intramolecular. Se piensa que la posible actividad biológica de este tipo de compuestos, comparada con la ausencia de actividad de sus análogos alquilsilanodioles, podría estar (en parte) determinada por el establecimiento de enlaces de hidrógeno intramoleculares, lo que impediría que la reacción característica de los silanodioles (autocondensación) tuviera lugar. Dada la importancia de este tipo de interacción en la estabilización de las mencionadas especies, la fortaleza del enlace de hidrógeno se cuantificó haciendo uso de tres metodologías distintas: NBO, AIM y la ecuación empírica de Rozenberg. La energía de los enlaces de hidrógeno, calculada usando estas tres metodologías, rindió valores dentro del rango esperado para enlaces de hidrógeno intramoleculares. Además, los valores de energía calculados por cada metodología fueron comparables. De hecho, existe un alto grado de correlación entre los valores de energía de transferencia de carga ($\sum \Delta E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$, determinados por NBO), los valores de la *Laplaciana* en los puntos críticos de enlace ($\nabla^2\rho(r)$, determinados por AIM) y la entalpía calculada mediante la ecuación de Rozenberg para cada enlace de hidrógeno de los confórmeros de los mencionados sistemas.

Otros efectos estabilizantes en estos compuestos se derivan de interacciones hiperconjugativas. Para cuantificar la magnitud de las mismas, se implementó también la metodología NBO, de manera que se pudiesen justificar las diferencias en los parámetros geométricos calculados, las energías relativas y los órdenes de estabilidad de los tres conjuntos de confórmeros en fase gas.

Como contribución final en este estudio, se evaluó la influencia del medio sobre la estabilidad y la geometría de los confórmeros de las especies estudiadas. Así, se llevaron a cabo sus correspondientes optimizaciones geométricas en disolución acuosa, bajo la aproximación PCM. Las energías de solvatación calculadas (ΔE_0^{sol}, B3LYP/ aug-

cpVTZ) pusieron de manifiesto que aquellas estructuras favorecidas por el denominado efecto anomérico de anillo en fase gas (preferencia de los sustituyentes anoméricos, es decir, grupos funcionales con pares electrónicos sin compartir en posición α con respecto al heteroátomo endocíclico, a adoptar disposición *axial* en lugar de *ecuatorial*) eran menos estables en disolución acuosa, donde predominaban las estructuras con mayor número de sustituyentes en posiciones *ecuatoriales* respecto del plano formado por el anillo. Esta observación está de acuerdo con la explicación electrostática del efecto anomérico de anillo, según la cual los disolventes polares atenúan las interacciones dipolo-dipolo en el centro anomérico, lo que repercute en una mayor contribución de los confórmeros ecuatoriales en disolución.

La metodología empleada para este estudio y los resultados que han sido expuestos someramente en este resumen, quedan detallados en el artículo científico "Stabilizing factors of the molecular structure in silicon-based peptidomimetics in gas-phase and water solution. Assessment of the correlation between different descriptors of hydrogen bond strength" que ha sido aceptado en la revista Journal of Molecular Modeling (in press), cuya versión previa a la impresión y ligeramente modificada, para dar cabida a información adicional, queda recogida en las siguientes secciones (2.a y 2.b).

SECCIÓN a

ANÁLISIS CONFORMACIONAL TEÓRICO Y ESTUDIO DE LA ESTRUCTURA MOLECULAR Y ELECTRÓNICA DE PEPTIDOMIMÉTICOS SILANODIÓLICOS CON UN GRUPO AMINOCARBONIL EN β Y γ

Stabilizing factors of the molecular structure in silicon-based peptidomimetics in gas-phase and water solution. Assessment of the correlation between different descriptors of hydrogen bond strength

María Pilar Gema Rodríguez Ortega, Manuel Montejo, Juan Jesús López González

Journal of Molecular Modeling

ABSTRACT

The use of DFT (B3LYP and M06L) and *ab initio* (MP2) computational methods allowed us performing a thorough conformational study of N-[dihydroxy (methyl)silyl]methylformamide (DHSF) and 3-[dihydroxy (methyl) silyl] propanamide (DHSP), that could be considered simplified models of the environment of the silanediol group in silicon gem-diols that have proven efficiency as protease inhibitors.

We have found a total of 13 molecular conformations that represent minima in the potential energy surfaces of DHSF (6 conformers) and DHSP (7 conformers). The key feature in their molecular structure is the occurrence of intramolecular hydrogen bonding between the hydroxyl and aminocarbonyl groups. We have estimated the strength of each individual hydrogen bond in the mentioned species using the descriptors proposed by three different methodologies, i.e., the quantum theory of atoms in molecules (QTAIM), the natural bond orbitals population analysis (NBO), and the so-called empirical Rozenberg's enthalpy-distance relationship. We have found a good correlation among the calculated values for the different descriptors within the whole set of conformers in the molecular systems into study. We have also discussed the predicted order of stabilities of the different conformers of each species in terms of the so-called ring anomeric effect (RAE) and generalized anomeric effect (GAE). Finally, we also analyzed the discrepancies found in the order of stability when going from the isolated molecule approximation to water solution (PCM).

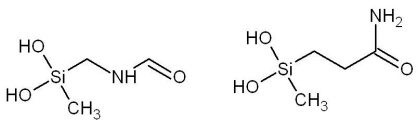
Keywords: Gem-silanediols, intramolecular hydrogen-bonding, anomeric effect, DFT, *ab initio*/MP2, AIM, NBO.

III.2.a.1. INTRODUCTION

Silanediol group has been found to have relevant pharmaceutical applications.[14] Indeed, peptidomimetics containing the silanediol group (silicon bioisosteres) have proven biological activity as inhibitors of metallo and aspartic proteases.[4,16] The inhibition is supposed to occur after the quelation of the metal center *via* the formation of a tetrahedral *gem*-diol intermediate. The ability of the silanediol group to retain its tetrahedral structure [4], contrasting its carbon analogue that readily undergo dehydration, has motivated the development of molecular mimics of formerly known inhibitors where unstable carbons (in reaction intermediates and transition states) are replaced by silicon atoms. However, this advantageous characteristic is blurred by the propensity of gem-silanediols toward self-condensation, giving oligomers (siloxanes) and chains. [1] This fact prevents the use of alkylgem-silanediols as inhibitors.

The conformational properties of geminal silanediols and their ability to intramolecular hydrogen bonding could largely reduce their tendency towards policondensation and, hence, their polimerization.[99] Steric effects are also responsible for the increasing stability of the silanediol group. Specifically, the above mentioned silicon bioisosteres can be divided into groups attending to the environment of the $Si(OH)_2$ functionality, i.e., the aminocarbonyl group can be in β or γ position with respect to the silicon atom.

In this work, we have studied the molecular and electronic structure of N-[dihydroxy (methyl) silyl]methylformamide (DHSF) and 3-[dihydroxy (methyl) silyl] propanamide (DHSP) (Figure III.2.a.1), species that mimic the environment of the *gem*-silanediol functionality in biological active silanediols.



(1) **(2)**

Figure III.2.a.1. Molecular schemes of **(1)** N-[dihydroxy(methyl)silyl]methyl} formamide (DHSF) and **(2)** 3-[dihydroxy(methyl)silyl]propanamide (DHSP).

Several theoretical studies focused in such interactions between metal binding groups (MBGs) and metalloproteases have been reported [150-153], but few of them used silanediol functionality as MBG. Therefore, the results obtained in the present work can be useful for the understanding of the chemistry of these compounds, which, in a second

stage, will be of interest for the study of the interaction mechanisms of this sort of species with metallic centers.

The potential energy surfaces (PES) of the above mentioned silanediols, have been thoroughly analyzed. Intramolecular hydrogen bonding in the set of conformers studied for each system has been characterized using the AIM theory [82], NBO population analyses [119] and the Rozenberg's empirical enthalpy equation. [154] Additionally, NBO population analyses have been used to evaluate the conformational properties of the set of conformers considering the stabilization that arises from the ring anomeric effect (RAE) as well as the generalized anomeric effect (GAE). This analysis has provided getting a better insight on the most important stabilizing factors in this sort of compounds. Finally, DFT calculations performed in water solution (PCM) helped assessing the effect that the media induce in both, molecular structure and stability of the systems studied.

III.2.a.2. THEORY

III.2.a.2.1. Computational Details

Ab initio and DFT calculations were performed using the Gaussian 09 [155] suite of programs. All stationary points were fully optimized and characterized by harmonic vibrational frequency calculations using the B3LYP hybrid density functional [108,109], the M06L pure density functional [68] and the second order Möller-Plesset perturbation theory [144] in conjunction with the cc-pVDZ [113], cc-pVTZ [113] and aug-cc-pVTZ [114] basis sets (these two last only in the case of DFT calculations). B3LYP is considered as standard model chemistry for many applications and have proven its efficiency for the study of thermochemical and spectroscopies properties in a wide range of molecular systems. The M06L functional was also chosen to study the above mentioned systems since it has been reported to have the best overall performance for the study of organometallic and non-covalent interactions. [156,157] However, since hydrogen-bonded systems are governed not only by the dominant electrostatic component but also by dispersion interactions, they are commonly poorly described for many DFT functionals, which fail to describe dispersion interactions accurately. In fact, semilocal and local density functionals cannot describe the long-range performance of the van der Waals interactions (missing the correct attractive $1/R^6$ behavior) leaving the interaction solely to the Coulomb

terms. Thus, the DFT-D3 program of Grimme et al. [158] was used to correct the calculated B3LYP/cc-pVDZ energies of the systems into study. Since pure M06L functional already behave well for this kind of interactions [159], the dispersion correction of the calculated E_0 energies at this level was discarded.

Solvent calculations were carried out according to the Polarizable Continuum Model (PCM) [116] as implemented in Gaussian 09.

Natural Bond Orbital (NBO) [119] calculations were accomplished using the program NBO v3.1 [120] as implemented in Gaussian 09. For all molecules, AIM calculations based on Bader's theory [82] were performed using AIM2000 program. [160,161]

III.2.a.3. RESULTS AND DISCUSSION

III.2.a.3.1. Theoretical conformational analysis and molecular structure of DHSF and DHSP molecule

Gas-phase study

Conformational searching was carried out performing a simultaneous fully relaxed scan (B3LYP/ 6-31+G*) of the $\psi C_{14} - N_{13} - C_4 - Si$ and $\psi N_{13} - C_4 - Si - C_5$ dihedral angles (DHSF), and the $\psi C_4 - C_5 - C_6 - N$ and $\psi Si - C_4 - C_5 - C_6$ dihedral angles (DHSP), which allows obtaining their corresponding potential energy surfaces (Figures III.2.a.2 and III.2.a.3, respectively) concerning the arrangement of the hydroxyl groups and the side chains.

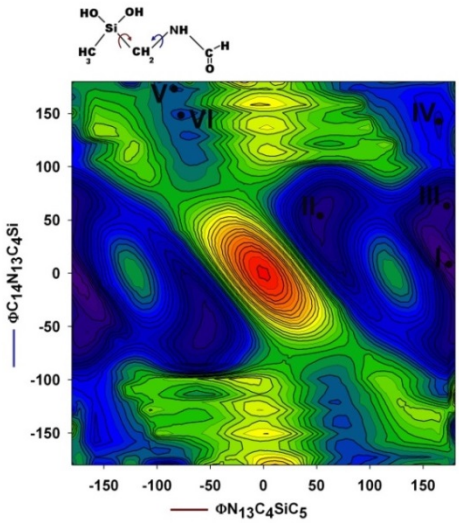


Figure III.2.a.2. Potential energy surface (B3LYP/ 6-31+G*) of DHSF.

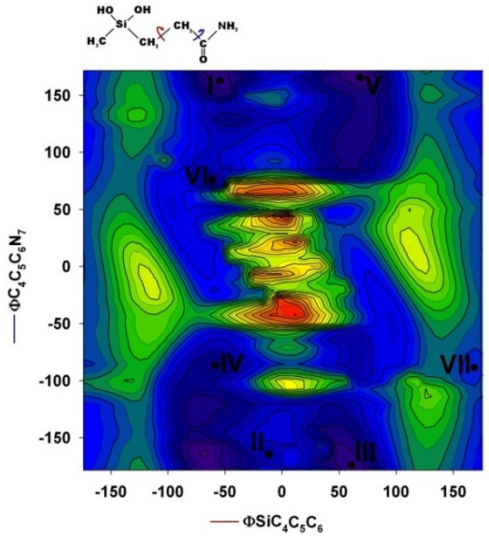


Figure III.2.a.3. Potential energy surface (B3LYP/ 6-31+G*) of DHSP.

The molecular conformations with minor relative energies were isolated and then optimized at the above mentioned level of theory. The subsequent computation of the harmonic vibrational frequencies revealed the existence of six possible local minima (no imaginary frequencies) for the DHSF (shown in Figure III.2.a.4) and seven conformations (Figure III.2.a.5) for DHSP. In most of the isolated structures, an intramolecular hydrogen bond between the aminocarbonyl group and, at least, one of the -OH groups is established. Table III.2.a.1 reports all the stationary points characterized as real minima on the PES of the two systems into study, their symmetry point groups and relative energies (ΔE_0 in kcal/ mol).

As can be seen in Table III.2.a.1, for DHSF, the relative energies (ΔE_0) calculated with the B3LYP, M06L and MP2 methods, in conjunction with the cc-pVDZ, cc-pVTZ and aug-cc-pVTZ basis sets (these two last only for DFT calculations), show the same trend. Both the *ab initio*/ MP2 energy differences between conformers and the predicted order of stability, agree with DFT calculations, yielding comparable results. Besides, the inclusion of dispersion effects in the calculated B3LYP/ cc-pVDZ E_0 energies yields values even closer to the MP2 results. Remarkably, the energy difference between conformers decrease as the size of the basis set increases.

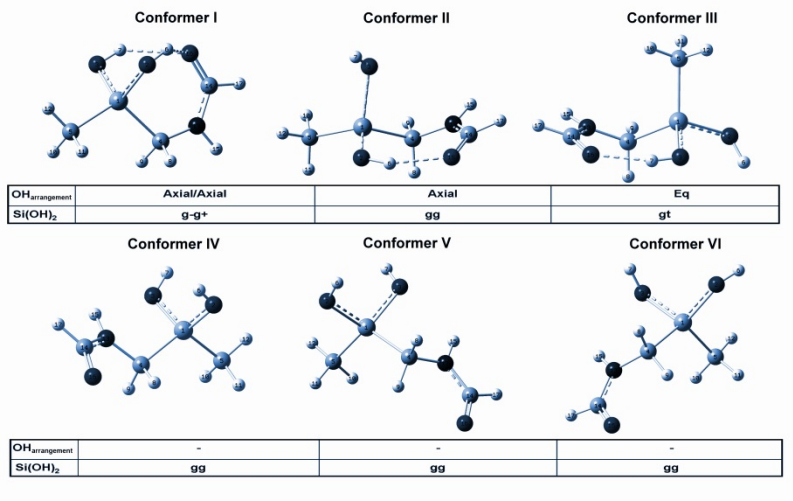


Figure III.2.a.4. DHSF's set of conformers.

Table III.2.a.1. Effect of the increasing basis set size on the relative energies (ΔE_0, in kcal/ mol) for DHSF and DHSP.

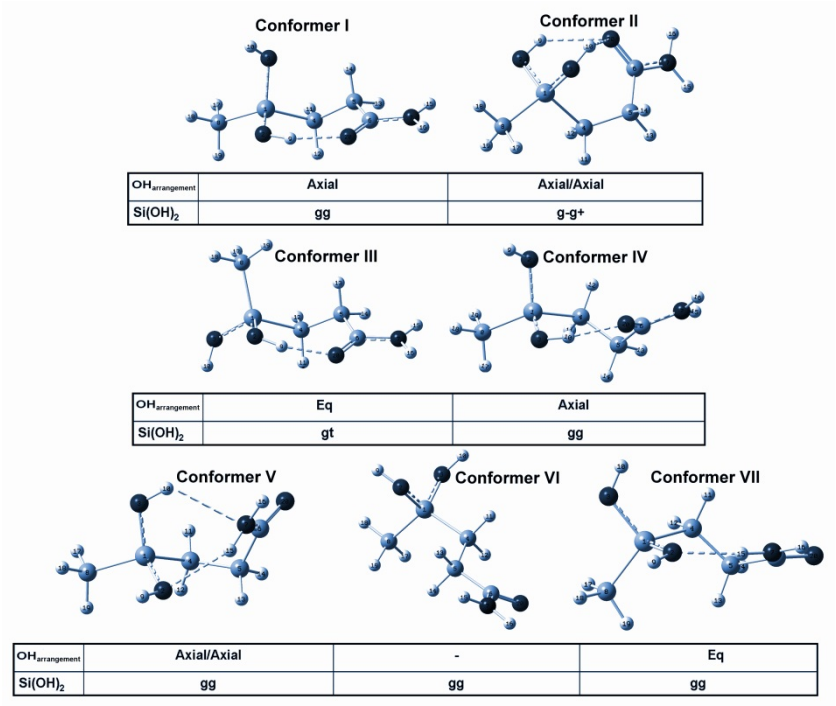
Stationary Point	ΔE_0[a] (kcal/ mol)						
	B3LYP			M06L			MP2
	cc-pVDZ	cc-pVTZ	aug-cc-pVTZ	cc-pVDZ	cc-pVTZ	aug-cc-pVTZ	cc-pVDZ
				DHSF			
I (C_S)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
II (C_1)	0.83	0.56	0.33	1.95	1.66	1.37	1.32
III (C_1)	1.43	0.97	0.69	1.30	1.40	0.90	1.33
IV (C_1)	4.17	3.09	2.62	5.33	5.18	5.06	4.72
V (C_1)	4.28	3.20	2.69	5.39	5.04	4.39	4.75
VI (C_1)	5.07	3.77	3.22	6.35	5.81	5.38	5.60
				DHSP			
I (C_1)	0.00	0.00	0.00	0.32	0.04	0.26	0.00
II (C_1)	0.98	0.94	0.99	0.00	0.00	0.00	0.30
III (C_1)	2.06	1.41	1.27	1.62	1.83	1.69	1.85
IV (C_1)	1.98	1.84	1.90	2.90	2.18	2.22	1.96
V (C_1)	4.07	4.01	4.03	3.82	3.58	3.40	2.63
VI (C_1)	5.94	4.04	3.48	6.33	4.97	4.77	5.89
VII (C_1)	5.51	4.75	4.40	6.03	5.58	5.23	5.47

[a]Stand for zero-point corrected relative energy.

For DHSP, the relative energies (ΔE_0) calculated for the set of conformers with the B3LYP, M06L and MP2 methods, in conjunction with the cc-pVDZ, cc-pVTZ and aug-cc-pVTZ (except in the use of MP2) basis sets, show a similar trend. In general, DFT calculations match *ab initio* results. The dispersion corrected B3LYP/ cc-pVDZ energies are also very close to the values calculated at the MP2 level. Albeit there are subtle discrepancies in the predicted stability orders depending on the method, being the energy

differences in these cases minor than 0.5 kcal/mol This is for example the case of conformer II, which is the most stable structure according to M06L calculations but it is the second most stable conformer for B3LYP and MP2 calculations.

As expected and confirmed from the ΔE_0 values reported in Table III.2.a.1, conformers which are characterized for the occurrence of intramolecular hydrogen bonds are more stable in gas phase than the remaining.



$OH_{arrangement}$	Axial	Axial/Axial
$Si(OH)_2$	gg	g-g+

$OH_{arrangement}$	Eq	Axial
$Si(OH)_2$	gt	gg

$OH_{arrangement}$	Axial/Axial	-	Eq
$Si(OH)_2$	gg	gg	gg

Figure III.2.a.5. DHSP's set of conformers.

The main geometrical parameters calculated for the conformers of the DHSF and DHSP molecules at the MP2/ cc-pVDZ level of theory are collected in Tables III.2.a.2 and III.2.a.3, respectively. Indeed, and unless otherwise stated, we will refer to MP2/cc-pVDZ bond lengths and energies all along this discussion.

Focusing on DHSF, its global energy minimum (conformer I) correspond to a C_s structure, where the carbonyl group establish a tricentric H-bond with the two hydroxyl groups of the molecule (217.7 pm), resulting in a seven-membered bicycle.

Conformer II and III (ca.1.5 kcal/mol higher in energy than conformer I) are arranged in a six-membered ring through the formation of an H-bond between the carbonyl group and the $-O_2H_6$ (189.9 pm) and $-O_3H_7$ (209.4 pm) hydroxyl groups, respectively.

Table III.2.a.2. Main geometrical parameters obtained at the MP2/ cc-pVDZ level of theory for the set of conformers of DHSF.

Geometrical parameters	MP2/ cc-pVDZ[a]					
	I	II	III	IV	V	VI
r H-bond	217.7 217.7	189.9	209.4	-	-	-
r SiO_2	168.5	167.7	169.4	168.9	168.9	170.0
r SiO_3	168.5	169.4	168.5	170.1	170.1	170.0
r SiC_4	192.1	190.8	190.5	188.7	188.7	188.5
r SiC_5	186.8	187.3	187.4	186.6	186.6	186.6
r C_4N_{13}	146.1	146.2	146.0	146.1	145.8	146.0
r $N_{13}C_{14}$	134.9	135.4	135.3	136.9	136.7	136.8
r $C_{14}O_{16}$	123.7	123.2	123.3	122.3	122.4	122.3
∠OSiO	115.7	113.8	104.6	111.5	112.3	111.9
∠CSiC	104.9	108.1	111.4	115.0	113.3	112.3
∠CNC	124.8	124.0	123.1	121.8	122.2	122.4
$\phi C_4N_{13}C_{14}O_{16}$	0.00	-3.32	6.60	7.35	-3.00	-0.35
$\phi H_6O_2O_3H_7$	0.00	-107.91	168.0	110.3	110.8	-104.0

[a]Bond distances in pm. Bond angles in degrees.

The main structural difference between conformers II and III is related to the *axial/equatorial* position of the methyl and hydroxyl groups with respect to the *pseudo*-cycle. Structure of conformer II is the one that is expected to be favored considering the anomeric effect in a ring, being the $-O_3H_7$ hydroxyl group disposed in axial arrangement with respect to the endocyclic heteroatom. In addition, the $-OH$ groups in conformer II are also arranged according to the most stable geometry considering the generalized anomeric effect in *gem*-silanediols. [148,149,162] Finally, in conformers IV, V and VI, no intramolecular H-bonds are established.

Considering DHSP molecule, global energy minimum (conformer I) is arranged in a seven-membered ring, where one hydroxyl group is bounded to the carbonyl group *via* intramolecular hydrogen bonding (192.4 pm). Conformer II is characterized for the occurrence of two intramolecular hydrogen bonds, being the carbonyl group simultaneously interacting with both $-OH$ groups (217.2 pm and 227.8 pm). Conformers III and IV form a seven-membered cycle through H-bond between one hydroxyl group and the carbonyl group. The main difference between these conformers lay on the relative position of methyl and hydroxyl groups with respect to the ring plane. For conformer III, $-OH$ group is arranged in *equatorial* position whereas for conformer IV it is in *axial* (geometry most favored by RAE).

Table III.2.a.3. Main geometrical parameters obtained at the MP2/ cc-pVDZ level of theory for the set of conformers of DHSP.

Geometrical parameters	MP2/ cc-pVDZ[a]						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
r H-bond	192.4	217.2 227.8	206.1	187.4	226.4 222.1	-	191.9
r SiO_2	168.1	1689	168.8	169.8	171.2	169.9	170.9
r SiO_3	170.3	169.6	169.5	168.1	168.7	169.3	169.0
r SiC_4	189.2	191.0	189.4	190.1	188.9	187.6	187.9
r SiC_8	187.4	186.8	188.1	187.3	187.0	187.3	186.9
r C_4C_5	153.5	153.7	153.4	154.7	154.6	153.1	155.1
r C_5C_6	152.3	152.1	152.2	152.2	152.3	152.8	153.1
r C_6O_{20}	123.2	123.8	123.4	123.5	122.3	122.4	122.7
r C_6N_7	137.1	135.8	136.4	123.6	139.8	138.2	137.3
∠OSiO	112.7	113.8	105.1	113.0	110.9	111.7	111.0
∠CSiC	112.0	110.3	110.7	112.1	113.0	113.9	113.2
∠SiCC	114.9	115.3	116.7	114.1	116.4	113.0	116.1
∠CCN	114.6	112.1	115.4	115.4	114.5	112.5	115.4
$\phi C_4C_5C_6O_{20}$	-16.57	41.0	29.3	80.7	-107.0	11.1	-135.7
$\phi H_9O_2O_3H_{10}$	-116.1	9.5	166.1	-103.4	117.0	110.9	113.1

[a]Bond distances in pm. Bond angles in degrees.

In conformer V, two intramolecular hydrogen bonds are established between the amino group and both hydroxyl groups, being the former acting as proton donor and as acceptor simultaneously. Conformer VII establishes an H-bond between one of the hydroxyl groups and the amino group. The exo $-OH$ group is disposed in *equatorial* arrangement respect to the resulting ring plane. Finally, conformer VI is characterized by the non-occurrence of intramolecular hydrogen bond.

In order to justify the stability order predicted by gas-phase calculations, three different stabilizing effects taking place in the set of conformers were analyzed: (a) the strength of the intramolecular hydrogen bonds, (b) the ring anomeric effect (RAE) and (c) the generalized anomeric effect (GAE).

Intramolecular Hydrogen bonding

It is known that the stabilization of *quasi*-cyclic structures by intramolecular hydrogen bonds (interaction which is considered as a particular case of hydrogen bonding) can possibly be accompanied by certain conjugation effects. [163]

Unlike intermolecular hydrogen bonds, the energy of intramolecular interactions cannot be easily calculated. Several theoretical approaches have been proposed to quantify such interactions. [164-166]

Among the vast amount of descriptors used to characterize hydrogen bonds, geometric criteria (i.e. hydrogen bond distances and angles) are often applied as a standard approach to study H-bondings and calculate their energies. This has led to the development of empirical equations, where both stretching vibration shift and H-bond length are used to quantify H-bond strength. [154,167] One example of these is the Rozenberg's enthalpy-distance relationship [154] that is used to determine the enthalpy of the hydrogen bond (ΔH) from the theoretical and experimental values of the hydrogen bond distance (r):

$$-\Delta H\ (kcal/mol) = 0.0321 r^{-3.05}\ (with\ r\ in\ nm)$$

Besides empirical approximations, both the natural bond orbital theory (NBO) and the quantum theory of atoms in molecules (QTAIM) have been largely used to detect and characterize hydrogen bonding, from a strictly theoretical point of view.

In the natural bond orbital (NBO) approach, a hydrogen bond is interpreted as an interaction between a lone pair of the charge donor atom and the unoccupied antibonding orbital of the XH bond ($\sigma^* XH$).The NBO charge transfer orbital interaction energy ($\Delta E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$) is given by the formula:

$$\Delta E^{(2)}_{\sigma\sigma^*} = -2\frac{\langle \sigma | \hat{F} | \sigma^* \rangle^2}{e_\sigma - e_{\sigma^*}}$$

where $\hat{F}$ is the Fock operator and e_σ and e_{σ^*} are NBO orbital energies. [119] This interaction energy could be used as a measure of the hydrogen bond strength.

As concerns the AIM theory, Koch and Popelier established a series of criteria that should be taken into account for a proper analysis of an H-bond. [168] Thus, there must be a consistent topology (i.e., the existence of a bond critical point, BCP, connecting the two nuclei, an interatomic surface or zero-flux surface and a bond path between them) for each hydrogen bond. At the BCP the value of $\rho(r)$ must lie within the range [0.002, 0.04] au, and the value of the *Laplacian* of the electron density, $\nabla^2\rho(r)$, must lie within the range [0.6, 0.08] au, so that an hydrogen bonding is interpreted as a closed-shell interaction ($\nabla^2\rho(r) > 0$ at the BCP) in the AIM theory. These three criteria are considered as the most determinant factors to confirm the presence of a hydrogen bond.

Table III.2.a.4 shows a summary of calculated (MP2/ cc-pVDZ) parameters used, in this work, to characterize the strength of the hydrogen bonds appearing in the set

of conformers of DHSF. Likewise, in Table III.2.a.5 are summarized the considered parameters to analyze intramolecular hydrogen bonds in conformers of DHSP.

Table III.2.a.4. Intramolecular hydrogen bond descriptors for DHSF.

		MP2/ cc-pVDZ		
		I	II	III
	r H-bond[a]	217.7 217.7	189.9	209.4
NBO delocalizations (kcal/ mol)	LP(1,2) Y→σ^*XH[b]	1.10	6.13	2.34
		0.85	5.62	1.70
		1.10	-	-
		0.85	-	-
AIM parameters (a.u)	$\rho(r)$	0.017831 0.017831	0.026938	0.019909
	$\nabla^2\rho(r)$	0.064320 0.064320	0.104860	0.072676
Rozenberg's enthalpy (kcal/ mol)[c]	$-\Delta H$	3.35 3.35	5.09	3.77

[a]Bond distances in pm. [b]NBO interactions of intramolecular hydrogen bonding in conformer I (LP (1) O_{16}→σ* O_2H_6; LP (2) O_{16}→σ*O_2H_6; LP (1) O_{16}→σ* O_3H_7; LP (2) O_{16}→σ* O_3H_7) in conformer II (LP (1) O_{16}→σ* O_2H_6; LP (2) O_{16}→σ*O_2H_6) and in conformer III (LP (1) O_{16}→σ* O_3H_7; LP (2) O_{16}→σ* O_3H_7). [c]Enthalpy of the intramolecular hydrogen bond calculated using the empiric equation of Rozenberg.

Table III.2.a.5. Intramolecular hydrogen bond descriptors for DHSP.

		MP2/ cc-pVDZ						
		I	II	III	IV	V	VI	VII
	r H-bond[a]	192.4	217.2 227.8	206.1	187.4	222.1 226.4	-	191.9
NBO delocalizations (kcal/ mol)	LP(1,2)Y→σ*XH[b]	5.51	1.51	2.99	4.67	5.23	-	11.23
		4.66	0.80	1.81	9.43	1.62	-	1.16
		-	1.03	-	-	1.86	-	-
		-	-	-	-	-	-	-
AIM parameters (a.u)	$\rho(r)$	0.025038	0.016788 0.014592	0.020211	0.028665	0.018067 0.014898	-	0.024864
	$\nabla^2\rho(r)$	0.097936	0.060380 0.051796	0.065956	0.109696	0.053410 0.049406	-	0.103604
Rozenberg's enthalpy (kcal/ mol)[c]	$-\Delta H$	4.89	3.38 2.92	3.96	5.30	3.16 2.98	-	4.93

[a]Bond distances in pm. [b]NBO interactions of intramolecular hydrogen bonding in conformer I (LP(1) O_{20}→σ*O_2H_9; LP(2) O_{20}→σ*O_2H_9), in conformer II (LP(1) O_{20}→σ*O_2H_9; LP(2) O_{20}→σ*O_2H_9; LP(2) O_{20}→σ*O_3H_{10}), in conformer III (LP(1) O_{20}→σ*O_2H_9; LP(2) O_{20}→σ*O_2H_9), in conformer IV (LP(1) O_{20}→σ*O_3H_{10}; LP(2) O_{20}→σ*O_3H_{10}), in conformer V (LP (1) O_2→σ*N_7H_{15}; LP (2) O_2→σ*N_7H_{15}; LP(1) N_7→σ*O_3H_{10}) and in conformer VII (LP (1) O_2→σ*N_7H_{15}; LP (2) O_2→σ*N_7H_{15}). [c]Enthalpy of the intramolecular hydrogen bond calculated using the empiric equation of Rozenberg.

For both systems, the enthalpy values calculated are within the expected range for an intramolecular hydrogen bond. Remarkably, the value of $\nabla^2\rho(r)$ in the BCPs is correlated with both ΔH values and NBO interaction energies, as shown in Figure III.2.a.6

(where have been taken into account the parameters of the 9 conformers of the two species into study that present intramolecular hydrogen bonds).

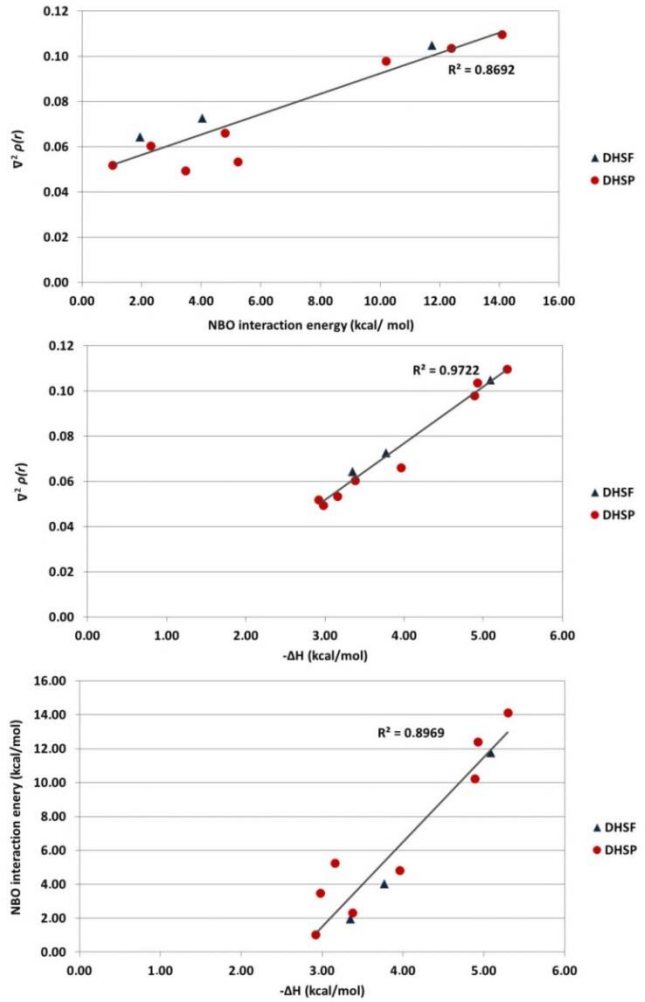


Figure III.2.a.6. Correlation between the values of the *Laplacian* of electron density, NBO charge transfer orbital interaction energies (kcal/mol) and Rozenberg's enthalpies (kcal/mol) of all the individual intramolecular hydrogen bond in DHSF (triangle/blue) and DHSP (dot/red).

As shown in Table III.2.a.4, for DHSF, hydrogen bond in conformer II is found to be the strongest. However, the higher enthalpy is calculated for conformer I (with two H-bonds), which total enthalpy reaches a value of 6.70 kcal/ mol. Similarly, the strongest individual hydrogen bond is found in conformer VII of DHSP (see Table III.2.a.5). Nonetheless, the highest enthalpy is calculated for those conformers with more than one H-bond, such as conformer II (6.30 kcal/ mol) and conformer V (6.14 kcal/ mol). As

mentioned above, conformers I, II and III of DHSF are calculated to be lower in energy than conformers IV, V and VI. Thus, the stability order inferred considering the total amount of energy released when the H-bond is established, is consistent with the predicted order of stability (I<II<III) computed at the aforementioned level of theory for this system. On the contrary, in the case of DHSP, the stability order inferred only considering the energy of the intramolecular H-bond (II<V<IV<VII<I<III<VI), does not match with the order of stability set up by the ΔE_0 values computed at the MP2 level. This fact may be caused by the combined effect of the stabilization that arise from H-bond formation and other destabilizing interactions (*e.g.* steric effects) that may appear as a result of the side chain folding.

Ring Anomeric Effect (RAE)

One of the main principles of the conformational analysis is that the substituents of a cyclohexane ring tend to adopt *equatorial* disposition rather than *axial* arrangement, mainly due to steric reasons. [169-173] Nevertheless, it has been seen that polar substituents with lone electron pairs (groups such as $-OMe$, $-OAc$, $-Cl$, etc., known as anomeric substituents) show a preference to adopt the *axial* position. Several explanations have been proposed to explain the origin of the ring anomeric effect. [169-173] According to the electrostatic theory, this tendency to adopt *axial* positions in a six-membered ring is the result of destabilizing interactions between the dipole moments of the polar bonds involved in the anomeric center (see Figure III.2.a.7). This dipole-dipole interaction is diminished when the polar substituents adopt *axial* disposition.

Moreover, bearing in mind the hyperconjugative model, the stabilization of the axial conformer is attributed to the delocalization of the antiperiplanar lone pair orbital on the endocyclic heteroatom (Y) to the σ^* antibonding orbital of the $C-X$ bond. This interaction produces the lengthening of the $C-X$ bond by electron transfer to its σ^* antibonding orbital whereas the $C-Y$ is contracted by increasing its double-bond character. Besides, the $Y-C-X$ bond angle is opened as a consequence of the resulting sp^2 character on the anomeric center.

Considering DHSF molecule, for conformer II (see Table III.2.a.2), which adopt the favored ring anomeric geometry, the $Si-O_2$ distance (endocyclic heteroatom) is much shorter than $Si-O_3$ bond length (anomeric substituent), being the former 167.7

pm whereas the latter takes a value of 169.4 pm. The theoretical value of $OSiO$ bond angle (113.8º) is far away from the classical value for tetrahedral silicon. Nonetheless, for conformer III, which is the geometrical counterpart of conformer II, this angle is calculated to be 104.6º which, indeed, is smaller than the expected value for tetrahedral silicon. In addition, the $Si - O_3$ bond length (endocyclic heteroatom) is not as small as it would be expected for a system where the ring anomeric effect is structurally promoted.

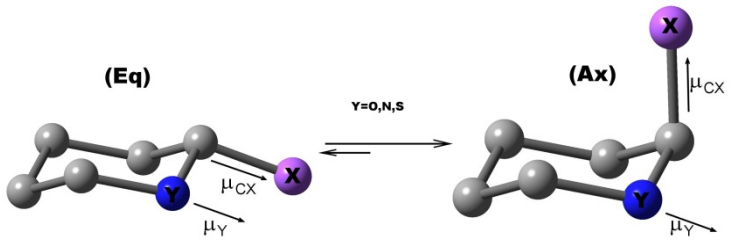


Figure III.2.a.7. Schematic representation of dipole-dipole interactions of polar bonds in a hypothetical substituted heterocyclic compound, where X being any polar substituents with lone electron pairs (such as $-OMe$, $-OH$, $-Cl$, etc.). *Axial/equatorial* conformational preference.

Due to molecular symmetry, both $Si - O$ distances in conformer I have the same value. In addition, both hydroxyl groups are disposed in axial arrangement respect to the bicycle plane, being the charge transfer equally favored from both oxygen atoms.

In the case of DHSP, the values of bond distances and angles in conformer I (reported in Table III.2.a.3) are consistent with the occurrence of the RAE. For example, $Si - O_2$ bond distance is much shorter than $Si - O_3$ and, besides, the $OSiO$ bond angle is larger than the value expected for sp^3 silicon (112.7º). The same goes for conformer III, although, in this case, the value of the $OSiO$ bond angle (105.1º) is smaller than that expected in a sp^3 center, effect that could be caused by the *gauche-trans* arrangement of hydroxyl groups in this conformer. The incidence of the RAE is also observed in the values of the calculated geometrical parameters for conformer IV and VII. On the other hand, the calculated $Si - O$ bond distances in conformer V (171.2 pm SiO_2, 168.7 SiO_3) do not fit those expected for a system favored by the ring anomeric effect. This discrepancy could be the result of the lifting balance of hyperconjugative interactions derived from the fact that both hydroxyl groups are involved in hydrogen bonds.

Tables III.2.a.6 and III.2.a.7 outline the $\Delta E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$ values of the charge transfer taking place from the lone pairs of both oxygen atoms used to evaluate the ring and

generalized anomeric effects in the set of conformers of both systems, computed at the MP2/cc-pVDZ level.

Table III.2.a.6. NBO data used to evaluate ring and generalized anomeric effects in the set of DHSF conformers.

Interaction	MP2/ cc-pVDZ $E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$ (kcal/ mol)					
	I	II	III	IV	V	VI
LP (1) $O_2 \rightarrow \sigma^* SiO_3$	**2.26**	**1.25**	4.31	1.00	1.80	0.78
LP (1) $O_2 \rightarrow \sigma^* SiC_4$	2.24	3.64	1.73	3.21	2.56	3.04
LP (1) $O_2 \rightarrow \sigma^* SiC_5$	2.55	2.13	-	2.59	2.65	3.56
LP (2) $O_2 \rightarrow \sigma^* SiO_3$	**13.46**	**17.35**	3.02	15.65	14.18	16.04
LP (2) $O_2 \rightarrow \sigma^* SiC_4$	9.14	6.49	3.36	5.35	7.05	-
LP (2) $O_2 \rightarrow \sigma^* SiC_5$	-	0.73	9.57	-	-	5.09
LP (1) $O_3 \rightarrow \sigma^* SiO_2$	**2.26**	3.10	**4.16**	1.61	0.89	2.43
LP (1) $O_3 \rightarrow \sigma^* SiC_4$	2.24	3.40	1.86	3.12	2.94	1.52
LP (1) $O_3 \rightarrow \sigma^* SiC_5$	2.55	1.49	1.84	2.23	2.87	2.71
LP (2) $O_3 \rightarrow \sigma^* SiO_2$	**13.46**	9.92	**10.26**	12.64	14.39	10.83
LP (2) $O_3 \rightarrow \sigma^* SiC_4$	9.14	-	-	-	-	-
LP (2) $O_3 \rightarrow \sigma^* SiC_5$	-	9.29	8.94	6.78	5.34	7.97
$\sum RAE$[a]	31.44	18.60	14.42	-	-	-
$\sum GAE$[b]	59.30	58.79	49.05	54.18	54.67	53.97

[a]Stand for the ring anomeric effect. The individual contribution to the RAE of each conformer according to the position (*endo* or anomeric substituent) of O_2 and O_3 oxygen atoms in the *pseudo*-cycle are shown in bold. [b]Stand for the generalized anomeric effect.

For DHSF, the highest total contribution to the ring anomeric effect is calculated for conformer I, in which both hydroxyl groups are disposed in axial arrangement with respect to the bicycle plane. The value of the RAE of conformer II is *ca.* 4.2 kcal/mol higher than the calculated value for conformer III. This is in accordance with the *axial/equatorial* disposition of methyl and hydroxyl groups in this pair of conformers.

Focusing on the conformers of DHSP, the highest value of ∑RAE is found in conformer V as it has two anomeric substituents properly oriented (*axial/axial*) with respect to the ring plane. The same goes for conformer II (also with both $-OH$ groups in *axial/axial* arrangement), which is calculated to have the second highest value of ∑RAE. The value of ∑RAE for conformer IV is much higher than that of conformer III, as expected since the geometry of the latter is not favored by ring anomeric effect. Finally, conformer I ($-OH$ axial) is more favored by RAE than conformer VII ($-OH$ *equatorial*) as shown in Table III.2.a.7.

Noticeably, the calculated values of RAE for conformers of DHSF are also consistent with the predicted stability of the considered set of conformers from the E_0 energies. However, the use of the magnitude of ∑RAE to set up the stability order among

the set of conformers ($V < II < I < IV < VII < III < VI$) for DHSP also yields a different trend than that obtained considering the values of ΔE_0 at the MP2/ cc-pVDZ level.

Table III.2.a.7. NBO data used to evaluate ring and generalized anomeric effects in the set of DHSP conformers.

Interaction	MP2/ cc-pVDZ $E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$ (kcal/ mol)						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
LP (1) $O_2 \rightarrow \sigma^* SiO_3$	**0.88**	**1.43**	**3.89**	2.48	**1.48**	1.45	-
LP (1) $O_2 \rightarrow \sigma^* SiC_4$	3.87	2.85	2.41	2.97	2.88	2.92	2.39
LP (1) $O_2 \rightarrow \sigma^* SiC_8$	2.07	2.39	1.20	2.31	2.26	2.49	3.32
LP (2) $O_2 \rightarrow \sigma^* SiO_3$	**18.02**	**15.09**	-	11.27	**12.63**	13.63	**14.16**
LP (2) $O_2 \rightarrow \sigma^* SiC_4$	5.16	7.09	8.29	-	-	-	0.51
LP (2) $O_2 \rightarrow \sigma^* SiC_8$	0.95	-	9.84	8.50	5.78	6.51	4.26
LP (1) $O_3 \rightarrow \sigma^* SiO_2$	2.07	**2.30**	3.64	**1.68**	**1.44**	1.17	1.27
LP (1) $O_3 \rightarrow \sigma^* SiC_4$	3.17	1.78	1.94	2.97	3.08	2.94	3.13
LP (1) $O_3 \rightarrow \sigma^* SiC_8$	1.98	2.38	-	2.31	2.29	2.64	2.69
LP (2) $O_3 \rightarrow \sigma^* SiO_2$	11.52	**11.82**	4.99	**15.85**	**15.88**	15.05	15.55
LP (2) $O_3 \rightarrow \sigma^* SiC_4$	-	8.74	2.00	7.61	6.70	5.83	5.95
LP (2) $O_3 \rightarrow \sigma^* SiC_8$	7.71	-	9.86	-	-	-	-
$\sum RAE$[a]	18.90	30.64	3.89	17.53	31.43	-	14.16
$\sum GAE$[b]	57.4	55.87	48.06	57.95	54.42	54.63	53.23

[a]Stand for the ring anomeric effect. The individual contribution to the RAE of each conformer according to the position (*endo* or anomeric substituent) of O_2 and O_3 oxygen atoms in the *pseudo*-cycle are shown in bold. [b]Stand for the generalized anomeric effect.

Generalized Anomeric Effect (GAE)

Considering a structural motif like $\alpha - \beta - \gamma - \delta$, where α is an electronegative atom and δ has at least one lone electron pair, the hyperconjugative model explains the generalized anomeric effect as an electron donation from δ atom to the σ^* antibonding orbital of the $\gamma - \beta$ bond, causing the shortening of the $\gamma - \delta$ bond and the lengthening of the adjacent $\gamma - \beta$ bond. [169-173] As was previously stated for small alkylsilanediols [148,149,162], the stabilizing generalized anomeric effect in *gem*-silanediols is favored when $-OH$ groups are oriented in *gauche*. The influence of the hyperconjugative effects in the calculated geometries was also studied using NBO population analyses for the set of conformers.

As concerns DHSF, conformer III present the lowest value of ∑GAE (see Table III.2.a.6), as expected, since their hydroxyl groups are disposed in *gauche-trans* orientation. Consequently, the mentioned charge transfer came mostly from the $-O_2$ oxygen atom (which is properly oriented), whereas in the remaining conformers it is coming from both hydroxyl groups.

For the set of conformers of this system, the total contribution to the ∑GAE is quite high and rather similar, except for conformer III. However, and although conformers I and II are those with the highest values of ∑GAE, the stability order considering this effect ($I < II < V < IV < VI < III$) does not match exactly the order predicted by the E_0 energies. Other stereoelectronics and sterics effects may be responsible for the predicted order of stability computed in gas-phase. In this case, the strength of the intramolecular hydrogen bonding and the *axial/equatorial* disposition of substituents with respect to the ring plane may contribute further to the computed E_0 values in gas-phase.

Considering DHSP, only for conformer VI (no H-bonds) both $Si - O$ and $Si - C$ lengths (reported in Table III.2.a.3) are similar. This is expected in systems with *gg* arrangement of hydroxyl groups. The remaining conformers show large discrepancies in the mentioned geometrical parameters, although the $-OH$ groups are also disposed in *gg* arrangement. This could be caused by the enhancement of hyperconjugative interactions as a result of the intramolecular hydrogen bonding in these systems. Except for conformer III, the values of ∑GAE (see Table III.2.a.7) within the set of conformers are alike. Again, the stability order that can be concluded from the ∑GAE values ($IV < I < II < VI < V < VII < III$) does not follow the trend of the computed ΔE_0 values.

Contrasting DHSF, in the case of DHSP the strength of the hydrogen bonds ($II < V < IV < VII < I < III < VI$) and the magnitude of the RAE ($V < II < I < IV < VII < III < VI$) follow a rather similar tendency within the set of conformers. Nonetheless, as above stated, the stability order predicted considering the relative ΔE_0 energies by MP2/cc-pVDZ calculations under the isolated molecule approximation is different and may be due to the combined effect of all the stabilizing effects (i.e. H-bond formation, RAE, and GAE, among others) and destabilizing interactions (*e.g.* steric effects). The stabilization of each molecular conformation is due to the joint effect of stabilizing and destabilizing factors. The folding of the long side chain in this system is promoted by the establishment of intramolecular hydrogen bond (which is a stabilizing interaction). However, the energy lowering derived from the hydrogen bond formation could be compensated by other destabilizing interactions (mainly stereoelectronics effects) that may arise from the geometry adopted by the alkyl side chains when the H-bond is established. This could explain the differences between the stability order predicted

considering ΔE_0 energies and the enthalpies of H-bonds, as well as the discrepancies found when RAE and GAE are evaluated.

Solvent calculations

The influence of the media on the molecular structure and stability of the DHSF and DHSP conformers was evaluated performing the geometrical optimization of the different molecular conformations in water solution using the PCM model (B3LYP/ aug-cc-pVTZ). The dipole moments and the main geometrical parameters in water solution (PCM) as well as the solvation energies (E_0^{sol}) calculated at the B3LYP/ aug-cc-pVTZ level for all the conformers of the two systems into study, along with their corresponding parameters calculated in gas-phase are collected in Tables III.2.a.8 and III.2.a.9. The most significant phase effects in solution are the decrease in the length of the intramolecular hydrogen bonds and the increase in the dipole moments.

Table III.2.a.8. Compared geometries, dipole moments and relative energies for DHSF conformers in the isolated molecule approximation and in water solution, along with their solvation energies (E_0^{sol}).

Geometrical Parameters	Gas-phase[a] (B3LYP/aug-ccpVTZ)					
	I	II	III	IV	V	VI
r H-bond	226.9	191.3	191.5	-	-	-
r SiO_2	165.5	164.5	165.9	165.9	165.8	165.9
r SiO_3	165.5	166.4	164.6	166.9	166.9	166.8
r SiC_4	191.6	191.0	191.5	188.8	188.8	188.6
r SiC_5	186.3	186.7	186.5	186.2	186.2	186.3
r C_4N_{13}	146.3	146.6	146.8	145.9	145.8	145.9
r $N_{13}C_{14}$	134.1	134.3	134.5	135.5	135.5	135.6
∠OSiO	114.6	112.5	108.1	111.0	112.1	111.6
μ (Debye)	4.78	3.72	4.15	4.28	4.56	4.55
ΔE_0 (kcal/mol)	0.00	0.33	0.69	2.62	2.69	3.22
	Water solution[a] (PCM-B3LYP/aug-ccpVTZ)					
	I	II	III	IV	V	VI
r H-bond	222.0	186.0	182.4	-	-	-
r SiO_2	166.7	166.0	165.8	166.0	166.0	166.0
r SiO_3	166.7	166.1	166.0	166.2	166.0	166.2
r SiC_4	190.2	190.2	190.7	189.3	189.3	189.5
r SiC_5	186.2	186.6	186.4	186.5	186.5	186.5
r C_4N_{13}	146.2	146.6	146.7	146.0	146.0	146.0
r $N_{13}C_{14}$	133.1	133.0	133.0	133.9	133.9	134.0
∠OSiO	112.3	112.2	110.2	111.6	112.5	112.3
μ (Debye)	7.37	6.01	6.96	6.60	6.73	6.59
ΔE_0 (kcal/mol)	7.74	2.02	1.98	0.20	0.06	0.00
E_0^{sol} (kcal/ mol)	**-11.84**	**-17.88**	**-18.28**	**-21.99**	**-22.20**	**-22.79**

[a]Bond distances in pm.

Values of solvation energies indicate that all the structures are highly stabilized in water solution. As shown in Table III.2.a.8, for DHSF gas phase and solution stability

orders are inverted, being the so-called conformer VI the global minima in water solution. Likewise, the stability order in water solution of the set of conformers of DHSP differs from that calculated in gas-phase at the same level of theory. Those structures which are less stable in gas-phase are calculated to have the highest E_0^{sol}.

Table III.2.a.9. Compared geometries, dipole moments and relative energies for DHSP conformers in the isolated molecule approximation and in water solution, along with their solvation energies (E_0^{sol}).

Geometrical Parameters	Gas-phase[a] (B3LYP/aug-ccpVTZ)						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
r H-bond	189.4	222.3 246.7	183.1	185.7	234.1 259.8	-	199.5
r SiO_2	164.9	165.9	164.8	166.8	167.9	166.9	167.8
r SiO_3	167.2	166.5	166.4	164.8	166.0	166.4	166.1
r SiC_4	189.0	190.5	189.8	190.2	188.5	187.5	187.7
r SiC_8	187.0	186.4	187.0	187.1	186.6	186.9	186.6
r C_6O_{20}	122.5	122.7	122.5	122.6	121.7	121.7	122.0
r C_6N_7	135.8	135.4	135.7	135.6	137.2	134.4	135.8
∠OSiO	111.8	112.8	109.4	112.8	110.5	111.1	110.6
μ (Debye)	4.34	5.97	5.66	4.22	3.99	3.67	4.69
ΔE_0 (kcal/mol)	0.00	0.99	1.27	1.90	4.03	3.48	4.40
	Water solution[a] (PCM-B3LYP/aug-ccpVTZ)						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
r H-bond	175.0	211.9 242.8	172.9	173.6	231.0 332.3	-	191.4
r SiO_2	166.1	167.1	166.0	166.7	166.9	166.6	167.1
r SiO_3	166.9	167.3	166.5	166.0	166.4	166.5	166.1
r SiC_4	188.5	189.2	189.2	188.8	190.0	188.0	188.2
r SiC_8	187.0	186.5	186.9	187.2	186.8	186.9	186.7
r C_6O_{20}	124.2	124.1	124.2	124.2	123.5	123.5	123.7
r C_6N_7	133.9	133.8	133.8	133.8	134.6	134.5	134.2
∠OSiO	111.2	111.0	110.2	111.5	111.5	111.5	111.3
μ (Debye)	6.43	8.88	8.99	6.94	5.91	6.04	6.66
ΔE_0 (kcal/mol)	1.65	5.57	1.87	2.29	3.05	0.00	2.39
E_0^{sol} (kcal/ mol)	-17.91	-14.98	-18.95	-19.18	-20.54	-23.04	-21.57

[a]Bond distances in pm.

Conformer VI is the global minima in solution and has the highest E_0^{sol} value. This observation supports the electrostatic explanation of the ring anomeric effect. As it is known, [174] increasingly polar solvents attenuate dipole-dipole interactions of polar bonds in the anomeric center, leading to a higher contribution of *equatorial* conformers in solution. Thus, under the PCM model, conformer III of DHSF becomes more stable than conformer II, and conformer I (which has two *axial* hydroxyl groups) has the highest relative energy value and the minor value of E_0^{sol} (solvation energy).

For DHSP, conformers with *equatorial* arrangement of the exo $-OH$ group are those with the highest contribution (more stable) in water solution, as it is shown by their solvation energies.

III.2.a.4. CONCLUSIONS

1. The potential energy surfaces (PES) of two different *gem*-silanediols, namely DHSF and DHSP, have been analyzed at the B3LYP/ 6-31+G* level of theory, revealing the existence of six conformers for DHSF and seven for DHSP. Most of the structures are characterized for the occurrence of intramolecular hydrogen bonding between hydroxyl groups and adjacent aminocarbonyl groups, resulting in *pseudo*-cyclic structures. In some cases, more than one intramolecular H-bond is possible.
2. AIM analysis, NBO calculations and Rozenberg's enthalpy-distance relationship have been used to characterize and evaluate strength of individual hydrogen bonds in such systems. There exist a remarkable correlation between the calculated values of the $\nabla^2\rho(r)$ at each BCP, NBO orbital interaction energies and enthalpy values among the set of conformers considering those 9 that present intramolecular hydrogen bonds.
3. The strength of the hydrogen bond and the magnitude of the ring and generalized anomeric effects have been put together in order to justify the stability order within each family of conformers. For DHSF, structures with stronger hydrogen bonds and higher magnitudes of the RAE and GAE are calculated to be more stable in gas phase. For DHSP such parallelism is not so straightforward, possibly due to the combined effect of the three stabilizing effects or the occurrence of additional destabilizing interactions, such as steric effects, as the side chains are folded to establish H-bonds
4. Solvent calculations were performed over the series of conformers to evaluate the influence of aqueous media in the structure and stability of the studied systems. For DHSF, stability order is totally inverted on going from gas-phase to water solution. Conformers with *equatorial* disposition of anomeric substituent are calculated to be more stable in solution which, in fact, is in accordance with the electrostatic explanation of RAE. For DHSP such stability inversion is not as

symmetric as for DHSF, but those conformers with *equatorial* substituents are also estimated to be more stabilized than *axial* structures as evidenced by their E_0^{sol} values.

SECCIÓN b

ANÁLISIS CONFORMACIONAL TEÓRICO Y ESTUDIO DE LA ESTRUCTURA MOLECULAR Y ELECTRÓNICA DE PEPTIDOMIMÉTICOS SILANODIÓLICOS SENCILLOS CON UN GRUPO AMINOCARBONIL EN γ Y γ'

Stabilizing factors of the molecular structure of 3'-(dihydroxysilanediyl)dipropanamide

III.2.b.1. INTRODUCTION

As has been mentioned, the excellent properties of the silanediol group as hydrogen donor and acceptor, and their tendency to retain their tetrahedral structure [4], lead to the development of silicon bioisosters of formerly known protease's inhibitors. However, these advantageous characteristics are blurred by the propensity of silanediols toward self-condensation, giving oligomers (siloxanes) and chains [1]. In this sense, it has been shown that intramolecular hydrogen bonding would prevent the interaction between neighbor silanediol groups and, hence, their polymerization [99]. Besides, steric effects are also responsible for the increasing stability of the silanediol group. Thus, the conformational properties of geminal silanediols and their ability to intramolecular hydrogen bonding could largely determine their tendency towards policondensation and, therefore, the use of compounds containing this group as protease inhibitors.

The molecular and electronic structure of 3'-(dihydroxysilanediyl)dipropanamide (DHSDP, Figure III.2.b.1), species that mimic the environment of the mentioned *gem*-silanediol silicon bioisosteres, have been theoretically studied using *ab initio* (MP2) and DFT (B3LYP and M06L) methods.

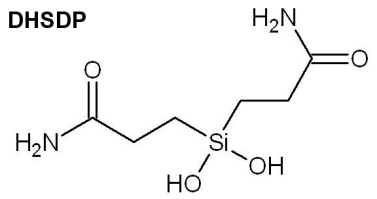


Figure III.2.b.1. Molecular schemes of 3'-(dihydroxysilanediyl)dipropanamide (DHSDP).

These species can be used as models of the *gem*-silanediol functionality in other more structurally complex molecules that have proven inhibitory activity against proteases [4]. Although there has been a growing interest in silicon-based related compounds there have been few attempts to theoretically study their molecular structure, which can be useful for the theoretical analysis of the enzyme-substrate interactions in the mentioned systems.

The study of the chemistry of the silanediol group in a relatively simple biological environment, can be useful for the understanding of the molecular and electronic structure

of these compounds, which, in a second stage, will be of interest for the study of the substrate-metal interactions providing a deeper knowledge of the interaction mechanisms in this sort of species.

III.2.b.2. THEORY

III.2.b.2.1. Computational Details

Ab initio and DFT calculations were performed using the Gaussian 09 [155] suite of programs. All stationary points were fully optimized and characterized by harmonic vibrational frequency calculations using the B3LYP hybrid density functional [108,109], the M06L pure density functional [68] and the second order Möller-Plesset perturbation theory [144] in conjunction with the cc-pVDZ [113], cc-pVTZ [113] and aug-cc-pVTZ [114] basis sets (these two last only in the case of DFT calculations). B3LYP is considered as standard model chemistry for many applications and have proven its efficiency for the study of thermochemical and spectroscopies properties in a wide range of molecular systems. The M06L functional was also chosen to study the above mentioned systems since it has been reported to have the best overall performance for the study of organometallic and non-covalent interactions. [156,157]

Solvent calculations were carried out according to the Polarizable Continuum Model (PCM) [116] as implemented in Gaussian 09.

Natural Bond Orbital (NBO) [119] calculations were accomplished using the program NBO v3.1 [120] as implemented in Gaussian 09. For all molecules, AIM calculations based on Bader's theory [82] were performed using AIM2000 program. [160,161]

III.2.b.3. RESULTS AND DISCUSSION

III.2.b.3.1. Theoretical conformational analysis and molecular structure of DHSDP molecule

Gas-phase study

Theoretical structural study of DHSDP was carried out performing a simultaneous fully relaxed scan (B3LYP/ 6-31+G*) of the $\psi C_4 - Si - C_5 - C_7$ and $\psi C_5 - Si - C_4 - C_6$ dihedral angles, which allows obtaining the potential energy surface

(Figure III.2.b.2) of the molecule concerning the arrangement of the hydroxyl groups and the side chain.

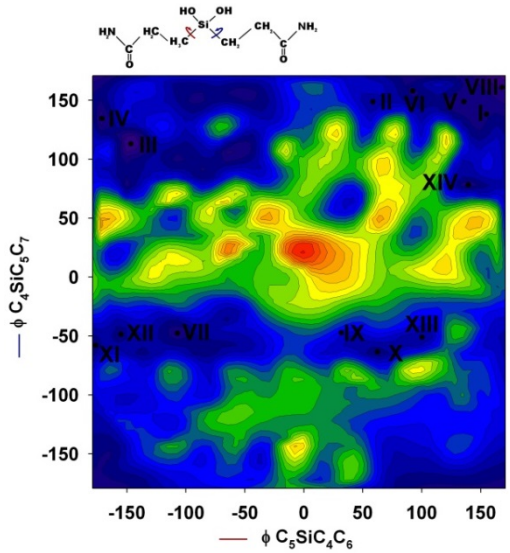


Figure III.2.b.2. Potential energy surface (B3LYP/ 6-31+G*) of DHSDP.

A total of fourteen possible conformations (see Figure III.2.b.3) for the system were found to be real minima on the PES. All structures have at least one intramolecular hydrogen bond between hydroxyls groups and the aminocarbonyl groups of the side chains.

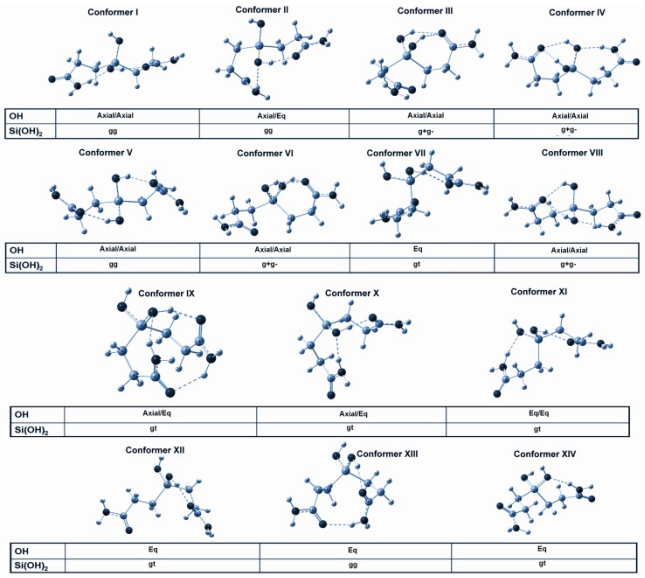


Figure III.2.b.3. DHSDP's set of conformers.

The main geometrical parameters of the set of conformers calculated at the MP2/cc-pVDZ level of theory are reported in Table III.2.b.1.

Table III.2.b.1. Main geometrical parameters obtained at the MP2/ cc-pVDZ level of theory for the set of conformers of DHSDP.

Geometrical parameter	MP2/ cc-pVDZ[a]													
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
r H-bond	185.2	187.5	216.2	212.3	190.9	219.4	211.9	191.4	188.2	175.1	190.4	199.6	195.2	191.0
	189.5	220.2	239.1	228.4	190.9	223.7	-	218.0	216.8	193.7	203.7	-	206.7	-
	-	-	-	-	-	-	-	222.0	210.6	-	-	-	-	-
r SiO_2	169.9	169.9	170.0	169.3	168.4	170.1	170.4	170.8	169.0	169.1	171.1	169.5	168.9	171.2
r SiO_3	169.3	169.5	169.7	170.1		169.6	169.5	168.8	169.6	169.1	168.7	168.9	168.6	169.0
r SiC_4	188.0	188.9	190.1	187.6	190.1	188.7	189.4	187.6	188.7	188.1	188.1	187.7	189.4	188.0
r SiC_5	188.8	188.9	188.8	190.3		190.2	189.9	190.3	189.3	190.0	189.7	190.1	190.8	187.1
r C_8N_{10}	137.0	137.8	136.2	122.9	136.9	137.9	137.7	137.2	136.9	137.7	1372	138.1	136.7	137.1
r C_9N_{11}	136.6	136.6	137.7	135.6		135.8	136.6	135.6	136.5	136.0	136.2	136.7	136.2	137.8
r C_8O_{12}	122.8	122.7	123.8	122.9	123.4	122.8	122.9	122.9	123.6	122.7	122.8	122.5	123.4	122.7
r C_9O_{13}	123.4	123.4	122.9	123.9		123.9	123.5	123.9	123.7	123.8	123.5	123.3	124.0	122.4
∠OSiO	111.5	112.6	111.7	112.7	115.3	112.4	103.5	112.6	110.8	112.3	102.5	105.3	107.4	110.4
∠CSiC	112.5	113.8	114.8	111.1	112.9	115.3	115.7	110.7	115.6	112.0	111.2	110.5	108.0	113.8
$\phi H_{14}O_2O_3H_{15}$	-117.1	-117.2	12.3	-7.1	110.2	-6.4	-135.5	-10.3	56.9	-46.3	-143.7	-124.7	-135.3	104.5

[a]Bond distances in pm. Bond angles in degrees.

As can be seen in Table III.2.b.2 (where the relative energies calculated at the different level of theory employed are reported) the stability order calculated at the DFT level for the set of conformers is in relative agreement with the MP2 results. Remarkably, relative energies (ΔE_0) calculated with M06L functional are closer to *ab initio* results. In any case, low energy differences are found between the five structures with minor energies.

Table III.2.b.2. Effect of the increasing basis set size on the relative energies (ΔE_0, in kcal/ mol) for DHSDP.

	ΔE_0 (kcal/mol)		
	B3LYP/cc-pVDZ	M06L/cc-pVDZ	MP2/ cc-pVDZ
I (C_1)	0.00	2.73	1.68
II (C_1)	0.14	1.92	0.39
III (C_1)	0.83	0.00	0.33
IV (C_1)	0.96	2.54	1.80
V (C_2)	1.04	4.30	1.88
VI (C_1)	1.05	0.76	0.66
VII (C_1)	1.19	0.88	0.88
VIII (C_1)	0.86	2.62	1.66
IX (C_1)	1.52	0.36	0.00
X (C_1)	2.16	5.36	2.85
XI (C_1)	2.40	4.76	3.18
XII (C_1)	2.72	4.76	4.03
XIII (C_1)	3.84	3.74	3.42
XIV (C_1)	7.55	9.26	9.02

Considering MP2 results, the global energy minimum correspond to conformer IX which is characterized for the occurrence of three intramolecular hydrogen bonds where

both aminocarbonyl groups and one hydroxyl group are involved. Conformer III is the following most stable structure which is characterized for the occurrence of a hydrogen bond between both $-OH$ groups and one of the carbonyl groups. This conformer is similar to conformer I in DHSF as well as conformer II in DHSP. In conformer II, $-O_3H_{15}$ hydroxyl group is simultaneously linked to the amino and carbonyl groups of both side chains. Conformer VI is analogue to conformer III, but $-C_9O_{13}$ is involved in the hydrogen bond in this conformer. Hydrogen bonding in conformer VII is established between the -O_3H_{15} hydroxyl group and the $-C_9O_{13}$ carbonyl group. The arrangement of hydroxyl groups in this conformer is *gt*.

The energy difference between conformers II, III, VI and VII and the global energy minimum (conformer IX) hardly reach 1 kcal/ mol. The remaining conformers are higher in energy, $\Delta E_0 > 1$ kcal/ mol. For conformers I, IV, V and VIII are 1 kcal/ mol$<$ $\Delta E_0 <$ 2kcal/mol. Finally, for conformers X, XI, XII, XIII and XIV $\Delta E_0 > 2$ kcal/ mol. Noticeably, DFT and MP2 calculations predict different global minima, although their order of stability is in relatively good agreement.

The stability order for this set of conformers was evaluated considering three effects: (a) the strength of the intramolecular hydrogen bonds, (b) the ring anomeric effect (RAE) and (c) the generalized anomeric effect (GAE).

Intramolecular hydrogen bonding

Table III.2.b.3 summarizes the calculated parameters (MP2/ cc-pVDZ) used to characterize intramolecular hydrogen bond in the set of conformers. The enthalpy of the intramolecular hydrogen bonding was calculated using the empiric equation of Rozenberg [154].

$$-\Delta H\ (kcal/mol) = 0.0321 r^{-3.05}\ (with\ r\ in\ nm)$$

Conformers which established three intramolecular hydrogen bonds (i.e. conformers IX, IV and VIII) are more stabilized. The highest enthalpy value is calculated for conformer IX which, indeed, is the global energy minimum at the MP2/ cc-pVDZ level of theory. The so-called onformers X, I, V, XI, XIII, II, VI and III (with two intramolecular hydrogen bonds) are less stabilized.

Table III.2.b.3. Intramolecular hydrogen bond descriptors for DHSDP.

		MP2/ cc-pVDZ													
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
		189.5	220.2	216.2	190.0	190.9	223.7	211.9	191.4	210.6	193.7	190.4	199.6	206.7	191.0
	rH-bond[a]	185.2	187.5	239.1	228.4	190.9	219.4	-	222.0	216.8	175.1	203.7	-	195.2	-
		-	-	-	212.3	-	-	-	218.0	188.2	-	-	-	-	-
		7.32	1.29	0.86	12.02	4.08	0.52	1.94	8.72	2.17	3.08	4.80	3.99	4.37	12.28
		7.00	3.92	0.91	0.95	7.59	1.30	1.49	3.85	5.21	10.65	9.93	3.16	3.58	-
NBO	LP(1,2)Y	10.14	6.71	0.55	1.88	4.08	1.35	-	0.65	2.04	7.85	3.17	-	3.48	-
(kcal/ mol)	→σ*XH[b]	3.76	6.25	0.61	0.91	7.59	0.76	-	1.30	1.04	14.00	2.00	-	5.58	-
		-	-		-	-	-	-	1.38	5.31	-	-	-	-	-
		-	-		-	-	-	-	0.68	1.89	-	-	-	-	-
		0.0263	0.0165	0.0178	0.0255	0.0265	0.0155	0.01877	0.0253	0.0199	0.0262	0.0267	0.0223	0.0187	0.0252
	$\rho(r)$	0.0289	0.0277	0.0113	0.0146	0.0265	0.0159	-	0.0163	0.0165	0.0368	0.0210	-	0.0251	-
AIM (a.u)		-	-	-	0.0184	-	-	-	0.0167	0.0269	-	-	-	-	-
		0.1095	0.0519	0.0619	0.1084	0.0999	0.0540	0.0686	0.1044	0.0647	0.0968	0.1073	0.0837	0.0657	0.1060
	$\nabla^2\rho(r)$	0.1166	0.1106	0.0443	0.0523	0.0999	0.0573	-	0.0573	0.0531	0.1459	0.0779	-	0.0910	-
		-	-	-	0.0666	-	-	-	0.0606	0.1036	-	-	-	-	-
		5.12	3.24	3.42	5.01	5.01	3.09	3.64	4.96	3.71	4.79	5.04	4.37	3.93	5.00
Enthalpy	$-\Delta H$	5.49	5.29	2.52	2.90	5.01	3.27	-	3.16	3.40	6.51	4.11	-	4.68	-
(kcal/ mol)[c]		-	-	-	3.62	-	-	-	3.34	5.23	-	-	-	-	-

[a]Bond distances in pm. [b]NBO interactions of intramolecular hydrogen bonding in conformer I (LP (1) $O_3 \rightarrow \sigma^* N_{10}H_{21}$; LP (2) $O_3 \rightarrow \sigma^* N_{10}H_{21}$; LP (1) $O_{13} \rightarrow \sigma^* O_3H_{15}$; LP (2) $O_{13} \rightarrow \sigma^* O_3H_{15}$), in conformer II (LP (1) $O_3 \rightarrow \sigma^* N_{10}H_{21}$; LP (2) $O_3 \rightarrow \sigma^* N_{10}H_{21}$; LP (1) $O_{13} \rightarrow \sigma^* O_3H_{15}$; LP (2) $O_{13} \rightarrow \sigma^* O_3H_{15}$), in conformer III (LP (1) $O_{12} \rightarrow \sigma^* O_2H_{14}$; LP (2) $O_{12} \rightarrow \sigma^* O_2H_{14}$; LP (1) $O_{12} \rightarrow \sigma^* O_3H_{15}$; LP (2) $O_{12} \rightarrow \sigma^* O_3H_{15}$), in conformer IV (LP (1) $O_3 \rightarrow \sigma^* N_{10}H_{21}$; LP (2) $O_{13} \rightarrow \sigma^* O_2H_{14}$; LP (1) $O_{13} \rightarrow \sigma^* O_3H_{15}$; LP (2) $O_{13} \rightarrow \sigma^* O_3H_{15}$), in conformer V (LP (1) $O_{12} \rightarrow \sigma^* O_2H_{14}$; LP (2) $O_{12} \rightarrow \sigma^* O_2H_{14}$; LP (1) $O_{12} \rightarrow \sigma^* O_3H_{15}$; LP (2) $O_{12} \rightarrow \sigma^* O_3H_{15}$; LP (1) $O_{13} \rightarrow \sigma^* O_2H_{14}$; LP (2) $O_{13} \rightarrow \sigma^* O_2H_{14}$), in conformer VI (LP (1) $O_{13} \rightarrow \sigma^* O_2H_{14}$; LP (2) $O_{13} \rightarrow \sigma^* O_2H_{14}$; LP (1) $O_{13} \rightarrow \sigma^* O_3H_{15}$; LP (2) $O_{13} \rightarrow \sigma^* O_3H_{15}$), in conformer VII (LP (1) $O_{13} \rightarrow \sigma^* O_2H_{15}$; LP (2) $O_{13} \rightarrow \sigma^* O_3H_{15}$), in conformer VIII (LP (1) $O_2 \rightarrow \sigma^* N_{10}H_{21}$; LP (2) $O_2 \rightarrow \sigma^* N_{10}H_{21}$; LP (1) $O_{13} \rightarrow \sigma^* O_2H_{14}$; LP (2) $O_{13} \rightarrow \sigma^* O_2H_{14}$; LP (1) $O_{13} \rightarrow \sigma^* O_3H_{15}$; LP (2) $O_{13} \rightarrow \sigma^* O_3H_{15}$), in conformer IX (LP (1) $O_3 \rightarrow \sigma^* N_{26}H_{21}$; LP (2) $O_3 \rightarrow \sigma^* N_{26}H_{21}$; LP (1) $O_{12} \rightarrow \sigma^* N_{11}H_{27}$; LP (2) $O_{12} \rightarrow \sigma^* N_{11}H_{27}$; LP (1) $O_{13} \rightarrow \sigma^* O_2H_{15}$; LP (2) $O_{13} \rightarrow \sigma^* O_2H_{15}$), in conformer X (LP (2) $O_3 \rightarrow \sigma^* N_{10}H_{21}$; LP (1) $O_{12} \rightarrow \sigma^* O_2H_{14}$; LP (1) $O_{13} \rightarrow \sigma^* O_3H_{15}$; LP (2) $O_{13} \rightarrow \sigma^* O_3H_{15}$), in conformer XI (LP (1) $O_2 \rightarrow \sigma^* N_{10}H_{21}$; LP (2) $O_2 \rightarrow \sigma^* N_{10}H_{21}$; LP (1) $O_{13} \rightarrow \sigma^* O_3H_{15}$; LP (2) $O_{13} \rightarrow \sigma^* O_3H_{15}$), in conformer XII (LP (1) $O_{13} \rightarrow \sigma^* O_3H_{15}$; LP (2) $O_{13} \rightarrow \sigma^* O_3H_{15}$), in conformer XIII (LP (1) $O_{12} \rightarrow \sigma^* N_{11}H_{26}$; LP (2) $O_{12} \rightarrow \sigma^* N_{11}H_{26}$; LP (1) $O_{13} \rightarrow \sigma^* O_3H_{15}$; LP (2) $O_{13} \rightarrow \sigma^* O_3H_{15}$), in conformer XIV (LP (1) $O_2 \rightarrow \sigma^* N_{10}H_{21}$). [c]Enthalpy of the intramolecular hydrogen bond calculated using the empiric equation of Rozenberg.

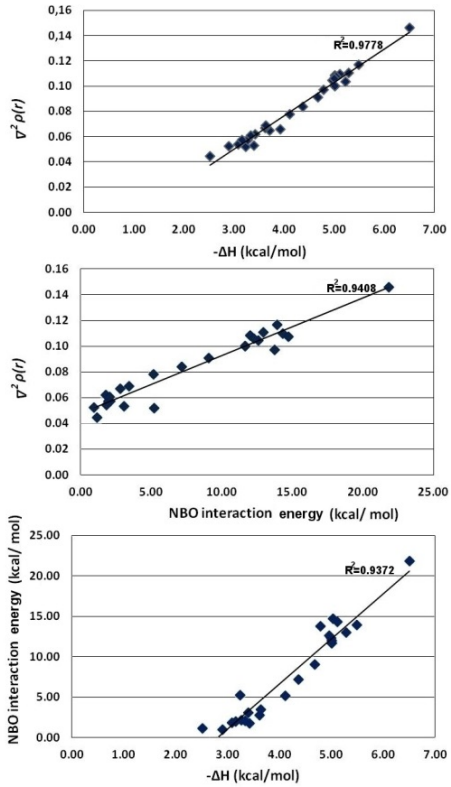


Figure III.2.I.6. Correlation between the values of the *Laplacian* of electron density, NBO charge transfer orbital interaction energies (kcal/mol) and Rozenberg's enthalpies (kcal/mol) of all the individual intramolecular hydrogen bond in DHSDP.

Total enthalpy of H-bond in this set of conformers varies from 11.30 to 5.94 kcal/ mol. The least stable set of conformers attending to the ΔH value correspond to that where only one intramolecular hydrogen bond is established (i. e. conformers XIV, XII and VII). Apart from conformer IX, the enthalpy value is not in total accordance with the stability order predicted by E_0 energies at the same level of theory.

Figure III.2.b.4 shows the correlation obtained between $\nabla^2\rho(r)$ at each BCP, NBO orbital interaction energies and calculated enthalpies of individual H-bond. As can be seen, the correlation obtained between the three considered parameters is good. The strongest individual hydrogen bond is found in conformer X (O_{13} ... O_3H_{15}) with a $\nabla^2\rho(r)$ value of 0.145972 as shown in Table III.2.b.3.

Ring Anomeric Effect

The stabilizing electronic delocalizations derived from the ring anomeric effect were evaluated in the frame of NBO population analysis. Table III.2.b.4 outlines the NBO data used to evaluate it along with the NBO data used to evaluate GAE.

Table III.2.b.4. NBO data used to evaluate ring and generalized anomeric effects in the set of DHSDP conformers.

Interaction	MP2/ ccpVDZ $E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$ (kcal/ mol)													
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
LP (1) $O_2\rightarrow\sigma^*$ SiO_3	2.34	1.85	**2.47**	**2.48**	**2.16**	**1.79**	2.99	**4.85**	3.26	3.68	**5.46**	3.44	2.72	**2.45**
LP (1) $O_2\rightarrow\sigma^*$ SiC_4	2.25	2.84	1.81	2.43	2.59	2.12	2.18	1.77	2.71	2.66	-	2.21	2.44	2.66
LP (1) $O_2\rightarrow\sigma^*$ SiC_5	3.30	3.04	2.56	1.98	2.79	2.27	0.76	-	1.47	1.42	0.76	0.71	1.48	1.29
LP (2) $O_2\rightarrow\sigma^*$ SiO_3	11.95	13.41	**11.35**	**12.60**	**14.81**	**13.30**	5.90	**7.63**	9.91	9.60	**-**	1.60	9.21	**10.67**
LP (2) $O_2\rightarrow\sigma^*$ SiC_4	7.88	6.99	8.84	-	-	-	1.36	0.62	0.66	0.68	4.98	10.13	-	-
LP (2) $O_2\rightarrow\sigma^*$ SiC_5	-	-	-	9.05	8.61	7.47	9.04	9.90	9.06	9.43	7.72	3.44	9.46	7.64
LP (1) $O_3\rightarrow\sigma^*$ SiO_2	**-**	**0.60**	**0.90**	**2.35**	**2.16**	**1.60**	**3.44**	**1.65**	**0.53**	**-**	**4.16**	**3.22**	**3.37**	1.23
LP (1) $O_3\rightarrow\sigma^*$ SiC_4	1.41	1.96	3.27	2.28	2.79	2.66	0.93	2.57	0.54	0.69	0.87	-	1.30	3.48
LP (1) $O_3\rightarrow\sigma^*$ SiC_5	5.14	3.99	2.04	1.73	2.59	2.81	2.82	3.06	4.63	5.21	3.21	3.44	2.25	2.70
LP (2) $O_3\rightarrow\sigma^*$ SiO_2	**17.16**	**16.46**	**16.07**	**12.67**	**14.81**	**14.42**	**0.53**	**15.73**	**13.18**	**15.07**	**0.82**	**1.46**	**-**	15.88
LP (2) $O_3\rightarrow\sigma^*$ SiC_4	1.57	0.91	5.39	-	8.61	-	11.04	-	6.61	4.45	11.28	11.90	10.76	5.71
LP (2) $O_3\rightarrow\sigma^*$ SiC_5	2.82	4.64	-	8.04	-	6.97	6.58	7.56	-	0.72	7.24	5.85	8.08	-
$\sum RAE$[a]	17.16	17.06	30.79	30.10	33.94	31.11	3.97	29.86	13.71	15.07	10.44	4.68	3.37	13.12
$\sum GAE$[b]	55.82	56.69	52.70	55.61	61.92	55.41	47.57	55.34	52.56	53.61	46.50	47.4	51.07	53.71

[a]Stand for the ring anomeric effect. The individual contribution to the RAE of each conformer according to the position (*endo* or anomeric substituent) of O_2 and O_3 oxygen atoms in the *pseudo*-cycle are shown in bold. [b]Stand for the generalized anomeric effect.

The highest value of ∑RAE is calculated for conformer V whose hydroxyl groups are both oriented in *axial* arrangement with respect to the corresponding ring plane. Conformers I, III, IV, VI and VIII are calculated to be stabilized almost in the same magnitude since their arrangement of $-OH$ groups is equivalent, having the anomeric substituent oriented in *axial* disposition with respect to the corresponding ring planes. Conformers II, IX and X are also stabilized in a similar extent. $-OH$ arrangement in these

conformers is rather similar, being the anomeric $-OH$ groups in *axial/equatorial* disposition with respect to the corresponding ring planes. Conformers IX and X are characterized for the presence of one hydroxyl group acting as proton acceptor and as donor at the same time. The stabilization by RAE in this pair of conformers is similar. Conformers with all $-OH$ groups in equatorial arrangement with respect to the ring plane are calculated to be the least stabilized by RAE, as expected. In this sense, conformers VII, XI, XII, XIII and XIV are the least favored by ring anomeric effect. The presence of one hydroxyl group acting as electron donor and electron acceptor simultaneously in conformers XI and XIV may explain their higher value of ∑RAE.

Generalized Anomeric Effect

In Table III.2.b.4 the NBO data set used to the evaluation of the generalized anomeric effect is reported.

∑GAE in the set of conformers is fairly similar for those where both hydroxyl groups are in *gauche*/*gauche* arrangement. Among these conformers, conformer V is that with the highest value of ∑GAE. Conformers with *gauche*/*trans* disposition of $-OH$ groups are calculated to be rather less stabilized by generalized anomeric effect. In this group of conformers it is noteworthy the case of conformers IX and X which, in spite of having their $-OH$ groups disposed in *gt* arrangement, are calculated to be stabilized almost in the same extent as conformers *gg*.

Stabilization of each molecular conformation is due to a summatory of stabilizing and destabilizing factors. The folding of the long side chains in DHSDP, which is promoted by the establishment of intramolecular hydrogen bond, may cause additional destabilizing interactions.

The energy lowering derived from the hydrogen bond formation could be compensated by ,mainly, steric effects that arise from the geometry adopted by the alkyl side chains when the H-bond is established. This could explain the differences between the stability order predicted considering E_0 energies and the enthalpies of H-bonds, as well as the discrepancies found when RAE and GAE are evaluated.

Solvent calculations

Each molecular conformation was optimized in water solution using the PCM approximation (B3LYP/ aug-cc-pVTZ). The stability order in water solution does not follows the same trend than those obtained in gas-phase at the same level of theory.

Table III.2.b.5 shows the main geometrical parameters calculated in gas-phase and in water solution for the set of conformers at the B3LYP/ aug-cc-pVTZ level of theory. Dipole moments and solvation energies ($\Delta E_0^{(sol)}$) of each molecular conformation are also reported.

All molecular conformations are stabilized in water solution as evidenced by the $\Delta E_0^{(sol)}$ values. Intramolecular hydrogen bonding length of the set of conformers diminishes in water solution and the dipole moments increase in aqueous media.

Some of the conformers undergo a change in the optimized geometry in water solution. Conformers II, IV, VI, IX, are re-arranged in water solution which results in a reduction in the number of H-bond in these systems.

Table III.2.b.5. Compared geometries, dipole moments and relative energies for DHSDP conformers in the isolated molecule approximation and in water solution, along with their solvation energies ($\Delta E_0^{(sol)}$).

Geometrical parameter	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
	Gas-phase[a] (B3LYP/aug-ccpVTZ)													
r H-bond	182.2	183.6	227.9	197.1	183.8	223.1	184.9	197.8	198.6	176.4	182.4	183.4	203.7	199.3
	195.6	227.3	238.2	213.0	183.8	243.0	-	227.2	229.6	201.0	198.9	-	218.0	-
	-	-	-	254.5		-	-	232.4	258.7	-	-	-	-	-
r SiO_2	166.8	166.8	166.8	166.2	164.6	166.8	166.9	167.4	166.1	166.1	167.6	166.6	165.9	167.8
r SiO_3	165.8	165.8	166.3	166.8		166.4	164.9	165.7	165.9	165.6	164.5	165.0	165.5	166.0
r SiC_4	187.8	188.8	189.8	187.3	189.9	188.4	188.4	187.3	188.8	187.8	187.8	187.5	189.5	187.8
r SiC_5	188.7	188.8	188.4	189.9		189.8	189.3	190.1	189.0	189.9	189.4	189.6	190.4	187.1
r C_8N_{10}	135.6	136.3	135.5	135.7	135.7	136.4	136.2	135.8	135.7	135.7	135.8	136.5	135.8	135.8
r C_9N_{11}	135.5	135.6	136.4	135.3		135.4	135.8	135.2	135.4	135.3	135.5	135.6	135.2	136.2
r C_8O_{12}	122.2	122.0	122.8	122.2	122.5	121.9	122.1	122.2	122.6	122.2	122.1	121.8	122.5	122.0
r C_9O_{13}	122.7	122.7	122.0	122.8		122.8	122.6	122.9	122.9	122.8	122.5	122.5	123.1	121.7
∠OSiO	110.7	112.0	112.2	111.7	115.6	112.2	108.7	111.8	110.6	111.5	107.5	108.7	107.2	110.1
μ (Debye)	8.98	6.17	3.83	10.49	7.55	3.37	4.17	10.68	0.64	6.61	9.02	2.83	2.18	2.20
ΔE_0 (kcal/mol)	0.06	0.65	0.79	0.88	0.83	0.98	0.00	1.13	1.81	1.78	1.78	0.63	4.17	5.35
	Water solution[a] (PCM-B3LYP/aug-ccpVTZ)													
r H-bond	171.4	174.8	214.3	169.0	172.2	174.9	172.4	192.6	171.9	168.6	171.5	172.5	227.1	191.0
	190.8	-	241.1	192.2	172.2	-	-	217.0	-	191.7	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	236.9	-	-	-	-	-	-
r SiO_2	166.4	166.8	167.1	166.4	165.8	167.0	166.4	167.7	166.7	166.2	167.0	166.4	166.5	166.9
r SiO_3	166.5	166.1	166.9	166.5	165.8	166.1	165.9	166.5	165.6	166.4	166.5	165.9	166.5	166.1
r SiC_4	188.2	188.2	189.3	187.9	189.0	188.2	188.1	187.8	188.3	188.0	188.2	187.9	187.9	188.2
r SiC_5	188.1	188.5	187.9	188.7	189.1	188.9	189.1	188.9	189.4	189.4	134.2	190.0	189.5	187.7
r C_8N_{10}	134.2	134.6	134.2	134.3	133.8	134.7	134.6	134.6	134.6	134.2	133.8	134.5	134.6	134.2
r C_9N_{11}	133.8	133.9	135.0	133.7	133.8	133.9	133.8	134.1	133.8	133.6	133.8	133.8	134.2	134.5
r C_8O_{12}	123.8	123.4	123.7	123.8	124.2	123.3	123.4	123.4	123.4	123.8	123.8	123.5	123.5	123.7
r C_9O_{13}	124.3	124.2	123.0	124.3	124.2	124.1	124.2	123.8	124.3	124.4	124.2	124.2	123.7	123.4
∠OSiO	110.6	111.6	111.7	109.7	110.9	111.1	110.6	111.3	110.9	111.8	110.1	110.0	110.1	111.1
μ (Debye)	12.23	5.82	8.56	14.60	12.37	5.44	8.42	14.22	5.08	12.20	13.89	7.30	7.36	2.64
ΔE_0 (kcal/mol)	2.28	0.91	14.85	2.27	2.06	1.95	1.39	14.33	2.86	2.76	2.30	0.00	1.87	0.80
$\Delta E_0^{(sol)}$ (kcal/ mol)	**-25.63**	**-27.60**	**-13.79**	**-26.46**	**-26.63**	**-26.89**	**-26.47**	**-14.65**	**-26.81**	**-26.87**	**-27.34**	**-28.50**	**-30.15**	**-32.40**

[a]Bond distances in pm.

Those conformers which have the higher number of *equatorial* substituents are much stabilized in water solution attending to their solvation energies. Additionally, and in

general, *equatorially* arranged conformers are more stable in solution, which is also in accordance with the electrostatic explanation of RAE [174].

III.2.b.4. CONCLUSIONS

1. Potential energy surface (PES) of DHSDP has been analyzed at the B3LYP/ 6-31+G* level of theory, revealing the existence of fourteen molecular conformation. Most of the structures isolated from the PES are characterized for the occurrence of intramolecular hydrogen bonding between hydroxyl groups and adjacent amide groups, resulting in *pseudo*-cyclic structures. In some cases, more than one intramolecular H-bond is possible. This fact can be on the basis of their higher stability contrasting alkylsilanediol analogues, which readily undergo polymerization.
2. AIM analysis, NBO calculations and Rozenberg's enthalpy-distance relationship have been used to characterize and evaluate strength of individual hydrogen bonds in the set of conformers. There exist a remarkable correlation between the calculated values of the $\nabla^2\rho(r)$ at each BCP, NBO orbital interaction energies and enthalpy values among the set of conformers considering the 14 different conformers that present intramolecular hydrogen bonding (in gas-phase).
3. The strength of the hydrogen bond and the magnitude of the ring and generalized anomeric effects have been put together in order to justify the stability order of conformers. The occurrence of additional destabilizing interactions, such as steric effects, in the set of conformers of DHSDP as the side chains are folded to establish H-bond, makes that the calculated parameters used to quantify the stabilization arising from the hydrogen bond formation, RAE and GAE do not correlate with the order of stability in gas-phase by ΔE_0 energies.
4. Solvent calculations have been performed over the series of conformers to evaluate the influence of aqueous media in the structure and stability of the systems studied. Conformers with larger number of *equatorial* anomeric substituents are calculated to be more stable in solution (as demonstrated by their $\Delta E_0^{(sol)}$ values.) which, in fact, is in accordance with the electrostatic explanation of RAE.

BLOQUE 3

SECCIÓN a

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN EXPERIMENTAL DE DERIVADOS DIFENÍLICOS PRECURSORES DE METILSILANODIOLES SENCILLOS

BLOQUE 3: Síntesis y caracterización experimental de derivados difenílicos precursores de metilsilanodioles sencillos

En este bloque se recogen los detalles de la ruta sintética desarrollada para la síntesis de peptidomiméticos silanodiólicos sencillos, así como la caracterización estructural teórico-experimental de los intermedios estables aislados durante la misma, los cuales pueden ser considerados como compuestos precursores de los mencionados silanodioles.

El estudio experimental de los citados compuestos modelo de peptidomiméticos silanodiólicos de tamaño moderado se vio imposibilitado debido a la dificultad que supuso la obtención de los mismos en estado puro, ya que, ninguna la especies estudiadas durante el desarrollo de esta Tesis estaban disponibles comercialmente por lo que, previo a su estudio, fueron sintetizadas por A. Marchal del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Jaén. En el caso de los derivados peptidomiméticos, la síntesis no ha fructificado de momento. Por este motivo, todos los estudios realizados para estas especies han sido de carácter puramente teórico. No obstante, se ha realizado un notable esfuerzo que ha conducido a la propuesta de una nueva ruta para la síntesis de derivados de metilsilanodiol con un grupo aminocarbonil en β con respecto al átomo de silicio (compuesto A, Figura I.2.1 Objetivos), que pueden considerarse como modelos sencillos de sistemas que han mostrado actividad biológica como inhibidores de proteasas.

Durante el desarrollo dicha ruta se aislaron hasta cinco intermedios de reacción estables, a saber, clorometil(metil)difenilsilano, 2-{[metil (difenil)silil]metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, *N*-[(metil (difenil) silanil)-metil]-benzamida, *N*-[(metil(difenil)silil)-metil]-acetamida y *N*-[(metil(difenil)silil)-metil]-formamida, precursores de los citados metilsilanodioles, con los que se está trabajando en la actualidad.

Cada uno de estos intermedios, cuyas estructuras moleculares y espectros vibracionales no habían sido objeto de estudio hasta la fecha, han sido caracterizados. Así, se realizó un estudio conformacional teórico, mediante cálculos DFT (B3LYP/ 6-311++G**), que permitió definir tres conformaciones moleculares para cada especie que difieren en la posición relativa de la cadena lateral respecto del enlace $Si - CH_3$ (*anti*, *gauche*+ y *gauche*-, con valores de ángulo diedro de ~180º, de ~60º y de ~-60º, respectivamente). Para el intermedio 2-{[metil (difenil)silil]metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, la conformación *anti* de la cadena lateral no era mínimo real en la PES de la molécula,

pero sí lo era la conformación eclipsada del anillo de ftalimida y del grupo fenilo. Esta estructura también se caracterizó como mínimo real a nivel MP2/ 6-31+G*.

Los valores de energía relativa de los confórmeros de cada especie eran, en todos los caso, inferiores a 1 kcal/ mol, de manera que la contribución a la composición teórica total de la muestra en fase gas era muy similar para el conjunto de confórmeros de un sistema dado. Por esta razon, en el análisis vibracional de los espectros IR y Raman registrados se tuvieron en cuenta todos las conformaciones de cada especie. Sin embargo, para el intermedio 2-{[metil (difenil)silil]metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (cuya estructura cristalina se dilucidó mediante difracción de rayos X de monocristal en colaboración con el grupo del Prof. Chick C. Wilson de la Universidad de Bath) sólo se consideraron los denominados confórmeros *gauche*+ y *gauche*-, puesto que esta especie cristaliza en grupo espacial P 2_1/c, con ambos confórmeros *g*+ y *g*- presentes en el empaquetamiento del cristal. La estructura molecular teórica (B3LYP/ 6-311++G**) determinada para esta especie, reprodujo la estructura experimental determinada por difracción de rayos X de monocristal (RMS=0.0240), lo cual confirmó la idoneidad del uso de esta estructura teórica para el cálculo de sus números de onda vibracionales.

Finalmente, los espectros IR y Raman de las citadas especies fueron así registrados y completamente asignados con el soporte de los cálculos DFT realizados para cada intermedio y teniendo en cuenta las diferentes conformaciones posibles de los mismos.

La metodología empleada para este estudio y los resultados que han sido expuestos someramente en este resumen, quedan detallados en el artículo científico "Synthesis and structural study of precursors of novel methylsilanediols by IR and Raman spectroscopies, single-crystal X-ray diffraction and DFT calculations" que actualmente se encuentra bajo revisión en Spectrochimica Acta part A, cuya versión previa a la impresión y ligeramente modificada para dar cabida a información adicional, queda recogida en las siguientes páginas.

Synthesis and structural study of precursors of novel methylsilanediols by IR and Raman spectroscopies, single-crystal X-ray diffraction and DFT calculations

M. P.G. Rodríguez Ortega, M. L. Docampo, L. H. Thomas, M. Montejo, A. Marchal Ingraín, C. C. Wilson, J. J. López González

Spectrochimica Acta part A

ABSTRACT

On the way towards the development of a synthetic route aimed at obtaining new methylsilanediol derivatives with an aminocarbonyl group in β to silicon (which may have a potential biological interest), we have synthesized, isolated and purified five diphenylic possible precursors, namely chloromethyl(methyl)diphenylsilane, 2-{[methyl (diphenyl)silyl]methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione, *N*-[(methyl (diphenyl) silanyl)-methyl]-benzamide, *N*-[(methyl(diphenyl)silyl)-methyl]-acetamide and *N*-[(methyl(diphenyl)silyl)-methyl]-formamide.

The conformational landscape of the five species in this study are explored by means of DFT calculations at the B3LYP/ 6-311++G** level. The theoretical molecular structures predicted are confirmed by the reproduction of their respective IR and Raman spectral profiles, that are completely assigned. Some evidence in the vibrational spectra points to the occurrence of conformational mixtures in the samples.

Further, single-crystal X-ray diffraction has allowed the elucidation of the crystalline structure of 2-{[methyl(diphenyl)silyl]methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione.

Keywords

Organosilanes, synthesis, IR, Raman, single-crystal X-ray diffraction, DFT.

III.3.a.1. INTRODUCTION

Silicon is the second most abundant element on earth and the one most similar to carbon. This close chemical analogy has been the inspiration for many studies of silicon as a potential replacement for carbon, particularly in biologically active molecules. [175,176] The most notable example of this is the claim of silanediols as bioisosteres of the hydrated amido group and their application in the development of peptidomimetics as protease inhibitors. [4,5] The *gem*-silanediol group is most stable in its tetrahedral configuration than the corresponding geminal carbinol that readily undergo dehydration and, therefore, interaction with active site of protease is favored through hydroxyl groups which are excellent hydrogen bond donors and acceptors. [177,178,99] Nevertheless, previous attempts to inhibit hydrolases with relatively simple silanediols found them to be inactive. [20] This may be attributed to the fact that dialkylsilanediols with small side chains are prone to fast polymerization while steric effects of the bulky groups prevent silanediols from this process through the screening of OH groups. The structure of silanediols successfully used as protease inhibitors, contains aminocarbonyl and amide groups in β and γ positions to silicon. [4,10]

Thus, a theoretical-experimental analysis of the molecular structure of this type of silanediol would help achieve a better understanding of the mechanisms of stabilization of the $Si(OH)_2$ functionality, and which could be related to their potential biological role. For this task, we are working on the preparation of a significant set of relatively simple methylsilanediols which are structurally related to those that have proven biological activity.

We report our first efforts to synthesize a new set of these methylsilanodiols, specifically those containing an aminocarbonyl group on the β position relative to the silicon (Figure III.3.a.1). In this work, our goal has been to perform a thorough structural analysis of five diphenylsilyl intermediates, obtained synthetically and isolated and purified for the first time, which could be used as precursors of the mentioned silanediols.

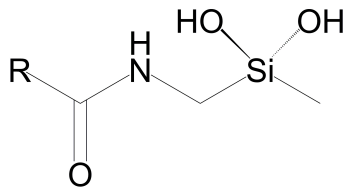


Figure III.3.a.1. Molecular scheme of methylsilanediols with an aminocarbonyl group in the β position relative to the silicon.

We present the joint theoretical study and experimental characterization of the following structurally related species: chloromethyl(methyl)diphenylsilane (intermediate **2**), 2-{[methyl(diphenyl)silyl]methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (intermediate **3**), *N*-[(methyl(diphenyl)silanyl)-methyl]-benzamide (intermediate **5a**), *N*-[(methyl(diphenyl)silyl)-methyl]-acetamide (intermediate **5b**) and *N*-[(methyl(diphenyl)silyl)-methyl]-formamide (intermediate **5c**). We have performed a thorough theoretical (DFT) conformational analysis of all the species. Further, the crystal structure of the so called intermediate **3** has also been determined using single crystal X-ray diffraction.

IR and Raman spectra of the five species have also been measured and the bands assigned showing, in some cases, evidence of conformational mixtures in the samples.

III.3.a.2. MATERIALS AND METHODS

III.3.a.2.1. Synthesis

Reagents were purchased from commercial sources and used without further purification. Solvents were dried as described elsewhere. [179] Reactions were followed by thin layer chromatography (TLC). This was performed on Merck Silica Gel 60GF_{254} aluminium precoated foils (0.2 mm) using fluorescent indicator and spots were visualized using ultraviolet radiation or using the ninhydrin test. Flash chromatography was performed using silica gel Merck 60 (particle size 0.040-0.063 mm). Melting points (m.p.) were determined in open capillaries in a Electrothermal IA9000 series digital melting point apparatus and are uncorrected. ^{1}H, ^{13}C and ^{29}Si NMR spectra were recorded on a Bruker Avance 400 spectrophotometer operating at 400 MHz, 100 and 79.49 MHz respectively, using $CDCl_3$ and [D_6] DMSO as solvents and tetramethylsilane as the internal standard. The following abbreviations were used for the multiplicity of signals in ^{1}H-NMR: (s) singlet, (d) doublet, (m) multiplet, (bs) broad singlet. Mass spectra were run on a SHIMADZU-GCMS 2010-DI-2010 spectrometer (equipped with a direct inlet probe) operating at 70 eV. High resolution mass spectra were recorded using a Waters Micromass AutoSpec-Ultima spectrometer (equipped with a direct inlet probe) operating at 70 eV.

Chloromethyl(methyl)diphenylsilane (2):

Dichloro(chloromethyl)methylsilane (6 mL, 0.041 mol) was added drop-wise over a period of 30 min under an argon atmosphere to a stirred solution of commercial phenylmagnesium bromide in diethyl ether (41 mL, 0.123 mol). The mixture was then refluxed for 16 h and subsequently poured into ice water (150 mL). The mixture was extracted with diethyl ether (2 x 100 mL) and the extract washed with three 100 mL portions of water and then dried over anhydrous sodium sulfate. Finally, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by Flash chromatography (n-hexane) producing **2** as colourless oil (8.13 g, 80 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25ºC) δ (ppm): 7.65-7.62 (m, $4H$, Ar), 7.49-7.42 (m, $6H$, Ar), 3.31 (s, $2H$, $-CH_2$), 0.78 (s, 3H, $-CH_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 134.6, 134.2, 129.9, 128.0, 28.8 ($-CH_2$), -5.6 ($-CH_3$); ^{29}Si NMR (79.49 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -8.95; MS (EI, 70 eV): 246 ($M^{+\cdot}$, 1), 197 (100), 165 (7), 105 (8); HR-MS (EI): $C_{14}H_{15}ClSi$ calculated 246.0632, found. 246.0624. Anal. Calcd for $C_{14}H_{15}ClSi$ (246.81): C, 68.13; H, 6.13. Found: C, 68.16; H, 6.17.

2-[[methyl(diphenyl)silyl]methyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (3):

Potassium phtalamide (8.14 g, 43.96 mmol) was added to a solution of **2** (7.23 g, 29.31 mmol) in anhydrous DMSO (100 mL) at room temperature and the solution was then heated to 100 ºC until no starting material was visible by TLC (ca: 18 h. Eluent: hexane/ethyl acetate 8:2 v/v). After the mixture was cooled to room temperature it was subsequently poured into ice water (300 mL). The solid was filtered off, washed with water and n-hexane and recrystallized from EtOH to produce compound **3** as a yellow solid (7.54 g, 72 %). M.p. 91-93 ºC;^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 25ºC) δ (ppm): 7.73 (m, 4H, Ar), 7.52 (m, 4H, Ar), 7.34 (m, 6H, Ar), 3.61 (s, 2H, -CH_2), 0.68 (s, 3H, $-CH_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d6*) δ (ppm): 167.7 (C=O), 134.6, 134.2, 134.1, 131.4, 129.6, 127.8, 122.6, 26.6 ($-CH_2$), -4,2 ($-CH_3$); ^{29}Si NMR (79.49 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): -8.65; MS (EI, 70 eV): 356 (M-$H^{\cdot}$, 9), 342 (8), 280 (100), 266 (31), 197 (66), 105 (11); HR-MS (EI): $C_{22}H_{18}NO_2Si$-H calculated 356.1107 [M-H], found 356.1112 [M-H]. Anal. Calcd for $C_{22}H_{19}NO_2Si$ (357.48): C, 73.92; H, 5.36; N, 3.92. Found: C, 73.89; H, 5.40; N, 3.88.

[(Methyl(diphenyl)silyl)]-methanamine (4):

Hydrazine monohydrate (5.9 mL, 78.67 mmol) was added to a solution of **3** (3.00 g, 8.39 mmol) in a mixture of THF and methanol (40 ml, 1:1, v/v) under an argon

atmosphere. The solution was heated to 65ºC until no starting material was observable using TLC (ca: 4 h. Eluent: hexane/ethyl acetate 8:2, v/v) and then was cooled, filtered, washed with THF and finally concentrated *in vacuo*. The residue was washed with water and extracted with four 20 mL portions of toluene. Organic extract was dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent removed *in vacuo* to give compound **4** as a colourless oil (1.73 g, 90 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$, 25ºC) δ (ppm): 7.49 (m, 4H, Ar), 7.36 (m, 6H, Ar), 2.55 (s, 2H, $-CH_2$), 0.53 (s, 3H, $-CH_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 136.1, 134.3, 129.2, 127.8, 28.4 ($-CH_2$), -5.9 ($-CH_3$); ^{29}Si NMR (79.49 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): -9.51.

N-[(methyl(diphenyl)silanyl)-methyl]-benzamide (5a):

Benzoyl chloride (0.8 mL, 7.26 mmol) in dry toluene (5mL) was added drop-wise to a solution of freshly obtained **4 (**1.10 g, 4.85 mmol) and Et_3N (6.1 mL, 43.54 mmol) in dry toluene (10 mL) at 0 ºC under an argon atmosphere. The mixture was stirred and warmed to reflux until no starting material was observable using TLC (ca: 5 h. Eluent: CH_2Cl_2/MeOH 9:1, v/v) and then, 20 % aqueous K_2CO_3 (20 mL) was added at room temperature. The organic layer was separated and aqueous layer extracted twice with toluene (10 mL). The combined organic extracts were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na_2SO_4, and finally the solvent was removed *in vacuo*. Flash chromatography (CH_2Cl_2/MeOH, 99:1, v/v) resulted in **5a** as a pure pale yellow solid (0.52 g, 32 %). M.p. 82-84 ºC; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25ºC) δ (ppm): 7.60-7.24 (m, 15H, Ar), 5.85 (bs, 1H, -NH), 3.48 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, $-CH_2$), 0.67 (s, 3H, $-CH_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 167.8 ($C=O$), 134.8, 134.6, 134.3, 133.9, 131.1, 130.0, 129.8, 128.5, 128.3, 127.8, 126.6, 27.6 ($-CH_2$), -5.0 ($-CH_3$); ^{29}Si NMR (79.49 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -8.54; MS (EI, 70 eV): 331 (M, 13), 330 (M-H$^{\cdot}$, 43), 316 (14), 254 (93), 240 (69); 197 (100), 105 (42), 77 (29); HR-MS (EI): $C_{21}H_{20}NOSi$-H calculated 330.1314 [M-H], found 330.1320 [M-H].

N-[(methyl(diphenyl)silyl)-methyl]-acetamide (5b):

A mixture of freshly obtained compound 4 (0.63 g, 2.77 mmol) and acetic anhydride (6 mL) was stirred at room temperature until no starting material was observable using TLC (ca: 2 h. Eluent: CH_2Cl_2/MeOH 9:1, v/v) and then CH_2Cl_2 (15 mL) and water (15 mL) were added. The aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2 (15

mL) and then all the organic extracts were put together, washed with 20 % aqueous K_2CO_3 (20 mL) and dried over $MgSO_4$. Finally, the solvent was removed in vacuo and the residue was purified by Flash chromatography (CH_2Cl_2/MeOH, 95:5, v/v) to give 5b as a colourless oil (0.45 g, 60 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25ºC) δ (ppm): 7.51 (m, 4H, Ar), 7.38 (m, 6H, Ar), 5.19 (bs, 1H, NH), 3.29 (d, J = 5.6 Hz, 2H, CH_2), 1.88 (s, 3H, CH_3), 0.61 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 170.3 ($C=O$), 134.5, 134.3, 129.9, 128.2, 27.3 ($-CH_2$), 23.1 ($-CH_3$), -5.1 ($-CH_3$); ^{29}Si NMR (79.49 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -8.99; MS (EI, 70 eV): 268 (M-H$^{\cdot}$, 7), 254 (17), 197 (94), 192 (100), 178 (58), 137 (28); 105 (21), 43 (7). HR-MS (EI): $C_{16}H_{18}$NOSi-H calculated 268.1158 [M-H], found 268.1163 [M-H]

N-[(methyl(diphenyl)silyl)-methyl]-formamide (5c):

A mixture of freshly obtained compound **4** (1.00 g; 4.40 mmol), aqueous 95 % formic acid (0.67 mL, 17.59 mmol) and sodium formate (0.072 g, 0.88 mmol) in toluene (10 mL) was heated under reflux using MS 3Å until no starting material was observable using TLC (ca: 24 h. Eluent:) and then, 30 % aqueous K_2CO_3 (20 mL) was added. The organic layer was separated and the aqueous layer extracted twice with toluene (10 mL). The combined organic extracts were washed with saturated aqueous NaCl and dried over $MgSO_4$. Finally, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by Flash chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 95:5, v/v) to give **5c** as a yellow oil (0.60 g, 53 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25ºC) δ (ppm): 8.10 (s, 1H, CH), 7.52-7.38 (m, 10H, Ar), 5.28 (bs, 1H, NH), 3.32 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, $-CH_2$), 0.62 (s 3H, $-CH_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 161.4 ($C=O$), 134.5, 134.0, 130.0, 128.3, 25.8 ($-CH_2$), -5.2 ($-CH_3$); ^{29}Si NMR (79.49 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -9.08. MS (EI, 70 eV): 254 (M-H$^{\cdot}$, 4), 240 (9); 197 (100); 178 (66); 164 (37); 137 (16), 105 (18). HR-MS (EI): $C_{15}H_{16}$NOSi-H calculated 254.1001 [M-H], found. 254.0995 [M-H].

III.3.a.2.2. Single-crystal X-ray diffraction analysis

Crystals of 2-{[methyl(diphenyl)silyl]methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (intermediate **3**) were grown by slow evaporation (at 40ºC) of dissolutions of the sample in diethylether/hexane (1:1) mixtures. Small, pale orange block crystals of the sample were obtained. X-ray diffraction data were collected at 100K on a Rigaku R-axis/RAPID image plate diffractometer equipped with an Oxford cryosystems N_2 low temperature device,

using graphite monochromated MoKα radiation ($\lambda = 0.71075$ Å). The crystal structure was solved using direct methods and the program SHELXS-97 [180] and refined using SHELXL-97 [181] against $|F^2|$ using all data, as implemented in the WinGX program suite. [182] Non-hydrogen atoms were refined with anisotropic thermal parameters. Hydrogen atoms were identified in a Fourier difference map and were allowed to refine freely. Crystal data at 100K: formula $C_{22}H_{19}NO_2Si$, M= 357.48 g/mol, X-Ray (100K): Monoclinic, space group $P2_1/c$, a= 7.8360(6), b= 29.6480(3), c= 7.9145(8) Å, α= 90, β= 92.247(7), γ=90, V= 1837.3(3) Å^3, Z= 4, ρ= 1.292 gcm^{-3}, μ= 0.144 mm^{-1}, *F(000)*= 752. A total of 20901 reflections ($3.3^o < \theta < 27.5$) were collected, 4199 unique (R_{int}=0.0352), R=0.0381 for 3452 reflections with $I > 2\sigma(I)$, and R= 0.0488 for all reflections, $wR2$= 0.0992, ρ_{el} (max, min)= 0.389 and -0.273 e Å^{-3}, *GOOF(S)*= 1.069. All other refinement details are available in the CIF (CCDC: 922163).

III.3.a.2.3. Infrared and Raman spectra

IR spectra of the samples were recorded in the MIR and FIR regions using a FT-IR Bruker Vertex 70 spectrophotometer equipped with a ceramic internal air cooled source, KBr optics (for MIR) and polyethylene optics (for FIR) and a DLaTGS detector.
Raman spectra of the samples were recorded using a MultiRAM Stand Alone FT-Raman Spectrometer, equipped with an Nd:YAG laser (excitation line at 1064 nm) and a Ge detector cooled at liquid nitrogen temperature. All spectra were recorded with a resolution of 1 cm^{-1} and 100 scans.

III.3.a.3. THEORY

III.3.a.3.1. Computational Details

All DFT calculations were performed using the Gaussian 09 suite of programs [155]. Geometry optimizations and frequency calculations were carried out using the Becke's three-parametric hybrid exchange functional (B3) [108] combined with the Lee-Yang-Parr correlation functional (LYP) [109] in conjunction with the 6-311++G** basis set [112]. Each stationary point obtained was characterized by the computation of the harmonic vibrational spectra at the same level of theory.

III.3.a.4. RESULTS AND DISCUSSION

III.3.a.4.1. Synthesis

Along the synthesis route towards **6** (Figure III.3.a.2) with an aminocarbonyl group in β to silicon, five apparently simple silanodiol derivatives have been generated from the common starting point of treating commercial chlorosilane **1** with 1.5 eq of phenylmagnesium bromide in diethyl ether according with the procedure reported by Hu *et al* [183] and improved by Larson *et al*. [184].

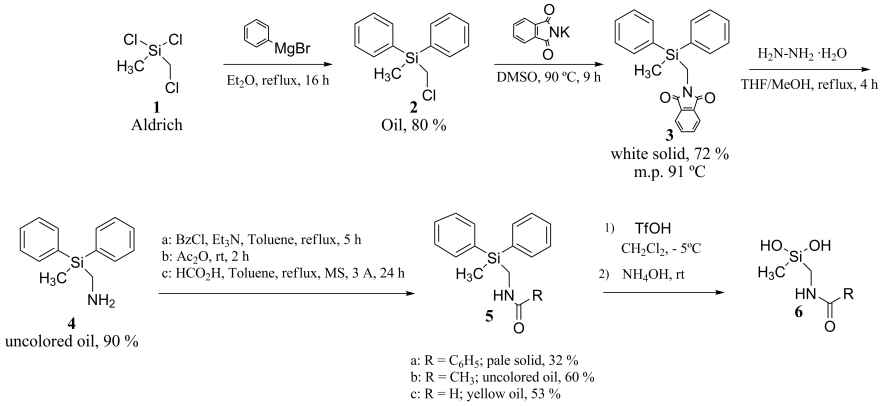


Figure III.3.a.2. Synthetic route to silanodiols containing an aminocarbonyl group in the β position relative to the silicon.

The preparation of any silanol typically requires that the hydroxyl groups be masked or protected along the synthetic route in order to avoid self-condensation. Phenyl groups were selected for this purpose because of their ability to assist in stabilizing intermediates and the possibility of removing these groups at the end under acid conditions compatible with amide groups. Then, the nitrogen was introduced as a phtalimide.

Treatment of chloromethylsilane **2** with potassium phthalimide gave **3** in 72 % and removal of the phthalimide group with hydrazine under standard Gabriel conditions gave the corresponding amine **4** as a colourless oil in an excellent yield. [10]

This amine decomposes easily, and therefore must be stored in a dark place and under inert atmosphere and fresh samples used in further synthesis steps.

Treatment of this amine freshly obtained with benzyl chloride, acetic anhydrate and formic acid under inert atmosphere, provided several representative amide moiety on

the left-hand side of the structure **5a-c** in moderate yielded using classical substitution chemistry. [7,186-188]

With compounds 5 in hand, we are now working in the optimization of the final key deprotection of phenyl groups. In this respect, a review of the literature reveals that phenyls groups could be removed afterwards using an excess of triflic acid $-TfOH-$ in methylene chloride at 0ºC, followed by addition of ammonium hydroxide. [5,188-190]

III.3.a.4.2. Theoretical conformational analysis and molecular structure

The search for the conformers of the five intermediates (compounds **2, 3, 5a, 5b** and **5c**) was performed considering the relative orientation of the side chain with respect to the $Si-CH_3$ bond. The positions of the phenyl groups were not fixed during optimization since their relative orientations have been proven to be fairly influenced by the positions adopted by the side chains.

Three different conformations were found to be real minima (for which no imaginary frequencies were computed) on the PES of the corresponding molecules, which differ in the relative orientation of the substituents on the silicon center.

The side chains of the mentioned systems can be arranged in *anti* (A, 180º), *gauche*+ (*g*+, +60º) and *gauche*− (*g*-, -60º) geometry respect to the $Si-CH_3$ bond. The case of intermediate **3** is noteworthy, for which the *anti* conformation was not a real minima but an eclipsed (*e*) arrangement of the phthalimide and phenyl groups was found instead. The *e* conformation of intermediate **3** was confirmed by *ab initio* calculations (MP2/ 6-31+G*) performed for this system.

Figure III.3.a.3 shows the different structures isolated from the corresponding PES of the intermediates under study.

Table III.3.a.1 shows the relatives energies ($\Delta E0_0$, kcal mol^{-1}) for the three conformers of each intermediate along with their relative populations in gas phase (at room temperature) calculated from ΔE_0 values (B3LYP/ 6-311++G**) using the Boltzmann distribution equation.

As shown in the table, conformer *g*- is the global minimum for intermediate **2** and conformer *e* is the most stable for intermediate **3**.

For each of the remaining species (**5a, 5b** and **5c**), conformer *a* represents the global minimum. Nevertheless, the relative energy differences (ΔE_0) among the three

described conformers of each intermediate are less than 1 kcal/ mol, showing that the contribution to the theoretical total sample composition of each conformer is very similar within a given set of conformers of each system.

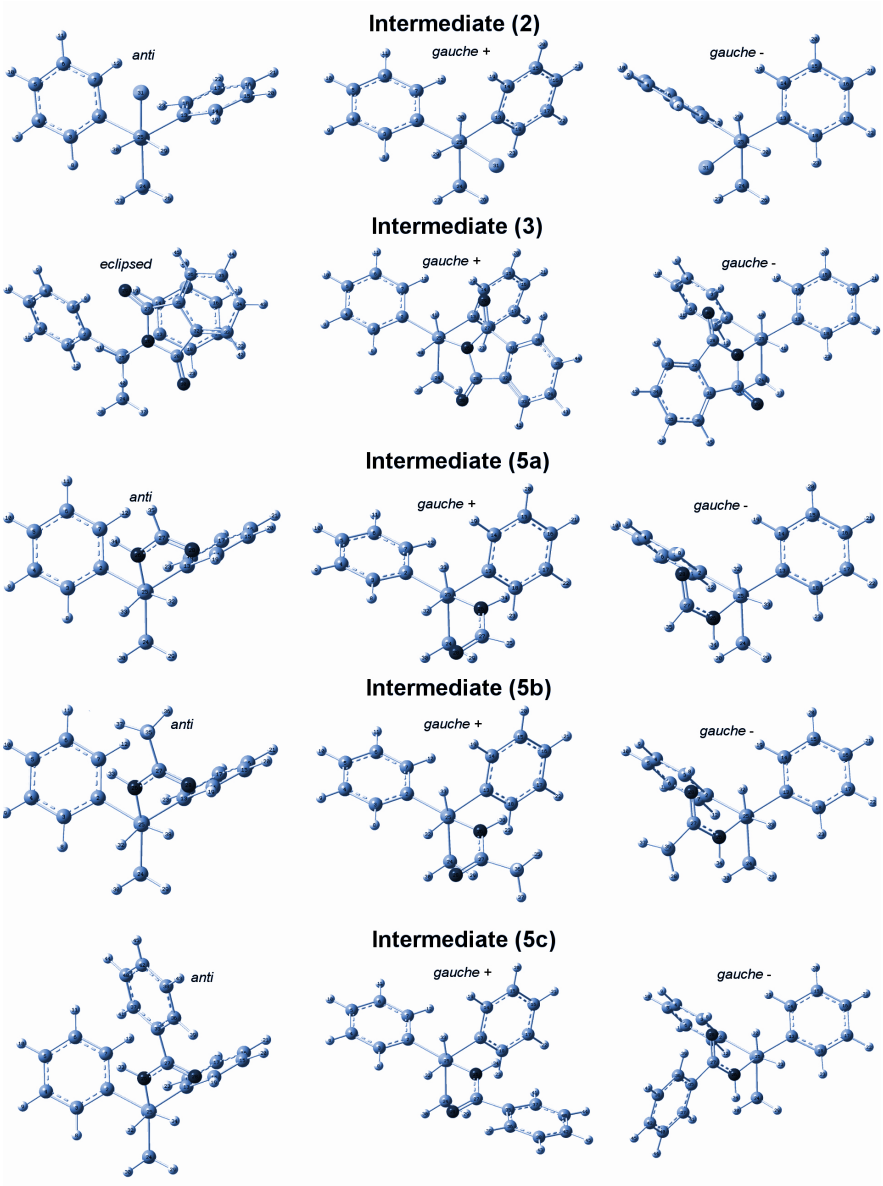


Figure III.3.a.3. Molecular conformations found to correspond to the global minima in the PES (B3LYP/ 6-311++G**) of the five reaction intermediates into study (**2**-**5c**).

Table III.3.a.1. Calculated molecular population and zero point corrected relative energies (ΔE_0/ kcal mol^{-1}) for the molecular conformations of intermediates **2**, **3**, **5a**, **5b** and **5c** at the B3LYP/ 6-311++G** level of theory.

	Intermediate 2		
	A	G+	G-
ΔE_0[a] (kcal/mol)	0.74	0.00	0.06
Population(%)[b]	27.3	36.8	35.9
	Intermediate 3		
	E	G+	G-
ΔE_0 (kcal/mol)	0.00	0.21	0.21
Population(%)	35.3	32.4	32.3
	Intermediate 5[a]		
	A	G+	G-
ΔE_0 (kcal/mol)	0.00	0.14	0.80
Population(%)	37.5	35.4	27.1
	Intermediate 5b		
	A	G+	G-
ΔE_0 (kcal/mol)	0.00	0.17	0.80
Population(%)	37.6	35.1	27.3
	Intermediate 5c		
	A	G+	G-
ΔE_0 (kcal/mol)	0.00	0.15	0.80
Population(%)	37.5	35.3	27.1

[a] ΔE_0 stand for zero point corrected relative energy. [b] Theoretical population calculated using the Boltzmann equation and taking T=298.16K.

III.3.a.4.3. Single crystal X-ray study

Only intermediate **3** was suitable for study by mean of single crystal X-ray diffraction. 2-{[methyl(diphenyl)silyl]methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (intermediate **3**) crystallizes in space group P 2_1/c with both the g+ and g- forms present in the crystal packing of the sample, as shown in Figure III.3.a.4.

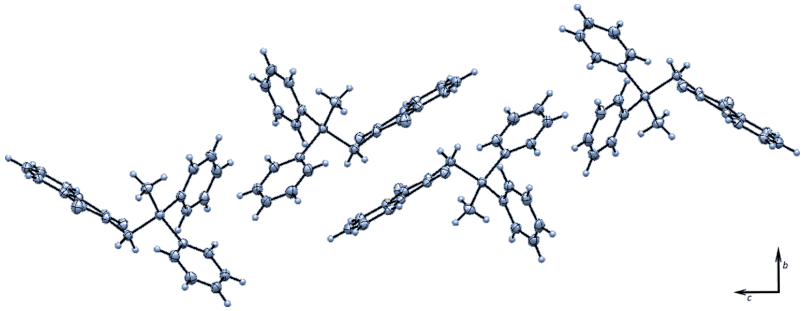


Figure III.3.a.4. Crystal structure of 2-{[methyl(diphenyl)silyl]methyl}-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione (intermediate **3**) viewed along the *a*-axis.

Comparison between the experimental and theoretical (gas-phase, B3LYP/ 6-311++G**) molecular structures reveals a good match (RMS=0.0240) between theory and experiment (see Figure III.3.a.5).

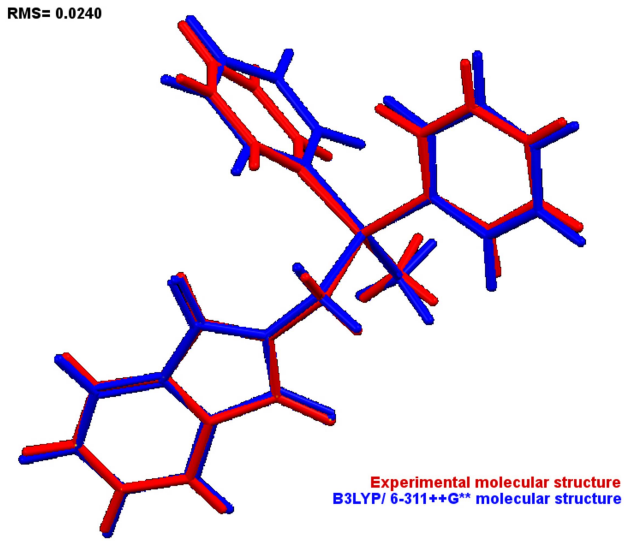


Figure III.3.a.5. Structural overlap between the experimentally determined molecular structure of intermediate **3** (red) and the calculated molecular structure (blue, B3LYP/ 6-311++G**).

As shown, there is a high level of similarity between the two molecular structures with a slight difference in one of the phenyl rings. This fact confirms the suitability of using the corresponding optimized theoretical structure (B3LYP/ 6-311++G**) for the computation of the vibrational spectra and carrying out the subsequent vibrational analysis and spectral assignment of the sample. The slight differences found between the experimentally and theoretically determined structures can be attributed to effects of the crystal packing. The most noteworthy dissimilarity between the experimental and theoretical (DFT) structures is related to the arrangement of one of the phenyl groups attached to the silicon center. In the DFT structure the plane containing one of the phenyl groups is 14º twisted with respect to the plane containing the same phenyl ring in the experimental molecular structure. The associated experimental value for the Si-C-C angle is 122.0º(1) whereas in the theoretical model it is calculated to be 119.7º.

The crystal packing of the structure is dominated by $CH-\pi$ (*edge-to-face* π *stacking*) and *offset* $\pi-\pi$ *stacking* interactions, which commonly are the main forces governing the crystal structure of aromatic systems [191]. These two types of interactions are established by both phenyl rings and the phthalimide group. Each phthalimide group interacts through *offset* $\pi-\pi$ *stacking* with another phthalimide group of a neighboring molecule, with a distance of 3.369Å between the planes containing each heterocycle. On the other hand, both phenyl groups interact through CH *edge-to-face* π stacking with

adjacent molecules. However, each phenyl group interacts in a different manner within a given molecular unit. One of the phenyl groups acts as H donor making a CH *edge-to-face* π *stacking* interaction with a neighboring phenyl ring of an adjacent molecule, measuring 3.267 Å between the centroid of the charge donor ring and the hydrogen atom involved in the interaction. On the contrary, the other phenyl group within the same molecular unit acts as double H acceptor and interacts through CH *edge-to-face* π *stacking* simultaneously with a phthalimide aromatic unit (2.720Å between the centroid of the ring and the hydrogen atom) and a phenyl group (3.267Å between the centroid of the ring and the hydrogen atom) of two adjacent molecules, resulting in a double *T-shape* π-*stacking* interaction. This *double T-shape* interaction corresponds to the phenyl ring with the most significant deviation from the calculated molecular structure, which was performed under the isolated molecule approximation in which crystal packing effects such as this were not taken into account.

III.3.a.4.4. Vibrational Study

The IR and Raman spectra of the five compounds under study are shown in Figures III.III.1.6 and III.III.1.7, while Tables III.III.1.2-III.III.1.6 outline the proposed vibrational assignments for intermediates **2, 3, 5a**, **5b** and **5c**, respectively.

Note that, while in the case of compounds **2**, **5a**, **5b** and **5c** the vibrational analyses have been carried out considering all the possible molecular conformations predicted for the species in the gas phase, for compound **3**, only conformers *g*+ and *g*- were taken into account; those which were confirmed to be present in the crystal packing, as reported above.

Figure III.3.a.8 shows the experimental IR and Raman spectra profile of this species in comparison with the theoretical spectra calculated for both conformers.

As shown, the theoretical spectra are in quite good agreement with the experimental profiles of the sample since most of the experimental features are reproduced by the computed spectra for both conformers.

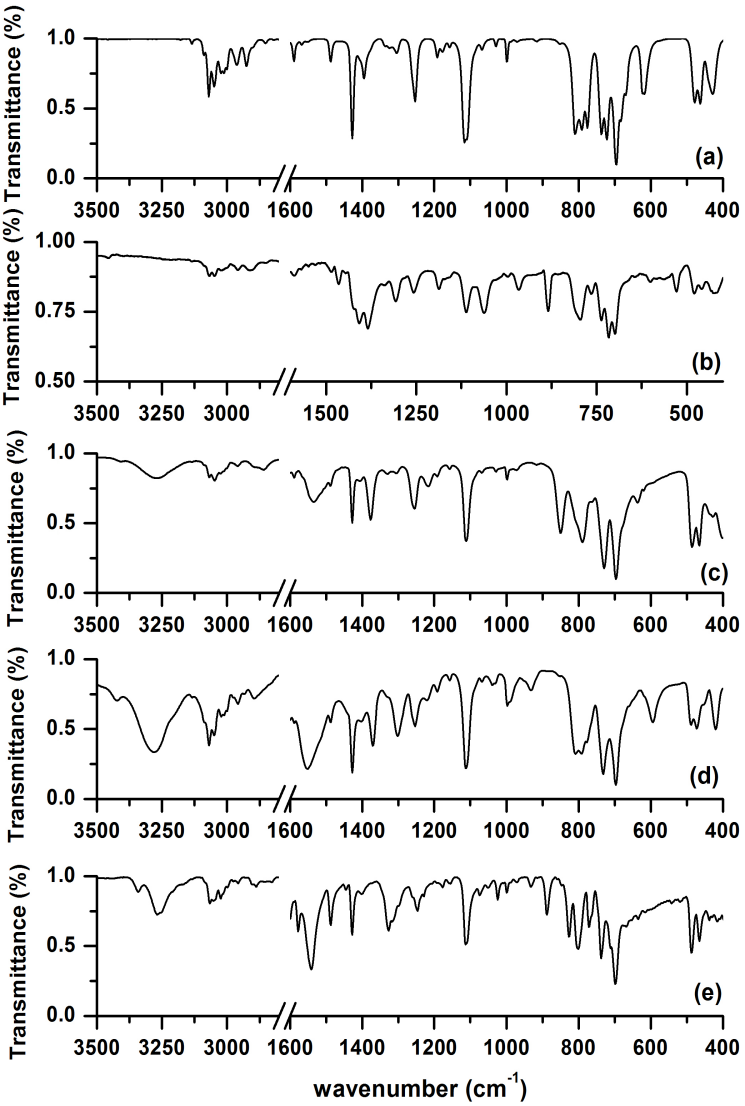


Figure III.3.a.6. Experimental IR spectra of the five intermediates in this study: (a) intermediate (**2**), (b) intermediate (**3**), (c) intermediate (**5a**), (d) intermediate (**5b**), (e) intermediate (**5c**).

Theoretical wavenumbers have been scaled using the scale factors recommended elsewhere [192] for harmonic vibrational frequencies computed at the B3LYP/6-311++G** level in the low and high frequency regions (1.0019 and 0.9673 respectively). As can be seen, we have found a good correlation among the scaled values of the computed harmonic frequencies and the observed vibrational bands in the whole spectral range for all the species under study, especially in the spectral region above 700

cm^{-1}. Nonetheless, below 700 cm^{-1}, some features appearing in the vibrational spectra of **2**, **5a**, **5b** and **5c** may point to the occurrence of conformational mixtures in these samples.

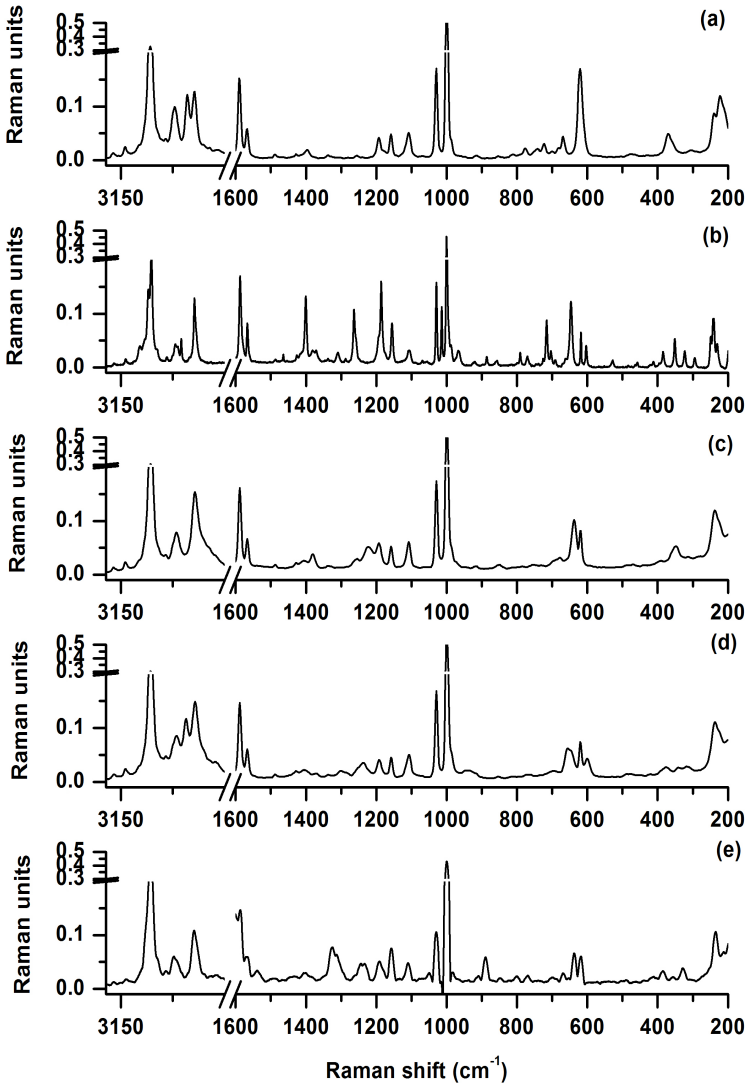


Figure III.3.a.7. Experimental Raman spectra of the five intermediates in this study: (a) intermediate (**2**), (b) intermediate (**3**), (c) intermediate (**5a**), (d) intermediate (**5b**), (e) intermediate (**5c**).

In the case of intermediate **2**, the medium intensity band centered at 623 cm^{-1} (IR) can be assigned to the symmetric stretching of the SiC bond in conformers *g*+ and *g*-. However, the band at 617 cm^{-1} (IR) can be attributed to the same vibrational mode in conformer *a*, in accordance with its calculated value.

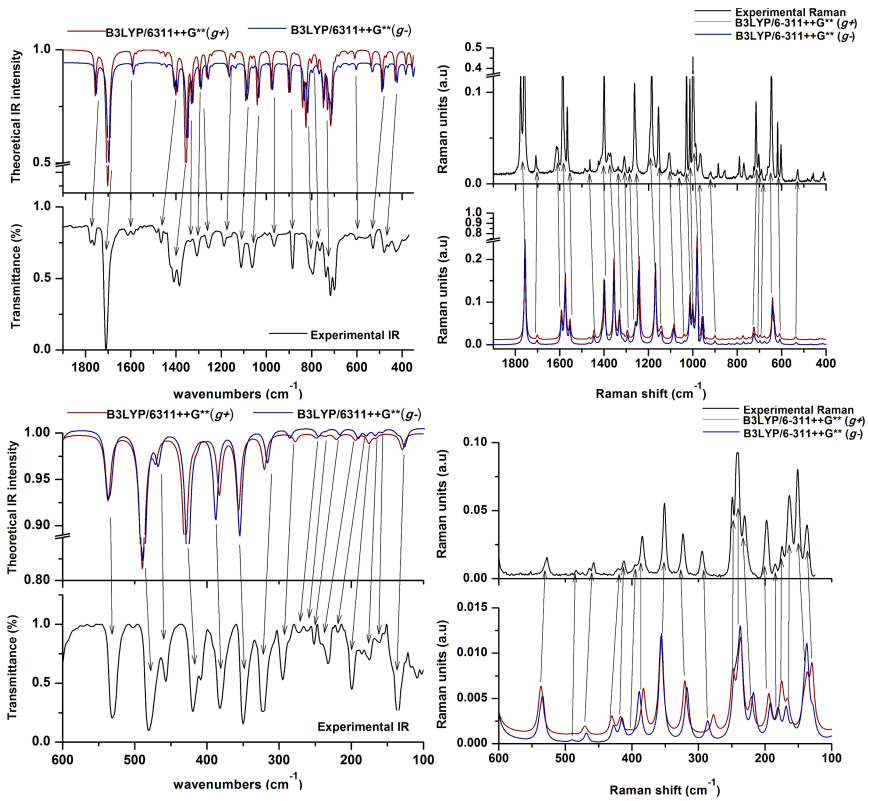


Figure III.3.a. 8. Comparison of the IR (right) and Raman (left) theoretical (B3LYP/6-311++G**) and experimental spectra of intermediate **3**.

Similarly, the medium intensity band centered at 368 cm^{-1} (IR) can be assigned to the scissoring of the SiC_2 group in conformer *a* while the peak observed at 373 cm^{-1} (IR) can be assigned indistinctly to the same motion in conformers *g*+ and *g*- (Table III.3.a.2, in bold).

Table III.3.a.2. Observed and computed vibrational frequencies (in cm^{-1}) and proposed assignment to the normal modes of intermediate **2**.

Experiment[a]		Theory (B3LYP/ 6-311++G**)[b,c]						Assignment[d,e]
		CI (*a*)		CII (*g+*)		CIII (*g-*)		
IR(I)	Raman(I)	Unscaled	Scaled	Unscaled	Scaled	Unscaled	Scaled	
3087(m)	3090(vw)	3187	3082	3187	3083	3187	3082	
		3186	3082	3186	3082	3186	3082	
3070(m)	3070(w,sh)	3178	3074	3177	3073	3178	3074	
		3176	3072	3176	3072	3175	3071	
		3170	3066	3168	3064	3169	3065	
		3167	3063	3167	3063	3167	3063	ν CH_{ring}
		3162	3059	3158	3055	3159	3056	
		3158	3055	3158	3055	3157	3054	
3048(m)	3051(s)	3155	3052	3149	3046	3153	3049	
		3153	3049	3142	3039	3145	3032	
3026(w)	3026(w,sh)	3120	3018	3126	3024	3126	3024	ν^{as} CH_2
3013(w)								¿?
3000(w)	3000(vw)	3098	2997	3109	3008	3110	3008	ν^{as} CH_3
		3095	2994	3097	2996	3098	2997	
2961(m)	2968(m)	3066	2965	3072	2971	3072	2971	ν^{s} CH_2

Table III.3.a.2. Observed and computed vibrational frequencies (in cm^{-1}) and proposed assignment to the normal modes of intermediate **2**. (Continuation)

2924(m)	2927(m)	3024	2925	3030	2931	3030	2931	ν^s CH_3
2903(vw,sh)	2903(m)							¿?
1589(w)	1590(s)	1630	1576	1630	1577	1630	1577	ν CC_{ring}
		1629	1576	1628	1575	1628	1575	
	1569(m)	1608	1555	1608	1555	1608	1555	
		1607	1554	1607	1554	1607	1554	
1486(w)	1489(vw)	1518	1469	1518	1469	1519	1470	δ^{ip} CH_{ring}
		1518	1468	1515	1466	1516	1466	
1428(s)	1429(vw)	1466	1418	1465	1417	1465	1418	δ^{as} CH_3
		1465	1417	1463	1415	1462	1414	
		1459	1412	1459	1411	1459	1411	δ^{ip} CH_{ring}
		1457	1410	1457	1410	1457	1410	
1395(w)	1397(v)	1442	1395	1440	1393	1442	1395	sc CH_2
1302(w)		1360	1316	1358	1314	1360	1316	δ^{ip} CH_{ring}
		1358	1313	1357	1312	1357	1312	
1254(m)		1304	1262	1304	1262	1304	1261	δ^{ip}CH +CC_{ring} + δ^s CH_3
		1300	1258	1300	1258	1302	1260	
		1296	1254	1298	1256	1298	1255	
1178(w)		1217	1177	1215	1175	1217	1177	wa CH_2
		1216	1176	1213	1173	1215	1175	δ^{ip} CH_{ring}
1157(vw)	1161(vw)	1184	1145	1184	1145	1184	1145	
		1184	1145	1183	1144	1184	1145	
1118(s)		1137	1100	1132	1095	1134	1097	tw CH_2
1110(s)	1110(vw)	1126	1089	1125	1089	1126	1088	tw CH_2 + $\delta^{ip}$$CC_{ring}$
		1123	1086	1120	1084	1120	1083	
1067(vw)		1099	1063	1098	1062	1099	1063	δ^{ip} CH_{ring}
		1097	1062	1096	1061	1097	1061	
1030(vw)	1031(m)	1049	1015	1049	1014	1049	1015	
		1048	1014	1047	1013	1048	1013	
		1015	981	1015	982	1015	982	$\delta^{ip}$$CC_{ring}$
		1014	981	1014	981	1014	980	
		1007	974	1007	974	1008	975	δ^{oop} CH_{ring}
		1005	972	1006	973	1007	974	
998(m)	1001(vs)	992	994	991	993	992	994	
		989	991	989	991	991	993	
		935	937	934	936	936	938	
		931	933	932	934	934	936	
		866	868	867	869	868	870	
		863	865	864	866	865	867	
811(s)		830	832	835	835	838	839	ρ CH_3
793(m)		826	827	823	824	820	822	
776(s)	778(w)			777	778	778	779	δ^{oop} CH_{ring} + ν^{as} SiC
739(s)	745(w)	760	762	756	756	754	756	ν^{as} SiC + δ^{oop} CH_{ring}
		752	754	751	752	751	752	
		747	748			749	750	ν CCl + ρ CH_3
723(s)	725(w)	727	728	726	727	726	728	
		721	723	715	716	714	715	δ^{oop} CH_{ring}
698(s)	701(w)	712	714	713	714	713	715	
		710	711	708	709	710	711	
683(m)	682(w)			693	694	694	695	ρ CH_2 + $\delta^{ip}$$CC_{ring}$
670(m)	670(m)	674	675	671	671	669	670	ρ CH_2 + ρ CH_3 + ν^{as} SiC
		634	635	634	635	635	636	δ^{ip} CC_{ring}
		633	634	634	635	633	634	
623(m)	**622(s)**			**617**	**618**	**612**	**613**	**ν^s SiC**
617(m)		**604**	**605**					
480(m)	475(w)	483	484	497	497	488	489	δ^{oop} CC_{ring}
		480	481					
464(m)				474	474	472	473	δ^{oop} CH_{ring}
433(m)		432	433	436	437	440	440	$\nu^{as}$$SiC_{ring}$
		404	405	404	405	404	405	δ^{oop} CC_{ring}
		400	401	400	401	400	401	
368(m)		**354**	**355**					**sc SiC_2**
373(m)	**373(w)**			**380**	**380**	**374**	**374**	
		342	342					wa SiC_{2ring}
	308(w)			306	306	303	304	wa SiC_2
	242(m)	244	244	242	243	237	238	
223(w)	224(m)			220	220			Skeletal motions
		217	218	217	217			

Table III.3.a.2. Observed and computed vibrational frequencies (in cm^{-1}) and proposed assignment to the normal modes of intermediate **2**. (Continuation)

	210	211	211	212	212	213
	202	202	198	198	201	202
	171	171	164	164	160	161
	153	154	153	153	156	157
	129	129	139	139	138	138
	124	125	112	112	108	108
	67	67	62	62	67	67
	53	53	54	54	61	61
	48	48	40	40	48	48
	36	36	31	31	31	32
	20	20	10	10	25	25

[a]Abbreviations: vs, very strong; s, strong; m, medium; w, weak; vw, very weak; sh, shoulder; br, broad; [b]Calculated theoretical frequencies were scaled according to the scale factors for B3LYP/6-311++G** level of theory reported in reference [192]; [c]All modes have A symmetry; [d]Symbols used: ν stretching, δ deformation, ρ rocking, sc scissoring, tw twisting, wa wagging. Superscripts "s" and "as" denote symmetric and asymmetric motions. Superscripts "ip" and "oop" denote in plane and out-of-plane vibrational motions. Subscript "ring" denotes the motions involving the phenyl groups; [e]The description of the vibrational modes is proposed by means of their visual inspection using Gaussview [193].

Table III.3.a.3. Observed and computed vibrational frequencies (in cm^{-1}) and proposed assignment to the normal modes of intermediate **3**.

Experiment[a]		Theory B3LYP/ 6-311++G**[b, c]				Assignment[d,e]
		CII (*g+*)		CIII (*g-*)		
IR(solid)	Raman(solid)	Unscaled	Scaled	Unscaled	Scaled	
3089 (vw)	3086(w)	3200	3095	3200	3095	
		3197	3092	3196	3091	
3069 (w)	3070(sh)	3188	3082	3186	3082	
		3186	3081	3186	3082	
		3185	3081	3185	3081	
	3058(s)	3177	3074	3180	3076	
		3174	3072	3175	3071	ν CH_{ring}
		3172	3068	3173	3069	
		3170	3066	3171	3067	
		3167	3064	3166	3062	
3048 (w)	3047(s)	3162	3059	3162	3059	
3024 (w)	3029(w)	3158	3055	3157	3054	
		3155	3052	3153	3050	
3012 (w)		3144	3041	3146	3043	
2999 (w)	2995(w)	3115	3013	3113	3011	ν^{as} CH_2
		3101	3000	3102	3001	ν^{as} CH_3
		3101	2999	3100	2999	
	2946(m)	3043	2943	3046	2946	ν^{s} CH_2
2902(w)	2902(m)	3032	2933	3033	2934	ν^{s} CH_3
1777 (w)	1778(s)	1816	1757	1816	1757	ν^{s} C=O
1762 (w)	1760(s)					
1709 (vs)	1709(w)	1759	1702	1759	1701	ν^{as} C=O
1613 (w)	1614(w)	1647	1593	1646	1592	
		1646	1592	1645	1591	ν CC_{rtl}
1589 (w)	1588(s)	1629	1576	1645	1591	
		1628	1575	1629	1576	
		1628	1575	1628	1575	ν CC_{ring}
	1566(m)	1607	1555	1608	1555	
		1606	1554	1606	1553	
1487 (w)		1520	1470	1519	1469	δ^{ip} CH_{ring}
		1516	1466	1516	1466	
1466 (m)	1465(w)	1495	1446	1495	1446	δ^{ip} CH_{rtl}
		1494	1445	1493	1444	
1428 (s)	1425(w)	1463	1415	1464	1416	δ^{as} CH_3
1414 (s)	1415(sh)	1458	1411	1458	1410	
		1458	1410	1457	1409	δ^{ip} CH_{ring}
		1456	1408	1457	1409	
1403(w)	1401(s)	1445	1401	1448	1401	sc CH_2
1385 (s)	1382(w)	1401	1356	1401	1355	ν NC + sc CH_2

Table III.3.a.3. Observed and computed vibrational frequencies (in cm^{-1}) and proposed assignment to the normal modes of intermediate **3**. (Continuation)

		1376	1331	1375	1330	ν NC + ν CC_{ftl}
1306 (m)	1309(w)	1364	1319	1364	1319	δ^{ip} CH_{ring}
		1357	1313	1358	1314	
	1287(vw)	1339	1295	1338	1294	ρ CH_2
		1308	1266	1309	1266	δ^{ip} CH_{ftl}
1256 (m)	1260(m)	1307	1264	1305	1262	δ^{s} CH_3
		1301	1259	1301	1258	
		1299	1257	1301	1258	
		1285	1243	1287	1245	wa CH_2
		1219	1179	1219	1179	δ^{ip} CH_{ring}
		1213	1173	1213	1173	
1187 (m)	1187(m)	1208	1169	1208	1168	ν CC_{ftl} + δ^{ip} CH_{ftl}
1171 (w)	1178(sh)	1189	1150	1189	1150	δ^{ip} CH_{ftl}
		1183	1145	1184	1145	δ^{ip} CH_{ring}
		1183	1145	1183	1144	
1158 (w)	1156(m)	1179	1141	1180	1141	δ^{ip} CH_{ftl}
1114 (s)		1127	1091	1127	1090	δ^{ip} CH_{ring}
1108(m,sh)	1106(w)	1121	1084	1121	1084	
1088 (vw)		1101	1065	1101	1065	δ^{ip} CH_{ring} + δ^{ip} CH_{ftl}
		1099	1063	1099	1063	
		1096	1061	1097	1061	
1062 (s)		1075	1040	1073	1038	δ NCH + ρ CH_2
1030(w)	1029(m)	1049	1014	1048	1014	δ^{ip} CC_{ring}
		1048	1013	1048	1014	
	1014(m)	1035	1001	1034	1000	δ^{ip} CC + δ^{ip} CH_{ftl}
996 (w)	994(w)	1015	981	1015	982	δ^{ip} CC_{ring}
		1013	981	1014	981	
		1010	977	1010	977	
	987(w)	1007	974	1008	975	δ^{oop} CH_{ftl}
		1006	973	1006	973	δ^{oop} CH_{ring}
		993	995	993	995	
		991	993	991	993	
966 (m)	966(w)	980	983	981	983	δ^{oop} CH_{ftl}
		975	978	976	978	
		936	938	937	939	δ^{oop} CH_{ring}
	923(w)	934	935	934	936	
		907	908	905	907	δ^{oop} CH_{ftl} + δ CNC
886 (vs)	885(w)	898	901	899	901	δ^{ip} CC_{ftl}
		868	870	868	870	δ^{oop} CH_{ring}
	857(w)	866	868	866	868	
810 (s)		839	840	836	838	ρ CH_3
797 (s)	791(w)	824	825	821	823	
		800	802	800	802	δ^{oop} CH_{ftl}
		796	798	796	798	δ^{oop} CH_{ring}
764 (m)	770(w)	773	774	770	771	ρ CH_3 + ρ CH_2 + ν^{as} SiC
736 (s)	739(vw)	754	755	753	754	δ^{oop} CH_{ring}
		746	748	748	749	
717 (s)	717(s)	729	730	729	730	δ^{oop} CH_{ftl} + wa NC_2
		724	725	725	726	δ^{ip} CC_{ftl}
701 (s)	704(m)	719	721	721	722	δ^{oop} CH_{ring}
		716	717	715	716	
		713	715	714	715	
		711	712	711	712	
	691(w)	696	697	697	698	δ^{ip} CC_{ring}
	670(w)	682	683	682	683	δ^{oop} CH_{ring}
	663(w)	677	679	676	677	ρ CH_3 + ρ CH_2
643 (vw)	646(vw)	640	641	640	641	ν Si-CH_2
	618(m)	633	634	633	634	δ^{ip} CC_{ring}
		633	634	633	634	δ^{ip} CC_{ring}
603 (vw)	604(m)	607	609	608	609	ν SiC_{ftl} + wa CH_2
529 (m)	528(m)	533	538	537	538	δ^{ip} CC_{ftl}
		537	536	535	536	
478 (w)		488	490	489	490	δ^{oop} CC_{ring}
		470	471	468	469	
	464(w)	468	469	468	469	δ^{oop} CC_{ftl}
457 (w)	457(w)	430	430	427	428	ν^{as} SiC_{ring}

Table III.3.a.3. Observed and computed vibrational frequencies (in cm^{-1}) and proposed assignment to the normal modes of intermediate **3**. (Continuation)

407(w)	412(w)	416	417	414	415	δ^{oop} CC + CH_{ftl}
381(m)	385(m)	382	383	388	389	sc SiC_2
349(m)	353(m)	356	356	355	356	δ^{ip} CO
322(m)	324(m)	320	320	317	318	wa SiC_2
294(m)	295(m)	277	278	286	287	
	250(m)	248	249	246	246	ρCH_2
	242(m)	240	240	242	242	
232(m)	232(m)	236	236	236	236	
		220	221	217	217	
199(m)	197(m)	194	194	192	192	
	185(w)	175	175	180	180	
	174(w)	172	172			
	165(m)	166	166	158	158	
	152(m)	142	142	141	141	
136(m)	138(m)	137	137	137	137	
		129	129	128	128	Skeletal motions
		86	86	92	92	
		68	68	66	66	
		53	53	58	58	
		46	46	44	44	
		37	37	33	33	
		27	27	26	26	
		19	19	16	16	
		13	13	7	7	

[a]Abbreviations: vs, very strong; s, strong; m, medium; w, weak; vw, very weak; sh, shoulder; br, broad; [b]Calculated theoretical frequencies were scaled according to the scale factors for B3LYP/6-311++G** level of theory reported in reference [192]; [c]All modes have A symmetry; [d]Symbols used: ν stretching, δ deformation, ρ rocking, sc scissoring, tw twisting, wa wagging. Superscripts "s" and "as" denote symmetric and asymmetric motions. Superscripts "ip" and "oop" denote in plane and out-of-plane vibrational motions. Subscript "ring" denotes the motions involving the phenyl groups; Subscript "ftl" denotes the motions involving the phtalimide group. [e]The description of the vibrational modes is proposed by means of their visual inspection using Gaussview [193].

On the other hand, for **5a** the most interesting feature in its vibrational spectra is the band centered at 350 cm^{-1} (IR) which have been assigned to the SiC_2 scissoring vibrational mode of conformer *a*, while the band centered at 312 cm^{-1} (IR) has been assigned to the same vibrational mode of conformer *g*+ (Table III.3.a.4, in bold), according to their computed values.

Also suggesting the presence of more than one conformer, the band observed at 345 cm^{-1} in the Raman spectrum of compound **5b** can be attributed to the scissoring of the SiC_2 group in conformer *a*. Nevertheless, the bands observed at 317 (Raman) and 307 (IR) cm^{-1} can only be assigned to the same vibrational mode in conformers *g*+ and *g*- (Table III.3.a.5, in bold). Finally, in the case of the so-called compound **5c**, the band observed at 437 cm^{-1} in the IR spectrum is assigned to the CC out-of-plane deformation mode of phenyl rings in conformer *a*, in agreement with its calculated value (Table III.3.a.6, in bold), whilst the same vibration is calculated at 453 and 450 cm^{-1} for conformers *g*+ and *g*- and observed at 465 cm^{-1}, also in the IR spectrum.

Table III.3.a.4. Observed and computed vibrational frequencies (in cm^{-1}) and proposed assignment to the normal modes of intermediate **5a**.

Experiment[a]		Theoretical B3LYP/ 6-311++G**[b,c]						Assignment[d,e]
		CI (*a*)		CII (*g+*)		CIII (*g-*)		
IR(liquid)	Raman(liquid)	Unscaled	Scaled	Unscaled	Scaled	Unscaled	Scaled	
3408(w)		3612	3493	3614	3496	3623	3505	ν NH
3271(br,m)								ν $NH_{Hbonded}$
3086(vw,sh)		3186	3082	3186	3082	3186	3082	ν^s CH_{ring}
		3186	3082	3187	3083	3186	3082	
3069(m)		3176	3072	3176	3072	3176	3073	ν^{as} CH_{ring}
		3175	3071	3175	3071	3175	3071	
3048(m)	3050(s)	3160	3057	3159	3056	3160	3057	
		3157	3053	3157	3054	3158	3054	
3024(m)		3152	3049	3148	3045	3148	3045	
		3146	3043	3146	3044	3144	3042	
2962(w)	2962(m)	3096	2995	3099	2998	3098	2996	ν^{as} CH_3
		3094	2993	3094	2993	3090	2989	
		3026	2927	3028	2929	3023	2924	ν^s CH_3
2894(m)	2901(m)	3010	2912	3017	2918	3016	2917	ν^s CH_2
2858(m)		2953	2856	2945	2849	2951	2855	ν H-CO
1650(s)	1657(w)	1750	1693	1756	1699	1752	1695	ν CO
1591(vw)	1590(s)	1629	1576	1628	1575	1629	1576	ν CC_{ring}
		1627	1574	1628	1575	1628	1575	
	1569(m)	1608	1555	1607	1555	1608	1556	
		1606	1553	1606	1554	1607	1554	
1534(m)								?
1489(w)	1489(w)	1535	1485	1532	1482	1534	1484	δ^{ip} NH
1428(m)	1428(vw)	1468	1420	1467	1419	1468	1420	δ^{as} CH
		1463	1416	1464	1416	1464	1416	
1406(vw)	1408(vw)	1459	1411	1459	1411	1458	1410	δ^{ip} CH_{ring}
		1456	1409	1457	1409	1458	1410	
1379(m)	1383(w)	1414	1368	1415	1368	1415	1368	δ^{ip} H-CO
1332(w)	1336(vw)	1365	1320	1359	1314	1365	1320	δ^{ip} CH_{ring}
1303(w)		1357	1313	1357	1313	1356	1312	
1258(m)	1258(w)	1303	1260	1304	1261	1303	1260	δ^s CH
		1300	1258	1301	1258	1302	1259	
		1297	1255	1297	1255	1298	1256	
1216(w)	1225(m)	1286	1244	1285	1243	1289	1247	wa CH_2
1189(w)	1194(m)	1242	1201	1238	1198	1246	1205	
1158(w)	1160(m)	1219	1179	1215	1175	1220	1180	δ^{ip} CH_{ring}
		1213	1173	1213	1173	1213	1173	
		1213	1173	1206	1167	1208	1169	δ^{ip} NH +waCH_2
		1213	1173	1206	1167	1208	1169	δ^{ip} NH
1111(s)	1109(m)	1127	1090	1127	1090	1128	1091	
1069(vw)		1100	1064	1098	1062	1101	1065	δ^{ip} CH_{ring}
		1096	1060	1098	1062	1097	1061	
997(w)	999(s)	1016	983	1017	983	1016	983	δ^{oop} H-CO
		1014	981	1014	981	1015	982	
		1014	981	1014	980	1014	981	
	919(vw)	938	939	934	936	933	935	δ^{oop} CH_{ring}
850(m)	851(vw)	862	864	867	868	867	869	
790(m)		806	808	799	801	810	812	ρ CH_3
730(s)		730	731	743	744	730	731	δ^{oop} CH_{ring} + ρCH_3
695(vs)		696	697	706	708	697	698	δ^{ip} CC_{ring} + ρ CH_3
636(w)	639(m)	646	648	645	646	636	637	$\delta^{ip}CC_{ring}$ + ν SiC
619(w)	621(m)	633	634	633	635	636	637	
		632	633	633	634	633	634	
486(m)		488	489	498	499	494	495	δ^{oop} CH_{ring}
		483	484					
466(m)				475	475	474	475	
436(m)		428	429	446	447	445	446	
401(m)		402	402	401	401	400	401	δ^{oop} CC_{ring} + δ^{oop} CH_{ring}
350(w)	**350(w)**	**362**	**363**					**sc SiC_2**
312(w)				**312**	**313**			
		299	300					wa NC_2
		269	269					ρ CH_2
231(vw)	239(w)	243	243	240	241	239	239	sc SiC_{2ring}
		222	223	227	227	225	225	Skeletal motions
		211	212	212	213	213	213	

Table III.3.a.4. Observed and computed vibrational frequencies (in cm^{-1}) and proposed assignment to the normal modes of intermediate **5a**. (Continuation)

	190	191	177	177	186	186
	161	161	173	173	161	162
	144	145	156	156	154	155
	132	133	135	136	131	131
	108	109	96	97	107	107
	70	70	64	65	67	67
	58	58	51	51	62	62
	47	47	35	36	48	48
	42	42	31	31	41	41
	37	37	26	26	22	22
	24	24	13	13	20	20

[a]Abbreviations: vs, very strong; s, strong; m, medium; w, weak; vw, very weak; sh, shoulder; br, broad; [b]Calculated theoretical frequencies were scaled according to the scale factors for B3LYP/6-311++G** level of theory reported in reference [192]; [c]All modes have A symmetry; [d]Symbols used: ν stretching, δ deformation, ρ rocking, sc scissoring, tw twisting, wa wagging. Superscripts "s" and "as" denote symmetric and asymmetric motions. Superscripts "ip" and "oop" denote in plane and out-of-plane vibrational motions. Subscript "ring" denotes the motions involving the phenyl groups. [e]The description of the vibrational modes is proposed by means of their visual inspection using Gaussview [193].

Table III.3.a.5. Observed and computed vibrational frequencies (in cm^{-1}) and proposed assignment to the normal modes of intermediate **5b**.

Experiment		Theoretical B3LYP/ 6-311++G**[a]						Assignment
		A		G+		G-		
IR (liquid)	Raman (liquid)	Unscaled	Scaled	Unscaled	Scaled	Unscaled	Scaled	
3424(w)		3628	3509	3626	3507	3638	3519	ν NH
3282(br,s)								ν $NH_{Hbonded}$
3087(m,sh)	3089(w)	3185	3081	3186	3082	3185	3081	ν^s CH_{ring}
		3185	3081	3185	3081	3184	3080	
3070(m)		3175	3071	3175	3071	3174	3070	ν^{as} CH_{ring}
		3174	3070	3174	3070	3174	3070	
		3166	3062	3166	3062	3166	3062	
		3166	3062	3166	3062	3166	3062	
		3158	3055	3157	3054	3158	3055	ν^{as} CH_{ring}
		3156	3053	3157	3054	3157	3054	
3050(m)	3050(m)	3150	3047	3146	3043	3146	3043	
		3144	3041	3145	3042	3145	3042	
3022(m)		3118	3016	3114	3012	3115	3013	
		3110	3008	3113	3011	3113	3011	
3011(m)		3099	2998	3100	2999	3096	2995	ν^{as} CH_3
		3094	2993	3098	2997	3096	2995	
3000(m)	2999(vw)	3092	2991	3089	2988	3089	2988	ν^{as} CH_2
2958(w)	2965(m)	3040	2941	3040	2941	3041	2942	ν^s CH_3-CO
2934(w)	2931(m)	3025	2926	3027	2928	3022	2923	ν^s CH_2
2897(w)	2901(m)	3003	2905	3009	2911	3010	2912	ν CO-H
1639(vs)	1650(w)	1724	1668	1731	1674	1726	1670	ν CO
1591(w)	1589(m)	1629	1576	1628	1575	1629	1576	ν CC_{ring}
		1627	1574	1628	1575	1628	1575	
1553(s)	1568(m)	1607	1554	1606	1553	1607	1554	
		1605	1553	1605	1553	1606	1553	
1488(w)	1488(vw)	1540	1490	1537	1487	1538	1488	δ^{ip} N-H
		1520	1470	1516	1466	1520	1470	δ^{ip} CH_{ring}
		1515	1465	1515	1465	1515	1465	
1427(s)	1430(vw)	1488	1439	1487	1438	1487	1438	δ^{as} CH_3 + sc CH_2
		1472	1424	1471	1423	1470	1422	δ^{as} CH_3-CO + sc CH_2
		1468	1420	1466	1418	1468	1420	δ^{as} CH_3 + sc CH_2
		1463	1415	1462	1414	1463	1415	
		1462	1414	1459	1411	1458	1410	
1403(w)	1405(vw)	1458	1410	1458	1410	1457	1409	δ^{ip} CH_{ring}
		1456	1408	1456	1408	1457	1409	
1372(m)	1375(vw)	1399	1353	1399	1353	1398	1352	δ^{ip} CO-H
1303(m)	1305(vw)	1363	1318	1357	1313	1366	1321	δ^{ip} CH_{ring}
		1356	1312	1355	1311	1355	1311	
1254(m)	1254(sh,w)	1300	1257	1303	1260	1302	1259	δ^s CH_3 + wa CH_2
		1299	1257	1300	1257	1301	1258	

Table III.3.a.5. Observed and computed vibrational frequencies (in cm^{-1}) and proposed assignment to the normal modes of intermediate **5b**. (Continuation)

		1294	1252	1297	1255	1299	1257	wa CH_2 + δ^s CH_3
1218(w)	1236 (w)			1292	1250	1293	1251	wa CH_2
		1259	1218	1255	1214	1260	1219	
1192(w)	1194(w)	1237	1196	1234	1194	1239	1198	tw CH_2
		1217	1177	1213	1173	1219	1179	
		1212	1172	1211	1171	1212	1172	
1158(vw)	1158(w)	1183	1144	1184	1144	1183	1144	
		1183	1144	1183	1144	1183	1144	δ^{ip} CH_{ring}
1112(s)	1109(w)	1125	1088	1125	1088	1127	1090	
		1119	1082	1120	1083	1121	1084	
1067(vw)		1099	1063	1097	1061	1100	1064	
		1096	1060	1095	1059	1096	1060	
		1095	1059	1092	1056	1088	1052	ν CN + ρCH_3
		1053	1019	1052	1018	1052	1018	ρ CH_3-CO
1036(w)	1031(m)	1048	1014	1047	1013	1048	1014	
		1047	1013	1047	1013	1047	1013	
997(w)	1001(vs)	1016	983			1017	984	δ^{ip} CC_{ring}
		1013	980	1013	980	1013	980	
		1012	979	1013	980	1012	979	
		1008	975	1008	975			δ^{oop} CH_{ring}
		999	966	1006	973	1006	973	
		996	964	995	963	997	964	
		995	962	993	961	995	963	ρ CH_3-CO
				991	993	990	992	
		944	946	938	939	943	945	
		940	942	935	937	938	940	δ^{oop} CH_{ring}
933(w)	938(vw)	936	937	933	935	933	935	
		874	876	869	870	872	874	
		869	871	866	867	865	867	
		833	835	836	838	827	829	ρ CH_3
808(m)		825	826	816	817	813	815	
793(m)		762	764	777	778	773	774	ρCH_3 + ρCH_2
777(m)		756	757	756	757	753	754	δ^{oop} CH_{ring}
		756	757					
		742	743	743	744	747	748	ρCH_3 + ρCH_2
731(s)		727	728	721	722	718	719	
		717	719	716	717	715	716	
		716	717	713	714	712	713	
								δ^{oop} CH_{ring}
		706	707	707	708	710	712	
								ρCH_3 + ρCH_2
697(vs)		690	691	701	703	689	690	ν^{as} Si-C + ρCH_3 + ρCH_2
	654(m)	667	668	654	655	655	657	ν^s Si-C + ρCH_2
		640	641	636	637	635	636	wa N-CO-CH_3 +δ^{oop} NH
	621(m)	634	635	633	634	634	635	δ^{ip} CC_{ring}
		633	634	633	634	633	634	
596(m)	603(m)	597	598	602	603	596	597	δ^{ip}CO
		493	494	502	503	496	497	δ^{oop} CC_{ring}
488(m)	488(vw)	485	486	480	481	481	482	δ^{oop}N-H + $\delta^{oop}$$CH_{ring}$
472(m)		483	484	475	476	473	474	
453(m)		447	448	460	461	454	455	sc N-CO-CH_3 + δ^{oop} CC_{ring}
421(m)		428	429	422	423	424	425	
		406	407	403	404	404	405	
		402	403	400	401	401	402	
377(m)	379(w)	370	370	380	380	388	389	δ^{oop} CC_{ring}
	345(w)	**341**	**342**					
307(w)	**317(w)**			**315**	**316**	**311**	**312**	
		282	282			287	288	ρ CH_2
				269	269			
	239(m)	243	243	238	238	241	241	sc SiC_{2ring}
		222	223	226	227	226	227	
206(w)	203(w)	214	215	211	211	213	213	Skeletal motions
		198	198	195	195	189	190	
		167	167	172	172	176	177	

Table III.3.a.5. Observed and computed vibrational frequencies (in cm^{-1}) and proposed assignment to the normal modes of intermediate **5b**.(Continuation)

	163	164	159	159	160	160
	142	142	136	137	135	135
108(w)	107	108	120	120	106	106
	103	103	85	85	99	100
	76	76	75	75	75	75
	57	57	51	51	59	59
	51	51	48	48	51	51
	46	46	33	33	47	47
	37	37	28	28	39	39
	33	33	20	20	26	26
	21	21	9	9	17	17

[a]Abbreviations: vs, very strong; s, strong; m, medium; w, weak; vw, very weak; sh, shoulder; br, broad; [b]Calculated theoretical frequencies were scaled according to the scale factors for B3LYP/6-311++G** level of theory reported in reference [192]; [c]All modes have A symmetry; [d]Symbols used: ν stretching, δ deformation, ρ rocking, sc scissoring, tw twisting, wa wagging. Superscripts "s" and "as" denote symmetric and asymmetric motions. Superscripts "ip" and "oop" denote in plane and out-of-plane vibrational motions. Subscript "ring" denotes the motions involving the phenyl groups. [e]The description of the vibrational modes is proposed by means of their visual inspection using Gaussview [193].

Table III.3.a.6. Observed and computed vibrational frequencies (in cm-1) and proposed assignment to the normal modes of intermediate **5c**.

Experiment		Theoretical B3LYP/ 6-311++G**[a]						Assignment
		A		G+		G-		
IR (liquid)	Raman(liquid)	Unscaled	Scaled	Unscaled	Scaled	Unscaled	Scaled	
3342(m)		3638	3519	3636	3517	3643	3524	νNH
3261(br)								$\nu NH_{Hbonded}$
3084(w)		3200	3095	3201	3096	3203	3098	ν^{s} $CH_{ring\text{-}CO}$
3066(m)	3065(s)	3188	3084	3188	3084	3189	3085	
		3185	3081	3186	3082	3185	3081	ν^{s} CH_{ring}
		3185	3081	3185	3081	3185	3081	
3051(m)	3051(s)	3175	3071	3178	3074	3178	3074	ν^{as} CH_{ring}
		3173	3069	3175	3071	3176	3072	
		3168	3064	3168	3064	3173	3069	ν^{as} $CH_{ring\text{-}CO}$
		3166	3062	3167	3063	3169	3065	ν^{as} CH_{ring}
		3165	3062	3166	3062	3168	3064	
		3161	3058	3161	3058	3165	3062	ν^{as} $CH_{ring\text{-}CO}$
3023(m)	3028(m)	3159	3056	3157	3054	3161	3058	ν^{as} CH_{ring}
		3154	3051	3156	3053	3159	3056	
		3151	3048	3147	3044	3156	3053	
		3144	3041	3146	3043	3145	3042	
						3144	3041	
2999(m)	2997(w)	3099	2998	3101	3000	3099	2998	ν^{as} CH_3
		3097	2996	3099	2998	3097	2996	ν^{as} CH_3+ν^{as} CH_2
		3093	2992	3094	2993			
2977(vw)	2976(w)							?
2959(vw)	2959(w)							?
2927(vw)		3025	2926	3028	2929	3022	2923	ν^{s} CH_3
2905(m)	2902(m)	3006	2908	3010	2912	3011	2913	ν^{s} CH_2
2888(w)								Overtone (1445)
2856(w)								Overtone (1427)
1629(vs)	1631(m)	1704	1648	1712	1656	1709	1653	ν CO
1602(s)	1602(s)	1641	1587	1641	1587	1640	1586	ν $CC_{ring\text{-}CO}$
	1588(m)	1629	1576	1628	1575	1629	1576	
		1627	1574	1628	1575	1628	1575	
1577(s)	1579(m)	1617	1564	1618	1565	1617	1564	ν CC_{ring}
	1567(m)	1608	1555	1607	1554	1608	1555	
		1605	1553	1606	1553	1606	1553	
1540(s)	1539(w)	1550	1499	1545	1494	1544	1494	δ^{ip} NH
1488(m)	1489(w)	1521	1471	1518	1468	1521	1471	δ^{ip} CH_{ring}
		1519	1469	1517	1467	1517	1467	ν CCph-CO
		1515	1465	1516	1466	1513	1464	ν CC_{ring}
		1474	1426	1474	1426	1474	1426	δ^{ip} $CH_{ring\text{-}CO}$ + ν $CC_{ring\text{-}CO}$
1445(w)	1447(w)	1468	1420	1467	1419	1468	1420	δ^{s} CH_3 + sc CH_2
		1463	1415	1463	1415	1462	1414	δ^{as} CH_3
		1462	1414	1461	1413	1458	1410	δ^{s} CH_3 + sc CH_2

Table III.3.a.6. Observed and computed vibrational frequencies (in cm^{-1}) and proposed assignment to the normal modes of intermediate **5c**. (Continuation)

1427(m)	1429(w)	1458	1410	1458	1410	1458	1410	δ^{ip} CH_{ring}
		1456	1408	1456	1408	1457	1409	
1399(vw)								?
1328(m)	1328(m)	1365	1320			1365	1320	
1316(m)	1318(m)			1357	1313			δ^{ip} CH_{ring}
		1356	1312	1357	1313	1355	1311	
		1353	1309	1352	1308	1351	1307	δ^{ip} $CH_{ring\text{-}CO}$
1300(m)		1332	1288	1332	1288	1331	1287	
1261(m)		1306	1263	1305	1262	1305	1262	wa CH_2 + δ^s CH_3
		1302	1259	1302	1259	1301	1258	δ^s CH_3 + sc CH_2
		1300	1257	1298	1256	1300	1257	δ^s CH_3
1246(m)	1246(w)	1296	1254	1296	1254	1293	1251	δ^{ip} CC_{ring} + δ^s CH_3
	1238(w)							?
1229(m)	1230(w)	1267	1226	1262	1221	1268	1227	wa CH_2
	1193(m)	1235	1195	1232	1192	1236	1196	ρ CH_2 + δ^{ip} NH
1177(w)	1177(m)	1218	1178	1213	1173	1219	1179	δ^{ip} CH_{ring}
		1212	1172	1212	1172	1211	1171	
		1205	1166	1203	1164	1203	1164	δ^{ip} $CH_{ring\text{-}CO}$
		1183	1144	1183	1144	1183	1144	δ^{ip} CH_{ring}
		1183	1144	1183	1144	1183	1144	
		1182	1143	1182	1143	1182	1143	δ^{ip} $CH_{ring\text{-}CO}$
1155(w)	1157(m)	1163	1125	1161	1123	1161	1123	ν C-NH
1110(m)	1109(m)	1126	1089	1125	1088	1126	1089	δ^{ip} CC_{ring}
		1120	1083	1120	1083	1119	1082	
1073(w)		1103	1067	1103	1067	1103	1067	δ^{ip} $CC_{ring\text{-}CO}$
		1100	1064	1097	1061	1100	1064	δ^{ip} CC_{ring}
		1095	1059	1096	1060	1096	1060	
1050(w)	1053(w)	1053	1019	1053	1019	1051	1017	δ^{ip} $CC_{ring\text{-}CO}$
		1048	1014	1048	1014	1048	1014	δ^{ip} CC_{ring}h
		1047	1013	1047	1013	1047	1013	
1024(w)	1030(m)	1026	992	1024	991	1024	991	ν C-NH
		1017	984	1015	982	1018	985	δ^{oop} CH_{ring}
		1015	982	1014	981	1013	980	δ^{ip} $CC_{ring\text{-}CO}$
		1013	980	1013	980	1012	979	δ^{ip} CC_{ring}
		1012	979	1008	975	1012	979	δ^{oop} CH_{ring}
		1008	975	1008	975	1008	975	δ^{oop} $CH_{ring\text{-}CO}$
		1007	974	1006	973	1006	973	
		998	1000	994	995	999	1000	δ^{oop} CH_{ring}
998(w)	1000(vs)	993	994	992	994	991	993	
		991	993	991	993	988	990	δ^{oop} $CH_{ring\text{-}CO}$
931(w)		944	946	943	945	944	946	
		943	945	936	937	942	944	δ^{oop} CH_{ring}
		935	937	934	936	934	935	
	913(w)							
887(m)	891(w)	898	900	901	903	903	905	ρ CH_2
		873	874	870	872	874	876	δ^{oop} CH_{ring}
		868	869	867	869	866	867	
		860	861	860	861	858	860	δ^{oop} $CH_{ring\text{-}CO}$
827(m)	826(vw)	834	836	829	830	825	827	ρ CH_3
		820	822	820	822	812	814	
801(m)	802(vw)	810	812	811	813	810	811	wa CO
770(m)	772(vw)	761	762	778	779	764	766	δ^{oop} CH_{ring}
763(m)		755	756	755	757	753	754	
737(m)		737	738	744	745	745	746	ρ CH_2 + ρ CH_3
		727	728	722	723	723	724	δ^{oop} CH_{ring}
		722	723	719	720	717	718	δ^{oop} CH_{ring} +waCO
712(m)		717	718	716	717	714	716	$\delta^{oop}$$CH_{ring}$
		715	716	713	714	712	713	
		706	708	707	708	710	712	δ^{oop} $CC_{ring\text{-}CO}$
		704	705	704	706	704	705	
698(s)	700(w)	689	690	702	703	688	689	ν^{as}Si-C+ρCH_3+ρCH_2
	670(m)	678	679	665	666	676	677	tw CH_2 + ρ CH_3
	637(m)	646	647	645	646	637	638	ν^s Si-C
		633	635	633	635	633	634	δ^{ip} CC_{ring}
		633	634	633	634	633	634	δ^{ip} $CC_{ring\text{-}CO}$

Table III.3.a.6. Observed and computed vibrational frequencies (in cm^{-1}) and proposed assignment to the normal modes of intermediate **5c**. (Continuation)

	619(m)	632	633	633	634	631	632	δ^{ip} CC_{ring}
		519	520	522	523	524	525	δ^{oop} NH
		500	501	507	508	495	496	
487(m)		485	486	489	489	482	483	δ^{oop} CC_{ring}
		481	482	475	476	474	475	δ^{oop} CC_{ring} +δ^{oop}NH
465(m)				**452**	**453**	**449**	**450**	**$\delta^{oop}CC_{ring}$ + δ^{oop}NH**
437(w)		**434**	**435**					
427(w)		429	430	420	421	419	420	**$\delta^{oop}CC_{ring\text{-}CO}$ + δ^{oop}NH**
416(w)		414	414	415	416	412	413	$\delta^{oop}CC_{ring\text{-}CO}$
410(w)	408(w)	405	406	404	405	406	406	δ^{oop} CC_{ring}
		401	402	401	402	402	402	
385(w)	386(w)	386	387	381	381	392	393	sc SiC_2
355(w)	358(w)	367	367	365	365	360	361	
326(w)	327(w)	322	323	318	319	311	312	ρ CH_2
		308	308			307	308	
				291	291			
239(w)	236(w)	244	245	238	238	240	240	sc SiC_{2ring}
		232	232	231	231	227	227	Skeletal motions
		219	219	221	222	217	217	
	212(w)	212	212	207	207	211	211	
	197(w)	181	181	181	181	190	190	
	172(w)			170	170			
		155	155	160	161	153	153	
		149	149			144	144	
		141	141	141	141	133	134	
		135	135	128	128	130	131	
		96	96	88	88	99	99	
		77	78	69	69	71	72	
		60	60	52	52	63	63	
		52	52	49	49	49	49	
		46	46	33	33	47	47	
		28	29	25	25	33	33	
		25	25	20	20	28	28	
		19	19	17	17	22	22	
		15	15	14	14	14	14	

[a]Abbreviations: vs, very strong; s, strong; m, medium; w, weak; vw, very weak; sh, shoulder; br, broad; [b]Calculated theoretical frequencies were scaled according to the scale factors for B3LYP/6-311++G** level of theory reported in reference [192]; [c]All modes have A symmetry; [d]Symbols used: ν stretching, δ deformation, ρ rocking, sc scissoring, tw twisting, wa wagging. Superscripts "s" and "as" denote symmetric and asymmetric motions. Superscripts "ip" and "oop" denote in plane and out-of-plane vibrational motions. Subscript "ring" denotes the motions involving the phenyl groups. [e]The description of the vibrational modes is proposed by means of their visual inspection using Gaussview [193].

III.3.a.5. CONCLUSIONS

1. On the way towards a synthetic route to obtain a series of new methylsilanediol derivatives with an aminocarbonyl group [redacted] derivatives, five diphenylic candidate precursors of these species, have been prepared, isolated and purified.
2. A conformational analysis was performed at the B3LYP/6-311++G** level for the five diphenylic compounds yielding up to three different molecular conformations for each system, which differ in the arrangement of the side chain, that can adopt either *gauche* (*g*+ and *g*-) or *anti* orientation with respect to the $Si-CH_3$ bond in the case of compounds **2**, **5a**, **5b** and **5c**. As concerns compound **3**, the

eclipsed orientation was discarded following X-ray structural analysis, albeit it was found to be the global minimum in gas phase.

3. Only intermediate (**3**) was suitable for study by single-crystal X-ray diffraction. The so-called conformers *gauche* + and *gauche* – are both present in the crystal structure of the sample, whose packing is dominated by $\pi - \pi$ *stacking* interactions (*edge-to-face* and *offset*). The eclipsed conformation (global minimum in the gas phase) was not detected in the crystalline phase.
4. The Raman and infrared spectra of the five species under study were recorded and completely assigned for each species with the support of the DFT calculations. We have found some evidences of the occurrence of conformational mixture in the samples, since some of the experimental features are only justified if different conformers are considered to be present

.

BLOQUE 4

ESTUDIO TEÓRICO DE LOS MODELOS DE INTERACCIÓN Y ENERGÍAS DE ENLACE DEL GRUPO $X(OH)_2$ (DONDE $X = Si, Ge$) CON MODELOS SIMPLIFICADOS DE SITIOS ACTIVOS CONTENIENDO CATIONES $Fe(II)$, $Ni(II)$ Y $Zn(II)$

SECCIÓN a

ESTUDIO TEÓRICO DE LOS MODELOS DE INTERACCIÓN Y ENERGÍAS DE ENLACE DE DIMETILSILANODIOL CON MODELOS DE SITIOS ACTIVOS SIMPLIFICADOS CONTENIENDO CATIONES $\boldsymbol{Fe(II)}$, $\boldsymbol{Ni(II)}$ *Y* $\boldsymbol{Zn(II)}$

Bloque 4, sección a: EstudioTeórico de los modelos de interacción y energías de enlace de dimetilsilanodiol con modelos de sitios activos simplificados conteniendo cationes $Fe(II), Ni(II)$ *y* $Zn(II)$

En esta sección se recogen los resultados obtenidos del estudio de los modelos de interacción y energías de enlace de dimetilsilanodiol (DMSD) en comparación con el poder quelante del compuesto N-acetilhidroxilamina ($CH_3(C=O)NH(OH)$, denotado como HAM) empleado como modelo de los conocidos y ampliamente estudiados inhibidores de proteasas basados en la funcionalidad acetilhidroxilamina (TSA y SAHA). Para ello, se han empleado métodos *ab initio* (MP2) y DFT (B3LYP y M06L) para evaluar el modo de interacción y las energías de enlace de los complejos formados por estos ligandos con modelos simplificados de centros activos de metaloenzimas.

En el centro activo de las metaloenzimas, el catión puede rodearse de tres residuos, generalmente, de histidina, o de dos residuos de histidina y un tercer residuo que, típicamente, es aspártico o glutámico. Centrándonos en el primer caso, los sitios activos de las metaloenzimas se modelaron según $[R_3M-OH_2]^{2+}$, donde R denota moléculas de amoniaco o anillos de imidazol, y M hace referencia al catión divalente empleado: Zn, Fe o Ni (en sus diferentes estados de espín).

El poder quelante de los ligandos se estimó a través del cálculo de la energía de la reacción de desplazamiento de agua por el ligando (MBG) de acuerdo con $[R_3M-OH_2]^{2+}+MBG \rightarrow [R_3M-MBG]^{2+}+H_2O$.

Los modelos de sitio activo construidos con cationes Ni^{2+} y Fe^{2+} en estado alto de espín, eran más bajos en energía que los modelos de bajo espín. Igualmente, la geometría adoptada por los modelos de sitio activo de Ni^{2+} y Fe^{2+} también dependía del estado de espín del catión. Los modelos de bajo espín de níquel y hierro presentan una organización plano cuadrada de los ligandos, mientras que los complejos de alto espín presentan una geometría tetraédrica distorsionada. Esta diferencia en la geometría adoptada por los complejos de alto y bajo espín se explica en base a la desestabilización de los orbitales SOMO (*singly occupied molecular orbitals*) de los complejos de alto espín cuando adoptan geometría plano cuadrada. En los complejos de bajo espín, estos orbitales no están ocupados por lo que la disposición plano cuadrada de los ligandos es más estable.

Los resultados obtenidos con los diferentes métodos de cálculo mostraron que el método DFT/M06L proporcionaba valores de energía y geometrías más próximas a MP2 (tomado como referencia) que el funcional B3LYP. Sin embargo, la inclusión de la dispersión (para lo cual se hizo uso del programa DFT-D3 desarrollado por Grimme *et al.* [158]) en las energías calculadas B3LYP proporcionó valores de energía dentro del rango de los valores calculados por M06L y MP2.

En los complejos en los que R son moléculas de amoniaco, se calcularon valores muy distintos de las dos distancias $O \ldots M$ para los ligandos HAM y DMSD. La interacción de HAM con la serie de cationes es monodentada, mientras que para DMSD el tipo de enlazamiento es *pseudo*-bidentado (las distancias de enlace $HO \ldots M$ son ligeramente distintas).

Por otro lado, el carácter bidentado de DMSD con los modelos de níquel y hierro es mayor en los complejos de alto espín.

En los modelos con $R =$ imidazol, se observó la misma tendencia en cuanto a distancias metal-ligando aunque, en general, todas se elongaban con respecto a los valores calculados para los complejos con moléculas de amoniaco. Además, el carácter bidentado de los complejos de zinc se incrementa en estos modelos. Esta situación no se encontró en los complejos de níquel y hierro.

Estas longitudes $O \ldots M$ más largas de los complejos con anillos de imidazol (lo cual se interpretó como un signo de enlazamiento más débil a los correspondientes cationes metálicos) se correlacionaban con los valores de energía de enlace calculados para los ligandos con estos modelos de sitio activo. Así, las energías de enlace calculadas para los ligandos en interacción con los modelos de sitio activo conteniendo moléculas de amoniaco fueron considerablemente mayores a las obtenidas para los modelos de imidazol, aunque este último modelo es más correcto porque reproduce de forma más certera los impedimentos estéricos alrededor del ion central.

En general, para los complejos de Zn^{2+}, las energías de enlace calculadas para DMSD fueron comparables a las obtenidas para el ligando HAM (aunque, aproximadamente, 2 kcal/ mol inferiores).

Para los complejos de hierro, todos los métodos de cálculo predicen que tanto DMSD como HAM exhiben mayores energías de enlace para los complejos en espín bajo. También en este caso se calcularon energías de enlace para DMSD similares a las calculadas para HAM aunque algunas kcal/ mol inferiores.

La energía de la interacción MBG-$[NiR_3]^{2+}$ con Ni en estado triplete fueron, por el contrario, ligeramente superiores que los valores para los complejos de bajo espín. Para los complejos de níquel en estado triplete, las energías de enlace calculadas para DMSD fueron mayores a las calculadas para HAM. Sin embargo, HAM rindió mejores valores de energía de enlace para los complejos de níquel en estado singlete.

Las tendencias de poder quelante de DMSD para los complejos con moléculas de amoniaco $(Fe^{2+}(t) > Ni^{2+}(t) > Fe^{2+}(q) > Ni^{2+}(s) > Zn^{2+})$ y con anillos de imidazol $(Ni^{2+}(t) > Fe^{2+}(t) > Fe^{2+}(q) > Ni^{2+}(s) \geq Zn^{2+})$ indicaron que este parámetro no sería adecuado para asignar especificidad de este ligando por un determinado catión metálico.

La metodología empleada para este estudio y los resultados que han sido expuestos someramente en este resumen, quedan detallados en el artículo científico "Quantum chemical study of silanediols as metal binding groups for metalloprotease inhibitors" publicado en la revista Journal of Molecular Modeling 19, 1819-1834 (2013), cuya versión previa a la impresión y ligeramente modificada, para dar cabida a información adicional, queda recogida en las siguientes páginas.

Quantum chemical study of silanediols as metal binding groups for metalloprotease inhibitors

Igor S. Ignatyev, M. Montejo, M.P.G. Rodríguez Ortega, J.J. López González

Journal of Molecular Modeling 19 (2013) 1819-1834

ABSTRACT

DFT (B3LYP and M06L) as well as *ab initio* (MP2) methods with Dunning cc-pVnZ (n=2,3) basis sets are employed for the study of the binding ability of the new class of protease inhibitors, i.e. silanediols, in comparison to the well-known and well-studied class of inhibitors with hydroxamic functionality (HAM). Active sites of metalloproteases are modeled by $[R_3M-OH_2]^{2+}$ complexes, where R stands for ammonia or imidazole molecules and M is a divalent cation, namely zinc, iron or nickel (in their different spin states). The inhibiting activity is estimated by calculating Gibbs free energies of the water displacement by metal binding groups (MBGs) according to: $[R_3M-OH_2]^{2+} + MBG \rightarrow [R_3M-MBG]^{2+} + H_2O$. The binding energy of silanediol is only by few kcal/mol inferior to that of HAM for zinc and iron complexes and is even slightly higher for the triplet state of the $(NH_3)_3Ni^{2+}$ complex. For both MBGs studied in the ammonia model the binding ability is nearly the same, i.e., $Fe^{2+}(t) > Ni^{2+}(t) > Fe^{2+}(q) > Ni^{2+}(s) > Zn^{2+}$. However, for the imidazole model the order is slightly different, i.e. $Ni^{2+}(t) > Fe^{2+}(t) > Fe^{2+}(q) > Ni^{2+}(s) \geq Zn^{2+}$. Equilibrium structures of the R_3Zn^{2+} complexes with both HAM and silanediol are characterized by the monodentate binding, but the bidentate character of binding increases on going to iron and nickel complexes. Two types of intermediates of the water displacement reactions for $[(NH_3)_3M-OH_2]^{2+}$ complexes were found which differ by the direction of the attack of the MBG. Hexacoordinated complexes exhibit bidentate bonding of MBGs and are lower in energy for $M = Ni$ and Fe. For Zn penta and hexacoordinated complexes have nearly the same energy. Intermediate complexes with imidazole ligands have only octahedral structures with bidentate bonding of both HAM and dimethylsilanediol molecules.

Keywords: metal binding groups; binding energy; metalloproteases inhibitors; DFT; *ab initio*; silanediol functionality.

III.4.a.1. INTRODUCTION

Metalloproteases are enzymes which play a crucial role in the catalysis of a vast number of physiological processes including numerous human diseases such as cancer and hypertension. The effective inhibiting of these processes is one of the main goals in drug design. The active catalytic site of metalloproteases is a M^{2+} cation incorporated in enzymes [194-197]. The metal ion as a catalytic enzyme site is tetrahedrally coordinated by three amino acids (most frequently by histidine) and an exchangeable water molecule [194-203]. The mechanism of the catalytic activity of proteases still remains controversial [196,204-207] but one of the plausible ways of metal site catalytic activity is the interaction with substrate which may proceed when the coordinated water molecule is displaced to allow the access of the substrate to the metal center [208]. Replacement of this water molecule by the metal binding group (MBG) inhibits the catalytic activity of the enzyme.

Thus, the ability of a MBG to displace a water molecule characterizes the inhibiting properties of this group. Computational models for the estimation of the strength of interaction between the binding group and a metal cation incorporated into enzymes may be very useful for the design of drugs acting as inhibitors of enzymes. Due to the crucial role of zinc in the activity of enzymes, [196] the majority of studies have been focused on the search of the potent zinc binding groups (ZBG). However, many potent inhibitors failed clinically because they bind stronger to metals other than zinc [209] therefore the selectivity of the binding group towards zinc is a desirable property of the drug candidate.

One the most important examples from the standpoint of clinical use has been the inhibition of angiotensin-converting enzyme (ACE). Inhibition of this enzyme is a classic medicinal chemistry approach to the treatment of hypertension [210,211]. Numerous molecules, most of which contain metal chelators with carboxylic, amide or hydroxamate functionalities were used as ACE inhibitors [212-214]. During the last fifteen years, new effective inhibitors with geminal silanediol functionality were proposed by the group of Prof. Sieburth [5,6,8,9,12].

There are several works in which the interaction of chelators with metal ions of enzymes are studied by quantum chemical methods [150,215-233]. Since the theoretical treatment of real enzyme structures is out of the reach for the state-of-the-art

computational DFT and *ab initio* methods, in the computational models amino acid residues in enzymes are mimicked using nitrogen containing molecules such as ammonia or imidazole rings. Most of these studies deal with molecules with hydroxamate functionality as most widely used and potent metal binding group [230-232]. However, Šramko, Garaj, and Remko [150] used the ONIOM approach (combined B3LYP-MNDO methods) for the study of the interaction between 29 neutral and deprotonated enzyme inhibitors (including silanediol) and zinc cation with three first-shell ligands as models of active site of angiotensin-converting enzyme.

Dobbs et al. [223] predicted structures of complexes between the model of peptide deformylase, consisting of a metal dication (iron-(II), cobalt (II), nickel(II), or zinc(II)) wrapped in a tridentate spectator ligand 2-methyl-1-([methyl-(2-pyridin-2-ylethyl)-amino] propane-2-thiolate (PATH), and various metal binding groups. The study was carried out using theoretical methods of higher level (B3LYP/DGDZVP single-point energies on BP86/DGDZVP optimized structures) and for iron, nickel and cobalt the structure of complexes in different spin states was revealed). However, silanediols were not included in the list of inhibitors.

Here we present the results of the optimization at the hybrid DFT levels (B3LYP and M06L) of complexes between the enzyme models (tridentate amino acid residues with an exchangeable water molecule) and dimethylsilanediol (as a relatively simple model of an inhibitor containing the silanediol functionality). These complexes are compared with analogous complexes with N-acetylhydroxylamine as one of the most potent inhibitor with hydroxamic functionality.

III.4.a.2. THEORY

III.4.a.2.1. Computational Details

Geometries of stationary points have been fully optimized and characterized by harmonic vibrational frequency calculations using the B3LYP [108,109] and M06L [68] density functional methods. The latter functional was reported to have the best overall performance of any functional (including the popular B3LYP) for the study of organometallic thermochemistry and noncovalent interactions [156,157,234-236]. For smaller systems, in which amino acid residues were modeled by ammonia molecules, second-order Möller-Plesset perturbation theory (MP2) with the frozen core approximation

[144] was also used. In order to account for long range dispersion forces, DFT-D3 [56] program has been used to correct the calculated energies (B3LYP/cc-pVTZ) in larger systems. The Dunning correlation-consistent sets [113] were employed. All the methods and basis sets were used as implemented in the Gaussian09 program [155]. In the DFT methods the integration was carried out with the Int=Ultrafine option and, for all the methods employed, the geometry optimization criterion used were those corresponding to the Gaussian09 Opt=Tight option. Natural bond orbital (NBO) [119] calculations were accomplished using the program NBO v3.1 [237] as implemented in Gaussian 09.

III.4.a.3. RESULTS AND DISCUSSION

III.4.a.3.1. Models of the enzyme active site

Equilibrium structures of two models of Zn^{2+}, Fe^{2+}, and Ni^{2+} containing enzymes are presented in Figures III.4.a.1 and III.4.a.2. In the first model, the three amino acid residues are replaced by ammonia molecules, while in the second one they are replaced by an imidazole ring which mimics a histidine residue, which is a common coordinating ligand in different metalloproteins.

Each of these two models has its own advantages and drawbacks. The ammonia model allows one to use more sophisticated quantum chemical methods, while the imidazole model is closer to the reproduction of steric hindrances around the metal cation in real metallo-proteases.

Ammonia complexes of zinc (1, Figure III.4.a.1) as well as the high spin states of Fe^{2+} and Ni^{2+} complexes (2 and 3, Figure III.4.a.1) have structures with symmetry close to C_s.

In the Zn^{2+} complex the position of the water molecule depends on the basis set, i.e. in structures optimized with the double-z set it intersects the symmetry plane, while in those with triple-z set it lies in the plane. The difference between the in-plane and out-of-plane $Zn-N$ bonds also depends on the basis set employed: for cc-pVDZ two out-of-plane $Zn-N$ bonds are slightly longer than the in-plane bond and for structures optimized with cc-pVTZ set the order is inverse (Figure III.4.a.1).

In the optimized structures of the high spin Fe^{2+} complex (2) no such difference was detected: in all structures the water molecule intersects the symmetry plane and in-plane $Fe-N$ bonds are shorter.

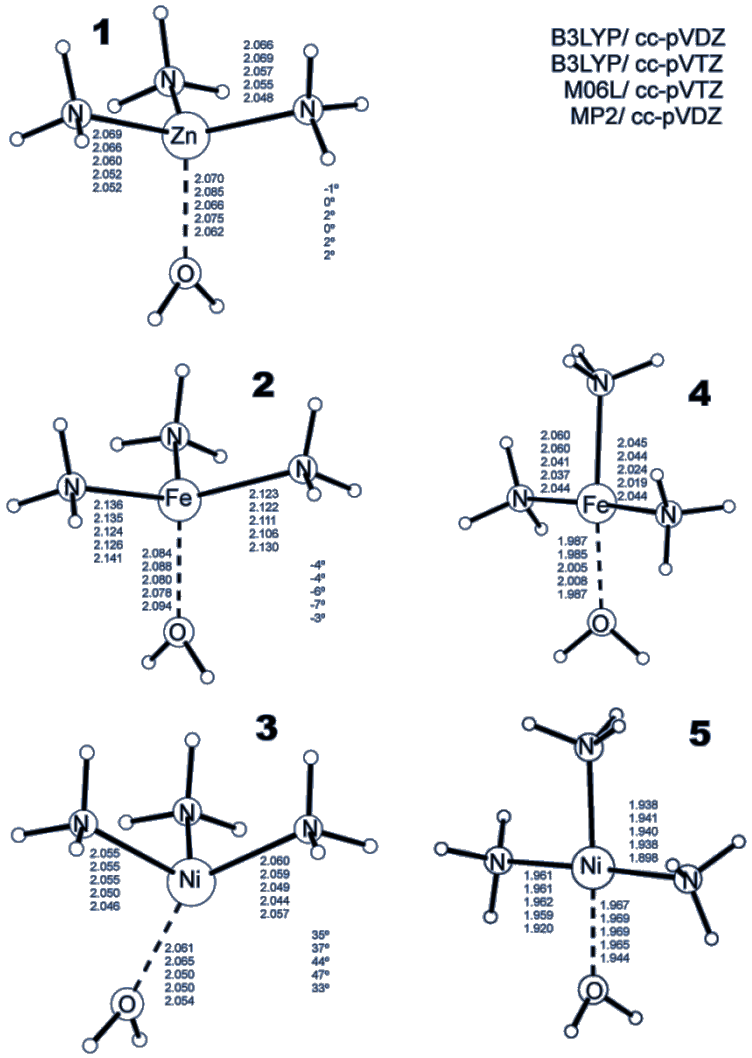


Figure III.4.a.1. Equilibrium structures (bond lengths in Å) of metalloprotease active site models with ammonia ligands.

The similar position of water was found in optimized structures of the Ni complex, although in this case the in-plane $Ni-N$ bonds are substantially longer that those out-of-plane. The other feature which was not observed in Zn^{2+} and Fe^{2+} complexes is that the water molecule substantially deviates from the axis of the $(NH_3)_3Ni^{2+}$ moiety. This deviation may be characterized as a difference between in-plane and out-of-plane $O-M-N$ bond angles ($\theta = \delta O-M-N1 - \delta O-M-N2$). This value in the zinc complex (1, Figure III.4.a.1) is close to zero. In the high spin

state of the $[(NH_3)_3Fe-OH_2]^{2+}$ complex its value is also small, while for the nickel complex (3, Figure III.4.a.1) it reaches 47°.

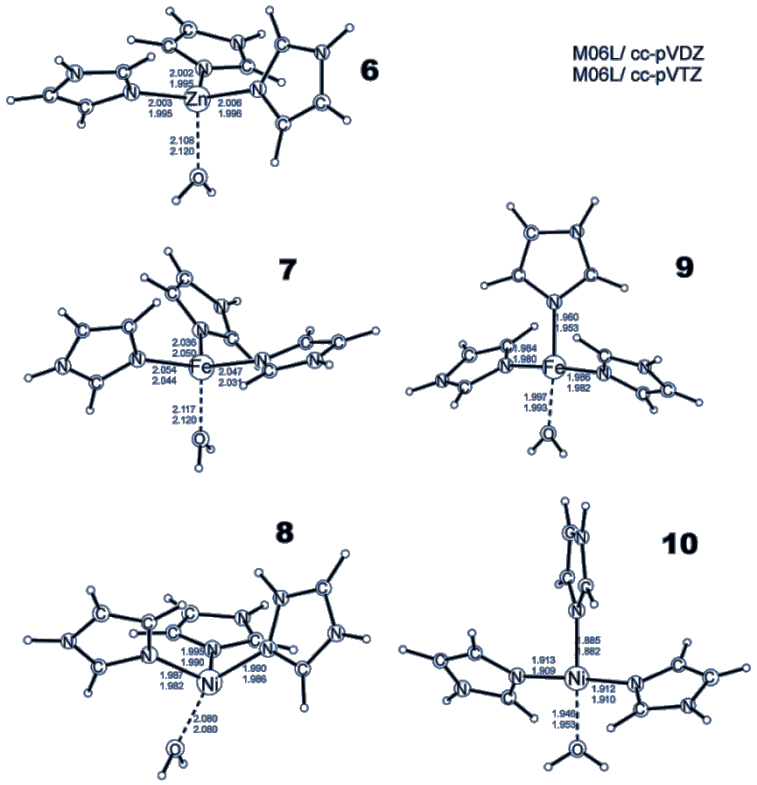


Figure III.4.a.2. Equilibrium structures (bond lengths in Å) of metalloproteases active site models with imidazole ligands.

Low spin states of the complexes $[(NH_3)_3Fe-OH_2]^{2+}$ (4, triplet) and $[(NH_3)_3Ni-OH_2]^{2+}$ (5, singlet) have a square planar arrangement of ligands [223]. This difference in the structure of low and high spin states of transition metal complexes was rationalized by Dobbs *et al.* [223] as resulting from the dramatic destabilization of the highest of the singly occupied molecular orbitals (SOMOs) occurring when the tetrahedron flattens. This orbital is not occupied in low spin states of these complexes and, therefore, the square planar structure is more stable.

The NBO analyses of the high spin states of iron (2) and nickel (3) complexes show that the SOMOs responsible for their structures have different configurations. In 2 it has a large contribution of dz^2 electrons of Fe, while the highest SOMO of 3 is populated by the $Ni\ d_{yz}$ electron. This difference in the symmetry of the SOMO may lead to the

different destabilization of this orbital on going from the tetrahedral to the square planar configuration. Due to this difference the triplet state of the $[(NH_3)_3Ni-OH_2]^{2+}$ complex has a significant deviation from the tetrahedral arrangement towards the square planar one.

Note also that the energy difference between the high and low spin states of Ni complexes is substantially lower than that for Fe complexes (Table III.4.a.1). Energy minima for low spin states of both Fe^{2+} (4) and Ni^{2+} (5) complexes obtained at different levels of theory has exact (B3LYP, MP2 for Fe^{2+}) or approximate C_s symmetry. However, the position of the water molecule differs in Fe^{2+} and Ni^{2+} complexes: in 4 it lies in the symmetry plane of the molecule, while in 5 it intersects this plane.

Table III.4.a.1. ZPVE corrected energy difference (ΔH_0) between the high and low spin states of the enzyme active site models $[R_3M-OH_2]^{2+}$ ($R = NH_3, C_3N_2H_4$; $M = Fe, Ni$).

M	B3LYP		M06L		MP2
	cc-pVDZ	cc-pVTZ	cc-pVDZ	cc-pVTZ	cc-pVDZ
			$R = NH_3$		
Fe	-23.2	-22.2	-28.1	-26.5	-48.3
Ni	-8.0	-6.4	-7.2	-5.6	-21.3
			$R = C_3N_2H_4$		
Fe	-19.3	-18.5	-21.8	-20.4	-
Ni	-3.5	-2.4	-3.6	-2.2	-

Similar complexes were found for the model with imidazole ligands (6 – 10, Table III.4.a.2). More bulky imidazole substituents and the minimization of the repulsion between these rings result in the absence of even approximate symmetry elements in their equilibrium structures.

Computational problems connected with the substantially larger number of atoms in the imidazole model allowed us to use only DFT methods for their optimization. Nevertheless, the comparison of equilibrium bond lengths (Figure III.4.a.1) indicates that the M06L method gives results which are close to those of MP2 which may be considered as the most reliable quantum chemical method employed. $M-O$ bond distances in imidazole complexes are slightly longer than analogous equilibrium bond lengths in ammonia complexes. Note, also, that the energy difference between the high and low spin Ni^{2+} complexes substantially diminishes on going to imidazole complexes (Table III.4.a.1)

Table III.4.a.2. Gibbs free energies (ΔG_{298}) of the reaction $[R_3M-OH_2]^{2+} + MBG \rightarrow [R_3M-MBG]^{2+} + H_2O$.

			B3LYP			M06L		MP2
	MBG	Spin state	cc-pVDZ	cc-pVTZ	cc-pVTZ DFT-D3 corrected	cc-pVDZ	cc-pVTZ	cc-pVDZ
					$M = Zn$			
$R = NH_3$	HAM	singlet	-20.8	-22.9	-	-22.5	-24.5	-22.1
	DMSD	singlet	-15.7	-14.8	-	-20.6	-19.3	-18.7
					$M = Fe$			
	HAM	triplet	-26.5	-27.7	-	-30.7	-29.5	-30.8
	DMSD	triplet	-22.8	-19.8	-	-29.9	-33.7	-32.4
	HAM	quintet	-24.6	-26.1	-	-27.4	-28.4	-25.6
	DMSD	quintet	-20.7	-17.8	-	-26.5	-23.6	-24.5
					$M = Ni$			
	HAM	singlet	-24.6	-25.4	-	-28.3	-28.1	-26.6
	DMSD	singlet	-18.9	-17.1	-	-23.1	-21.3	-21.5
	HAM	triplet	-26.1	-26.5	-	-29.4	-31.7	-28.1
	DMSD	triplet	-25.9	-23.0	-	-31.8	-28.5	-29.2
					$M = Zn$			
$R = C_3N_2H_4$	HAM	singlet	-10.8	-11.6	-16.9	-15.4	-15.0	-
	DMSD	singlet	-6.9	-5.8	-14.0	-12.1	-10.0	-
					$M = Fe$			
	HAM	triplet	-13.2	-13.6	-18.7	-19.7	-20.3	-
	DMSD	triplet	-7.2	-4.8	-13.3	-16.1	-13.9	-
	HAM	quintet	-12.5	-13.1	-18.2	-16.8	-16.9	-
	DMSD	quintet	-7.2	-6.0	-13.9	-13.5	-11.9	-
					$M = Ni$			
	HAM	singlet	-11.0	-13.0	-18.3	-16.1	-16.5	-
	DMSD	singlet	-5.3	-4.4	-13.3	-11.6	-9.9	-
	HAM	triplet	-15.0	-14.7	-20.6	-19.9	-21.5	-
	DMSD	triplet	-12.0	-9.2	-17.9	-18.6	-16.8	-

III.4.a.3.2. Complexes modeling the interaction between the active site and the MBGs.

Equilibrium structures of $(NH_3)_3M^{2+}$ complexes with N-acetylhydroxylamine ($CH_3C(=O)NH(OH)$, henceforth denoted as HAM), as a model of one of the strongest MBG [36], and dimethylsilanediol ($(CH_3)_2Si(OH)_2$, from now on denoted as DMSD), as a model of the silanediol based protease inhibitors, are depicted in Figures III.4.A.3-III.4.A.5 (11-20). Further, the binding ability of these groups are estimated as the Gibbs free energy of the $[R_3M-OH_2]^{2+} + MBG \rightarrow [R_3M-MBG]^{2+} + H_2O$ water replacement reactions. These values, calculated with the different methods used, are reported in Table III.4.a.2.

The complex formed by the $(NH_3)_3Zn^{2+}$ cation and the HAM molecule demonstrates a feature revealed in previous theoretical works and considered there as unexpected [223-233]. This is a monodentate chelation of the hydroxamic functionality through the formation of a single dative bond between the carbonyl oxygen of the binding

group and the metal of the model system. This is in contrast to the bidentate chelation of the inhibitor hydroxamates to the Zn^{2+} cation observed in the X-ray studies of histone deacetylases [198,200]. Our optimized structure of the complex with HAM, $[(NH_3)_3Zn-HAM]^{2+}$ (11, Figure III.4.a.3), also demonstrate the monodentate binding: $Zn\ldots O=C$ interatomic distance (MP2/cc-pVDZ) is in the 1.975 Å while the $Zn\ldots OH$ distance is 3.006 Å (Figure III.4.a.3).

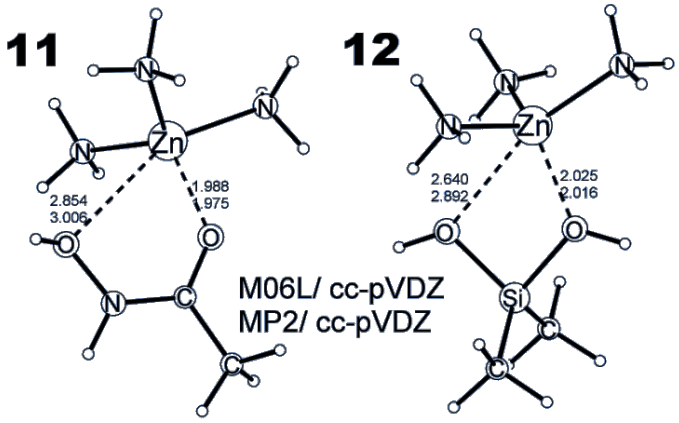


Figure III.4.a.3. Equilibrium structures (bond lengths in Å) of the products of the water displacement reaction $[(NH_3)_3Zn-OH_2]^{2+}+MBG\rightarrow[(NH_3)_3Zn-MBG]^{2+}+H_2O$ for $MBG=HAM,DMSD$.

Monodentate binding is also observed in the DMSD complex (12, Figure III.4.a.3). However, differences between shorter and longer $Zn\ldots OH$ contacts are smaller. In the MP2 method these interatomic distances are 2.016 and 2.892 Å correspondingly.

In the Ni^{2+} complexes (17-20, Figure III.4.a.5) the tendency for the growth of the bidentate character of chelation continues for the high spin (triplet) states: the DMSD complex (18) belongs to the C_s symmetry point group with equal $Ni\ldots OH$ distances. Nonetheless, the low spin (singlet) states of both HAM (19) and DMSD (20) complexes are distinctly monodentate, in contrast to their iron analogs (15 and 16, Figure III.4.a.4).

High spin states (quintet) of Fe^{2+} complexes have structures similar to those of zinc analogues (13 and 14, Figure III.4.a.4). In the equilibrium structure of the HAM complex (13) the $Fe\ldots O=C$ distance is also substantially shorter than the $Fe\ldots OH$ distance. Nevertheless, in the DMSD complex (14) the difference between two $Fe\ldots OH$ bond lengths is significantly smaller than in the analogous complex with zinc (12, Figure III.4.a.3). In the low spin state, i.e., triplet (15, Figure III.4.a.4) as in the water complex (4,

Figure III.4.a.1) a square planar arrangement of ligands occurs with a shorter $Fe \ldots O = C$ contact. In contrast, in the triplet state of the DMSD complex the planar arrangement of the $(NH_3)_3Fe^{2+}$ moiety is seriously distorted due to the fact that both $Fe \ldots OH$ bonds are almost equal (16, Figure III.4.a.4).

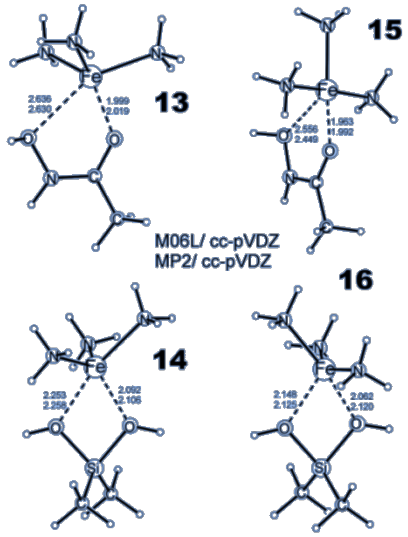


Figure III.4.a.4. Equilibrium structures (bond lengths in Å) of high spin (13, 14) and low spin (15, 16) states of the products of the water displacement reaction$[(NH_3)_3Fe - OH_2]^{2+} + MBG \rightarrow [(NH_3)_3Fe - MBG]^{2+} + H_2O$ for $MBG = HAM, DMSD$.

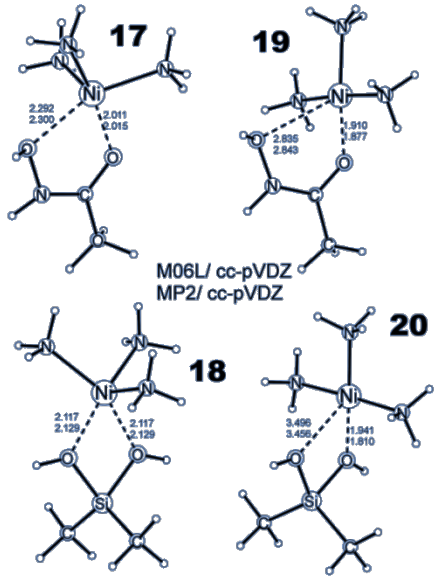


Figure III.4.a.5. Equilibrium structures (bond lengths in Å) of high spin (17, 18) and low spin (19, 20) states of the products of the water displacement reaction$[(NH_3)_3Ni - OH_2]^{2+} + MBG \rightarrow [(NH_3)_3Ni - MBG]^{2+} + H_2O$ for $MBG = HAM, DMSD$.

Equilibrium structures of complexes modeled using the Zn^{2+} cation and three imidazole rings, $(C_3N_2H_4)_3Zn^{2+}$, to mimic the enzyme active site and both HAM (21) and DMSD (22) as MBGs are depicted in Figure III.4.a.6. As can be seen, they have the same pattern of metal binding that the abovementioned ammonia models (Figure III.4.a.3). However, the difference between $Zn \ldots O$ distances slightly decrease. This tendency cannot be traced in imidazole complexes of Fe (23-26, Figure III.4.a.7) and Ni (27-30, Figure III.4.a.8).

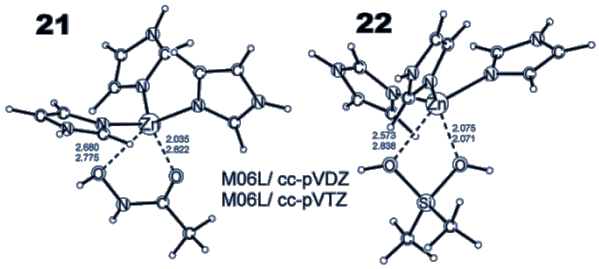


Figure III.4.a.6. Equilibrium structures (bond lengths in Å) of the products of the water displacement reaction $[(H_4C_3N_2)_3Zn-OH_2]^{2+} + MBG \rightarrow [(H_4C_3N_2)_3Zn-MBG]^{2+} + H_2O$ for $MBG = HAM, DMSD$.

In general, $M \ldots O$ bond distances in imidazole complexes are longer than in the corresponding ammonia complexes.

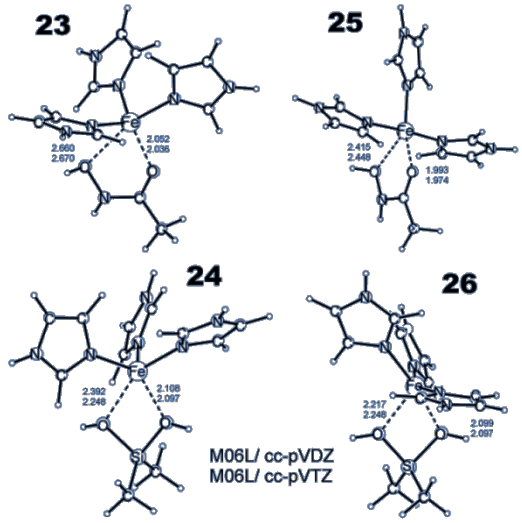


Figure III.4.a.7. Equilibrium structures (bond lengths in Å) of high spin (23, 24) and low spin (25, 26) states of the products of the water displacement reaction $[(H_4C_3N_2)_3Fe-OH_2]^{2+} + MBG \rightarrow [(H_4C_3N_2)_3Fe-MBG]^{2+} + H_2O$ for $MBG = HAM, DMSD$.

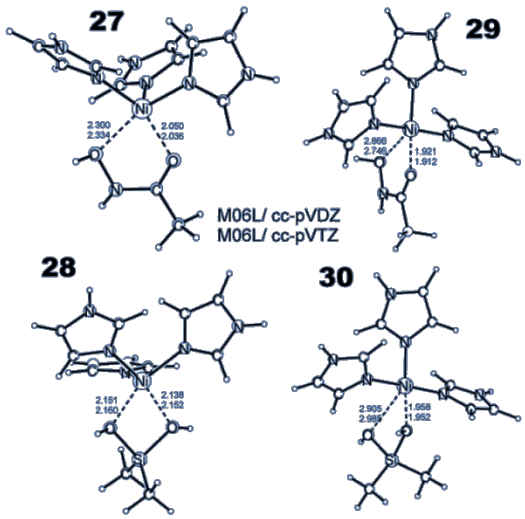


Figure III.4.a.8. Equilibrium structures (bond lengths in Å) of high spin (27, 28) and low spin (29, 30) states of the products of the water displacement reaction $[(H_4C_3N_2)_3Ni - OH_2]^{2+} + MBG \rightarrow [(H_4C_3N_2)_3Ni - MBG]^{2+} + H_2O$ for $MBG = HAM, DMSD$.

III.4.a.3.3. Binding abilities of the MBGs

The slightly weaker bonding in the imidazole model manifests in the lower energies calculated for the reaction $[R_3M - OH_2]^{2+} + MBG \rightarrow [R_3M - MBG]^{2+} + H_2O$. This reaction is used as a measure of the binding ability of different MBGs [223]. In the analysis of the data we will focus on the comparison between binding ability of one of the strongest binder, which is HAM, and DMSD (Table III.4.a.2). Gibbs free energies of the water replacement reaction are used as characteristics of binding ability.

Three quantum chemical methods were used for the estimation of these values: DFT functionals B3LYP and M06L (with cc-pVDZ and cc-pVTZ basis sets), and, only for ammonia complexes, *ab initio* MP2 method with the cc-pVDZ basis set. Since MP2 method may be considered as the most reliable we may judge the performance of DFT methods as they imitate the MP2 results. From this point of view M06L gives closer to MP2 energies (Table III.4.a.2), while B3LYP slightly underestimates binding energies. Noticeably, DFT-D3 dispersion correction of the B3LYP/cc-pVTZ Gibbs free energies (calculated for those systems which size prevented running MP2 calculations) bring the calculated values close to M06L/cc-pVTZ values (Table III.4.a.2).

For $M = Zn$ the silanediol group is only by 2 kcal/mol weaker binder than HAM. All methods (for the ammonia and imidazole models) predict that both HAM and DMSD

exhibit stronger binding for the low spin state of the iron cation (triplet) than for its high spin state (quintet). Note, that the binding abilities estimated with MP2 and M06L methods and the cc-pVDZ basis set for the silanediol group are higher in the triplet state and nearly equal in the quintet state when compared to values calculated for the HAM complexes. In contrast to this, B3LYP predicts substantially stronger binding of HAM in both triplet and quintet states.

For $[(NH_3)_3Ni-MBG]^{2+}$ complexes, all methods predict higher binding in the high spin (triplet) state. In this state, DMSD appear to be a slightly better binder than HAM, according to MP2 and M06L results, while in the singlet state HAM is preferred (Table III.4.a.2).

In general, the order of binding ability for the silanediol group, i.e., $Fe^{2+}(t) > Ni^{2+}(t) > Fe^{2+}(q) > Ni^{2+}(s) > Zn^{2+}$ in ammonia models, is close to that in HAM models, which differs only in the relative values for $Fe^{2+}(q)$ and $Ni^{2+}(s)$. DMSD shows the predominance of $Fe^{2+}(q)$, while for HAM complexes these values are almost equal. However, in imidazole models the order is slightly different. Here the binding ability of HAM and silanediol functionalities for $Ni^{2+}(t)$ complexes is higher than those for Fe^{2+}.

III.4.a.3.4. Intermediates in the water displacement reaction.

In previous theoretical studies of the interaction between metal complexes and inhibiting molecules the intermediate in the reaction of the water displacement were not regarded. Since transition metal cations may increase their coordination up to six ligands [238-241], one may conclude that the complex formed by the attack of MBG on $[R_3M-OH_2]^{2+}$ should be an energy minimum rather than a transition state. Indeed, complexes of HAM (31-32) and DMSD (33-34) with the ammonia $[(NH_3)_3Zn-OH_2]^{2+}$ model of a Zn-enzyme active site (Figure III.4.a.9) are minima on their potential energy surfaces.

There are two modifications of these complexes; one which is formed by the back-side attack of the MBG on the $[(NH_3)_3Zn-OH_2]^{2+}$ complex (31, 33), the other by the front-side attack (32, 34). Note, that these two types of complexes may be realized only for complexes with small ammonia ligands. However, as discussed below, only one type of complexes exist in the models with more bulky imidazole ligands. The back-side complexes (31, 33 Figure III.4.a.9) originates from the attack of the MBG on 1 (Figure III.4.a.1) from the side opposite to a water molecule. It has a trigonal bipyramidal structure

with a pentacoordinated zinc atom. The coordination of both HAM and DMSD is obviously monodentate (the second $Zn \ldots O$ interatomic distance is over 3 Å). However, in the front-side HAM complex (32) $Zn \ldots O$ interatomic distances are more equal and the structure looks like distorted octahedron. $Zn \ldots O$ bonds become almost equivalent in the DMSD complex (34). Despite the quite different structures of back-side and front-side complexes, the difference in energies between them is very small (Table 3).

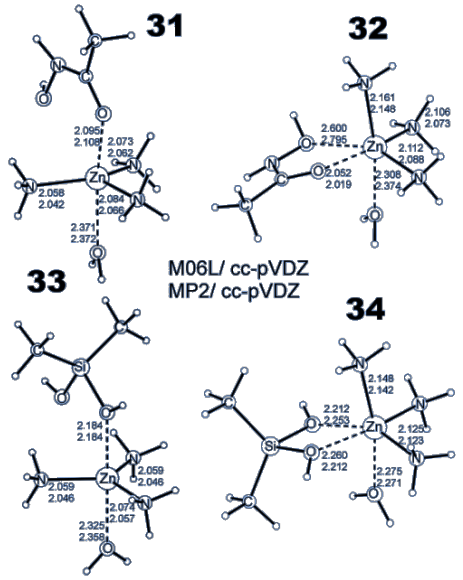


Figure III.4.a.9. Equilibrium structures (bond lengths in Å) of the intermediates in the back-side (31, 33) and front-side (32, 34) attack of the MBG in the water displacement reaction $[(NH_3)_3Zn-OH_2]^{2+} + MBG \rightarrow [(NH_3)_3Zn-MBG]^{2+} + H_2O$ for $MBG = HAM, DMSD$.

Table III.4.a.3. Energies (kcal/mol) of the formation of the complex between $[R_3M-OH_2]^{2+}$ and MBGs estimated by M06L and MP2 methods with cc-pVDZ basis set.

	MBG (attack) nº in Figs. III.IV.1.9-13	spin state	M06L/cc-pVDZ ΔE_e	M06L/cc-pVDZ ΔE_0	M06L/cc-pVDZ ΔG_{298}	MP2/cc-pVDZ ΔE_e	MP2/cc-pVDZ ΔE_0	MP2/cc-pVDZ ΔG_{298}
			$M = Zn$					
	HAM (back) 31	singlet	-47.2	-46.3	-33.3	-46.2	-45.2	-33.1
	HAM (front) 32	singlet	-46.3	-45.8	-33.0	-44.9	-44.0	-31.6
	DMSD (back) 33	singlet	-46.0	-44.5	-30.9	-43.8	-42.5	-29.5
	DMSD (front) 34	singlet	-45.8	-44.7	-30.4	-41.7	-41.4	-28.8
			$M = Fe$					
	HAM (back) 35	quintet	-51.7	-51.5	-40.6	-52.1	-51.4	-40.1
	HAM (front) 36	quintet	-54.0	-53.9	-42.5	-53.4	-52.7	-41.3
$R = NH_3$	DMSD (back) 37	quintet	-53.0	-52.8	-40.5			
	DMSD (front) 38	quintet	-53.1	-52.8	-41.5			
	HAM 39	triplet	-61.8	-61.3	-49.6	-62.4	-62.3	-50.8
	DMSD 40	triplet	-58.4	-58.2	-46.5			
			M=Ni					
	HAM (back) 41	triplet	-56.3	-55.2	-43.0	-55.4	-54.1	-42.0
	HAM (front) 42	triplet	-62.5	-61.2	-47.9	-61.2	-60.1	-47.4
	DMSD (back) 43	triplet	-61.1	-60.0	-46.0	-58.6	-58.0	-51.2
	DMSD (front) 44	triplet	-62.1	-60.9	-47.3	-59.2	-58.4	-52.2

Table 3. Energies (kcal/mol) of the formation of the complex between $[R_3M-OH_2]^{2+}$ and MBGs estimated by M06L and MP2 methods with cc-pVDZ basis set. (Continuation)

		$M = Zn$						
	HAM 45	**singlet**	-34.0	-33.2	-21.1	-	-	-
	DMSD 46	**singlet**	-31.5	-30.9	-17.9	-	-	-
		$M = Fe$						
$R = C_3N_2H_4$	**HAM 47**	**quintet**	-38.6	-37.5	-23.6	-	-	-
	DMSD 48	**quintet**	-38.1	-37.3	-23.5	-	-	-
		$M = Ni$						
	HAM 49	**triplet**	-46.9	-45.5	-31.6	-	-	-
	DMSD 50	**triplet**	-45.5	-44.3	-30.1	-	-	-

Analogous complexes for the quintet state of iron (35-38, Figure III.4.a.10) have noticeably higher bidentate character of $Fe \ldots O$ bonding.

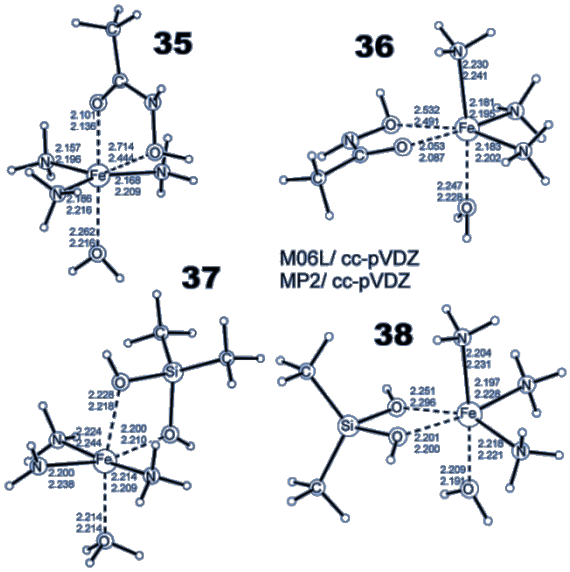


Figure III.4.a.10. Equilibrium structures (bond lengths in Å) of high spin states (quintet) of the intermediates in the in the back-side (**35**, **37**) and front-side (**36**, **38**) attack of the MBG in the water displacement reaction reaction $[(NH_3)_3Fe-OH_2]^{2+} + MBG \rightarrow [(NH_3)_3Fe-MBG]^{2+} + H_2O$ for $MBG = HAM, DMSD$.

Even for the HAM complexes the difference in $Fe \ldots O$ bonds do not exceed 0.4Å (MP2 results), while for the DMSD complexes this difference is below 0.1 Å. All the structures have the shape of a distorted octahedron, only in the case of back-side complexes a water molecule and a short $Fe \ldots O$ bond to a MBG group are in axial positions (35,37), while for front-side complexes (36,38) these axial positions are occupied by the water molecule and one of the ammonia ligands. The energy differences between back-side and front-side complexes is also small, but in contrast to the zinc analogues the front-side complexes of Fe have slightly lower energies.

Equilibrium structures of the complexes of the triplet state of $[(NH_3)_3Fe-OH_2]^{2+}$ with HAM (39) and DMSD (40) are depicted in Figure III.4.a.11. They have the form of a distorted octahedron, similar to the analogous high spin structures 35 and 37. Their complexation energies, as for other low spin state complexes, are by ca. 10 kcal/mol higher (Table 3).

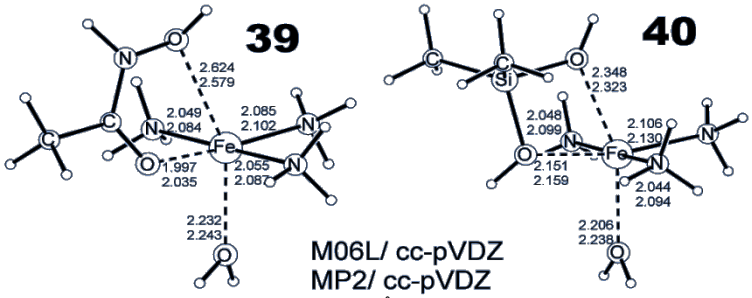


Figure III.4.a.11. Equilibrium structures (bond lengths in Å) of low spin states (triplet) of the intermediates in the water displacement reaction $[(NH_3)_3Fe-OH_2]^{2+} + MBG \rightarrow [(NH_3)_3Fe-MBG]^{2+} + H_2O$ for $MBG = HAM, DMSD$.

The triplet state of the $[(NH_3)_3Ni-OH_2]^{2+}$ complex (41, Figure III.4.a.12) formed by the back-side attack of HAM has a distorted trigonal bipyramidal structure and is bound to HAM in a monodentate fashion, similarly to the analogous complex of zinc (31, Figure III.4.a.9). However, the second complex (42) has a bidentate bonding to HAM oxygen atoms and an octahedral structure. It is more stable than 41 by ca. 6 kcal/mol (Table 3).

Both complexes of DMSD (43 and 44) have octahedral structure and bidentate bonding. Complex 44 is a nearly perfect octahedron. Note, that due to rather short and almost equal $Ni-N$ and $Ni\ldots O$ distances, equilibrium bond lengths optimized in M06L and MP2 methods are nearly equal. This complex also has the highest complexation energy among all the intermediate complexes studied.

All attempts to find a penta- or hexacoordinated intermediates for the attack of both HAM and DMSD molecules on the $[(NH_3)_3Ni-OH_2]^{2+}$ singlet complex (similar to analogous complexes for the low spin state of iron, structures 39 and 40) failed. Structures converge to complexes 19 and 20 (Figure III.4.a.5) with a water molecule hydrogen bonded to ammonia ligands.

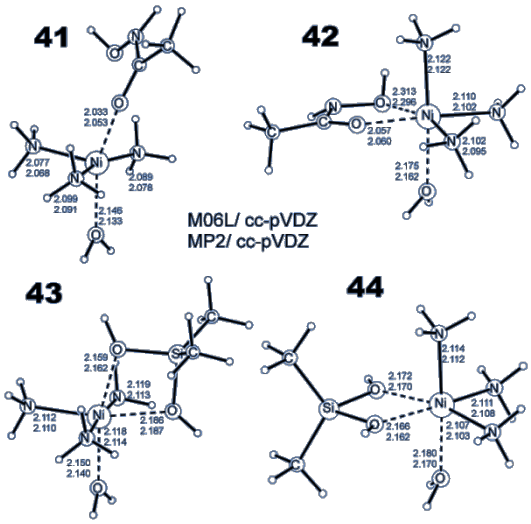


Figure III.4.a.12. Equilibrium structures (bond lengths in Å) of high spin states (triplet) of the intermediates in the in the back-side (41, 43) and front-side (42, 44) attack of the MBG in the water displacement reaction $(NH_3)_3Ni-OH_2]^{2+} + MBG \rightarrow [(NH_3)_3Ni-MBG]^{2+} + H_2O$ for $MBG = HAM, DMSD$.

In complexes with bulky imidazole ligands, the possibility of different ways of the attack is sterically restricted. Therefore, only one type of intermediate complex was found for tetrahedral models. All complexes may be described as a distorted octahedron. In the zinc complex (45, Figure III.4.a.13) the oxygen atoms of the water molecule and the carbonyl group of HAM are in axial positions, while the nitrogen atoms of the imidazole rings and the HAM hydroxyl oxygen may be assigned to equatorial positions despite the rather large $Zn \ldots O$ distance of the latter. In the octahedral complex with the silanediol group (46) the bonding is completely bidentate. The bidentate character of bonding of HAM is increasing in Fe (47, Figure III.4.a.14) and Ni (49, Figure III.4.a.14) complexes. These complexes as well as the analogous complexes with DMSD (48,50) have octahedral structure.

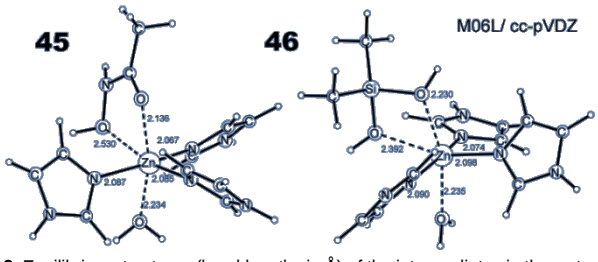


Figure III.4.a.13. Equilibrium structures (bond lengths in Å) of the intermediates in the water displacement reaction $[(H_4C_3N_2)_3Zn-OH_2]^{2+} + MBG \rightarrow [(H_4C_3N_2)_3Zn-MBG]^{2+} + H_2O$ for $MBG = HAM, DMSD$.

Formation energies of imidazole complexes are lower than corresponding ammonia complexes, but the difference between energies of complexes with HAM and DMSD remains unchanged with those for DMSD being by a few kcal/mol lower than those for HAM complexes.

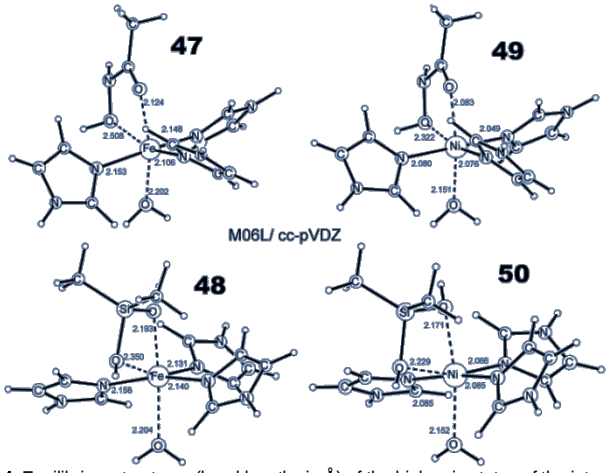


Figure III.4.a.14. Equilibrium structures (bond lengths in Å) of the high spin states of the intermediates in the water displacement reaction $[(H_4C_3N_2)_3Fe-OH_2]^{2+} + MBG \rightarrow [(H_4C_3N_2)_3Fe-MBG]^{2+} + H_2O$ for $MBG = HAM, DMSD$.

III.4.a.4. CONCLUSIONS

1. Enzymes are modeled by the tridentate complexes of Zn^{2+}, Fe^{2+} and Ni^{2+}metal dications with an exchangeable water molecule in which amino acid residues are mimicked by (i) ammonia and (ii) imidazole ligands. The inhibiting activity of the silanediol functionality is compared to that of hydroxamic acids (HAM) by the calculation of the energies of the water displacement reaction by metal binding groups $[R_3M-OH_2]^{2+} + MBG \rightarrow [R_3M-MBG]^{2+} + H_2O$, where $R = NH_3$ and $C_3N_2H_4$, $M = Zn, Fe, Ni$.
2. The equilibrium geometries of the $[R_3M-OH_2]^{2+}$complexes and the high spin states of the iron and nickel analogous are characterized by their distorted tetrahedral structure in which the water molecule lies on the axis of the R_3M^{2+} group for $R = Zn$ and Fe, but substantially deviates from this axis for $R = Ni$. Low spin states of iron and nickel complexes have a square planar arrangement of ligands.
3. Distances between the metal atom and oxygen atoms of HAM as well as of silanediol are quite different for $[R_3Zn-HAM]^{2+}$ complexes (monodentate

binding) but become more equal on going to the high spin states of iron and nickel (bidentate binding).

4. The comparison of the different quantum chemical methods employed for the prediction of the water displacement reaction energies demonstrate that the DFT M06L method gives closest results to those of MP2, than the widespread B3LYP functional.
5. The binding energy of DMSD is only by few kcal/mol inferior to that of HAM for Zn^{2+} and Fe^{2+} and is even slightly higher for the triplet state of $(NH_3)_3Ni^{2+}$ as revealed by MP2 and M06L methods.
6. All methods predict that both HAM and DMSD have stronger binding for the iron cation in the low spin state than for the high spin iron, although for nickel the inverse order of binding may be observed.
7. For both MBGs studied in the ammonia model the binding ability is nearly the same, i.e. $Fe^{2+}(t) > Ni^{2+}(t) > Fe^{2+}(q) > Ni^{2+}(s) > Zn^{2+}$. For the imidazole model the order is slightly different, i.e. $Ni^{2+}(t) > Fe^{2+}(t) > Fe^{2+}(q) > Ni^{2+}(s) \geq Zn^{2+}$.
8. Two types of intermediate complexes in the reaction of the water displacement from the $[(NH_3)_3M - OH_2]^{2+}$model of metalloprotease, which differ by the direction of the attack of MBG, were found. Complexes formed by the back-side attack of HAM (in the direction opposite to a water molecule) on the models of zinc protease and high spin states of iron and nickel models are trigonal bipyramidal and have monodentate bonding to the MBG, while for those originating from the front-side attack the bidentate character of bonding increases and complexes have a structure of a distorted octahedron.
9. All intermediate complexes with the silanediol group, exception made of the back-side complex for zinc, are hexacoordinated with a bidentate bonding to the oxygen atoms of the silanediol group.
10. All intermediate complexes with imidazole ligands have octahedral structure with bidentate bonding of MBGs.
11. Complexation energies of these complexes are substantially lower that corresponding complexes with ammonia ligands but the tendencies are similar: energies are close for HAM and DMSD and they decrease on going from nickel to zinc.

SECCIÓN b

ESTUDIO TEÓRICO DE LOS MODELOS DE INTERACCIÓN Y ENERGÍAS DE ENLACE DE LA FUNCIONALIDAD $Si(OH)_2$ CON MODELOS DE SITIOS ACTIVOS CONTENIENDO CATIONES $Zn\ (II)$

Bloque 4, sección b: Estudio teórico de los modelos de interacción y energías de enlace de la fucionalidad $Si(OH)_2$ con modelos de sitio activo conteniendo cationes Zn (II)

Sobre la base de los resultados obtenidos anteriormente (recogidos en la sección a) seguimos profundizando en el mecanismo de interacción de la funcionalidad *gem*-silanodiólica con cationes metálicos, más concretamente el $Zn(II)$, en entornos que podrían asemejarse a modelos simplificados de la primera esfera de coordinación de este catión en metaloproteasas.

Para este fin, en lugar del uso del excesivamente sencillo dimetilsilanodiol (que por otra parte no ha mostrado actividad biológica alguna) como modelos de ligando se emplearon las especies N-[dihidroxi (metil) silil] metilformamida (DHSF) 3-[dihidroxi(metil)silil]propanamida (DHSP), y 3'-(dihidroxisilanodiil) dipropanamida (DHSDP), estructuralmente semejantes a especies que ya han mostrado capacidad como inhibidores de proteasas. De los resultados del análisis conformacional de estas especies se da cuenta en el bloque 2.

Como modelos de sitio activo, una vez puesto de manifiesto la excesiva simplicidad de sistema $[Zn(NH_3)_3 - OH_2]^{2+}$ (ver sección a en bloque 4), se emplearon dos tipos distintos de modelo de sitio activo: uno que mimetizase la primera esfera de coordinación de metaloproteasas tipo enzima convertidora de angiotensina-I (ACE) ($[Zn(Imdz)_3 - OH_2]^{2+}$, cuya conveniencia ya había sido puesta de manifiesto en la sección anterior) y otro que mimetizara la primera esfera de coordinación de metaloproteasas tipo termolisina (TLN) ($[Zn(Imdz)_2R - OH_2]^{2+}$, con R =formaldehído (a), acetona (b) o ácido acético(c)). Las moléculas de formaldehído, acetona y ácido acético, fueron las unidades moleculares testadas para mimetizar el residuo de ácido glutámico típicamente presente en el sitio activo de TLN.

El poder quelante de este grupo de MBGs se estimó a través del cálculo de sus correspondientes reacciones de desplazamiento de agua $[R_3M - OH_2]^{2+} + MBG \rightarrow [R_3M - MBG]^{2+} + H_2O$, tanto en fase gas como en disolución acuosa bajo la aproximación PCM.

En cuanto al nivel de cálculo, de acuerdo con lo observado anteriormente, se eligió el funcional M06L con la base cc-pVDZ, combinación que condujo a un adecuado

balance entre la precisión de los resultados y el coste computacional, un aspecto muy a tener en cuenta debido al apreciable tamaño de los sistemas estudiados y su complejidad.

Las geometrías y las energías de los complejos formados por el ligando DHSF y los tres tipos de modelos usados para mimetizar los sitios activos de enzimas tipo TLN, se compararon con los valores obtenidos para los complejos con el modelo de ACE. Así, las energías calculadas para este ligando, disminuían en el orden (a)>(b)>(c). Además, las energías de enlace calculadas para el modelo (c) fueron similares a las obtenidas para el modelos tipo ACE. Puesto que este modelo de sitio activo se presupone como un modelo razonablemente bueno (en cuanto a coste computacional y fiabilidad), el modelo de sitio activo TLN(c), es decir $Zn(Imdz)_2COOH-OH_2]^{2+}$, se usó en adelante para la evaluación del resto de MBGs como grupos quelantes.

Se observó que existen tres posibilidades de enlace para los MBGs estudiados: monodentado, *pseudo*-bidentato y *pseudo*-tridentado. Entre estos, la interacción *pseudo*-bidentada (geometría tetraédrica distorsionada) y la interacción *pseudo*-tridentada (geometría octaédrica distorsionada) rindieron los mayores valores de energía de enlace, tanto en fase gas como en disolución acuosa. La tendencia de energías de enlace calculadas en fase gas y en disolución se mantuvo inalterada pero, en promedio, los valores obtenidos en disolución eran unas 20 kcal/mol inferiores.

Por otro lado, el mayor poder quelante se calculó para el peptidomimético modelo de mayor tamaño (DHSDP).

Las teorías NBO y AIM se implementaron para evaluar la estructura electrónica de los complejos *pseudo*-bidentados y *pseudo*-tridentados de los tres ligandos. La implementación de estas metodologías ayudó a justificar los parámetros geométricos y los valores de energías de enlace calculados para los complejos con esta geometría. Así, la comparación de las distancias de enlace, los parámetros NBO y AIM (es decir, la energía NBO de transferencia de carga, $\sum E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$, y la *Laplaciana* de la densidad electrónica, $\nabla^2\rho(r)$, en los puntos críticos de enlace) y los valores calculados de energía de enlace en fase gas, sugería que un mayor poder quelante estaba relacionado con una mayor deslocalización electrónica en torno al catión metálico.

La metodología empleada para este estudio y los resultados que han sido expuestos someramente en este resumen, quedan detallados en el artículo científico

"Interaction models of the $Si(OH)_2$ functionality with Zn^{2+} cation in simplified biological environments. A DFT study" que ha sido publicado en Structural Chemistry (DOI 10. 1007/s 11224-013-0258-5), cuya versión previa a la impresión y ligeramente modificada, para dar cabida a información adicional, queda recogida en las siguientes páginas.

Interaction models of the $Si(OH)_2$ functionality with Zn^{2+} cation in simplified biological environments. A DFT study

M. P. G. Rodríguez Ortega, M. Montejo, J. J. López González

Structural Chemistry (DOI 10. 1007/s 11224-013-0258-5)

ABSTRACT

We report a DFT study (M06L/ cc-pVDZ) of the interactions between the $Si(OH)_2$ group in three simplified *gem*-silanediols (i.e. N-[dihydroxy (methyl) silyl] methyl} formamide (DHSF), 3-[dihydroxy (methyl) silyl] propanamide (DHSP) and 3,3'-(dihydroxysilanediyl) dipropanamide (DHSDP)), which have a similar structure to silanediol-based inhibitors of metalloproteases, and simplified active site models: $[Zn(Imdz)_3 - OH_2]^{2+}$ and $[Zn(Imdz)_2R - OH_2]^{2+}$ where R can be a formaldehyde, an acetone or an acetic acid molecule. These models partly resemble the structure of the first coordination sphere of some metalloproteases (e.g. angiotensin-I converting enzyme and thermolysin)

Different types of bonding patterns were found for the systems into study. The three related silanediols may coordinate with the zinc dication in monodentate, *pseudo*-bidentate and *pseudo*-tridentate way. *Pseudo*-bidentate interaction was reported to be that corresponding to the silanediol transition-state-analogue of the thermolysin enzyme as confirmed by the X-ray structural study [12].

The binding ability of the mentioned silanediols was determined as the energy of the water displacement reaction for the mentioned active sites models in gas-phase and in water solution (PCM model). The calculated binding energies point out to the higher strength of the *pseudo*-bidentate Zn^{2+}-MBG interaction. Moreover, DHSDP ligand is calculated to be the strongest MBG for Zn^{2+} in both active sites models.

NBO population analysis and the AIM methodology were implemented as a tool for evaluating electronic structure of the complexes. The results obtained may point out to the fact that the higher the electronic delocalization around the metal center is, the stronger the interaction between the MBG and the active site, bringing about a higher binding energy.

Keywords: *Gem*-silanediol, zinc cation, active site model, DFT, binding energy.

III.4.b.1. INTRODUCTION

The proteolysis reaction (hydrolytic breaking of peptides) is of great importance in many physiological and pathological processes such as cell proliferation, infection and tissue repair, among others. Hence, the development of inhibitors of protease enzymes, which catalyze this reaction, has become an important issue in pharmaceutical and biochemical research during the last decade [242].

Angiotensin I-converting enzyme (ACE) and Thermolysin (TLN) are two of the prototypical zinc metalloproteases, which have been widely studied due to their important roles for controlling different physiological functions. For instance, ACE is a major drug target for cardiovascular diseases due to its main role in blood pressure regulation by catalyzing the proteolysis of angiotensin I to angiotensin II (vasopressor) [243,244]. Thus, ACE inhibitors have therapeutic potential in the treatment of hypertension and heart failure [210,211]. Moreover, besides the purely physiological activity of TLN, it has been found to be a useful catalyst in protein engineering [245].

These two enzymes have similar coordination sphere, where a zinc dication is tetrahedrally coordinated to a water molecule and to three amino acidic residues (commonly histidine and glutamate). Their catalytic activity is thought to be initiated when the coordinated water molecule is displaced to allow the access of the substrate to the metal center [208]. Consequently, the inhibition mechanism (although is still under discussion) seems to take place *via* the formation of a complex between the inhibitor and the active site (containing a Zn dication) avoiding the coordination of the substrate to the metal center.

The general criterion for the design of protease's inhibitors is to replace the scissile bond of a peptide substrate with a non-labile tetrahedral intermediate, which mimics the geminal diol tetrahedral intermediate, able to be bound to the active site of the enzyme. Following that pattern, phosphorus-based [246], nitro-based [247], thiol-based [214,248] and carboxylic-based [249] peptidomimetics have demonstrated activity as metalloproteases inhibitors. Silanediol-based peptidomimetics (silicon bioisosteres) [5,6,8,9] are a relatively new class of protease inhibitors (aspartic and metalloproteases) in which the unstable intermediate of the proteolysis reaction (hydrated carbonyl) is mimicked employing a central silicon atom. The interest on the use of silanediol motif lay on its major tendency to retain the tetrahedral geometry and on its excellent properties as hydrogen donor and

acceptor [250,178], which can be important in the formation and stabilization of the enzyme-substrate complex.

The activity of a given inhibitor depends (to a certain extent) on the strength of the interaction between the metal-binding group (MBG) and the Zn^{2+}. In fact, it has been shown that ligand-metal ion interaction in the active site can significantly influence overall binding affinity of an inhibitor in metal ion-containing active site [208,228,251-252]. However, a well-balanced profile of other physicochemical properties (e.g. structural parameters of the inhibitor, steric effects, and lipophilicity, among others) which influence the drug's pharmacokinetics is required for achieving inhibition. Since the direct experimental determination of structural and thermodynamic parameters of substrate-metal interactions is not straightforward, the study of the binding affinity of certain MBGs for metallic centers using the methods of computational chemistry may help to a better understanding of the nature of the ligand-enzyme interaction, and hence, may result a necessary first step in the design of new protease inhibitors.

In the present study, we have used computational chemistry methods (DFT/ M06L cc-pVDZ) to study theoretically the binding properties towards Zn^{2+} of three silicon-based peptidomimetics (namely, N-[dihydroxy (methyl) silyl] methyl}formamide (DHSF), 3-[dihydroxy (methyl) silyl] propanamide (DHSP) and 3,3'-(dihydroxysilanediyl) dipropanamide (DHSDP), Figure III.4.b.1). In fact, these three molecules resemble the structures of silanediols that have proven efficiency as protease's inhibitors (aspartic and metalloproteases) [5,6,8,9].

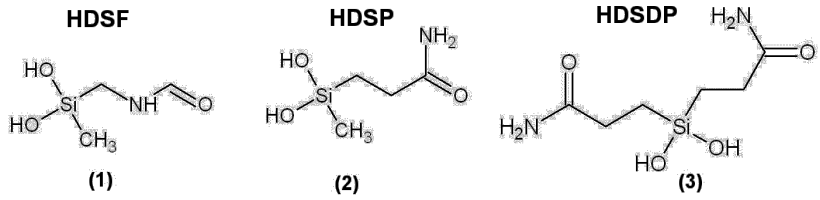


Figure III.4.b.1. Structure of silanediols used as MBGs. (1) N-[dihydroxy(methyl) silyl]methyl} formamide (DHSF). (2) 3-[dihydroxy(methyl)silyl]propanamide (DHSP) and (3) 3.3'-(dihydroxysilanediyl)dipropanamide (DHSDP).

It is worth noting that, in spite of the growing interest in silanediol-based compounds as protease inhibitors, there is a lack of theoretical studies dealing with the nature of the MBG-Zn^{2+} interaction [150-153]. Besides, in those studies the silanediol group is mimicked by a dimethylsilanediol molecule (although it is known the lack of biological activity of alkylsilanediols).

As concerns the simplified active site models used, they have been designed so that they partly reproduce the first coordination sphere in common Zn^{2+} metalloproteases, which generally consist of a zinc dication, imidazole rings, a carboxylic acid and a water molecule [198,200,228,220,253].

The structures of the complexes formed between the active site models and the three silicon-based peptidomimetics have been optimized using the M06L/ cc-pVDZ level of theory.

Further, as the catalytic activity of these enzymes seems to be initiated when the water molecule is withdrawn by the substrate being able to access to the metal center, the binding ability of the aforementioned peptidomimetics was theoretically calculated according to the energy of the water displacement reaction $[R_2R'Zn-OH_2]^{2+}(g)+L(g)\rightarrow[R_2RZn-OH_2]^{2+}(g)+H_2O(g)$ in such systems both, in gas phase and in water solution. The values of the binding energies calculated for the complexes were evaluated by performing a combined NBO-AIM analysis which allowed us to justify the binding ability of the ligands in terms of the electronic structure of the systems into study.

III.4.b.2. THEORY

III.4.b.2.1. Computational details

Geometries of stationary points were fully optimized and characterized as true minima by harmonic vibrational frequencies calculation using the M06L pure density functional [68] in conjunction with the cc-pVDZ Dunning correlation-consistent basis set [113]. The M06L functional has been reported to have the best overall performance for the study of organometallic thermochemistry and noncovalent interactions [156,157,234,235]. Further, the M06L/ cc-pVDZ method has proven his reliability for the study of related systems elsewhere [198,200].

All DFT calculations were performed using the Gaussian 09 [155] suite of programs. Geometry optimization criterion used were those corresponding to the Gaussian09 Opt=Tight option.

Solvent calculations (water solution) were carried out according to the Polarizable Continuum Model (PCM) [116] as implemented in Gaussian 09.Natural Bond Orbital (NBO) [119] calculations were accomplished using the program NBO v3.1 [237] as implemented in Gaussian09. AIM calculations based on Bader theory [82] were performed using AIM2000 program [160,161].

III.4.b.3. RESULTS AND DISCUSSION

III.4.b.3.1. Models of the enzyme active site

Typically, Zinc coordination sphere in matrix metalloproteases (MMPs) consists of three amino acid residues, a combination of histidine, glutamate, aspartate and cysteine, and one exogenous ligand. In catalytic active sites, histidine is the most frequently observed residue followed by glutamic acid. The exogenous ligand may be a changeable water molecule or a substrate (the inhibitor's zinc binding group, ZBG), which completes the tetrahedral coordination sphere [198,200,254].

The active site models were modeled taking into account (i) reliability of coordination sphere and (ii) computational tackling. The active site models used in this work bear a resemblance to the first coordination sphere of two prototypical enzymes (angiotensin-I converting enzyme and thermolysin).

$[Zn(Imdz)_3 - OH_2]^{2+}$ *model*

Equilibrium structure of this model is presented in Figure III.4.b.2. In this model, imidazole rings are used to mimic histidine residues. Imidazole ring is a common ligand used in enzymatic modeling as this molecule is supposed to reproduce reasonably the steric hindrances around the metal cation in this kind of metalloproteases.

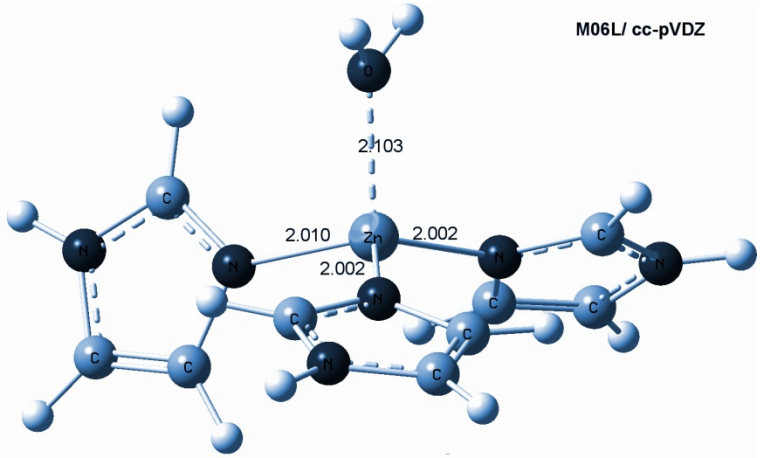


Figure III.4.b.2. Equilibrium structure (bond length in Å) of $[Zn(Imdz)_3 - OH_2]^{2+}$ active site model

Optimized structure of $[Zn(Imdz)_3 - OH_2]^{2+}$ active site model has a distorted tetrahedral arrangement of ligands. $Zn - N$ bond distance of the imidazole ring which intersects the $N_2 - Zn - N_7$ angle is somewhat longer than the remaining

$Zn-N$ distances, which are alike. The water molecule lies in the plane which intersects the N_2-Zn-N_7 angle, and $Zn-OH_2$ bond distance is calculated to be longer than $Zn-N$ bond lengths.

$[Zn(Imdz)_2R-H_2O]^{2+}$ *with R = formaldehyde, acetone or acetic acid*

Three models of active site were designed depending on the ligand used for mimicking glutamic acid residue. Equilibrium structures of these three models are presented in Figure III.4.b.3. Glutamic acid residue was mimicked using (a) formaldehyde, (b) acetone and (c) acetic acid. This last model was constructed from a 1.95 Å resolution crystal structure of TLN (PDB ID: 2TLI). The so-called model (c) was calculated to have the lowest zero-point (E_0) and Gibbs free (G) energy values.

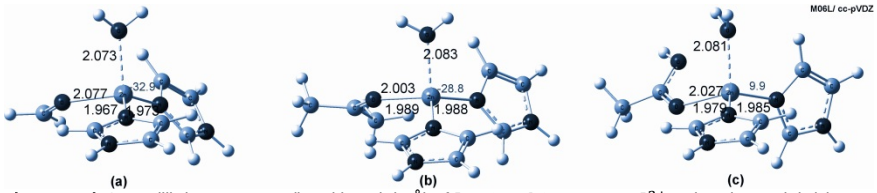


Figure III.4.b.3. Equilibrium structure (bond length in Å) of $[Zn(Imdz)_2R-OH_2]^{2+}$ active site model. (a) $R=$ formaldehyde model, (b) $R=$ acetone model and (c) $R=$ acetic acid model

All optimized structures of active site models have distorted tetrahedral geometry. In general, $Zn-OH_2$ bond distances are shorter in $[Zn(Imdz)_2R-OH_2]^{2+}$ model than in $[Zn(Imdz)_3-OH_2]^{2+}$ model. Similarly, $Zn-N$ bond lengths of $[Zn(Imdz)_3-OH_2]^{2+}$ are considerably larger than that found in the three different $[Zn(Imdz)_2R-OH_2]^{2+}$ active sites models.

The geometries of models (a) and (b) are alike. The $Zn-OH_2$ bond distance is only 0.01Å larger in model (b). Also in this model, both $Zn-N$ bond lengths are almost equivalent whereas in model (a) one is larger than the other. $Zn-O$ bond distance is larger in model (b). $Zn-O$ distance in model (c) takes an intermediate value between the above mentioned.

The position of one of the imidazole ring also varies depending on the model. In model (a) and (b) one of the imidazole rings is slanted respect to the axis described by the $Zn-OH_2$ bond. In contrast, in model (c) the plane of this imidazole ring contains the axis described by the $Zn-OH_2$ bond.

III.4.b.3.2. Complexes of the $[Zn(Imdz)_3 - OH_2]^{2+}$ *and* $[Zn(Imdz)_2R - OH_2]^{2+}$ *active site models with the MBGs.*

Three different silicon-based peptidomimetics (similar to those systems which have been tested as potential inhibitors of metalloproteases) have been used as MBGs of the above described active site models. The mentioned peptidomimetics have been modeled following a similar pattern (although simplified in terms of number of atoms) than that found in the systems which have demonstrated biological activity. Structure of these three molecules is shown in Figure III.4.b.1. Formation of studied complexes can be described by the water replacement reaction **(1)**:

$$([R_2R'Zn - OH_2]^{2+}(g) + L(g) \rightarrow [R_2RZn - L]^{2+}(g) + H_2O(g) \textbf{ (1)}$$

where $[R_2R'Zn - OH_2]^{2+}$ is the model used to mimic the active site of the enzyme with $R = R' =$ imidazole ring in the model used to resemble ACE active site, and $R =$ imidazole ring and $R' =$ formaldehyde (a), acetone (b) or acetic acid (c) in the active site model used to mimic the first coordination sphere of TLN active site, L represents ligand (inhibitor model) and $[R_2RZn - L]^{2+}$represents final complex. The binding ability of these MBGs were estimated considering the value of their respective binding energies (BE) and binding free energies (BFE) of the complex formed by means of the equation (2) and (3), respectively:

$$\Delta E^{298} = \left(E^{298}_{[R2R'Zn-L]} + E^{298}_{H2O}\right) - (E^{298}_{[R2R'Zn-OH2]^{2+}} + E^{298}_{L}) \textbf{ (2)}$$

$$\Delta G^{298} = \left(G^{298}_{[R2R'Zn-L]} + G^{298}_{H2O}\right) - (G^{298}_{[R2R'Zn-OH2]^{2+}} + G^{298}_{L}) \textbf{ (3)}$$

These values, calculated at the M06L/ cc-pVDZ level of theory, are reported in Tables III.4.b.1, III.4.b.2 and III.4.b.3.

The search for the complexes of the different active site models with the mentioned silanediols were performed taking into account the conformations of minimal energy of each silanediol peptidomimetic which was previously studied [255]. In this way, a total of 66 complexes were designed (considering the four active site models) and then were fully optimized at the above mentioned level of theory.

The same bonding patterns were found within the different set of complexes and only those with minor relative energy were taken into account for the analysis of the binding energies and electronic structure.

Interaction between active site models and DHSF as MBG

Interaction with [Zn(Imdz)₃-OH₂]²⁺ active site model

Final complexes of the water displacement reaction of DHSF with the active site models are depicted in Figure III.4.b.4. Three different types of interaction were found. DHSF can interact with the $[Zn(Imdz)_3 - OH_2]^{2+}$ active site in a *pseudo*-bidentate way with a distorted tetrahedral arrangement of ligands (1, Figure III.4.b.4), or forming a distorted octahedral complex where the MBG interacts with the Zn^{2+} in *pseudo*-tridentate way (2, Figure III.4.b.4), and, finally, in a monodentate way (3, Figure III.4.b.4). In Table III.4.b.1 it is shown the BE and the BFE of each complex calculated at the M06L/ cc-pVDZ level.

Table III.4.b.1. Binding energies (BE) and Binding free energies (BFE) in kcal/ mol calculated at the M06L/ cc-pVDZ level of theory for complexes of DHSF with $[Zn(Imdz)_3 - OH_2]^{2+}$ and $[Zn(Imdz)_2R - OH_2]^{2+}$ $(R = -COH_2, CO(CH_3)_2$ and $COOH)$active site models. Calculated binding free energies in solution (BFE^{sol}, PCM) at the same level of theory are also depicted.

$[Zn(Imdz)_3 - OH_2]^{2+}$			
Complex	**1**	**2**	**3**
BE	35.20	27.22	27.59
BFE	29.66	22.08	21.35
BFE^{sol}	11.24	11.05	1.70
$[Zn(Imdz)_2COH_2 - OH_2]^{2+}$			
Complex	**4**	**5**	**6**
BE	42.48	30.56	31.72
BFE	37.05	27.74	25.15
$[Zn(Imdz)_2CO(CH_3)_2 - OH_2]^{2+}$			
Complex	**7**	**8**	**9**
BE	37.66	25.96	30.72
BFE	32.72	20.61	24.23
$[Zn(Imdz)_2COOH - OH_2]^{2+}$			
Complex	**10**	**11**	**12**
BE	36.05	31.95	33.85
BFE	30.56	25.40	27.42
BFE^{sol}	11.62	15.66	6.64

Binding free energies of the complexes between DHSF and $[Zn(Imdz)_3 - OH_2]^{2+}$ active site model are calculated to be almost twice of the BFE calculated for dimethylsilanediol (DMSD) at the same level of theory. This theoretical evidence supports the convenience of using silanediol-based peptidomimetics instead of alkylsilanediols in order to assess the binding capability of this sort of species. Moreover, the strongest interaction between DHSF and $[Zn(Imdz)_3 - OH_2]^{2+}$ model is calculated to be the corresponding to the *pseudo*-bidentate binding.

Interaction with $[Zn(Imdz)_2R-OH_2]^{2+}$ *active site model*

The same types of bonding pattern were found in this case as reported in Figure III.4.b.4. In complex 10 the MBG is bonded to the active site in *pseudo*-bidentate way. Complex 11 have a distorted octahedral arrangement of ligands, with the MBG linked to the Zn^{2+} *via* a *pseudo*-tridentate interaction. In complex 12 the MBG interacts in monodentate way with the Zn^{2+}.

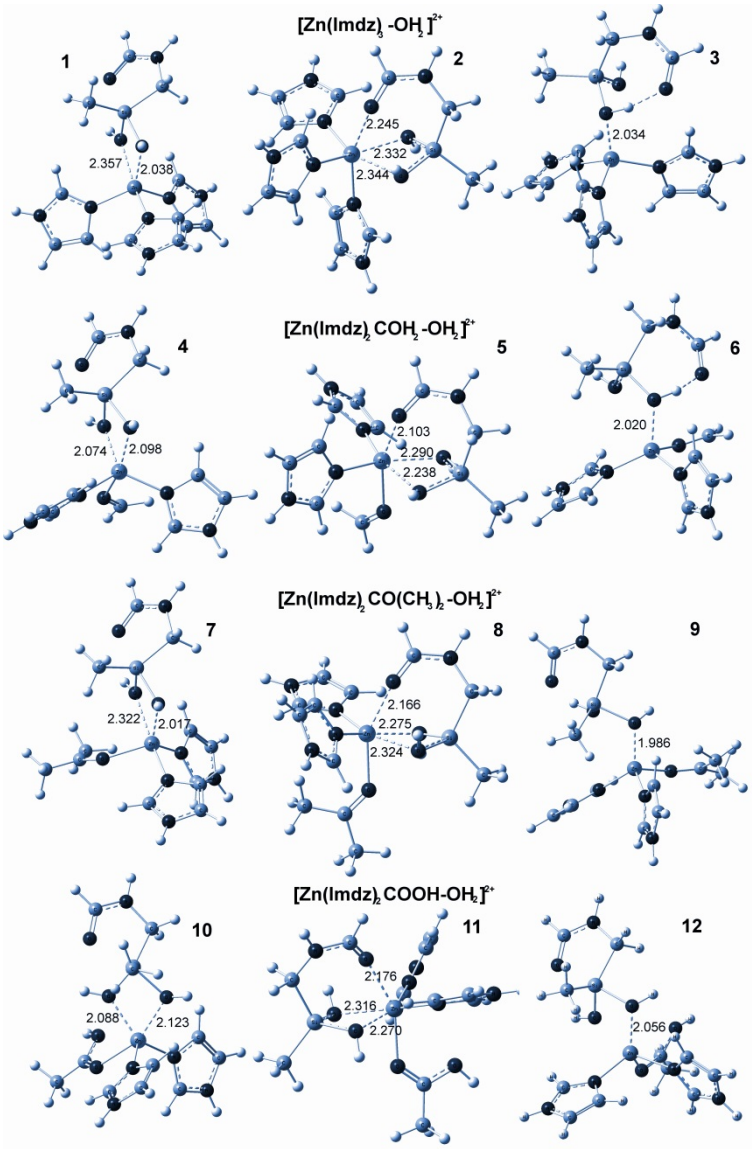


Figure III.4.b.4. Equilibrium structures (bond lengths in Å) of the product of the water displacement reaction for DHSF

As shown in Table III.4.b.1, both, BE and BFE calculated for the complexes of DHSF and $[Zn(Imdz)_2R-OH_2]^{2+}$, diminishes on going from model (a) to model (c). However, the use of acetic acid in the model to mimic the glutamic acid residue may bring to a better description of the steric hindrance around the central Zn^{2+}. In addition, BE and BFE energy values calculated for complexes with $[Zn(Imdz)_2COOH-OH_2]^{2+}$ are closer to that calculated for the $[Zn(Imdz)_3-OH_2]^{2+}$ complexes. As the $[Zn(Imdz)_3-OH_2]^{2+}$ active site model designed with three imidazole rings is thought to be an acceptable simple model for this purpose, the similarity in the BE and BFE values of $[Zn(Imdz)_2COOH-OH_2]^{2+}$ complexes with those of $[Zn(Imdz)_3-OH_2]^{2+}$ model may suggest a higher reliability of model (c), which will be the model used hereafter.

The metal binding pattern which shows the strongest interaction with the $[Zn(Imdz)_2COOH-OH_2]^{2+}$ active site is that corresponding to the *pseudo*-bidentate quelation. This kind of interaction is over 35 kcal/mol in all cases. In fact, this theoretical result reproduces the results of the structural analyses performed for the complex formed between thermolysin and a silanediol-based peptidomimetic, which demonstrates that it mimics the proposed transition state for peptide hydrolysis, with the zinc dication interacting with both silicon hydroxyl groups [12]. *Pseudo*-tridentate and monodentate interactions have similar values of BE and BFE, although is the monodentate interaction that with the higher value of binding energies for this system.

Interaction between active site models and DHSP as MBG

Interaction with $[Zn(Imdz)_3-OH_2]^{2+}$ *active site model*

Final complexes of the water displacement reaction of DHSP with $[Zn(Imdz)_3-OH_2]^{2+}$ and $[Zn(Imdz)_2COOH-OH_2]^{2+}$ models are depicted in Figure III.4.b.5. Bonding pattern of the complexes of DHSP and the $[Zn(Imdz)_3-OH_2]^{2+}$ model are similar to that of the DHSF ligand.

Thus, DHSP interact with the $[Zn(Imdz)_3-OH_2]^{2+}$ active site in a *pseudo*-bidentate way (13, Figure III.4.b.5).

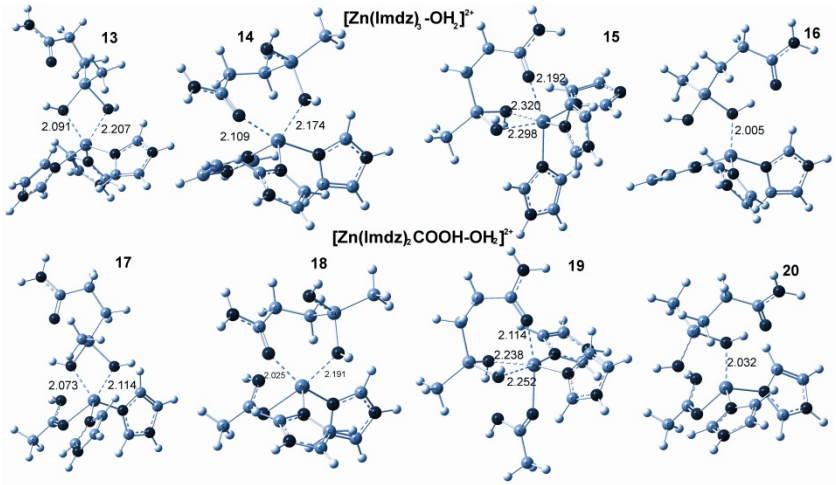


Figure III.4.b.5. Equilibrium structures (bond lengths in Å) of the product of the water displacement reaction for DHSP

In complex 14, the MBG-Zn^{2+} interaction is also *pseudo*-bidentate but, in this case, one hydroxyl group and one carbonyl group of the side chain are linked to the zinc dication of the model system. This kind of bonding (denoted as hydroxy-carbonyl *pseudo*-bidentate interaction hereafter) reproduces that found from the X-ray studies of N-acetylhydroxylamine functionality (HAM) in interaction with deacetylases [198,200].

In complex 15, the interaction between the metal binding group and the active site results in an octahedral arrangement of ligands, where the silanediol group is bound to the Zn^{2+} in *pseudo*-tridentate way.

Complex 16 has a distorted tetrahedral arrangement of ligands where the interaction of the silanediol with the zinc dication is monodentate.

Binding energies and binding free energies for this set of complexes are reported in Table III.4.b.2.

In this case, the *pseudo*-bidentate interaction is also the strongest one, followed by *pseudo*-tridentate and monodentate interactions.

For *pseudo*-bidentate and monodentate interactions the binding energies are *ca.* 4 kcal/mol higher in energy than the corresponding calculated for DHSF. This difference is even greater for the *pseudo*-tridentate interaction, whose binding energy is *ca.* 10 kcal/mol higher than the corresponding for DHSF. Hydroxy-carbonyl *pseudo*-bidentate interaction is calculated to be the weakest, although the difference in energy compared to monodentate binding barely reach 1 kcal/mol.

Table III.4.b.2. Binding energies (BE) and Binding free energies (BFE) in kcal/ mol calculated at the M06L/ cc-pVDZ level of theory for complexes of DHSP with $[Zn(Imdz)_3 - OH_2]^{2+}$ and $[Zn(Imdz)_2COOH - OH_2]^{2+}$ active site models. Calculated binding free energies in solution (BFE^{sol}, PCM) at the same level of theory are also depicted.

$[Zn(Imdz)_3 - OH_2]^{2+}$				
Complex	**13**	**14**	**15**	**16**
BE	39.14	30.84	37.01	31.90
BFE	33.72	26.82	30.16	27.49
BFE^{sol}	11.73	10.49	11.44	6.58
$[Zn(Imdz)_2COOH - OH_2]^{2+}$				
Complex	**17**	**18**	**19**	**20**
BE	37.67	37.00	37.58	31.29
BFE	32.25	29.89	33.83	27.66
BFE^{sol}	9.13	11.73	11.84	13.27

Interaction with $[Zn(Imdz)_2COOH - OH_2]^{2+}$ active site model

The geometries of the complexes formed by DHSP and $[Zn(Imdz)_2COOH - OH_2]^{2+}$ model are related to those found in $[Zn(Imdz)_3 - OH_2]^{2+}$ model: *pseudo*-bidentate (complex 17), hydroxy-carbonyl *pseudo*-bidentate (complex 18), *pseudo*-tridentate (complex 19) and monodentate (complex 20). As reported in Table III.4.b.2, considering the BE and the BFE for each complex calculated at the M06L/ cc-pVDZ level, DHSP seems to be stronger MBG than DHSF, although the differences in the BE and BFE are slight. *Pseudo*-bidentate quelation bring to the more stable complex also for the $[Zn(Imdz)_2COOH - OH_2]^{2+}$ model, although the binding energies calculated for this complex are about 1.5 kcal/mol lower than the corresponding values of the $[Zn(Imdz)_3 - OH_2]^{2+}$ model. *Pseudo*-bidentate interaction is only 1.62 kcal/mol higher in energy for DHSP comparing with DHSF. For the remaining complexes the differences in the binding energies between DHSF and DHSP are higher and similar to that calculated for the complexes with the $[Zn(Imdz)_3 - OH_2]^{2+}$ model.

Interaction between active site models and DHSDP as MBG

Interaction with $[Zn(Imdz)_3 - OH_2]^{2+}$ active site model

Figure III.4.b.6 shows the optimized structures of the final complexes of the water displacement reaction of DHSDP with $[Zn(Imdz)_3 - OH_2]^{2+}$ model.

The bonding patterns found in complexes of DHSDP and $[Zn(Imdz)3 - OH2]^{2+}$ active site model are alike to those of DHSF and DHSP. As can be seen in

Figures III.4.b.4, III.4.b.5 and III.4.b.6 (complexes 1, 10, 13, 17, 21, 25) the difference between the longest and the shortest $Zn - O$ bond distance in the so-called *pseudo*-bidentate complexes, diminish on going from DHSF to DHSDP (which shows an increase in the bidentate character). Hydroxyl-carbonyl *pseudo*-bidentate interaction is also found for this system (22, Figure III.4.b.6). It is noteworthy that this type of interaction was not found for DHSF. The reason could lie in the side chain of DHSF, whose shorter length would hinder to a large degree the formation of stable cycles similar to that observed in DHSP and DHSDP.

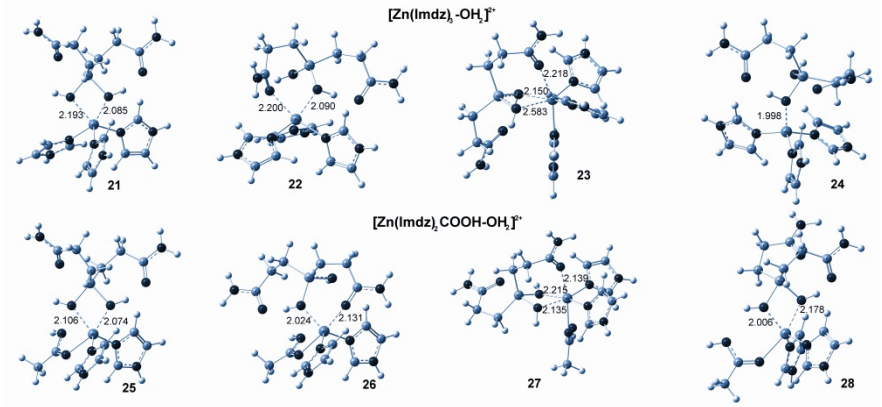


Figure III.4.b.6. Equilibrium structures (bond lengths in Å) of the product of the water displacement reaction for DHSDP.

Complex 23 has *pseudo*-octahedral arrangement of ligands similar to that found for the above mentioned systems. Finally, monodentate bonding pattern occurs in complex 24.

Binding energies and binding free energies of the final complexes between DHSDP and $[Zn(Imdz)_3 - OH_2]^{2+}$ active site model are outlined in Table III.4.b.3.

As shown in the table, both binding energies and binding free energies of the complexes of DHSDP are higher (more than 15 kcal/ mol comparing the strongest interaction in each case) than those calculated for DHSF and DHSP compounds. This may suggest that DHSDP is a stronger MBG for these active site models than the smaller silanediol-based inhibitors.

As was found for the above discussed systems, the strongest interaction is that corresponding to the *pseudo*-bidentate bonding (complex 21). Similarly, monodentate interaction is calculated to be the weakest one. The values of the binding energies calculated for DHSDP are much higher than the calculated binding energies for the

previously discussed ligands. Thus, binding energy in *pseudo*-bidentate complex (complex 21) is *ca.* 20 kcal/mol higher than in complexes 1 and 13. The same goes for monodentate and *pseudo*-tridentate interactions, although in these cases the energy differences are not so high. In general, DHSDP seems to be a stronger MBG for $[Zn(Imdz)_3 - OH_2]^{2+}$ model.

Table III.4.b.3. Binding energies (BE) and Binding free energies (BFE) in kcal/ mol calculated at the M06L/ cc-pVDZ level of theory for complexes of DHSDP with $[Zn(Imdz)_3 - OH_2]^{2+}$ and $[Zn(Imdz)_2COOH - OH_2]^{2+}$active site models. Calculated binding free energies in solution (BFE^{sol}, PCM) at the same level of theory are also depicted.

$[Zn(Imdz)_3 - OH_2]^{2+}$				
Complex	**21**	**22**	**23**	**24**
BE	55.02	43.07	44.80	38.53
BFE	49.24	37.76	38.50	34.38
BFE^{sol}	13.60	12.49	15.33	7.03
$[Zn(Imdz)_2COOH - OH_2]^{2+}$				
Complex	**25**	**26**	**27**	**28**
BE	57.12	49.99	54.02	47.46
BFE	51.34	43.30	48.54	44.50
BFE^{sol}	24.41	21.39	32.82	18.57

Interaction with $[Zn(Imdz)_2COOH\text{-}OH_2]^{2+}$ active site model

All the previously described bonding patterns were also found in this case. Thus, DHSDP can interact with $[Zn(Imdz)_2COOH - OH_2]^{2+}$ model through *pseudo*-bidentate bonding (complex 25), hydroxy-carbonyl *pseudo*-bidentate interaction (complex 26), *pseudo*-tridentate way (complex 27) and, also, with a monodentate interaction (complex 28).

All the binding energies and binding free energies (reported in Table III.4.b.3) for this last MBG are also higher than the corresponding values of binding energy calculated for the remaining silanediols in interaction with $[Zn(Imdz)_2COOH - OH_2]^{2+}$ model. The strongest interaction is again estimated for *pseudo*-bidentate interaction, which is also approximately 20 kcal/mol higher in energy than the corresponding interactions of DHSF and DHSP ligands. BE in complex 27 (*pseudo*-tridentate interaction) is 10 kcal/mol higher than in complex 23.

Water solution calculations (PCM model) were performed for the assessment of the effect of the aqueous media in the calculated binding energies for the above discussed

complexes. The calculation of the Gibbs free energies in solution was carried out according to the methodology reported elsewhere [256].

In general, as shown in Tables III.4.b.1, III.4.b.2 and III.4.b.3, the binding energies considerably diminish (*c.a.* 20 kcal/mol on average) in water solution for the three systems. Calculations in solution agree with the trend reported by the gas-phase calculations regarding the binding ability of the three silanediols toward the Zn^{2+} active site models, which under the PCM model (water solution) follows the order DHSDP>DHSP>DHSF.

III.4.b.3.3. Analysis of the electronic structure by NBO and AIM methodologies

In order to justify the differences in the binding energies among the complexes with different binding pattern and among the complexes formed by the two active sites models and the three silanediols, we performed a combined analysis of NBO charges, NBO charge transfer orbital interaction energies ($E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$) and AIM topological characteristics (i.e. electron density, $\rho(r)$, and *Laplacian* of electron density, $\nabla^2\rho(r)$, at the bond critical points (BCP)) considering those complexes with the highest values of BE and BFE in gas phase.

The atomic charge calculations can give a feature for the relocation of electron density of the ligands when the MBG-Zn^{2+} complex is formed [119]. Moreover, the NBO charge transfer orbital interaction energies estimated through the value of $E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$ are related with the electron transfer (or electron delocalization) which occurs from the MBG to the zinc dication, and, consequently, could be related with the strength of the interaction.

The *Laplacian* of the electron density delineates those regions where $\rho(r)$ is locally greater or less than its average value in the immediate vicinity of the BCP. In regions where $\nabla^2\rho(r)$ is negative, the electron density is locally greater than the value in the immediate vicinity of the BCP and $\rho(r)$ is said to be locally concentrated. In contrast, for regions where $\nabla^2\rho(r))$ is positive, the electron density is locally less than the average value in the immediate vicinity of the BCP and $\rho(r)$ is said to be locally depleted or expanded. Nevertheless, it does not necessarily be that either an overall accumulation or a loss of electron density exits in the region of the BCP when the sign of $\nabla^2\rho(r)$ is either negative or positive. In fact, the electron density can have a small value but it can however be locally concentrated. We can also found the reverse situation (e.g. near the nucleus, at

some points $\rho(r)$ is very high but locally depleted). Furthermore, it should be realized that the magnitude of $\nabla^2\rho(r)$ determines how strong the effect of electron density concentration or depletion is. [257] The magnitude of such effect can be directly related with the strength of the interaction depending on the nature of the BCP considered (i.e. shared interactions $\nabla^2\rho(r)$ <0 and closed-shell interactions $\nabla^2\rho(r)$>0).

Table III.4.b.4 presents the NBO atomic charges, NBO charge transfer orbital interaction energies ($E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$), and the topological characteristics ($\rho(r)$ and $\nabla^2\rho(r)$ calculated at the M06L/ cc-pVDZ level for complexes 1, 2, 10, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27. For this analysis only complexes where each ligand interacts with the zinc dication in *pseudo*-bidentate and *pseudo*-tridentate way have been chosen, as this group of complexes show (in general) the highest values of BE and BFE for each kind of ligand. Concerning the atomic charges of the free ligands, both oxygen atoms of hydroxyl groups in the three silanediols are negatively charged whereas the silicon atom is positively charged. Moreover, the negative charge on the oxygen atom as well as the positive charge on the silicon atom is increased on going from DHSF to DHSDP (-1.092, -1.092, 2.136 for DHSF; -1.103, -1.097, 2.151 for DHSP; -1.108, -1.098, 2.178 for DHSDP). This fact may be related to the lifted balance of hyperconjugative interactions taking place in the $Si(OH)_2$ group as a consequence of the intramolecular hydrogen bonding in these systems.

This lifting of hyperconjugayive interactions are, indeed, more accused in DHSDP. Accordingly, this could point out that the oxygen atoms in DHSDP hold a greater amount of charge being the electronic transfer to the zinc dication greater in this system.

Upon coordination to Zn^{2+}, the negative charge of the oxygen atoms is increased and the positive charge of the silicon atom is also augmented. This suggests that the $Si-O$ bond have been polarized as a consequence of the $Zn-O$ dative bond formation.

In Table III.4.b.4, the two types of complexes have been divided into four groups depending on either, the type of bonding pattern and the active site model (i.e. $[Zn(Imdz)_3-OH_2]^{2+}$ or $[Zn(Imdz)_2COOH-OH_2]^{2+}$).

Table III.4.b.4. Zn-O bond distances and NBO and AIM data calculated at the M06L/ cc-pVDZ level of theory for some of the complexes into study. Binding energies and binding free energies are also reported.

					NBO charges																			
	Complex	Zn-O[a]	Zn-O[b]	Zn-OC[c]	QZn	QO[a]	QO[b]	QSi	QCO	$\sum E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$Zn-O[a]	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$\sum E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$Zn-O[b]	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$\sum E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$Zn-OC[c]	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$\sum E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$	BE	BFE
Interaction																								
													[Zn(Imdz)$_3$-OH$_2$]$^{2+}$ **complexes**										
	1	2.038	2.357	-	1.231	-1.098	-1.091	2.142		67.56	0.069370	.29316	30.04	0.031990	.12796	-	-	-	-	97.60	35.20	29.66
pseudo-bidentate	**13**	2.091	2.207	-	1.223	-1.089	-1.097	2.166		60.81	0.059420	.26068	45.10	0.047790	.20420	-	-	-	-	105.91	39.14	33.72
	21	2.085	2.193	-	1.228	-1.139	-1.085	2.188		68.90	0.063190	.26200	52.34	0.045960	.21144	-	-	-	-	121.24	55.02	49.24
	2	2.332	2.344	2.245	1.212	-1.078	-1.080	2.141	-0.696	28.21	0.035060	.15664	28.45	0.034770	.15296	55.57	0.037790	.19016	112.23	27.22	22.08
pseudo-tridentate	**15**	2.298	2.320	2.192	1.206	-1.083	-1.085	2.163	-0.719	47.44	0.038830	.16888	46.47	0.036350	.16091	71.06	0.044040	.21115	164.97	37.01	30.16
	23	2.150	2.583	2.218	1.228	-1.124	-1.087	2.172	-0.703	61.48	0.054200	.22788	26.59	0.020220	.08916	72.69	0.040230	.20268	160.76	44.8	38.50
													[Zn(Imdz)$_2$COOH-OH$_2$]$^{2+}$ **complexes**										
	10	2.088	2.123	-	1.229	-1.087	-1.106	2.147		78.46	0.059840	.26280	81.09	0.0567	0.24364	-	-	-	-	159.55	31.89	26.86
pseudo-bidentate	**17**	2.073	2.114	-	1.229	-1.089	-1.113	2.177		81.32	0.061890	.27120	80.58	0.057110	.24904	-	-	-	-	161.90	37.67	32.25
	25	2.074	2.106	-	1.228	-1.147	-1.088	2.192		90.15	0.064970	.26864	75.43	0.056510	.25272	-	-	-	-	165.58	51.77	47.05
	11	2.270	2.316	2.176	1.194	-1.081	-1.071	2.140	-0.701	50.51	0.040680	.17840	54.36	0.037270	.16168	76.93	0.045120	.22076	181.80	31.95	25.40
pseudo-tridentate	**19**	2.238	2.252	2.114	1.197	-1.097	-1.083	2.160	-0.720	51.82	0.044840	.19092	51.57	0.042360	.18616	93.20	0.054010	.25124	196.59	37.58	33.83
	27	2.135	2.215	2.139	1.196	-1.089	-1.087	2.178	-0.715	60.63	0.057080	.23580	53.07	0.044640	.20200	88.52	0.051470	.23716	202.22	54.02	48.54

[a]Oxygen atom corresponding to the shorter Zn-O bond length. [b]Oxygen atom corresponding to the longer Zn-O bond length. [c]Oxygen atom corresponding to the carbonyl group of the side chain. Bond distances in Å.

This strategy make possible to perform a comparative analysis between the three different ligands considered. Thus, a value of $E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$, $\rho(r)$ and $\nabla^2\rho(r)$ is depicted for each $Zn-O$ interaction in each complex, along with the NBO charges of the Zn^{2+}, silicon and oxygen atoms of the ligand. The values of $E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$ and $\nabla^2\rho(r)$ are consistent with the calculated interatomic distances for each complex. As shown in the Table III.4.b.4, in all cases the shortest $Zn-O$ interatomic distance is related with a greater value of both $E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$ and $\nabla^2\rho(r)$ (*e.g.* 2.038Å, 67.6 kcal mol^{-1}/ 0.29316 a.u. versus 2.357Å, 30.0 kcal mol^{-1}/ 0.12796 a.u in complex 1, respectively) whereas for the longest $Zn-O$ interactions the magnitude of these parameters is lower. In general, the same goes for the calculated NBO charges. Moreover, the calculated values for these parameters in all $Zn-O$ bonds increase on going from DHSF to DHSDP, which has the highest ($\sum E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$) and $\nabla^2\rho(r)$ in the corresponding $Zn-O$ bonds. This is also in accordance with the observed NBO atomic charges in the complexes, and with the corresponding calculated values for the free ligands.

The last three columns in Table III.4.b.4 refer to the binding energies and binding free energies calculated for each complex, and to the total NBO charge transfer orbital interaction energy ($\sum E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$) calculated for them. This parameter provide an idea of the electron transfer which occurs from the MBG to the zinc dication, and hence, could be directly related with the calculated values of BE and BFE in each case. Those complexes whose interaction with the active site model are stronger are calculated to have the highest $\sum E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$. As expected, the mentioned parameter is much higher for those systems where the interaction with the Zn^{2+} is *pseudo*-tridentate, since in these complexes the electronic transfer came from three oxygen atoms. In any case, the value of $\sum E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$ is correlated with the binding energies calculated for each type of complex. In fact, the higher the value of $\sum E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$ the stronger the interaction with the active site is (in terms of the BE and BFE) considering each group of interaction individually.

Finally, taking into account the four different groups of complexes independently, it can be seen that the strongest interactions with the active site models are those in which DHSDP is the MBG linked to the Zn^{2+}, followed by DHSP and DHSF, and these values of binding energies are associated with an increasing value of the NBO charges in the oxygen atoms

of the ligand, a higher value of the *Laplacian* of the electron density at the corresponding BCP and with a higher value of $\sum E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$.

III.4.b.4. CONCLUSIONS

$Zn(II)$ complexes {$[Zn(Imdz)_3 - L]^{2+}$ and $[Zn(Imdz)_2R - L]^{2+}$, where L represents ligand which can be either a water molecule or the inhibitor model (silanediol-based peptidomimetic), and $R =$ formaldehyde, acetone or acetic acid} have been optimized at the DFT level (M06L/ cc-pVDZ). In the second case, the glutamate residue being mimicked by a molecule of acetic acid seems to be a more reliable model than those in which R is a formaldehyde or acetone molecule.

The calculation results gave a detailed representation of the zinc-ligand interaction and its influence on the theoretical binding energies calculated for the considered MMPs inhibitors. Our calculations render the following conclusions:

1. The three related silanediol-based peptidomimetics may coordinate with the zinc dication in several fashions (monodentate, *pseudo*-bidentate and *pseudo*-tridentate) which are reproducible in all of the systems studied.
2. The binding ability of the silendiol-based peptiomimetics inhibitors (DHSF, DHSP and DHSDP) was assessed by the calculation of the energies of the water displacement reaction. Binding energies and binding free energies calculated for these three molecules are calculated to be more than double of that calculated for dimethylsilanediol (DMSD) molecule at the same level of theory which, indeed, supports the convenience of using these compounds instead of alkylsilanediols to evaluate the binding ability of this sort of species.
3. *Pseudo*-bidentate interaction is calculated to be the strongest in terms of binding energy and binding free energy. This observation is in accordance with the structural analysis of silanediol inhibitors in interaction with the active site of thermolysin [12]. Moreover, binding energies and binding free energies calculated for the considered ligands are calculated to be higher in the order DHSDP>DHSP>DHSF. These results are reproduced by the calculations carried out in water solution (PCM model) but the values of the binding free energies calculated under this approximation are *c.a.* 20 kcal/mol lower than the corresponding BFE calculated in gas phase.

4. The combined NBO-AIM-binding energies analysis performed over the *pseudo*-bidentate and *pseudo*-tridentate complexes allows us to justify the binding energy values calculated for the considered ligands. In this sense, the greater electron delocalization found in the $Si(OH)_2$ group for DHSDP could be related with a more effective establishment of the dative bonding in this molecule and, hence, with its stronger interaction (higher values of BE and BFE) with the metal center.

SECCIÓN c

ESTUDIO TEÓRICO DE LOS MODELOS DE INTERACCIÓN Y ENERGÍAS DE ENLACE DE LA FUNCIONALIDAD $Ge(OH)_2$ CON MODELOS DE SITIOS ACTIVOS CONTENIENDO CATIONES $Zn(II)$

Bloque 4, sección c: Estudio teórico de los modelos de interacción y energías de enlace de la funcionalidad $Ge(OH)_2$ con modelos de sitios activos conteniendo cationes $Zn(II)$

En esta sección se recogen los resultados del estudio teórico de la funcionalidad *gem*-germanodiólica como potencial grupo quelante de complejos conteniendo cationes $Zn\ (II)$ en entornos biológicos simplificados. Para este estudio se partió de los resultados obtenidos previamente en el análisis de los modos de interacción y energías de enlace de compuestos conteniendo la funcionalidad $Si(OH)_2$, discutidos en las secciones previas.

El poder quelante de compuestos basados en la funcionalidad *gem*-germanodiol para complejos de zinc fue estudiado empleando dos modelos de sitio activo simplificados basados en la primera esfera de coordinación de la enzima convertidora de angiotensina-I (ACE) y de la termolisina (TLN), $Zn(Imdz)_3 - OH_2]^{2+}$ y $Zn(Imdz)_2COOH - OH_2]^{2+}$, descritos en la sección anterior. Los germanodioles usados como grupos quelantes de zinc se diseñaron de manera que reprodujesen la estructura química de los silanodioles usados como inhibidores de las citadas proteasas, sustituyendo el átomo de Si central por un átomo de Ge.

Del mismo modo, la energía de las correspondientes reacciones de desplazamiento de agua $[R_3M - OH_2]^{2+} + MBG \rightarrow [R_3M - MBG]^{2+} + H_2O$ por parte de los distintos ligandos, calculada a nivel M06L/ cc-pVDZ, tanto en fase gas como en disolución acuosa, se usó para dar una medida del poder quelante de la funcionalidad *gem*-germanodiol por los complejos de zinc.

Aunque, como se ha mencionado, el funcional desarrollado por Truhlar y colaboradores M06L, ofrece los mejores resultados para el estudio de las geometrías y la termoquímica de compuestos donde tienen lugar interacciones de tipo no covalente, se sabe que los funcionales locales no describen totalmente el comportamiento asintótico $1/R^6$ de las interacciones de van der Waals. Por este motivo, se empleó el programa desarrollado por Grimme *et al.*, DFT-D3 [158], para corregir las energías calculadas a este nivel, tanto en fase gas como en disolución acuosa. El valor de las correcciones obtenidas (la inclusión de la dispersión en las energías calculadas produce un aumento sistemático de 3 kcal/mol en promedio) fue, en cualquier caso, sustancialmente menor que el que se

obtuvo cuando se estudiaban sistemas similares con el funcional B3LYP (bloque 4, sección a), lo que, de hecho, pone de manifiesto el mejor comportamiento del funcional M06L para el estudio de sistemas donde ocurren este tipo de interacciones.

Al igual que la funcionalidad silanodiólica, el grupo – $Ge(OH)_2$ interacciona con los cationes de Zn^{2+} de forma *pseudo*-bidentada. Las geometrías y las energías de enlace de los complejos formados por los *gem*-germanodioles fueron comparadas con la de los sistemas silanodiólicos, encontrándose que las distancias de enlace $O \ldots Zn^{2+}$ calculadas para los complejos con *gem*-germanodioles eran ligeramente más cortas que las de los *gem*-silanodioles. Además, el carácter bidentado del enlace era más acusado en los complejos con los derivados de germanio (la diferencia entre las dos distancias $O \ldots Zn^{2+}$ de los complejos con los derivados de germanio era más pequeña).

Las energías de enlace estimadas para los germanodioles eran similares (o incluso superiores) a las calculadas para sus análogos de silicio al mismo nivel de teoría. Los cálculos realizados en disolución acuosa (con el modelo PCM) rindieron valores de energía de enlace aproximadamente 30 kcal/ mol inferiores a los obtenidos en fase gas.

La naturaleza de la interacción con los cationes metálicos se estudió desde el punto de vista de la distribución electrónica de los sistemas, usando la metodología NBO. Estos resultados fueron comparados con los obtenidos para sus análogos de silicio, de donde se dedujo que el mayor poder quelante teórico de la funcionalidad germanodiólica podría estar relacionado con la mayor capacidad del grupo $Ge(OH)_2$ de transferencia de carga, según los valores de $\sum \Delta E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$ obtenidos en el análisis NBO.

La metodología empleada para este estudio y los resultados que han sido expuestos someramente en este resumen, quedan detallados en el artículo científico "The $Ge(OH)_2$ functionality as metal binding group for Zn^{2+} in simple biological environments" que se encuentra bajo revisión en Chemical Physics Letters, cuya versión previa a la impresión y ligeramente modificada, para dar cabida a información adicional, queda recogida en las siguientes páginas.

The $Ge(OH)_2$ functionality as metal binding group for Zn^{2+} in simple biological environments

María Pilar Gema Rodríguez Ortega, Manuel Montejo Gámez, Juan Jesús López González

Chemical Physics Letters

ABSTRACT

We evaluated theoretically the binding ability of the *gem*-germanediol functionality, $Ge(OH)_2$, towards Zn^{2+} in environments resembling a simplified first coordination sphere of metalloproteases, both in isolated phase and water solution. For this task, we calculated (M06L/cc-pVDZ) the energy of the water displacement reaction: $[ZnR_3 - OH_2]^{2+} + L \rightarrow [ZnR_3 - L]^{2+} + H_2O$, where R is either an imidazole ring or an acetic acid molecule and L is the ligand used as metal binding group.

Noteworthy, the $Ge(OH)_2 - Zn^{2+}$ interactions energies are higher than those obtained, following the same methodology, for the *gem*-silanediol group, used as metal chelating group in recently developed protease's inhibitors.

Keywords: *Gem*-germanediol, zinc binding group (ZBG), active site model, binding energy, DFT.

III.4.c.1. INTRODUCTION

Germanium is a metalloid belonging to the carbon group chemically similar to its group neighbor silicon. As have been reported [258,30], a wide range of organogermanium compounds exhibit biological activity of different nature. Its properties, which are similar but not identical to silica properties, have appealed the attention of researchers and, hence, numerous drugs containing germanium have been developed in the last decades [30]. The spectrum of biological activity of Ge have turned out to be extremely expansive and, besides its well-known antitumor effect [31], it has shown also analgesic, anti-inflamatory, antioxidant, antiviral action, and hypotensive properties. [32] Additionally, organogermanium compounds exhibit low toxicity that is, generally, lower than its silicon analogues. [33]

Noticeably, during the past years, a number of silicon based peptidomimetics were synthesized and proved their efficiency as inhibitors of proteases such as angiontensin converting enzyme (ACE), thermolysin or the HIV protease [8,9]. In this kind of proteases, the inhibition process seems to occur via the chelation of the metallic center or the establishment of hydrogen bonds with the aspartic residues in the active center of the enzyme (in the case of HIV protease). In both cases, the suitability of silanediol based inhibitors is endorsed by the higher stability of the $Si(OH)_2$ group in contrast with carbondiols, among other characteristics (*e.g.* longer $Si-C$ and $Si-O$ bond lengths, better properties as hydrogen donor and acceptor). [4,5]

Despite the mentioned similarity between silicon and germanium and the fact that silicon-based peptidomimetic protease's inhibitors have been developed yielding positive results, to the best of our knowledge protease's inhibitor based on the $Ge(OH)_2$ functionality have never been reported before.

In this work, we make a theoretical attempt to estimate its potential utility as zinc binding group (ZBG) evaluating the strength of the interaction of some relatively simple models of *gem*-germanediols, i.e., N-{[dihydroxy (methyl) germyl]methyl}formamide (HDGF), 3-[dihydroxy (methyl) germyl]propanamide (HDGP), 3-[(2-carbamoylethyl) dihydroxygermyl] propanamide (HDGDP) (analogues to previously studied models of real *gem*-silanediol inhibitors [259]), and the Zn^{2+} cation in simplified biological environments, resembling the first coordination sphere of the above mentioned metalloproteases. [198,200,220,228,253] For comparative purposes, the calculated binding energy values have been reported

jointly to those obtained following the same strategy for *gem*-silanediols compounds as reported elsewhere. [259]

Evidently, the adequacy of a given functional group or chemical compound to be used as a drug depends on a number of factors that are not object of study in the present work. Nevertheless, and since the direct experimental determination of structural and thermodynamic parameters of substrate-metal interactions is not straightforward, in our opinion, the study of the binding affinity of certain metal binding groups (MBGs) for metallic centers using the methods of computational chemistry may help to a better understanding of the nature of the interaction between the potential ligand and the metal present in the active site of the enzyme, and, hence, may result a necessary first step in the design of new protease inhibitors.

Thus, the results reported in this work, concerning the theoretical evaluation of the binding ability of *gem*-germanediols compounds towards Zn^{2+}, may encourage the preparation, isolation and purification of this kind of species and the subsequent experimental assessment of their potential biological role.

III.4.c.2. THEORY

III.4.c.2.1. Computational Details

All molecular structures were fully optimized and characterized as real minima by harmonic vibrational frequency calculations using the DFT/ M06L local pure density functional [68], in conjunction with the cc-pVDZ Dunning correlation-consistent basis set. [113] This functional has been reported to have the best overall performance for thermochemistry and non-covalent interactions. [156,157,234-236] All DFT calculations were performed using the Gaussian 09 [155] suite of programs. Geometry optimization criteria used were those corresponding to the Gaussian09 opt=tight option. Natural Bond Orbital (NBO) [119] calculations were accomplished using the program NBO v3.1 [237] as implemented in Gaussian09.

Solvent calculations (in water solution) were carried out according to the polarizable continuum model (PCM) [116], as implemented in Gaussian 09.

Moreover, it is well-known that semilocal and local functionals cannot hope to capture the asymptotic $1/R^6$ behaviour needed to give an accurate picture of the long

range dispersion forces. [260] Thus, in order to account for this effect, DFT-D3 program [158] has been used to correct the calculated energies of the systems studied.

III.4.c.3. RESULTS AND DISCUSSION

III.4.c.3.1. Theoretical structure of the Zn^{2+} complexes

Typically, the first coordination sphere of metalloproteases is constituted by a metal center (commonly a Zn^{2+}), three amino acidic residues (histidine, glutamate and cysteine, most frequently) and an exchangeable water molecule. [198,200,254] The Zn^{2+} complexes designed allowed an acceptable reproduction of steric hindrance and electronic effects around the metal center at reasonable computational cost. We have used two models consisting of a Zn^{2+} cation surrounded by four molecular units: (i) $[Zn(Imdz)_3 - OH_2]^{2+}$ (where $Imdz$ stands for imidazole rings) and (ii) $[Zn(Imdz)_2COOH - OH_2]^{2+}$ (where the carboxylic residue is mimicked by an acetic acid molecule). The latter was obtained after fully optimization (M06L/cc-pVDZ) of the crystal structure of native thermolysin (PDB ID: 2TLI; resolution of 1.95Å). Equilibrium optimized structures and the main geometrical parameters (M06L/ cc-pVDZ) of the two complexes are displayed in Figure III.4.c.1. As shown, both have a distorted tetrahedral arrangement of ligands. $Zn - OH_2$ bond distance and $Zn - N(Imdz)$ bond lengths are ~~is~~ longer in the $[Zn(Imdz)_3 - OH_2]^{2+}$ model than in $[Zn(Imdz)_2COOH - OH_2]^{2+}$, whereas the $Zn - OH_2$ bond length is shorter for the latter.

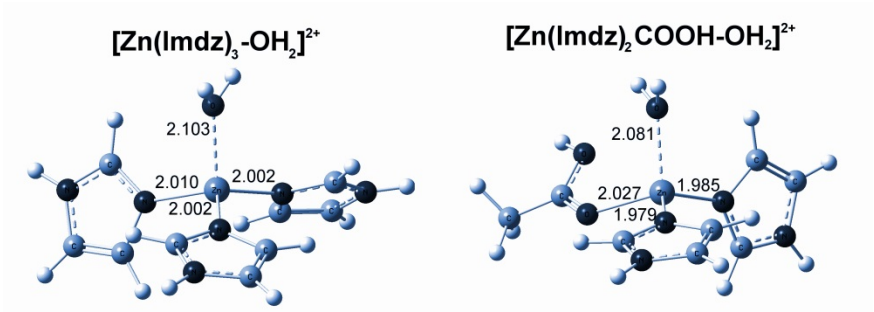


Figure III.4.c.1. Equilibrium structure (bond length in Å) of $[Zn(Imdz)_3 - OH_2]^{2+}$ and $[Zn(Imdz)_2COOH - OH_2]^{2+}$ active site models.

III.4.c.3.2. Interaction of the $[Zn(Imdz)_2R-OH_2]^{2+}$ $(R = Imdz, COOH)$ complexes with the gem-germanediol functionality.

The $Ge(OH)_2 - Zn^{2+}$ interaction have been assessed using three different *gem*-germanediol compounds. As shown in Figure III.4.c.2, these MBGs have been designed resembling previously studied silanediol compounds [259], which were also a partial reproduction of the structure of the already known silanediols tested as protease's inhibitors [7,27-29].

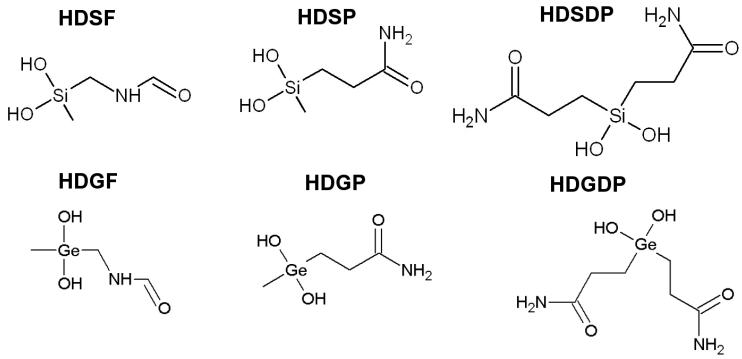


Figure III.4.c.2. Structure of the gem-germanediols and gem-silanediols used as MBGs for Zn^{2+}.

The main geometrical parameters in the molecular structures of the *gem*-germanediols studied, namely (N-{[dihydroxy (methyl) germyl]methyl}formamide (HDGF), 3-[dihydroxy (methyl) germyl]propanamide (HDGP), 3-[(2-carbamoylethyl) dihydroxygermyl]propanamide (HDGDP)), at the M06L/cc-pVDZ level of theory are reported in Table III.4.c.1 and compared with the values obtained for the corresponding *gem*-silanediol analogues [9]. As shown, both $X-O$ and $X-C$ bond distances (where X stands for both Si and Ge) are longer in the Ge derivatives.

As concerns the geometry of the interaction between the metallic center and the MBGs, and as previously reported for the *gem*-silanediols [259], the $Ge(OH)_2$ group is interacting in *pseudo*-bidentate way with the zinc dication, i.e., one of the $Zn-O$ distances is slightly shorter than the other (Figure III.4.c.3).

Remarkably, as also shown in Table III.4.c.1, the $Zn-O$ distances are generally shorter in the case of the germanium compounds, which may suggest that the interaction of the germanediol with the metal center is stronger than the interaction with the $Si(OH)_2$ functionality. Moreover, and as was also reported for the mentioned silanediols [259], the difference between the values of the two $Zn-O$ bond distances

within a given complex get smaller in the order HDXF, HDXP and HDXDP (with X=S(Si), G(Ge)). In other words, the bidentate character is more noticeable for the ligands with longer alkyl side chains.

Table III.4.c.1. Main geometrical parameters calculated at the M06L/ cc-pVDZ level of theory for the free ligands and the complexes $[Zn(Imdz)_2R-L]^{2+}$ ($R = Imdz$, $COOH$ and $L = OH_2$, HDXF, HDXP, HDXDP with X = S(Si), G(Ge)). Bond distances in Å.

Bond length (Å)	*Free ligands*		
	Gem-silanediols[a]		
	HDSF	HDSP	HDSDP
Si-O(2)	1.684	1.703	1.708
Si-O(3)	1.694	1.685	1.680
Si-CH_2-	1.882	1.872	1.888
Si-CH_3	1.856	1.859	1.864
	Gem-germanediols		
	HDGF	HDGP	HDGDP
Ge-O(2)	1.809	1.828	1.834
Ge-O(3)	1.814	1.804	1.800
Ge-CH_2-	1.971	1.957	1.963
Ge-CH_3	1.930	1.933	1.941
Complex[b]	$[Zn(Imdz)_3-OH_2]^{2+}$		
	Gem-silanediols[a]		
	HDSF	HDSP	HDSDP
Zn-O_1	2.038	2.091	2.085
Zn-O_2	2.357	2.207	2.193
	Gem-germanediols		
	HDGF	HDGP	HDGDP
Zn-O_1	2.035	2.073	2.112
Zn-O_2	2.304	2.189	2.126
Complex	$[Zn(Imdz)_2COOH-OH_2]^{2+}$		
	Gem-silanediols[a]		
	HDSF	HDSP	HDSDP
Zn-O_1	2.088	2.073	2.074
Zn-O_2	2.123	2.114	2.106
	Gem-germanediols		
	HDGF	HDGP	HDGDP
Zn-O_1	2.038	2.056	2.063
Zn-O_2	2.122	2.108	2.088

[a]Results taken from ref. [259] [b] Subscripts 1 and 2 stand for the shortest and the longest Zn-O bond distances respectively.

III.4.c.3.3. Evaluation of the binding ability of the ligands into study towards Zn^{2+}

Binding energies from the water displacement reaction in gas phase and in water solution.

Formation of the complexes between the active sites models and the ligands used as MBGs can be described by the water displacement reaction:

$$[Zn(Imdz)_2R-OH_2]^{2+}(g)+L(g)\rightarrow[Zn(Imdz)_2R-L]^{2+}(g)+H_2O(g)$$

$$[Zn(Imdz)_2R - OH_2]^{2+}(aq) + L(aq) \rightarrow [Zn(Imdz)_2R - L]^{2+}(aq) + H_2O(aq)$$

where, as above stated, $[Zn(Imdz)_2R - OH_2]^{2+}$ is the complex modeled to mimic the first coordination sphere of common metalloproteases. Here, R can be another imidazole ring or an acetic acid molecule, L represents the ligand used as metal binding group for the active site model and $[Zn(Imdz)_2R - L]^{2+}$ represent the reaction product, i.e. the final complex.

To evaluate the binding ability of the group of ligands, the value of their respective binding energies (BE) and binding free energies (BFE) were calculated by means of the equations:

$$\textbf{BE}: \Delta E^{298} = \left(E^{298}_{[Zn(Imdz)_2R-L]^{2+}} + E^{298}_{H_2O}\right) - (E^{298}_{[Zn(Imdz)_2R-OH_2]^{2+}} + E^{298}_{L})$$

$$\textbf{BFE}: \Delta G^{298} = \left(G^{298}_{[Zn(Imdz)_2R-L]^{2+}} + G^{298}_{H_2O}\right) - (G^{298}_{[Zn(Imdz)_2R-OH_2]^{2+}} + G^{298}_{L})$$

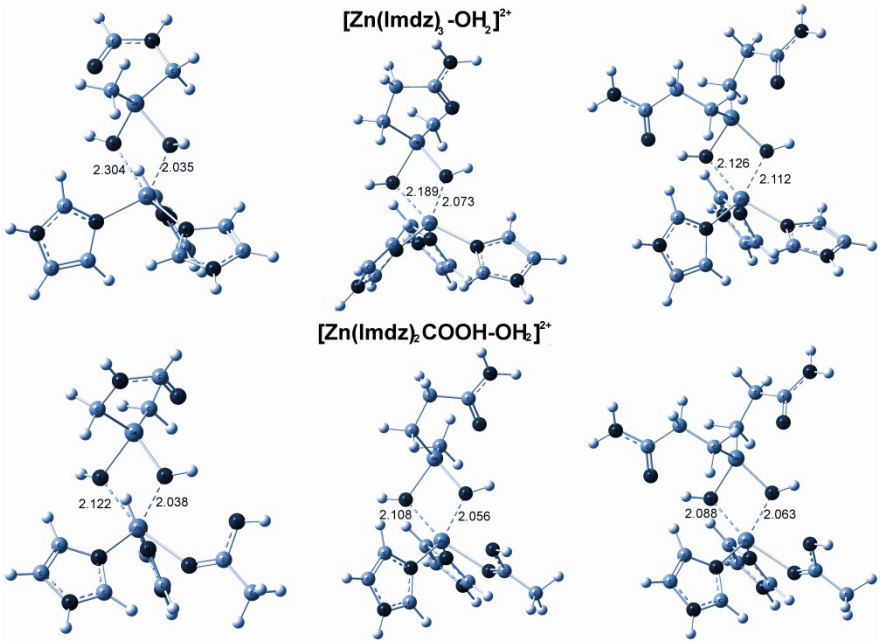


Figure III.4.c.3. Equilibrium structures (bond lengths in Å) of the product of the water displacement reaction for HDGF, HDGP and HDGDP.

Table III.4.c.2 summarizes the binding energies and binding free energies calculated at the M06L/ cc-pVDZ level.

The effect on the binding energies of the solvent (aqueous media) has also been considered under the PCM model. It is worth to mention that the values (both in gas-phase and in water solution) have been corrected in order to take into account long range

dispersion effect by the implementation of the DFT-D3 software by Grimme *et al.* [158] This correction produce an increase in the calculated energies of approximately 12.5 kJ/ mol in all cases. All the binding energy values (corrected and non-corrected) are shown in Table III.4.c.2.

Table III.4.c.2. Binding energies (BE) and binding free energies (BFE) in kJ/mol calculated at the M06L/ cc-pVDZ level of theory for the complexes $[Zn(Imdz)_2R-L]^{2+}$ ($R = Imdz, COOH$ and L = HDXF, HDXP, HDXDP with X = S(Si), G(Ge)).

		[Zn(Imdz)$_3$-OH$_2$]$^{2+}$			*[Zn(Imdz)$_2$COOH-OH$_2$]$^{2+}$*		
		***Gem*-silanediols[a,b]**					
		HDSF	**HDSP**	**HDSDP**	**HDSF**	**HDSP**	**HDSDP**
Gas-phase	**BE**	147.14	163.61	229.98	150.69	157.46	238.76
	BFE	123.98	140.95	205.82	127.74	134.81	214.60
	BE^{DC}	158.42	175.77	245.24	161.47	168.96	253.64
	BFE^{DC}	135.22	153.11	221.08	138.57	146.30	229.48
PCM	**BFE**	46.98	49.03	56.85	48.57	38.16	102.03
	BFE^{DC}	58.39	61.32	79.04	59.57	51.41	117.08
		***Gem*-germanediols[b]**					
		HDGF	**HDGP**	**HDGDP**	**HDGF**	**HDGP**	**HDGDP**
Gas-phase	**BE**	165.99	185.01	249.46	177.44	183.54	259.75
	BFE	140.28	169.25	223.30	154.99	163.69	233.49
	BE^{DC}	177.27	197.13	264.59	188.10	195.04	274.42
	BFE^{DC}	151.57	181.37	238.43	165.65	175.18	248.12
PCM	**BE**	66.42	66.42	92.13	79.55	69.18	118.38
	BFE	38.50	51.37	66.42	47.28	45.19	88.49
	BE^{DC}	77.87	79.00	107.30	90.50	80.97	133.17
	BFE^{DC}	49.95	63.95	81.55	58.27	56.93	103.29

[a]Results partially published in ref. [259]. [b]Superscript DC denote that the value have been corrected considering long-range dispersion effects using DFT-D3 program [158]

Binding energies and binding free energies calculated for the *gem*-germanediols set of compounds are on average 23 kJ/ mol higher than the corresponding values for the silanediols compounds. Calculations in water solutions yield, as expected, lower binding energies (about 125 kJ/ mol lower on average), but the difference between the calculated values for the *gem*-silanediols and the *gem*-germanediols, and the trend observed within a given set of compounds (i.e. higher binding abilities are calculated as the size of the system increase), remain almost unaffected by the solvation model.

It has been shown that ligand-metal ion interaction in the active site can significantly influence overall binding affinity of an inhibitor in metal ion-containing active sites of enzymes. [228,208,251,252] In our case, we found that the interaction of the Zn^{2+} with the $Ge(OH)_2$ group is stronger than with the $Si(OH)_2$ group, in terms of the binding energies calculated for both in different environments.

III.4.c.3.4. NBO population analyses

NBO population analyses were performed in order to take into account the value of NBO charge transfer orbital interaction energies ($E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$) involving the $Zn-O$ bonds in each complex as a measure of the strength of this interaction. Higher values for the summation of all the $E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$ values are supposed to be correlated with higher binding energy values.

Table III.4.c.3. NBO data calculated at the M06L/ cc.pVDZ level for the free *gem*-diols and the complexes complexes $[Zn(Imdz)_2R\text{-}L]^{2+}$ (R = Imdz, COOH and L = HDXF, HDXP, HDXDP with X = S(Si), G(Ge)).

	Free Ligands		
	Gem-silanediols[a]		
	HDSF free	**HDSP free**	**HDSDP free**
QO	-1.092	-1.103	-1.108
QO	-1.092	-1.097	-1.098
QSi	2.136	2.151	2.178
	Gem-germanediols		
	HDGF free	**HDGP free**	**HDGDP free**
QO	-1.056	-1.074	-1.055
QO	-1.061	-1.050	-1.078
QGe	2.032	2.045	2.060
Complex	$[Zn(Imdz)_3-OH_2]^{2+}$		
	Gem-silanediols[a]		
	HDSF	**HDSP**	**HDSDP**
QZn	1.231	1.223	1.228
QO	-1.098	-1.089	-1.139
QO	-1.091	-1.097	-1.085
QSi	2.142	2.166	2.188
$\Sigma E^{(2)}$ kJ/mol	407.97	442.70	506.78
	Gem-germanediols		
	HDGF	**HDGP**	**HDGDP**
QZn	1.222	1.213	1.215
QO	-1.083	-1.075	-1.069
QO	-1.072	-1.077	-1.108
QGe	2.057	2.078	2.092
$\Sigma E^{(2)}$ kJ/mol	469.83	508.20	509.54
Complex	$[Zn(Imdz)_2COOH-OH_2]^{2+}$		
	Gem-silanediols[a]		
	HDSF	**HDSP**	**HDSDP**
QZn	1.229	1.229	1.228
QO	-1.087	-1.089	-1.147
QO	-1.106	-1.113	-1.088
QSi	2.147	2.177	2.192
$\Sigma E^{(2)}$ kJ/mol	666.92	676.74	692.12
	Gem-germanediols		
	HDGF	**HDGP**	**HDGDP**
QZn	1.221	1.222	1.220
QO	-1.080	-1.076	-1.074
QO	-1.095	-1.101	-1.117
QGe	2.065	2.091	2.095
$\Sigma E^{(2)}$ kJ/mol	704.37	692.67	723.35

[a]Results taken from ref. [259].

Regarding the free ligands, the NBO charges on both oxygen atoms are higher for the silanediols compounds and the positive charge on silicon are higher than the calculated on germanium in the *gem*-germanediols. The negative charges on the oxygen atoms of both *gem*-diols are higher for the systems with longer side chains (i.e. the negative charge on the oxygen atoms increase in the order HDXF, HDXP and HDXDP with X = S(Si), G(Ge)). The same goes to the positive charge on the silicon and germanium atoms, respectively.

Upon coordination, the negative charge on the oxygen atoms and the positive charge on Si and Ge increase; this indicates that the corresponding $Si-O$ and $Ge-O$ bonds are polarized as a consequence of the $Zn-O$ dative bonds formation. As mentioned above, in the NBO scheme, the value of $\sum E_{\sigma\sigma^*}^{(2)}$ is associated with the charge transfer (or electron delocalization), which occurs from the MBG to the Zn^{2+} and, hence, can be directly related with the strength of the Zn^{2+}-MBG interaction. This parameter is much higher for those systems where the Zn^{2+}-MBG interaction is stronger. As shown in Table III.4.C.3, on average, the $\sum E_{\sigma\sigma^*}^{(2)}$ values for the *gem*-germanediols compounds are 33 kJ/ mol higher than those calculated for the corresponding silicon derivatives. This is in accordance with their respective theoretical binding and binding free energies and with the $Zn-O$ bond lengths calculated.

III.4.c.4. CONCLUSIONS

The utility as zinc binding group (ZBG) of the $Ge(OH)_2$ functionality has been evaluated through the calculation of the strength of the $Ge(OH)2-Zn^{2+}$ interaction. For this purpose $Zn\ (II)$ complexes {$[Zn(Imdz)_3-L]^{2+}$ and $[Zn(Imdz)_2COOH-L]^{2+}$, where L represents ligand which can be either a water molecule or the ZBG} have been optimized at the DFT/ M06L/ cc-pVDZ level. Their binding abilities (BE and BFE) have been calculated theoretically by means of the energy of the water displacement reaction $[Zn(Imdz)_2R-OH_2]^{2+}+L\rightarrow[Zn(Imdz)_2R-L]^{2+}+H_2O$ for the mentioned systems.

The binding ability of *gem*-germanediol compounds has been compared with the results previously obtained for *gem*-silanediols compounds. *Gem*-germanediols compounds yield higher binding energies. Their better performance as ZBG could be related with the higher electron delocalization (or charge transfer) taking place in the

germanediols complexes, as shown by the values of the charge transfer orbital interaction energies reported by NBO analyses.

It must be pointed out that in addition to a strong Zn^{2+}-MBG interaction, a well-balanced profile of other physicochemical properties (e.g. structural parameters of the inhibitor, steric effects, lipophilicity, toxicity etc.) will largely influence the drug's pharmacokinetics and, hence, are required for achieving inhibition successfully. The study of these other factors is out of the target of this piece of work but, in our opinion, these preliminary results may encourage the preparation and experimental checking of the properties as metal binder of the $Ge(OH)_2$ functionality in biological environments, which may open new possibilities for the development of metalloprotease's inhibitors.

CAPÍTULO IV

CONCLUSIONES

IV. CONCLUSIONES GENERALES

IV.1. Estructura molecular y espectro vibracional de alquilsilanodioles sencillos $RR'Si(OH)_2$ $(R, R' = CH_3, CH_2CH_3)$

1. Se ha realizado un análisis conformacional para tres alquilsilanodioles sencillos (a saber, dimetilsilanodiol (DMSD), etilmetilsilanodiol (EMSD) y dietilsilanodiol (DESD) haciendo uso de métodos *ab initio* y DFT. Para las tres moléculas estudiadas, se encontró que la conformación *gauche-trans* de los grupos hidroxilo (que difiere de la orientación *gauche-gauche* clásicamente asumida como la única posible en la funcionalidad $Si(OH)_2$) era mínimo local en las correspondientes superficies de energía potencial de las tres moléculas estudiadas. Otras conformaciones moleculares se derivan de las posiciones adoptadas por las cadenas alquílicas en estos sistemas (*anti,* 180º, *gauche+,* 60º, y *gauche-*, -60º). Así, se aislaron dos, cinco y diez conformaciones moleculares distintas de las correspondientes PES de DMSD, EMSD y DESD, respectivamente.

2. Los órdenes de estabilidad obtenidos teniendo en cuenta los valores de las energías relativas calculadas en fase gas, fueron explicados teniendo en cuenta la estabilización derivada del efecto anomérico (o hiperconjugativo) en estos sistemas haciendo uso del análisis de poblaciones NBO. Considerando los valores de la energía de transferencia de carga NBO ($E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$), aquellos sistemas cuyos hidroxilo están orientados en conformación *gauche-gauche* son más estables, puesto que los efectos hiperconjugativos están favorecidos en esta geometría. Así, el orden de estabilidad obtenido considerando los valores de $\sum E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$ coincide con aquel considerando los valores de energía relativa (E_0) calculados en fase gas.

3. Las especies fueron sintetizadas y sus espectros IR y Raman fueron registrados y completamente asignados con la ayuda de los espectros vibracionales calculados teóricamente, proporcionando evidencia experimental (principalmente en la región de bajos números de onda) de la mezcla conformacional en las muestras de las citadas especies.

4. De la comparación de los perfiles IR experimentales registrados para los tres alquilsilanodioles, se deduce que los números de onda correspondientes a la tensión $Si-O$ se ven afectados por la sustitución alquílica en el átomo de silicio central. Este

modo normal de vibración se desplaza hacia menores valores de número de onda conforme aumenta el tamaño de la cadena alquílica.

5. El espectro IR de los tres alquilsilanodioles estudiados en la región comprendida entre 1200 y 800 cm^{-1}, se caracteriza por la presencia de bandas vibracionales que sólo pueden ser atribuidas a la presencia de oligómeros de moderado tamaño enlazados por enlace hidrógeno. Esto se puso de manifiesto mediante la reproducción del perfil IR registrado de DMSD en disolución de DMSO por los espectros IR teóricos calculados (modelo PCM, disolvente DMSO) por dímeros de la especie.

IV.2. Estudio teórico de la estructura molecular y electrónica de compuestos modelo de gem-silanodioles peptidomiméticos de moderado tamaño

1. La superficie de energía potencial de tres compuestos modelo de *gem*-silanodioles peptidomiméticos ha sido estudiada a nivel B3LYP/ 6-31+G*, revelando la existencia de varias conformaciones posibles para los sistemas (seis para DHSF, siete para DHSP y catorce para DHSDP). La mayoría de las estructuras aisladas de las correspondientes PES presentan enlaces de hidrógeno intramoleculares entre los grupos hidroxilo de la funcionalidad $Si(OH)_2$ y el grupo aminocarbonil presente en las cadenas laterales, resultando en estructuras *quasi*-cíclicas. En algunos casos, más de un enlace de hidrógeno intramolecular es posible. En este hecho puede radicar la mayor estabilidad de este tipo de compuestos en comparación con alquilsilanodioles, que condensan fácilmente, perdiendo moléculas de agua, para originar siloxanos.

2. Se han empleado las teorías AIM y NBO, y la ecuación empírica de Rozenberg para caracterizar y evaluar la fortaleza de los enlaces de hidrógeno itramoleculares inviduales en los citados sistemas. Existe un alto grado de correlación entre los valores calculados de la *Laplaciana*, $\nabla^2\rho(r)$, en cada punto crítico de enlace, la energía de transferencia de carga NBO ($E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$) y la entalpía calculada mediante la ecuación de Rozenberg para 23 de los confórmeros de los tres sistemas estudiados que presentan enlace de hidrógeno intramolecular.

3. Con el fin de justificar el orden de estabilidad en el conjunto de confórmeros de los tres sistemas, se han analizado conjuntamente la fortaleza de los enlaces de hidrógeno y la estabilización derivada de efectos hiperconjugativos (efecto anomérico de anillo y generalizado). Para DHSF, las conformaciones más estables son aquellas cuyos enlaces de hidrógeno intramoleculares son más fuertes y para las cuales los valores de

$\sum RAE$ y $\sum GAE$ son mayores. Por el contrario, para los sistemas con cadenas alquílicas más largas (DHSP y DHSDP) este paralelismo no se observa debido, en parte, a la aparición de otras interacciones desestabilizantes (como efectos estereoelectrónicos) conforme las cadenas laterales se pliegan para establecer los enlaces de hidrógeno.

4. Se han llevado a cabo cálculos en disolución acuosa bajo la aproximación PCM, para evaluar el efecto del medio en la estructura y estabilidad de los sistemas estudiados. Para DHSF, el orden de estabilidad en disolución acuosa es totalmente opuesto al obtenido en fase gas al mismo nivel de teoría. Aquellas conformaciones moleculares que presentan el sustituyente anomérico en posición *ecuatorial* con respecto al *pseudo*-ciclo formado por enlace de hidrógeno intramolecular, son más estables en disolución acuosa. Esta observación está de acuerdo con la explicación electrostática del efecto anomérico de anillo. Para DHSP y DHSDP la inversión en el orden de estabilidad no es tan simétrica como para DHSF, pero aquellas estructuras moleculares con mayor número de sustituyentes *ecuatoriales* con respecto al plano del anillo son más estabilizadas, según los valores de energía de solvatación $\Delta {E_0}^{sol}$ calculados, que las estructuras con dichos sustituyentes en posición *axial*.

IV.3. Síntesis y caracterización experimental de derivados difenílicos precursores de metilsilanodioles sencillos

1. Se ha diseñado una nueva ruta sintética encaminada a la obtención de derivados de metilsilanodiol con un grupo aminocarbonil en posición β y γ respecto al átomo de silicio. Cinco intermedios difenílicos, a saber, clorometil (metil) difenilsilano, 2-{[metil (difenil) silil] metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, *N*-[(metil (difenil) silanil)-metil]-benzamida, *N*-[(metil (difenil) silil)-metil]-acetamida y *N*-[(metil (difenil) silil)-metil]-formamida, han sido sintetizados, aislados y purificados, lo que ha permitido llevar a cabo, por primera vez, su caracterización estructural.

2. Se ha llevado a cabo un análisis conformacional a nivel B3LYP/6-311++G** para los cinco sistemas estudiados, encontrándose hasta tres conformaciones moleculares distintas para cada sistema que difieren en la orientación de la cadena alquílica, que puede adoptar conformación *gauche* (*g*+ y *g*-) o *anti* con respecto del enlace $Si - CH_3$ en el caso de los compuestos clorometil (metil) difenilsilano, *N*-[(metil (difenil) silanil)-metil]-benzamida, *N*-[(metil (difenil) silil)-metil]-acetamida y *N*-[(metil (difenil) silil)-metil]-formamida.

3. Para el compuesto 2-{[metil (difenil) silil] metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sólido) se llevó a cabo el estudio experimental de su estructura molecular mediante difracción de rayos X de monocristal. Ambos confórmeros, *gauche+* y *gauche-,* estaban presentes en la estructura cristalina de la muestra, cuyo empaquetamiento cristalino está dominado por interacciones de tipo $\pi - \pi$ *stacking* (*edge-to-face* y *offset*). La conformación eclipsada (mínimo global para los cálculos en fase gas) no se detectó en el cristal.

4. Se han registrado los espectros IR y Raman de los cinco intermedios estudiados, los cuales han sido completamente asignados con el soporte teórico de los cálculos realizados a nivel DFT. Algunas de las bandas experimentales en los espectros vibracionales de las especies estudiadas sólo pudieron ser asignadas teniendo en cuenta la presencia de varios confórmeros en las muestras.

IV.4. Estudio teórico de los modelos de interacción y energías de enlace de la funcionalidad $X(OH)_2$ (donde X es Si y Ge) con modelos de sitio activo conteniendo cationes metálicos $Fe(II)$, Ni (II) y Zn (II)

1. Se ha estudiado el poder quelante del grupo $X(OH)_2$ $(X = Si, Ge)$ por distintos cationes metálicos $(Fe(II),\ Ni(II), Zn(II))$ en entornos que reproducen simplificadamente la primera esfera de coordinación de estos cationes en metalo-proteasas. Para este fin se analizó el valor de la energía puesta en juego en la reacción de sustitución de la molécula de agua por el ligando (MBG) que tiene lugar durante la proteólisis, tanto en fase gas como en disolución acuosa.

2. Se concluye que un método adecuado para el estudio de estos sistemas es el que involucra al funcional M06L y la base cc-pVDZ, con un balance adecuado entre el coste computacional y la calidad de los resultados (si se emplea como referencia el método *ab initio* MP2). La inclusión de los efectos de dispersión mediante la metodología de Grimme *et al.* produce un ligero incremento en los valores de BE y BFE, en cualquier caso menor, que el que provoca dicha corrección sobre los resultados obtenidos con el funcional B3LYP.

3. Los modelos de sito activo diseñados usando anillos de imidazol suponen una mejor aproximación a la primera esfera de coordinación de metaloproteasas tipo ACE que los modelos diseñados con moléculas de amoniaco, puesto que reproducen en mayor extensión los impedimentos estéricos así como los efectos electrónicos en el sitio activo

de las citadas proteasas. De hecho, las energías (ΔH_0) corregidas en el punto cero de los modelos conteniendo anillos de imidazol son más bajas que los modelos construidos con moléculas de amoniaco. Para emular el residuo de glutámico presente en metaloproteasas tipo TLN, es más adecuado el empleo de moléculas de ácido acético en lugar de formaldehído o acetona. Los modelos conteniendo moléculas de ácido acético describen mejor los efectos estereoelectrónicos alrededor del centro metálico. Además, las energías de enlace calculadas con este modelo son comparables con las calculadas para el modelo tipo ACE con tres anillos de imidazol (que se presupone como un modelo simple aceptable para este propósito).

4. Son posibles diferentes modos de interacción entre los ligandos usados como grupos quelantes y los cationes divalentes: enlazamiento monodentado, enlazamiento *pseudo*-bidentado y enlazamiento *pseudo*-tridentado (este último sólo en los ligandos $X(OH)_2$ con un grupo aminocarbonil en β respecto al átomo de silicio). Para los compuestos modelo de *gem*-silanodioles peptidomiméticos, la interacción de tipo *pseudo*-bidentada rindió los mayores valores de energía de enlace (BE) y energía libre de enlace (BFE). Esta observación estaba de acuerdo con el análisis estructural experimental llevado a cabo para un inhibidor silanodiólico en interacción con TLN [12]. Por otro lado, las energías de enlace y las energías libres de enlace calculadas para el conjunto de ligandos basados en la funcionalidad $Si(OH)_2$ siguen el orden DHSDP>DHSP>DHSF. Estos resultados se reprodujeron por los cálculos realizados en disolución acuosa (aproximación PCM) que rindieron, en promedio, energías de enlace 20 kcal/mol más bajas aproximadamente que los valores obtenidos en fase gas.

5. La tendencia en las energías de enlace calculadas para DMSD en interacción con el conjunto de modelos de sitios activo diseñados indica que el valor de BE no puede emplearse como indicador de especificidad de la funcionalidad $Si(OH)_2$ por modelos de sitios activos conteniendo cationes $Zn\ (II)$.

6. Se llevó a cabo un análisis combinado NBO-AIM-energías de enlace para los complejos con enlazamiento *pseudo*-bidentado y *pseudo*-tridentado de las especies DHSF, DHSP y DHSDP, lo cual ayudó a justificar las energías de enlace calculadas para los mismos. Así, la mayor deslocalización electrónica en el grupo $Si(OH)_2$ para la especie DHSDP podría estar relacionada con el establecimiento más efectivo del enlace covalente dativo en esta especie, lo cual repercute en su mejor (o más fuerte) interacción (mayores valores de BE y BFE) con el centro metálico.

7. En lo que se refiere al grupo $Ge(OH)_2$, se calcularon mayores valores de energías de enlace para las especies basadas en esta funcionalidad que para sus análogos *gem*-silanodiólicos. Las mejores propiedades como ZBG de estos compuestos germanodiólicos pueden relacionarse con la mayor deslocalización electrónica (o transferencia de carga) por parte de estos compuestos a los cationes metálicos en los complejos, como muestran los valores de energía de transferencia de carga reportados por los análisis NBO. Este resultado puede poner de manifiesto la utilidad de este tipo de compuestos como grupos quelantes de $Zn\ (II)$.

CAPÍTULO V

ENGLISH SUMMARY

V.1. INTRODUCTION

Silanols, with general formula $R_nSi(OH)_{4-n}$, are known intermediates in the so-called sol-gel processes leading to obtain, at industrial level, different oxidic materials (SiO_2 based compounds) with tailored properties, such as ceramics, fibers, films, etc. Specifically, the condensation reaction of di-alkyl and di-aryl-silanediols, $R_2Si(OH)_2$, generates polisiloxanes (silicones).[1]

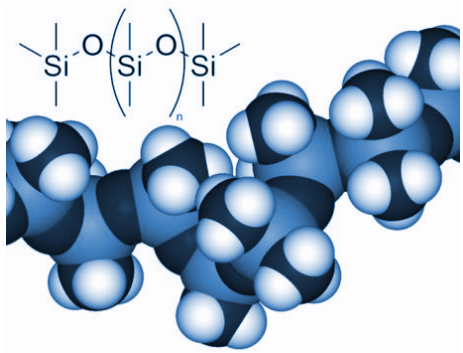


Figure I.I.1. Schematic representation of polydimethylisiloxane (methylsilicone) chain.

The sol-gel processes are initiated with the hydrolysis of metallic alkoxides or halides generating intermediate species with OH groups, which, in a second stage, condensate yielding tridimensional networks and, finally, hydrated oxides. The reaction involved in the sol-gel processes can be schematized as follows:

$$R_{4-n}Si(OR')_n \rightarrow R_{4-n}Si(OR')_{n-m}(OH)_m \rightarrow R_{4-n}Si(OR')_{n-m}[OSiR_{4-n}(OR')_{n-m}]_m$$

As shown, the first stage of the process consists in the hydrolysis of the silicon alkoxides. Silanols are generated as reaction intermediates, which condensate during the second stage of the reaction to form oxidic networks or siloxanes.

The properties of the final materials obtained in this process are extensively influenced by the mechanism and kinetics of the reactions involved, and hence the monitoring of the sol-gel process is an important issue of study.

The IR and Raman spectroscopies are, along with NMR, broadly used in the monitoring of the sol-gel processes. The bands associated with the $Si-OH$ group, appearing in the first stage of the reaction, reveal the formation of the silanediol intermediates, and their subsequent disappearing indicates that the condensation reaction

occurs. The scrutiny of the appearing and disappearing of these bands in the vibrational spectra is used for controlling the advance of the reaction. Thus, the study of the vibrational spectra of these reaction intermediates is a first necessary step for their use in this task.

In addition to their industrial importance, silanediols have also been found to be biologically relevant. During the last decades several silanediol-based compounds have been subject of study in biomedical and biotechnological research spreading their applications in particular as peptidomimetics (silicon bioisosteres).[2]

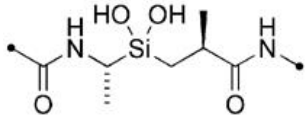


Figure I.I.2. General scheme of a silanediol-based peptidomimetic compound (taken from ref.4 and partially modified).

This discipline (peptidomimetic) is based on the design and obtaining of new chemical species, with similar secondary structure to their corresponding peptidic counterparts being, therefore, able to replace them in their interactions with specific molecular targets and enzymes.[3]

The synthesis of such silanediol based peptidomimetics, and the subsequent study of their biological properties as inhibitors of metallo- and aspartic-proteases, have been the subject of recent studies. [4,5-12,29] In general, these are modifications of already known carbon compounds which have demonstrated efficiency as inhibitors of metallo and aspartic proteases.

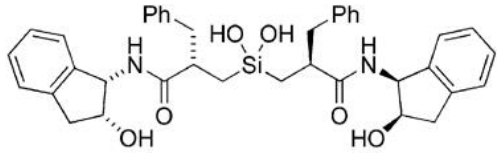


Figure I.I.3. Molecular structure of a silanediol based HIV protease inhibitor (taken from ref. 4 and partially modified).

Proteases are the family of enzymes which catalyze the hydrolytic breaking of peptides. More than 500 types of proteases are known, being one of the widest families of enzymes codified by the human genome. The reaction that they catalyze (proteolysis) is of great importance in many physiological and pathological processes such as cell proliferation, tissue repair, control of blood pressure and infection, among others. Their

significant biological roles turn them into important target of the pharmaceutical and biomedical research. [3,13-15]

This sort of enzymes can be classified in two groups as concerns their reaction mechanism:

Those in which a water molecule initiates the process, acting as nucleophilic group:

Metallo-proteases (whose active site consists of a zinc dication)

Aspartic-proteases (whose active site consists of two aspartic residues)

Those in which an amino acid residue adjacent to the active site of the enzyme acts as nucleophilic group:

Serine/ Threonine-proteases

Cysteine-proteases

Among these, two examples of metallo-proteases for which silanediol based inhibitors have been developed are: the ACE enzyme (Angiontensin-I converting enzyme), that is a major drug target for cardiovascular diseases due to its main role in blood pressure regulation by catalyzing the proteolysis of angiotensin I to angiotensin II (vasopressor), and thermolysine (TLN) which has been found to be a useful catalyst in protein engineering. Likewise, the HIV protease (aspartic-protease) plays a key role starting the infection process.

As concerns the reaction mechanism (which still remains unclear), the proteolysis seems to be initiated when the peptide is bound to the active site. In this process, a tetrahedral reaction intermediate is formed as a result of the nucleophilic attack of a coordinated water molecule. The tetrahedral intermediate is stabilized by hydrogen bonding to aspartic residues (in aspartic-proteases) or by chelating to the metal center (in metallo-proteases).

The interest of the use of silanediols as protease's inhibitors lay in some inherent characteristics of the silanediol group.



Figure I.I.4. Formation of the tetrahedral intermediate during the proteolysis reaction (taken from ref. 4 and partially modified).

The $Si(OH)_2$ group shows a higher tendency to retain their tetrahedral geometry (which is similar to that of the reaction intermediates of the proteolysis reaction, see Figure I.I.4) than the $C(OH)_2$ group that readily undergo dehydration.

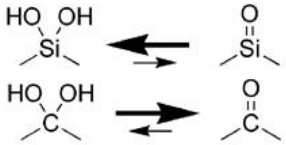


Figure I.I.5. Keto-enolic equilibria in silanediols and carbondiols (taken from ref. 4 and partially modified).

This structural similarity with the intermediates of the proteolysis reaction is also enhanced by the fact that the SiO and SiC bond lengths are approximately 20% longer than the CC and CO bonds in carbondiols. Thus, the size and shape of a given molecule and its corresponding silicon bioisoster will be different so that the substitution of a carbon atom by a silicon center will improve the way in which this species interacts with specific molecular targets and, therefore, will increase the selectivity and the velocity of the biological process. Besides, the $-SiOH$ group is better hydrogen donor and acceptor than the $-COH$ group which could be an advantage when the interaction is established in this way. Furthermore, silicon containing compounds are generally more lipophilic than carbon compounds which make them more capable to penetrate the tissues. [3,4,16,17]

Like any other drug-receptor interaction, the inhibitory activity requires a preliminary recognition step between the inhibitor and the enzyme active site thus the molecular and electronic structure of the former will be crucial in the process.

However, and although nowadays numerous silanediols are known and have been characterized [18,21,29], the number of works focused on the study of the vibrational and electronic properties of these species is very scarce. In this sense, their propensity toward self-condensation (which is greater in alkylsilanediols with small alkyl side chains) has made the obtaining of experimental structural information a difficult task and, consequently, few studies cope with the characterization of compounds containing the silanediol group.

For the characterization of such compounds (and hence for obtaining information about the chemistry of the *gem*-silanediol group, that may be applicable to *gem*-silanediols peptidomimetics compounds) it could be helpful the study of the molecular and electronic structure, and vibrational spectra of more simple and stable related chemical species from both theoretical and experimental points of view.

From the experimental point of view, it must be pointed out that the use of vibrational spectroscopy have been extensively used in the study of a wide range of biological compounds[19], with special utility in the study of hydrogen bonded systems. However, in spite of the growing interest in these silanediols compounds [4-17,20,21,29], the number of works dealing with their structural characterization using vibrational spectroscopy is very scarce.

Further, despite the fact that the use of *ab initio* and DFT methods [22] is a well-established approach that have been widely used for the study of the conformational and electronic properties of a great number of biological systems (even including peptidomimetics of moderate size [23-28]), there is a lack of theoretical works dealing with the mentioned properties of silanediols.

As mentioned above, the similarity of $Si(OH)_2$-based compounds with the known intermediates of the proteolysis reaction, and their plausible better properties as chelating groups for the active sites of metallo-proteases, motivated the development of silicon-based peptidomimetics compounds as inhibitors of these enzymes. Despite this fact, and although it has been reported that Ge-based compounds usually exhibit lower toxicity than their silicon analogues [30-33], to the best of our knowledge, no protease's inhibitors containing the $Ge(OH)_2$ functionality have been reported yet.

On the contrary, a wide range of organogermanium compounds have been applied in the last decades to the treatment of numerous diseases [30-33].

For the above mentioned reasons and given that the direct experimental determination of structural and thermodynamic parameters of substrate-metal interactions is not straightforward, the study of the chelating properties of *gem*-diolic compounds using quantum chemical calculations may help to get a better understanding of the nature of the ligand-enzyme interaction (and hence of the inhibition mechanism) and lay the foundation for the rational design of new binding groups.

V.2. OBJECTIVES

The main aim of this work is to improve the knowledge of the chemistry of the silanediol group, which can result of interest in the spectroscopic monitoring of sol-gel processes of organosilicon compounds and, also, to get a better insight of the relationship between the molecular and electronic structures of *gem*-diolic species (silianediol and germanediol compounds) and their potential biological activity.

The specific goals are:

1. To study the molecular and electronic structure of a set of small alkylsilanediols, namely dimethylsilanediol, ethylmethylsilanediol and diethylsilanediol, as a starting point for the systematic study of more complex *gem*-silanediols, and to analyze the relationships between their structure and their vibrational spectra by means of the theoretical-experimental study of their IR and Raman spectra.
2. To study theoretically (*ab initio* and DFT) the molecular and electronic structures of a set of silanediol-based peptidomimetic compounds of moderate size (shown in Figure I.II.1), with an aminocarbonyl group in β and γ to silicon, and structurally related with species that have already proven efficacy as inhibitors of metallo-proteases, both under the isolated molecule approximation (gas-phase) and in aqueous solution, and to characterize the role that the intramolecular hydrogen bonding may play in the stabilization of such systems using the NBO and the AIM methodologies.

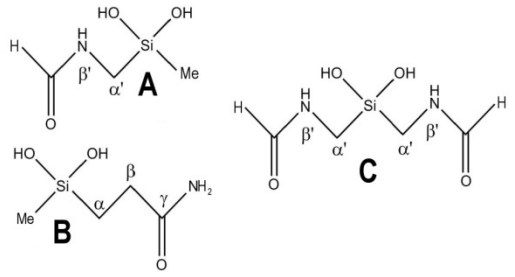


Figure I.II.1. Schematic representation of the silanediol-based peptidomimetic compounds into study.

3. To develop new routes for the synthesis of a significant set of *gem*-silanediol derivatives intended to accomplish their structural characterization experimentally using vibrational spectroscopy techniques.

4. To study theoretically, with *ab initio* and DFT calculations (in gas phase and in aqueous solution) interaction models of *gem*-diol based compounds with general formulae $X(OH)_2$, (where $X = Si$ and Ge) with molecular systems containing divalent cations, such as $Fe\,(II)$, $Ni\,(II)$ and $Zn\,(II)$, which may be considered as a partial reproduction of the first coordination sphere of metalloenzymes.

V.3. SUMMARY OF THE RESULTS

Part of the results obtained during (and discussed in section III) the development of this Ph. D. Thesis, are collected in the following scientific publications:

III.1. Molecular structures and vibrational spectra of alkylsilanediols $RR'Si(OH)_2$ ($R, R' = CH_3, CH_2CH_3$)

III.1.a. Study of the molecular structure and vibrational spectra of dimethylsilanediol (DMSD, $(CH_3)_2Si(OH)_2$)

1) *Dimethylsilanediol: Structure and vibrational spectra by IR and Raman spectroscopies and quantum chemical calculations.*
   P. G. Rodríguez Ortega, M. Montejo, A. Marchal Ingraín, F. Márquez, J. J. López González
   Vibrational Spectroscopy 58 (2012) 79– 86

III.1.b. Study of the molecular structure and vibrational spectra of ethylmethylsilanediol (EMSD, $(CH_3CH_2)CH_3Si(OH)_2$)

2) *Synthesis and structural study of ethylmethylsilanediol by quantum chemical calculations and IR and Raman spectroscopies*
   M. P. G. Rodríguez Ortega, M. Montejo, A. Marchal Ingraín, F. Márquez, J. J. López González
   Journal of Sol-Gel Science and Technology 61 (2012) 258–267

III.1.c. Study of the molecular structure and vibrational spectra of diethylsilanediol (DESD, $(CH_3CH_2)_2Si(OH)_2$)

3) *Molecular structure and vibrational spectra analysis of diethylsilanediol by IR and Raman spectroscopies and DFT calculations*
   M. P. G. Rodríguez Ortega, M. Montejo, A. Marchal Ingraín, F. Márquez, J. J. López González
   Journal of Sol-Gel Science and Technology 64 (2012) 54–66

III.2. Theoretical study of the molecular and electronic structures of small silanediol-based peptidomimetic compounds.

III.2.a. Theoretical conformational analysis and molecular and electronic structure of N-[dihydroxy(methyl)silyl]methylformamide (DHSF) and 3-[dihydroxy (methyl) silyl] propanamide (DHSP)

4) ***Stabilizing factors of the molecular structure in silicon-based peptidomimetics in gas-phase and water solution. Assessment of the correlation between different descriptors of hydrogen bond strength***
   M. P. G. Rodríguez Ortega, M. Montejo, J. J. López González
   Journal of Molecular Modeling (accepted)

III.3.a.Synthesis and experimental characterization of precursors of small methylsilanediol derivatives.

5) ***Synthesis and structural study of precursors of novel methylsilanediols by IR and Raman spectroscopies, sinlge-crystal X-ray diffraction and DFT calculations***
   M. P.G. Rodríguez Ortega, M. L. Docampo, L. H. Thomas, M. Montejo, A. Marchal Ingraín, C. C. Wilson, J. J. López González
   Spectrochimica Acta part A (under revision)

III.4. Theoretical study of interaction models of the $X(OH)_2$ group (where $X = Si$ and Ge) with $Fe(II)$, $Ni(II)$ and $Zn(II)$ cations.

III.4.a.Theoretical assessment of the interaction and binding ability of the dimethylsilanediol molecule with simplified metalloproteases active site models containing $Fe\ (II)$, $Ni\ (II)$ and $Zn\ (II)$ dications

6) ***Quantum chemical study of silanediols as metal binding groups for metalloprotease inhibitors***
   I.S. Ignatyev, M. Montejo, P. G. Rodríguez Ortega, J. J. López González
   Journal of Molecular Modeling 19 (2013) 1819-1834

III.4.b. Theoretical study of the interaction models and binding energies of the $Si(OH)_2$ functionality with simplified metalloproteases active site models containing Zn (II) dications

7) *Interaction models of the $Si(OH)_2$ functionality with Zn2+ cation in simplified biological environments: a DFT study*
   M. P. G. Rodríguez Ortega, M. Montejo, J. J. López González
   Structural Chemistry DOI 10.1007/s11224-013-0258-5

III.4.c. Theoretical study of the interaction models and binding energies of the $Ge(OH)_2$ functionality with simplified metalloproteases active site models containing Zn (II) dications

8) *The $Ge(OH)_2$ functionality as metal binding group for Zn2+ in simple biological environments*
   M. P. G. Rodríguez Ortega, M. Montejo, J. J. López González
   Chemical Physics Letters (under revision)

V.4. CONLUSIONS

Molecular structure and vibrational spectra of alkylsilanediols $RR'Si(OH)_2$ *(*$R, R' = CH_3, CH_2CH_3$*)*

1. The conformational landscapes of three related alkylsilanediols (namely, dimethylsilanediol (DMSD), ethylmethylsilanediol (EMSD) and diethylsilanediol (DESD)) have been thoroughly analyzed using *ab initio* and DFT methods. For the three systems into study, a *gauche-trans* orientation of hydroxyl groups (which differs from the *gauche-gauche* conformation of the $Si(OH)_2$ group classically assumed to be the unique) was found to be real minima of their corresponding potential energy surfaces. Other molecular conformations are derived from the possible arrangement of the akyl side chains in these systems (*anti* (180º), *gauche*+ (60º) and *gauche*-(-60º)). Two, five and ten molecular conformations represent minima in the PES of DMSD, EMSD and DESD, respectively.

2. Their predicted stability orders (gas phase) have been explained on the basis of the anomeric (or hyperconjugative) effect in the systems studied, using NBO population analyses. Considering the NBO charge transfer orbital interaction energies ($E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$), systems whose hydroxyl groups have *gauche-gauche* conformation are more stabilized since the occurrence of hyperconjugative effects are favored in this geometry. The order of stability set up taking into account the the $\sum E^{(2)}_{\sigma\sigma^*}$ values match with those considering gas phase E_0 energies.

3. IR and Raman spectra of the species have been recorded and completely assigned with the support of the vibrational spectra calculated theoretically, getting experimental evidences of the conformational mixture in the samples, mainly in the low wavenumber regions.

4. From the comparison of the experimental spectral profiles of the three alkylsilanediol into study, it is derived that the $Si-O$ stretching normal mode is affected by the alkyl substitution on the silicon center. This normal mode is shifted toward lower wavenumber as the size of the alkyl substituents is increased.

5. The IR spectra profile of the three alkylsilanediols studied in the 1200-800 cm^{-1} region is characterized by the presence of bands that can only be attributed to the presence of moderate size hydrogen-bonded oligomers of the species. This was stated by the reproduction of the IR spectrum profile recorded in DMSO solution by the theoretical IR spectra calculated (under the PCM model/ DMSO) for dimers of the species.

Theoretical study of the molecular and electronic structure of small silanediol-based peptidomimetic compounds.

1. The potential energy surface (PES) of two different related silicon-based peptidomimetics models compounds have been analyzed at the B3LYP/ 6-31+G* level of theory, revealing the existence of several molecular conformations for the systems (six for DHSF and seven for DHSP). Most of the structures isolated from their respective PES are characterized for the occurrence of intramolecular hydrogen bonding between hydroxyl groups and adjacent amide groups, resulting in *quasi*-cyclic structures. In some cases, more than one intramolecular H-bond is possible. This fact can be on the basis of the higher stability of this sort of compounds contrasting with alkylsilanediols which readily condensate originating siloxanes.

2. AIM analysis, NBO calculations and Rozenberg's enthalpy-distance relationship have been used to characterize and evaluate the strength of individual hydrogen bonds in such systems. There exist a remarkable correlation between the calculated values of the $\nabla^2\rho(r)$ at each BCP, the NBO charge transfer orbital interaction energies and the enthalpy values among the set of the 9 different conformers of the two molecules into study that present intramolecular hydrogen bonding.

3. The strength of the hydrogen bond and the magnitude of the ring and generalized anomeric effects have been put together in order to justify the stability order within each family of conformers. For DHSF, structures with strongest hydrogen bonds and higher magnitudes of the RAE and GAE are calculated to be more stable in gas phase. For DHSP such parallelism is not so evident suggesting the occurrences of additional destabilizing interactions, such as steric effects, as the side chains are folded to establish H-bond.

4. Solvent calculations (PCM model) were performed over the series of conformers to evaluate the influence of aqueous media in the structure and stability of the systems studied. For DHSF, stability order is totally inverted on going from gas-phase to water solution. Conformers with *equatorial* disposition of the anomeric substituents are calculated to be more stable in solution which, in fact, is in accordance with the electrostatic explanation of RAE. For DHSP such stability inversion is not as symmetric as for DHSF, but those conformers with *equatorial* substituents are estimated to be more stabilized than *axial* structures as evidenced by their $\Delta {E_0}^{sol}$ values.

Synthesis and experimental characterization of precursors of small methylsilanediol derivatives.

1. On the way towards a synthetic route to obtain a series of new methylsilanediol derivatives with an aminocarbonyl group in β to silicon, five diphenylic derivatives (*i.e.* chloromethyl (methyl) diphenylsilane, 2-{[methyl (diphenyl) silyl]methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione, *N*-[(methyl (diphenyl) silanyl)-methyl]-benzamide, *N*-[(methyl (diphenyl) silyl)-methyl]-acetamide and *N*-[(methyl (diphenyl) silyl)-methyl]-formamide) candidate precursors of these species have been prepared, isolated and purified.
2. A conformational analysis have been performed at the B3LYP/6-311++G** level for the five compounds yielding up to three different molecular conformations for each system, which differ in the arrangement of the side chain, that can adopt either *gauche* (*g*+ and *g*-) or *anti* orientation with respect to the $Si - CH_3$ bond in the case of compounds 2-{[methyl(diphenyl)silyl]methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione, *N*-[(methyl(diphenyl) silanyl)-methyl]-benzamide, *N*-[(methyl(diphenyl)silyl)-methyl]-acetamide and *N*-[(methyl(diphenyl)silyl)-methyl]-formamide .
3. Only intermediate 2-{[methyl(diphenyl)silyl]methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione was solid and then suitable for the experimental characterization of its molecular structure by single-crystal X-ray diffraction. The so-called conformers *gauche* + and *gauche* – are both present in the crystal structure of the sample, whose packing is dominated by $\pi - \pi$ *stacking* interactions (*edge-to-face* and *offset*). The eclipsed conformation (global minimum in the gas phase) was not detected in the crystalline phase.
4. The infrared and Raman spectra of the five species under study were recorded and completely assigned for each species with the support of DFT calculations. Some evidences of the occurrence of conformational mixture in the samples were found, since some of the experimental features are only justified if different conformers are considered to be present.

Theoretical study of interaction models of $X(OH)_2$ group (where $X = Si$ and Ge) with $Fe(II)$, $Ni(II)$ and $Zn(II)$ cations.

1. Complexes of a set of MBGs (i.e. HAM and $X(OH)_2$-based compounds with $X = Si$ and Ge) with active site models containing divalent cations have been modeled and optimized with DFT (B3LYP and M06L) and *ab initio* (MP2) methods. The results of

the calculations show that the M06L method is better (*i.e.* yield closer results to that of MP2) than B3LYP predicting geometries and energies of the water displacement reaction of the considered species. Nevertheless, the inclusion of the dispersion correction (DFT-D3) on the calculated B3LYP energies corrected them and yielded approximated results to the values calculated by MP2.

2. Since imidazole ring is supposed to give a more realistic picture of steric hindrance and electronic effects in active site of metalloproteases, active site models built by a divalent cation linked to three imidazole rings is a better option to mimic the first coordination sphere of ACE-like metalloproteases than the model constructed by three ammonia molecules. In fact, the ZPE corrected ΔH_0 energies of the models containing imidazole rings are lower than the values calculated for the models containing ammonia molecules.

3. The glutamic acid residue of the first coordination sphere of TLN-like metalloproteases is reproduced better using an acetic acid molecule instead of using formaldehyde or acetone molecule. This model bring to a better description of the steric hindrance around the central dication and, indeed, the calculated binding energies by this model are comparable with the values obtained by the ACE-like model containing three imidazole rings (which is supposed to be an acceptable simple model for this purpose).

4. The ligands used as MBGs for the active site models show that several kinds of interactions with the divalent cation are possible: monodentate, *pseudo*-bidentate and *pseudo*-tridentate (this last only in the $X(OH)_2$-based compounds containing an aminocarbonyl group in β).

5. The trend of binding energy (BE) calculated for DMSD molecule in interaction with the set of active site models (*i.e.* $Fe^{2+}(t) > Ni^{2+}(t) > Fe^{2+}(q) > Ni^{2+}(s) > Zn^{2+}$ for the ammonia models, and $Ni^{2+}(t) > Fe^{2+}(t) > Fe^{2+}(q) > Ni^{2+}(s) \geq Zn^{2+}$ for the imidazole models) conclude that this parameter by its own cannot be used to talk about specificity of these MBGs for Zn^{2+} active sites.

6. In general, it could be said that DMSD yield binding energies similar to the values calculated for the model of the well-known inhibitor HAM with all dications.

7. The binding ability of the silanediol-based peptiomimetic inhibitor models (*i.e.* the so-called species DHSF, DHSP and DHSDP) were calculated to be more than double of that calculated for DMSD molecule at the same level of theory, which, indeed, supports

the convenience of using these compounds instead of alkylsilanediols to evaluate the binding ability of this sort of species.

8. For the silanediol-based peptidomimetic inhibitor models, *pseudo*-bidentate interaction was calculated to be the strongest in terms of binding energy (BE) and binding free energy (BFE). This observation was in accordance with the structural analysis of silanediol inhibitors in interaction with the active site of thermolysine. Moreover, binding energies and binding free energies calculated for the considered ligands were calculated to be higher in the order DHSDP>DHSP>DHSF. These results were reproduced by the calculations carried out in water solution (PCM model) but the values of the binding free energies calculated under this approximation were *c.a.* 20 kcal/mol lower than the corresponding BFE calculated in gas phase.

9. The combined NBO-AIM-binding energies analysis performed over the *pseudo*-bidentate and *pseudo*-tridentate complexes of the DHSF, DHSP and DHSDP species, allowed to justify the binding energy values calculated for the considered ligands. In this sense, the greater electron delocalization found in the $Si(OH)_2$ group for DHSDP could be related with a more effective establishment of the dative bonding in this molecule and, hence, with its stronger interaction (higher values of BE and BFE) with the metal center.

10. The utility as zinc binding group (ZBG) of the $Ge(OH)_2$ functionality were evaluated through the calculation of the strength of the $Ge(OH)_2 - Zn^{2+}$ interaction, also by means of the energy of the water displacement reaction.

11. The binding ability of *gem*-germanediol compounds were calculated to be higher that the values calculated for *gem*-silanediol analogues. Their better performance as ZBG could be related with the higher electron delocalization (or charge transfer) taking place in the germanediols complexes, as shown by the values of the charge transfer orbital interaction energies reported by NBO analyses. This result may point out to the potential utility of the $Ge(OH)_2$ functionality as ZBG.

BIBLIOGRAFÍA

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1]. Brinker, C. J.; Scherer, G. W.; Sol-Gel Science: The Physics and Chemistry of Sol- Gel Processing; Academic Press: San Diego, USA, 1989 (y ref. allí).

[2]. Showell, G. A.; Mills, J. S. *Drug Discov. Today* 2003, 8, 551 (y ref. allí).

[3]. Wu, Y-D.; Gellman, S.; *Acc. Chem. Res.* 2008, 41, 1231.

[4]. Sieburth, S. McN.; Chen, C-A. *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 311 (y ref. allí).

[5]. Sieburth, S. McN.; Nittoli, T.; Mutahi, A. M.; Guo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 812.

[6]. Chen, C-A.; Sieburth, S. McN.; Glekas, A.; Hewitt, G. W.; Trainor, G. L.; Erickson-Viitanen, S.; Garber, S. S.; Cordova, B.; Jeffry, S.; Klabe, R. M. *Chem. Biol.* 2001, 8, 1161.

[7]. Organ, M. G.; Buon, C.; Decicco, C. P.; Combs, A. P. *Org. Lett.* 2002, 4, 2683.

[8]. Kim, J.; Glekas, A.; Sieburth, S. McN. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 3625.

[9]. Mutahi, Mw.; Nittoli, T.; Guo, L.; Sieburth, S. McN. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 7363.

[10]. Kim, J.; Sieburth, S. McN. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 2853.

[11]. Kim, J.; Sieburth, S. McN. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 3008.

[12]. Juers, D. H.; Kim, J.; Matthews, B. W.; Sieburth, S. McN. *Biochem.* 2005, 44, 16524.

[13]. Eder, J.; Hommel, U.; Cumin, F.; Martoglio, B.; Gerhartz, B. *Curr. Pharm. Design* 2007, 13, 271 (y ref. allí).

[14]. Nguyen, J-T.; Hamada, Y.; Kimura, T.; Kiso, Y.; Arch. *Pharm. Chem. Life Sci.* 2008, 341, 523 (y ref. allí).

[15]. Tsantrizos, Y. S. *Acc. Chem. Res.* 2008, 41, 1252.

[16]. Nielsen, L.; Skrydstrup, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 13145.

[17]. Tacke, R.; Wannagat, U. *Top. Curr. Chem.* 1979, 84, 1.

[18]. Lickiss, P. D. *Adv. Inorg. Chem.* 1995, 42, 147.

[19]. Bouteiller, Y.; Gillet, J-C.; Grégoire, G.; Schermann, J. P. *J. Phys. Chem. A* 2008, 112, 11656 (y ref. Allí).

[20]. Galardy R. E.; Kortylewicz, Z. P. *Biochem. J.* 1985, 226, 447.

[21]. Chandrasekhar, V.; Boomishankar, R.; Nagendran, S. *Chem. Rev.* 2004, 104, 5847.

[22]. Riley, Kevin E.; Op't Holt, Bryan T.; Merz, Kenneth M., Jr. *J. Chem. Theory Comput.* 2007, 3, 407.

[23]. Silva, A. M.; Cachau, R. E.; Sham, H. L.; Erickson, J. W. *J. Mol. Biol.* 1996, 255, 321.

[24]. Jocksusch, R. A.; Talbot, F. O.; Rogers, P. S.; Simone, M. I.; Fleet, G. W. J.; Simons, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 16771.

[25]. Vicik, R.; Helten, H.; Schirmeister, T.; Engels, B. *Chem. Med. Chem.* 2006, 1, 1021.

[26]. Malde, A. K.; Khedkar, S. A.; Coutinho, E. C. *J. Phys. Org. Chem.* 2007, 20, 151.

[27]. Grabowsky, S.; Pfeuffer, T.; Checinska, L.; Weber, M.; Morgenroth, W.; Luger, P.; Shirmeister, T. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 2759.

[28]. Wu, Y-D.; Han, W.; Wang, D-P.; Gao, Y.; Zhao, Y-L. *Acc. Chem. Res.* 2008, 41, 1418.

[29]. Bo, Y.; Singh, S.; Duong, H. Q.; Cao, C.; Sieburth, S. McN. *Org. Lett.* 2011, 13, 1787

[30]. Menchikov, L. G.; Ignatenko, M. A. *Pharm. Chem. J.* 2013, 46, 635 (y ref. allí).

[31]. Ishiwara, F.; Gesante, Ber. *Physiol. Exp. Pharmakol.* 1928, 49, 615.

[32]. E. Ya. Lukevits, T. K. Gar, L. M. Ignatovich, V. F. Mironov, “Biological Activity of Germanium Compounds” Zinatne, Riga, 1990.

[33]. Lukevics, E.; Ignatovich, L. *Appl. Organomet. Chem.* 1992, 6, 113.

[34]. E. Lewars, " Computational Chemistry", Klumer Academic Publishers, 2003.

[35]. C. J. Cramer, "Essentials of Computational Chemistry" John Wiley & Sons, 2004.

[36]. F. Jensen, "Introduction to Computational Chemistry" Wiley, 2007

[37]. Ceperley, D. M.; Alder, B. J.; *Phys. Rev. Lett.* 1980, 45, 566.

[38]. Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. *Can. J. Phys.* 1980, 58, 1200.

[39]. Perdew, J. P.; Wang, Y. *Phys. Rev. B* 1992, 45, 13244.

[40]. Zhao, Y.; González-García, N.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* 2005, 109, 2012.

[41]. Check, C. E.; Gilbert, T. M. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 9828.

[42]. Grimme, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 4460.

[43]. Wodrich, M. D.; Corminboeuf, C.; Schleyer, P. V. R. *Org. Lett.* 2006, 8, 3631.

[44]. Schreiner, P. R.; Fokin, A. A.; Pascal, R. A., Jr.; de Meijere, A. *Org. Lett.* 2006, 8, 3635.

[45]. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Org. Lett.* 2006, 8, 5753.

[46]. Izgorodina, E. I.; Coote, M. L.; Radom, L. *J. Phys. Chem. A* 2005, 109, 7558.

[47]. Woodcock, H. L.; Schaefer, H. F.; Schreiner, P. R. *J. Phys. Chem. A* 2002, 106, 11923.

[48]. Wodrich, M. D.; Corminboeuf, C.; Schreiner, P. R.; Fokin, A. A.; Schleyer, P. V. R. *Org. Lett.* 2007, 9, 1851.

[49]. Tsipis, A. C.; Orpen, A. G.; Harvey, J. N. *Dalton Trans.* 2005, 2849.

[50]. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Org. Lett.* 2007, 9, 1967.

[51]. Reiher, M.; Salomon, O.; Hess, B. A. *Theor. Chem. Acc.* 2001, 107, 48.

[52]. Schultz, N.; Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* 2005, 109, 4388.

[53]. Schultz, N.; Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* 2005, 109, 11127.

[54]. Harvey, J. N. *Annu. Rep. Prog. Chem. Sect. C* 2006, 102, 203.

[55]. Lynch, B. J.; Fast, P. L.; Harris, M.; Truhlar, D.G. *J. Phys. Chem. A* 2000, 104, 4811.

[56]. Zhao, Y.; Lynch, B. J.; Truhlar, D. G. *Phys. Chem. A* 2004, 108, 2715.

[57]. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* 2004, 108, 6908.

[58]. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2005, 7, 2701.

[59]. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* 2005, 109, 6624.

[60]. Zhao, Y.; Tishchenko, O.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* 2005, 109, 19046.

[61]. Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Theory Comput.* 2006, 2, 364.

[62]. Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Phys.* 2005, 123, 161103/1.

[63]. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* 2006, 110, 10478.

[64]. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* 2006, 110, 5121.

[65]. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Org. Chem.* 2006, 72, 295.

[66]. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Theory Comput.* 2006, 2, 1009.

[67]. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Theory Comput.* 2007, 3, 289.

[68]. Zhao, Y.; Truhlar,D. G. *J. Chem. Phys.* 2006, 125, 194101.

[69]. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B. et al., GAUSSIAN03, Gaussian, Inc., 2003 , Pittsburgh, PA.

[70]. Ziegler,T. Chem. Rev. Washington, D.C. 91, 651, 1991.

[71]. Gritsenko, O. V.; Schipper, P. R. T.; Baerends, E. J. *J. Chem. Phys.* 1997, 107, 5007.

[72]. Handy, N. C.; Cohen, A. *J. Mol. Phys.* 2001, 99, 403.

[73]. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* 2003, 119, 2972.

[74]. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* 2005, 122, 064101.

[75]. Voorhis, T. V.; Scuseria, G. E. *J. Chem. Phys.* 1998, 109, 400.

[76]. Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Barone, V. *J. Chem. Phys.* 2002, 117, 43.

[77]. Foresmoan, J.B.; Frisch, Æleen "Exploring Chemistry with Eelectronic Structure Methods: A Guide to using Gaussian", Gaussian, 1996.

[78]. Foresman, J.B.; Keith, T. A.; Wiberg,K.B.; Snoonian, J.; Frisch, M.J. *J. Phys. Chem.* 1996, 100, 16098.

[79]. Cossi, M.; Barone, V.;Cammi, R.; Tomasi, *J. Chem. Phys. Lett.* 1996, 255, 327.

[80]. Foster, J. P.; Weinhold, F. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 7211.

[81]. Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev. B.* 1964, 136, 864.

[82]. Bader, R. F. W.; "Atoms in Molecules. A Quantum Theory", Oxford:Clarendon Press, 1990.

[83]. Bader, R. F. W. *Chem. Rev.* 1991, 91, 893.

[84]. P. Coppens "X-ray Charge Densities and Chemical Bonding", Oxford University Press, New York, 1997

[85]. Bader, R. F. W. *J. Phys. Chem. A* 1998,102, 7314.

[86]. Boyd, R. J; Choi, S. C. *Chem. Phys. Lett.* 1986, 129, 62.

[87]. Carroll, M. T.; Bader, R. F. W. *Mol. Phys.* 1988, 65, 695.

[88]. Espinosa, E.; Molins, E.; Lecomte, C. *Chem. Phys. Lett.* 1998, 285, 170.

[89]. Grabowski, S. J. J. Phys. Chem. A 2001, 105, 10739.

[90]. Domagala, M.; Grabowski, S. J.; Urbaniak, K.; Mloston, G. *J. Phys. Chem. A* 2003, 107, 2730.

[91]. Grabowski, S. J.; Sokalski, W. A.; Leszczynski, J. *J. Phys. Chem. A* 2005, 109, 4331.

[92]. Domagala, M.; Grabowski, S. *J. Phys. Chem. A* 2005, 109, 5683.

[93]. Fogarasi, G.; Pulay, P.; in: J. R Durig (Ed.), “Vibrational Spectra and Structure”, Vol 14, Ab initio calculations of force fields and vibrational spectra, Elsevier, New York, 1985.

[94]. Fogarasi, G.; Zhou, X.; Patterson, P.W.; Pulay, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 8191.

[95]. Rauhut, G.; Pulay, P. *J. Phys. Chem.* 1995, 99, 3093; Rauhut, G.; Pulay,P. *J. Phys. Chem.*1995, 99, 14572 (*erratum*).

[96]. Siebert, F.; Hildebrant, P.; "Vibrational Spectroscopy in Life Science", Wiley, 2008.

[97]. Pelletier, M. J.; "Instrumentation for Raman Spectroscopy" in: Handbook of Vibrational Spectroscopy (Vol. 1. Theory and Instrumentation), Eds: J. M. Chalmers, P. R. Griffiths, Wiley&Sons, Chichester, 2002.

[98]. Spraggs, R. A.; "Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry" Elsevier, 2000.

[99]. Ignatyev, I. S.; Partal,F.; López González, J. J. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 2004, 678, 249.

[100]. Ignatyev, I. S.; Montejo, M.; Partal Ureña, F.; López González, J. *J. Chem. Phys. Lett.* 2005, 412, 359.

[101]. Ignatyev, I. S.; Montejo, M.; Partal Ureña, F.; Sundius, T.; López González, J. J. Vib. Specrosc. 2006, 40, 1.

[102]. Carteret, C. Spectrochim. Acta Part A. 2006, 64, 670. (y ref. allí).

[103]. Kantor, S. W. J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 2712.

[104]. Ho, T. D. Appl. Spectrosc. 1986, 40, 29.

[105]. Tuazon, E. C.; Aschmann, S. M.; Atkinson, R. Environ. Sci. Technol. 2000, 34, 623.

[106]. Cella, J. A.; Carpenter, J. C. J. Organomet. Chem. 1994, 480, 23.

[107]. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A. Jr.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S. A.; Daniels, D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.;

Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A.; Gaussian 03, Revision E.01, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2004.

[108]. Becke, A. D. J. Chem. Phys. 1993, 98, 5648.

[109]. Lee, C.; Yang, W. R.; Parr, G. Phys. Rev. B. 1988, 37, 785.

[110]. Möller, C.; Plesset, M. S. Phys. Rev. 1934, 46, 618.

[111]. Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. J. Chem. Phys. 1972, 56, 2257.

[112]. McLean, A. D.; Chandler, G. S. J. Chem. Phys. 1980, 72, 5639.

[113]. Woon, D. E.; Dunning Jr., T. H. J. Chem. Phys. 1993, 98, 1358.

[114]. Kendall, R. A.; Dunning Jr., T. H.; Harrison, R. J. J. Chem. Phys. 1992, 96, 6796.

[115]. Dunning Jr., T. H. J. Chem. Phys. 1989, 90, 1007.

[116]. Miertus,S.; Scrocco, E.; Tomasi, J. Chem. Phys. 1981, 55, 117.

[117]. Sundius, T. J. Mol. Struct. 1990, 218, 321.

[118]. Sundius,T. Vib. Spectrosc. 2002, 29, 89.

[119]. Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. Chem. Rev. 1988, 88, 899.

[120]. Carpenter, J. E.; Weinhold, F. J. Mol. Struct. (Theochem) 1988, 169, 41.

[121]. Tomlins, P. E.; Lydon, J. E.; Akrigg, D.; Sheldrick, B. Acta. Cryst. 1985, C41, 941.

[122]. Ignatyev, I. S.; Partal, F.; López González, J. J. Chem. Phys. Lett. 2004, 384, 326.

[123]. Cramer, C. J. J. Org. Chem. 1992, 57, 7034.

[124]. Grein, F.; Deslongchamps, P. Can. J. Chem. 1992, 70, 1562.

[125]. Kneisler, J. R.; Allinger, N. L. J. Comput. Chem. 1996, 17, 756.

[126]. Venkatesan, V.; Sundararajan, K.; Sankaran, K.; Viswanathan, K.S. Spectrochim. Acta A. 2002, 58, 467.

[127]. Ignatyev, I. S.; Partal, F.; López González, J. J. J. Phys. Chem. A. 2002,106, 11644.

[128]. Montejo, M.; Partal, F.; Márquez, F.; López González, J. J. J. Phys. Chem. A. 2008, 112, 1545.

[129]. Raghavachari, K.; Chandrasekhar, J.; Frisch, M. J. J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 3779.

[130]. Sauer, J.; Ahlrichs, R. J. Chem. Phys. 1990, 93, 2575.

[131]. Hill, J. R.; Sauer, J. J. Mol. Phys. 1991, 73, 335.

[132]. Nicholas, J. B.; Winans, R. E.; Harrison, R. J.; Iton, L. E.; Curtiss, L. A.; Hopfinger, A. J. J. Phys. Chem. 1992, 96, 10247.

[133]. Darling, C. L.; Schlegel, H. B. J. Phys. Chem. 1993, 97, 8207.

[134]. Stave, M. S.; Nicholas, J. B. J. Phys. Chem. 1993, 97, 9630.

[135]. Bleiber, A.; Sauer, J. Chem. Phys. Lett. 1995, 238, 243.

[136]. Nicholas, J. B.; Feyereisen, M. J. Chem. Phys. 1995, 103, 803.

[137]. Koput, J. J. Phys. Chem. A 2000, 104,10017.

[138]. Tielens, F.; De Proft, F.; Geerlings, P. J. Mol. Struct. (Teochem) 2001, 542, 227.

[139]. Ignatyev, I. S.; Partal, F.; López González, J. J. J. Phys. Chem. A 2002, 106, 11644.

[140]. Rouviere, J.; Tabacik, V; Fleury, G. Spectrochim. Acta A 1973, 29, 229.

[141]. Bueno, A. W. Spectrochim Acta A 1980, 36, 1059.

[142]. Ignatyev, I. S.; Partal, F.; López González, J. J.; Sundius, T. Spectrochim. Acta A 2004, 60, 1169.

[143]. Takiguchi, T. J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 2359.

[144]. Binkley, J. S.; Pople, J. A. Int. J. Quantum. Chem. 1975, 9, 229.

[145]. George, P. D.; Sommer, L. H.; Whitmore, F. C. J. Am. Chem. Soc. 1946, 68, 344.

[146]. Kakudo, M.; Watase, T. J. Chem. Phys. Lett. 1953, 21, 167.

[147]. George, P. D.; Sommer, L. H.; Whitmore, F. C. J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 1585.

[148]. Rodríguez, P. G.; Montejo, M.; Marchal Ingraín, A.; Márquez, F.; López González, J. J. Vib. Spectrosc. 2012, 58, 79.

[149]. Rodríguez, P. G.; Montejo, M.; Marchal Ingraín, A.; Márquez, F.; López González, J. J. J. Sol-Gel Sci. Tech. 2012, 61, 258.

[150]. Sramko, M.; Vladimir, G.; Remko, M. J. Mol. Struct. (Theochem) 2008, 869, 19.

[151]. Dedachi, K.; Khan, M.T.H.; Sylte, I.; Kurita, N. Chem. Phys. Lett. 2009, 479, 290.

[152]. Dedachi, K; Hirakawa, T.; Fujita, S., Khan, M.T.H.; Sylte, I.; Kurita, N. J. Comput. Chem. 2011, 32, 3047.

[153]. Hirakawa, T.; Fujita, S.; Ohyama, T.; Dedachi, K.; Khan, M.T.H.; Sylte, I.; Kurita, N. J. Mol. Graph. Model. 2012, 33, 1.

[154]. Rozenberg, M.; Loewenschuss, A.; Marcus, Y. Phys. Chem. Chem. Phys. 2000, 2, 2699.

[155]. Frisch, M.J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Scuseria, G.E.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G.A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H.P.; Izmaylov, A.F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J.L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; MontgomeryJr., J.A.; Peralta, J.E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J.J.; Brothers, E.; Kudin, K.N.; Staroverov, V.N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J.C.; Iyengar, S.S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J.M.; Klene, M.; Knox, J.E.; Cross, J.B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R.E.; Yazyev, O.; Austin, A.J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J.W.; Martin, R.L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V.G.; Voth, G.A.; Salvador, P.; Dannenberg, J.J.; Dapprich, S.; Daniels, A.D.; Farkas, Ö.; Foresman, J.B.; Ortiz, J.V.; Cioslowski, J.; Fox, D.J. (2009) Gaussian 09 Revision B.1. Gaussian Inc., Wallingford.

[156]. Zhao, Y.; Truhlar, D.G. Theor. Chem. Acc. 2008, 120, 215.

[157]. Amin, E.A.; Truhlar, D.G. J. Chem. Theory. Comput. 2008, 4, 75.

[158]. Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. J. Chem. Phys. 2010, 132, 154104/1.

[159]. Cohen, A. J.; Mori-Sánchez, P.; Weitao, Y. Chem. Rev. 2012, 112, 289.

[160]. Biegler-König, F.; Schönbohm, J.; Bayles, D. J. Comput. Chem. 2001, 22, 545.

[161]. Biegler-König, F.; Schönbohm, J. J. Comput. Chem. 2002, 23, 1489.

[162]. Rodríguez, P.G.; Montejo, M.; Marchal Ingraín, A.; Márquez, F.; López González, J.J. J. Sol-Gel Sci. Tech. 2012, 64, 54.

[163]. Sobczyk, L.; Grabowski, S.J.; Krygowski, T.M. Chem. Rev. 2005, 105, 3513.

[164]. Jabloński, M.; Kaczmarek, A.; Sadlej, A.J. J. Phys. Chem. A 2006, 110, 10890 (y ref. allí).

[165]. Jabloński, M. Chem. Phys. 2010, 376, 76 (y ref. allí).

[166]. Wendler, K.; Thar, J.; Zahn, S.; Kirchner, B. J. Phys. Chem. A 2010, 114, 9529 (y ref. allí).

[167]. Iogansen, A.V. Spectrochim. Acta A 1996, 52, 1559.

[168]. Koch, U.; Popelier, P.L.A. J. Phys. Chem. 1995, 99, 9747.

[169]. G.R.J. Thacher "The Anomeric Effect and Associated Stereoelectronics Effects." American Chemical Society Symposium Series (539), Washington, 1993.

[170]. J. Kirby "The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen." Springer Verlag, New York, 1983.

[171]. Lesarri, A.; Vega-Toribio, A.; Suenram, R.D.; Brugh, D.J.; Nori-Shargh, D.; Boggs, J.E.; Grabow, J-U. Phys. Chem. Chem. Phys. 2011, 13, 6610.

[172]. Gorenstein, D.G. Chem. Rev. 1987, 87, 1047.

[173]. E. Juaristi, G. Cuevas "The Anomeric Effect." CRC Press, Boca Ratón, 1995.

[174]. Eliel, E.L.; Giza, C.A. J. Org. Chem. 1968, 33, 3754.

[175]. Tacke, R.; Linoh, H.; Bioorganosilicon Chemistry, in: S. Patai, Z. Rappoport, (Eds.), The Chemistry of Organic Silicon Compound, Johns Wiley & Sons, New York, 1989, v. 2, pp. 1143-1206.

[176]. Tacke, R. S.; Wagner, A.; Chirality in Bioorganosilicon Chemistry, in: S. Patai, Z. Rappoport, (Eds.), The Chemistry of Organic Silicon Compound, Johns Wiley & Sons, New York, 1989, v. 2, pp. 2363-2400.

[177]. West, R.; Wilson, L.S.; Powell, D.L. J. Organometallic Chem. 1979, 178, 5.

[178]. Damrauer, R.; Kass,S. R.; DePuy, C. H. Organometallics 1988, 7, 637.

[179]. Armarego, W.; Chai, C. "Purification of Laboratory Chemicals", sixth ed., Elsevier Oxford, 2009.

[180]. Sheldrick, G. M.; SHELXS-97, Program for Crystal Structure Solution, University of Göttingen, Germany, 1997.

[181]. Sheldrick, G. M.; SHELXL-97, Program for Crystal Structure Refinement, University of Göttingen, Germany, 1997.

[182]. Farrugia, L. J.; WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography, J. Appl. Crystallogr. 1999, 32, 837.

[183]. Hu,C.; He, J-G.; O´Brien, D. H.; Irgolic, K. J. J. Organomet. Chem. 1984, 268, 31.

[184]. Larson, G. L.; Prieto, J.A.; Ortiz, E. Tetrahedron 1988, 44, 3781.

[185]. Jung, S. H.; Ahn, J. H.; Park, S. K.; Choi, J-K. Bull. Korean Chem. Soc. 2002, 23, 149.

[186]. Brahmachari, G.; Lascar, S. Tetrahedron Lett. 2010, 51, 2319.

[187]. Hernández, D.; Mose, R.; Skrydstrup, T. Org. Lett. 2011, 13, 732.

[188]. Nilesen, L.; Lindsay, K. B.; Faber, J.; Nielsen, N. C.; Skrydstrup, T. J. Org. Chem. 2007, 72, 10035.

[189]. Uhlig, W. Chem. Ber. 1996, 129, 733.

[190]. Bassindale, A. R.; Stout, T. J. Organomet. Chem. 1984, C1, 271.

[191]. Christopher, A. H. ; Lawson, K. R. ; Perkins, J. ; Christopher, J. U. Chem. Soc. Perkin Trans. 2001, 2, 651.

[192]. Merrick, J. P.; Moran, D. ; Radom, L. J. Phys. Chem. A 2007, 111, 11683.

[193]. GaussView, Version 5, Roy Dennington, Todd Keith and John Millam, Semichem Inc., Shawnee Mission KS, 2009.

[194]. Vallee, B.L.; Auld, D.S. Acc. Chem. Res. 1993, 26, 543.

[195]. Maret, W.; Li, Y. Chem. Rev. 2009, 109, 4682.

[196]. Lipscomb, W.N.; Sträter, N. Chem. Rev. 1996, 96, 2375.

[197]. Holm, R.H.; Kennepohl, P.; Solomon, E.I. Chem. Rev. 1996, 96, 2239.

[198]. Finnin, M.S.; Donigian, J.R.; Cohen, A.; Richon, V.M.; Rifkind, R.A.; Marks, P.A.; Breslow, R.; Pavletich, N.P. Nature 1999, 401, 188.

[199]. Vannini, A.; Volpari, C.; Filocamo, G.; Casavola, E.C.; Brunetti, M.; Renzoni, D.; Chakravarty, P.; Paolini, C.; De Francesco, R.; Gallinari, P.; Steinkuhler, C.; Di Marco, S. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2004,101, 15064.

[200]. Somoza, J.R.; Skene, R.J.; Katz, B.A.; Mol, C.; Ho, J.D.; Jennings, A.J.; Luong, C.; Arvai, A.; Buggy, J.J.; Chi, E.; Tang, J.; Sang, B.C.; Verner, E.; Wynands, R.; Leahy, E.M.; Dougan, D.R.; Snell, G.; Navre, M.; Knuth, M.W.; Swanson, R.V.; McRee, D.E.; Taric, L.W. Structure 2004, 12, 1325.

[201]. Becker, A.; Schlichting, I.; Kabsch, W.; Groche, D.; Schultz, S.; Wagner, A.F.V. Nat. Struct. Biol. 1998, 5, 1053.

[202]. Madison, V.; Duca, J.; Bennett, F.; Bohanon, S.; Cooper, A.; Chu, M.; Desai, J.; Girijavallabhan, V.; Hare, R.; Hruza, A.; Hendrata, S.; Huang, Y.; Kravec, C.; Malcolm, B.; McCormick, J.; Miesel, L.; Ramamanathan, L.; Reichert, P.; Saksena, A.; Wang, J.; Weber, P.C.; Zhu, H.; Fischmann, T. Biophys. Chem. 2002, 101-102, 239.

[203]. Natesh, R.; Schwager, S.L.U.; Sturrock, E.D.; Acharya, K.R. Nature 2003, 421, 551.

[204]. Christianson, D.W.; Lipscomb, W.N. Acc. Chem. Res. 1989, 22, 62.

[205]. Mock, W.L.; Zhang, J.Z. J. Biol. Chem. 1991, 266, 6393.

[206]. Fersht, A.R. "Enzyme Structure and Mechanism in Protein Science", Freeman, N. Y., 1999.

[207]. Wu, S.; Zhang, C.; Xu, D.; Guo, H. J. Phys. Chem. B. 2010, 114, 9259.

[208]. Gupta, S.P. Chem. Rev. 2007, 107, 3042.

[209]. Farkas, E.; Katz, Y.; Bhusare, S.; Reich, R.; Röschenthaler, G-V.; Königsmann, M.; Breuer, E. J. Biol. Inorg. Chem. 2004, 9, 307.

[210]. Massie, B.M. Lancet 1998, 352 (suppl I), SI29.

[211]. Burnier, M.; Brunner, H.R. Lancet 2000, 355, 637.

[212]. Babine, R.E.; Bender, S.L. Chem. Rev. 1997, 97, 1359.

[213]. Vane, J.R. J. Physiol. Pharmacol. 1999, 50, 489.

[214]. Borkakoti, N. Biochem. Soc. Trans. 2004, 32, 17.

[215]. El Yazal, J.; Pang, Y.P. J. Phys. Chem. A 1999, 103, 8346.

[216]. El Yazal, J.; Pang, Y.P. J. Phys. Chem. B 1999, 103, 8773.

[217]. El Yazal, J.; Pang, Y.P. J. Phys. Chem. B. 2000, 104, 6499.

[218]. Deerfield, D.W.; Carter, C.; Pedersen, L.G. Int. J. Quant. Chem. 2001 83, 150.

[219]. Remko, M.; Garaj, V. Mol. Phys. 2003, 101, 2357.

[220]. Cheng, F.; Zhang, R.; Luo, X.; Shen, J.; Li, X.; Gu, J.; Zhu, W.; Shen, J.; Sagi, I.; Ji, R.; Chen, K.; Jiang, H. J. Phys. Chem. B 2002, 106, 4552.

[221]. Khandelwal, A.; Lukacova, V.; Comez, D.; Kroll, D.M.; Raha, S.; Balaz, S. J. Med. Chem. 2005, 48, 5437.

[222]. Linder, D.P.; Rodgers, K.R. J. Phys. Chem. B 2004, 108, 13839.

[223]. Dobbs, K.D.; Rinehart, A.M.; Howard, M.H.; Zheng, Y.J.; Kleier, D.A. J. Chem. Theory. Comput. 2006, 2, 990.

[224]. Vanommeslaeghe, K.; Loverix, S.; Geerlings, P.; Tourwé, D. Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 6070.

[225]. Vanommeslaeghe, K.; Van Alsenoy, C.; De Proft, F.; Martins, J.C.; Tourwé, D.; Geerlings, P. Org. Biomol. Chem. 2003, 1, 2951.

[226]. Vanommeslaeghe, K.; De Proft, F.; Loverix, S.; Tourwé, D.; Geerlings, P. Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 3987.

[227]. Corminboef, C.; Hu, P.; Tuckerman, M.E.; Zhang, Y. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 4530.

[228]. Frison, G.; Ohanessian, G. J. Comput. Chem. 2008, 29, 416.

[229]. Elstner, M.; Cui, Q.; Munih, P.; Kaxiras, E.; Frauenheim, T.; Karplus, M. J. Comput. Chem. 2003, 24, 565.

[230]. Marmion, C.J.; Griffith, D.; Nolan, K.B. Eur. J. Inorg. Chem. 2004, 15, 3003.

[231]. Codd, R. Coord. Chem. Rev. 2008, 252, 1387.

[232]. Wang, D.; Helquist, P.; Wiest, O. J. Org. Chem. 2007, 72, 5446.

[233]. Wu, R.; Lu, Z.; Cao, Z.; Zhang, Y. J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 6110.

[234]. Sorkin, A.; Iron, M.A.; Truhlar, D.G. J. Chem. Theory. Comput. 2008, 4, 307.

[235]. Cramer, C.J.; Truhlar, D.G. Phys. Chem. Chem. Phys. 2009, 11, 10757.

[236]. Zeng, Y.; Wang, S.; Feng, H.; Xie, Y.; King, R.B. Int. J. Mol. Sci. 2011, 12, 2216.

[237]. Glendening, E.D.; Reed, A.E.; Carpenter, J.E.; Weinhold, F. 1988, NBO v3.1, Madison.

[238]. Akesson, R.; Pettersson, L.G.M.; Sandstrom, M.; Siegbahn, P.E.M.; Wahlgrent, U. J. Phys. Chem. 1993, 97, 3765.

[239]. Dudev, T.; Lim, C. Chem. Rev. 2003, 103, 773.

[240]. He, H.; Puerta, D.T.; Cohen, S.M.; Rodgers, K.R. Inorg. Chem. 2005, 44, 7431.

[241]. Bertrand, P. Eur. J. Med. Chem. 2010, 45, 2095.

[242]. Leung, D.; Abbenante, G.; Fairlie, D.P. J. Med. Chem. 2000, 43, 305.

[243]. Natesh, R.; Schwager, S.L.U.; Evans, H.R.; Sturrock, E.D.; Acharya, K.R. Biochemistry 2004, 43, 8718.

[244]. Turner, A.J.; Hooper, N.M. Trends Pharmacol. Sci. 2002, 23, 177.

[245]. Bruinsm, M.; Janssen, A.; Boom, R. Appl. Biochem. Biotechnol. 2001, 90, 155.

[246]. Morgan, B.P.; Scholtz, J.M.; Ballinger, M.D.; Zipkin, I.D.; Bartlett, P.A. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 297.

[247]. Tian, G.R.; Wang, S-H.; Wang, S-F.; Meng, L-Q.; Li, H.; Zeng, Z-H.; Jin, J-Y. Med. Chem. Comm. 2001, 2, 698.

[248]. Ondetti, M.A.; Rubin, B.; Cushman, D.W. Science 1977, 196, 441.

[249]. Patchett, A.A.; Harris, E.; Tristram, E.W.; Wyvratt, M.J.; Wu, M.T.; Taub, D.; Peterson, E.R.; Ikeler, T.J.; Broeke, J.T.; Payne, L.G.; Ondeyka, D.L.; Thorsett, E.D.; Greenlee, W.J.; Lohr, N.S.; Hoffsommer, R.D.; Joshua, H.; Ruyle, W.V.; Rothrock, J.W.; Aster, S.D.; Maycock, A.L.; Robinson, F.M.; Hirschmann, R.; Sweet, C.S.; Ulm, E.H.; Gross, D.M.; Vassil, T.C.; Stone, C.A. Nature 1980, 288, 280.

[250]. West, R.; Wilson, L.S.; Powell, D.L. J. Organomet. Chem. 1979, 178, 5.

[251]. Wyvratt, M.J.; Patchett, A.A. Med. Res. Rev. 1985, 5, 483.

[252]. Kimura, E. Acc. Chem. Res. 2001, 34, 171.

[253]. Smieško, M.; Remko, M.J. Biomol. Struct. Dyn. 2003, 20, 759.

[254]. MacCall, K.A.; Huang, C-C.; Fierke, C.A. J. Nutr. 2000, 130, 1437S.

[255]. Rodríguez Ortega, P.G.; Montejo, M.; López González, J.J. J. Mol. Model. 2013 (accepted)

[256]. Ho, J.; Klamt, A.; Coote, M.L. J. Phys. Chem. A 2010, 114, 13442.

[257]. P. Popelier, "Atoms in Molecules. An introduction." Pearson Education, Manchester, 2000.

[258]. Kluska, M. Crit. Rev. Anal. Chem. 2008, 38, 84 (y ref. allí).

[259]. Rodríguez Ortega, P. G.; Montejo, M.; López González, J. J. Struct. Chem. 2013 DOI 10.1007/s11224-013-0258-5.

[260]. Kristyán, S.; Pulay, P. Chem. Phys. Lett. 1994, 229, 175.