

Estudio de las interacciones no-covalentes en la estructura de la hidantoína D,L-valina

Por:

Br. Keyni Mancini



UNIVERSIDAD
DE LOS ANDES

Laboratorio de Procesos Dinámicos en Química
Facultad de Ciencias
Universidad de Los Andes
Mérida-Venezuela

Marzo-2020

www.bdigital.ula.ve

Índice general

1. GENERALIDADES SOBRE EL ENLACE NO COVALENTE	1
1.1. De la Química Molecular a la Química Supramolecular	1
1.1.1. Características geométricas y energéticas del enlace no-covalente	2
1.1.2. Interacciones de dispersión o de Van der Waals	5
1.1.3. Interacciones π	6
1.1.4. Interacciones $C-H\cdots O$ y $N-H\cdots O$	9
1.2. Evidencia espectroscópica	10
2. MODELAJE MOLECULAR: QUÍMICA CUÁNTICA Y COMPUTACIONAL	11
2.1. Métodos <i>ab initio</i> : ¿por qué utilizar la DFT?	11
2.1.1. Aproximación de Born-Oppenheimer	12
2.1.2. Método de Hartree-Fock	13
2.1.3. Aproximación de la Combinación Lineal de Orbitales Atómicos	14
2.1.4. Métodos de correlación electrónica	15
2.2. Teoría del Funcional de la Densidad	16
2.3. El funcional universal	18
2.4. Esquema de Kohn-Sham	20
2.5. Funcionales de intercambio-correlación	22
2.5.1. La energía de intercambio y correlación	23
2.5.2. Metodologías empleadas en el diseño de funcionales de intercambio y correlación	24
2.5.3. Funcionales híbridos meta-GGA	26
2.6. Funciones base: STO y GTO	27
2.6.1. Clasificación de conjuntos base: Bases de Pople y Dunning	28
2.6.2. Análisis estadístico: Error por Superposición del Conjunto Base	29
2.7. Ley de potencia para el t_{CPU}	30
3. ESTUDIO Y CARACTERIZACIÓN DE INTERACCIONES NC	31
3.1. Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas	31
3.1.1. Topología de la densidad electrónica	32
3.2. El Gradiente Reducido de la Densidad	36

3.2.1. Análisis de interacciones no covalentes empleando el Gradiente Reducido de la Densidad	36
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	40
4.1. Planteamiento del problema	40
4.2. Hipótesis	40
4.3. Objetivo general	41
4.3.1. Objetivos específicos	41
5. ESTUDIO Y CARACT. DE INT. NC EN LA HIDANTOÍNA D,L-VALINA	42
5.1. Introducción	42
5.1.1. Estructura cristalina de la hidantoína D,L-valina	42
5.2. Detalles computacionales	43
5.3. Resultados	44
5.3.1. Análisis de interacciones intramoleculares en hidantoína D,L-valina	44
5.3.2. Análisis de interacciones intermoleculares empleando el esquema NCI	48
5.4. Conclusiones	65
Bibliografía	66
Apéndice	72
A. Lista de Abreviaturas	72

www.bdigital.ula.ve

Índice de figuras

1.1. Curva de energía potencial Lennard-Jones para Ar-Ar.	4
1.2. Esquema de interacción catión- π	7
1.3. Los dos tipos de interacciones $\pi - \pi$: (a) cara a cara; (b) borde a cara.	7
1.4. Interacciones del tipo $X - H \cdots \pi$ entre BH_3 , CH_4 , NH_3 , H_2O , HF y bencenos monosustituídos.	8
1.5. Parámetros estructurales utilizados para identificar interacciones no covalentes.	9
2.1. Diagrama de flujo para un cálculo DFT típico dentro del esquema de Kohn-Sham.	22
2.2. Distribución normal de los errores respecto a un cálculo CCSD(T) (en <i>kcal/mol</i>) para teoría de perturbaciones de Møller-Plesset (MPx), Teoría del Funcional de la Densidad (DFT), semi-empíricos (SE) y mecánica molecular (MM).	30
3.1. (a) Diagrama molecular de la morfina y (b) Mapa de relieve de la ED.	32
3.2. Gráfico molecular de (a) cubano y (b) 4-metil-1,12-difluoruro [4]heliceno, que muestra las rutas de enlace (líneas) y los diferentes puntos críticos: NCP (codificado por color por elemento: C=negro, H=gris, F=dorado), BCP (puntos rojos), RCP (puntos amarillos), y CCP (puntos verdes) [66].	34
3.3. (a) La densidad electrónica (izquierda) y el campo de gradiente vectorial (derecha) de la densidad en el plano molecular de BF_3 y (b) Cuatro representaciones tridimensionales de la densidad de átomos y agrupaciones de átomos en BF_3	35
3.4. Gráfica de $s(r)$ vs. $\rho(r)$ para la molécula de metano y para la molécula de agua.	37
3.5. Gráfica de $s(r)$ vs. $Sing(\lambda_2)\rho(r)$ para el dímero de agua (puntos azules), biciclo [2,2,2] octano (puntos rojos) y el dímero de metano (puntos verdes) [74].	38
3.6. Isosuperficies de $s(r)$ para (a) el dímero de agua, (b) biciclo [2,2,2] octano y (c) el dímero de metano. Los colores azul/verde indican que la interacción es atractiva y el color rojo se asocia a interacciones repulsivas [76].	39
5.1. Unidad asimétrica de la hidantoína D,L-valina y empaquetamiento cristalino visto a lo largo del eje c	43
5.2. Gráfico molecular de la (a) hidantoína D,L-valina optimizada a nivel $\omega B97xd/$ aug-cc-pVTZ y (b) hidantoína D,L-valina en el cristal.	45

5.3. Gráfica de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ e isosuperficies de $s(\mathbf{r})$ para la estructura de la hidantoína D,L-valina optimizada a nivel $\omega B97xd/\text{aug-cc-pVTZ}$	46
5.4. Gráfica de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ e isosuperficies de $s(\mathbf{r})$ para la molécula de hidantoína D,L-valina en el cristal.	47
5.5. Empaquetamiento cristalino de la hidantoína D,L-valina en el plano bc visto a lo largo del eje a	48
5.6. Gráfica de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ e isosuperficies de $s(\mathbf{r})$ para la estructura HYD12 optimizada a nivel $\omega B97xd/\text{aug-cc-pVTZ}$	49
5.7. Gráfica de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ e isosuperficies de $s(\mathbf{r})$ para la estructura HYD12 en el cristal.	50
5.8. Gráfico molecular de la (a) HYD12 optimizada a nivel $\omega B97xd/\text{aug-cc-pVTZ}$ y (b) HYD12 en el cristal.	51
5.9. Gráfica de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ e isosuperficies de $s(\mathbf{r})$ para la estructura HYD13 optimizada a nivel $\omega B97xd/\text{aug-cc-pVTZ}$	52
5.10. Gráfica de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ e isosuperficies de $s(\mathbf{r})$ para la estructura HYD13 en el cristal.	53
5.11. Gráfico molecular de la (a) HYD13 optimizada a nivel $\omega B97xd/\text{aug-cc-pVTZ}$ y (b) HYD13 en el cristal.	54
5.12. Gráfica de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ e isosuperficies de $s(\mathbf{r})$ para la estructura HYD23 en el cristal.	54
5.13. Gráfico molecular de la HYD23 en el cristal.	55
5.14. Gráfica de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ e isosuperficies de $s(\mathbf{r})$ para la estructura supramolecular de la hidantoína D,L-valina en el cristal.	56
5.15. Gráfico molecular de la HYD123 en el cristal.	56
5.16. Empaquetamiento cristalino de la hidantoína D,L-valina en el plano bc visto a lo largo del eje a	57
5.17. Gráfica de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ e isosuperficies de $s(\mathbf{r})$ para la estructura HYD4 en el cristal.	58
5.18. Gráfico molecular de la HYD4 en el cristal.	59
5.19. Empaquetamiento cristalino de la hidantoína D,L-valina en el plano abc visto en tres dimensiones.	60
5.20. Gráfico molecular de la HYD5 en el cristal.	60
5.21. Gráfica de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ e isosuperficies de $s(\mathbf{r})$ para la estructura HYD5 en el cristal.	61
5.22. Empaquetamiento cristalino de la hidantoína D,L-valina en el plano ab visto a lo largo del eje a	62
5.23. Gráfica de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ e isosuperficies de $s(\mathbf{r})$ para la estructura HYD6 en el cristal.	63
5.24. Estructura supramolecular de la hidantoína D,L-valina (HYD6), isosuperficies de $s(\mathbf{r})$ y gráfico molecular de la estructura en el cristal vistos desde varios ángulos.	64

Índice de tablas

1.1. Resumen de las interacciones no-covalentes.	3
5.1. Enlaces de hidrógeno propuestos en la estructura cristalina de la hidantoína D,L-valina.	43
5.2. Enlaces y distancias (Å) de los enlaces calculados en la molécula optimizada a nivel $\omega B97xd/$ aug-cc-pVTZ.	44
5.3. Valores de ρ_{BCP} y $\nabla^2\rho_{BCP}$ en los puntos críticos de enlace en la estructura optimizada a nivel $\omega B97xd/$ aug-cc-pVTZ de la hidantoína D,L-valina.	45
5.4. Valores de ρ_{BCP} y $\nabla^2\rho_{BCP}$ en los puntos críticos de enlace en el cristal de hidantoína D,L-valina.	46
5.5. Enlaces y distancias (Å) de los enlaces calculados presentes en la estructura HYD12 optimizada a nivel $\omega B97xd/$ aug-cc-pVTZ, y valores de ρ_{BCP} y $\nabla^2\rho_{BCP}$ asociados a cada uno.	50
5.6. Enlaces y distancias (Å) de los enlaces calculados presentes en la estructura HYD12 en el cristal, y valores de ρ_{BCP} y $\nabla^2\rho_{BCP}$ asociados a cada uno.	51
5.7. Enlaces y distancias (Å) de los enlaces calculados presentes en la estructura HYD13 optimizada a nivel $\omega B97xd/$ aug-cc-pVTZ, y valores de ρ_{BCP} y $\nabla^2\rho_{BCP}$ asociados a cada uno.	52
5.8. Enlaces y distancias (Å) de los enlaces calculados presentes en la estructura HYD13 en el cristal, y valores de ρ_{BCP} y $\nabla^2\rho_{BCP}$ asociados a cada uno.	53
5.9. Enlaces y distancias (Å) de los enlaces calculados presentes en la estructura HYD23 en el cristal, y valores de ρ_{BCP} y $\nabla^2\rho_{BCP}$ asociados a cada uno.	55
5.10. Enlaces y distancias (Å) de los enlaces calculados presentes en la estructura HYD123 en el cristal, y valores de ρ_{BCP} y $\nabla^2\rho_{BCP}$ asociados a cada uno.	57
5.11. Enlaces y distancias (Å) de los enlaces calculados presentes en la estructura HYD5 en el cristal, y valores de ρ_{BCP} y $\nabla^2\rho_{BCP}$ asociados a cada uno.	61

GENERALIDADES SOBRE EL ENLACE NO COVALENTE

1.1. De la Química Molecular a la Química Supramolecular

Los sistemas moleculares son de gran interés en diversos campos de la ciencia moderna. Los químicos hemos sido capaces de crear una amplia gama de estructuras a partir de la formación o ruptura controlada de enlaces covalentes entre átomos [1]. Sin embargo, entre las moléculas existe otra serie de interacciones, basadas en las fuerzas intermoleculares no-covalentes (NC) que originan ensamblajes moleculares, cuyo estudio ha dado lugar al campo de la química supramolecular. Así, las interacciones intermoleculares forman la base de muchos procesos altamente específicos como los de reconocimiento molecular o de regulación, reacciones químicas catalizadas, transporte, etc., que ocurren tanto en química como en biología, como la unión de un sustrato a una proteína receptora, reacciones enzimáticas, ensamblaje de complejos multiproteicos, transcripción del código genético, entrada de un virus en una célula, reconocimiento celular, entre otros [2].

La “química supramolecular” se define como “*química más allá de la molécula*”. De acuerdo con Lehn, quien inventó el término, una supermolécula es un sistema químico organizado y complejo que se crea a partir de la asociación de dos o más especies químicas mantenidas juntas por fuerzas intermoleculares NC [3]. La química supramolecular es, por naturaleza, una visión dinámica de la capacidad de las interacciones que conectan los componentes moleculares de una entidad supramolecular [1]. Mientras que las moléculas se forman enlazando átomos mediante enlaces covalentes, los compuestos supramoleculares se construyen ensamblando las moléculas mediante fuerzas intermoleculares NC. Por tal motivo, el diseño de supermoléculas requiere la manipulación correcta de las características energéticas y estereoquímicas de las fuerzas intermoleculares NC.

Una especie química supramolecular está caracterizada tanto por la disposición espacial de sus componentes como por la naturaleza de los enlaces intermoleculares que mantienen unidos a estos componentes. Poseen propiedades estructurales, conformacionales, termodinámicas, cinéticas y dinámicas bien definidas. Se pueden distinguir varios tipos de interacciones responsables de su formación: coordinación de iones metálicos, fuerzas electrostáticas, enlaces de hidrógeno (EH), interacciones de Van der Waals (VdW), interacciones donador-receptor, etc., que presentan diferentes grados de fuerza, direccionalidad, dependencia de distancia y ángulos. Sus puntos fuertes van desde débiles, como en interacciones dispersivas o de VdW, o moderados como en los EH, hasta fuertes o muy fuertes para la coordinación de iones metálicos.

Las fuerzas intermoleculares son, sin embargo, en general más débiles que los enlaces covalentes, de modo que las especies supramoleculares son termodinámicamente menos estables, cinéticamente más lábiles y dinámicamente más flexibles que las moléculas [2].

Por lo tanto, existe un análisis conformacional intermolecular que se debe describir de manera coherente tanto en bases experimentales como teóricas. En este sentido, el desarrollo de métodos computacionales dirigidos al diseño molecular puede proporcionar un medio efectivo para contribuir a la comprensión de la química supramolecular, proveyendo métodos con poder explicativo y predictivo.

La comprensión de la naturaleza de las interacciones NC es mucho menos clara y en algunos casos los cálculos respectivos arrojan resultados que a menudo entran en conflicto con los datos experimentales, por lo que la combinación de experimento y teoría proporcionaría una visión más profunda del problema estudiado y, por lo tanto, puede conducir a una comprensión más profunda. En consecuencia, la comparación de los resultados teóricos y experimentales es de vital importancia tanto para la teoría como para los experimentos, ya que permite probar la capacidad y precisión de los procedimientos y técnicas desarrollados, así como de los métodos de cálculo recientemente propuestos [4].

Los principios básicos que rigen las interacciones NC se formularon en la década de 1930, por ejemplo, el EH de Pauling. Sin embargo, a pesar del progreso alcanzado en teoría y en las técnicas experimentales en las últimas décadas, todavía estamos lejos de obtener información cualitativa y cuantitativamente satisfactoria sobre los complejos NC, que constituyen la base de la química supramolecular, y que permita comprender la estructura y las propiedades de muchos materiales [5]. Los experimentos no siempre proporcionan información completa sobre un complejo, mientras que la teoría, en principio, es capaz de proporcionar información completa sobre un complejo NC, limitada solo por el nivel de cálculo. Por ejemplo, es posible generar información básica, como estructura y energía de estabilización [4].

En su mayoría, las interacciones NC son considerablemente más débiles (de uno a tres órdenes de magnitud) que los enlaces covalentes, de ahí que resulta interesante comprender el papel sutil pero decisivo que desempeñan los enlaces NC en la naturaleza. Muchos fenómenos físicos, químicos y biológicos, se atribuyen a interacciones NC con energías de estabilización típicas de ~ 4 a 80 kJmol^{-1} [5]. La existencia misma de una fase líquida, y también todos los efectos relacionados, como los fenómenos de solvatación y la catálisis, se pueden atribuir a interacciones NC. En este contexto, la existencia de una fase condensada probablemente represente el ejemplo más importante de interacciones NC. Por otra parte, las interacciones NC son responsables de la estructura de biomacromoléculas, como el ADN, el ARN y las proteínas, y juegan un papel clave en los procesos de reconocimiento molecular. Todo lo anterior evidencia la importancia de la caracterización de las interacciones NC, por lo que tiene sentido que actualmente sea uno de los tópicos más estudiados en la ciencia moderna [4].

1.1.1. Características geométricas y energéticas del enlace no-covalente

En este punto, es necesario entender cuál es la energía relativa de estas interacciones. Las interacciones NC son considerablemente más débiles que las interacciones covalentes, que oscilan entre 150 kJmol^{-1} a 450 kJmol^{-1} para enlaces simples. Los enlaces NC varían desde enlaces de coordinación con una fuerza de varios cientos de kJmol^{-1} hasta interacciones débiles de VdW que valen solo unos pocos kJmol^{-1} . Sin embargo, la combinación de estas puede formar un complejo supramolecular estable. El término “no-covalente” incluye una amplia gama de interacciones atractivas y repulsivas que se resumen en la tabla 1.1

Interacción	Fuerza ($kJmol^{-1}$)
Ion-ion	200-300
Ion-dipolo	50-200
Dipolo-dipolo	5-50
Enlaces de hidrógeno	4-120
Catión- π	5-80
$\pi - \pi$	0-50
Van der Waals	$< 5kJmol^{-1}$ pero variable dependiendo de la superficie
Hidrofóbico	Relacionado con la energía de interacción solvente-solvente

Tabla 1.1: Resumen de las interacciones no-covalentes [12].

Las interacciones NC se pueden dividir en varias clases diferentes. Se encuentran interacciones atractivas o repulsivas cuando dos cargas (totales o parciales) interactúan con polaridad opuesta (atracción) o con la misma polaridad (repulsión). Factores como la distancia entre las cargas y la extensión de la deslocalización sobre una parte de la molécula o incluso la molécula completa, tiene un efecto sobre la fuerza de la interacción. En consecuencia, la distancia entre dos iones con carga opuesta será un factor geométrico. En este orden de ideas, las interacciones ion-ion son más fuertes con energías de enlace en el rango desde 100 a 350 $kJmol^{-1}$ [6], mientras que las interacciones entre iones y dipolos son algo más débiles (alrededor de 50-200 $kJmol^{-1}$). De esta manera, la orientación del dipolo con respecto a la carga es importante.

Las fuerzas NC también implican sistemas π , que pueden unirse no covalentemente a cationes u otros sistemas π . La interacción catión- π asciende a 5-80 $kJmol^{-1}$ y juega un papel importante en biomoléculas, siendo la estructura de la secuencia del ADN un ejemplo destacado. Los estudios teóricos y experimentales han proporcionado una comprensión de la naturaleza de las interacciones $\pi - \pi$. Los estudios computacionales han revelado que los anillos aromáticos como el benceno soportan un momento cuadrupolar con una nube σ parcialmente positiva y una nube π parcialmente negativa por encima y por debajo del plano del anillo. En consecuencia, metales alcalinos y otros cationes pueden formar una interacción atractiva cuando se localizan por encima del centro del anillo aromático. Los sistemas π también pueden interactuar favorablemente con otros sistemas π . Dos sistemas π similarmente ricos en electrones o pobres en electrones (por ejemplo, el benceno como prototipo) tienden a no interactuar de una manera cara a cara perfecta, porque las dos nubes π parcialmente negativas se rechazarían entre sí.

En el extremo débil de las interacciones NC, se encuentran las fuerzas de VdW ($< 5kJmol^{-1}$) que surgen de la interacción entre nubes de electrones polarizadas instantáneamente por núcleos adyacentes. De acuerdo a esto, las fuerzas de VdW son una superposición de interacciones de dispersión atractivas que disminuyen con la distancia r , e interacciones repulsivas o de intercambio, consecuencia del principio de exclusión de Pauli, que aumentan al disminuir la distancia relativa entre las moléculas. Matemáticamente, estas interacciones se representan a través de un potencial de Lennard-Jones (LJ) (ecuación 1.1), donde la parte atractiva varía en una dependencia r^{-6} , y la parte repulsiva lo hace como r^{-12} (Figura 1.1) [6, 7].

El potencial de LJ viene dado por

$$\phi(r) = -\frac{C_{vdw}}{r^6} + \frac{C_{rep}}{r^{12}} = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right] \quad (1.1)$$

Donde

$$\sigma = \left(\frac{C_{rep}}{C_{vdw}} \right)^{-6}; \epsilon = \frac{(C_{vdw})^2}{4C_{rep}}$$

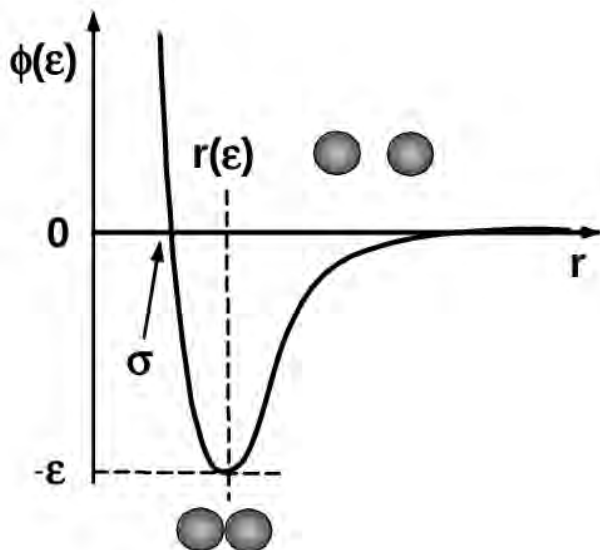


Figura 1.1: Curva de energía potencial Lennard-Jones para Ar-Ar [8].

C_{vdw} y C_{rep} son constantes características. $C = C_{vdw}$ es llamado parámetro de la interacción de VdW. La constante empírica ϵ representa la energía de interacción entre las moléculas (la energía máxima de atracción entre un par de moléculas). σ , es el diámetro de la molécula (también llamado diámetro de colisión), r es la distancia entre dos átomos (o moléculas) para $\phi(r)=0$.

Durante mucho tiempo se creyó que los enlaces originados por los efectos electrostáticos eran la contribución dominante a la energía de estabilización, mientras que el apilamiento inespecífico originado por los efectos de la dispersión de London se consideró energéticamente mucho menos significativo. No obstante, los cálculos más recientes han revelado que en algunos casos, el apilamiento puede asociarse con energías de estabilización sorprendentemente grandes comparables con las de los EH.

Para explicar estos resultados, se han planteado modelos basados en la mecánica cuántica. Sobre la base de la teoría de perturbaciones, la energía de estabilización total de los complejos NC puede dividirse en diversas contribuciones de energía: electrostática, inducción, transferencia de carga y dispersión. El término electrostático, por ejemplo, es en su mayoría dominante en complejos unidos por EH, pero esto no significa que el papel que desempeñan las contribuciones de inducción y dispersión sea despreciable. De hecho, son estas las que, en buena medida, les da las características de direccionalidad, y a su vez definen la estructura supramolecular [9].

Las fuerzas de dispersión son de origen mecano-cuántico [10]; y contribuyen a la estabilidad de un sistema. Este es, por ejemplo, el caso de los pares de bases apiladas en la estructura del ADN. La estabilidad de estos pares proviene de la energía de dispersión, mientras que su estructura está determinada por las interacciones electrostáticas dipolo-dipolo. La energía de dispersión desempeña un papel importante en la estabilización de grupos de biomacromoléculas, donde puede ser el término atractivo dominante, y es de vital importancia en las interacciones de apilamiento, incluso puede ser más importante que la estabilización por transferencia de carga [9]. Esta contribución es importante, particularmente en complejos unidos mediante EH. Cuando los átomos se unen para formar una molécula; se produce una transferencia de densidad electrónica (ED) de un sistema a otro. Las diferentes electronegatividades se vuelven iguales de acuerdo con el Principio de Sanderson de Ecuilibración de la electronegatividad [11].

La condición para la formación de un complejo por transferencia de carga, requiere que un sistema sea un buen donante de electrones, es decir, que tenga un bajo potencial de ionización y el otro un buen aceptor de electrones, esto es, que tenga una alta afinidad electrónica. La formación de complejos por transferencia de carga implica el flujo de electrones desde el donante hacia el aceptor [9], pero una característica importante de un complejo unido por EH es precisamente esta transferencia de densidad de electrones desde el aceptor de protones al donante de protones [4].

1.1.2. Interacciones de dispersión o de Van der Waals

En su “Nature of the Chemical Bond”, Pauling no consideró que las fuerzas débiles de VdW condujeran a un enlace químico [18]. No obstante, las fuerzas de VdW son responsables de muchas de las propiedades físicas y químicas de la materia [27]. Desempeñan un papel en una serie de fenómenos importantes como la adhesión, tensión superficial, adsorción física, las propiedades de los gases y los líquidos, las fortalezas de los sólidos, y las estructuras de macromoléculas condensadas tales como proteínas y polímeros.

Las interacciones de VdW surgen de las fluctuaciones de la distribución de electrones entre las especies que están muy cerca la una de la otra. Para entender esto intuitivamente, consideremos un átomo no polar como el helio, cuyo momento dipolar permanente es cero. No obstante, para una posición instantánea de los electrones respecto al núcleo, podrá existir un momento dipolar finito sobre el átomo. Este dipolo instantáneo genera a su vez un campo eléctrico que polariza cualquier átomo neutro cercano, induciendo un momento dipolar en él. La interacción resultante entre los dos dipolos da lugar a una fuerza de atracción instantánea entre los dos átomos [10].

A medida que la nube de electrones se mueve alrededor de la ubicación momentánea de una molécula, se forma un dipolo instantáneo dentro de la molécula. Este “parpadeo” de la distribución de electrones (o dipolo) entre dos especies adyacentes alineará las moléculas de manera que una carga positiva parcial de una especie se verá atraída por una carga negativa parcial de otra molécula; por lo tanto, los dos dipolos instantáneos se atraen entre sí y producen una interacción de London. La fuerza de estas interacciones depende de la polarizabilidad de la molécula; cuanto más polarizable sea la especie, mayor será la fuerza de la interacción [28].

En otras palabras, estas interacciones se pueden explicar en términos de momentos multipolares permanentes, inducidos e instantáneos de las moléculas involucradas [27]. Las interacciones de VdW son efectos de dispersión que comprenden dos componentes: la interacción de London y la interacción de intercambio y repulsión. En términos fenomenológicos, lo anterior se resume como [10]:

- Las fuerzas de dispersión no solo unen las moléculas, sino que también tienden a alinearlas u orientarlas mutuamente. Sin embargo, este efecto de orientación suele ser más débil que en aquellos casos donde las interacciones dipolares son el término dominante.
- Las fuerzas de dispersión no son aditivas; es decir, la fuerza entre dos cuerpos se ve afectada por la presencia de otros cuerpos cercanos.

En la formulación en términos cuantitativos, se ha empleado la expresión propuesta por London en 1937 para describir la interacción de dispersión entre dos átomos o moléculas idénticas

$$w(r) = \frac{-C_{disp}}{r^6} = -\frac{3}{4}\alpha_0^2 h\nu / (4\pi\epsilon_0)^2 r^6 = -\frac{3}{4}\alpha_0^2 I / (4\pi\epsilon_0)^2 r^6 \quad (1.2)$$

Desde entonces, la ecuación de London ha sido sustituida por expresiones más exactas.

La teoría de las fuerzas de dispersión de London tiene deficiencias, puesto que asume que los átomos y las moléculas tienen un solo potencial de ionización (una frecuencia de absorción), y no abarca las interacciones de las moléculas en un solvente. Posteriormente, McLachlan presentó una teoría generalizada que incluye en una ecuación la fuerza de inducción, orientación y dispersión, y que también puede aplicarse a las interacciones en un medio disolvente. La expresión de McLachlan para la energía libre de VdW de dos moléculas o partículas viene dada por

$$w(r) = -\frac{C_{vdw}}{r^6} = -\frac{6kT}{(4\pi\epsilon_0)^2 r^6} \sum_{n=0,1,2,\dots}^{\infty} \frac{\alpha_1(i\omega_n)\alpha_2(i\omega_n)}{\epsilon_3^2(i\omega_n)} \quad (1.3)$$

Donde $\alpha_1(i\omega_n)$ y $\alpha_2(i\omega_n)$ son las polarizabilidades de las moléculas, y $\epsilon_3(i\omega_n)$ es la permitividad dieléctrica del medio.

En general, $\alpha(i\omega_n)$ es una variable compleja, cuya parte imaginaria es una medida de la energía absorbida por una molécula cuando es estimulada por la luz. En el cálculo de $\alpha(i\omega_n)$ se emplea el modelo del oscilador armónico, lo que permite reemplazar la suma de las frecuencias discretas por una integral sobre $(h/2\pi kT)d\omega$, así que

$$kT \sum_{n=1,2,\dots}^{\infty} \rightarrow \frac{h}{2\pi} \int_{\omega=\omega_1}^{\omega=\infty} d\omega \quad (1.4)$$

Aplicando esta aproximación a la ecuación 1.3, obtenemos la contribución de energía libre a frecuencias finitas

$$w(r)_{\omega>0} = -\frac{3h}{(4\pi\epsilon_0)^2 \pi r^6} \int_0^{\infty} \alpha_1(i\omega)\alpha_2(i\omega)d\omega \quad (1.5)$$

En el marco de los métodos *ab initio* (DFT, Teoría del Funcional de la Densidad, que se explicará con detalle en el siguiente capítulo), a partir de la ecuación 1.3, Grimme *et al.* [13], desarrolló un método para calcular los coeficientes de dispersión

$$C_{vdw} = \frac{3}{\pi} \int_0^{\infty} \alpha_1(i\omega)\alpha_2(i\omega)d\omega \quad (1.6)$$

Aplicable a todos los elementos de la tabla periódica, a moléculas y sólidos. Se aplica tanto a los complejos de VdW como a las interacciones NC inter e intramoleculares.

1.1.3. Interacciones π

Las interacciones intermoleculares entre sistemas π son importantes en muchos campos de la química, desde la biología molecular y hasta el diseño de materiales, constituyendo uno de los principales factores que rigen el reconocimiento molecular y la estructura biomolecular [14]. Estas interacciones juegan un papel importante en fenómenos tan diversos como el apilamiento de bases en el ADN, las estructuras terciarias de las proteínas, el autoensamblaje de moléculas, etc. [15]. Las interacciones que involucran sistemas π se pueden encontrar en la naturaleza, por ejemplo, las interacciones cara a cara entre pares de bases nitrogenadas a lo largo de la doble hélice son responsables de la forma del ADN [12]. En los sistemas supramoleculares existen principalmente dos tipos de interacciones π : (a) interacciones catión- π y (b) interacciones $\pi - \pi$.

Las interacciones catión- π son bien conocidas en el campo de la química organometálica, donde los grupos olefinicos están ligados a centros de metales de transición, por ejemplo, ferroceno y sal de Zeise ($[PtCl_3(\eta^2 - C_2H_4)]^-$), sin embargo, estas no se consideran interacciones NC.

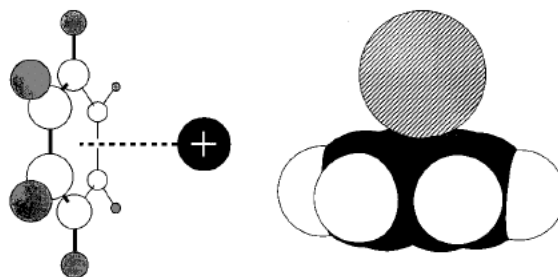


Figura 1.2: Esquema de interacción catión- π : (izquierda) que muestra un catión genérico colocado sobre el benceno y (derecha) un modelo del complejo $K^+ \cdots C_6H_6$ en su geometría optimizada, mostrando el contacto esencialmente VdW entre los dos [16].

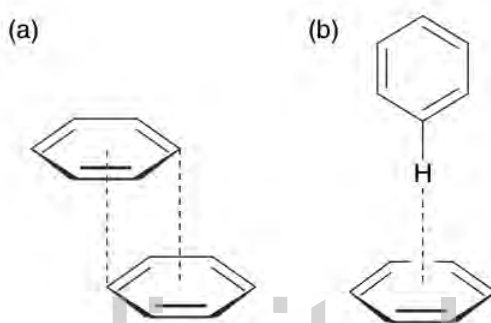


Figura 1.3: Los dos tipos de interacciones $\pi - \pi$: (a) cara a cara; (b) borde a cara [17].

Los metales alcalinos y alcalinotérreos también forman interacciones de este tipo, generalmente con energías entre $5\text{--}80 \text{ kJmol}^{-1}$. Por ejemplo, la interacción de los iones potasio con el benceno. Todos los cálculos teóricos coinciden en que la geometría preferida para un catión simple que interactúa con el benceno posiciona al catión sobre el centro del anillo (Figura 1.2) [16].

Los dos tipos de interacciones $\pi - \pi$ (Figura 1.3) son: **cara a cara**, en la que los sistemas de anillos paralelos, se encuentran separados por $3,5 \text{ \AA}$, desplazados de tal manera que la interacción se produce entre el centro de un anillo y la esquina de otro, (por ejemplo, moléculas aromáticas como las porfirinas, que pueden cristalizar en una orientación cara a cara, no obstante, reducen las fuerzas de repulsión desplazándose hacia los lados) y **borde a cara**, donde un átomo de hidrógeno de un anillo interactúa en una orientación perpendicular con respecto al centro de otro anillo. Estas interacciones $\pi - \pi$ surgen de la atracción entre la nube de electrones π de carga negativa de un sistema conjugado y el sistema σ con carga positiva de una molécula vecina, lo que la hace la geometría más estable. El dímero de benceno se ha considerado como el prototipo más simple de interacciones $\pi - \pi$, por lo que ha sido objeto de intenso interés experimental y teórico [15].

Actualmente se incluyen en esta categoría interacciones del tipo $X - H \cdots \pi$, entre un átomo de H y un grupo de átomos con electrones π (por ejemplo, $C - H \cdots \pi$, $O - H \cdots \pi$, $N - H \cdots \pi$) a los que se asigna el papel de aceptores [18]. A pesar de su energía de interacción extremadamente débil ($< 2,5 \text{ kcal/mol}$), la realidad de esta interacción ha sido respaldada por evidencias experimentales, encontrándose que el enlace $X - H$ apunta hacia la cara de un anillo aromático (Ver figura 1.4), y han demostrado ser vitales en numerosos contextos químicos y bioquímicos, incluyendo las estructuras terciarias de las proteínas, el empaquetamiento de cristales y el reconocimiento molecular [19].

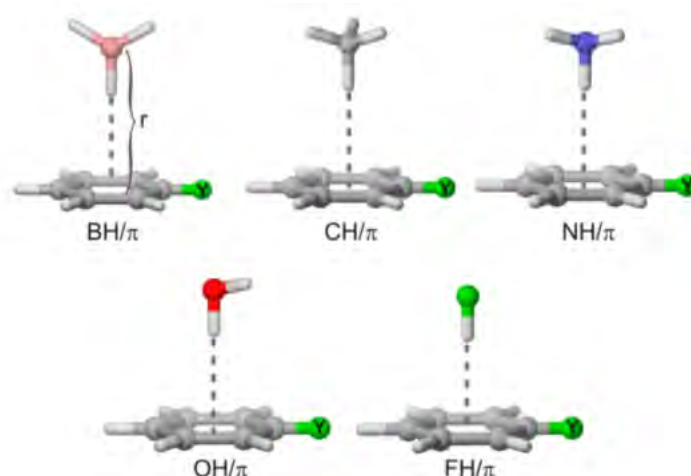


Figura 1.4: Interacciones del tipo $X-H \cdots \pi$ entre BH_3 , CH_4 , NH_3 , H_2O , HF y bencenos monosustituidos. En todos los casos, un solo enlace $X-H$ se dirige hacia el centro del anillo fenilo y la distancia de interacción (r) se define como la distancia entre el átomo pesado del grupo $X-H$ y el centro del anillo [20].

Las interacciones $X-H \cdots \pi$, son interacciones de dispersión, y constituyen una gran parte de la energía de interacción total para estas interacciones, por lo que han sido el foco de numerosos estudios experimentales y teóricos, debido al importante papel que desempeñan, por ejemplo, las interacciones $C-H \cdots \pi$ en el reconocimiento de carbohidratos por las proteínas.

Estudios computacionales de interacciones $X-H \cdots \pi$, han incluido también el impacto de los sustituyentes. Kodama *et al.* [21] introdujo el concepto de interacciones $C-H \cdots \pi$ para explicar las interacciones favorables entre los grupos alquilo y los anillos fenilo [20]. Estas interacciones se pueden observar en los complejos debido a la interacción del grupo $-CH_3$ con el anillo aromático [22].

Existe un gran interés en entender cómo los sustituyentes ejercen un efecto sobre las fuerzas de estas interacciones, lo que conlleva a un mejor entendimiento de la naturaleza física de estas interacciones y a proporcionar herramientas potencialmente poderosas para la química supramolecular. La mayor parte de las investigaciones, tanto teóricas como experimentales, se centran en las interacciones $C-H \cdots \pi$ y $O-H \cdots \pi$ (por ejemplo, en complejos $H_2O \cdots C_6H_6$). Se ha encontrado que los sustituyentes donantes de electrones dificultan la interacción, mientras que los aceptores de electrones la favorecen.

Nishio *et al.* [23], propuso que la interacción $C-H \cdots \pi$ sea considerada como el tipo de EH más débil, que se forma entre un ácido blando ($C-H$) y una base blanda (electrones π). Por su parte, un EH (en su extremo más débil) apenas se distingue de las interacciones de VdW [19]. En este orden de ideas, la interacción $C-H \cdots \pi$ está ubicada entre el límite de los EH y las interacciones de VdW.

Las propiedades características de las interacciones típicas $C-H \cdots \pi$ reportadas en estudios experimentales y teóricos son las siguientes: (a) la distancia entre el hidrógeno $C-H$ y el centro del sistema π está en el intervalo de $2,6 - 3,0 \text{ \AA}$; (b) la distancia entre el átomo de carbono del donante de $C-H$ y el centro del sistema π es $\leq 4,5 \text{ \AA}$; (c) el ángulo entre el enlace $C-H$ y el centro del sistema π es $\geq 120^\circ$ y (d) la distancia de la proyección vertical del hidrógeno de $C-H$ en el plano molecular del sistema π y el centro del sistema π es $< 1,4 \text{ \AA}$ [22].

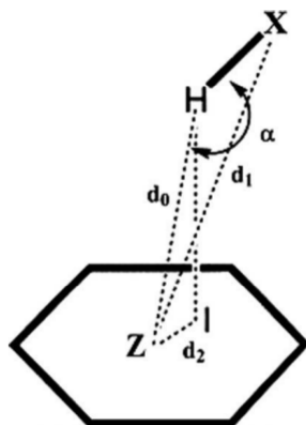


Figura 1.5: Parámetros estructurales utilizados para identificar interacciones no covalentes. Z es el centro del anillo aromático, X representa al C, N, u O que está involucrado en la interacción $C-H\cdots\pi$, $N-H\cdots\pi$ u $O-H\cdots\pi$ e I representa la proyección del hidrógeno $X-H$ en el plano molecular del benceno [22].

Las interacciones $N-H\cdots\pi$, están menos estudiadas. Se ha demostrado que los efectos electrostáticos afectan la orientación de las interacciones $N-H\cdots\pi$. La fuerza de la interacción $N-H\cdots\pi$ se encuentra entre la interacción $C-H\cdots\pi$ y la interacción $O-H\cdots\pi$ [20].

En la figura 1.5, Z representa el centro del anillo aromático, X representa al C, N u O, que está involucrado en la interacción $C-H\cdots\pi$, $N-H\cdots\pi$ u $O-H\cdots\pi$ e I representa la proyección del hidrógeno $X-H$ en el plano molecular del benceno como prototipo. Aquí, d_0 es la distancia del hidrógeno $X-H$ y el centro del sistema π , d_1 es la distancia entre X y Z , d_2 es la distancia entre Z e I , y α es el ángulo entre XHZ .

Muchos fármacos, incluidos los agentes anticancerígenos que se intercalan en el ADN, utilizan interacciones $\pi-\pi$. A menudo, varios tipos de interacciones NC existen simultáneamente. Este es el caso del fármaco anti-Alzheimer Aricept que utiliza las interacciones $\pi-\pi$, $O-H\cdots\pi$ y catión- π , por lo que una mejor comprensión de las interacciones NC sería de gran ayuda para el diseño de fármacos [24].

1.1.4. Interacciones $C-H\cdots O$ y $N-H\cdots O$

Los EH del tipo $C-H\cdots O$ y $N-H\cdots O$ fueron reconocidos como importantes uniones intermoleculares. De la percepción de estos y otros patrones que ocurren con frecuencia, y su importancia asumida como mediadores de las interacciones intermoleculares, surgió el concepto de sintones supramoleculares: “unidades estructurales dentro de las supermoléculas (por ejemplo, cristales) que pueden formarse y/o ensamblarse mediante interacciones intermoleculares conocidas” [18].

Los átomos O y N son electronegativos, lo que significa que los átomos de H a los que están unidos tienen una carga parcial positiva, por lo que, usualmente los enlaces $O-H$ y $N-H$ actúan como donantes de protones dentro de los EH. Estos dos átomos tienen diferentes grados de electronegatividad y, por lo tanto, su carácter donador varía de manera correspondiente [25]. El enlace $N-H$ de NH_3 u otras aminas, por ejemplo, es un donante de protones débil. Sin embargo, esta tendencia se fortalece considerablemente cuando el N se une a otros átomos electronegativos, como por ejemplo en el grupo amida, o péptido de proteínas, donde el enlace $N-H\cdots O$ es un elemento muy común e importante en la estructura de las proteínas.

Koch y Popelier [26], han propuesto criterios para reconocer los EH del tipo $C - H \cdots X$, a partir de las distribuciones de densidad de carga, en los que se incluye, principalmente, la existencia de una ruta de enlace $H \cdots X$, con un valor de densidad (ρ) bajo y un valor positivo del Laplaciano ($\nabla^2\rho$) en el punto crítico de enlace (BCP, que se explicará en el capítulo 3 con más detalle).

Existe una gran cantidad de información reciente que sugiere que los EH débiles, como $C - H \cdots O$, pueden tener un alto grado de influencia sobre la conformación molecular de una gama de diferentes sistemas. Los valores numéricos sugieren que estos enlaces pueden ser tan importantes como el enlace $N - H \cdots O$, y en ciertos casos aún más [25].

1.2. Evidencia espectroscópica

Antes de entrar en detalle sobre los procedimientos teóricos y computacionales, es conveniente resumir, brevemente, lo que se puede obtener a partir de observaciones experimentales con respecto a la comprensión de las interacciones intermoleculares que conducen al enlace NC. La principal pregunta que debemos plantearnos es ¿cuáles propiedades de los sistemas NC son observables sin riesgos de caer en ambigüedades? La sorprendente respuesta es que no son muchas. Lehn [2] en su descripción de los fundamentos de la química supramolecular, señala que, debido al rango de energía de las interacciones NC, son más difíciles de caracterizar a partir del análisis de estructura o de sus propiedades empleando las herramientas usualmente disponibles: IR, UV y especialmente RMN y espectroscopia de masas, difracción de rayos X, etc.

La primera información que se puede obtener son las frecuencias vibratorias. Existen esencialmente dos métodos para la espectroscopia vibratoria: la absorción infrarroja o el efecto Raman. La mayoría de los estudios para la determinación de los niveles de energía vibracional se basan en la detección de ionización. Para los conglomerados moleculares, la selección de masa es esencial y los métodos de detección, por lo general, se basan en las técnicas de ionización más sensibles. La determinación de frecuencias vibracionales es a menudo directa y proporciona información sobre la fuerza de las interacciones NC en un complejo [4].

Como resultado de que las interacciones NC modifiquen la estructura de las moléculas, las frecuencias vibracionales de las moléculas que interactúan difieren de las de los monómeros aislados. Este efecto hace que la espectroscopia vibracional sea un método poderoso para investigar complejos supramoleculares. Estos cambios espectrales pueden simularse teóricamente, lo que permite realizar un análisis profundo de las geometrías de los complejos [5]. En segundo lugar, la información más importante proviene de la determinación experimental de las constantes rotacionales. Estas se obtienen a partir de espectroscopia de alta resolución con resolución de nivel rotacional [4].

Sin embargo, la asignación de las bandas espectrales y la interpretación de los espectros observados solo se puede realizar con la ayuda de cálculos mecano-cuánticos *ab initio*. En la región espectral, donde las vibraciones son mucho más suaves que en la región de alta frecuencia, es absolutamente imprescindible realizar cálculos de frecuencia armónicos para interpretar los espectros [4].

En 2014, Qian Cao *et al.* [29], presentó el primer estudio de interacciones intermoleculares entre el óxido nitroso y tres compuestos aromáticos representativos: fenol, cresol y tolueno. Los experimentos espectroscópicos infrarrojos fueron respaldados por cálculos químico-cuánticos de alto nivel, donde las comparaciones de los espectros vibracionales calculados y experimentales proporcionaron una identificación y caracterización detallada de los complejos. Los resultados muestran que la formación de complejos está dominada por las fuerzas de dispersión y que las energías de interacción son relativamente bajas. En este sentido, las interacciones NC pueden ser estudiadas de manera similar a las interacciones covalentes, es decir, mediante métodos estándar de alto nivel de química cuántica.

MODELAJE MOLECULAR: QUÍMICA CUÁNTICA Y COMPUTACIONAL

2.1. Métodos *ab initio*: ¿por qué utilizar la DFT?

En Química Cuántica, el nivel de aproximación teórica empleado queda definido por el problema considerado y por la capacidad del cálculo disponible. Así, átomos como el hidrógeno o el helio, pueden ser tratados con un alto nivel de exactitud, mientras que para los problemas que involucran muchos electrones no se disponen de soluciones exactas, por lo que, para su estudio usualmente se disponen de distintos métodos en varios niveles de aproximación, siendo la capacidad de cómputo uno de los criterios usados para escoger el método a emplear [30].

Debido a la complejidad de los sistemas considerados y a los limitados recursos computacionales de la época, entre la década de 1960-1970, los llamados métodos semi-empíricos fueron los primeros métodos en ser utilizados. En su implementación original, estos métodos resultaban ser poco precisos en el estudio de sistemas unidos por interacciones NC. Sin embargo, con el avance de las teorías y en las técnicas computacionales, estos han sido mejorados significativamente y en la actualidad son ampliamente utilizados en el estudio de proteínas y sistemas moleculares complejos unidos mediante interacciones NC. La revolución informática permitió que los métodos semi-empíricos fueran sustituidos por los denominados métodos “*ab initio*” (de los primeros principios) [31].

El método más empleado es el propuesto por Hartree-Fock (HF) en 1928, llamado así en honor a sus autores, y el cual es fundamental para la química cuántica, puesto que constituye la base de los métodos *ab initio*. Este método se fundamenta en la Aproximación de Born-Oppenheimer (ABO), y busca resolver la Ecuación de Schrödinger (ES) electrónica para el problema de muchos electrones, describiendo la función de onda de muchos electrones en términos del producto antisimetrizado de funciones de onda de un electrón u orbital molecular (MO) [32]. En otras palabras; la función de onda para un sistema de N electrones se aproxima como una combinación del producto de N funciones de onda de un único electrón, que satisface la propiedad de antisimetría respecto al intercambio de cualquier par de electrones. La función de onda del sistema es descrita por el determinante de Slater (SD), que obedece el principio de exclusión de Pauli y la indistinguibilidad de los electrones [33]. Cada orbital es la solución de una ecuación efectiva, donde cada electrón está sujeto al campo medio radial del resto de los electrones.

2.1.1. Aproximación de Born-Oppenheimer

La primera de varias aproximaciones empleada para simplificar la solución de la ES en sistemas de muchos átomos fue la *aproximación adiabática* o de Born-Oppenheimer, la cual reduce el problema molecular general separando el movimiento nuclear y electrónico.

Para ilustrar esta aproximación, consideremos una molécula de hidrógeno, cuyo centro de masa se localiza sobre alguno de los dos átomos. El operador hamiltoniano $\hat{H}$ asociado con este sistema es

$$\hat{H} = \hat{K}_N + \hat{K}_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{NN} \quad (2.1)$$

Donde el segundo, tercer y cuarto término, dependen de las coordenadas de los electrones y representan al operador hamiltoniano electrónico $\hat{H}_{elec}$,

$$\hat{H}_{elec} = \hat{K}_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} \quad (2.2)$$

Mientras que el último término representa las interacciones de los núcleos. Así pues, el operador $\hat{H}$ puede ser escrito como

$$\hat{H} = \hat{K}_N + \hat{H}_{elec} + \hat{V}_{NN} \quad (2.3)$$

Recordando que la masa del núcleo es aproximadamente dos mil veces más grande que la de los electrones, se tendrá que la velocidad de los electrones será mucho mayor que la del núcleo; por lo que se cumple que: $\hat{K}_N \ll \hat{K}_e$, de ahí que se pueda aproximar que los núcleos están prácticamente fijos o en reposo respecto a los electrones; es decir, se cumple que $\hat{K}_N \rightarrow 0$, por lo que la posición de los núcleos se considera aproximadamente constante y, por lo tanto, $\hat{V}_{NN}$ también es aproximadamente constante, ya que las distancias relativas entre los núcleos también lo son. Así, bajo esta aproximación, la solución de la ES describiendo el comportamiento del sistema depende de la posición de los núcleos y no de sus velocidades, y el operador $\hat{H}$ que describe al sistema bajo estas condiciones viene dado por

$$\hat{H} \cong \hat{H}_{elec} + \hat{V}_{NN} \quad (2.4)$$

La ES, cuyo hamiltoniano está dado por la ecuación 2.4, se conoce como la ES electrónica para sistemas moleculares. Así, la separación entre los grados de libertad nuclear y electrónicos; permite separar la contribución nuclear de la electrónica, y es posible expresar la función de onda total como el producto de las funciones nucleares y electrónicas, y la energía total como la suma de los autovalores de la ecuación electrónica y la nuclear. La ES nuclear se obtiene luego de integrar la ES total sobre las coordenadas electrónicas. Bajo la ABO, debido a la pequeña masa relativa de los electrones respecto al núcleo, se asume que los electrones responden instantáneamente a cambios en las posiciones de las cargas nucleares. De acuerdo a esto, los núcleos se mueven bajo el potencial generado por los electrones, de ahí que la resolución de la ES electrónica para un conjunto de posiciones nucleares conduce a las superficies de energía potencial electrónica, que constituyen el potencial bajo el cual se mueven los núcleos y que se usa para resolver la ES nuclear. La resolución de esta ecuación conduce a niveles de energía moleculares tanto vibracionales como rotacionales, que son los fundamentos para la interpretación de muchas técnicas espectroscópicas.

En este punto, lo que sigue es responder ¿cómo calculamos los orbitales moleculares utilizando el método de HF?

2.1.2. Método de Hartree-Fock

D. R. Hartree y V. Fock desarrollaron una teoría que se aplica a sistemas moleculares, en la que la función de onda se expresa como un SD donde los orbitales son ortogonales y normalizados.

En unidades atómicas, donde $\mathbf{r}$ denota la contribución electrónica y $\mathbf{R}$ los grados de libertad nuclear, la ES electrónica es

$$\left[-\frac{1}{2} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_{A,i} \frac{Z_A}{r_{Ai}} + \sum_{A>B} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} + \sum_{i>j} \frac{1}{r_{ij}} \right] \Psi(\mathbf{r}; \mathbf{R}) = E_{elec} \Psi(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \quad (2.5)$$

O en una notación más compacta,

$$[T_e(\mathbf{r}) + V_{Ne}(\mathbf{r}; \mathbf{R}) + V_{NN}(\mathbf{R}) + V_{ee}(\mathbf{r})] \Psi(\mathbf{r}; \mathbf{R}) = E_{elec} \Psi(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \quad (2.6)$$

De la ABO, debemos recordar que $E_{elec}(\mathbf{R})$ proporciona la superficie de energía potencial, razón por la cual tiene importancia resolver la ES electrónica. Por otra parte, la función de onda electrónica $\Psi(\mathbf{r}; \mathbf{R})$ proporciona información sobre las propiedades moleculares como momentos dipolares, polarizabilidad, etc. [32].

Por simplicidad, consideremos inicialmente un sistema de dos electrones. La idea básica del método de HF es asumir una función de onda electrónica de la forma $\Psi(\mathbf{r}_1; \mathbf{r}_2) = \chi_1(x_1)\chi_2(x_2)$, a través de la cual se describen los electrones de forma independiente, esto es, no correlacionada. Claramente esto solo sería estrictamente correcto si el hamiltoniano $\hat{H}$ fuese separable en la suma de dos términos, dependiendo de cada una de las variables. La manera más obvia de alcanzar esto es si el término $V_{ee} = 0$, lo que correspondería al caso en que los electrones no interactuasen entre sí, por lo que la función de onda electrónica total sería el producto de dos funciones de onda del átomo de hidrógeno, $\Psi_H(\mathbf{r}_1)\Psi_H(\mathbf{r}_2)$. Por supuesto, desde el punto de vista químico, esta aproximación no es aceptable, por lo que en su lugar se considera que cada electrón se mueve bajo el potencial del núcleo y el campo medio ejercido por el resto de los electrones. Esto permite plantear para cada electrón un hamiltoniano efectivo y resolver para cada uno de los electrones una ES efectiva, cuya solución serán los MO $\chi_i(x_i)$, y las energías orbitales. La función de onda total será $\Psi(x_1, x_2) = \chi_1(x_1)\chi_2(x_2)$, que se conoce como Producto de Hartree, y es escrito con la forma general

$$\Psi_{HP}(x_1, x_2, \dots, x_N) = \chi_1(x_1)\chi_2(x_2) \dots \chi_N(x_N) \quad (2.7)$$

Debido a esto, el método de HF también se conoce como un modelo de partícula independiente o una teoría del campo medio [32]. No obstante, la forma funcional de Ψ_{HP} no satisface el principio de Pauli, que exige que la función sea antisimétrica con respecto al intercambio de cualquier par de electrones. Para el caso de dos electrones, el principio de antisimetría se puede satisfacer mediante una función de onda como

$$\Psi(x_1; x_2) = \frac{1}{\sqrt{2}} [\chi_1(x_1)\chi_2(x_2) - \chi_1(x_2)\chi_2(x_1)] \quad (2.8)$$

Para un problema de muchos cuerpos (más de dos electrones), Slater propuso que la solución anterior se puede generalizar utilizando determinantes. Para el caso de dos electrones, la función de onda anterior se puede reescribir como

$$\Psi(x_1; x_2) = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{bmatrix} \chi_1(x_1) & \chi_2(x_1) \\ \chi_1(x_2) & \chi_2(x_2) \end{bmatrix} \quad (2.9)$$

La generalización para N electrones viene dada por

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{bmatrix} \chi_1(x_1) & \chi_2(x_1) & \cdots & \chi_N(x_1) \\ \chi_1(x_2) & \chi_2(x_2) & \cdots & \chi_N(x_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_1(x_N) & \chi_2(x_N) & \cdots & \chi_N(x_N) \end{bmatrix} \quad (2.10)$$

Esta forma funcional toma en cuenta que todos los electrones son indistinguibles: cada electrón está asociado con todos y cada uno de los orbitales [32].

Para la implementación del cálculo, cada uno de los MO que constituyen los términos del determinante son expresados como una combinación lineal de funciones auxiliares pseudoatómicas llamadas funciones base [30]. Estas expansiones de la función de onda en términos de funciones base, conlleva a una limitación en la precisión del enfoque HF, debido a que en la práctica solo un número limitado de funciones base pueden ser usadas, por lo que no siempre el espacio molecular puede ser correctamente representado [34]. Adicionalmente, y quizás más importante, es que la teoría de HF no toma en cuenta la correlación detallada entre los electrones, cuya interacción se considera a través de un campo medio, reportándose que, usualmente, el campo medio tiende a sobrevalorar las interacciones electrónicas [33].

Como se señaló anteriormente, en el método de HF, los efectos de la repulsión electrón-electrón no se abordan en detalle, sino solo a través de un campo medio, por lo que los desarrollos posteriores, denominados métodos post-HF, han incorporado términos de correlación electrónica y acoplamiento de espín-orbital. Estos métodos han surgido junto con potenciales herramientas informáticas mejoradas y algoritmos más eficientes para mejorar la precisión de los cálculos *ab initio* [33].

2.1.3. Aproximación de la Combinación Lineal de Orbitales Atómicos

En la gran mayoría de los esquemas de implementación de estos métodos teóricos se utiliza la *aproximación de la combinación lineal de orbitales atómicos* (LCAO, de sus siglas en inglés), donde los MO se expanden empleando un conjunto base, que no es más que un conjunto de funciones matemáticas centradas en los átomos de la molécula que se asemejan a los orbitales, utilizadas para modelar el comportamiento espacial de la ED alrededor de los átomos [31], que se denominan *funciones base*

$$\phi_i(r) = \sum_q c_{iq} \chi_q(r) \quad (2.11)$$

Según esta definición, la ED se puede expresar como una suma de productos de funciones base de la forma

$$\rho(r) = \sum_j \sum_r \sum_s n_j c_{jr} c_{js} \chi_r(r) \chi_s(r) \quad (2.12)$$

La combinación de la aproximación LCAO con el enfoque HF, conduce a las ecuaciones de Roothaan-Hall (RH) [35]

$$\sum_{q=1}^m c_{iq} (F_{pq} - S_{pq} \varepsilon_i) = 0, \quad (2.13)$$

a partir de las cuales se obtienen los coeficientes c_{ij} y las energías orbitales ε_i . En esta expresión, m es el número de funciones base. Los elementos de la matriz S_{pq} son integrales de la forma

$$S_{pq} = \int \chi_p(r) \chi_q(r) dr \quad (2.14)$$

Mientras que los elementos de la matriz de Fock, F_{pq} , se definen como

$$F_{pq} = \int \chi_p(r) h(r) \chi_q(r) dr + \sum_j \sum_r \sum_s (2c_{jr} c_{js} \int \chi_p(r) \chi_r(r') \frac{1}{|r - r'|} \chi_q(r) \chi_s(r') dr dr' - c_{jr} c_{js} \int \chi_p(r) \chi_r(r') \frac{1}{|r - r'|} \chi_q(r) \chi_s(r) dr dr') \quad (2.15)$$

Estas son las ecuaciones de HF-RH que se pueden recopilar en una notación matricial como sigue

$$\mathbf{FC} = \mathbf{SC}\varepsilon \quad (2.16)$$

cuya solución es la del determinante secular $|F - S\varepsilon| = 0$

La matriz $\mathbf{F}$ contiene los elementos de la matriz de Fock, $\mathbf{C}$ es una matriz de coeficientes c_{ij} , la matriz de solapamiento $\mathbf{S}$ contiene los elementos S_{pq} , y ε representa la matriz diagonal de las energías orbitales, donde se consideran las energías de los electrones y las interacciones entre ellos y, posteriormente, se aplican métodos computacionales para resolver estas ecuaciones, de manera que sea posible determinar las propiedades moleculares y geométricas del sistema [33, 36].

Para resolver estas ecuaciones, generalmente se aplican dos tipos de formas funcionales para los conjuntos de funciones base (denominados también orbitales atómicos) [37]:

- Orbitales de tipo Slater (STO)
- Orbitales de tipo Gaussiana (GTO)

Según el método de RH, el cálculo de la ED se divide en dos partes. Primero se calculan todas las integrales que aparecen en las definiciones de S_{pq} y F_{pq} y que dependen solo de las funciones base. Segundo, se aplica un método iterativo similar al de HF: se considera un conjunto inicial de c_{iq} , a partir del cual se calcula la energía y los F_{pq} que son utilizados en la resolución de la ecuación 2.13, de la que se obtiene un nuevo conjunto de valores de c_{iq} con los que se calcula la nueva energía. Si este valor para la energía, y el anterior, no son iguales; bajo cierto error aceptable, con el nuevo conjunto c_{iq} se vuelve a calcular F_{pq} , y así sucesivamente hasta alcanzar la convergencia [38].

En la teoría de HF, $|\Psi|^2$ es invariante respecto al intercambio de cualquier par de electrones, lo que incluye automáticamente la interacción entre electrones del mismo espín. Esta correlación es llamada *correlación de intercambio* y constituye el efecto de correlación dominante. Sin embargo, los electrones de espín contrario permanecen sin correlación bajo esta teoría.

2.1.4. Métodos de correlación electrónica

El modelo de HF contiene la interacción interelectrónica solo de forma promedio, es decir, cada electrón *no ve* al resto de electrones individualmente, sino la distribución de carga asociada a la ED de cada uno, proveyendo un tratamiento inadecuado de la correlación entre el movimiento de los electrones dentro de un sistema molecular, especialmente aquel que se presenta entre los electrones de espín contrario. Como consecuencia, la función de onda electrónica aproximada proporcionada por este modelo da lugar a una descripción en la que los movimientos de los electrones no están correlacionados.

Existen varios procedimientos para introducir el efecto de la correlación electrónica en el método de HF: la Interacción de Configuración (CI), la teoría de perturbación de Møller-Plesset (MP) y el clúster acoplado (CC) [39].

El método CI, es el más antiguo y quizás el más fácil de entender. Desde el punto de vista intuitivo, supone que la correlación instantánea puede producir excitaciones a estados desocupados de mayor energía, llamados orbitales virtuales, por lo que la función de onda Ψ debe ser expresada como la suma del determinante de HF, que se toma como referencia, y otros determinantes que se generan sustituyendo uno o más orbitales ocupados dentro de los determinantes de HF por un orbital virtual. Los coeficientes de estos determinantes se obtienen aplicando el principio variacional.

Quizás el método más general para el cálculo de estas correcciones es la *teoría de perturbaciones* [40], en particular el *método de Møller-Plesset* (MP) [41], que consiste en tomar como referencia (o función de orden cero) la función de onda obtenida mediante el método de HF-RH con la correlación como una perturbación.

Supongamos que el $\hat{H}$ del sistema dado es de la forma

$$\hat{H} = \hat{H}_{elec} + \lambda \hat{V} \quad (2.17)$$

Donde λ es el parámetro perturbacional y V representa una pequeña corrección (*perturbación*) al operador “no perturbado” $\hat{H}_{elec}$. Esta perturbación es la diferencia entre el operador de Fock y el $\hat{H}_{elec}$ exacto [7].

Suponiendo que el término perturbativo V es pequeño respecto a $\hat{H}_{elec}$, es posible expresar la energía y la función de onda como dos desarrollos en serie de potencias en el parámetro λ . Aplicando la teoría de perturbaciones de varios cuerpos, es posible calcular el término o corrección de orden n de este desarrollo en función de los términos de orden inferior, encontrándose que la expresión para cada nuevo término es más complejo que el anterior. En la mayoría de los casos, el cálculo se detiene en el segundo orden de la expansión (término MP2), sin embargo, el método está desarrollado para alcanzar hasta órdenes superiores como MP6 [38]. En general, la perturbación de segundo orden, MP2, es una mejora sustancial de HF para todos los tipos de interacciones NC. La mayor ventaja de usar la perturbación de segundo orden es la inclusión de interacciones de dispersión [7].

2.2. Teoría del Funcional de la Densidad

En este punto, quisiéramos enfatizar que la hipótesis de que los electrones pueden ser descritos por un producto antisimetrizado (determinante de Slater), aunque no resulte del todo obvio, es equivalente a la suposición de que cada electrón se mueve independientemente de todos los demás. En este sentido, W. Kohn (Premio Nobel en Química en 1998) demostró, en el contexto de los métodos *ab initio*, que no es necesario considerar el movimiento detallado de cada electrón, afirmando que

“...es suficiente conocer el número promedio de los electrones localizados en cualquier punto del espacio”

y tomando el promedio de la interacción de un único electrón con los demás electrones del sistema, aplicando la teoría del campo medio, lo que dio lugar posteriormente a un método más sencillo desde el punto de vista computacional: la Teoría del Funcional de la Densidad (Density Functional Theory, DFT) [30]. Como veremos más adelante, los métodos basados en la DFT, permiten introducir el efecto de la correlación electrónica sin que por ello el cálculo sea mucho más largo que en el método de HF.

Hace más de tres décadas, Robert Parr alertó a la comunidad fisicoquímica sobre la promesa y el encanto de la Teoría Funcional de la Densidad (DFT), la cual nació en un artículo publicado por Hohenberg y Kohn en 1964, y su principal método de implementación; en 1965 en un artículo de Kohn y Sham [44]. Desde entonces, ha evolucionado rápidamente y ha habido muchos avances interesantes, tal es así que actualmente hay un gran número de investigadores en esta área y como resultado, se han publicado miles de artículos, entre estos, contribuciones que mejoran su aplicabilidad desde sistemas atómicos hasta biomoléculas, y contribuciones relevantes para la comprensión de la reactividad química.

La DFT se ha vuelto competitiva debido a la economía computacional y, además, posee ventajas para describir cualitativamente el comportamiento químico, con lo que se ha obtenido una química cuántica más amplia y más útil. Actualmente, por su alcance en la comprensión de la química supramolecular, la DFT es un enfoque que goza de un enorme aumento en popularidad entre los químicos teóricos y prácticos por igual; pasando de ser un arte especializado practicado por un grupo de físicos y químicos a la vanguardia de la teoría de la mecánica cuántica, a una herramienta que es utilizada regularmente para diversos problemas de modelado de materiales en física, ciencia de materiales y múltiples ramas de la ingeniería.

La idea fundamental de la DFT que hizo que los cálculos fueran factibles, es que una ED normalmente puede representarse como la suma de los cuadrados de las densidades orbitales de N electrones, con los propios orbitales, lo que define un único SD. Esta idea da lugar al método de Kohn-Sham (KS) [42]. Es por esto que la mayoría de los cálculos de DFT modernos se basan en la formulación de KS. Sin embargo, a pesar de su éxito, la aplicación del enfoque KS está limitada por el tamaño de las moléculas, puesto que el esfuerzo computacional se escala en una proporción N^3 . Esta escala cúbica es el cuello de botella para la aplicación de DFT a moléculas grandes [43].

La base de estos métodos está en el teorema de Hohenberg-Kohn (HK), según el cual, las propiedades de un sistema en su estado fundamental, son funcionales únicos de la ED, lo que significa que las propiedades del sistema están fijadas por su ED, ya que, a partir de ella se puede calcular cualquier otra magnitud [38].

En el inicio de la DFT, luego de las primeras aplicaciones realizadas por Thomas y Fermi para el gas homogéneo de electrones, y en vista de las limitaciones de su método, existía cierto escepticismo sobre el alcance de esta teoría. Se dudaba de que la ED tuviese toda la información necesaria para describir completamente un sistema de muchos cuerpos interactuando a través de un potencial coulombico, por lo que, se debatía si una teoría basada únicamente en la ED pudiera proporcionar resultados exactos para sistemas más complejos que el gas homogéneo de electrones [31]. Esto cambió en 1964, con la publicación de los teoremas de HK, que enunciamos aquí sin demostración:

Dada una interacción W entre partículas, el potencial externo está unívocamente determinado por la densidad electrónica, excepto por una constante aditiva sin importancia.

Las consecuencias de esto se pueden resumir como:

- Conocer la ED del estado fundamental determina en forma biunívoca el $\hat{H}$ del sistema y, por lo tanto, la función de onda electrónica de su estado fundamental, por lo que también determina todas las propiedades del sistema.
- El funcional de la densidad para la energía electrónica del sistema se hace mínimo para la densidad del estado fundamental [45].

La base de la DFT es la prueba de Hohenberg y Kohn de que la energía electrónica del estado fundamental está determinada completamente por la densidad de electrones.

En otras palabras, existe una correspondencia uno-a-uno entre la ED de un sistema y la energía [36]. La prueba “intuitiva” de por qué la densidad define completamente el sistema se debe a E. B. Wilson, quien argumentó que:

- La integral de la densidad define el número de electrones.
- Las cúspides en la densidad definen la posición de los núcleos.
- Las alturas de las cúspides definen las correspondientes cargas nucleares.

Hohenberg y Kohn desarrollaron un principio variacional formalmente exacto para la energía del estado fundamental, en el que la densidad $\rho(r)$ es la función¹ que actúa como variable. La consideración explícita del potencial externo en el hamiltoniano lleva a la introducción de un funcional universal $F[\rho]$, común para todos los sistemas electrónicos [46].

A partir del teorema de HK, un año más tarde Kohn y Sham [47] desarrollaron métodos de aproximación para tratar las interacciones en sistemas homogéneos de electrones, encontrando que estos métodos eran exactos y, para el estado fundamental, conducían a ecuaciones coherentes análogas a las ecuaciones de HF. Este método transformó la DFT en una herramienta práctica para cálculos químico-cuánticos rigurosos.

Estas proposiciones reducen el problema de resolver la ES de muchos cuerpos a la minimización del funcional de la densidad para la energía electrónica, que solo depende de tres coordenadas. El reto de la DFT consiste en la determinación, o más bien, la aproximación de este funcional desconocido de la energía electrónica [31].

2.3. El funcional universal

La ES independiente del tiempo para un sistema multi-electrónico es

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (2.18)$$

Donde el $\hat{H}$ multi-electrónico en unidades atómicas, viene dado por

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 \sum_{i=1}^N v(r_i) \sum_{i < j}^N \frac{1}{|r_i - r_j|} = \hat{T} + \hat{V} + \hat{V}_{ee} \quad (2.19)$$

Aquí, $v(r_i)$ es un potencial externo multiplicativo, el cual actúa sobre los electrones. Para átomos, moléculas y sólidos; $v(r_i)$ es simplemente el potencial de Coulomb de los núcleos con carga Z_A localizados en las posiciones R_A

$$v(r_i) = - \sum_A^{\text{Núcleos}} \frac{Z_A}{|r_i - R_A|} \quad (2.20)$$

Sin embargo, la DFT no se restringe solo a este tipo de potenciales, sino que también puede incluir potenciales electromagnéticos.

¹**Una nota sobre semántica:** Una *función* es una prescripción para producir un número a partir de un conjunto de *variables* (coordenadas), mientras que un *funcional* es una prescripción para producir un número a partir de una *función*, que a su vez depende de las variables. Una función de onda y la ED son funciones, mientras que la energía que depende de una función de onda o de la ED es un funcional. Vamos a denotar una función que depende de un conjunto de variables con paréntesis, $f(x)$, mientras que un funcional que depende de una función se denota entre corchetes, $F[f]$.

Si la ecuación 2.18 se multiplica por la izquierda por Ψ^* y es integrada sobre todas las coordenadas espaciales r_i , se obtiene la solución formal para la energía,

$$E = -\frac{1}{2} \int \nabla_r^2 \rho(r, r')_{r=r'} dr + \iint \frac{\Gamma(r_1, r_2) dr_1 dr_2}{|r_1 - r_2|} + \int v(r) \rho(r) dr \quad (2.21)$$

En la ecuación 2.21 se introducen la matriz reducida de la densidad $\rho(r, r')$ y la densidad de pares o de segundo orden $\Gamma(r_1, r_2)$

$$\rho(r, r') = N \int \Psi^*(r_1 \sigma_1, r_2 \sigma_2, r_3 \sigma_3, \dots, r_N \sigma_N) \Psi(r'_1 \sigma_1, r'_2 \sigma_2, r'_3 \sigma_3, \dots, r'_N \sigma_N) dr_2 \dots dr_N d\sigma_1 \dots d\sigma_N \quad (2.22)$$

$$\Gamma(r_1, r_2) = \frac{N(N-1)}{2} \int \dots \int |\Psi(r_1 \sigma_1, r_2 \sigma_2, r_3 \sigma_3, \dots, r_N \sigma_N)|^2 dr_3 \dots dr_N \dots d\sigma_N \quad (2.23)$$

Las cuales están relacionadas por

$$\rho(r_1) = \rho(r_1, r_1) = \frac{2}{N-1} \int \Gamma(r_1, r_2) dr_2 \quad (2.24)$$

De la ecuación 2.21 se tiene que la energía cinética de los electrones está dada por

$$T = -\frac{1}{2} \int \nabla_r^2 \rho(r, r')_{r=r'} dr \quad (2.25)$$

La atracción electrón-núcleo está dada por

$$V = \int v(r) \rho(r) dr \quad (2.26)$$

Y la interacción electrón-electrón está dada por

$$V_{ee} = \iint \frac{\Gamma(r_1, r_2) dr_1 dr_2}{|r_1 - r_2|} \quad (2.27)$$

La ecuación 2.27 incluye la repulsión coulombica clásica y la interacción debida a efectos cuánticos de intercambio y correlación. La separación de estas contribuciones puede hacerse explícitamente escribiendo densidad de pares de la siguiente forma

$$\gamma(r_1, r_2) = \frac{1}{2} \rho(r_1) [\rho(r_2 + h_{xc}(r_1, r_2))] \quad (2.28)$$

El primer término corresponde a la contribución coulombica no correlacionada y el segundo describe la correlación cuántica. Aquí, $h_{xc}(r_1, r_2)$ es conocido como el hueco de intercambio y correlación. Este término mide la extensión de la exclusión de la ED en r_2 debido a la presencia de un electrón en r_1 , como consecuencia de la interacción de intercambio (entre electrones con el mismo espín) y de correlación (debida a la interacción coulombica de cada electrón) con un electrón de referencia localizado en r_1 . Empleando la ecuación 2.27 es posible reescribir la ecuación 2.26 como

$$V_{ee} = J + E_{xc}^{(c)} \quad (2.29)$$

Donde J es la contribución coulombica promedio clásica de la energía de repulsión conocida como contribución de Hartree

$$J(\rho) = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{|r_1 - r_2|} dr_1 dr_2 \quad (2.30)$$

Y $E_{xc}^{(c)}$ es la energía de intercambio-correlación

$$E_{xc}^{(c)} = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)h_{xc}(r_1), (r_2)}{|r_1 - r_2|} dr_1 dr_2 \quad (2.31)$$

De las expresiones anteriores se tiene que V y J son funcionales explícitos de $\rho(r)$, mientras T y $E_{xc}^{(c)}$ no lo son. De hecho, dependen de $\rho(r, r')$ y $h_{xc}(r_1, r_2)$, por lo que no es posible de expresar en términos de $\rho(r)$. Sin embargo, recordando que los teoremas de HK aseguran que la energía del estado fundamental de un sistema multi-electrónico real, sometido a un potencial externo $v(r)$, es un funcional único de la densidad, se tendrá que T y $E_{xc}^{(c)}$ también lo serán. Tomando esto en cuenta, la ecuación 2.21 se puede reescribir como

$$E = T + J + E_{xc}^{(c)} + V \quad (2.32)$$

En esta ecuación, los tres primeros términos solo dependen del sistema electrónico propiamente dicho: los funcionales de energía cinética y de interacción electrón-electrón. De acuerdo al teorema de HK, los sistemas con el mismo número de electrones se diferencian entre sí por el potencial externo. Así, una vez fijado el número de electrones, los hamiltonianos de los sistemas diferentes difieren solo en $v(r)$, por lo que los funcionales de la energía para estos sistemas solo diferirán entre sí en el potencial externo. Como consecuencia de esto, el funcional resultante denominado $F[\rho]$ será la suma de estos tres funcionales,

$$F[\rho] = T[\rho] + J[\rho] + E_{xc}^{(c)}[\rho], \quad (2.33)$$

común para todos los sistemas electrónicos, por lo que constituye un funcional universal. En general, el funcional de la energía puede ser escrito entonces como

$$E[\rho] = F[\rho] + \int v(r)\rho(r)dr \quad (2.34)$$

Hay que resaltar que los teoremas de HK son teoremas de existencia, es decir, solo aseguran que el funcional $F[\rho]$ existe; no obstante, no indican cómo obtenerlo, por lo que la forma de este es desconocida. El esquema más empleado de la DFT corresponde a la formulación de KS, el cual describiremos a continuación [31].

2.4. Esquema de Kohn-Sham

El método de KS [47] considera un sistema de electrones no interactuantes, en el que tanto la ED como la energía cinética se expresan en términos de un conjunto de orbitales asociados con cada electrón [46]. La introducción de estos orbitales permite la aplicación de la DFT en forma práctica y constituye el método más empleado en la actualidad [36]. La idea de este método se puede resumir de la siguiente manera.

Como punto de partida, consideremos el funcional universal como:

$$F_\lambda[\rho] = \langle \Psi_\rho^{min,\lambda} | \hat{T} + \lambda \hat{V}_{ee} | \Psi_\rho^{min,\lambda} \rangle \quad (2.35)$$

Aquí $\Psi_\rho^{min,\lambda}$ es la función de onda de N electrones que minimiza el valor $\hat{T} + \lambda \hat{V}_{ee}$ y simultáneamente reproduce la densidad $\rho(r)$, en el cual el término $\hat{V}_{ee}$ se escala mediante una constante de acoplamiento electrón-electrón, λ_1 , donde $0 \leq \lambda \leq 1$ y cada valor de λ corresponde a un funcional universal diferente. Antes de continuar, debemos enfatizar que para el sistema real $\lambda = 1$, por lo que $F_\lambda[\rho] = F[\rho]$, el funcional universal que deseamos obtener. Cuando $\lambda = 0$, se tiene un sistema ficticio de electrones no-interactuantes que se mueven bajo un potencial externo $v(r)$, quedando el funcional universal del sistema no-interactuante como la suma del funcional de la energía cinética para cada electrón,

$$F_0[\rho] = T_s[\rho] = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \langle \phi_i | \nabla^2 | \phi_i \rangle \quad (2.36)$$

Nótese que, como consecuencia de la independencia entre los electrones, $\hat{T} = \sum_{i=1}^N -\frac{1}{2} \nabla_i^2$, por lo que la solución $\Phi_0 = \Psi_\rho^{min,0}$, es un SD de funciones de onda de un solo electrón (ϕ_i), que se obtienen de resolver un conjunto de ecuaciones de un electrón,

$$\left[-\frac{1}{2} \nabla^2 + v(r) \right] \phi_i = \epsilon_i \sigma_i \quad (2.37)$$

Donde la densidad está dada por

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^N |\phi_i|^2 \quad (2.38)$$

Kohn y Sham extendieron estos resultados para cualquier sistema real en su estado fundamental con una densidad $\rho(r)$. Para un sistema electrónico arbitrario siempre se puede asociar un sistema no interactuante con la densidad $\rho(r)$ misma. Basado en esto, la ecuación 2.33 se puede reescribir como

$$F[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (2.39)$$

Donde $T_s[\rho]$ es la energía cinética del sistema no interactuante, la cual puede ser calculada exactamente mediante la ecuación 2.36, y $E_{xc}[\rho]$ es el funcional de intercambio-correlación de KS, que se define como

$$E_{xc}[\rho] = (T[\rho] - T_s[\rho]) + E_{xc}^{(c)} \quad (2.40)$$

Por lo que, el funcional de la energía (ecuación 2.34) bajo el esquema de KS queda como

$$E[\rho] = \int v(r) \rho(r) dr + T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (2.41)$$

Aplicando el principio variacional, $(\delta E[\rho] / \delta \rho(r)) = 0$, sujeto a la condición de ortonormalidad $\langle \phi_i | \phi_j \rangle = \delta_{ij}$, se obtienen N ecuaciones tipo Hartree de un electrón

$$\left[-\frac{1}{2} \nabla^2 + v(r) + \int \frac{\rho(r')}{|r - r'|} dr' + v_{xc}(r) \right] \phi_i(r) = \epsilon_i \sigma_i(r) \quad (2.42)$$

Donde ϵ_i son las energías orbitales $\phi_i(r)$ de KS y $v_{xc}(r)$ es el potencial de intercambio-correlación, que se define como la derivada funcional de $E_{xc}[\rho]$ respecto a $\rho(r)$,

$$v_{xc}(r) = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(r)} \quad (2.43)$$

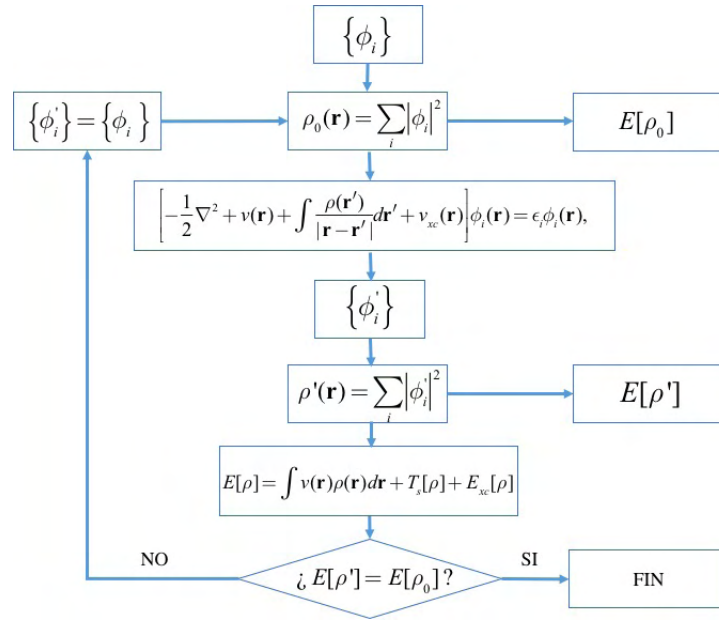


Figura 2.1: Diagrama de flujo para un cálculo DFT típico dentro del esquema de Kohn-Sham [31].

El conjunto de orbitales $\phi_i(r)$ forman un SD Φ_{ρ}^{min} , que se conoce como la función de onda de KS. El enorme éxito del esquema de KS se debe a la gran similitud que posee este método con el de HF. De hecho, las ecuaciones de KS son muy similares a las del método de HF y se resuelven también como estas, de manera iterativa y autoconsistente. La figura 2.1 muestra el algoritmo que se emplea para la resolución de las ecuaciones de KS. Sin embargo, el significado físico de los orbitales que se obtienen por ambos métodos es diferente, ya que tienen asociados potenciales efectivos diferentes.

Hay que resaltar que las ecuaciones de KS serían formalmente exactas si se conociese el término $E_{xc}[\rho]$, lo que no es el caso. El tratamiento exacto de la energía cinética para el sistema de electrones no interactuantes es crucial para la aplicación del esquema KS y, en general, son difíciles de aproximar explícitamente en términos de la densidad. Se ha demostrado que $T_s \leq T$, por lo que según la ecuación 2.40 tenemos que $E_{xc} \leq E_{xc}^{(c)}$. Actualmente, el reto más grande dentro del esquema de KS es hallar aproximaciones a $E_{xc}[\rho]$ lo más exactas posibles.

2.5. Funcionales de intercambio-correlación

En la DFT, la energía de intercambio-correlación E_{xc} , describe la contribución no-clásica de la interacción electrón-electrón a la energía total. La E_{xc} se suele descomponer en dos partes; el intercambio E_x , y la correlación, E_c [48]. La energía de intercambio es consecuencia de la interacción entre los electrones que tienen el mismo espín, y que produce una separación espacial que reduce la energía coulombica, debida a la antisimetría de la función de onda. Esto se debe a que la función de onda de un sistema multielectrónico debe ser antisimétrica ante el intercambio de dos electrones cualesquiera. La energía de correlación es la diferencia entre la energía de un sistema multielectrónico y la energía calculada mediante la aproximación de HF [49].

2.5.1. La energía de intercambio y correlación

La definición formal del funcional $E_{xc}[\rho]$ dada por la ecuación 2.40 no es muy útil como punto de partida en la formulación de sus aproximaciones, por lo que se han propuesto formas más prácticas de definir $E_{xc}[\rho]$; una de ellas se basa en el Teorema de Hellmann-Feynman

$$\frac{\partial F_\lambda[\rho]}{\partial \lambda} = \langle \Psi_\rho^{min,\lambda} | \hat{V}_{ee} | \Psi_\rho^{min,\lambda} \rangle \quad (2.44)$$

Donde $F_\lambda[\rho]$ está dado por la ecuación 2.35. La integración de la ecuación 2.44 sobre todos los valores posibles de λ , manteniendo la densidad $\rho(r)$ fija para todos los valores de λ , se conoce como “integración adiabática”. Empleando la ecuación 2.39 y las definiciones de $F_1[\rho] = F[\rho]$ y $F_0[\rho] = T_s[\lambda]$, se obtiene

$$\int_0^1 \frac{\partial F_\lambda[\rho]}{\partial \lambda} d\lambda = F_1[\rho] - F_0[\rho] = J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (2.45)$$

Combinando las ecuaciones 2.44 y 2.45, obtenemos la llamada fórmula de la “conexión adiabática”

$$E_{xc}[\rho] = \frac{1}{2} \int_0^1 \langle \Psi_\rho^{min,\lambda} | \hat{V}_{ee} | \Psi_\rho^{min,\lambda} \rangle d\lambda - J[\rho] = \int_0^1 E_{xc}^\lambda[\rho] d\lambda \quad (2.46)$$

La ecuación 2.46 muestra que la energía de intercambio-correlación es la diferencia entre la energía de interacción electrónica y la energía de interacción coulombica clásica. Empleando esta ecuación junto con las ecuaciones 2.27-2.29, y generalizando la definición de $\Gamma(r_1, r_2)$ para incluir el parámetro de acoplamiento λ , lo que permite introducir $\Gamma^\lambda(r_1, r_2)$ y $h_{xc}^\lambda(r_1, r_2)$, podemos reescribir la ecuación 2.45 como

$$E_{xc}[\rho] = \frac{1}{2} \int_0^1 d\lambda \iint \frac{\rho(r_1) h_{xc}^\lambda(r_1, r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad (2.47)$$

En la ecuación 2.47, $\rho(r_1)$ es fijo para todos los valores de λ , de ahí que la integración sobre λ está desacoplada de la integración sobre las coordenadas espaciales, por lo que, definiendo

$$\bar{h}_{xc}(r_1, r_2) = \int_0^1 h_{xc}^\lambda(r_1, r_2) d\lambda, \quad (2.48)$$

e invirtiendo el orden de integración en la ecuación 2.47, se obtiene

$$E_{xc}[\rho] = \frac{1}{2} \iint \rho(r_1) \frac{\bar{h}_{xc}(r_1, r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad (2.49)$$

Ecuación análoga a la ecuación 2.31. Basado en esto, la energía de intercambio-correlación se aproxima como la suma de la contribución de intercambio y de correlación

$$E_{xc}[\rho] = E_x[\rho] + E_c[\rho] \quad (2.50)$$

Para obtener la energía de intercambio se considera el sistema ficticio de electrones no-interactuantes cuya función de onda es Φ_ρ^{min} ,

$$E_x[\rho] = \langle \Phi_\rho^{min} | \hat{V}_{ee} | \Phi_\rho^{min} \rangle - J[\rho] \quad (2.51)$$

Mientras que la energía de correlación se toma como la diferencia entre la energía de interacción promedio del sistema interactuante, descrito por la función de onda Ψ_ρ^{min} y el no interactuante

$$E_c[\rho] = E_{xc}[\rho] + E_x[\rho] = \langle \Psi_\rho^{min} | \hat{V}_{ee} | \Psi_\rho^{min} \rangle - \langle \Phi_\rho^{min} | \hat{V}_{ee} | \Phi_\rho^{min} \rangle \quad (2.52)$$

El segundo término de la ecuación 2.52 es la integración de V_{ee} para el sistema ficticio que viene dado por la ecuación 2.27, donde la densidad de pares se obtiene de Φ_ρ^{min} , dada por una función de onda mono-determinantal,

$$\Gamma(r_1, r_2) = \frac{1}{2} \rho(r_1) \rho(r_2) - \frac{1}{2} [\rho_\alpha(r_1, r_2) \rho_\alpha(r_2, r_1) + \rho_\beta(r_1, r_2) \rho_\beta(r_2, r_1)] \quad (2.53)$$

En sistemas de capa cerrada, sustituyendo la ecuación 2.53 en las ecuaciones 2.27 y 2.51, se obtiene que la energía de intercambio viene dada por

$$E_x^{exacta}[\rho] = -\frac{1}{4} \iint \frac{|\rho(r_1, r_2)|^2}{r_{12}} dr_1 dr_2, \quad (2.54)$$

donde $\rho(r_1, r_2)$ es la matriz reducida de la densidad de KS

$$\rho(r_1, r_2) = \sum_{i=1}^{N_{\text{núcleos}}} \Phi_i(r_1) \Phi_i^*(r_2) \quad (2.55)$$

Cabe destacar que la forma de la ecuación 2.54 es exactamente igual a la obtenida para la energía de intercambio cuando se aplica el método de HF (E_x^{HF}). Sin embargo, los orbitales $\Phi_i(r)$ de la ecuación 2.55, son orbitales de KS y no de HF, por lo que, en general, $E_x^{exacta}[\rho] \neq E_x^{HF}$. Esta distinción es importante ya que los términos de “intercambio exacto” e “intercambio de Hartree-Fock” suelen emplearse como sinónimos. Antes de continuar, uno podría preguntarse, si la expresión para el funcional de intercambio se conoce exactamente; ¿por qué se aproximan los funcionales de intercambio? El problema con la ecuación 2.54 es que no es un funcional explícito de la densidad, por lo que el potencial de intercambio correspondiente no puede ser evaluado fácilmente como la derivada funcional $\delta E_x[\rho]/\delta \rho$ [31].

2.5.2. Metodologías empleadas en el diseño de funcionales de intercambio y correlación

Como se mencionó anteriormente, la DFT sería, en principio, una teoría exacta si se pudiese derivar el funcional de intercambio-correlación exacto, tal como lo hicieron en su momento Thomas-Fermi y Dirac para el gas homogéneo de electrones. El problema con la DFT es que, a diferencia de los métodos basados en la función de onda, no se cuenta con una metodología que permita sistemáticamente aproximar los funcionales de intercambio-correlación a la solución exacta. En general, los métodos para el diseño de funcionales de intercambio-correlación se basan en pequeños fragmentos de información que se obtienen del funcional exacto y donde la ausencia de metodologías para la aproximación sistemática se compensa con intuición e ingenio [31]. El éxito que ha tenido la DFT es lo que nos demuestra que este tipo de metodologías son prácticas y viables.

Perdew *et al.* [50], propuso la famosa escalera de aproximaciones a la función exacta de intercambio-correlación. Utilizando la metáfora de la “escalera de Jacob²”, los funcionales pueden agruparse de acuerdo con su formulación [7]. Esta es una escala de funcionales que progresa desde el mundo de Hartree, sin intercambio-correlación, hasta el “cielo” de la precisión química (dentro de 1kcal/mol para la energía) [51].

²Descripción de las cinco generaciones de funcionales de la densidad. En esta analogía los funcionales se ordenan de acuerdo a su precisión de la siguiente manera: LDA, GGA, meta-GGA, hyper-GGA, AFA(RPA)...

- Los funcionales del primer peldaño solo dependen del valor de la densidad en un punto y se conocen como *aproximación local de la densidad* (LDA): En este grupo se incluyen todos los funcionales derivados de los resultados analíticos del gas uniforme de electrones y que son aplicados sin modificaciones, o con algún ajuste empírico, a densidades no-uniformes. Todos los funcionales LDA poseen la forma

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int e_{xc}(\rho) dr \quad (2.56)$$

Donde la densidad de energía de intercambio-correlación $e_{xc}(\rho)$ es solo función de la densidad $\rho(r)$ en el punto r , razón por la cual esta aproximación es local. En algunos sistemas, la LDA sobreestima las energías de interacción, por lo que su precisión solo puede ser descrita como esporádica y, por lo tanto, no se recomienda su aplicación en interacciones intermoleculares.

- Los funcionales del segundo peldaño utilizan el gradiente de la densidad, conocido como *aproximación del gradiente generalizado* (GGA). Por lo general, muestran un comportamiento repulsivo para los complejos de dispersión similar a HF.

$$\chi = \frac{|\nabla\rho|}{\rho^{4/3}} \quad (2.57)$$

Uno de los primeros y más populares funcionales de intercambio GGA fue propuesto por A. D. Becke (B88) como una corrección a la energía de intercambio LSDA (Aproximación Local de la Densidad de Espín).

- Los funcionales del tercer peldaño incluyen además la densidad de energía cinética o Laplaciano (segunda derivada) de la densidad, $\nabla^2\rho$.
- Los funcionales del cuarto peldaño incluyen una contribución del intercambio exacto de HF, donde una parte del intercambio funcional se sustituye por un intercambio exacto, por lo que se conocen como híbridos GGA. Estos funcionales poseen la forma

$$E_{xc}^{híbrido}[\rho] = \int [ae_x^{HF}(r) + be_x^{DFT}(r) + ce_x^{DFT}(r)] \quad (2.58)$$

Donde e_x^{HF} y e_x^{DFT} corresponden a funcionales obtenidos a partir de HF o de alguna metodología DFT, respectivamente, y los parámetros de mezcla a y b pueden ser constantes o funciones de r .

- Los funcionales del quinto peldaño se conocen como funcionales dobles híbridos. Incluyen simultáneamente los orbitales ocupados y virtuales. Ofrecen una descripción de la dispersión de largo alcance, manteniendo el rigor mecano-cuántico. En las implementaciones actuales, la energía de intercambio-correlación generalmente tiene la siguiente forma

$$E_{xc}[\rho] = (1 - a_x)E_x^{GGA} + a_xE_x^{HF} + (1 - c_c)E_c^{GGA} + c_cE_c^{PT2}, \quad (2.59)$$

en la que se incluye además la teoría de perturbaciones. Si $c_c = 0$ y $a_x \neq 0$, entonces es un funcional del cuarto peldaño; si $c_c = 0$ y $a_x = 0$, entonces se recupera un funcional del segundo peldaño. Por su propia naturaleza, estos funcionales son fundamentalmente de carácter semiempírico [7].

2.5.3. Funcionales híbridos meta-GGA

Probablemente, el avance más significativo en el desarrollo de funcionales de intercambio y correlación fue la inclusión del intercambio de HF en el funcional. La idea original fue de Axel Becke, quien utilizó la conexión adiabática para argumentar que el funcional debería contener algo de E_{xc}^{HF} , y propuso un modelo lineal mezclado con algunos funcionales locales de intercambio-correlación. El siguiente paso fue introducir una contribución a la energía de correlación, que tiene sus raíces en la teoría de perturbación de Görling-Levy-KS, en el que se combina un cálculo de DFT híbrido-GGA estándar con un tratamiento perturbativo de segundo orden basado en orbitales KS, introduciendo así efectos de correlación no local o, en otras palabras, información sobre orbitales KS virtuales [52], dando lugar a una función popular que se debe a Lee, Yang y Parr; el funcional LYP [51], que dio como resultado el desarrollo del funcional B2LYP. Poco después, se publicaron varias variantes, siendo el funcional B3LYP ampliamente utilizado, ya que permite realizar numerosos cálculos en el campo de la química, y funciona muy bien para las interacciones NC [51].

Sin embargo, los funcionales GGA, incluidos los híbridos, no son capaces de describir las correlaciones electrónicas de largo alcance que son responsables de las fuerzas dispersivas de VdW [53], por lo que tampoco pueden emplearse para describir las superficies de energía potencial de sistemas moleculares. Para lograr una descripción más completa de la química, que se extienda más allá de la geometría molecular de equilibrio y que también describa las moléculas que interactúan débilmente, Perdew y Schmidt propusieron funcionales de la forma

$$E_{xc}^{MGGA}[\rho] = \int \rho_{4/3} F(\rho_{4/3}, \nabla \rho(r), \nabla^2 \rho, \tau(r) \dots) dr, \quad (2.60)$$

incluyendo la densidad de energía cinética $\tau = (1/2) \sum_i |\nabla \phi_i|^2$. Estos funcionales son conocidos como funcionales meta-GGA.

El funcional $\omega B97xd$

El punto de partida del funcional $\omega B97xd$, es cuando Becke, en 1997, propuso modelar funcionales de intercambio-correlación a partir de un procedimiento similar a la expansión de orbitales moleculares como combinaciones lineales de orbitales atómicos [54]. Así, el funcional B97 se basa en una reasignación de la variable de gradiente reducido [53]. Debido a la alta flexibilidad de sus formas funcionales, el B97 ha logrado una precisión impresionante. Sobre la base de esta expansión, Chai y Head-Gordon [54] propusieron dos nuevos funcionales híbridos: $\omega B97$ y $\omega B97X$. El funcional $\omega B97$, no incluye el intercambio HF. Por el contrario, $\omega B97X$ contiene una pequeña fracción del intercambio HF, con un parámetro adicional correspondiente al intercambio exacto de corto alcance. En vista de que estos funcionales no describen los efectos de correlación de largo alcance; Chai y Head-Gordon [55] presentan un nuevo funcional siguiendo el trabajo de Grimme para calcular las correcciones de dispersión, denominado $\omega B97XD$.

Siguiendo la forma general del esquema DFT-D, la energía total

$$E_{DFT-D} = E_{KS-DFT} + E_{disp} \quad (2.61)$$

se calcula como la suma de una contribución KS-DFT, utilizando el funcional $\omega B97X$, y una corrección empírica de dispersión de pares atómicos propuesta por Grimme, dada por

$$E_{disp} = - \sum_{i=1}^{N_{at}-1} \sum_{j=i+1}^{N_{ar}} \frac{C_{ij}^6}{R_{ij}^6} f_{damp}(R_{ij}) \quad (2.62)$$

donde N_{at} es el número de átomos en el sistema, C_6^{ij} es el coeficiente de dispersión y R_{ij} es la distancia interatómica para el par de átomos ij . La función de amortiguación,

$$f_{damp}(R_{ij}) = \frac{1}{1 + a(R_{ij}/R_r)^{-12}} \quad (2.63)$$

hace que la corrección de dispersión sea cero en las separaciones interatómicas cortas y provee los potenciales de VdW asintóticos correctos, evitando la divergencia de los potenciales VdW no amortiguados en R_{ij} . Este funcional fue optimizado utilizando un conjunto de entrenamiento descrito en [54] que contiene 412 resultados teóricos y experimentales precisos. Todos los parámetros en $\omega B97xd$ fueron determinados de manera consistente mediante un procedimiento de ajuste de mínimos cuadrados descritos en [54]

2.6. Funciones base: STO y GTO

En la implementación práctica del método de KS, los MO, $\phi_i(r)$, son expresados en términos de funciones centradas sobre los átomos. Existen dos tipos de funciones base³ (llamadas también orbitales atómicos), que se usan comúnmente: orbitales tipo Slater (STO) y orbitales tipo Gaussiana (GTO).

Los STO tienen la forma funcional

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \varphi) = NY_{l,m}(\theta, \varphi) r^{n-1} e^{-\zeta r} \quad (2.64)$$

Aquí, N es una constante de normalización y $Y_{l,m}$ son esféricos armónicos.

Los GTO se pueden escribir en términos de coordenadas polares (2.65) o cartesianas (2.66)

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \varphi) = NY_{l,m}(\theta, \varphi) r^{2n-2-1} e^{-\zeta r^2} \quad (2.65)$$

$$\chi_{\zeta,l_x,l_y,l_z}(x, y, z) = Nx^{l_x} y^{l_y} z^{l_z} e^{-\zeta r^2} \quad (2.66)$$

Las primeras funciones utilizadas (por Roothaan y Bagus) para desarrollar los MO dentro de la aproximación de HF fueron STO, puesto que matemáticamente son similares a los orbitales hidrogenoides. Este tipo de orbitales son de uso común dentro de los métodos semi-empíricos. Sin embargo, tienen la desventaja que, en general, no existen soluciones numéricamente estables para las integrales de varios cuerpos cuando se emplean STO [31]. Es por ello que surgieron otros tipos de funciones base; las gaussianas.

En términos de eficiencia computacional, los GTO son los preferidos y se utilizan casi universalmente como funciones base en los cálculos de la estructura electrónica molecular [36]. Estas fueron introducidas por Boys y satisfacen una propiedad que las hace muy interesantes en los cálculos moleculares: El producto de dos funciones GTO centradas en dos puntos A y B, se puede reducir a una combinación lineal de GTO centradas en un punto del segmento que une A y B [37]. Sin embargo, tienen ciertos inconvenientes como el hecho de que no pueden reproducir el comportamiento de las funciones HF numéricas ni en regiones próximas al núcleo, ni en regiones muy alejadas de él, por mucho que aumente el conjunto de funciones. Otra desventaja es que se requiere de un mayor número de estas funciones que de las STO para alcanzar una calidad similar respecto al cálculo.

³En lo que sigue, utilizaremos los términos función base y conjunto base, donde una función base es un tipo específico de función matemática, mientras que un conjunto base es una colección de funciones base que contienen un conjunto específico de parámetros.

En general, mientras mayor sea el tamaño del conjunto base; mejor será la representación del espacio de las funciones de onda moleculares y, por lo tanto, de los orbitales moleculares. Una gran cantidad de consideraciones y exigencias de índole práctica han impulsado la optimización de conjuntos base de tamaño finito capaces de describir ciertas propiedades moleculares dentro de un tiempo de cálculo razonable. El empleo de estos conjuntos base produce resultados geométricos precisos, no obstante, en la práctica se observa que las geometrías producidas no dependen fuertemente del tamaño de la base; mientras que se ha encontrado que los resultados energéticos dependen fuertemente del tamaño de la base [31].

2.6.1. Clasificación de conjuntos base: Bases de Pople y Dunning

Los conjuntos base más usados son:

- Bases de Pople: Estas han sido ampliamente usadas en la química computacional. Se denotan como: X-YZG, donde X corresponde al número de gaussianas primitivas empleadas para la descripción de electrones internos. Los orbitales de valencia están usualmente descritos por dos funciones, conformadas por una combinación lineal de Y y Z gaussianas, respectivamente [31].
- Bases de Dunning: Estas bases están diseñadas para converger sistemáticamente al límite del conjunto base completo, empleando en su diseño y parametrización resultados obtenidos a partir de teorías de alto nivel que incluyen la correlación electrónica. Estas bases se describen como: cc-VNZ, donde N=D, T, Q, 5, 6... (D=doble, T=triple, Q=cuádruple zeta, etc.)

Adicionalmente, los conjuntos base también incluyen funciones de polarización: funciones de mayor momento angular que los que tendría el átomo en su estado fundamental. Estas funciones introducen mayor flexibilidad en la función de onda, indispensable para la descripción de las deformaciones de la ED, en el estudio de las interacciones NC. Para las bases de Pople, las funciones de polarización se denotan con “*”, mientras que las bases de Dunning poseen funciones de polarización por definición. Además de lo anterior, las bases pueden incluir funciones difusas, las cuales dentro del esquema de Pople se denotan como “+”, mientras que en las bases de Dunning estas se denotan como “aug”. Las funciones difusas tienen gran importancia cuando se consideran complejos supramoleculares, ya que estas funciones permiten mapear efectivamente la región intermolecular y así describir de una forma más precisa las zonas polarizables de las moléculas.

La base aug-cc-pVTZ

Dunning *et al.* propusieron un conjunto base que produce resultados comparables a los conjuntos ANO (Orbitales Naturales Atómicos). Los conjuntos bases consistente con correlación (cc) están orientados a recuperar la energía de correlación de los electrones de valencia. El término “consistente con correlación” se refiere al hecho de que los conjuntos bases están diseñados de tal manera que las funciones que contribuyen con cantidades similares de energía de correlación se incluyen en la misma etapa, independientemente del tipo de función. Varios conjuntos base cc de diferentes tamaños están disponibles en términos del número de funciones. Estos se conocen por sus acrónimos: cc-pVDZ, cc-pVTZ, cc-pVQZ, cc-pV5Z y cc-pV6Z (consistente con correlación polarizada, con electrones de Valencia Doble/Triple/Cuádruple... Zeta). Los conjuntos de base cc-pVXZ optimizados para la energía pueden aumentarse con funciones difusas. Esto se indica agregando el prefijo *aug-* a las siglas. El aumento consiste en agregar una función extra con un exponente más pequeño para cada momento angular, es decir, el aug-cc-pVDZ tiene además una función *s*, una *p* y una *d*, el cc-pVTZ tiene *1s1p1d1f* extra para átomos no-hidrogenoides, y así sucesivamente. Los exponentes para las funciones difusas se determinan mediante la minimización de la energía de los aniones atómicos [36].

El primer artículo que describe los conjuntos bases consistente con correlación (Dunning, 1989) [56] marca el nacimiento de los conjuntos base modernos. Han sido muy exitosos al establecer resultados de referencia para métodos de función de onda altamente correlacionados aplicados a una variedad de sistemas y propiedades. Puesto que se han optimizado específicamente para los métodos correlacionados; estos deben ser la primera opción para los cálculos a realizar en este trabajo.

2.6.2. Análisis estadístico: Error por Superposición del Conjunto Base

Otro aspecto que afecta los resultados en un estudio de interacciones intermoleculares NC es el *error por superposición del conjunto base* (BSSE, de sus siglas en inglés).

Explicaremos en qué consiste el BSSE con un ejemplo. Consideremos un sistema químico compuesto por dos monómeros A y B, que forman un complejo supramolecular AB. Cuando el cálculo se realiza para el complejo, el conjunto base utilizado para describir los monómeros es más grande que cuando el cálculo se realiza en el fragmento de monómero aislado [57]. Ahora bien, en la descripción de cada uno de los fragmentos, además de las funciones base correspondiente a cada fragmento, en el proceso de minimización se hace uso de las funciones base correspondiente al otro fragmento, es decir, en el cálculo del complejo, el monómero A puede utilizar las funciones base en los monómeros B, C, etc., esto aumenta el tamaño del conjunto base y hace que los fragmentos del complejo estén mejor descritos químicamente. Sin embargo, cuando el cálculo se realiza en el monómero A aislado, esas funciones base ya no son tomadas en cuenta, por lo que el espacio de funciones usadas en este caso es menor, y como resultado, existe una deficiencia en la descripción del estado químico del monómero. Así, este error se produce por la diferencia entre el tamaño de los conjuntos base utilizados en la descripción del complejo y de los monómeros aislados.

Debido a que la energía de interacción se expresa como la diferencia entre la energía del complejo y la de sus componentes, el desbalance en la descripción de cada uno de los términos provoca una energía de interacción artificialmente más negativa [31]. Esta inconsistencia se notó en 1968 y posteriormente se denominó error de superposición del conjunto de bases (BSSE).

El esquema más empleado para la disminución de este efecto es la *corrección de CounterPoise* (CP), la cual está dada por

$$\Delta E^{CP} = E_{AB}(AB) - E_{AB}(A) - E_{AB}(B) \quad (2.67)$$

donde $E_{AB}(A)$ y $E_{AB}(B)$ corresponden a las energías de los monómeros A y B, calculadas empleando el conjunto base del complejo AB. En este método, el BSSE se estima como la diferencia entre las energías monoméricas con la base regular y las energías calculadas con el conjunto completo de funciones base para todo el complejo. De esta forma, la corrección equivale a considerar que los conjuntos de base de los monómeros tienen más o menos el mismo tamaño del conjunto base del complejo, obteniendo una descripción más equilibrada. Este error llega a ser despreciable en el límite de un conjunto de bases completo (CBS, de sus siglas en inglés). El enfoque conceptualmente más simple para eliminar BSSE es, por lo tanto, agregar más y más funciones base, hasta que la energía de interacción ya no cambie [36].

Por otro lado, también hay que señalar que los conjuntos de referencia resultan ser de gran importancia en el estudio computacional de interacciones NC y se emplean para validar y evaluar diferentes métodos computacionales que pueden ser utilizados. La base de datos de energías y geometrías (BEGDB, de sus siglas en inglés) contiene conjuntos de referencia, como el s66, que han sido empleados en la evaluación de las teorías y métodos empleados en el estudio de interacciones intermoleculares débiles.

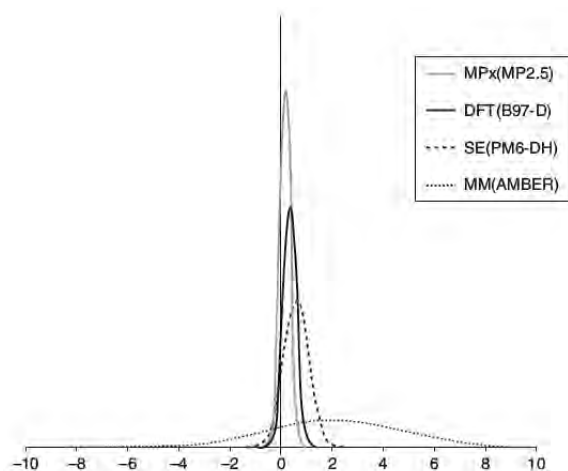


Figura 2.2: Distribución normal de los errores respecto a un cálculo CCSD(T) (en $kcal/mol$) para teoría de perturbaciones de Møller-Plesset (MPx), Teoría del Funcional de la Densidad (DFT), semi-empíricos (SE) y mecánica molecular (MM) [7].

Al momento de realizar cálculos en complejos unidos mediante interacciones NC, es necesario tomar en cuenta que los métodos *ab initio* de más alto nivel, *i.e.* CCSD, son más precisos que los de bajo nivel, *i.e.* HF. Por su parte, los funcionales de la densidad siguen más o menos la analogía de la escala de Jacob, mientras que los menos precisos son los métodos semi-empíricos.

La figura 2.2 muestra la distribución de errores para diferentes métodos de cálculo. De ahí se observa que el error promedio en las energías de interacción aumenta a medida que disminuye el nivel de teoría. De esta manera, los métodos con niveles de teoría más altos (MPx) son los que presentan una distribución más aguda, aumentando su ancho para los resultados DFT y aún más para los niveles más bajos.

2.7. Ley de potencia para el t_{CPU}

Además de la precisión del cálculo, se deben considerar los recursos computacionales con los que se cuenta para mantener un balance entre la precisión y el tiempo de cómputo, (t_{cpu}).

A medida que la complejidad y la precisión aumentan en la escala de Jacob, la simplicidad conceptual y la facilidad computacional disminuyen necesariamente [50]. El costo computacional, a menudo, está relacionado con el número de funciones base, pero otros factores también pueden ser importantes [36].

Se encuentra que t_{cpu} sigue una ley de potencia, respecto al número de electrones (N_{elec}) involucrados en el cálculo

$$t_{cpu} = a(N_{elec})^b \quad (2.68)$$

donde a y b son constantes características del método y su implementación. El parámetro b determina cuán rápido aumenta el tiempo de cómputo con el número de electrones del sistema, mientras que a mide la eficiencia dada por la combinación de software y hardware empleada para la realización del cálculo computacional [31].

ESTUDIO Y CARACTERIZACIÓN DE INTERACCIONES NO COVALENTES

3.1. Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas

La Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas, desarrollada por Bader, (QTAIM¹, de sus siglas en inglés) permite definir cuánticamente los átomos en una molécula y los enlaces que unen estos átomos para producir una estructura molecular [58], por lo que se considera un modelo innovador en el estudio y caracterización de las interacciones intra e intermoleculares. Esta teoría ha sido ampliamente utilizada para estudiar las interacciones entre los átomos en moléculas NC, conglomerados moleculares, cristales, proteínas, y en el apilamiento de bases en la estructura del ADN, etc. [59].

En la QTAIM, el estudio de la naturaleza de los enlaces en los sistemas moleculares se basa en caracterizar la densidad de carga o la ED de las moléculas, $\rho(r; X)$. Matemáticamente, la ED viene dada por

$$\rho(r; X) = N \int d\tau' \psi^*(x; X) \psi(x; X) \quad (3.1)$$

donde N es el número de electrones, x las coordenadas electrónicas, X las coordenadas nucleares y $d\tau'$ representa el volumen del sistema en consideración. Así, la QTAIM traslada la química teórica al espacio tridimensional real [66]. Además, determina dónde está localmente concentrada y agotada la carga electrónica. En palabras de Bader:

“the charge (electron) density provides a description of the distribution of charge throughout real space and is the bridge between the concept of state functions in Hilbert space and the physical model of matter in real space” [64].

El análisis de las propiedades topológicas de la ED se considera útil para delinear el concepto de enlace a través de *puntos críticos de enlace* (BCP, de sus siglas en inglés), proporcionando una descripción precisa del enlace dentro de una molécula o cristal [59]. La QTAIM ofrece un marco teórico y computacional para obtener gráficos químicamente significativos de la ED y proporciona una base física para el desarrollo de representaciones matemáticas de estructuras moleculares.

¹En esta sección se presentará un resumen sobre los aspectos básicos de la QTAIM. Los aspectos detallados y el tratamiento matemático pueden encontrarse ampliamente descritos en la literatura [64].

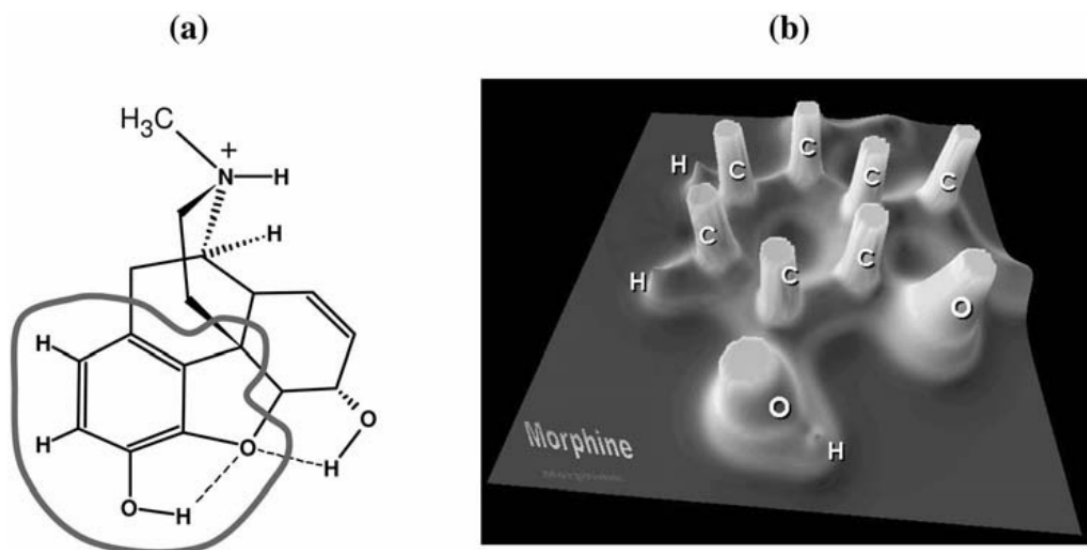


Figura 3.1: (a) Diagrama molecular de la morfina, resaltando la región que se muestra en el mapa de ED (b) Mapa de relieve de la ED en el plano del anillo aromático que muestra máximos marcados en las posiciones de los núcleos de carbono y oxígeno, y picos mucho más pequeños en la posición de los núcleos de hidrógeno [66].

En la QTAIM, el gráfico molecular es la colección de trayectorias de enlace, es decir, líneas de ED que vinculan los núcleos unidos, y los BCP correspondientes. El gráfico molecular y las propiedades físicas en los BCP proporcionan una descripción precisa del enlace dentro de una molécula o cristal [61].

3.1.1. Topología de la densidad electrónica

La topología de la ED está dominada por las fuerzas atractivas que ejercen los núcleos sobre los electrones, lo que le da su principal característica: un máximo de densidad en las posiciones de los núcleos. Como consecuencia del dominio de los máximos nucleares en la distribución de la ED, un átomo se puede asociar con una región del espacio cuyos límites están determinados por el equilibrio de las fuerzas que los núcleos vecinos ejercen sobre los electrones.

La figura 3.1 es un mapa en relieve de la ED para la región fenólica de la molécula de morfina, en el plano del anillo aromático, que muestra los máximos en los núcleos C, O y H.

Bader introdujo las técnicas de *análisis de sistemas dinámicos*, para el estudio de la estabilidad molecular, lo que da lugar a la teoría topológica de la estructura molecular, basada en el análisis del gradiente de la ED ($\nabla\rho(r)$). Dentro de esta formulación se estudian los puntos críticos. Un “punto crítico”(PC) en la ED es un punto en el espacio en el que se anulan las primeras derivadas de la densidad, es decir:

$$\nabla\rho = i\frac{\partial\rho}{\partial x} + j\frac{\partial\rho}{\partial y} + k\frac{\partial\rho}{\partial z} = 0 \quad (3.2)$$

Podemos diferenciar entre un mínimo local, un máximo local o un punto de ensilladura, considerando las segundas derivadas de la densidad. Hay nueve segundas derivadas de $\rho(r)$ que se organizan en la llamada “matriz Hessiana” que, cuando se evalúa en cada una de las coordenadas $r_c = (x, y, z)$ de un PC, se escribe como

$$\mathbf{A}(\mathbf{r})_c = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} \end{pmatrix}_{\mathbf{r}_c} \quad (3.3)$$

La matriz Hessiana es real y simétrica y puede ser diagonalizada, generando la matriz Λ , cuyos elementos λ_i son los autovalores de esta matriz:

$$\Lambda(\mathbf{r})_c = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x'^2} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y'^2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z'^2} \end{pmatrix}_{\mathbf{r}'=\mathbf{r}_c} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \quad (3.4)$$

Los autovalores λ_1, λ_2 y λ_3 representan las curvaturas de la ED en el PC, respecto a los ejes (x', y', z') . Una propiedad importante de la matriz Hessiana es que su traza es invariante a las rotaciones del sistema de coordenadas. La traza de la matriz Hessiana de la ED se conoce como el Laplaciano de la densidad $\nabla^2 \rho(r)$ y está dado por

$$\nabla^2 \rho(\mathbf{r}) = \frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial z^2} = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad (3.5)$$

Los puntos críticos se clasifican según un *rango* (ω) y una *identidad* (σ) y se representan como (ω, σ) . El rango es el número de curvaturas de ρ en el PC cuyos valores son diferentes de cero. Un PC con $\omega < 3$ es matemáticamente inestable y tiende a cero o se bifurca bajo pequeñas perturbaciones de la densidad causadas por el movimiento nuclear. La presencia de tal PC indica un cambio en la topología de la densidad y, por lo tanto, un cambio en la estructura molecular. Por esta razón, los puntos críticos con $\omega < 3$ generalmente no corresponden a distribuciones de carga de equilibrio, por lo que casi siempre se encuentra $\omega = 3$. La identidad, es la suma algebraica de los signos de las curvaturas, es decir, cada curvatura contribuye con ± 1 dependiendo de si es una curvatura positiva o negativa.

Hay cuatro tipos de puntos críticos estables con tres autovalores distintos de cero ($\omega = 3$):

1. $(3, -3)$ Tres curvaturas negativas: ρ es un máximo local.
2. $(3, -1)$ Dos curvaturas negativas: ρ es un máximo en el plano definido por los ejes correspondientes a los autovectores negativos, pero es un mínimo a lo largo del tercer eje que es perpendicular a este plano.
3. $(3, +1)$ Dos curvaturas positivas: ρ es un mínimo en el plano definido por los ejes correspondientes a los autovectores positivos, y es un máximo a lo largo del tercer eje que es perpendicular a este plano.
4. $(3, +3)$ Tres curvaturas positivas: ρ es un mínimo local.

Cada tipo de punto crítico descrito anteriormente se identifica con un elemento de estructura química: $(3, -3)$ punto crítico nuclear (NCP); $(3, -1)$ punto crítico de enlace (BCP); $(3, +1)$ punto crítico de anillo (RCP); y $(3, +3)$ punto crítico de jaula (CCP).

Se puede demostrar que la cantidad y el tipo de puntos críticos que pueden coexistir en una molécula o un cristal sigue una relación topológica estricta, conocida como la relación Poincaré-Hopf (HP), y se aplica a sistemas finitos aislados como una molécula.

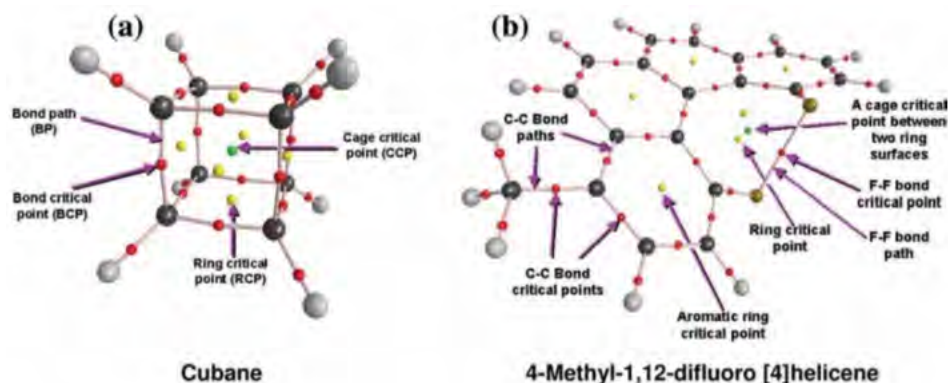


Figura 3.2: Gráfico molecular de (a) cubano y (b) 4-metil-1,12-difluoruro [4]heliceno, que muestra las rutas de enlace (líneas) y los diferentes puntos críticos: NCP (codificado por color por elemento: C=negro, H=gris, F=dorado), BCP (puntos rojos), RCP (puntos amarillos), y CCP (puntos verdes) [66].

Esta relación establece que:

$$n_{NNACP} + n_{NCP} - n_{BCP} + n_{RCP} - n_{CCP} = 1 \quad (3.6)$$

El conjunto n_{NCP} , n_{BCP} , n_{RCP} , n_{CCP} para un sistema dado se conoce como el “conjunto de características”.

La figura 3.2(a) ilustra el conjunto de rutas de enlace y puntos críticos para la molécula del cubano. Como ya mencionamos, la ruta de enlace es una línea única de ED máxima que une los núcleos de dos átomos unidos químicamente. En el cubano, los BCP se representan como puntos rojos ubicados entre los átomos, y las rutas de enlace se representan como líneas entre los vértices que forman las aristas de un cubo. De la figura se puede observar también la curvatura marcada de las rutas de enlace, lo que indica una tensión significativa en el anillo de esta molécula inestable.

Todos los puntos críticos de jaula (CCP) se encuentran rodeados por al menos tres superficies de anillos, según Bader, quien declaró en 1990 (y lo reiteró en el 2000):

“Si bien es matemáticamente posible que una jaula esté delimitada por solo dos superficies de anillo, el mínimo número encontrado en una molécula real hasta ahora es tres, como en el biciclopentano, por ejemplo” [64].

Sin embargo, recientemente se ha reportado el primer ejemplo de un sistema molecular real en el cual una jaula está limitada por solo dos superficies de anillo. Esto se ilustra en la figura 3.2(b) para la molécula de 4-metil-1,12-difluoruro [4]heliceno. En esta molécula, los núcleos de los dos átomos de flúor en la “región de Fjord” forman parte de un anillo de siete miembros que está tan distorsionado por la planaridad que su superficie de anillo se divide en dos, dando lugar a dos puntos críticos de anillo y un punto crítico de jaula. En este caso, la relación Poincaré-Hopf está satisfecha [66].

El factor que caracteriza la topología molecular es la existencia de máximos pronunciados de la ED en las posiciones de los núcleos. Esta topología permitió definir una partición natural del espacio molecular como “sistemas cuánticos abiertos” de regiones mononucleares espacialmente limitadas dentro de un sistema cerrado, llamadas cuencas atómicas (Ω), seguido de la identificación de estas regiones como “átomos en moléculas”. Así, la topología de la densidad de electrones determina la forma de los átomos en las moléculas.

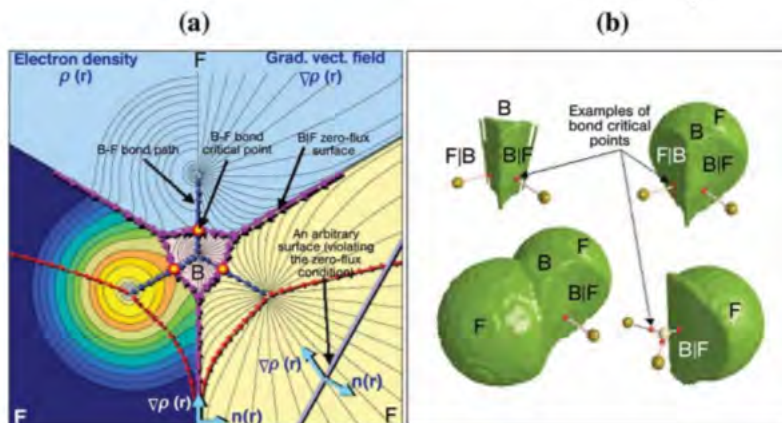


Figura 3.3: (a) La densidad electrónica (izquierda) y el campo de gradiente vectorial (derecha) de la densidad en el plano molecular de BF_3 . Las flechas magenta que delimitan las cuencas atómicas trazan las intersecciones de las superficies de flujo cero con el plano. Los pequeños círculos dibujados en las tres rutas de enlace son los puntos críticos de enlace (BCP) B-F. (b) Cuatro representaciones tridimensionales de la densidad de átomos y agrupaciones de átomos en BF_3 . Las superficies de flujo cero se indican mediante las barras verticales entre los símbolos atómicos. Las esferas grandes representan los núcleos de los átomos de flúor (dorado) y del átomo de boro (gris). Las líneas que unen los núcleos representan las rutas de enlace. Los BCP se denotan por los pequeños puntos rojos [66].

La superficie $S(\Omega)$ que limita a un átomo en una molécula es una zona de flujo cero del campo de gradiente de la ED, es decir, que satisface la siguiente condición:

$$\nabla\rho(r) \cdot n(r) = 0, \quad (3.7)$$

para todo r perteneciente a la superficie $S(\Omega)$. Aquí, r es el vector de posición y $n(r)$ el vector normal a la superficie $S(\Omega)$. Esto es equivalente a que la superficie $S(\Omega)$ no es atravesada por ningún vector de gradiente $[\nabla\rho(r)]$. Así, cuando una propiedad molecular puede expresarse en términos de densidad, la contribución de un átomo a esa propiedad molecular puede obtenerse integrando esta densidad sobre el volumen delimitado de ese átomo en la molécula. De esta manera, cada átomo en una molécula o cristal se caracteriza por un conjunto de propiedades físicas, cada una de las cuales corresponde a una propiedad molecular. Estas propiedades atómicas, naturalmente, se suman a las del sistema molecular total y, por esta razón, son paralelas y recuperan la idea intuitiva de las propiedades de los átomos de la química experimental [66]. En este sentido, la QTAIM es la mecánica cuántica de los átomos dentro de las moléculas y los cristales.

La figura 3.3 muestra la densidad electrónica y su gradiente en el plano molecular para BF_3 , en donde se resaltan las superficies de flujo cero que dividen el espacio molecular en cuencas atómicas. A la izquierda, la figura 3.3(a) muestra las curvas de nivel para la densidad electrónica, que decrecen en valor desde el núcleo. A la derecha, la figura 3.3(b) muestra las líneas de gradiente de la densidad que, de forma natural, dividen el espacio molecular en tres cuencas de flúor y una cuenca central donde se ubica el boro. Todas las líneas de gradiente que pertenecen a una cuenca atómica convergen en la posición del núcleo, por lo que se puede decir que este es un atractor de líneas de gradiente.

En el contexto de la QTAIM, el análisis topológico de $\rho(r)$ ha sido empleado para la caracterización de las interacciones NC, lo que ha permitido la formulación de un conjunto de criterios que permiten establecer la presencia de interacciones NC.

3.2. El Gradiente Reducido de la Densidad

Recientemente, Johnson *et al.* [74, 76], desarrollaron un método para el estudio y visualización de las interacciones NC, basado en el análisis del *Gradiente Reducido de la Densidad* (GRD),

$$s(r) = \frac{|\nabla\rho(r)|}{2(3\pi^2)^{1/3}\rho^{4/3}(r)} \quad (3.8)$$

En el marco de la DFT, el GRD fue originalmente introducido dentro de la aproximación del gradiente generalizado (GGA) para la formulación del funcional de intercambio,

$$E_X^{GGA} = \sum_{\sigma} \int \rho_{\sigma}(r) e_{X,\sigma}(\rho_{\sigma}) g_{X,\sigma}(s_{\sigma}^2) dr \quad (3.9)$$

donde $\rho_{\sigma}(r)$ es la ED de espín σ , $e_{X,\sigma}(\rho_{\sigma})$ es la energía de intercambio del gas uniforme de electrones y $g_{X,\sigma}(s_{\sigma}^2)$ es el factor de corrección, cuya forma funcional define su contribución a la energía de intercambio, lo que hace que esta sea una corrección semi-local al funcional E_X^{GGA} . En este sentido, las propiedades del GRD han sido estudiadas en profundidad durante el desarrollo de nuevos funcionales.

El análisis del GRD permite identificar las capas atómicas, es decir, regiones del espacio donde se acumula densidad de carga, siendo este el motivo de su potencial aplicación en el estudio del enlace químico. Se ha encontrado que en las regiones de baja densidad, el GRD posee valores positivos muy grandes. Por otra parte, en regiones donde existen puntos críticos correspondientes tanto a interacciones covalentes como interacciones NC; el GRD posee valores muy cercanos a cero [74].

3.2.1. Análisis de interacciones no covalentes empleando el Gradiente Reducido de la Densidad

Debido a su eficiencia y aplicabilidad a sistemas grandes como las proteínas o el ADN, el GRD ha sido propuesto como un método alternativo en la identificación y caracterización de interacciones NC. Su representación en el espacio real da lugar a representaciones intuitivas donde las interacciones NC son fácilmente identificables.

Para entender cómo se pueden identificar las interacciones NC empleando el GRD, consideremos la gráfica de $s(r)$ vs. $\rho(r)$. La figura 3.4 muestra la gráfica para la molécula de metano (puntos en rojo) y la molécula de agua (puntos en negro), donde se observa el patrón típico para interacciones covalentes. Los puntos de la parte superior izquierda de la gráfica corresponden al decaimiento exponencial de las colas de baja ED, lejos de los núcleos, mientras que las regiones cercanas al núcleo tienen valores de densidad muy grandes, por lo que se encuentran más allá de la escala de la gráfica. Los puntos de la parte inferior derecha de la gráfica (por encima de 0,25 u.a.) están asociados al enlace covalente C-H. Tal como se describió anteriormente, los enlaces covalentes están caracterizados por un BCP, donde $\nabla\rho(r) = 0$, por lo que $s(r) = 0$. Para la molécula de agua (puntos en negro) el comportamiento es cualitativamente similar.

El valor de la densidad para los picos de $s(r)$ se asocia con la fuerza de la interacción, es por esto que las interacciones NC se caracterizan por estar asociadas a la región de baja densidad y es la base en la identificación de interacciones NC. Los picos a valores más bajos de la densidad están relacionados con las interacciones más débiles, como las de VdW, mientras que aquellos que aparecen a valores de densidad más altos están asociados a interacciones más fuertes, como los EH. Sin embargo, existen diferentes tipos de interacciones que aparecen en la zona de baja densidad y bajo gradiente que pueden ser atractivas o repulsivas.

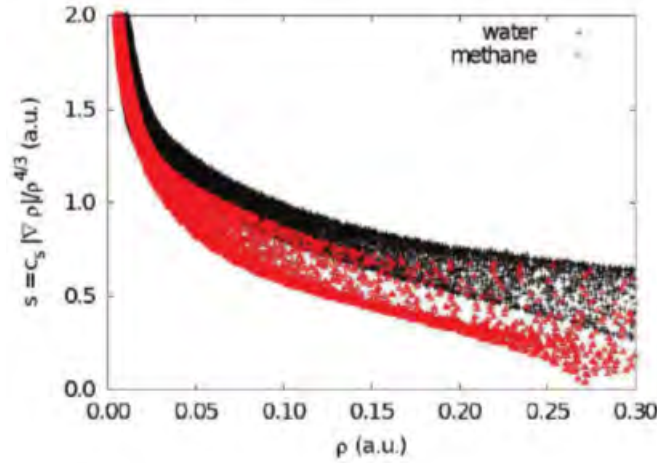


Figura 3.4: Gráfica de $s(r)$ vs. $\rho(r)$ para la molécula de metano (puntos rojos) y para la molécula de agua (puntos negros) [74].

Para tratar de diferenciar la naturaleza repulsiva o atractiva de las interacciones hay que analizar los tres componentes del Laplaciano de la densidad [64]. En el caso de las interacciones covalentes, las contribuciones negativas superan a las positivas, por lo que $\nabla^2 \rho(r) < 0$. Para interacciones más débiles o interacciones NC, $\nabla^2 \rho(r) > 0$, independientemente de si son atractivas o repulsivas. Las interacciones atractivas pueden identificarse por el signo negativo de los autovalores λ_2 de la matriz Hessiana. Por el contrario, si las interacciones implican una disminución de la ED, $\lambda_2 > 0$. Teniendo esto en cuenta, el signo de λ_2 se puede utilizar para distinguir interacciones atractivas ($\lambda_2 < 0$) y repulsivas ($\lambda_2 > 0$), mientras que el valor de la densidad brinda información sobre la fuerza de la interacción.

En este sentido, resulta importante repasar cómo se comporta la ED alrededor de los puntos críticos. En el contexto de la QTAIM, la suma algebraica de los signos de los autovalores de la matriz Hessiana permiten la clasificación de los puntos críticos. De la expansión analítica de la ED, se puede mostrar que su gradiente en el entorno de un punto crítico, $[\mathbf{r}_0 = (x_0, y_0, z_0)]$, está dado en términos de las segundas derivadas como [61]:

$$\nabla \rho(\mathbf{r}) \approx (x - x_0)\lambda_1 \mathbf{u}_1 + (y - y_0)\lambda_2 \mathbf{u}_2 + (z - z_0)\lambda_3 \mathbf{u}_3, \quad (3.10)$$

donde $\{\mathbf{u}_i\}$, corresponden a las tres direcciones de las curvaturas principales, y $\mathbf{r} = (x, y, z)$ es una posición alrededor del punto crítico, tal que $|\mathbf{r} - \mathbf{r}_0| \rightarrow 0$. Tomando cuadrados a ambos lados de la ecuación 3.10 y dividiendo por $|\nabla \rho(\mathbf{r})|$, obtenemos la ecuación de un elipsoide centrado en $\mathbf{r}_0$,

$$\frac{(x - x_0)^2}{a^2} + \frac{(y - y_0)^2}{b^2} + \frac{(z - z_0)^2}{c^2} \approx 1. \quad (3.11)$$

Los ejes principales del elipsoide están dados por $a = |\nabla \rho(\mathbf{r})| / |\lambda_1|$, $b = |\nabla \rho(\mathbf{r})| / |\lambda_2|$ y $c = |\nabla \rho(\mathbf{r})| / |\lambda_3|$, por lo tanto, esta ecuación es válida para todo $\lambda_i \neq 0$. En el entorno de los puntos críticos, la forma de los isocontornos está dominada por $\nabla \rho(\mathbf{r}) \sim 0$, es decir, siguen la forma de las curvaturas de la ED [61], lo que nos permite inferir que la simetría de sus isocontornos está dada por la ecuación 3.11.

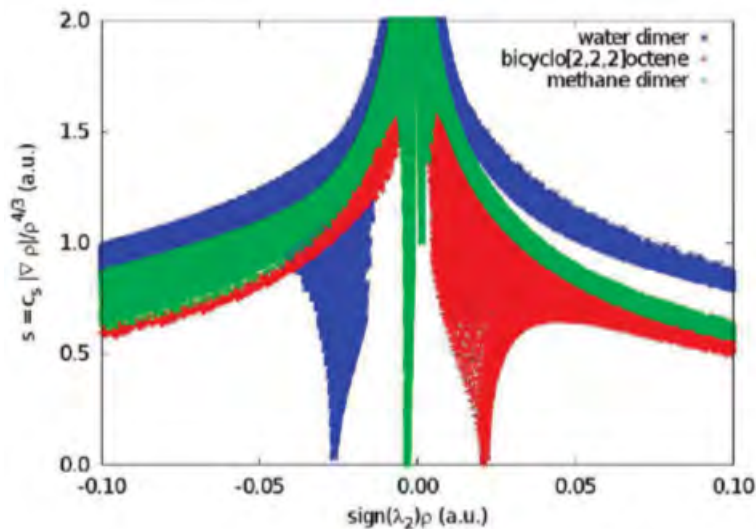


Figura 3.5: Gráfica de $s(r)$ vs. $\text{Sing}(\lambda_2)\rho(r)$ para el dímero de agua (puntos azules), biciclo [2,2,2] octano (puntos rojos) y el dímero de metano (puntos verdes) [74].

De acuerdo a la teoría de Bader, la magnitud de las curvaturas λ_1 y λ_2 nos indican la concentración de carga en las direcciones perpendiculares al camino de enlace, mientras que λ_3 mide la acumulación de carga en la dirección paralela al camino de enlace, por lo que esta información se debe ver reflejada en la simetría alrededor de los puntos críticos. Así, teniendo en cuenta que, en esta teoría, las magnitudes relativas de las curvaturas locales en torno al punto crítico provee información sobre el tipo de interacción que existe entre los núcleos unidos por el camino de enlace considerado; la ecuación 3.11, proveerá una caracterización cualitativa del enlace. Por ejemplo, para un enlace covalente típico, $|\lambda_3| \ll |\lambda_2, \lambda_1|$, por lo que, de acuerdo a esto, $c > b, a$ y el elipsoide asociado tiene una forma cilíndrica, cuyo eje principal está alineado con el camino de enlace. Por otro lado, si el enlace posee una gran contribución iónica, el Laplaciano de la densidad es positivo, con $|\lambda_3| > |\lambda_2, \lambda_1|$. En consecuencia, el eje paralelo al camino de enlace es menor que los ejes perpendiculares, $c < b, a$. Para las interacciones NC, como los EH, el Laplaciano en el BCP es positivo, sin embargo, en este caso $|\lambda_3|$ es al menos un orden de magnitud mayor que los otros dos autovalores ($|\lambda_3| \gg |\lambda_2, \lambda_1|$) y, por lo tanto, $c \ll b, a$, lo que implica que la forma del elipsoide corresponde a un disco perpendicular al camino de enlace. Alrededor de los núcleos atómicos se tiene que $a \approx b \approx c$, por lo que las isosuperficies en esta región tienen simetría esférica [61, 75]. Estos resultados nos permiten utilizar la forma de los isocontronos como un identificador cualitativo del tipo de interacciones y su valor como una medida de la localización electrónica.

Esto se ilustra en la figura 3.5 donde se grafica $s(r)$ vs. $\text{Sign}(\lambda_2)\rho(r)$ para el dímero de agua (puntos azules), la molécula de biciclo[2,2,2]octano (puntos rojos) y el dímero de metano (puntos verdes). Para el dímero de agua, se observa un pico en la zona de valores negativos y baja densidad a $-0,25$ ua, aproximadamente, lo que indica que la interacción es de tipo atractiva, por lo que puede representarse en el espacio real por isosuperficies de $s(r)$ en forma de disco azul (figura 3.6(a)). Por el contrario, en la molécula de biciclo[2,2,2]octano, el pico en la zona de bajo gradiente y baja densidad aparece en la parte positiva, indicando que corresponde a la repulsión estérica de los átomos en el centro del anillo, representada en el espacio real por una isosuperficie en forma de estrella roja (figura 3.6(b)).

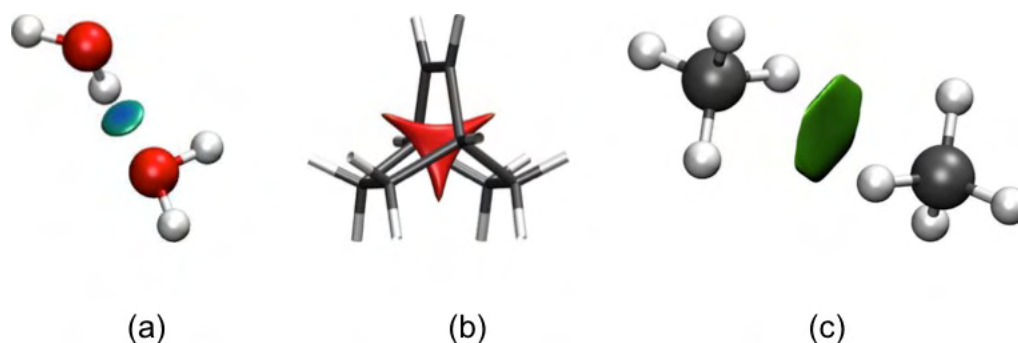


Figura 3.6: Isosuperficies de $s(r)$ para (a) el dímero de agua, (b) biciclo [2,2,2] octano y (c) el dímero de metano. Los colores azul/verde indican que la interacción es atractiva y el color rojo se asocia a interacciones repulsivas [76].

Finalmente, para el dímero de metano, el pico de baja densidad aparece en la parte negativa de la gráfica, pero muy cercano a cero, indicando que la interacción de dispersión es atractiva pero débil, lo que es característico de las interacciones de dispersión atractivas, representada en el espacio real por una isosuperficie de color verde (figura 3.6(c)).

En resumen, las interacciones NC se caracterizan por tener valores bajos de densidad y de $s(r)$, generando isosuperficies de $s(r)$ que encierran estas regiones. El tipo de interacción puede inferirse asignándole un color a cada valor de $Sign(\lambda_2)\rho(r)$ en estas regiones, permitiendo así la visualización de las interacciones NC, tal como se muestra en la figura 3.6.

www.bdigital.ula.ve

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1. Planteamiento del problema

Las 2,4-imidazolidinadionas (también conocidas como *hidantoínas*) y sus derivados muestran propiedades farmacológicas diversas e interesantes. Varios de estos derivados son fármacos anti-convulsivos y antiarrítmicos, agentes antimicrobianos, relajantes musculares, etc. Además, también muestran actividad antidepresiva, antivirales y antitrombóticas [77,78]. Por otra parte, algunos herbicidas, fungicidas e insecticidas también tienen el esqueleto de hidantoína en su estructura, siendo la D-valina precursora en la síntesis de pesticidas como el fluvanilato [79,80] de ahí que, actualmente, su estudio haya captado interés. Se ha encontrado que en la estructura de muchos de estos fármacos varios tipos de interacciones no covalentes actúan simultáneamente y juegan un papel importante en la determinación de sus propiedades geométricas y energéticas [15].

Con el fin de continuar el desarrollo de nuevos fármacos derivados de las hidantoínas, es imprescindible comprender y manipular correctamente las características energéticas y estereoquímicas de las fuerzas intermoleculares no covalentes presentes en estas moléculas. En este orden de ideas, el desarrollo de métodos computacionales respaldados por cálculos químico-cuánticos proporcionará una comprensión más profunda del problema estudiado.

Recientemente [81], se realizó la síntesis y caracterización de la *5-isopropil-2,4-imidazolidinadiona* (**hidantoína D,L-valina**), reportándose que las interacciones no covalentes son importantes para mantener su estructura química. Se ha propuesto, en particular, la existencia de interacciones intramoleculares del tipo $C-H \cdots \pi$, además de interacciones intermoleculares de la forma $C-H \cdots O$ y $N-H \cdots O$.

Basándose en resultados experimentales, en este trabajo se realizará un análisis geométrico y electrónico de las posibles interacciones intra e intermoleculares presentes en la **hidantoína D,L-valina** que permitan describir de manera coherente las propiedades de esta familia de moléculas.

4.2. Hipótesis

Métodos teóricos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) y la Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas (QTAIM) pueden ser empleados para caracterizar las interacciones intra e intermoleculares no-covalentes presentes en los ensambles moleculares de estructuras cristalinas y para estudiar su papel en la estabilización de estos sistemas supramoleculares.

4.3. Objetivo general

Caracterizar las interacciones intra e intermoleculares de carácter no-covalente presentes en la estructura cristalina de la **hidantoína D,L-valina**, basándose en el estudio de la densidad electrónica.

4.3.1. Objetivos específicos

- Aplicar técnicas de cálculo y caracterización computacional de la densidad electrónica, basadas en las teorías DFT y QTAIM, utilizando el software Gaussian 16.
- Obtener las funciones de onda y caracterizar electrónica y geométricamente las estructuras consideradas.
- Obtener las superficies del gradiente reducido de la densidad (GRD) para los sistemas estudiados.

www.bdigital.ula.ve

ESTUDIO Y CARACTERIZACIÓN DE INTERACCIONES NO COVALENTES EN LA HIDANTOÍNA D,L-VALINA

5.1. Introducción

La hidantoína (también denominada 2,4-imidazolidinadiona) fue descubierta en 1861 por Baeyer, quien la aisló como uno de los productos de reducción de la alantoína [82]. Aunque el anillo de hidantoína en sí no presenta ninguna actividad medicinal, las hidantoínas 5,5-disustituidas han encontrado un amplio uso en la medicina, principalmente como agentes anticonvulsivos, siendo la 5,5-difenilhidantoína el derivado que ha alcanzado la mayor importancia [83].

La mayoría de los estudios de hidantoínas han sido puramente químicos [84–87], sin embargo, algunas de sus propiedades físicas, como sus constantes de disociación y espectros de absorción [88, 89], se han estudiado con detalle. No obstante, hasta donde es de nuestro conocimiento, no se dispone de información acerca de las interacciones presentes en estas moléculas que juegan un papel trascendental en su estabilización.

En esta dirección, con el fin de contribuir en el entendimiento de la naturaleza de las interacciones NC, en este capítulo se estudiarán las interacciones presentes en la hidantoína D,L-valina, empleando para ello la Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas (QTAIM [64], de sus siglas en inglés) y el análisis de interacciones no covalentes (NCI, de sus siglas en inglés) introducido recientemente por Johnson *et al.* [74].

5.1.1. Estructura cristalina de la hidantoína D,L-valina [81]

La estructura cristalina de la hidantoína D,L-valina se determinó en el Laboratorio de Cristalografía de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Los Andes, empleando la técnica de difracción de rayos-X de polvo en un difractómetro SIEMENS D5005, con geometría BRAGG-BRENTANO Θ : Θ y radiación $CuK\alpha$. La estructura se resolvió mediante métodos directos implementados en el programa SHELX, y los átomos de hidrógeno unidos a carbono fueron calculados y refinados empleando un modelo de cabalgadura. Se encontró que la hidantoína D,L-valina cristaliza en un sistema monoclinico en un grupo espacial $P2_1/c$, con parámetros de celda $a = 5,4917\text{\AA}$, $b = 23,5226\text{\AA}$, $c = 6,2546\text{\AA}$ y $\beta = 115,09^\circ$ [81]. La unidad asimétrica (figura 5.1(a)) está constituida por un anillo heterocíclico de cinco miembros, con dos grupos carbonilos en las posiciones 2 y 4, dos nitrógenos en las posiciones 1 y 3, y sustituido en la posición 5 por un grupo isopropilo, formando el empaquetamiento cristalino en el plano ab mostrado en la figura 5.1(b), visto a lo largo del eje c .

Tabla 5.2: Enlaces y distancias (Å) de los enlaces calculados en la molécula optimizada a nivel $\omega B97xd/aug-cc-pVTZ$, y diferencias entre las distancias de enlace calculadas y medidas experimentalmente (columna Δ).

Enlace	distancia (Å)	Δ	Enlace	distancia (Å)	Δ
N3-C2	1.4019	0.013	H4-C6	1.0922	0.111
N3-C4	1.3698	0.016	C5-H3	1.0942	0.114
N3-H2	1.0045	0.145	C7-C6	1.5249	0.014
C2-N1	1.3615	0.024	H5a-C7	1.0902	0.129
C4-C5	1.5286	0.029	C7-H5b	1.0910	0.131
C5-N1	1.4469	0.000	C7-H5c	1.0895	0.130
N1-H1	1.0019	0.142	C6-C8	1.5253	0.005
O2-C2	1.2029	-0.023	C8-H6b	1.0896	0.129
O4-C4	1.2019	-0.011	C8-H6a	1.0911	0.131
C5-C6	1.5345	0.005	C8-H6c	1.0926	0.132

5.3. Resultados

5.3.1. Análisis de interacciones intramoleculares en hidantoína D,L-valina

Con la finalidad de facilitar el análisis de las interacciones no-covalentes, en este trabajo se ha estudiado la molécula de hidantoína D,L-valina bajo los parámetros geométricos que presenta el cristal, comparando con los resultados obtenidos a partir de la optimización de la geometría de la molécula a nivel $\omega B97xd/aug-cc-pVTZ$. Basados en la discusión realizada en [81], nos hemos concentrado en el estudio de interacciones del tipo $C-H \cdots \pi$, $C-H \cdots O$ y $N-H \cdots O$, analizando su importancia en la estabilización del sistema.

La tabla 5.2 muestra las distancias de enlace en la hidantoína D,L-valina optimizada. En esta tabla, se presenta la diferencia entre las distancias de enlace calculadas y las medidas en el cristal. De ahí se observa que, salvo para las distancias $C-O$ de los grupos carbonilo, las distancias optimizadas son mayores que las obtenidas en el cristal, con las mayores diferencias encontradas para las distancias $N-H$, seguidas por las distancias $C-H$. Esta diferencia es, en promedio, 0,006 Å. En general, se encuentra que mayores distancias $X-H$ están asociadas con hidrógenos participando en interacciones más fuertes, por lo que, basándonos solo en argumentos geométricos; se podría esperar que las interacciones intermoleculares en el caso de la molécula optimizada sean más fuertes que en el caso de la molécula con la geometría del cristal, lo que es de esperar, ya que las moléculas adquieren espontáneamente las geometrías que maximizan las interacciones para disminuir la energía.

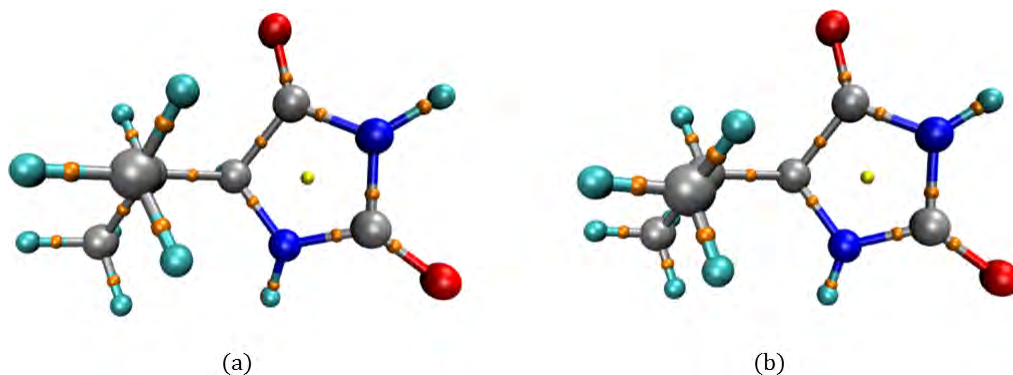


Figura 5.2: Gráfico molecular de la (a) hidantoína D,L-valina optimizada a nivel $\omega B97xd/aug\text{-}cc\text{-}pVTZ$ y (b) hidantoína D,L-valina en el cristal, que muestra las rutas de enlace y los diferentes puntos críticos, coloreados de acuerdo a su tipo: (3, -3) codificado por color por elemento (C=gris, N=azul, O=rojo); (3, +1) amarillo y (3, -1) naranja.

Tabla 5.3: Valores de ρ_{BCP} y $\nabla^2\rho_{BCP}$ en los puntos críticos de enlace en la estructura optimizada a nivel $\omega B97xd/aug\text{-}cc\text{-}pVTZ$ de la hidantoína D,L-valina.

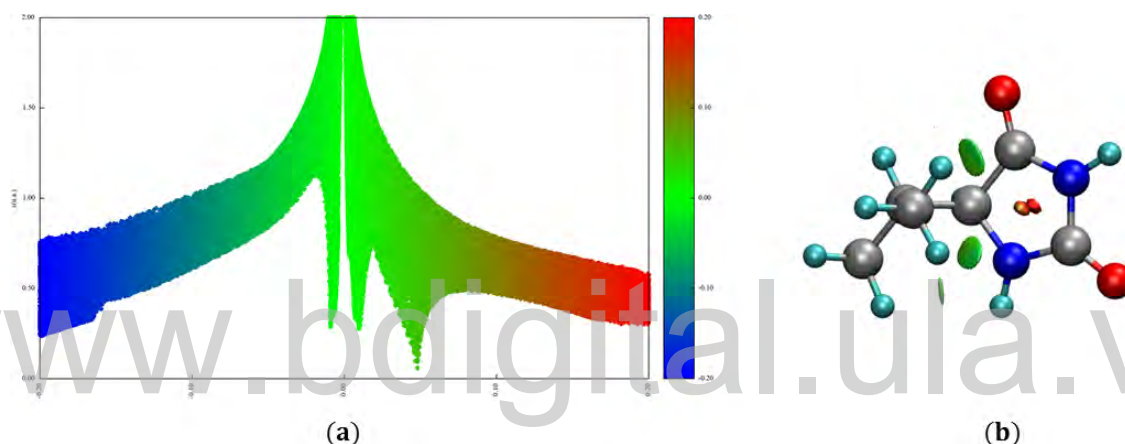
Enlace	ρ_{BCP}	$\nabla^2\rho_{BCP}$	Enlace	ρ_{BCP}	$\nabla^2\rho_{BCP}$
N3-C2	0.304	-0.945	H4-C6	0.289	-1.119
N3-C4	0.319	-0.929	C5-H3	0.289	-1.128
N3-H2	0.349	-2.067	C7-C6	0.248	-0.619
C2-N1	0.331	-1.034	H5a-C7	0.285	-1.096
C4-C5	0.258	-0.672	C7-H5b	0.284	-1.090
C5-N1	0.269	-0.730	C7-H5c	0.285	-1.094
N1-H1	0.352	-2.025	C6-C8	0.248	-0.619
O2-C2	0.433	-0.435	C8-H6b	0.285	-1.099
O4-C4	0.430	-0.313	C8-H6a	0.284	-1.088
C5-C6	0.246	-0.607	C8-H6c	0.282	-1.076

En el marco de la QTAIM [64], el análisis topológico de la densidad electrónica permite describir la molécula de hidantoína D,L-valina a partir de sus puntos críticos. Esta teoría permite establecer criterios para obtener información sobre la fuerza y naturaleza de las interacciones, lo que resulta útil en la descripción de interacciones no covalentes. La figura 5.2 muestra la localización y propiedades de los puntos críticos para la molécula de hidantoína D,L-valina, así como los caminos de enlace entre pares de puntos críticos, que corresponden a la única ruta de densidad electrónica máxima entre los núcleos. En la figura, los BCP se representan como puntos naranja ubicados entre los átomos.

La tabla 5.3 muestra los valores de ρ y $\nabla^2\rho$ en el punto crítico de enlace en la estructura optimizada de la hidantoína D,L-valina. Se puede observar que, en todos los casos, $\nabla^2\rho < 0$, lo que es característico de las interacciones covalentes. Por otra parte, la tabla 5.4 muestra los valores de ρ y $\nabla^2\rho$ en el punto crítico de enlace asociados a los enlaces en el cristal de hidantoína D,L-valina, en la que se observa un comportamiento cualitativamente idéntico. Los resultados no evidencian que para esta molécula, en ninguna de las dos geometrías estudiadas, existan interacciones NC, en particular, estos resultados no indican ni permiten suponer la posible existencia de un EH no-convencional del tipo $C - H \cdots \pi$ en la molécula de hidantoína D,L-valina, tal como fue propuesto en [81].

Tabla 5.4: Valores de ρ_{BCP} y $\nabla^2\rho_{BCP}$ en los puntos críticos de enlace en el cristal de hidantoína D,L-valina.

Enlace	ρ_{BCP}	$\nabla^2\rho_{BCP}$	Enlace	ρ_{BCP}	$\nabla^2\rho_{BCP}$
N3-C2	0.312	-0.983	H4-C6	0.367	-1.714
N3-C4	0.330	-0.945	C5-H3	0.369	-1.755
N3-H2	0.512	-4.270	C7-C6	0.253	-0.648
C2-N1	0.346	-1.060	H5a-C7	0.372	-1.698
C4-C5	0.274	-0.775	C7-H5b	0.372	-1.693
C5-N1	0.268	-0.714	C7-H5c	0.372	-1.698
N1-H1	0.510	-4.199	C6-C8	0.248	-0.619
O2-C2	0.415	-0.625	C8-H6b	0.372	-1.696
O4-C4	0.421	-0.403	C8-H6a	0.370	-1.673
C5-C6	0.247	-0.617	C8-H6c	0.372	-1.704

Figura 5.3: (a) Gráfica de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ y (b) isosuperficies de $s(\mathbf{r})$ para la estructura de la hidantoína D,L-valina optimizada a nivel $\omega B97xd/\text{aug-cc-pVTZ}$. Las isosuperficies corresponden a $s(\mathbf{r}) = 0,20$ y han sido coloreadas sobre el rango $-0,5 < \text{sign}(\lambda_2)\rho < 0,5$.

Con la finalidad de obtener más información y seguir explorando la existencia y características de las posibles interacciones intramoleculares no-covalentes, se realizó un análisis NCI tanto para la molécula optimizada, figura 5.3, como para la molécula en el cristal, figura 5.4.

Antes de continuar, para facilitar la discusión, quisiéramos recordar que para diferenciar las interacciones atractivas y las repulsivas, se debe considerar la acumulación o disminución de la densidad de carga en la región de interacción no covalente. Esta información se obtiene del segundo autovalor de la matriz Hessiana, λ_2 . Los puntos críticos correspondientes a las interacciones de VdW y EH, donde existe acumulación o disminución de la densidad de carga asociada con un mínimo en la energía potencial, muestran valores negativos de λ_2 , mientras que las interacciones no enlazantes, como las repulsiones estéricas, asociadas con una disminución en la densidad de carga y con un máximo en la densidad de energía potencial; presentan puntos críticos con λ_2 positivos. En consecuencia, las interacciones atractivas y repulsivas pueden diferenciarse entre sí mediante el signo de λ_2 , y la fuerza de la interacción está determinada por el valor de ρ .

Para la molécula optimizada, los resultados del análisis del gradiente reducido de la densidad se muestran en la figura 5.3(a). En la gráfica de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ se pueden observar tres picos: uno en la zona de las interacciones atractivas y dos en la zona de las interacciones repulsivas.

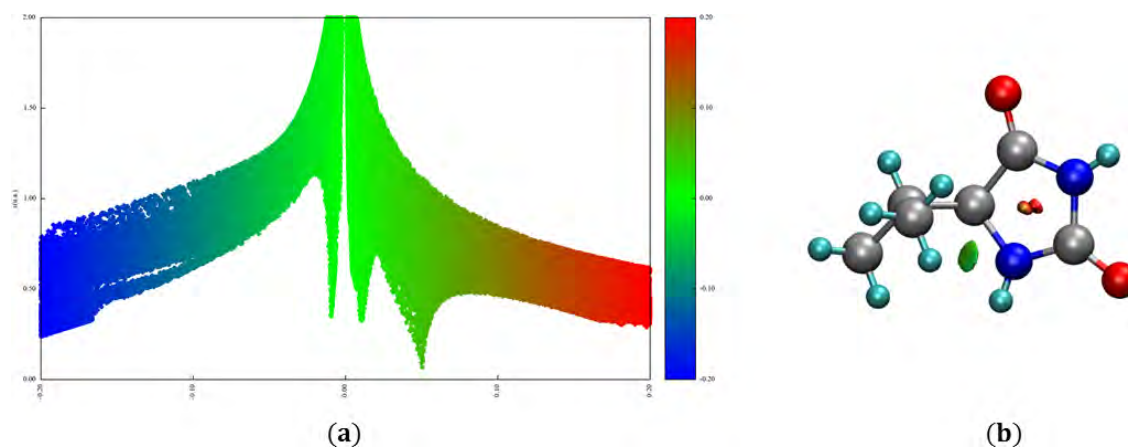


Figura 5.4: (a) Gráfica de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ y (b) isosuperficies de $s(\mathbf{r})$ para la molécula de hidantoína D,L-valina en el cristal. Las isosuperficies corresponden a $s(\mathbf{r}) = 0,20$ y han sido coloreadas sobre el rango $-0,5 < \text{sign}(\lambda_2)\rho < 0,5$.

El pico a mayor densidad en la zona de las interacciones repulsivas, a $\rho = 0,048$ u.a., tiene un valor de $s(\mathbf{r}) = 0$; este pico está asociado con el punto crítico de anillo (3, +1), formado por $N3 - C2 - N1 - C5 - C4$. Los dos picos restantes presentan valores de $s(\mathbf{r}) \neq 0$, por lo que no pueden asociarse a ningún punto crítico, sin embargo, estas variaciones en el gradiente reducido son el resultado de interacciones intramoleculares atractivas y repulsivas. De la observación en detalle de estos dos picos se nota que cada uno de ellos presenta un hombro, correspondiente a interacciones diferentes asociadas a valores de la densidad aproximadamente iguales. Para explorar la naturaleza de estas interacciones, consideraremos las isosuperficies de $s(\mathbf{r})$, donde las interacciones repulsivas son asignadas como isosuperficies de color rojo, mientras que las interacciones atractivas son representadas como isosuperficies de color verde. En la figura 5.3(b) se pueden observar las interacciones débiles de tipo intramolecular en la molécula de hidantoína D,L-valina. Así, el pico en la zona repulsiva representado por la isosuperficie en el centro del anillo, está asociado a las repulsiones entre la densidad electrónica del grupo isopropilo y la del anillo. Por otra parte, el pico en la zona de las interacciones atractivas representa tres interacciones intramoleculares débiles de tipo dispersivas: dos picos aproximadamente equivalentes entre sí que presentan la mayor deformación y corresponden a la interacción entre los hidrógenos en los enlaces $C7 - H5b$ y $C7 - H5a$ y la deslocalización electrónica π ; una de ellas orientada hacia el N1: $C7 - H5b \cdots N1$ a una distancia de $2,738\text{\AA}$ y otra localizada en torno al grupo carbonilo en la posición 4: $C7 - H5a \cdots O4$ a una distancia de $\approx 2,817\text{\AA}$. La interacción que se encuentra en la zona donde la densidad es baja, lo que la hace más débil, corresponde a la interacción $C8 - H6c \cdots N1$ a una distancia de $2,833\text{\AA}$. Así, este pico ancho que se observa en la zona atractiva corresponde a dos tipos de interacciones débiles cualitativamente diferentes entre sí.

Una vez caracterizadas las interacciones en la molécula aislada, el siguiente paso es realizar un análisis análogo para la molécula de hidantoína D,L-valina en el cristal. En la figura 5.4 se muestran estos los resultados. Luego de una primera observación, la gráfica de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ (Figura 5.4(a)) parece similar a la figura 5.3(a). Sin embargo, después de analizar en detalle, se nota que el pico en la zona de las interacciones atractivas es más definido y menos intenso, y es evidente la ausencia del hombro observado anteriormente, por lo que, de acuerdo a esto, se esperaría que en lugar de dos interacciones cualitativamente distintas; existiera un solo tipo de interacción débil. Para ahondar sobre esto, se analizarán las isosuperficies de $s(\mathbf{r})$ (Figura 5.4(b)).

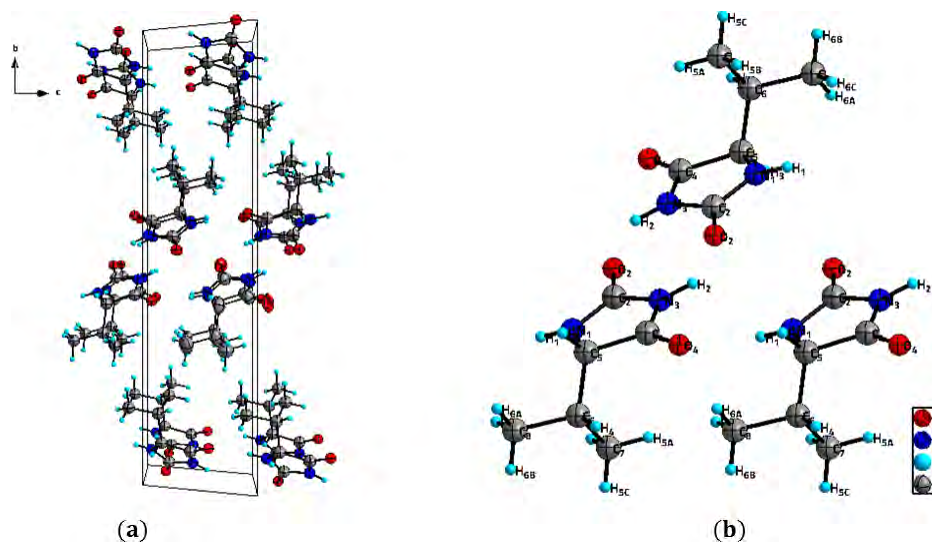


Figura 5.5: (a) Empaquetamiento cristalino de la hidantoína D,L-valina en el plano bc visto a lo largo del eje a . (b) Estructura supramolecular de la hidantoína D,L-valina. En esta figura, y en sentido horario, se representa la molécula de hidantoína D,L-valina superior como HYD1; la molécula inferior derecha como HYD2 y la molécula inferior izquierda como HYD3.

Se encuentra que en este caso, las interacciones repulsivas son esencialmente idénticas a las asignadas para la molécula aislada; no obstante, también se observa que los resultados para las interacciones atractivas son claramente distintos. Así, solo se observa una interacción atractiva débil, representada por una isosuperficie de color verde, que corresponde a la interacción entre $C7 - H5b \cdots N1$ a una distancia de $2,686\text{\AA}$. Este resultado puede ser explicado al darse cuenta que para la molécula de hidantoína D,L-valina en el cristal, la distancia entre $C7 - H5a \cdots O4$ es de $\approx 3,094\text{\AA}$ y la distancia entre $C8 - H6c \cdots N1$ es de $2,908\text{\AA}$, mayores que las encontradas para la molécula aislada, lo que evita la deslocalización electrónica asociada con la interacción dispersiva. De lo anterior, se puede concluir que no existe ningún tipo de evidencia que permita suponer la presencia de un enlace del tipo $C - H \cdots \pi$ en la molécula de hidantoína D,L-valina en el cristal, tal como fue propuesto en [81].

5.3.2. Análisis de interacciones intermoleculares empleando el esquema NCI

Una vez entendidas las interacciones intramoleculares presentes en la hidantoína D,L-valina, nos concentraremos en las interacciones intermoleculares a lo largo de los diferentes planos cristalinos. Inicialmente consideraremos el plano bc visto a lo largo del eje a . La figura 5.5 muestra el empaquetamiento cristalino de la hidantoína D,L-valina en ese plano. Ha sido propuesto en [81] que las unidades asimétricas se encuentran unidas a través de interacciones del tipo $C - H \cdots O$ y $N - H \cdots O$. En esta sección exploraremos en detalle las posibles interacciones intermoleculares existentes entre estas moléculas.

A partir del análisis mediante parámetros geométricos se concluye que cada unidad de hidantoína D,L-valina se autoensambla en diferentes conformaciones, por lo que, para diferenciarlas, a la molécula de hidantoína D,L-valina representada en la parte superior de la figura 5.5(a) se le denomina como HYD1; a la molécula en la parte inferior derecha como HYD2 y a la molécula en la parte inferior izquierda como HYD3.

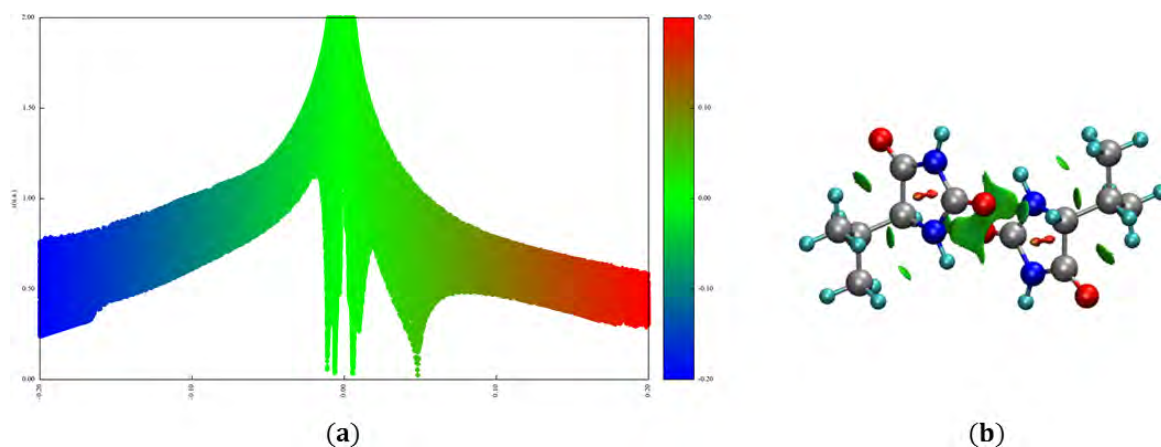


Figura 5.6: (a) Gráfica de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ y (b) isosuperficies de $s(\mathbf{r})$ para la estructura HYD12 optimizada a nivel $\omega B97xd/\text{aug-cc-pVTZ}$. Las isosuperficies corresponden a $s(\mathbf{r}) = 0,20$ y han sido coloreadas sobre el rango $-0,5 < \text{sign}(\lambda_2)\rho < 0,5$.

Como primer paso hemos estudiado las interacciones entre las moléculas HYD1 e HYD2, autoensambladas a una distancia de $4,571\text{\AA}$, y las interacciones entre HYD1 e HYD3, autoensambladas a una distancia de $4,716\text{\AA}$, cada una de las cuales ha sido optimizada a nivel $\omega B97xd/\text{aug-cc-pVTZ}$. Estos resultados han sido comparados con los obtenidos para las mismas conformaciones en el cristal. Como siguiente paso, se han estudiado las interacciones presentes entre HYD2 e HYD3, autoensambladas a una distancia de $6,254\text{\AA}$ y finalmente; las interacciones entre las tres unidades de hidantoína D,L-valina (supramolécula HYD123).

La figura 5.6 muestra los resultados para la supramolécula HYD12 optimizada. En la gráfica de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ (Figura 5.6(a)) se pueden observar cuatro picos para los que $s(\mathbf{r}) = 0$: dos en la zona de las interacciones atractivas y dos en la zona de las interacciones repulsivas. El pico a mayor densidad en la zona de las interacciones repulsivas, a $\rho = 0,048$ u.a., ya fue discutido al analizar las interacciones intramoleculares, y está asociado con los puntos críticos de anillo (3, +1), correspondientes a cada uno de los dos anillos hidantoicos: $N3 - C2 - N1 - C5 - C4$ (HYD1) y $C4' - C5' - N1' - C2' - N3'$ (HYD2), que forman la supramolécula HYD12. El pico a $\rho = 0,006$ u.a. y $s(\mathbf{r}) \neq 0$, también fue observado y analizado anteriormente, correspondiendo a las repulsiones estéricas existentes en cada uno de los anillos. El pico a $\rho = 0,005$ u.a. y $s(\mathbf{r}) = 0$, es consecuencia de las interacciones intermoleculares y corresponde a un punto crítico de anillo (3, +1) formado mediante interacciones entre los dos anillos hidantoicos. Se ha propuesto en [81] que estas interacciones son del tipo EH $N - H \cdots O$ y el anillo estaría constituido por los átomos $O2 - C2 - N1 - H1 - O2' - C2' - N1' - H1'$.

Por otra parte, en la zona atractiva a bajas densidades se observa un hombro, ligeramente visible, que corresponde a la interacción intramolecular atractiva débil del tipo $C7 - H5b \cdots N1$, presente en cada molécula y discutida en la sección anterior. El pico a $\rho = 0,006$ u.a. con un valor de $s(\mathbf{r}) = 0$, corresponde a un punto crítico de enlace (3, -1) asociado a la interacción $\pi - \pi$ entre las densidades electrónicas π parcialmente deslocalizadas sobre cada uno de los anillos hidantoicos, mientras que el pico con $s(\mathbf{r}) = 0$, a mayor densidad; $\rho = 0,011$ u.a., está asociado a la superposición de dos puntos críticos de enlace (3, -1) que corresponden al enlace entre $C5' - H3' \cdots O2$ y $C5 - H3 \cdots O2'$.

Estos enlaces permiten la formación de un par de anillos intermoleculares equivalentes, formados por los átomos $O2 - H3' - C5' - N1'$ y $N1 - O2' - H3 - C5$. Las isosuperficies de $s(\mathbf{r})$ correspondientes a las interacciones intramoleculares e intermoleculares se muestran en la figura 5.6(b).

Tabla 5.5: Enlaces y distancias (Å) de los enlaces calculados presentes en la estructura HYD12 optimizada a nivel $\omega B97xd/$ aug-cc-pVTZ, y valores de ρ_{BCP} y $\nabla^2\rho_{BCP}$ asociados a cada uno.

D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)	ρ_{BCP}	$\nabla^2\rho_{BCP}$
C5'-H3'...O2	1.094	2.366	3.221	134	0.011	0.042
N1-H1...O2'	1.003	3.175	3.275	87	0.006	0.023
N1'-H1'...O2	1.003	3.175	3.275	87	0.006	0.023
C5-H3...O2'	1.094	2.366	3.221	134	0.011	0.042

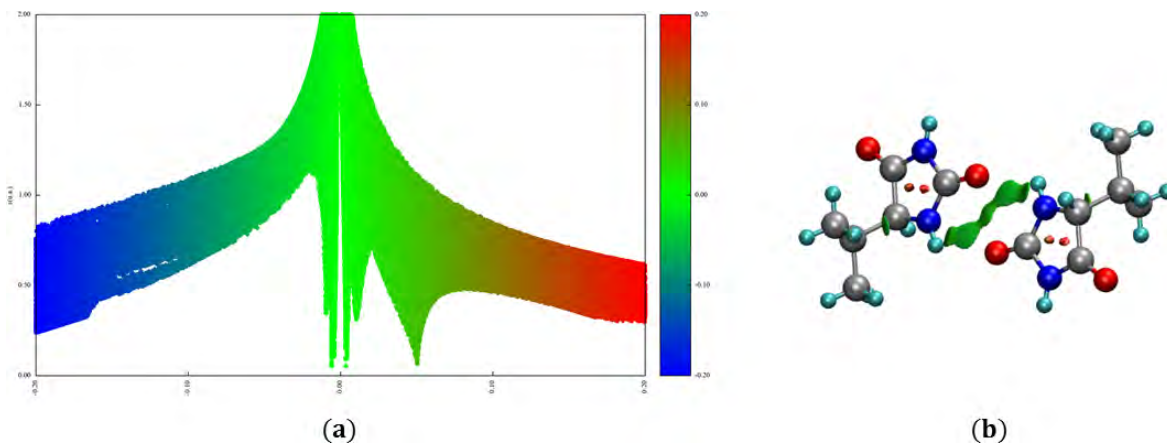


Figura 5.7: (a) Gráfica de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ y (b) isosuperficies de $s(\mathbf{r})$ para la estructura HYD12 en el cristal. Las isosuperficies corresponden a $s(\mathbf{r}) = 0,20$ y han sido coloreadas sobre el rango $-0,5 < \text{sign}(\lambda_2)\rho < 0,5$.

Las isosuperficies de color verde en forma de discos, corresponden al EH intermolecular del tipo $C5 - H3 \cdots O2$, mientras que la interacción intermolecular $\pi - \pi$ se puede observar como una isosuperficie verde entre los dos anillos hidantoicos, deslocalizada sobre la densidad π de cada anillo, aproximadamente sobre los átomos $N1 - C2 - O2 - N3'$, formando un anillo constituido por los átomos $O2 - C2 - N1 - O2' - C2' - N1'$. Es importante mencionar que estos resultados no muestran evidencia de la existencia de EH del tipo $N - H \cdots O$. Para las interacciones intermoleculares presentes en la estructura HYD12 optimizada, en la tabla 5.5 se presentan las distancias de enlace calculadas entre los átomos involucrados, asociadas o no a puntos críticos de enlace, y los valores de ρ_{BCP} y $\nabla^2\rho_{BCP}$ asociados a cada enlace.

Este análisis también se realizó para la supramolécula con la geometría del cristal. La figura 5.7(a) muestra los resultados de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$. En este caso, se observa que el patrón de picos en la zona de las interacciones repulsivas es idéntico al que se muestra para la supramolécula optimizada, cuya interpretación fue discutida anteriormente. Por otra parte, en la zona de las interacciones atractivas, en lugar de dos; se observa un solo pico a $\rho = 0,006$ u.a. y $s(\mathbf{r}) = 0$. Para interpretar este pico, recurrimos a la 5.7(b). De ahí se observa una isosuperficie de $s(\mathbf{r})$ de color verde, ubicada entre los dos anillos hidantoicos y que, como discutimos anteriormente, está asociada a la interacción $\pi - \pi$ entre las densidades electrónicas π , parcialmente deslocalizadas sobre cada uno de los anillos, que corresponde a un punto crítico de enlace (3, -1).

En comparación con el análisis para la supramolécula optimizada; esta isosuperficie se observa mucho más localizada y mejor definida, esto se debe a que en este caso la deslocalización π en cada anillo está aproximadamente localizada solo sobre los átomos $O2 - C2 - N1$, en cada uno de los anillos, formando un anillo supramolecular constituido por los átomos $O2 - C2 - N1 - O2' - C2' - N1'$.

Tabla 5.6: Enlaces y distancias ($\text{\AA}$) de los enlaces calculados presentes en la estructura HYD12 en el cristal, y valores de ρ_{BCP} y $\nabla^2\rho_{BCP}$ asociados a cada uno.

D-H...A	D-H ($\text{\AA}$)	H...A ($\text{\AA}$)	D...A ($\text{\AA}$)	D-H...A ($^\circ$)	ρ_{BCP}	$\nabla^2\rho_{BCP}$
N1'-H1'...O2	0.860	3.235	3.225	82	0.006	0.020
N1-H1...O2'	0.860	3.235	3.225	82	0.006	0.020

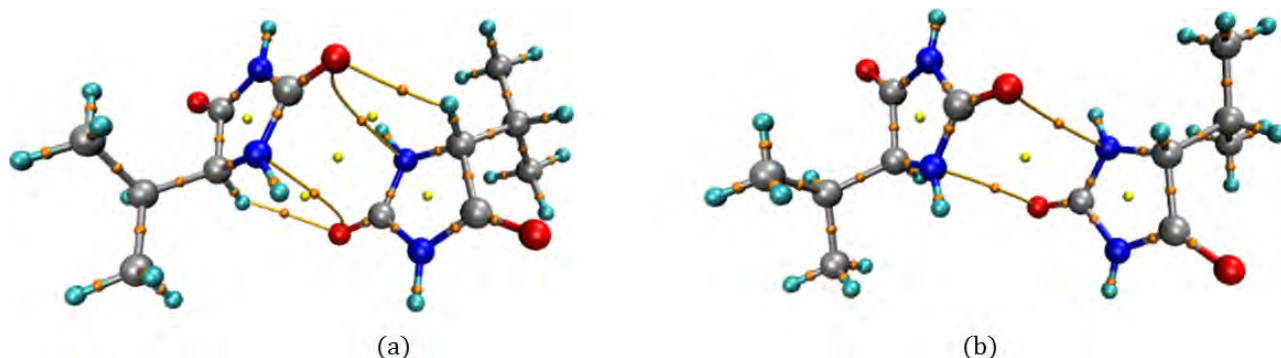


Figura 5.8: Gráfico molecular de la (a) HYD12 optimizada a nivel $\omega B97xd/aug-cc-pVTZ$ y (b) HYD12 en el cristal. Los puntos críticos se han coloreado de acuerdo a su tipo: (3, -3) codificado por color por elemento (C=gris, N=azul, O=rojo); (3, +1) amarillo y (3, -1) naranja.

Además, se observan también dos isosuperficies en forma de disco verde que corresponden a la interacción intramolecular del tipo $C7-H5b \cdots N1$, ya descrita en la sección anterior. Es importante enfatizar que en la estructura cristalina no se observa ni el pico, ni las isosuperficies de $s(\mathbf{r})$ que corresponderían al EH intermolecular del tipo $C5-H3 \cdots O2$, lo que indica la ausencia de esta interacción. Esto se puede entender si notamos que en el cristal la distancia $H3 \cdots O2$ es significativamente mayor que en la estructura optimizada, $2,862\text{\AA}$ vs. $2,366\text{\AA}$, lo que evita la deslocalización electrónica asociada con este tipo de interacción dispersiva. Estos resultados tampoco evidencian la existencia del EH del tipo $N-H \cdots O$ para la supramolécula HYD12 con la geometría del cristal. La geometría del cristal hace que, en este caso, el ángulo entre $N1-H1 \cdots O2$ sea de aproximadamente 82° , lo que evita la formación del EH. En la tabla 5.6 se presentan las interacciones intermoleculares presentes en la estructura HYD12 con la geometría del cristal, asociadas o no a puntos críticos de enlace, y los valores de ρ_{BCP} y $\nabla^2\rho_{BCP}$ asociados a cada enlace.

A manera de resumen, en la figura 5.8 se muestran los puntos críticos de anillo (3, +1) y de enlace (3, -1), así como los caminos de enlace en (a) HYD12 optimizada a nivel $\omega B97xd/aug-cc-pVTZ$ y (b) HYD12 con la geometría del cristal. Los BCP se representan como puntos naranja ubicados entre los átomos. Aquí quisiéramos mencionar que el análisis de la figura 5.8(a) efectivamente muestra la existencia de dos puntos críticos de anillo intermoleculares, localizados muy cerca del punto crítico de enlace asociado a la interacción $\pi-\pi$.

El siguiente paso es analizar las interacciones presentes en la supramolécula HYD13. La figura 5.9 muestra los resultados de la supramolécula HYD13 optimizada. En la gráfica de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ (Figura 5.9(a)) se pueden observar tres picos con $s(\mathbf{r}) = 0$: uno en la zona de las interacciones atractivas y dos en la zona de las interacciones repulsivas. Además, se observan varios picos con $s(\mathbf{r}) \neq 0$.

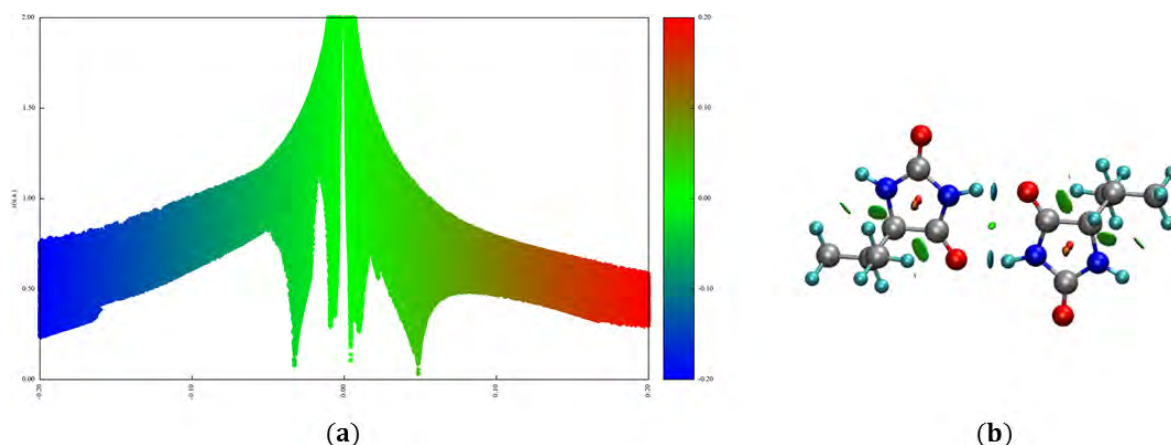


Figura 5.9: (a) Gráfica de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ y (b) isosuperficies de $s(\mathbf{r})$ para la estructura HYD13 optimizada a nivel $\omega B97xd/\text{aug-cc-pVTZ}$. Las isosuperficies corresponden a $s(\mathbf{r}) = 0,20$ y han sido coloreadas sobre el rango $-0,5 < \text{sign}(\lambda_2)\rho < 0,5$.

Tabla 5.7: Enlaces y distancias (Å) de los enlaces calculados presentes en la estructura HYD13 optimizada a nivel $\omega B97xd/\text{aug-cc-pVTZ}$, y valores de ρ_{BCP} y $\nabla^2\rho_{BCP}$ asociados a cada uno.

D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)	ρ_{BCP}	$\nabla^2\rho_{BCP}$
N3'-H2'...O4	1.023	1.839	2.843	166	0.033	0.095
N3-H2...O4'	1.023	1.839	2.843	166	0.033	0.095

Como fue discutido anteriormente, el pico a mayor densidad en la zona de las interacciones repulsivas, a $\rho = 0,049$ u.a.; está asociado a los puntos críticos de anillo (3, +1), formado por los dos anillos hidantoicos: $C4-N3-C2-N1-C5$ (HYD1) y $N3''-C2''-N1''-C5''-C4''$ (HYD3), mientras que los dos picos en ambas zonas con $s(\mathbf{r}) \neq 0$ corresponden a las repulsiones estéricas y atracciones intramoleculares débiles, presentes en cada uno de los anillos. Por otra parte, en la zona de las interacciones atractivas, ubicado a $\rho = 0,033$ u.a. y $s(\mathbf{r}) = 0$ se observa un pico bien definido. El valor de la densidad asociado a este pico nos lleva a pensar que corresponde a interacciones de EH del tipo $N-H\cdots O$. Para ahondar sobre esto analizaremos las isosuperficies de $s(\mathbf{r})$. En la figura 5.9(b) se observan dos isosuperficies de $s(\mathbf{r})$ en forma de disco de color azul, localizadas entre los átomos de N y O, que corresponden a interacciones atractivas más fuertes que las hasta ahora estudiadas, correspondientes a dos puntos críticos de enlace (3, -1) asociados a la interacción del tipo $N-H\cdots O$ entre los átomos $N3''-H2''\cdots O4$ y los átomos $N3-H2\cdots O4'$. Lo anterior permite concluir que el pico en la zona de las interacciones atractivas, a $\rho = 0,004$ u.a. y $s(\mathbf{r}) = 0$, corresponde a un punto crítico de anillo (3, +1), formado mediante interacciones de EH del tipo $N-H\cdots O$ entre los dos anillos hidantoicos, constituido por los átomos $N3''-C4''-O4''-H2-N3-C4-O4-H2''$, con un ángulo de 166° , lo que permite el solapamiento y la deslocalización electrónica entre el átomo donador y el aceptor. La tabla 5.7 muestra las interacciones intermoleculares, asociadas o no, a puntos críticos de enlace presentes en la estructura HYD13 optimizada, con las distancias calculadas y los valores de ρ_{BCP} y $\nabla^2\rho_{BCP}$.

Cuando se realiza el análisis de las interacciones intermoleculares en HYD13 con la geometría del cristal, los resultados son distintos. La figura 5.10 muestra los resultados del análisis. Aunque en la gráfica de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ (figura 5.10(a)) también se observan tres picos con $s(\mathbf{r}) = 0$: dos en la zona de las interacciones repulsivas y uno en la zona de las interacciones atractivas, en este caso; el pico en la zona de las interacciones atractivas se encuentra a menor densidad: $\rho = 0,003$ u.a.

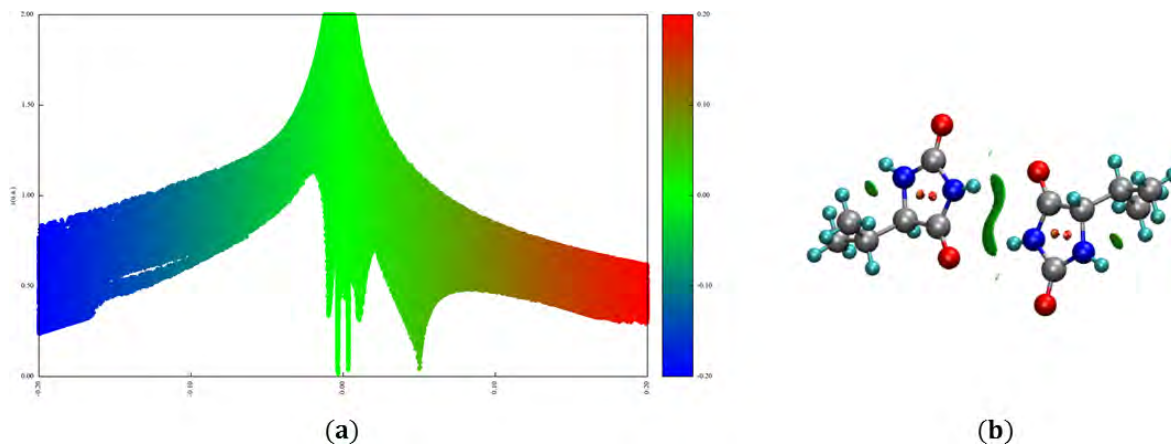


Figura 5.10: (a) Gráfica de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ y (b) isosuperficies de $s(\mathbf{r})$ para la estructura HYD13 en el cristal. Las isosuperficies corresponden a $s(\mathbf{r}) = 0,20$ y han sido coloreadas sobre el rango $-0,5 < \text{sign}(\lambda_2)\rho < 0,5$.

Tabla 5.8: Enlaces y distancias (Å) de los enlaces calculados presentes en la estructura HYD13 en el cristal, y valores de ρ_{BCP} y $\nabla^2\rho_{BCP}$ asociados a cada uno.

D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)	ρ_{BCP}	$\nabla^2\rho_{BCP}$
N3'-H2'...O4	0.859	3.246	3.450	96	0.004	0.013
N3-H2...N3'	0.859	3.658	4.015	109	0.003	0.012
N3-H2...O4'	0.859	3.246	3.451	96	0.004	0.013

En la zona de las interacciones repulsivas, el pico a mayor densidad, con un valor de $s(\mathbf{r}) = 0$ ubicado a $\rho = 0,05$ u.a.; está asociado, como discutimos anteriormente, con la superposición de dos puntos críticos de anillo (3, +1), formado por los dos anillos hidantoicos. Pensamos que el pico de menor densidad en esta zona, con un valor de $s(\mathbf{r}) = 0$, ubicado a $\rho = 0,003$ u.a., corresponde a un punto crítico de anillo (3, +1) asociado a un anillo formado mediante interacciones intermoleculares débiles. Ahora bien, el análisis de la zona de las interacciones atractivas muestra la ausencia del pico a $\rho = 0,033$ u.a., el cual está asociado con interacciones del tipo $N-H\cdots O$, y en su lugar se observa un pico a menor densidad, que corresponde a un punto crítico de enlace (3, -1), ubicado aproximadamente a $\rho = 0,004$ u.a., asociado con atracciones intermoleculares débiles. Para explorar las características de esta interacción recurrimos a la figura 5.10(b). De ahí se tiene que, en lugar de dos isosuperficies de $s(\mathbf{r})$ en forma de disco; se observa una isosuperficie de color verde bien definida, deslocalizada entre los dos anillos hidantoicos, que probablemente corresponde a una interacción del tipo $\pi-\pi$ entre las nubes π de los anillos hidantoicos. Es interesante mencionar que el patrón obtenido en la gráfica de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ en el caso de la supramolécula HYD12 con la geometría del cristal (5.7(a)) y en este caso; es similar, si observamos el pico en la zona de las interacciones atractivas localizado aproximadamente a $\rho = 0,006$ u.a., lo que lleva a concluir que las interacciones intermoleculares son de la misma naturaleza, por lo que la supramolécula HYD13 también se encuentra unida mediante interacciones intermoleculares del tipo $\pi-\pi$. Para esta supramolécula, el ángulo $N-H\cdots O$ es de 96° , lo que evita la efectiva deslocalización electrónica, y con ello, la formación del EH del tipo $N-H\cdots O$.

La tabla 5.8 es un resumen de las interacciones intermoleculares asociadas o no a puntos críticos de enlace presentes en la estructura HYD13 con la geometría del cristal, con las distancias y los valores de ρ_{BCP} y $\nabla^2\rho_{BCP}$ asociados a cada enlace.

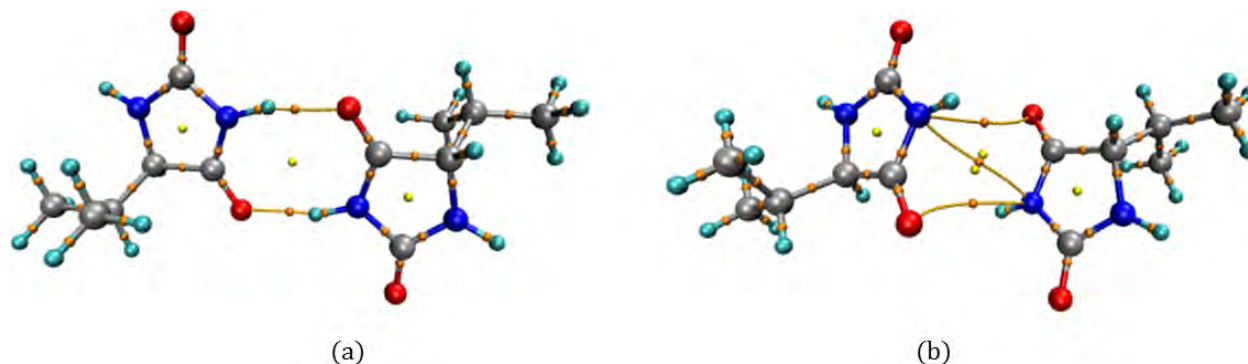


Figura 5.11: Gráfico molecular de la (a) HYD13 optimizada a nivel $\omega B97xd/aug-cc-pVTZ$ y (b) HYD13 en el cristal. Los puntos críticos se han coloreado de acuerdo a su tipo: (3, -3) codificado por color por elemento (C=gris, N=azul, O=rojo); (3, +1) amarillo y (3, -1) naranja.

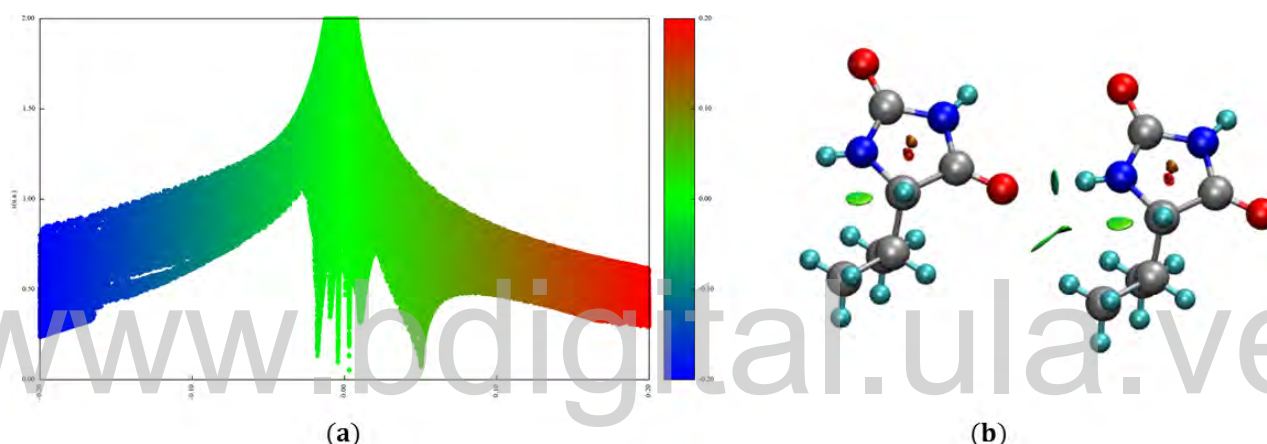


Figura 5.12: (a) Gráfica de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ y (b) isosuperficies de $s(\mathbf{r})$ para la estructura HYD23 en el cristal. Las isosuperficies corresponden a $s(\mathbf{r}) = 0,20$ y han sido coloreadas sobre el rango $-0,5 < \text{sign}(\lambda_2)\rho < 0,5$.

La figura 5.11 muestra los puntos críticos de anillo (3, +1) y de enlace (3, -1), así como los caminos de enlace en (a) HYD13 optimizada a nivel $\omega B97xd/aug-cc-pVTZ$ y (b) HYD13 en el cristal. Los BCP se representan como puntos naranja ubicados entre los átomos.

Asimismo, realizamos el análisis de la estructura HYD23 con la geometría del cristal. La figura 5.12(a) muestra la gráfica de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$, en la que se observan dos picos con $s(\mathbf{r}) = 0$ en la zona de las interacciones atractivas. De la figura 5.12(b), además de las isosuperficies anteriormente descritas correspondientes a interacciones intramoleculares, se observa una isosuperficie de color verde deslocalizada entre el hidrógeno $H6c'$ de la HYD2 y el oxígeno $O4''$ de la HYD3, que corresponde a una interacción intermolecular del tipo $C-H \cdots O$. También se observa una isosuperficie en forma de disco de color entre azul y verde, lo que indica que la interacción es atractiva y fuerte, que corresponde a la interacción intermolecular del tipo $N-H \cdots O$ entre los átomos $N1'-H1' \cdots O4''$.

Así, de lo anterior se tiene que el pico a $\rho = 0,006$ u.a. está asociado a un punto crítico de enlace (3, -1) que corresponde a la interacción $C8'-H6a' \cdots O4''$, mientras que el pico a mayor densidad, $\rho = 0,020$ u.a. está asociado a un punto crítico de enlace (3, -1), que corresponde a la interacción del tipo $N-H \cdots O$.

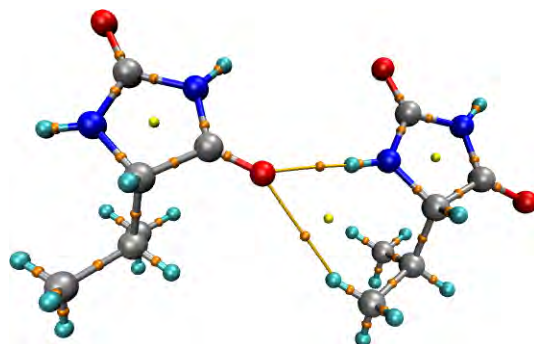


Figura 5.13: Gráfico molecular de la HYD23 en el cristal. Los puntos críticos se han coloreado de acuerdo a su tipo: (3, -3) codificado por color por elemento (C=gris, N=azul, O=rojo); (3, +1) amarillo y (3, -1) naranja.

Tabla 5.9: Enlaces y distancias (Å) de los enlaces calculados presentes en la estructura HYD23 en el cristal, y valores de ρ_{BCP} y $\nabla^2\rho_{BCP}$ asociados a cada uno.

D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)	ρ_{BCP}	$\nabla^2\rho_{BCP}$
N1'-H1'...O4''	0.860	2.060	2.912	171	0.020	0.077
C8'-H6c'...O4''	0.920	2.787	3.656	151	0.004	0.016

Para la HYD23 con la geometría del cristal, en la figura 5.13 se muestran los puntos críticos de enlace (3, -1), correspondientes a las interacciones antes descritas, representados como puntos naranja ubicados entre los átomos, sí como los caminos de enlace. Como se observa en la figura 5.13, las interacciones intermoleculares del tipo $N-H\cdots O$ y $C-H\cdots O$ permiten la formación de un anillo formado por las moléculas HYD2 e HYD3, que se refleja en la existencia de un punto crítico de anillo (3, +1). La tabla 5.9 es un resumen de las interacciones intermoleculares asociadas o no a puntos críticos de enlace presentes en la estructura HYD23 en el cristal, con las distancias y los valores de ρ_{BCP} y $\nabla^2\rho_{BCP}$ asociados a cada enlace.

Una vez completado el análisis de los conglomerados HYD12, HYD13 e HYD23 con la geometría cristalina, la siguiente tarea es realizar el estudio de la estructura supramolecular HYD123 de la hidantoína D,L-valina en el cristal. Los resultados se muestran en la figura 5.14. La gráfica de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ muestra dos picos en la zona de las interacciones repulsivas con $s(\mathbf{r}) = 0$. Con base en las discusiones anteriores, el pico de mayor densidad, a $\rho = 0,05$ u.a., corresponde a los puntos críticos de anillo (3, +1) asociados a cada uno de los tres anillos hidantoicos. El segundo de estos picos, ancho y a menor densidad, centrado aproximadamente en $\rho \approx 0,003$ u.a., está formado por la superposición de los picos asociados con los puntos críticos de anillo (3, +1), correspondientes a los anillos intermoleculares presentes en la supramolécula HYD123, que han sido descritos anteriormente al discutir cada uno de los conglomerados. El análisis de la figura 5.14(b), muestra la formación de un anillo intermolecular resultante de las interacciones entre las tres moléculas de hidantoína.

En la zona de las interacciones atractivas, los resultados a bajas densidades muestran una banda ancha con un valor de $s(\mathbf{r}) = 0$, que corresponde, al menos, a dos picos de los ya discutidos, asociados con las interacciones responsables de la formación de los sistemas HYD12, a $\rho \approx 0,025$ u.a., e HYD13, cercano a $\rho = 0,003$ u.a. Por otra parte, cercano a $\rho = 0,006$ u.a. se observa el pico que corresponde a la interacción $C8'-H6a'\cdots O4''$, y a mayor densidad, ubicado aproximadamente a $\rho = 0,020$ u.a. se observa el pico que corresponde a la interacción del tipo $N-H\cdots O$, estas interacciones son responsables de la formación de un punto crítico de anillo intermolecular.

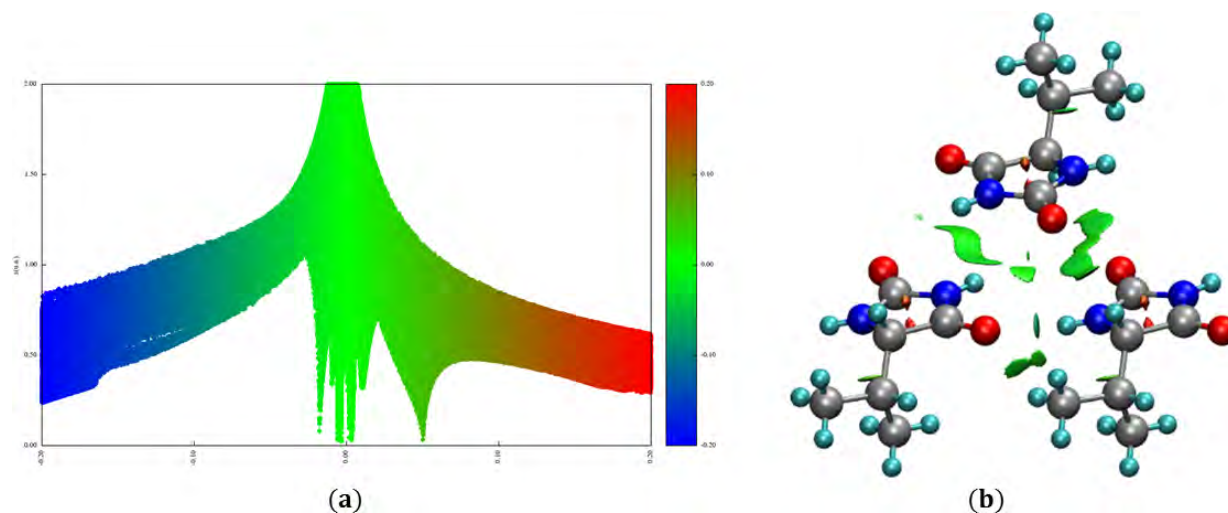


Figura 5.14: (a) Gráfica de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ y (b) isosuperficies de $s(\mathbf{r})$ para la estructura supramolecular de la hidantoína D,L-valina en el cristal. Las isosuperficies corresponden a $s(\mathbf{r}) = 0,20$ y han sido coloreadas sobre el rango $-0,5 < \text{sign}(\lambda_2)\rho < 0,5$.

www.bdigital.ula.ve

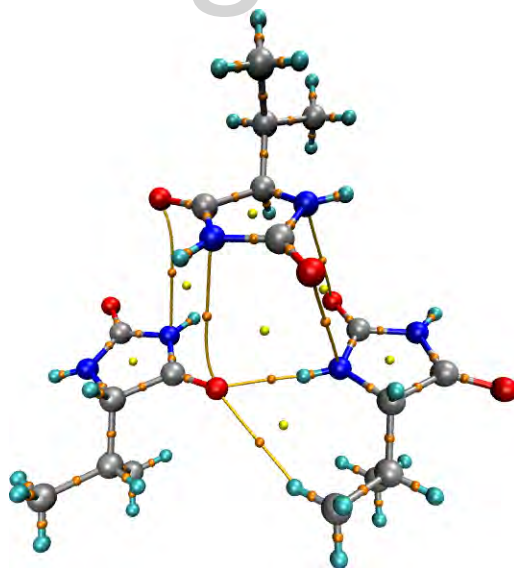


Figura 5.15: Gráfico molecular de la HYD123 en el cristal. Los puntos críticos se han coloreado de acuerdo a su tipo: (3, -3) codificado por color por elemento (C=gris, N=azul, O=rojo); (3, +1) amarillo y (3, -1) naranja.

Tabla 5.10: Enlaces y distancias ($\text{\AA}$) de los enlaces calculados presentes en la estructura HYD123 en el cristal, y valores de ρ_{BCP} y $\nabla^2\rho_{BCP}$ asociados a cada uno.

D-H...A	D-H ($\text{\AA}$)	H...A ($\text{\AA}$)	D...A ($\text{\AA}$)	D-H...A ($^\circ$)	ρ_{BCP}	$\nabla^2\rho_{BCP}$
N3-H2...O4''	0.859	3.246	3.451	96	0.003	0.013
N1'-H1'...O2	0.860	3.235	3.225	82	0.006	0.020
N1'-H1'...O4''	0.860	2.060	2.912	171	0.020	0.077
N1'-H1'...O2	0.860	3.235	3.225	82	0.006	0.020
C8'-H6c'...O4''	0.920	2.787	3.656	151	0.004	0.016
N3-H2...O4''	0.859	3.246	3.451	96	0.003	0.013

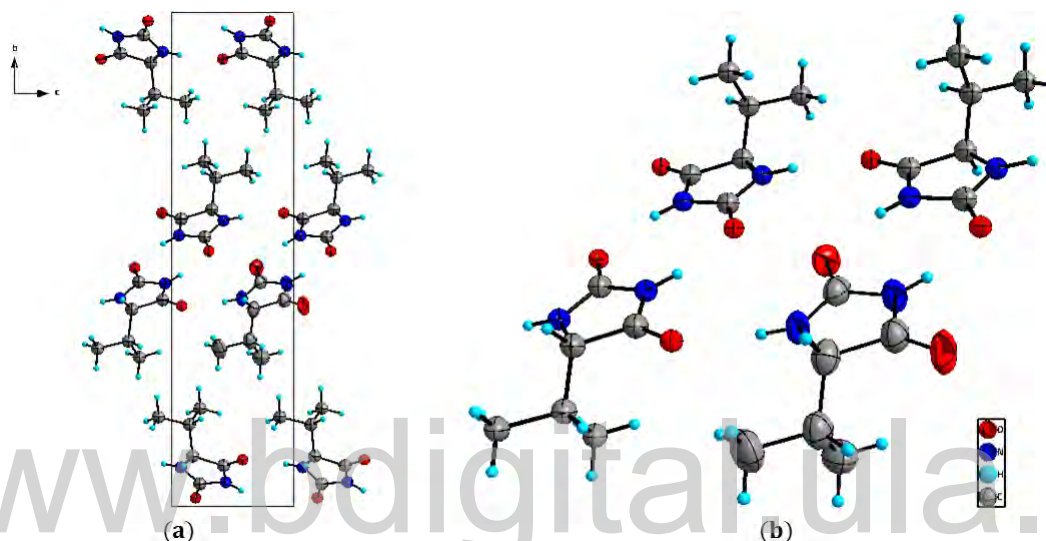


Figura 5.16: (a) Empaquetamiento cristalino de la hidantoína D,L-valina en el plano bc visto a lo largo del eje a y (b) Estructura supramolecular de la hidantoína D,L-valina.

En la figura 5.15 se muestran los puntos críticos de anillo (3, +1) y de enlace (3, -1), así como los caminos de enlace. Los BCP se representan como puntos naranja ubicados entre los átomos. De esta figura se puede observar el anillo intermolecular donde participan las tres moléculas, formado mediante interacciones $\pi-\pi$ y $N-H\cdots O$, lo que permite la formación de un punto crítico de anillo (3, +1) entre las tres unidades de hidantoína. La tabla 5.10 es un resumen de las distancias y los valores de ρ_{BCP} y $\nabla^2\rho_{BCP}$ asociados con cada una de las interacciones intermoleculares presentes en la estructura HYD123 en el cristal.

Buscando obtener más información sobre las características de las posibles interacciones intermoleculares no-covalentes existentes en el cristal, como siguiente paso consideraremos la supraestructura formada por cuatro unidades de hidantoína D,L-valina en un plano cercano al plano bc visto a lo largo del eje a (figura 5.16), estructura que denominaremos como HYD4.

Los resultados para $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ se muestran en la figura 5.17(a). De ahí, se observan al menos cuatro picos en la zona de las interacciones atractivas y otros cuatro en la zona de las interacciones repulsivas, de los cuales varios ya han sido discutidos anteriormente. El pico a mayor densidad en la zona de las interacciones repulsivas, a $\rho = 0,05$ u.a. y con un valor de $s(\mathbf{r}) = 0$, de acuerdo a nuestros análisis previos, corresponde a los puntos críticos de anillo (3, +1) asociados a cada uno de los cuatro anillos hidantoicos.

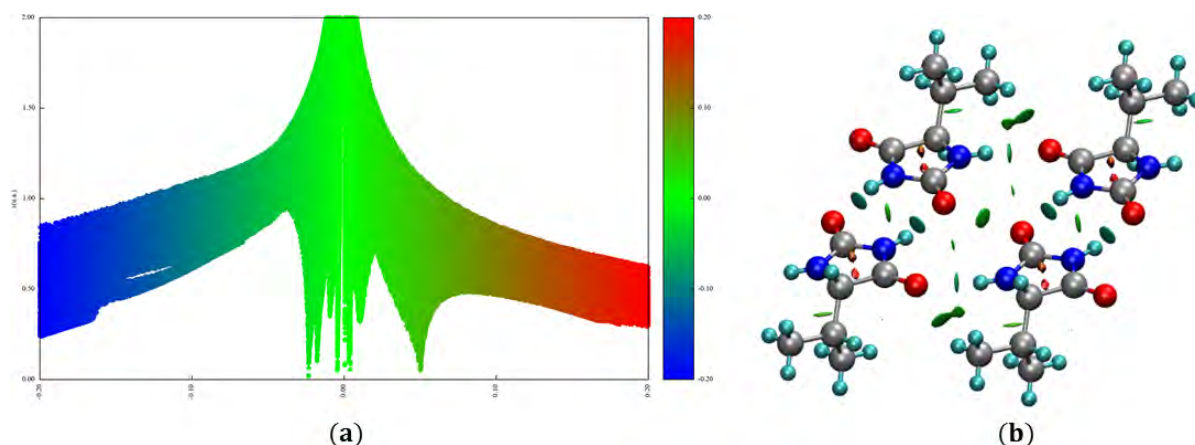


Figura 5.17: (a) Gráfica de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ y (b) isosuperficies de $s(\mathbf{r})$ para la estructura HYD4 en el cristal. Las isosuperficies corresponden a $s(\mathbf{r}) = 0,20$ y han sido coloreadas sobre el rango $-0,5 < \text{sign}(\lambda_2)\rho < 0,5$.

A menor densidad, y centrada aproximadamente a $\rho = 0,006$ u.a., se observa una banda ancha con $s(\mathbf{r}) \neq 0$, también observada y analizada anteriormente, que corresponde a las repulsiones estéricas existentes en cada uno de los anillos, mientras que los dos picos cercanos entre sí, a muy bajas densidades, deben corresponder a puntos críticos de anillo, formados por interacciones no-covalentes, asociados a las repulsiones estéricas entre los miembros de los anillos. En la zona de las interacciones atractivas se observa un pico muy cercano a cero, con $s(\mathbf{r}) = 0$, que debería corresponder a interacciones intermoleculares del tipo $\pi - \pi$ y $C - H \cdots O$, también analizadas previamente. A mayor densidad, se tiene un pico con $s(\mathbf{r}) \neq 0$, asociado a interacciones intramoleculares atractivas de tipo dispersivas, que no conducen a la formación de enlaces, y fueron discutidas al considerar la unidad estructural de hidantoína D,L-valina. Finalmente, existen dos picos a $\rho = 0,023$ u.a. y $\rho = 0,018$ u.a., característicos de las interacciones EH del tipo $N - H \cdots O$.

Para ahondar sobre estos resultados, en la figura 5.17(b) se muestran las isosuperficies de $s(\mathbf{r})$. De ahí se evidencian las isosuperficies correspondientes a las interacciones descritas anteriormente. Además, se notan dos isosuperficies de color verde deslocalizadas entre el hidrógeno $H6c$ y el oxígeno $O4$, cualitativamente idénticas a las discutidas anteriormente en el análisis de la HYD23, y que está asociada a una interacción intermolecular del tipo $C - H \cdots O$. Hacia el centro de la supraestructura se observa un disco verde ancho, correspondiente a una interacción $\pi - \pi$ entre las densidades electrónicas deslocalizadas sobre el segmento $N \cdots C \cdots O$ de una molécula y el segmento $O \cdots C \cdots N$ de otra molécula. Adicionalmente, aparecen seis isosuperficies en forma disco de color verde azulado; dos que corresponden a un punto crítico de enlace (3, -1) entre los átomos $N1 - H1 \cdots O4$, las cuales fueron observadas también al estudiar la HYD23, mientras que las otras cuatro corresponden a un punto crítico de enlace (3, -1) entre los átomos $N3 - H2 \cdots O2$. Así, los dos picos en la zona de mayor densidad están asociados a interacciones atractivas de la misma naturaleza, existentes en diferentes ambientes químicos, correspondientes a valores distintos en la densidad electrónica y en la fuerza de la interacción.

De acuerdo a lo anterior, como consecuencia de las interacciones discutidas, entre las hidantoínas se forman anillos intermoleculares a partir de interacciones del tipo $\pi - \pi$, $C - H \cdots O$ y $N - H \cdots O$, asociados a puntos críticos de anillo (3, +1) y, por lo tanto, con los picos observados en la zona de las interacciones repulsivas, a valores de la densidad menores a $\rho = 0,0006$ u.a.

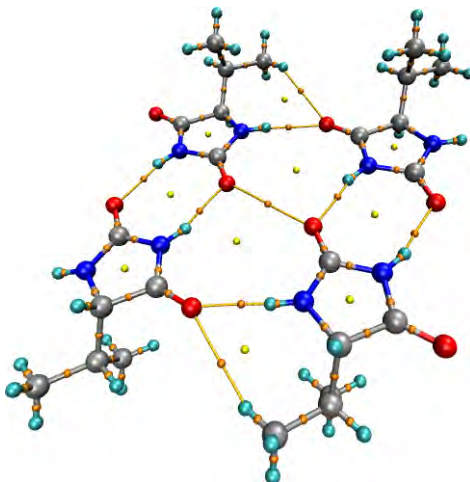


Figura 5.18: Gráfico molecular de la HYD4 en el cristal. Los puntos críticos se han coloreado de acuerdo a su tipo: (3, -3) codificado por color por elemento (C=gris, N=azul, O=rojo); (3, +1) amarillo y (3, -1) naranja.

En la figura 5.18 se muestran los puntos críticos de anillo (3, +1) y de enlace (3, -1), así como los caminos de enlace para la estructura HYD4 en el plano *bc* del cristal. Los BCP se representan como puntos naranja ubicados entre los átomos. Aquí podemos observar los anillos intermoleculares entre las cuatro hidantoínas formados mediante interacciones del tipo $N-H\cdots O$, $C-H\cdots O$ y $\pi-\pi$.

La figura 5.19 muestra el empaquetamiento cristalino de la hidantoína D,L-valina en el plano *abc* visto en tres dimensiones. Como siguiente paso, analizaremos la estructura supramolecular correspondiente, representada en la figura 5.19(b), la cual denominaremos HYD5. En este caso, la estructura supramolecular consta de seis moléculas: cuatro en un plano cercano al plano *bc* y dos fuera del plano, como se ve en la figura 5.19(b); la bisección de estos dos anillos forma otro plano, que forma un ángulo de $88,92^\circ$ con el anterior. En la figura 5.20 se muestran los puntos críticos de anillo (3, +1), representados como puntos amarillos, y de enlace (3, -1), indicados como puntos naranja, ubicados entre los átomos, así como los caminos de enlace. Aquí, para las cuatro moléculas en el plano, se forman anillos intermoleculares mediante interacciones del tipo $C-H\cdots O$ y $N-H\cdots O$. También podemos observar que entre las moléculas en los diferentes planos existen interacciones del tipo $C-H\cdots N$ e interacciones del tipo $\pi-\pi$, entre la densidad de carga π deslocalizada sobre el segmento $N\cdots C\cdots O$ de una molécula y la densidad de carga π deslocalizada sobre el segmento $O\cdots C\cdots N$ de la otra, a una distancia medida desde el centro de ambas densidades electrónicas de aproximadamente $\approx 4,040\text{\AA}$. Todas estas interacciones dan lugar a la formación de anillos intermoleculares no equivalentes.

En la figura 5.21(a) se presenta el resultado para $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$. Los picos en la zona de las interacciones repulsivas corresponden a puntos críticos de anillo, e interacciones intra e intermoleculares que ya han sido discutidas en detalle. Para entender los resultados en la zona de las interacciones atractivas, recurriremos a la figura 5.21(b), donde se muestran las isosuperficies $s(\mathbf{r})$ en el espacio molecular. De ahí, como en el caso anterior, se observan dos isosuperficies en forma de disco de color verde azulado, que corresponden a puntos críticos de enlace (3, -1) asociados con interacciones del tipo $N-H\cdots O$, a un valor en la densidad $\rho = 0,018$ u.a., representados por los picos a mayor densidad.

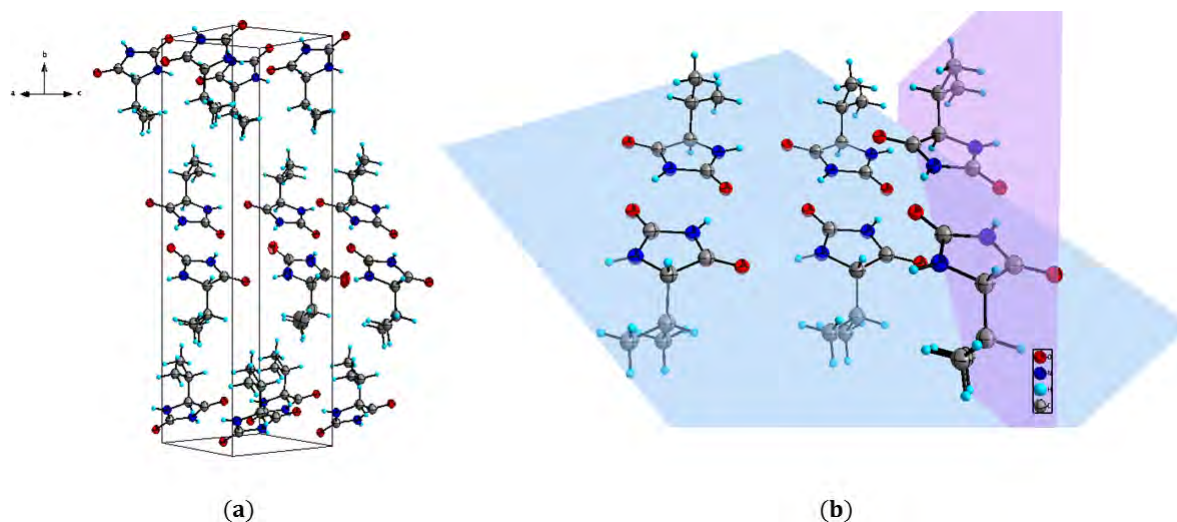


Figura 5.19: (a) Empaquetamiento cristalino de la hidantoína D,L-valina en el plano *abc* visto en tres dimensiones y (b) Estructura supramolecular de la hidantoína D,L-valina.

www.bdigital.ula.ve

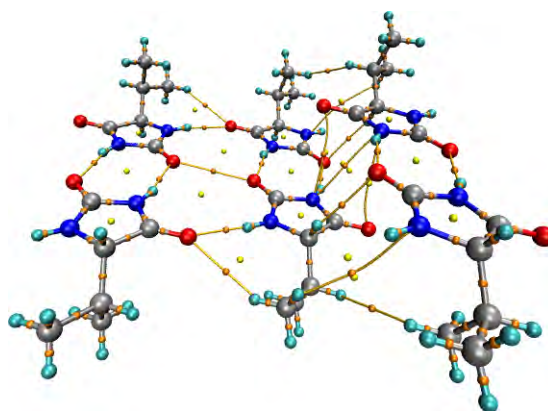


Figura 5.20: Gráfico molecular de la HYD5 en el cristal. Los puntos críticos se han coloreado de acuerdo a su tipo: (3, -3) codificado por color por elemento (C=gris, N=azul, O=rojo); (3, +1) amarillo y (3, -1) naranja.

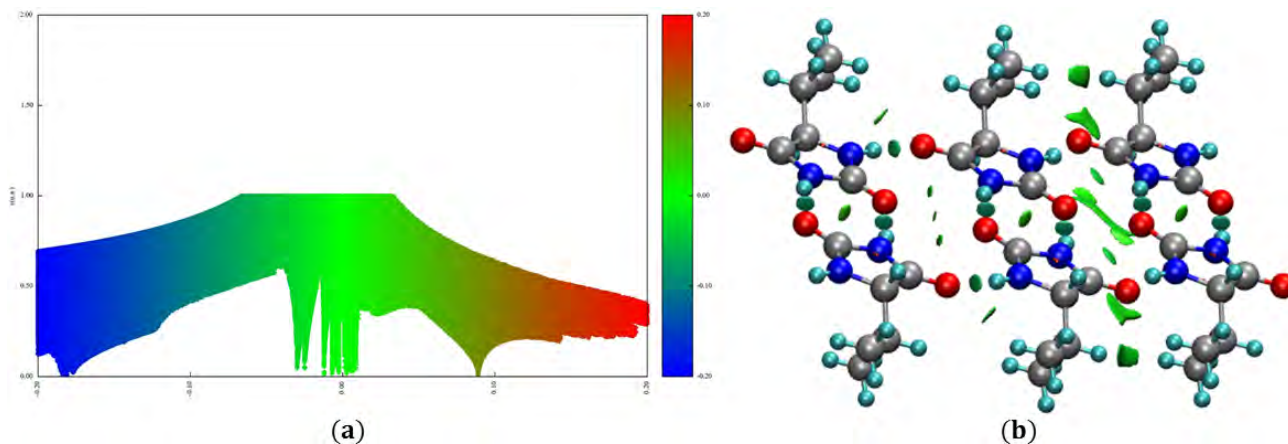


Figura 5.21: (a) Gráfica de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ y (b) isosuperficies de $s(\mathbf{r})$ para la estructura HYD5 en el cristal. Las isosuperficies corresponden a $s(\mathbf{r}) = 0,20$ y han sido coloreadas sobre el rango $-0,5 < \text{sign}(\lambda_2)\rho < 0,5$.

Tabla 5.11: Enlaces y distancias (Å) de los enlaces calculados presentes en la estructura HYD5 en el cristal, y valores de ρ_{BCP} y $\nabla^2\rho_{BCP}$ asociados a cada uno.

D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)	ρ_{BCP}	$\nabla^2\rho_{BCP}$
C-H...O	0.980	2.482	3.294	140	0.009	0.033
C-H...N	0.960	3.765	4.563	142	0.001	0.003
N-H...O	0.860	2.060	2.912	170	0.018	0.077
C-H...O	0.960	2.787	3.656	150	0.004	0.016

Además, se observan isosuperficies localizadas de color verde, que corresponden a interacciones intermoleculares del tipo $C-H\cdots O$, también discutidas anteriormente, y que están asociadas a uno de los picos de menor densidad, a $\rho = 0,004$ u.a. Entre dos de los anillos en el plano bc y los dos anillos fuera del plano, se observan isosuperficies verdes deslocalizadas, orientadas entre el hidrógeno de un grupo $C-H$ y uno de los nitrógenos del otro anillo, al que se le asocia con un valor en la densidad $\rho = 0,001$ u.a. Por otra parte, en la región central de la zona de interacción entre estos dos planos, se observa una isosuperficie verde deslocalizada sobre el segmento $N\cdots C\cdots O$ de un anillo y el segmento $O\cdots C\cdots N$ del otro, que corresponde a una interacción del tipo $\pi-\pi$ entre las nubes π , deslocalizada sobre cada uno de estos segmentos y formando un anillo intermolecular, lo que correspondería al pico a más baja densidad.

Para las interacciones intermoleculares presentes en la estructura HYD5, en la tabla 5.11 se presentan las distancias de enlace calculadas entre los átomos involucrados, asociadas o no a puntos críticos de enlace, y los valores de ρ_{BCP} y $\nabla^2\rho_{BCP}$ asociados a cada enlace.

Como siguiente paso consideraremos la estructura supramolecular contenida en el empaquetamiento cristalino tridimensional de la hidantoína D,L-valina, mostrada en la figura 5.22, donde se presenta una visión más amplia del empaquetamiento en el plano ab visto a lo largo del eje c . La estructura supramolecular considerada se representa en la figura 5.22(b) y será denominada como HYD6. En este punto, es importante mencionar que la estructura HYD123 se encuentra contenida dentro de la HYD6, por lo que nos enfocaremos solo en ahondar sobre las nuevas interacciones intermoleculares existentes en este caso.

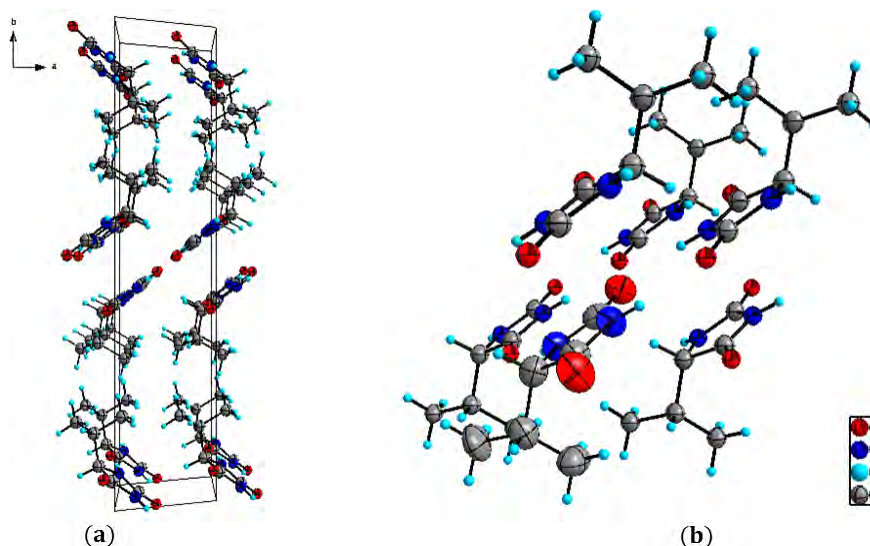


Figura 5.22: (a) Empaquetamiento cristalino de la hidantoína D,L-valina en el plano ab visto a lo largo del eje c y (b) Estructura supramolecular de la hidantoína D,L-valina.

Los resultados para $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ se muestran en la figura 5.23(a). Nuevamente, con base en los análisis anteriores, se tiene que el pico a mayor densidad en la zona de las interacciones repulsivas, a $\rho = 0,05$ u.a. y con un valor de $s(\mathbf{r}) = 0$, corresponde a los puntos críticos de anillo (3, +1) asociados a cada anillo hidantoico. También, aproximadamente a $\rho = 0,006$ u.a. con $s(\mathbf{r}) \neq 0$, se observa una banda ancha que, tal y como fue analizado anteriormente, corresponde a las repulsiones estéricas existentes entre los anillos, mientras que los picos a bajas densidades se asocian con los puntos críticos de anillos intermoleculares.

Para entender los picos presentes en la zona de las interacciones atractivas, recurriremos a la figura 5.23(b), donde en la zona central se observan isosuperficies verdes deslocalizadas, correspondientes a interacciones intermoleculares del tipo $\pi - \pi$. También, en la zona superior e inferior, se observan isosuperficies menos deslocalizadas, asociadas a interacciones del tipo $C - H \cdots N$, representadas en la zona de las interacciones atractivas en la gráfica de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ como picos con $s(\mathbf{r}) = 0$, y valores en la densidad muy cercanos a cero. A mayor densidad, se tiene un pico correspondiente a interacciones del tipo $C - H \cdots O$, con isosuperficies más localizadas, que pueden observarse en la figura 5.23(b). Finalmente, los dos picos restantes, a $\rho = 0,023$ u.a. y $\rho = 0,018$ u.a., son característicos de interacciones EH del tipo $N - H \cdots O$, no equivalentes entre sí.

Para facilitar el análisis de las interacciones existentes en esta supraestructura, en la figura 5.24 se muestran vistas de HYD6 a diferentes ángulos de rotación, (figuras 5.24(a)), junto con las isosuperficies de $s(\mathbf{r})$ en el espacio real (figuras 5.24(b)) y el gráfico molecular de la HYD6 (figuras 5.24(c)). De los resultados mostrados en la figura 5.24(b.1), se observan particularmente claras las isosuperficies que representan las interacciones intermoleculares del tipo $\pi - \pi$, $C - H \cdots O$ y $C - H \cdots N$. Adicionalmente, estos resultados muestran la existencia de interacciones intermoleculares del tipo Van der Waals entre el grupo isopropilo, que no habían sido evidenciadas hasta ahora y que se observan claramente en la parte superior izquierda e inferior derecha de la figura. Estas interacciones deben corresponder a uno de los picos a valores muy bajos en la densidad en la zona de las interacciones atractivas en la figura 5.23(a).

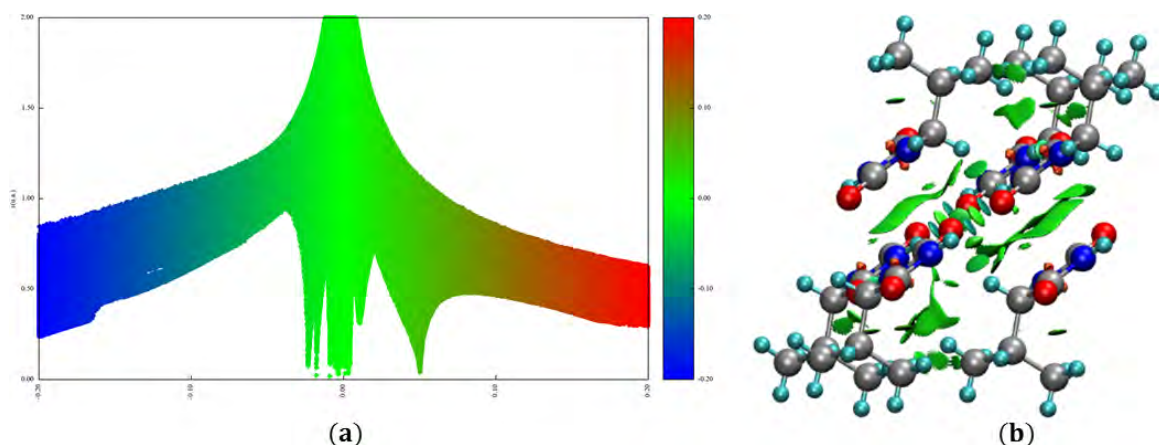


Figura 5.23: (a) Gráfica de $s(\mathbf{r})$ vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ y (b) isosuperficies de $s(\mathbf{r})$ para la estructura HYD6 en el cristal. Las isosuperficies corresponden a $s(\mathbf{r}) = 0,20$ y han sido coloreadas sobre el rango $-0,5 < \text{sign}(\lambda_2)\rho < 0,5$.

Las orientaciones mostradas en las figuras 5.24(c.1) y 5.24(c.3) permiten apreciar fácilmente que esta supraestructura forma un arreglo tridimensional, por lo que, además de los puntos críticos de anillo (3, +1) y de enlace (3, -1), también se observa la formación de puntos críticos de jaula (3, +3), representados como puntos verdes, que se encuentran rodeados por superficies de anillos hidantoicos, los que a su vez conforman la estructura HYD23 e HYD123.

Así, los puntos críticos de jaula se encuentran localizados cercanos al plano central de los anillos y rodeados por los puntos críticos de anillo. Es importante enfatizar que la formación de este tipo de punto crítico es consecuencia del empaquetamiento cristalino de la hidantoína D,L-valina que se muestra en la figura 5.22(a). Los puntos críticos de jaula están asociados a valores bajos en la densidad en la zona de las interacciones repulsivas, por lo que uno de los picos a menor densidad en la figura 5.23(a) debe corresponder a la interacción representada por los puntos críticos de jaula (3, +3). La orientación de las figuras 5.24(b.2) y 5.24(c.2) no permite apreciar el carácter tridimensional de la supramolécula, no obstante, facilita la observación de las interacciones entre las moléculas en el plano, en particular las del tipo $N - H \cdots O$.

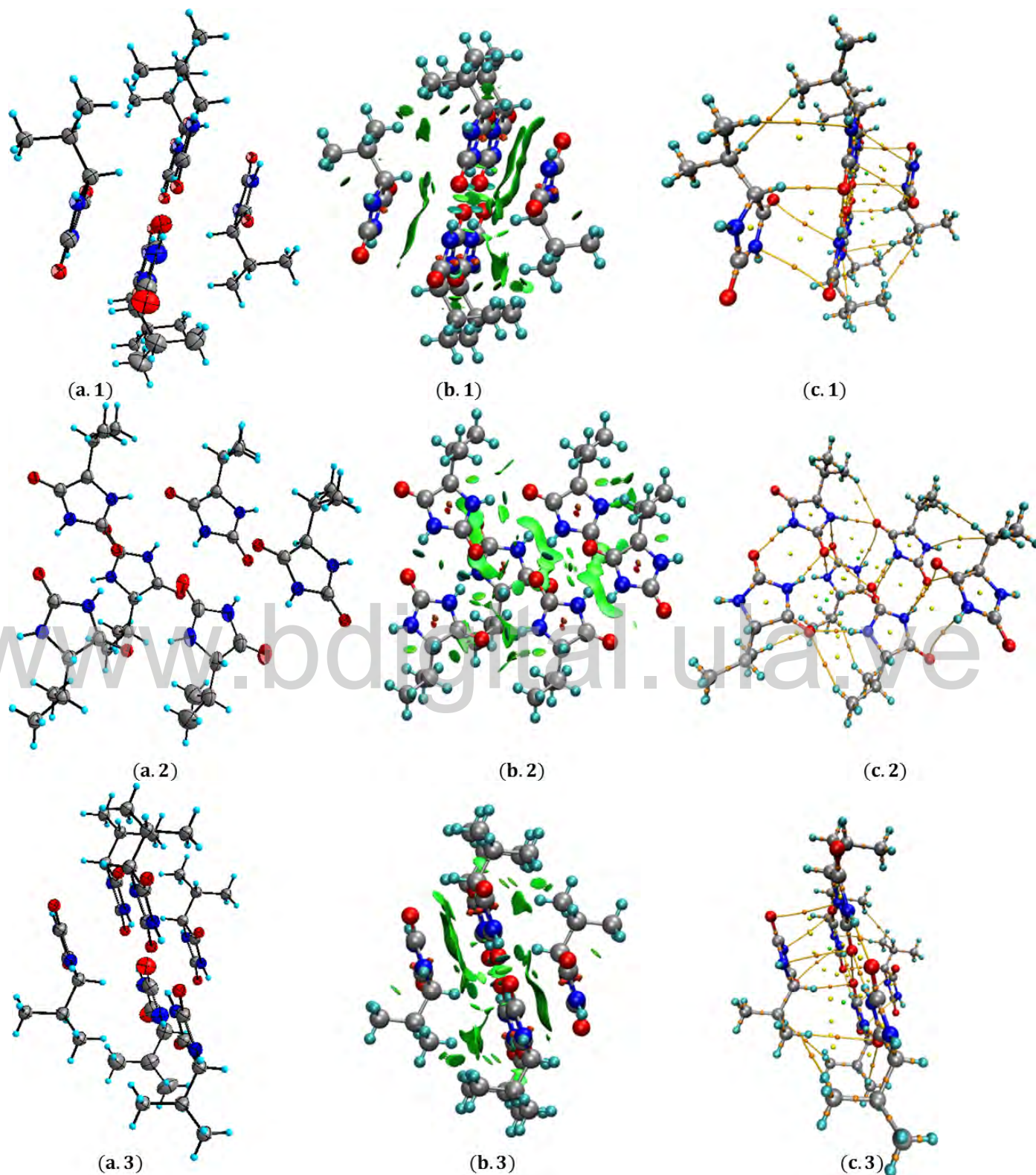


Figura 5.24: (a) Estructura supramolecular de la hidantoína D,L-valina (HYD6), (b) Isosuperficies de $s(\mathbf{r})$ para la estructura HYD6 en el cristal. Las isosuperficies corresponden a $s(\mathbf{r}) = 0,20$ y han sido coloreadas sobre el rango $-0,5 < \text{sign}(\lambda_2)\rho < 0,5$ y (c) Gráfico molecular de la HYD6 en el cristal. Los puntos críticos se han coloreado de acuerdo a su tipo: (3, -3) codificado por color por elemento (C=gris, N=azul, O=rojo); (3, +1) amarillo; (3, -1) naranja, y (3, +3) verde.

5.4. Conclusiones

Los resultados cristalográficos obtenidos en [81] para la hidantoína D,L-valina y las interacciones intra e intermoleculares ahí sugeridas fueron analizadas mediante métodos de alto nivel de química cuántica. Inicialmente se compararon los resultados para las moléculas aisladas, cuyas geometrías fueron optimizadas a nivel $\omega B97xd/$ aug-cc-pVTZ, con las moléculas con la geometría cristalina. El análisis de la densidad electrónica (ED) permitió evidenciar las diferencias entre las interacciones presentes en cada uno de los casos. Los métodos utilizados permitieron caracterizar en detalle las interacciones que forman el cristal, lo que no siempre es posible realizar basándose únicamente en argumentos geométricos. De este modo, para las supramoléculas consideradas, con la geometría cristalina, el análisis NCI brinda información sobre las regiones espaciales donde existen interacciones no-covalentes, asociadas o no a puntos críticos de enlace. En particular, los resultados mostraron claramente que, además de los EH, en la estabilización de la estructura cristalina son importantes las interacciones dispersivas. Este trabajo permite evidenciar la importancia de la combinación de recursos y técnicas de diferentes campos de la química y la física para caracterizar teórica y experimentalmente las interacciones intra e intermoleculares, lo que permite entender claramente muchos resultados y describir los sistemas de manera coherente.

www.bdigital.ula.ve

Bibliografía

- [1] Lehn, J. (2002) "Toward complex matter: Supramolecular chemistry and self-organization". *PNAS* **99**, (8) 4763-4768.
- [2] Lehn, J. "Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives". *VCH Verlagsgesellschaft mbH* (1995).
- [3] Ariga, K., Kunitake, T. "Supramolecular Chemistry - Fundamentals and Applications". *Springer* (2006).
- [4] Hobza, P., Zahradník, R., Müller-Dethlefs, K. (2006) "The world of non-covalent interactions". *Collect. Czech. Chem. Commun.* **71**, (4) 443-531.
- [5] Khriachtchev, L. (2015) "Matrix-Isolation Studies of Noncovalent Interactions: More Sophisticated Approaches". *J. Phys. Chem. A* **119**, 2735-2746.
- [6] Schalley, C. "Analytical Methods in Supramolecular Chemistry". *WILEY-VCH* (2007).
- [7] Leszczynski, J. "Handbook of Computational Chemistry". *Springer* (2012).
- [8] Overney, R., Sarikaya, M. (2009) "Force Spectroscopy Analysis". *Nanoscience on the tip*, 67-80.
- [9] Müller-Dethlefs, K., Hobza, P. (2000) "Noncovalent Interactions: A Challenge for Experiment and Theory". *Chem. Rev.* **100**, 143-167.
- [10] Israelachvili, J. "Intermolecular and Surface Forces". *ELSEVIER* (2011).
- [11] Kotani, M. "Horizons of Quantum Chemistry: Proceedings of the Third International Congress of Quantum Chemistry". *Springer Netherlands* (1980).
- [12] Steed, J., Turner, D., Wallace, K. "Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry". *WILEY* (2007).
- [13] Grimme, S., Antony, J., Ehrlich, S., Krieg, H. (2010) "A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu". *J. Chem. Phys.* **132**, 154104-19.
- [14] Tsuzuki, S., Honda, K., Uchimaru, T., Mikami, M., Tanabe, K. (2002) "Origin of Attraction and Directionality of the $\pi - \pi$ Interaction: Model Chemistry Calculations of Benzene Dimer Interaction". *J. AM. CHEM.* **124**, (1) 104-112.

- [15] Sinnokrot, M., Sherrill, C. (2003) "Unexpected Substituent Effects in Face-to-Face π -Stacking Interactions". *J. Phys. Chem* **107**, (41) 8377-8379.
- [16] Ma, J., Dougherty, D. (1997) "The Cation- π Interaction". *Chem. Rev.* **97**, (5) 1303-1324.
- [17] Hunter, C., Lawson, K., Perkins, J., Urch C. (2001) "Aromatic interactions". *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2**, 651-669.
- [18] Dunitz, J., Gavezzotti A. (2005) Molecular Recognition in Organic Crystals: Directed Intermolecular Bonds or Nonlocalized Bonding?". *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**, 1766-1787.
- [19] Fujii, A., Morita, S., Miyazaki, M., Ebata, T., Mikami, N. (2004) "A Molecular Cluster Study on Activated CH/ π Interactions: Infrared Spectroscopy of Aromatic Molecule-Acetylene Clusters". *J. Phys. Chem. A* **108**, (14) 2652-2658.
- [20] Bloom, J., Raju, R., Wheeler, S. (2012) "Physical Nature of Substituent Effects in XH/ π Interactions". *J. Chem. Theory Comput.* **8**, 3167-3174.
- [21] Kodama, Y., Nishihata, K., Nishio, M. (1977) "Attractive Interaction Between Aliphatic and Aromatic Systems". *Tetrahedron Letters* **24**, 2105-2108.
- [22] Mohan, N., Vijayalakshmi, K., Koga, N., Suresh, C. (2010) "Comparison of Aromatic $NH \cdots \pi$, $OH \cdots \pi$, and $CH \cdots \pi$ Interactions of Alanine Using MP2, CCSD, and DFT Methods". *J. Comput. Chem.* **31**, (16) 2874-2882.
- [23] Nishio, M., Hirota, M., Umezawa, Y. "The CH/ π Interaction: Evidence, Nature, and Consequences". *WILEY-VCH* (1998).
- [24] Sinnokrot, M., Sherrill, C. (2006) "High-Accuracy Quantum Mechanical Studies of $\pi - \pi$ Interactions in Benzene Dimers". *J. Phys. Chem. A* **110**, (37) 10656-10668.
- [25] Scheiner, S. (2011) "Weak H-bonds. Comparisons of $CH \cdots O$ to $NH \cdots O$ in proteins and $PH \cdots N$ to direct $P \cdots N$ interactions". *Phys. Chem. Chem. Phys* **13**, 13860-13872.
- [26] Koch, U., Popelier, P. (1995) "Characterization of C-H-O Hydrogen Bonds on the Basis of the Charge Density". *J. Phys. Chem.* **99**, (24) 9747-9754.
- [27] Mishra, B., Sathyamurthy, N. (2007) "Van der Waals Complexes of Small Molecules with Benzenoid Rings: Influence of Multipole Moments on Their Mutual Orientation". *J. Phys. Chem. A* **111**, (11) 2139-2147.
- [28] Schneider, H. (2004) "Van der Waals forces". *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry* **2**, 1550-1556.
- [29] Cao, Q., Gor, G., Krogh-Jespersen, K., Khriachtchev, L. (2014) "Non-covalent interactions of nitrous oxide with aromatic compounds: Spectroscopic and computational evidence for the formation of 1:1 complexes". *J. Chem. Phys.* **140**, 144304-6.
- [30] Cjuno, H., Arroyo, J. La Química Teórica y la Química Cuántica Computacional". *CSI Boletín* **48**, 16-19.
- [31] Seijas, L. E. "El Enlace de Hidrógeno en sistemas moleculares". *Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes* (2018).
- [32] Sherrill, C. "An Introduction to Hartree-Fock Molecular Orbital Theory". *School of Chemistry and Biochemistry, Georgia Institute of Technology* (2000).
- [33] Sheehan, R., Cragg P. "Computational Techniques (DFT, MM, TD-DFT, PCM)". *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials* (2012).

- [34] Brouwer, F. "Quantum chemistry in Molecular Modeling". *University of Amsterdam* (1995).
- [35] Roothaan, C. C. J. (1951) "New Developments in Molecular Orbital Theory". *Rev. Modern Phys.* **23**, (2) 69-89.
- [36] Jensen, F. "Introduction to Computational Chemistry". *WILEY* (2017).
- [37] San Fabián, E. "Química Computacional". *Universidad de Alicante* (2017).
- [38] Mata, I. "Topología de la densidad electrónica y el potencial electrostático en el fosfato de L-histidina-ácido fosfórico. Nuevas perspectivas del análisis topológico". *Universitat Autònoma de Barcelona* (2003).
- [39] Raghavachari, K. (1990) "Fifth-Order Møller-Plesset Perturbation Theory: Comparison of Existing Correlation Methods and Implementation of New Methods Correct to Fifth Order". *J. Phys. Chem.* **94**, (14) 5579-5586.
- [40] Landau, L. D., Lifshitz, E. M. "Mecánica Cuántica no-relativista". *Editorial Reverté S. A.* (1983).
- [41] Møller, CHR., Plesset, M. S. (1934) "Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems". *Phys. Rev.* **46**, 618-622.
- [42] Parr, R., Yang, W. (1995) "Density-Functional Theory of the electronic structure of molecules". *Annu. Rev. Phys. Chem.* **46**, 701-28.
- [43] Yang, w. (1991) "Direct Calculation of Electron Density in Density-Functional Theory". *Phys. Rev. Letters* **66**, (11) 1438-1441.
- [44] Parr, R. (1983) "Density Functional Theory". *Ann. Rev. Phys. Chem.* **34**, 631-56.
- [45] Hohenberg, P., Kohn, W. (1964) "Inhomogeneous Electron Gas". *Phys. Rev.* **136**, (3B) 864-871.
- [46] Bader, R. F. W. (2010) "The density in density functional theory". *J. Mol. Struct.* **943**, 2-18.
- [47] Kohn, W., Sham, L. J. (1965) "Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects". *Phys. Rev* **140**, (4A) 1133-1138.
- [48] Tsirelson, V. G. "Interpretation of Experimental Electron Densities by Combination of the QTAMC and DFTen *The Quantum Theory of Atoms in Molecules: From Solid State to DNA and Drug Design* Eds. C. Matta and R. Boyd. *Wiley-VCH* (2007).
- [49] Téllez, B. "Adsorción de átomos metálicos sobre superficies de fosfuro de boro". *Facultad de Ciencias Físico-Matemáticas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla* (2015).
- [50] Perdew, J., Ruzsinszky, A., Tao, J., Staroverov, V., Scuseria, G. *et al.* (2005) "Prescription for the design and selection of density functional approximations: More constraint satisfaction with fewer fits". *J. Chem. Phys.* **123**, 062201-9.
- [51] Cohen, A., Mori, P., Yang, W. (2012) "Challenges for Density Functional Theory". *Chem. Rev.* **112**, 289-320.
- [52] Goerigk, L., Grimme, S. (2011) "Efficient and Accurate Double-Hybrid-Meta-GGA Density Functionals-Evaluation with the Extended GMTKN30 Database for General Main Group Thermochemistry, Kinetics, and Noncovalent Interactions". *J. Chem. Theory Comput.* **7**, (2) 291-309.
- [53] Grimme, S. (2006) "Semiempirical GGA-Type Density Functional Constructed with a Long-Range Dispersion Correction". *J. Comput. Chem.* **27**, (15) 1787-1799.
- [54] Chai, J.-D., Head-Gordon, M. (2008) "Systematic optimization of long-range corrected hybrid density functionals". *J. Chem. Phys.* **128**, 084106-15.

- [55] Chai, J.-D., Head-Gordon, M. (2008) “Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections”. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **10**, 6615–6620.
- [56] Dunning, T. (1989) “Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen”. *J. Chem. Phys.* **90** (2) 1007–1023.
- [57] Lipkowitz, K., Cundari, T. “Reviews in Computational Chemistry”. *Wiley* (2008).
- [58] Bader, R. F. W. (1991) “A Quantum Theory of Molecular Structure and Its Applications”. *Chem. Rev.* **91**, (5) 893–928.
- [59] Kumar, P., Raghavendra, V., Subramanian, V. (2016) “Bader’s Theory of Atoms in Molecules (AIM) and its Applications to Chemical Bonding”. *J. Chem. Sci.* **128**, (10) 1527–1536.
- [60] Monteiro, N., Firme, C. (2014) “HydrogenHydrogen Bonds in Highly Branched Alkanes and in Alkane Complexes: A DFT, ab initio, QTAIM, and ELF Study”. *J. Phys. Chem. A* **118**, 1730–1740.
- [61] Bohórquez, H., Boyd, R., Matta, C. (2011) “Molecular Model with Quantum Mechanical Bonding Information”. *J. Phys. Chem. A* **115**, 12991–12997.
- [62] Becke, A., Edgecombe, K. (1990) “A simple measure of electron localization in atomic and molecular systems”. *J. Chem. Phys.* **92**, (9) 5397–5403.
- [63] Poater, J., Duran, M., Solà, M., Silvi, B. (2005) Theoretical Evaluation of Electron Delocalization in Aromatic Molecules by Means of Atoms in Molecules (AIM) and Electron Localization Function (ELF) Topological Approaches *Chem. Rev.* **105**, (10) 3911–3947.
- [64] Bader, R. F. W. “Atoms in Molecules: A Quantum Theory”. *Oxford University Press* (1990).
- [65] Bader, R. F. W. (1985) “Atoms in Molecules”. *Acc. Chem. Res.* **18**, 9–15.
- [66] Matta, C., Boyd, R. “The Quantum Theory of Atoms in Molecules”. *WILEY-VCH* (2007).
- [67] Lewis, G. (1916) “The atom and the molecule”. *University of California*, 762–785.
- [68] Silvi, B., Savin, A. (1994) “Classification of chemical bonds based on topological analysis of electron localization functions”. *Lett. Nat.* **371**, 683–686.
- [69] Silvi, B. (2003) “The Spin-Pair Compositions as Local Indicators of the Nature of the Bonding”. *J. Phys. Chem. A* **107**, (17) 3081–3085.
- [70] Savin, A., Silvi, B., Colonna, F. (1996) “Topological analysis of the electron localization function applied to delocalized bonds”. *Can. J. Chem.* **74**, 1088–1096.
- [71] Alikhani, M., Bouteiller, Y. (1996) “Bonding, Electronic, and Vibrational Analysis of the Al-C 2 H 4 Complex Using Density Functional Theory and Topological Method (ELF)”. *J. Phys. Chem.* **100**, (40) 16092–16097.
- [72] Silvi, B. (2002) “The synaptic order: a key concept to understand multicenter bonding”. *J. Mol. Struct.* **614**, 3–10.
- [73] Mezey, P. (1994) “Quantum chemical shape: new density domain relations for the topology of molecular bodies, functional groups, and chemical bonding”. *Can. J. Chem.* **72**, 928–935.
- [74] Johnson, E., Keinan, S., Mori, P., Contreras, J., Cohen, A., Yang, W. (2010) “Revealing Noncovalent Interactions”. *J. Am. Chem. Soc.* **132**, (18) 6498–6506.
- [75] Bohórquez, H., Matta, C., Boyd, R. (2010) “The localized electrons detector as an ab initio representation of molecular structures”. *Int. J. Quantum Chem.* **110**, 2418.

- [76] Contreras, J., Jhonson, E., Keinan, S., Chaudret, R., Piquemal, J.P., Beratan, D.N., Yang, W. (2011) "NCIPLOT: a program for plotting noncovalent interaction regions". *J. Chem. Theory. Comput.* **7**, 625–632.
- [77] Rajic, Z., Zorc, B., Raic-Malic, S., Ester, K., Kralj, M., Pavelic, K., Balzarini, J., De Clercq, E., Mintas, M. (2006) "Hydantoin Derivatives of L- and D-amino acids: Synthesis and Evaluation of Their Antiviral and Antitumoral Activity". *Molecules* **11**, 837-848.
- [78] Konnert, L., Reneaud, B., Marcia, R., Campagne, J-M., Lamaty, F., Martinez, J., Colacino, E. (2014) "Mechanochemical Preparation of Hydantoins from Amino Esters: Application to the Synthesis of the Antiepileptic Drug Phenytoin". *J. Org. Chem.* **79**, 10132-10142.
- [79] Rodríguez, F. "Sistema enzimático y procedimiento para la preparación de D-aminoácidos o derivados de los mismos". *Universidad de Almería* (2006).
- [80] Martínez, A., Martínez, S., Clemente, J., Pozo, J., Madrid, P., Las Heras, F., Rodríguez, F. "Sistema de coexpresión enzimática para la producción de D-aminoácidos". *Universidad de Almería* (2010).
- [81] Márquez, R. "Síntesis y caracterización estructural de la hidantoína D,L-valina, caracterizado por difracción de rayos X". *Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes* (2017).
- [82] Ware, E. "The chemistry of the hydantoins". *Department of Chemistry, Hood College* (1949).
- [83] Avendaño, C., González, G. "The chemistry of hydantoins". *Facultad de Farmacia, Universidad Complutense* (1985).
- [84] Yu, F-L., Schwalbe, C., Watkin, D. (2004) "Hydantoin and hydrogen-bonding patterns in hydantoin derivatives". *Acta Cryst.* **60**, 714-717.
- [85] Cassady, R., Hawkinson, S. (1982) "Structure of 5,5-Dimethylhydantoin". *Acta Cryst.* **38**, 1646-1647.
- [86] Dapporto, P., Paoli, P., Rossi, P., Altamura, M., Perrotta, E., Nannicini, R. (2000) "Structural characterisation of a tetrasubstituted hydantoin by experimental and theoretical approaches: X-ray and ab initio studies". *J. Mol. Structure* **532**, 195-204.
- [87] Spassova, M., Enchev, V. (2004) "Ab initio investigation of the structure and nonlinear optical properties of five-membered heterocycles containing sulfure ". *Chem. Phys.* **298**, 29-36.
- [88] Silva, A., Cimas, A., Vale, N., Gomes, P., Monte, M., Ribeiro, M. (2013) "Experimental and computational study of the energetics of hydantoin and 2-thiohydantoin ". *J. Chem. Thermodynamics* **58**, 158-165.
- [89] Kleinpeter, E., Heydenreich, M., Kalder, L., Koch, A., Henning, D., Kempter, G., Benassi, R., Taddei, F. (1997) "NMR spectroscopic and theoretical structural analysis of 5,5-disubstituted hydantoins in solution ". *J. Mol. Structure* **403**, 111-122.
- [90] *Gaussian 16*, Revision A.03, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, (2016).

- [91] Todd A. Keith, TK Gristmill Software. (2017) “AIMAll”. (*aim.tkgristmill.com*)
- [92] Schaftenaar, G., Vlieg, E., Vriend, G. (2017) “Molden 2.0: quantum chemistry meets proteins”. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **31**, 789.
- [93] Schaftenaar, G., Noordik, J.H. (2010) “Molden: a pre- and post-processing program for molecular and electronic structures”. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **14**, 123-134.
- [94] Humphrey, W., Dalke, A., Schulten, K. (1996) “VMD - Visual Molecular Dynamics”. *J. Molec. Graphics* **14**, 33-38.
- [95] Williams, T., Kelley, C., *et al.* (2013) “Gnuplot 4.6: an interactive plotting program”. (*http://gnuplot.sourceforge.net/*)
- [96] Lu, T., Chen, F.W. (2012) “Multiwfn: A Multifunctional Wavefunction Analyzer”. *J Comput Chem.* **33**, 580-592.
- [97] Alonso, M., Woller, T., Martín, F., Contreras, J., Geerlings, P., De Proft, F. (2014) “Understanding the Fundamental Role of $\pi - \pi$, $\sigma - \sigma$, and $\sigma - \pi$ Dispersion Interactions in Shaping Carbon-Based Materials”. *Chem. Eur. J.* **20**, 1-12.
- [98] Popelier, P. “Atoms in molecules: an introduction”. *Prentice Hall* (1999).

www.bdigital.ula.ve

Lista de Abreviaturas

Esta lista se compila a partir de las abreviaturas que aparecen en este manuscrito y, por lo tanto, no es una compilación completa de abreviaturas en química.

NC: no covalente(s)

EH: enlace(s) de hidrógeno

VdW: Van der Waals

LJ: Lennard-Jones

ED: densidad electrónica

HF: Hartree-Fock

ES: Ecuación de Schrödinger

ABO: Aproximación de Born-Oppenheimer

MO: orbital molecular

SD: determinante de Slater

LCAO: Aproximación de la Combinación Lineal de Orbitales Atómicos

RH: Roothaan-Hall

STO: Orbitales de tipo Slater

GTO: Orbitales de tipo Gaussiana

CI: Interacción de Configuración

MP: Møller-Plesset

CC: clúster acoplado

DFT: Teoría del Funcional de la Densidad

KS: Kohn-Sham

HK: Hohenberg-Kohn

LDA: Aproximación Local de la Densidad

GGA: Aproximación del Gradiente Generalizado

LSDA: Aproximación Local de la Densidad de Espín

ANO: Orbitales Naturales Atómicos

cc: correlación consistente

BSSE: Error por Superposición del Conjunto Base

CP: corrección de CounterPoise

CBS: Conjunto de Bases Completo

BEGDB: Base de Datos de Energías y Geometrías

t_{cpu} : tiempo de computo

QTAIM: Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas

BCP: Punto Crítico de Enlace

ELF: Función de Localización Electrónica

PC: Punto Crítico

NCP: Punto Crítico Nuclear

RCP: Punto Crítico de Anillo

CCP: Punto Crítico de Jaula

HP: Poincaré-Hopf

GRD: Gradiente Reducido de la Densidad

www.bdigital.ula.ve