



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
GRUPO DE PROCESOS DINÁMICOS QUÍMICOS
MÉRIDA, VENEZUELA

“Estudio Geométrico y Energético del Sistema 4-Dimetilaminopiridina – Ácido Oxámico”

Br. Ender Ramírez

C.I.V-17.340.390

Tutor: Prof. Rafael Almeida.

Co- Tutor: Prof. Luis Seijas.

Mérida-Venezuela. 2015

Agradecimientos.

- Primeramente a Dios, por haberme dado salud, dicha y sabiduría para alcanzar este logro.
- A mi madre Teresa Mora, quien es la fuente de toda mi inspiración y esfuerzos, pilar fundamental de toda mi vida, este logro es tuyo madre, te amo.
- A mi novia Tiffany Ledesma por todo tu apoyo y por haber compartido gran parte de la carrera a mi lado, este logro también es para ti, te amo.
- A mis hermanos: José Mora, Jorge Mora y Ever Ramírez, por todo el apoyo que me brindan.
- A mi prima Giuliana Mora, por ayudarme al comienzo y durante gran parte de mi carrera.
- A mi tutor Rafael Almeida, y co-tutor Luis Seijas, al igual que todos los que hacen vida en el laboratorio de Procesos Dinámicos Químicos, por abrirme las puertas y permitirme ser parte de este gran grupo de trabajo.
- A mis compañeros de estudios: Juan Briceño, Jackson Hidalgo, Yorman Silva, Betania Ariza, Victoria Romero, Andrés Castro, Kristal Valero.
- A mis amigos: Daniel Trejo, Rafael Herrera, Javier Camacho, Juan Calderon, Gladys Sosa, John Uzcategui.
- A mis padrinos Carmen De Castillo y Manuel Castillo.
- A todos los profesores que me ayudaron y orientaron en mi educación, para ser quien soy.
- Al centro de estudiantes de ciencias “Colectivo 86” y todas las personas que forman parte de él, quienes me brindaron todo el apoyo y me dejaron formar parte de este maravilloso equipo.
- A la universidad de Los Andes, por permitirme formarme como profesional.
- A todos los que de alguna manera u otra influyeron dentro y fuera de mi carrera.

Gracias a todos.

Índice de Contenido.

CAPÍTULO I. ASPECTOS GENERALES	13
I.1. INTRODUCCIÓN	14
I.1.1. Enlace de hidrógeno	16
I.1.2. Efectos Cooperativos en Sistemas unidos mediante EH	20
I.1.3. Patrones de EH en cristales orgánicos	21
I.1.4. Co-cristales e ingeniería de cristales	22
I.1.5. Aminas	24
I.1.6. Aminoácidos	24
I.1.7. Ácidos Carboxílicos	25
I.2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS	26
I.2.1. Métodos Semiempíricos	33
I.2.1.1 La Aproximación Rigurosa del “Zero Diferencial Overlap” (ZDO)	34
I.2.1.2 Métodos basados en la aproximación ZDO: Métodos que omiten el solapamiento orbital (NDO)	36
I.2.1.3 Métodos AM1, PM6 y la corrección DH2	40
• I.2.1.3.1 AM1	40
• I.2.1.3.2 PM6	41
• I.2.1.3.3 Corrección DH2	42
I.3. HIPÓTESIS	45
I.4. OBJETIVOS	45
I.4.1 General	45
I.4.2 Específicos	46
I.5. METODOLOGÍA	46
I.5.1 Descripción del Procedimiento para el Cálculo	46
I.6. REFERENCIAS	48
CAPÍTULO II. ANÁLISIS DE LOS CONGLOMERADOS DE 4-DIMETILAMINOPIRIDINA Y ÁCIDO OXÁMICO	51
II.1. METODOLOGÍA DE CÁLCULO PARA LA ENERGÍA DEL SISTEMA	52
II.2. ESTUDIO GEOMÉTRICO Y ENERGÉTICO DE LA 4-DIMETILAMINOPIRIDINA	53
II.2.1. Descripción de la estructura cristalina reportada para la 4-dimetilaminopiridina	53
II.2.2. Estudio preliminar de la 4-dimetilaminopiridina aislada	53
II.2.3. Evaluación geométrica de las interacciones entre moléculas de 4-dimetilaminopiridina	54

II.2.4. Estudio energético de la estructura cristalina reportada para la 4-dimetilaminopiridina.....	61
II.3. ESTUDIO GEOMÉTRICO Y ENERGÉTICO DEL ÁCIDO OXÁMICO.	63
II.3.1. Descripción de la estructura cristalina reportada para el ácido oxámico.	63
II.3.2. Estudio preliminar del ácido oxámico aislado.	64
II.3.3. Patrón 1: Resultados geométricos y energéticos.	65
II.3.4. Patrón 2: Resultados geométricos y energéticos.	76
II.3.5. Patrón 3: Resultados geométricos y energéticos.	86
II.4. REFERENCIAS.	97
CAPÍTULO III. ANÁLISIS DE LOS CONGLOMERADOS RESULTANTES DE LA INTERACCIÓN ENTRE MOLÉCULAS DE ÁCIDO OXÁMICO Y 4-DIMETILAMINOPIRIDINA.	98
III.1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRUCTURA CRISTALINA DEL CO-CRISTAL 4-DIMETILAMINOPIRIDINA: ÁCIDO OXÁMICO.	99
III.2. ESTUDIO GEOMÉTRICO DE LAS INTERACCIONES ENTRE LAS MOLÉCULAS DE 4-DIMETILAMINOPIRIDINA Y ÁCIDO OXÁMICO, PRESENTES EN EL CO-CRISTAL 4-DIMETILAMINOPIRIDINA: ÁCIDO OXÁMICO.	101
III.3. ESTUDIO ENERGÉTICO DE LAS INTERACCIONES ENTRE LAS MOLÉCULAS DE 4-DIMETILAMINOPIRIDINA Y ÁCIDO OXÁMICO, PRESENTES EN EL CO-CRISTAL 4-DIMETILAMINOPIRIDINA: ÁCIDO OXÁMICO.	115
III.4. CALCULO EN ESTADO SÓLIDO PARA EL SISTEMA 4-DIMETILAMINOPIRIDINA:ÁCIDO OXÁMICO.	119
III.5. REFERENCIAS.	123
CAPÍTULO IV: CONCLUSIONES	124
IV.1. CONCLUSIONES.	125

Índice de Figuras.

Figura I.1. Definición de los parámetros geométricos que describen el EH.	18
Figura I.2. Enlaces de hidrógenos bifurcados. a) Parámetros geométricos, b) definición de donador bifurcado, c) aceptor bifurcado.	19
Figura I.3. Definición de los parámetros geométricos que describen el EH.	19
Figura I.4. Efecto Cooperativo. A) polarización mutua a través de los enlaces σ y b) polarización de los enlaces a través de un flujo de cargas.	21
Figura I.5. Sintones Supramoleculares entre fragmento de moléculas.	22
Figura I.6. Empaquetamiento cristalino del co-cristal 1:1 del ácido oxámico y 4-dimetilaminopiridina.	23
Figura I.7. Amina primaria o secundaria: donador y aceptor de enlace de hidrogeno (izquierda), Amina terciaria: solo aceptor de enlace de hidrogeno (derecha).	24
Figura I.8. Estructura general de un aminoácido.	25
Figura I.9. Ácido Carboxílico	25
Figura I.10. Dímero de ácido benzoico (izquierda) y catámero de ácido acético (derecha).	26
Figura I.11. Definición de las seis coordenadas que describen el EH.	44
Figura II.1. Estructura cristalina de la 4-dimetilaminopiridina.	53
Figura II.2. Estructuras de la 4-dimetilaminopiridina aislada utilizando los tres métodos semiempíricos (AM1, PM6 y PM6-DH2).	54
Figura II.3. Ángulos de interacción en la estructura de la 4-dimetilaminopiridina.	55
Figura II.4. Distancias internucleares en los conglomerados de la 4-dimetilaminopiridina.	55
Figura II.5. Conglomerados formados por 2 moléculas de 4-dimetilaminopiridina interactuando entre sí utilizando los tres métodos semiempíricos.	56
Figura II.6. Conglomerados formados por 3 moléculas de 4-dimetilaminopiridina interactuando entre sí utilizando los tres métodos semiempíricos.	57
Figura II.7. Conglomerados formados por 6 moléculas de 4-dimetilaminopiridina interactuando entre sí utilizando los tres métodos semiempíricos.	58
Figura II.8. Conglomerados formados por 9 moléculas de 4-dimetilaminopiridina interactuando entre sí utilizando los tres métodos semiempíricos.	59

Figura II.9. Conglomerados formados por 12 moléculas de 4-dimetilaminopiridina interactuando entre sí utilizando los tres métodos semiempíricos.....	60
Figura II.10. Estructuras del ácido oxámico (cis) asilado utilizando los tres métodos semiempíricos (AM1, PM6 y PM6-DH2).	65
Figura II.11. Estructuras del ácido oxámico (trans) asilado utilizando los tres métodos semiempíricos (AM1, PM6 y PM6-DH2).	65
Figura II.12. Conglomerados formados por 2 moléculas de ácido oxámico (patrón 1) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2	67
Figura II.13. Conglomerados formados por 4 moléculas de ácido oxámico (patrón 1) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.	68
Figura II.14. Conglomerados formados por 6 moléculas de ácido oxámico (patrón 1) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.	69
Figura II.15. Conglomerados formados por 8 moléculas de ácido oxámico (patrón 1) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.	70
Figura II.16. Conglomerados formados por 10 moléculas de ácido oxámico (patrón 1) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.	71
Figura II.17. Conglomerados formados por 12 moléculas de ácido oxámico (patrón 1) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.	72
Figura II.18. Conglomerados formados por 14 moléculas de ácido oxámico (patrón 1) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.	73
Figura II.19. Conglomerados formados por 2 moléculas de ácido oxámico (patrón 2) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.	77
Figura II.20. Conglomerados formados por 3 moléculas de ácido oxámico (patrón 2) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.	78
Figura II.21. Conglomerados formados por 4 moléculas de ácido oxámico (patrón 2) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.	79
Figura II.22. Conglomerados formados por 5 moléculas de ácido oxámico (patrón 2) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.	80
Figura II.23. Conglomerados formados por 6 moléculas de ácido oxámico (patrón 2) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.	81

Figura II.24. Conglomerados formados por 7 moléculas de ácido oxámico (patrón 2) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.	82
Figura II.25. Conglomerados formados por 8 moléculas de ácido oxámico (patrón 2) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.	83
Figura II.26. Conglomerados formados por 2 moléculas de ácido oxámico (patrón 3) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.	87
Figura II.27. Conglomerados formados por 4 moléculas de ácido oxámico (patrón 3) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.	88
Figura II.28. Conglomerados formados por 6 moléculas de ácido oxámico (patrón 3) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.	89
Figura II.29. Conglomerados formados por 8 moléculas de ácido oxámico (patrón 3) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.	90
Figura II.30. Conglomerados formados por 10 moléculas de ácido oxámico (patrón 3) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.	91
Figura II.31. Conglomerados formados por 12 moléculas de ácido oxámico (patrón 3) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.	92
Figura II.32. Conglomerados formados por 14 moléculas de ácido oxámico (patrón 3) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.	93
Figura III.1. Unidad asimétrica del co-cristal 4-dimetilaminopiridina: ácido oxámico.....	99
Figura III.2. Enlaces del hidrógeno del tipo N—H•••O, presentes en el empaquetamiento cristalino de la sal 4-dimetilaminopiridina: ácido oxámico.....	100
Figura III.3. Empaquetamiento cristalino del cristal multicomponente 4-dimetilaminopiridina: ácido oxámico.	100
Figura III.4. Estructura de interacción de dos moléculas de ácido oxámico en forma aniónica y dos moléculas de 4-dimetilaminopiridina en forma catiónica, interactuando entre sí, para los tres métodos semiempíricos (AM1, PM6 y PM6-DH2).....	102
Figura III.5. Conglomerado formado por 4 moléculas de ácido oxámico en forma aniónica y 4 moléculas de 4-dimetilaminopiridina en forma catiónica, interactuando entre sí, utilizando los tres métodos semiempíricos (AM1, PM6 y PM6-DH2).	105

Figura III.6. Conglomerado formado por 6 moléculas de ácido oxámico en forma aniónica y 6 moléculas de 4-dimetilaminopiridina en forma catiónica, interactuando entre sí, utilizando los tres métodos semiempíricos (AM1, PM6 y PM6-DH2).	108
Figura III.7. Conglomerado formado por 8 moléculas de ácido oxámico en forma aniónica y 8 moléculas de 4-dimetilaminopiridina en forma catiónica, interactuando entre sí, utilizando los tres métodos semiempíricos (AM1, PM6 y PM6-DH2).	109
Figura III.8. Apilamiento en láminas formado por 4 moléculas de ácido oxámico y 4 moléculas de 4-dimetilaminopiridina.	111
Figura III.9. Apilamiento en láminas formado por 6 moléculas de ácido oxámico y 6 moléculas de 4-dimetilaminopiridina.	112
Figura III.10. Apilamiento en láminas formado por 12 moléculas de ácido oxámico y 12 moléculas de 4-dimetilaminopiridina.	113
Figura III.11. Apilamiento en láminas formado por 18 moléculas de ácido oxámico y 18 moléculas de 4-dimetilaminopiridina.	114
Figura III.12. Estado sólido para el sistema 4-dimetilaminopiridina:ácido oxámico.	121
Figura III.13. Superposición entre el resultado obtenido para el cálculo de sólido para los tres métodos (verde) y la celda unidad reportada experimentalmente (amarillo).	122

Índice de Tablas.

Tabla I.1. Energías calculadas y distancias de equilibrio D para diferentes tipos de enlaces de hidrógeno.....	17
Tabla I.2. Algunas propiedades de los enlaces de hidrógeno muy fuerte, fuerte y débil.....	18
Tabla II.1. Datos energéticos (Kcal/mol) de la 4-dimetilaminopiridina.	54
Tabla II.2. Valores promedio de algunos aspectos geométricos del dímero de 4-dimetilaminopiridina.....	56
Tabla II.3. Variación energética (Kcal/mol) debido a la formación de los conglomerados de la 4-dimetilaminopiridina empleando los tres métodos semiempíricos (AM1, PM6 Y PM6-DH2).	61
Tabla II.4. Valores obtenidos de las energías de estabilización máxima de los tres métodos AM1, PM6 y PM6-DH2.	62
Tabla II.5. Datos energéticos (Kcal/mol) del ácido oxámico.....	64
Tabla II.6. Valores promedio de algunos parámetros geométricos del patrón 1.....	66
Tabla II.7. Variación energética (Kcal/mol) debido a la formación de los conglomerados del ácido oxámico para el patrón 1 empleando los tres métodos semiempíricos (AM1, PM6 Y PM6-DH2).....	74
Tabla II.8. Valores obtenidos de las energías de estabilización máxima de los tres métodos AM1, PM6 y PM6-DH2, para el patrón 1.	76
Tabla II.9. Valores promedio de algunos parámetros geométricos de interés del patrón 2.	77
Tabla II.10. Variación energética (Kcal/mol) debido a la formación de los conglomerados del ácido oxámico para el patrón 2 empleando los tres métodos semiempíricos (AM1, PM6 Y PM6-DH2).....	84
Tabla II.11. Valores obtenidos de las energías de estabilización máxima de los tres métodos AM1, PM6 y PM6-DH2, para el patrón 2.	85
Tabla II.12. Valores promedio de algunos parámetros geométricos de interés del patrón 3.	87
Tabla II.13. Variación energética (Kcal/mol) debido a la formación de los conglomerados del ácido oxámico para el patrón 3 empleando los tres métodos semiempíricos (AM1, PM6 Y PM6-DH2).....	94
Tabla II.14. Valores obtenidos de las energías de estabilización máxima de los tres métodos AM1, PM6 y PM6-DH2, para el patrón 3.	95
Tabla III.1. Parámetros geométricos de interés para el conglomerado formado por 2 moléculas de ácido oxámico en forma aniónica y 2 moléculas de 4-dimetilaminopiridina en forma catiónica usando tres métodos semiempíricos.	102

Tabla III.2. Valores promedios de algunos parámetros geométricos para el conglomerado formado por 4 moléculas de ácido oxámico en forma aniónica y 4 moléculas de 4-dimetilaminopiridina en forma catiónica, utilizando tres métodos semiempíricos (AM1, PM6 y PM6-DH2).	104
Tabla III.3. Valores promedios de algunos parámetros geométricos para el conglomerado formado por moléculas de ácido oxámico en forma aniónica y moléculas de 4-dimetilaminopiridina en forma catiónica, utilizando tres métodos semiempíricos (AM1, PM6 y PM6-DH2).	107
Tabla III.4. Variación energética (Kcal/mol) cuando el cristal crece en una dirección por interacciones entre moléculas del ácido oxámico y la 4-dimetilaminopiridina.	115
Tabla III.5. Valores obtenidos de las energías de estabilización máxima para el sistema cuando crece en una dirección utilizando los tres métodos AM1, PM6 y PM6-DH2.	117
Tabla III.6. Variación energética (Kcal/mol) de interacciones entre conglomerados del ácido oxámico y la 4-dimetilaminopiridina para el apilamiento en capas.....	117
Tabla III.7. Valores obtenidos de las energías de estabilización máxima para el apilamiento en capas utilizando los tres métodos AM1, PM6 y PM6-DH2.....	119
Tabla III.8. Valores de los parámetros de celda y el volumen de la celda unidad de los tres métodos semiempíricos AM1, PM6 y PM6-DH2, para el cálculo en estado sólido.	120

Índice de Gráficas.

Gráfica II.1. Variación de la energía electrónica relativa de la 4-dimetilaminopiridina con respecto al número de moléculas que conforman el conglomerado utilizando los tres métodos (AM1, PM6 Y PM6-DH2).....	62
Gráfica II.2. Variación de la energía electrónica relativa de la 4-dimetilaminopiridina con respecto al inverso del número de moléculas que conforman el conglomerado utilizando los tres métodos (AM1, PM6 Y PM6-DH2).....	63
Gráfica II.3. Variación de la energía respecto al ángulo entre las posiciones <i>cis</i> y <i>trans</i> del ácido oxámico.	64
Gráfica II.4. Variación de la energía electrónica relativa con respecto al número de moléculas que conforman el conglomerado para el patrón 1 utilizando los tres métodos (AM1, PM6 Y PM6-DH2)..	75
Gráfica II.5. Variación de la energía electrónica relativa con respecto al inverso del número de moléculas que conforman el conglomerado para el patrón 1 utilizando los tres métodos (AM1, PM6 Y PM6-DH2).....	75
Gráfica II.6. Variación de la energía electrónica relativa con respecto al número de moléculas que conforman el conglomerado para el patrón 2 utilizando los tres métodos (AM1, PM6 Y PM6-DH2)..	85
Gráfica II.7. Gráfica 2 Variación de la energía electrónica relativa con respecto al inverso del número de moléculas que conforman el conglomerado para el patrón 2 utilizando los tres métodos (AM1, PM6 Y PM6-DH2).....	86
Gráfica II.8. Variación de la energía electrónica relativa con respecto al número de moléculas que conforman el conglomerado para el patrón 3 utilizando los tres métodos (AM1, PM6 Y PM6-DH2)..	95
Gráfica II.9. Variación de la energía electrónica relativa con respecto al inverso del número de moléculas que conforman el conglomerado para el patrón 3 utilizando los tres métodos (AM1, PM6 Y PM6-DH2).....	96
Gráfica III.1. Variación de la energía electrónica relativa con respecto al número de moléculas cuando el sistema crece en una dirección utilizando los tres métodos (AM1, PM6 Y PM6-DH2).	116
Gráfica III.2. Variación de la energía electrónica relativa en función del inverso del número de moléculas cuando el sistema crece en una dirección utilizando los tres métodos (AM1, PM6 Y PM6-DH2).....	116

Gráfica III.3. Variación de la energía electrónica relativa con respecto al número de moléculas para para el apilamiento en capas utilizando los tres métodos (AM1, PM6 Y PM6-DH2).....	118
Gráfica III.4. Variación de la energía electrónica relativa en función del inverso del número de moléculas para el apilamiento en capas usando los tres métodos (AM1, PM6 Y PM6-DH2).	119

www.bdigital.ula.ve

Capítulo I. *Aspectos Generales*

I.1. Introducción.

La ingeniería de cristales estudia el diseño y síntesis de estructuras sólidas con propiedades específicas. Para lograr la síntesis de estos nuevos materiales es necesario conocer y entender las interacciones intermoleculares entre sus componentes. En este marco, la síntesis y diseño de los llamados co-cristales se presenta en el contexto de la búsqueda de alternativas para la modificación de las propiedades físicas y químicas de materiales ya existentes, empleando para ello los principios de la química supramolecular⁽¹⁾. Los co-cristales tienen aplicaciones en muchas áreas de la ciencia de materiales y en la industria farmacéutica. En esta última, mediante el diseño de co-cristales, se intenta manipular las propiedades físicas y químicas de un ingrediente farmacéuticamente activo (IFA), como su solubilidad, estabilidad, compactibilidad, biodisponibilidad, etc., mediante la modificación de la estructura cristalina en la que el IFA participa. La ingeniería de cristales emplea estrategias principales para realizar estas modificaciones estructurales: la formación de complejos de coordinación y la formación de conglomerados unidos por enlaces de hidrógeno (EH). Esta última es probablemente la más utilizada en el diseño y síntesis de co-cristales. La definición de co-cristal es actualmente una materia de intenso debate y existen diferentes propuestas para ello, así, en este trabajo se definen los co-cristales como estructuras cristalinas que tienen propiedades únicas y cuya celda cristalina está formada por al menos dos componentes, que pueden ser átomos, iones o moléculas, unidos entre sí por interacciones no covalentes. La síntesis de co-cristales, enmarcada dentro de la ingeniería de cristales, exige la comprensión de las interacciones intermoleculares presentes en el empaquetamiento cristalino y la aplicación de tal entendimiento en el diseño de nuevos sólidos con propiedades físicas y químicas específicas. En la búsqueda de la comprensión de los factores que gobiernan los empaquetamientos cristalinos, la química teórica y computacional se han convertido en herramientas fundamentales en la comprensión de estos factores. La química teórica se basa en la mecánica cuántica como teoría fundamental, y dentro del marco de esta teoría, la química computacional ha desarrollado herramientas precisas que permiten determinar ciertas propiedades moleculares. La química teórica y computacional provee información, que junto a la obtenida a partir de resultados experimentales, permite comprender como las interacciones no-covalentes, en particular los EH, modulan el empaquetamiento cristalino covalente, suministrando interpretaciones de los procesos e interacciones que dan lugar a esos empaquetamientos, lo que facilita seleccionar el tipo y número de experimentos que deben realizarse

para la síntesis del co-cristal. Sin embargo, el estudio detallado de las interacciones de EH en sistemas complejos, como es el caso de los co-cristales o de los sistemas biológicos, implica un esfuerzo computacional muy grande; por esta razón, es usual utilizar métodos aproximados, por ejemplo métodos semiempíricos, en el estudio teórico de este tipo de sistemas.

El Grupo de Procesos Dinámicos Químico ha estudiado diversos sistemas utilizando métodos semiempíricos, alguno de estos trabajos se resumen a continuación.

- En 2003 Miro ⁽²⁾ realizó el estudio de interacciones intra e intermoleculares del ácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico, este estudio teórico se realizó a nivel semiempírico empleando el método de AM1, utilizando el programa MOPAC 7. En este trabajo Miró encontró que en fase gaseosa la forma más estable del aminoácido es la neutra y la molécula de aminoácido adopta la conformación de bote, estabilizada por la formación de un EH intramolecular, formado entre el grupo amino y el ácido. También se encontró que para la estabilización del zwitterión es necesaria la presencia de al menos tres moléculas de agua. Esta estabilización se atribuye a efectos cooperativos.
- En 2007 García, M. ⁽³⁾ y Valecillos, W⁽³⁾. realizaron un estudio geométrico y energético de los ácidos 1-aminociclohexano-1-carboxílico y 1-aminociclopentano-1-carboxílico, con el objetivo de entender el papel que desempeñan los EH en la estabilización de las estructuras zwitteriónicas de estos aminoácidos. En estos trabajos, todos los cálculos fueron realizados empleando el método semiempírico AM1.
- En 2008, Lunar, A. ⁽⁴⁾, estudió el sistema multicomponente ácido 1-aminociclopentano-1-carboxílico:agua:ácido oxálico a nivel semiempírico empleando los métodos AM1 y PM3. Como resultado obtuvo que en forma aislada la forma zwitteriónica del aminoácido es más estable que su forma iónica. Además, encontró que los sistemas donde las moléculas de oxalato interactúan con los aminoácidos son más estables que los sistemas donde el aminoácido interactuaba con el agua, debido a que el oxalato es capaz de actuar simultáneamente como aceptores de varios protones, lo que da lugar a la formación de estructuras cíclicas y a la presencia de los efectos cooperativos que permiten la estabilización de la carga del sistema. Lunar también mostró que los resultados obtenidos mediante AM1 eran mejores que los obtenidos con PM3.

- En 2010 Rojas, A. ⁽⁵⁾, realizó un estudio geométrico y energético, a nivel semiempírico AM1, del sistema multicomponente ácido 4-piperidínico: ácido 1,1-ciclobutanodioico, con la finalidad de entender el papel de los EH en las estructuras supramoleculares observadas en fase sólida. En este trabajo Rojas encontró que la estabilización de los conglomerados supramoleculares eran debido a efectos cooperativos; produciendo el aumento de la energía de estabilización por molécula con el número de moléculas interactuantes.

Es importante enfatizar que en todos los casos considerados y a pesar de la complejidad de los sistemas estudiados, los métodos semiempíricos empleados fueron capaces de reproducir, cualitativamente, las interacciones encontradas en las estructuras reportadas mediante técnicas de difracción de rayos-X.

I.1.1. Enlace de hidrógeno.

Según las recomendaciones IUPAC 2011, los EH se definen como: “Una interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno de una molécula o fragmento molecular $X-H$, en el cual X es más electronegativo que el H , y un átomo ó grupo de átomos de la misma molécula ó de una molécula diferente, en la cual existe evidencia de la formación de un enlace” ⁽⁶⁾. La fortaleza de la interacción de EH puede ser muy diferente de un sistema a otro y no está necesariamente correlacionada con la acidez de Bronstead-Lowry. El término EH se refiere a una interacción donde participan un grupo de al menos, tres átomos, digamos $Y-H\cdots X$. En la mayoría de los EH uno de los dos enlaces formados por el átomo de hidrógeno es mucho más fuerte que el otro. Usualmente, al enlace más débil se le da el nombre de “enlace de hidrógeno”. En general, los EH son formados por interacciones complejas, en las que los grupos $Y-H$ y $H\cdots X$ no participan como entidades independientes una de la otra, sino más bien interacciones en las que participan grupos de átomos. En un sistema hipotético de la forma $W-Y-H\cdots X-Z$, la interacción de EH no se reduce al enlace central $H\cdots X$, se encuentra, por ejemplo, que la distancia $Y-H$ es afectada por la distancia $H\cdots X$ y esta última es altamente dependiente de la naturaleza de los grupos W , Y , X y Z . Así los EH es una interacción donde participan muchos cuerpos. Típicamente, las energías de un EH varían de 0,96 a 28,68 kcal/ mol, esto es, los EH tienen un amplio espectro de energías de estabilización; sin embargo, se ha encontrado que en la mayoría de los casos ésta se encuentra por debajo de 15 kcal/mol. En la Tabla I.1 se presentan algunos ejemplos de EH.

Tabla I.1. Energías calculadas y distancias de equilibrio D para diferentes tipos de enlaces de hidrógeno.

Enlace de hidrógeno	Energía (-Kcal/mol)	D (Å)	Referencia
$[\text{F}-\text{H}\cdots\text{F}]^-$	39	2,30	9
$[\text{OH}_3\cdots\text{OH}_2]^+$	33	2,48	10
$[\text{NH}_4\cdots\text{NH}_3]^+$	24	2,85	10
$\text{NH}_4^+\cdots\text{OH}_2$	18,9	2,77	11
$\text{OH}_2\cdots\text{Cl}^-$	13,5	3,27	11
$[\text{NH}_3\cdots\text{NH}_2]^-$	10,2	2,91	9
$\text{O}=\text{C}-\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}-\text{O}-\text{H}$	7,4		12
$\text{Cl}-\text{H}\cdots\text{OH}_2$	5,4		13
$\text{H}_2\text{O}\cdots\text{H}_2\text{O}$	5,0		14
$\text{N}\equiv\text{C}-\text{H}\cdots\text{OH}_2$	3,8	3,12	15
$\text{Me}-\text{OH}\cdots\text{Ph}$	2,8		16
$\text{OH}_2\cdots\text{F}-\text{CH}_3$	2,4		17
$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}\cdots\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$	1,4		18
$\text{H}_2\text{S}\cdots\text{H}_2\text{S}$	1,1	4.16	19
$\text{CH}_4\cdots\text{OH}_2$	0,6		20
$\text{CH}_4\cdots\text{SH}_2$	0,4		21
$\text{CH}_4\cdots\text{FCH}_3$	0,2		17

Como se observa de la Tabla I.1, bajo la definición dada anteriormente, las interacciones de dispersión o interacciones de Van der Waals son las responsables por la formación de los EH más débiles, mientras que los más fuertes poseen energías de estabilización comparables a la energía de un enlace covalente débil, como es el caso del enlace litio-litio. Usado un criterio energético, se utilizan valores límites de energía y de acuerdo a ellos, se clasifican los EH en débiles; fuertes y muy fuertes. No obstante, estos valores límites se definen en forma arbitraria, lo que introduce elementos de subjetividad en la clasificación. Alternativamente, algunos criterios fenomenológicos, como parámetros geométricos o el corrimiento de las frecuencias de vibración en el infrarrojo de los grupos aceptores de hidrógeno, son usados en la clasificación de los EH. Ahora bien, se ha encontrado que los resultados de las diferentes clasificaciones no son necesariamente consistentes entre sí, así se pueden tener casos donde un EH clasificado como fuerte en términos de energía, sea considerado débil en términos geométricos o espectroscópicos, y viceversa. Debido a esto, algunos han propuesto simplemente clasificar a los EH como convencionales o no-convencionales.

Tabla I.2. Algunas propiedades de los enlaces de hidrógeno muy fuerte, fuerte y débil.

	Muy Fuerte	Fuerte	Débil
Energía de enlace (-kcal/mol)	15—40	4—15	< 4
Ejemplos	[F...H...F] ⁻ [N...H...N] ⁺ P—OH...O=P	O—H...O=C N—H...O=C O—H...O—H	C—H...O O—H... π Os—H...O
Corrimiento relativo en bandas del IR de los grupos aceptores de hidrógeno	>25%	5—25%	<5%
Alargamiento de Y—H (Å)	0,05—0,2	0,01—0,05	<0,01
D(Y...X) (Å)	2,2—2,5	2,5—3,2	3,4—4,0
d(H...X) (Å)	1,2—1,5	1,5—2,2	2,0—3,0
Enlaces más cortos que los radios de vdW	100%	Casí el 100%	30—80%
θ (Y—H...X) (°)	175—180	130—180	90—180
kT (T ambiente)	>25	7—25	<7
Efecto en el empaquetamiento cristalino	Fuerte	Distintivo	Variable
Covalencia	Pronunciada	Débil	Prácticamente nulo
Electrostática	Significativa	Dominante	Moderada

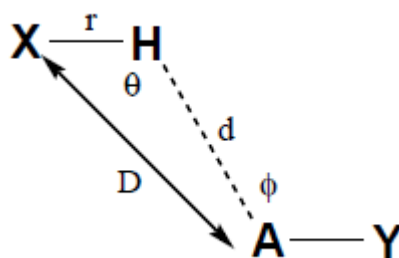


Figura I.1. Definición de los parámetros geométricos que describen el EH.

Como ya se mencionó el enlace puede ser descrito en términos de parámetros geométricos tres distancias: d , D , r , y dos ángulos: θ y ϕ . Sin embargo, sólo tres de estos parámetros son independientes entre sí. Por otra parte, un grupo $X-H$ puede estar unido a más de un aceptor A . Si estos aceptores se denominan A_1 y A_2 , entonces la interacción $X-H\cdots(A_1, A_2)$ se conoce como “enlace de hidrógeno bifurcado” (Figura 2). En este caso los EH son descritos mediante las distancias r , d_1 , d_2 y por los ángulos θ_1 , θ_2 , θ_3 . La elevación del átomo de hidrógeno con respecto al plano formado por los átomos X , A_1 y A_2 , es un indicador inverso de la eficacia del enlace bifurcado.

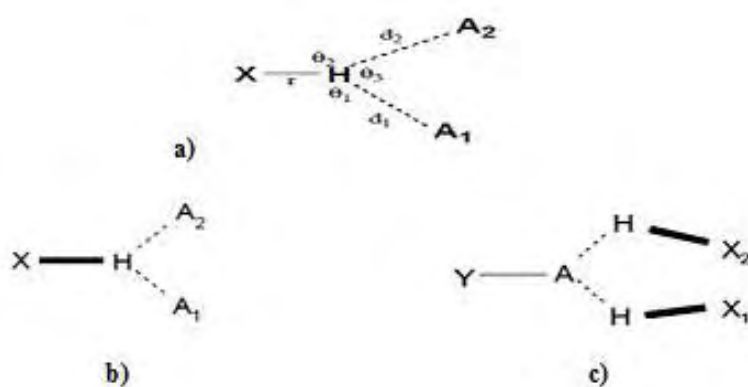


Figura I.2. Enlaces de hidrógenos bifurcados. a) Parámetros geométricos, b) definición de donador bifurcado, c) aceptor bifurcado.

Si los enlaces de hidrógeno se forman entre átomos pertenecientes a moléculas diferentes, éstos son denominados EH intermoleculares, por otra parte, si estos se forman entre átomos de una misma molécula estos se conocen como EH intramoleculares (figura I.3).

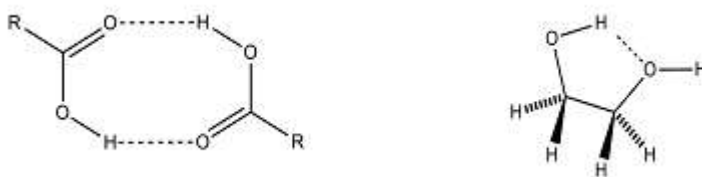


Figura I.3. Definición de los parámetros geométricos que describen el EH.

I.1.2. Efectos Cooperativos en Sistemas unidos mediante EH.

Como ya se discutió, los EH son interacciones complejas en las que participan muchos cuerpos. Como consecuencia de esto, la energía total de esta interacción (E_{tot}) tiene contribuciones de carácter electrostáticos (E_{es}), de polarización (E_{pl}), de transferencia de carga (E_{ct}), de dispersión (E_{disp}) y de repulsión de intercambio (E_{er}). Dependiendo de la naturaleza química de la combinación donador-aceptor, y de los detalles geométricos del contacto, los pesos de cada una de estas contribuciones pueden variar. Entre ellas, las cuatro últimas involucran interacciones de muchos cuerpos presentes en la formación de las estructuras supramoleculares y se manifiestan en la existencia de efectos cooperativos. H. S. Frank y W. -Y. Weng⁽²¹⁾ fueron de los primeros en postular el concepto de cooperatividad en sistemas del tipo $A-H \cdots B \cdots H-C \cdots$, unidos mediante EH. En estos sistemas, el EH $A-H \cdots B$, entre un grupo donador ($A-H$) y otro aceptor (B), se fortalece cuando uno o ambos de estos grupos (en este caso B) forman otros enlaces de hidrógeno. El origen del efecto cooperativo está asociado con un incremento en la polarización y en la transferencia de cargas debido a la presencia de un tercer fragmento interactuante ($H-C$). Estos incrementos pueden darse mediante varios mecanismos: polarización mutua de los enlaces σ , flujo de carga entre los diferentes fragmentos, polarización (dispersión) de las densidades electrónicas, etc. Ejemplos de estos dos mecanismos se pueden observar en la Figura I.4. Como consecuencia de estas interacciones, la energía total es menor que la resultante de sólo considerar contribuciones aditivas entre pares de fragmentos moleculares interactuantes. La diferencia entre estas dos cantidades representa las contribuciones no-aditivos, responsables del fortalecimiento energético de la estructura supramolecular, asociadas con las interacciones de muchos cuerpos, responsables de los efectos cooperativos presentes en las estructuras supramoleculares. La contribución de los efectos cooperativos se pueden cuantificar mediante cálculos teóricos en sistemas que van desde un dímero hasta conglomerados de mayor tamaño⁽²⁰⁾.

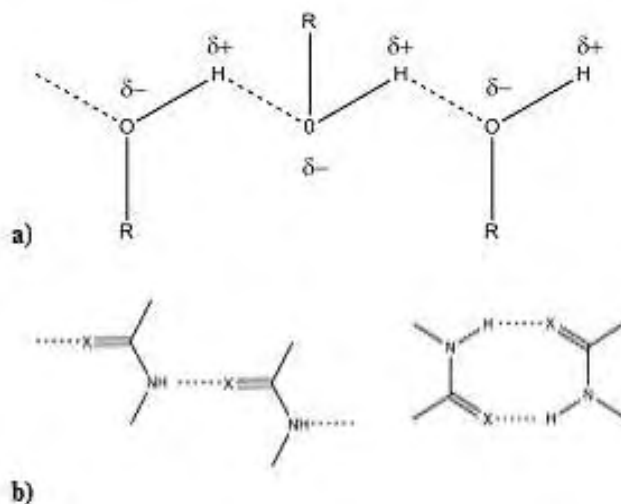


Figura I.4. Efecto Cooperativo. A) polarización mutua a través de los enlaces σ y b) polarización de los enlaces a través de un flujo de cargas.

I.1.3 Patrones de EH en cristales orgánicos.

Se ha encontrado que, generalmente, las características geométricas y de empaquetamiento de los cristales orgánicos están determinados, en gran medida, por las interacciones no-covalentes, en particular por los EH. En estos casos, las estructuras supramoleculares observadas en los cristales orgánicos se forman mediante interacciones no-covalentes que generan unidades estructurales denominadas sintones supramoleculares, los que consisten en motivos o patrones geométricos que se repiten en una gran cantidad de estructuras cristalinas (Figura I.5). Estos sintones proporcionan una valiosa herramienta para el diseño y síntesis de sistemas multicomponentes, como los co-cristales. Estos motivos estructurales permiten la construcción de redes, en las cuales las moléculas son los nodos y los sintones supramoleculares las conexiones entre esos nodos. Existen dos tipos de sintones supramoleculares, los que son el resultado de la interacción entre grupos funcionales iguales o autocomplementarios *homosintones*, y aquellos que están compuestos por grupos funcionales diferentes pero complementarios *heterosintones*. Así, por ejemplo, la piridina y los ácidos contienen grupos funcionales diferentes pero complementarios capaces de formar homosintones.

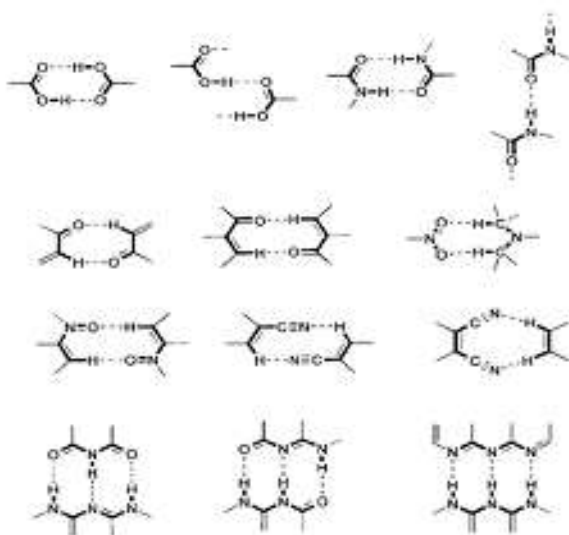


Figura I.5. Sintones Supramoleculares entre fragmento de moléculas.

I.1.4 Co-cristales e ingeniería de cristales.

De acuerdo a lo anterior, los cristales de compuestos orgánicos y algunos inorgánicos están formados a través de asociación de moléculas mediante interacciones no covalentes, y pueden considerarse como supramoléculas. En este contexto, la ingeniería de cristales surge como un campo de la química moderna, que, considerando al cristal como una entidad supramolecular, tiene como objetivo el modelaje, diseño, síntesis y aplicación de nuevos sólidos cristalinos con una estructura predefinida. El diseño de nuevos materiales a partir de moléculas o iones se realiza utilizando un esquema de abajo hacia arriba, en la que las propiedades de un cristal se obtienen mediante la selección de sintones o bloques de construcción ⁽²²⁾. De esta forma la ingeniería de cristales puede definirse como “La comprensión de las interacciones intermoleculares en el contexto del empaquetamiento de los cristales y el empleo de este conocimiento en el diseño de sólidos nuevos con propiedades físicas y químicas deseables” ⁽²²⁾. De este modo, la ingeniería de cristales predice: (a) El empaquetamiento de los motivos sub-estructurales a través de interacciones no-covalentes, (b) Las estructuras cristalinas de compuestos orgánicos. Su desarrollo pasa por el análisis geométrico y energético de la formación de los sintones o agregados supramoleculares que sirven como bloques de construcción en el desarrollo de nuevos

materiales, y es en este aspecto donde la química cuántica y computacional juegan un papel importante en el desarrollo de estos nuevos materiales.

Los co-cristales han ganado interés dentro de la industria farmacéutica debido a que ellos ofrecen múltiples oportunidades para la modificación de propiedades fisicoquímicas de un sólido cristalino, sin la necesidad de modificar la estructura del agente activo, esto es, sin romper ningún enlace covalente. Por ejemplo, mediante la formación de cocristales es posible la modificación, entre otras, de la porosidad, solubilidad, farmacocinética, biodisponibilidad de los fármacos. Dentro de esta línea, en el Laboratorio de Cristalografía de la Universidad de Los Andes, se han sintetizado y caracterizado varios co-cristales, en particular Ramírez R. 2014⁽²³⁾, empleando difracción de rayos-X, realizó un estudio estructural del co-cristal de ácido oxámico y 4-dimetilaminopiridina, encontrando (Figura I.6) que la estructura cristalina se estabiliza por enlaces de hidrogeno mediante homosintones supramoleculares de ácido oxámico que involucran un enlace de hidrogeno del tipo N---H---O, descritos por un grafo del $R^2_2(10)$. Así mismo, se encontraron en el ácido oxámico interacciones del tipo cabeza y cola, descritas por el grafo $R^4_4(12)$.

Antes de continuar haremos un breve resumen sobre las características de los principales tipos de moléculas involucradas en los estructuras estudiadas por este grupo.

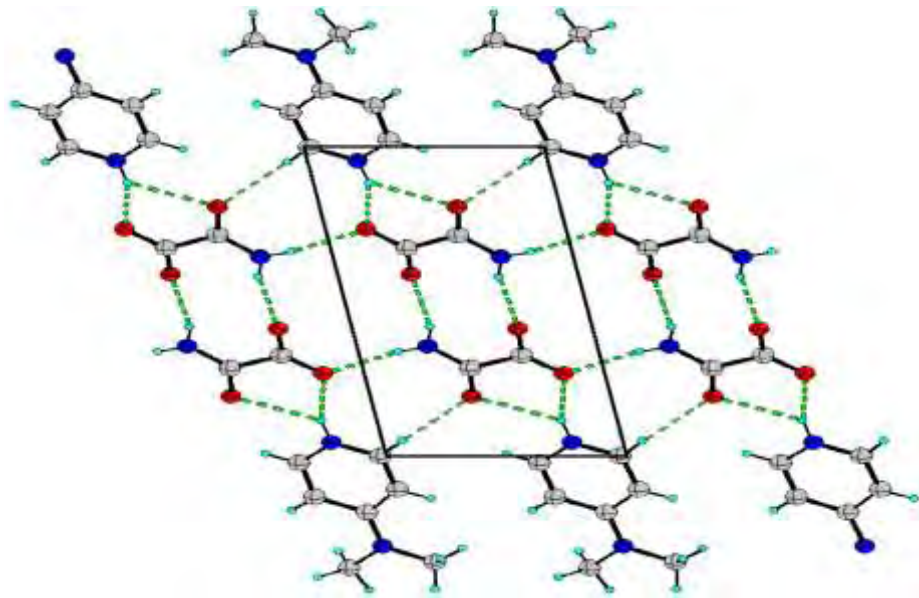


Figura I.6. Empaquetamiento cristalino del co-cristal 1:1 del ácido oxámico y 4-dimetilaminopiridina.

I.1.5 Aminas.

De los compuestos nitrogenados con un enlace simple C-N, los más importantes son las aminas. Dependiendo si los hidrógenos del amoníaco son sustituidos por 1, 2 o 3 radicales alquilo o arilo, las aminas serán primarias, secundarias o terciarias. Las sales amonio cuaternarias tienen cuatro grupos enlazados al átomo de nitrógeno, que soporta una carga positiva. Dentro de las aminas están incluidos algunos de los compuestos biológicos más importantes y realizan muchas funciones en los seres vivos, tales como la biorregulación, neurotransmisión y defensa contra los depredadores. Debido a su alto grado de actividad biológica, muchas aminas se utilizan como drogas y medicamentos; sin embargo, otras son tóxicas como la anilina, que es frecuentemente utilizada en la industria para la producción de poliuretano, productos químicos agrícolas, entre otros. Como consecuencia del momento dipolar debido al par de electrones solitarios del átomo de nitrógeno y a los momentos dipolares de los enlaces C-N y H-N, las aminas son fuertemente polares. Además, como las aminas primarias y secundarias tienen enlaces N-H, ellas pueden formar enlaces de hidrógenos como donadores de protones. Por otra parte, las aminas terciarias no tienen enlaces N-H, por lo que pueden participar como aceptores en la formación de enlaces de hidrógeno. Todas las aminas, incluso las aminas terciarias, forman enlaces de hidrógeno con los disolventes hidroxilados, como el agua y los alcoholes ⁽³⁴⁾.



Figura I.7. Amina primaria o secundaria: donador y aceptor de enlace de hidrogeno (izquierda), Amina terciaria: solo aceptor de enlace de hidrogeno (derecha).

I.1.6 Aminoácidos.

Los aminoácidos son compuestos orgánicos que contienen en su estructura un grupo ácido carboxílico y un grupo amino. Son los bloques estructurales fundamentales de las proteínas y biomoléculas de importancia fisiológica, como los neurotransmisores y coenzimas. Dado al carácter básico del grupo

NH₂ y al ácido del COOH, los aminoácidos son electrolitos anfóteros y se clasifican α , β , γ o δ - aminoácidos, según sea la posición del grupo NH₂ contado a partir del grupo ácido³⁵.

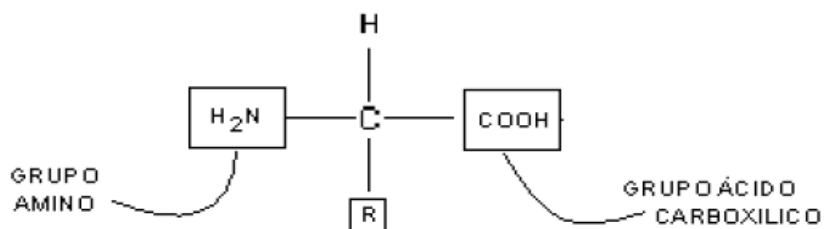


Figura I.8. Estructura general de un aminoácido.

I.1.7 Ácidos Carboxílicos.

Los ácidos carboxílicos son compuestos orgánicos que están formados por un grupo carboxilo o carboxi (-COOH), en el cual el carbono está unido a un oxígeno por medio de un doble enlace y a un OH por un enlace simple. Los ácidos carboxílicos constituyen la categoría más grande de los ácidos orgánicos, siendo el ácido fórmico el ácido carboxílico de cadena más corta que existe.

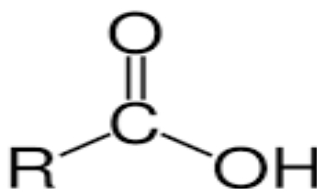


Figura I.9. Ácido Carboxílico

Los ácidos carboxílicos RCOOH forman dos tipos de enlaces de hidrógeno; dependiendo del tamaño del grupo R estos compuestos pueden auto-organizarse en dímeros o catámeros³⁶. Los ácidos que contienen pequeños grupos sustituyentes (ácido fórmico, ácido acético) permiten la formación de sintones en forma de catámero, mientras otros, especialmente ácidos carboxílicos aromáticos (como el ácido benzoico) forman dímeros⁽³⁷⁾.



Figura I.10. Dímero de ácido benzoico (izquierda) y catámero de ácido acético (derecha).

I.2. Fundamentos Teóricos.

La mecánica cuántica permite a los químicos predecir y explicar muchas propiedades de los sistemas, tales como la geometría y la estabilidad molecular. En los últimos años ha permitido el desarrollo de herramientas, aplicadas para la comprensión de los factores que afectan la estabilidad de ciertas formas supramoleculares que aparecen recurrentemente en la naturaleza. Debido a esto, a continuación se presentan los fundamentos de la aplicación de la mecánica cuántica a sistemas moleculares.

Todo observable en Mecánica Clásica tiene asociado un operador en Mecánica Cuántica, cuyos autovalores son los únicos posibles valores de medida para ese observable. Así, la energía total de un sistema molecular, tiene asociado un operador, que se denomina Hamiltoniano, $\hat{H}$:

$$\hat{H} = \hat{U} + \hat{K} \quad (1)$$

El operador de la Energía Potencial, $\hat{U}$ que representa los términos de las interacciones Coulómbicas entre los núcleos y los electrones; viene dado por:

$$\hat{U} = \sum_A \sum_{<B} \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} - \sum_A \sum_i \frac{Z_A}{r_{Ai}} + \sum_i \sum_{<j} \frac{1}{r_{ij}} \quad (2)$$

Aquí, A y B representan los núcleos, i y j los electrones, Z_A es la carga del núcleo A , r_{AB} es la distancia entre los núcleos, r_{ij} es la distancia entre los electrones y r_{Ai} es la distancia entre el núcleo A y el electrón i .

El operador de la Energía Cinética viene dado por la suma del operador de la energía cinética de los electrones (primer término) y del de la energía cinética del núcleo (segundo término):

$$\hat{K} = -\sum_i \frac{h^2}{8\pi^2 m} \nabla_i^2 - \sum_A \frac{h^2}{8\pi^2 M_A} \nabla_A^2 \quad (3)$$

En esta expresión, m es la masa del electrón, M_A la masa del núcleo A y ∇_a^2 representa el operador Laplaciano, calculado con respecto a las coordenadas de la partícula a (i para electrones y A para núcleos).

Sustituyendo las ecuaciones (2) y (3) en la ecuación (1), se obtiene que el operador Hamiltoniano será:

$$\hat{H} = \sum_A \sum_{B < A} \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} - \sum_A \sum_i \frac{Z_A}{r_{Ai}} + \sum_i \sum_{j < i} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_i \frac{h^2}{8\pi^2 m} \nabla_i^2 - \sum_A \frac{h^2}{8\pi^2 M_A} \nabla_A^2 \quad (4)$$

La Ecuación de Schrödinger (ES),

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (5)$$

describe el estado de un sistema. En esta ecuación, la autofunción Ψ es la función de onda que contiene toda la información sobre el sistema y el autovalor E es su energía total. La solución del problema mecánico-cuántico consiste en la determinación de esta función y su correspondiente energía. De acuerdo al principio de incertidumbre ⁽²⁴⁾, la posición y el momento de las partículas ⁽²⁴⁾ no pueden ser determinados simultáneamente, por lo que los sistemas son definidos en forma probabilística a través de la función de onda Ψ . La solución formal para la ES viene dada por:

$$E = \frac{\int \psi^* \hat{H}_T \psi d\tau}{\int \psi^* \psi d\tau} \quad (6)$$

Nótese que, de acuerdo a esta ecuación, para conocer E es también necesario conocer la autofunción Ψ , es decir, es necesario resolver la ES. Ahora bien, las características de los distintos términos que conforman el Hamiltoniano, implican fuertes dificultades matemáticas para la resolución de la ES, lo que ha obligado a introducir diversas aproximaciones, manteniendo el sentido físico y químico de los términos en la ecuación. La primera de estas aproximaciones fue propuesta en 1927 por Born y Oppenheimer⁽²⁴⁾, y se basa en la diferencia de masa entre el núcleo y el electrón. Así, aún para el núcleo más liviano, el de *Hidrógeno*, su masa y por ende su Energía Cinética es al menos 2000 veces más pequeña que la del electrón, por lo que la Energía Cinética del núcleo es despreciable con respecto a la del electrón. Para ilustrar esta aproximación, el electrón podría considerarse análogo aun pequeño mosquito, muy liviano, que se mueve a una velocidad gigantesca alrededor de un pesado elefante, que sería el núcleo, el cual, durante el tiempo en que el mosquito ha hecho varios recorridos alrededor de él, apenas se desplaza una distancia despreciable. Por lo tanto, de acuerdo a esta aproximación, el

núcleo puede considerarse como prácticamente estático o fijo frente al electrón, lo que permite despreciar la contribución cinética del núcleo en el Hamiltoniano total. Adicionalmente, al considerarse los núcleos como fijos, también lo será la distancia entre ellos, por lo que la suma de la repulsión entre los núcleos será aproximadamente constante y la ecuación anterior quedará como:

$$E = \sum_A \sum_{B < A} \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} + \frac{\int \psi^* \hat{H}_{el} \psi d\tau}{\int \psi^* \psi d\tau} \quad (7)$$

El operador Hamiltoniano resultante es llamado Hamiltoniano electrónico:

$$\hat{H}_{el} = -\sum_A \sum_i \frac{Z_A}{r_{Ai}} + \sum_i \sum_{j < i} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_i \frac{h^2}{8\pi^2 m} \nabla_i^2 \quad (8)$$

y sólo depende paramétricamente de las coordenadas fijas de los núcleos. Como consecuencia de esto, la solución de $\hat{H}_{el}$ y Ψ_{el} describirá el estado del subsistema electrónico para una dada posición de los núcleos. El Hamiltoniano electrónico puede a su vez separarse en dos contribuciones, una denotada como $\hat{H}_1$, que incluye todos los términos de un electrón, los operadores de atracción electrón-núcleo y los operadores de energía cinética, y otra $\hat{H}_2$, la cual incluye todas las interacciones entre dos electrones:

$$\hat{H}_{el} = \hat{H}_1 + \hat{H}_2 \quad (9)$$

donde

$$\hat{H}_1 = -\sum_i \left(\sum_A \frac{Z_A}{r_{Ai}} + \frac{h^2}{8\pi^2 m} \nabla_i^2 \right) \quad (10)$$

y

$$\hat{H}_2 = \sum_i \sum_{j < i} \frac{1}{r_{ij}} \quad (11)$$

Tomando en cuenta lo anterior, la energía estará dada por la contribución de tres términos: las repulsiones núcleo-núcleo, la suma de la energía cinética de cada electrón en conjunto con su interacción con cada uno de los núcleos (E_I) y por último las repulsiones electrón-electrón.

$$E = \sum_A \sum_{<B} \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} + \frac{\int \left(\psi^* \hat{H}_1 \psi d\tau + \psi^* \hat{H}_2 \psi d\tau \right)}{\int \psi^* \psi d\tau} \quad (12)$$

Los últimos dos términos representan energía electrónica total del sistema y puede ser escrita como:

$$E_{el} = E_1 + E_2 \quad (13)$$

Cualquier método aproximado debe incluir el espín electrónico (el cual no ha sido considerado explícitamente), y tomar en cuenta que los electrones constituyen un conjunto de partículas indistinguibles⁽²⁴⁾. Esto equivale a incorporar el Principio de Exclusión de Pauli, el cual establece que la función de onda espín-orbital debe ser antisimétrica con respecto al intercambio de cualquier par de electrones. Una forma de incorporar dichas consideraciones, es establecer que la función de onda sea descrita como un determinante llamado de Slater⁽²⁴⁾, el cual cumple la condición de normalización, por lo que involucra una constante, que permite escribir, para un sistema de 2N electrones la función de onda electrónica como:

$$\psi_p^\gamma = \frac{1}{\sqrt{N!}} \left| \psi_p^\alpha(1) \psi_p^\beta(2) \cdots \psi_p^\alpha(n-1) \psi_p^\beta(n) \right\rangle \quad (14)$$

Donde ψ_p^γ representa la función de onda molecular espín orbital, $\psi_p(j)\gamma(j)$, (donde γ representa la función de espín α o β) para el electrón j , y ψ_p es la función que describe el orbital molecular asociado con ese electrón. Sustituyendo ψ_p^γ en la ecuación (12), se obtiene, que la contribución de un cuerpo viene dada por:

$$E_1 = 2 \sum_p \int \psi_p(i) \hat{H}_1 \psi_p(i) d\tau_i, \quad (15)$$

mientras que para el término de repulsión electrón-electrón se tiene que:

$$E_2 = 2 \sum_p \sum_q \left[\int \psi_p(i) \psi_q(j) \hat{H}_2 \psi_p(i) \psi_q(j) d\tau_i d\tau_j - \frac{1}{2} \int \psi_p(i) \psi_q(j) \hat{H}_2 \psi_p(j) \psi_q(i) d\tau_i d\tau_j \right] \quad (16)$$

De estos resultados es claro que para poder hallar estas energías es necesario conocer los orbitales moleculares ψ_p . Con este fin, estos son descritos como la Combinación Lineal de Orbitales Atómicos (ϕ_k) (LCAO por sus siglas en ingles), así se tiene que:

$$\psi_p(i) = \frac{1}{\sqrt{(N_p)}} \sum_k c_k^p \phi_k \quad (17)$$

Donde c_k^p es un parámetro variacional y N_p es la constante de normalización de ésta función, la cual depende de estos parámetros del solapamiento entre los orbitales atómicos, S_{kl} .

$$N_p = \sum_k \sum_l c_k^p c_l^p S_{kl} \quad (18)$$

con

$$S_{kl} = \int \phi_k(j) \phi_l(j) d\tau_j \quad (19)$$

Utilizando las relaciones anteriores se tiene:

$$E_1 = 2 \sum_k \sum_l \left(\sum_p \frac{c_k^p c_l^p}{N_p} \int \phi_k(i) \hat{H}_1 \phi_l(i) d\tau_i \right) \quad (20)$$

Definiendo la matriz de población, $P_{kl} = 2 \sum_p \frac{c_k^p c_l^p}{N_p}$, y a la integral $\int \phi_k(i) \hat{H}_1 \phi_l(i) d\tau_i = H_{kl}$, la energía

E_1 puede reescribirse como:

$$E_1 = \sum_k \sum_l P_{kl} H_{kl} \quad (21)$$

El término H_{kl} representa la energía cinética y de atracción nuclear de un electrón localizado en la región de solapamiento entre los orbitales ϕ_k y ϕ_l

Para la contribución de dos electrones, se obtienen integrales de la forma

$\int \phi_k(i) \phi_m(j) \hat{H}_2 \phi_l(i) \phi_n(j) d\tau_i d\tau_j$ y $\int \phi_k(i) \phi_n(i) \hat{H}_2 \phi_l(j) \phi_m(j) d\tau_i d\tau_j$, las que se denotarán como

$\langle kl|mn \rangle$ (integral coulombica) y $\langle kn|lm \rangle$ (integral de intercambio), respectivamente. Usando todos

los resultados anteriores, la expresión para la energía queda como:

$$E = \sum_A \sum_{<B} \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} + \sum_k \sum_l P_{kl} \left[H_{kl} + \frac{1}{2} \sum_m \sum_n P_{mn} \left(\langle kl|mn \rangle - \frac{1}{2} \langle kn|lm \rangle \right) \right] \quad (22)$$

Para completar la descripción general del sistema molecular, es necesario conocer los parámetros variacionales c_k^p , contenidos en la matriz de población, para esto se minimiza la energía en función de dichos parámetros:

$$\frac{dE}{dc_k^p} = 0 \quad (23)$$

Esto lleva a ecuaciones homogéneas no lineales del tipo ⁽²⁴⁾:

$$\frac{dE}{dc_k^p} = 0 = \frac{2}{N_p} \sum_l c_l^p \left(1 - S_{kl} \sum_m \sum_n \frac{c_m^p c_n^p}{N_p} \right) \left[H_{kl} + \sum_m \sum_n P_{mn} \left(\langle kl|mn \rangle - \frac{1}{2} \langle kn|lm \rangle \right) \right] \quad (24)$$

El término entre corchetes,

$$F_{kl} = H_{kl} + \sum_m \sum_n P_{mn} \left(\langle kl|mn \rangle - \frac{1}{2} \langle kn|lm \rangle \right), \quad (25)$$

es definido como el elemento matricial kl de la matriz de Fock, lo que permite definir la energía del orbital p como:

$$E_p = \sum_m \sum_n \frac{c_m^p c_n^p}{N_p} F_{mn}, \quad (26)$$

y reducir el conjunto de ecuaciones a:

$$\frac{dE}{dc_k^p} = \frac{2}{N_p} \sum_l c_l^p (F_{kl} - E^p S_{kl}) = 0 \quad (27)$$

donde habrá una ecuación para cada constante c_k^p

Este sistema de ecuaciones homogéneas sólo tendrá una solución diferente a la trivial (en la que estos parámetros variacionales sean distintos de cero), cuando su determinante secular sea igual a cero ⁽²⁴⁾:

$$|F_{kl} - E^p S_{kl}| = 0 \quad (28)$$

Resolviendo éste determinante secular, se calcula el conjunto de energías orbitales E^p y para cada una de estas energías se obtienen los coeficientes c_k^p , que definen cada uno de los p orbitales moleculares. Este método fue inicialmente introducido, en su forma más sencilla, por Hartree y luego extendido por Fock y Slater⁽²⁸⁾. Siendo conocido como el método de Hartree-Fock.

En este punto es importante recordar que los términos de la matriz de Fock dependen de los parámetros c_k^p , a través de la matriz de población, P_{mn} , por lo que el sistema es no lineal y su resolución requerirá de técnicas complejas. La técnica más empleada es el llamado *Método Autoconsistente*, en él se toma un conjunto de valores iniciales de $\{c_k^p\}$ (generalmente obtenido por algún método aproximado más sencillo que éste) y con ellos se obtienen los valores de P_{mn} que luego serán sustituidos en la expresión para la matriz de Fock, F_{kl} , lo que permite resolver el determinante y así hallar los valores de la energía orbital (E^p). Con estos se puede calcular un nuevo conjunto de coeficientes $\{c_k^p\}$ y la energía E del sistema. Una vez hecho esto, los nuevos coeficientes son empleados para generar una nueva matriz de población P_{mn} y con ella la nueva matriz de Fock, a partir de la que se puede calcular la energía para el sistema. Este procedimiento será continuado hasta idealmente conseguir que los valores de las dos últimas energías calculadas sean idénticas, es decir, se alcanza el *límite autoconsistente*. Es de esperarse que a medida de que aumente el número de orbitales involucrados (ϕ_k) se haga más exacta (aunque también más exigente) la resolución de sistemas como el planteado. Al conjunto $\{\phi_k\}$ de estos orbitales se les denomina conjunto base. Existe un conjunto que describe completamente el espacio de los orbitales y que dará los mejores posibles valores para la energía empleando éste método: *límite Hartree-Fock*.

En este método se mantiene la idea intuitiva de que a cada electrón le corresponde o se le asocia un orbital molecular. Esta aproximación, donde cada electrón es descrito por una función de onda u orbital, equivale a tomar el efecto de los otros electrones como un campo promedio, sin tomar en cuenta el detalle de las contribuciones Coulómbicas a pares conocido como *correlación electrónica*. Por esta razón, el valor de la energía calculado de esta manera no incluye la correlación electrónica. Esta aproximación de campo medio genera un error que en muchos casos no es despreciable, lo que constituye la principal limitación de este método. Así, aun en el límite Hartree-Fock, la energía no

puede ser obtenida exactamente, por este método existirá todavía una diferencia entre esta energía y la energía electrónica observada de una molécula:

$$E_{el} = E_{HF} + E_{corr} \quad (29)$$

Adicionalmente es de hacer notar que en la práctica pocas veces se emplea el límite de Hartree-Fock. Usualmente, es posible obtener una descripción aceptable del sistema químico utilizando bases relativamente pequeñas de funciones atómicas usadas, dentro de la aproximación LCAO. Bajo la aproximación más simple se usan los llamados conjuntos de bases mínimos, donde sólo se considera una función que represente al orbital de cada uno de los electrones de valencia del átomo, mientras los electrones internos son considerados en promedio y conforman un “núcleo efectivo”. En general los resultados obtenidos en este límite no son satisfactorios, por lo que es necesario añadir nuevas funciones que tomen en cuenta la polarización y la difusión de la densidad electrónica que sufren los orbitales en la formación de la molécula. Las funciones de la base se toman como funciones tipo Slater⁽²⁴⁾ (STO, por sus siglas en inglés) o por funciones tipo Gaussiano (GTO). Los orbitales atómicos hidrogenoides son del tipo de las funciones STO; no obstante, debido dificultades matemáticas en la resolución de las integrales involucradas dentro de este esquema, no es común el uso de estos orbitales hidrogenoides como funciones base, por lo que estos a su vez son representados por combinaciones lineales de varias funciones GTO, lo que facilita en gran medida la resolución de las integrales involucradas y permite obtener buenos resultados. Desde el punto de vista computacional, la mayor dificultad radica en resolver un gran número de integrales de dos electrones y múltiples centros que aparecen en los elementos de la matriz de Fock. En buena medida, esta dificultad se supera al emplear funciones GTO, aun tomando en cuenta el aumento en el número de integrales por resolver.

I.2.1. Métodos Semiempíricos.

Para el tipo de sistemas que se considerarán en este trabajo, las ecuaciones resultantes en la teoría de Hartree-Fock involucran la resolución de un gran número de integrales de dos electrones y hasta cuatro centros (del orden de M^4 , donde M es el número de funciones base), lo que es muy costoso desde el punto de vista computacional o numérico. Es por esto que se emplearán métodos aproximados, llamados semiempíricos, donde muchos de los valores para estas integrales son expresados en función

de parámetros, obtenidos a través de resultados experimentales. A continuación haremos una breve revisión de estos métodos. Todos estos métodos usan conjuntos bases de funciones de Slater y consideran un núcleo efectivo (Z^*) formado por el núcleo y los electrones internos, por lo que sólo consideran sistemas moleculares formados por los electrones de valencia.

I.2.1.1 La Aproximación Rigurosa del “Zero Diferencial Overlap” (ZDO).

Este es el primero y el que hace las aproximaciones más fuertes en los métodos semiempíricos. Comencemos recordando que el solapamiento diferencial entre dos orbitales ϕ_k y ϕ_l está definido como la probabilidad de encontrar a un electrón i en un elemento de volumen común a ϕ_k y a ϕ_l y viene dado por $\phi_k(i)\phi_l(i)$. En la aproximación ZDO, se asume que esto es igual a δ_{kl} (delta de kroenecker), es decir es idéntica a cero a menos que k sea igual a l . Como resultado, todas las integrales que contienen el producto $\phi_k(i)\phi_l(i)$ se anulan a menos que k sea igual a l .

Las consecuencias de la aplicación de la aproximación ZDO sobre los elementos de la matriz de Fock son resumidas a continuación:

- Los términos de un electrón, H_{kl} , representan las energías cinéticas de cada uno de los electrones de valencia y su interacción con el núcleo efectivo (Z^*) de cada uno de los átomos.

$$H_{kl} = -\sum_A Z_A^* \int \frac{\phi_k(i)\phi_l(i)}{r_{Ai}} d\tau_i - \frac{h^2}{8\pi^2 m} \int \phi_k(i) \nabla_i^2 \phi_l(i) d\tau_i \quad (30)$$

Los resultados de la aproximación para H_{kl} , son:

1. Cuando $k = l$: ningún término es cancelado. Agrupando los términos que representan la energía cinética de un electrón en el orbital k y la atracción por su núcleo A bajo el símbolo U_{kk}^A :

$$U_{kk}^A = -\sum_A Z_A^* \int \frac{\phi_k(i)\phi_l(i)}{r_{Ai}} d\tau_i - \frac{h^2}{8\pi^2 m} \int \phi_k(i) \nabla_i^2 \phi_l(i) d\tau_i \quad (31)$$

y llamando V_{kk}^B a la atracción entre el electrón i y los núcleos de los otros átomos B, entonces H_{kk} queda:

$$H_{kk} = U_{KK}^A - \sum_{B=A} V_{kk}^B \quad (32)$$

Donde,

$$V_{kk}^B = -Z_B \int \frac{\phi_k(i)\phi_k(i)}{r_{Bi}} d\tau_i \quad (33)$$

2. Cuando $k \neq l$, la aproximación cancela todas la interacciones electrón-núcleo. El único término que se anula es el de la energía cinética, el cual usualmente es tratado como un parámetro empírico y se hace proporcional al término de solapamiento, aproximación de Mulliken. En este caso H_{kl} será:

$$H_{kl} \approx \beta_{kl} S_{kl} \quad (34)$$

Es decir, H_{kl} es tratado como un parámetro ajustable y su valor es generalmente calculado a partir de datos experimentales. Al hacer esto, éste término incluirá implícitamente la correlación electrónica y la contribución de los términos de atracción despreciados por el uso de esta aproximación.

- La aplicación de la aproximación a los términos que involucran dos electrones, $T = \langle kl|mn \rangle - \frac{1}{2} \langle kn|lm \rangle$, hace que todas las integrales se hagan cero, salvo los casos mencionados a continuación:

1. Cuando $k = l$ y $m = n$:

$$T = \langle kk|mm \rangle - \frac{1}{2} \langle km|km \rangle = \langle kk|mm \rangle = \Gamma_{km} \quad (35)$$

2. Cuando $k = n$ y $l = m$:

$$T = \langle kl|lk \rangle - \frac{1}{2} \langle kk|mm \rangle = -\frac{1}{2} \langle kk|mm \rangle = -\frac{1}{2} \Gamma_{km} \quad (36)$$

3. Cuando $k = l = m = n$:

$$T = \langle kk|kk \rangle - \frac{1}{2} \langle kk|kk \rangle = \frac{1}{2} \langle kk|kk \rangle = \frac{1}{2} \Gamma_{kk} \quad (37)$$

Usando estos resultados, la matriz de Fock quedará:

$$F_{kk} = U_{kk}^A - \sum_{B \neq A} V_{kk}^B + \sum_m P_{mm} \Gamma_{km} - \frac{1}{2} P_{kk} \Gamma_{kk} \quad (38)$$

$$F_{kl} = H_{kl} - \frac{1}{2} P_{kl} \Gamma_{kl} \quad (39)$$

como $S_{kl} = \delta_{kl}$, se tiene que la energía del orbital molecular quedará:

$$E^p = \sum_k \sum_c c_k^p c_c^p F_{kl} \quad (40)$$

y la energía total del sistema será:

$$E = \sum_{A < B} \sum \frac{Z_A^* Z_B^*}{r_{AB}} + \sum_k \sum_l P_{kl} \frac{H_{kl} + F_{kl}}{2} \quad (41)$$

I.2.1.2 Métodos basados en la aproximación ZDO: Métodos que omiten el solapamiento orbital (NDO).

Numerosas modificaciones del método ZDO han sido propuestas en la literatura. Algunos aplican estrictamente las reglas de la aproximación ZDO, como por ejemplo CMDO (omisión completa del diferencial de solapamiento)⁽²⁵⁾; mientras otros sólo invocan dicha aproximación para algunas de las integrales, como por ejemplo NDDO (omisión del solapamiento diferencial diatómico). En cada método se definen conjuntos de parámetros cuyos valores son ajustados a través del cálculo de algunas propiedades específicas y de medidas experimentales y proveen resultados diferentes.

Los parámetros ajustables, o expresiones paramétricas, son las integrales no canceladas en la aproximación ZDO. Ellas son:

- Las integrales de un electrón U_{kk}^A, V_{kk}^B y la β_{kl} .
- Las integrales de dos electrones Γ_{kl} .
- Y los términos de núcleo-carga y la repulsión núcleo-núcleo.

En la aproximación NDDO (Omisión del Solapamiento Diatómico Diferencial)⁽²⁹⁾, el solapamiento diatómico diferencial entre orbitales perteneciente a diferentes centros se define de la misma forma que en la aproximación ZDO; pero en el caso que los orbitales estén en el mismo centro, no se considerará

ninguna aproximación, lo que implicará el cálculo de algunas de las integrales de uno y dos electrones presentes en la matriz de Fock.

Si los orbitales atómicos ϕ_k y ϕ_l están centrados en el átomo A, mientras los orbitales atómicos ϕ_m y ϕ_n están centrados en el átomo B, entonces tenemos:

- Integrales que involucran a un solo electrón:

Para estas integrales, definidas como H_{kl} o H_{km} , existen 3 posibilidades:

- a) Cuando $k = l$, ninguna integral se elimina, obteniéndose:

$$H_{kl} = U_{kk}^A + \sum_B V_{kk}^B \quad (42)$$

- b) Cuando $k \neq l$, están en el mismo centro (mismo átomo), de acuerdo a la ecuación (34), la energía cinética es proporcional a la integral $\int \phi_k \phi_l d\tau$, la cual es cero ya que estos orbitales son ortonormales entre sí, por lo tanto sólo contribuyen los términos correspondientes a la atracción del electrón i , ubicado en los orbitales k y l , en los otros núcleos B de la molécula, quedando H_{kl} como:

$$H_{kl} = \sum_B V_{kl}^B \quad (43)$$

- c) Cuando el término matricial se encuentra entre los orbitales ϕ_k y ϕ_l , la energía correspondiente a la atracción del electrón i por su núcleo A se cancela, y contribuye solamente el término de su energía cinética, el cual se aproxima a un parámetro ajustable β_{kn} .

- Para las integrales de las interacciones que involucran a dos electrones, existen, de manera análoga al caso anterior, tres posibilidades. Recordando que el término matricial Γ_{kl} viene dado por:

$$\Gamma_{kl} = \sum_m \sum_n P_{mn} \left(\langle kl | mn \rangle - \frac{1}{2} \langle kn | lm \rangle \right) \quad (44)$$

Se tiene que:

- a) Cuando $k = l$, solamente serán diferentes de cero aquellos términos donde los orbitales se encuentren centrados en el núcleo A y los términos donde interactúan los orbitales que contienen a los electrones i y j con los otros núcleos B, obteniendo:

$$\Gamma_{kk} = \sum P_{ll} \left(\langle kk|ll \rangle - \frac{1}{2} \langle kl|kl \rangle \right) + \sum_B \sum_{m,n} \langle kk|mm \rangle \quad (45)$$

- b) Cuando $k \neq l$, sólo serán diferentes de cero las integrales de Coulomb y de intercambio entre ambos orbitales: $\langle kk|ll \rangle$ y $\langle kl|kl \rangle$, y los términos donde interactúan los orbitales ϕ_k y ϕ_l de A, con los orbitales ϕ_m y ϕ_n de B, que contienen al electrón j , por lo que se obtiene:

$$\Gamma_{kl} = \frac{1}{2} P_{kl} \left(3 \langle kl|kl \rangle - \langle kk|ll \rangle \right) + \sum_B \sum_{m,n} \langle kk|mm \rangle \quad (46)$$

- c) Para los orbitales en diferentes centros, solamente son distintos de cero los términos en los cuales el electrón i se haya en los orbitales de A y j en los orbitales de B:

$$\Gamma_{km} = -\frac{1}{2} \sum_l \sum_n P_{ln} \langle kl|mn \rangle \quad (47)$$

Quedando los elementos de la matriz de Fock como:

- Cuando $k = l$,

$$F_{kk} = U_{kk}^A + \sum_B V_{kk}^B + \sum_l P_{ll} \left(\langle kk|ll \rangle - \frac{1}{2} \langle kl|kl \rangle \right) + \sum_B \sum_{m,n} P_{mn} \langle kk|mn \rangle \quad (48)$$

- Cuando $k \neq l$ y están en el mismo centro,

$$F_{kl} = \sum_B V_{kk}^B + \frac{1}{2} P_{kl} \left(3 \langle kl|kl \rangle - \langle kk|ll \rangle \right) + \sum_B \sum_{m,n} \langle kk|mm \rangle \quad (49)$$

- Cuando $k \neq l$ y están en diferentes centros,

$$F_{km} = \beta_{km} - \frac{1}{2} \sum_l \sum_n P_{ln} \langle kl|mn \rangle \quad (50)$$

El valor de la energía total del sistema vendrá dado por:

$$E_{total}^{mol} = \sum_{A < B} \sum E_{AB}^{nucleo} + E_{el} \quad (51)$$

Se puede probar⁽²⁸⁾ que la entalpía de formación de la molécula se define como:

$$\Delta H_f^{mol} = E_{total}^{mol} - \sum_A E_{el}^A + \sum_A \Delta H_f^A \quad (52)$$

En el método MNDO, se introduce un término de repulsión entre los diferentes pares de núcleos A y B, $E_{AB}^{núcleo}$. Los diversos términos de la matriz de Fock, y de $E_{AB}^{núcleo}$ son determinados mediante datos experimentales, o por expresiones semiempíricas que contengan parámetros ajustables a los datos experimentales. Los términos de un centro, U_{kk} y las integrales $\langle kk|ll \rangle$ y $\langle kl|kl \rangle$, son calculados mediante valores espectroscópicos⁽²⁵⁾. Se obtiene que los valores semiempíricos de las integrales $\langle kk|ll \rangle$ y $\langle kl|kl \rangle$ son menores que sus similares hallados analíticamente. Esta discrepancia se debe a la ausencia de la correlación coulombica en estos cálculos, efecto que está implícitamente incluido al usar los datos experimentales. La integral de repulsión de dos centros, $\langle kl|mn \rangle$ representa la energía de interacción entre la distribución de carga $\phi_k \phi_l$ en el átomo A y $\phi_m \phi_n$ del átomo B. En este método, esta energía se representa como la suma de todas las interacciones posibles entre los momentos multipolares M_{lm} correspondientes a las dos distribuciones de carga:

$$\langle kl|mn \rangle = \sum_{l_1} \sum_{l_2} \sum_m [M_{l_1 m}^A, M_{l_2 m}^B] \quad (53)$$

Los índices l y m especifican el orden y la orientación de los multipolos. Cada uno de ellos está representado por una combinación de 2^l cargas puntuales de magnitud $e/2^l$ separadas por una distancia D_l , por lo que las interacciones multipolares se pueden escribir de la siguiente forma:

$$[M_{l_1 m}^A, M_{l_2 m}^B] = \frac{e^2}{2^{l_1+l_2}} \sum_i^{2^{l_1}} \sum_j^{2^{l_2}} f_1(r_{ij}) \quad (54)$$

Donde r_{ij} es la distancia entre las cargas puntuales i y j .

Para una base mínima de electrones de valencia sp , sólo se necesita considerar cuatro configuraciones multipolares: la que representa al monopolo de las distribuciones de cargas ss y $p_\alpha p_\alpha$ ($[q]$), la que representa al dipolo de la distribución sp_α ($[Q_{\alpha\alpha}]$) y al cuádruplo cuadrado que se obtiene de la distribución $p_\alpha p_\beta$ ($[Q_{\alpha\beta}]$). La función $f_1(r_{ij})$, se evalúa mediante fórmulas propuestas por Dejar-Sabelli.Klopman (DSK) o por Mataga-Nishimoto (MN)⁽²⁹⁾

En este método, la atracción electrón-núcleo, V_{kl}^B y la repulsión núcleo-núcleo se definen como:

$$V_{kl}^B = -Z_B \langle k^A l^A, s^B s^B \rangle + f_2(r_{AB}) \quad (55)$$

$$E_{AB}^{nucleo} = Z_A Z_B \langle s^A s^A, s^B s^B \rangle + f_3(r_{AB}) \quad (56)$$

Las funciones f_3 son de la forma $e^{-\alpha r_{AB}}$, que incluyen un parámetro ajustable α de cuyo valor depende la repulsión final entre los átomos neutros a diferentes distancias atómicas, quedando la expresión final para la repulsión núcleo-núcleo como ⁽²⁵⁾:

$$E_{AB}^{nucleo} = Z_A Z_B \langle s^A s^A, s^B s^B \rangle \left[1 + e^{-\alpha_A r_{AB}} + e^{-\alpha_B r_{AB}} \right] \quad (57)$$

En la expresión anterior, los términos Z^A y Z^B representan las cargas efectivas de los núcleos A y B, y s^A y s^B representan los orbitales s de los átomos cerrados. Además el término β_{kl} se define como proporcional a la integral de superposición, que es evaluada analíticamente (Aproximación de Mülliken):

$$\beta_{kl} = S_{kl} f_4(r_{AB}) \quad (58)$$

Discutir la forma matemática de las funciones f_α donde ($\alpha = 1, 2, 4$) requeriría una sección aparte y no contribuiría a los objetivos de este trabajo, así que solo mencionaremos que dependen de una serie de parámetros y su forma funcional varía con la versión del método que se utilice.

Es importante enfatizar que en estos métodos, la inclusión de parámetros compensa las deficiencias intrínsecas que resultan de despreciar la correlación electrónica, consecuencia de emplear como punto de partida las ecuaciones de Hartree-Fock, y de utilizar como funciones de onda determinantes simples de Slater.

I.2.1.3 Métodos AM1, PM6 y la corrección DH2.

• I.2.1.3.1 AM1.

Los métodos semiempíricos basados en MNDO sobreestiman las fuerzas de *repulsión interatómica* y no fueron capaces de describir la interacción del tipo EH. El método AM1 busca corregir esto, para eso incluye un nuevo término para la interacción núcleo-núcleo y para la obtención de los parámetros.

Así, en este método, la función que representa la repulsión núcleo-núcleo debe ser de forma tal que sea capaz de tomar en cuenta de manera adecuada la repulsión de los átomos cuando se encuentran a distancias cercanas ($r_{AB} \rightarrow 0$), al igual que las interacciones cuando se encuentran a distancias grandes ($r_{AB} \rightarrow \infty$)⁽²⁹⁾. Al emplear a función (57) se ha encontrado que existe una tendencia a sobreestimar la repulsión entre los átomos cuando éstos se encuentran a grandes distancias. Para corregir esto, en el método AM1 se modifica la función de repulsión nuclear, f_3 , incluyendo términos Gaussianos para disminuir la excesiva repulsión interatómica presente. Así, la nueva función de repulsión nuclear (FRN) se representa de la forma:

$$E_{AB}^{nucleo} = Z_A Z_B < s^A s^A, s^B s^B > [1 + F(A) + F(B)] \quad (59)$$

Donde,

$$F(A) = e^{-\alpha_A r_{AB}} + \sum_i K_{A_i} e^{[L_{\alpha_i} (r_{A_i} - M_{\alpha_i})^2]} \quad (60)$$

$$F(B) = e^{-\alpha_B r_{AB}} + \sum_i K_{B_i} e^{[L_{\alpha_i} (r_{B_i} - M_{\alpha_i})^2]} \quad (61)$$

Los valores de los parámetros L_{A_i} determinan la anchura de las Gaussianas incluidas y es considerado como un valor fijo, mientras que los parámetros M_{α_i} y K_{α_i} son optimizados y dependen de los orbitales individuales. En el método AM1, los parámetros involucrados, son obtenidos luego de realizar una minimización global en el espacio de los mismos, por lo que estos no dependen de las moléculas particulares empleadas, sólo de los orbitales involucrados, constituyendo una importante mejora sobre el método MNDO. AM1 fue capaz de describir la interacción y mejoró las geometrías predichas; sin embargo, a menudo también predecía excesos de enlaces de hidrógenos bifurcados⁽²⁶⁾.

• 1.2.1.3.2 PM6.

El método PM3 (*Parametrized Method 3*) realiza una parametrización global para compuestos y complejos orgánicos, inorgánicos y bioquímicos, formados por 12 elementos. Para esto se utilizan parametrizaciones obtenidas empleando datos espectrales, moleculares y termodinámicos.

Adicionalmente, emplea rutinas de optimización automatizadas, las cuales utilizan un banco de información molecular y puede derivar parámetros para varios elementos al mismo tiempo. A pesar de esto, el método falla al reproducir los complejos unidos no covalentemente, a través de EH o fuerzas de dispersión, como es el caso de los pares de ácidos nucleicos. Este problema también fue encontrado para métodos de mecánica molecular, donde sus parámetros son ajustados empleando valores obtenidos a partir de la teoría del funcional de la densidad ⁽²⁷⁾.

Debido a lo mencionado anteriormente surge un nuevo método semiempírico PM6 (método parametrizado 6), basado en NDDO, mejorado con: a) la adopción de una función que incluye en forma más realista la interacción núcleo efectivo- núcleo efectivo ⁽³²⁾, b) la aproximación de Thiel en la descripción de los orbitales d ⁽²⁸⁾ y c) la parametrización global usando 80 elementos ⁽³¹⁾.

• I.2.1.3.3 Corrección DH2.

A pesar de todas las ventajas del método PM6, éste aún carece de la capacidad de describir con precisión las interacciones no covalentes específicamente las interacciones de dispersión y los EH. A pesar que el método PM6 produce mejoras en las geometrías de todos los tipos de complejos, la energía de interacción para los complejos de unidos mediante fuerzas de dispersión y los unidos mediante EH se subestiman sustancialmente. Debido a esto, en 2009 ⁽²⁷⁾ se reporta una extensión del método PM6 que toma en cuenta 2 correcciones: la primera incluye un término de corrección empírico para la energía de dispersión, mejorando la descripción de complejos que interactúan mediante fuerzas de dispersión y la segunda incluye un término adicional que mejora la descripción geométrica de los complejos unidos mediante EH, este método se denominó PM6-DH.

El término de corrección empírico para la dispersión posee una forma de un potencial a pares (Ec. 62),

$$\sum E_{dis} = - \sum f_{damp} (r_{ij} R_{ij}^0) C_{6ij} r_{ij}^{-6} \quad (62)$$

el término de interacción r_{ij}^{-6} esta amortiguado por la función f_{damp} . A distancias cortas esta función evita que el término de corrección interfiera con el potencial mecano cuántico, que describe correctamente la repulsión de corto alcance. Los parámetros atómicos, es decir, radios de van der

Waals (R_{ij}^0) y los coeficientes C_6 , son independientes del método mecánico-cuántico que se emplee, por lo que este tipo de corrección es altamente transferible. Los dos parámetros aparecen en la función f_{damp} , el factor de escala para los radios s_r y el exponente (R_{ij}^0) que afecta a la pendiente de la amortiguación, fueron optimizados para reproducir energías de interacción de complejos de referencia unidos mediante fuerzas de dispersión, de ahí la extensión D en el nombre del método: PM6-D.

La corrección para la descripción de las interacciones EH se implementó dentro del método semiempírico sin que esto exigiese modificaciones adicionales al método en sí mismos. Tomando en cuenta que el producto de las cargas atómicas parciales del hidrógeno y del aceptor se relaciona bastante bien con la fuerza de la interacción y que los EH poseen un amplio espectro de fuerzas, se incorpora en la corrección el cálculo obtienen estas cargas a partir del método PM6. Además, como en algunos casos, especialmente en los EH del tipo $X\cdots H-O$, a distancias cortas la interacción es de carácter repulsivo, la corrección puede tomar un signo positivo. La direccionalidad de los EH y su dependencia como r^{-2} también se incorporó:

$$E_{HB} = c \left[\left(\frac{q(H)q(A)}{r^2} \right) \cos(\theta) + C_{rep} B \right] \quad (63)$$

Aquí, r es la distancia $H\cdots A$, θ denota el ángulo $X-H\cdots A$, $q(H)$ y $q(A)$ son las cargas atómicas parciales en el átomo de hidrógeno y el aceptor, respectivamente y c , C_{rep} y B son parámetros que se ajustan para obtener mejores resultados para un conjunto de prueba. Para moléculas con varios átomos electronegativos se añadió una regla adicional: Los pares con $\theta < 90^\circ$ no son tomados en cuenta, ya que estos pares no considerados como EH. La Ec. 63 corresponde a la corrección de primera generación para EH.

Posteriormente (2010)⁽³⁰⁾, se publica una mejora en la corrección que toma en cuenta la geometría de grupos que no están más directamente involucrados en la interacción EH. Para esto, como se representa en La figura 11, se incluye la distancia $A\cdots H$ (r), los ángulos $A\cdots H-D$ y $R_2-A\cdots H$ (Θ y Φ respectivamente) y finalmente el ángulo de torsión $R_1R_2A\cdots H$ (Ψ). Tomando en cuenta estas consideraciones la corrección de segunda generación quedó de la siguiente forma:

$$E_{HB} = \left[a \frac{q(H)q(Y)}{r^b} c + d' \right] \cos(\theta) \cos(\phi) \cos(\psi) \quad (64)$$

donde los ángulos θ , ϕ y ψ corresponden a desviaciones respecto a ángulos óptimos idealizados. Por ejemplo, el valor óptimo para Φ es de $109,48^\circ$ para grupos sp^3 y 120° para grupos sp^2 .

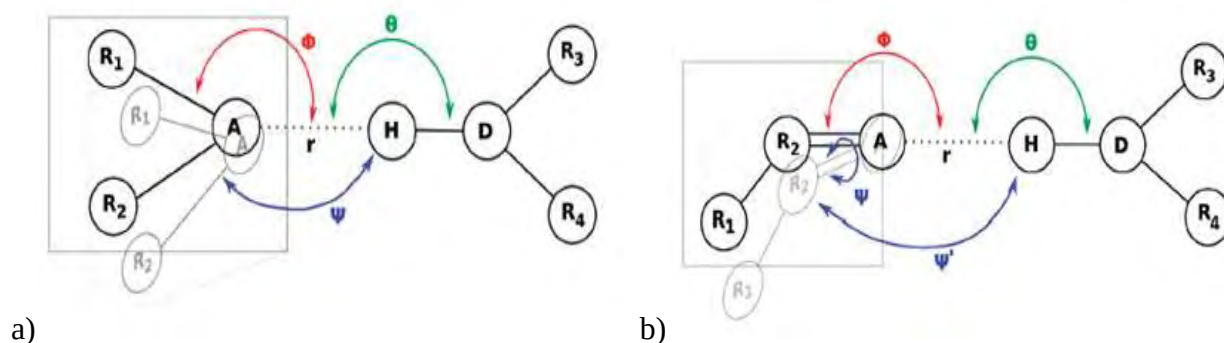


Figura I.11. Definición de las seis coordenadas que describen el EH.

La figura 11 muestra las coordenadas r , θ , ϕ y ψ para dos casos diferentes, en a) se muestra un átomo aceptor sp^2 y en b) se muestra un átomo aceptor sp^3 . Para el movimiento fuera del plano representado por Ψ' este puede ser descrito por la combinación de las coordenadas internas Φ y Ψ , que producen resultados que son comparables a los obtenidos a nivel DFT-D⁽³¹⁾. La combinación de esta corrección de segunda generación con la corrección por dispersión da lugar a la corrección PM6-DH1⁽³²⁾.

Luego cambian la estructura de la corrección:

$$E_{EH} = \frac{C_{AB}}{r_{AB}^2} f_{geom} \cdot f_{damp} \quad (65)$$

la nueva energía depende de:

$$C_{AB} = \frac{C_A - C_B}{2} \quad (66)$$

C_{AB} es el único parámetro ajustable, f_{geom} y f_{damp} se calculan.

La función que ajusta la geometría que a su vez depende de otra función:

$$f_{geom} = (\cos \theta_A)^2 (\cos \Phi_A)^2 (\cos \psi_A)^2 (\cos \Phi_B)^2 (\cos \psi_B)^2 \cdot f_{bond} \quad (67)$$

$$f_{bond} = 1 - \frac{1}{1 + e^{[-60(r_{XH}/1.2-1)]}} \quad (68)$$

Y la función la cual se asegura que las estructuras supramoleculares tienen los límites correctos cuando las moléculas se encuentran a distancias muy cercanas o muy grandes:

$$f_{damp} = \left(\frac{1}{1 + e^{[-100(r_{XH}/2.4-1)]}} \right) \left(1 - \frac{1}{1 + e^{[-10(r_{AB}/7-1)]}} \right) \quad (69)$$

Esta nueva corrección da lugar al método semiempírico PM6-DH2.

I.3. Hipótesis.

Los enlaces de hidrógeno juegan un papel importante en la estabilización de sistemas multicomponentes donde participan aminoácidos, por lo que las características geométricas y energéticas de los complejos supramoleculares formados por las moléculas que los componen, son determinadas por estos tipos de interacciones.

I.4. Objetivos.

I.4.1 General.

Se busca contribuir al entendimiento del papel de las interacciones intermoleculares no-covalentes, particularmente las del tipo enlace de hidrógeno, en la estabilización de un sistema multicomponentes donde participan la 4-Dimetilaminopiridina y el Ácido Oxámico.

I.4.2 Específicos.

- Se estudiarán las propiedades energéticas y geométricas del ácido oxámico y de la 4-dimetilaminopiridina.
- Se investigarán las propiedades energéticas y geométricas de sistemas supramoleculares formados por moléculas de 4-dimetilaminopiridina y por moléculas de ácido oxámico.
- Se investigarán las propiedades energéticas y geométricas de sistemas supramoleculares mixtos, comparando las propiedades de los sistemas puros con las del mixto (4-dimetilaminopiridina - ácido oxámico), analizando los factores que inducen la estabilización.
- Se examinarán las propiedades energéticas y geométricas de sistemas supramoleculares formados por moléculas de 4-dimetilaminopiridina y ácido oxámico, presentes en la misma proporción que en la estructura cristalina determinada para el co-cristal 4-dimetilaminopiridina:ácido oxámico.
- Se comparará el arreglo geométrico encontrado teóricamente con el hallado experimentalmente, analizando similitudes y diferencias.

I.5. Metodología.

Debido a la dimensión del sistema a estudiar (miles de electrones y decenas o centenas de núcleos) que exigen altísimas capacidades computacionales, se escogió los métodos semiempíricos AM1, PM6 y PM6-DH2 para realizar estos cálculos. Se ha reportado que, para sistemas moleculares similares a los considerados en este trabajo estos métodos proporcionan resultados precisos ^(2, 3, 4 y 5).

I.5.1 Descripción del Procedimiento para el Cálculo.

El proceso del cálculo incluye principalmente tres etapas:

1. *Construcción de la geometría inicial del sistema bajo estudio.* Esta se realiza a través de la llamada matriz Z en la que se definen las coordenadas relativas en el espacio de los átomos que constituyen

la(s) molécula(s). Esto se realiza empleando el programa MOLDEN⁽³⁴⁾, una interfaz para la visualización y obtención de información geométrica a partir de los archivos de salida del programa MOPAC⁽³²⁾. Una vez que se construye la geometría inicial, se guarda como una entrada para el programa MOPAC.

2. Especificación en el programa MOPAC de las condiciones del cálculo.

3. Ejecución en MOPAC de los cálculos.

Una vez finalizado los cálculos, se obtienen dos archivos de salida, uno *.arc* que contiene los datos geométricos (matriz Z) para el sistema optimizado, y otro *.out* que contiene los resultados para las propiedades del sistema: energía final de formación en *Kcal/mol*, energía total en *eV*, energía electrónica en *eV*, repulsión entre las capas internas de los átomos en *eV*, potencial de ionización, números de niveles ocupados, peso molecular del sistema en *g/mol*, tiempo de cálculo en *segundos*, datos geométricos: distancias de enlace entre todos los átomos covalentemente unidos, distancias no covalentes interatómicas entre todos los átomos del sistema, ángulos de enlace, ángulos diedros, autovalores de las soluciones obtenidas, cargas netas de los átomos, contribución de los dipolos, densidad electrónica de cada átomo, poblaciones electrónicas sobre cada orbital atómico.

Todos los cálculos se llevaron a cabo en una estación de trabajo, que posee un procesador Intel Xeon® de 3,2 GHz, y 16 GB de RAM. Para los sistemas de mayor tamaño (con 160 átomos) cada optimización tuvo una duración promedio de aproximadamente 52 horas.

I.6. Referencias.

- 1) Beer, P. Gale, P. & Smith, D. (1999). *Supramolecular Chemistry*. Oxford: Science Publications.
- 2) Miró, Aira (2003). "Estudio de algunas interacciones intra e intermoleculares del ácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico". (Tesis de pregrado). Departamento de Química. Universidad de Los Andes.
- 3) García, María (2007). "Estudio de algunas interacciones intra e intermoleculares del ácido 1-aminociclohexano-1-carboxílico". (Tesis de pregrado). Departamento de Química. Universidad de Los Andes.
- 4) Lunar, Angel (2008). "Caracterización energética y estructural del sistema 1-aminociclopentil-1-carboxílico interactuando con ácido oxálico y agua". (Tesis de pregrado). Departamento de Química. Universidad de Los Andes.
- 5) Rojas, Alejandro (2010). "Estudio geométrico y energético de la interacción del ácido 4-piperidinico (isonipeotico) y el ácido 1,1-ciclobutanodioico". (Tesis de pregrado). Departamento de Química. Universidad de Los Andes.
- 6) Arunan¹, E., Desiraju², G. R., & Klein³, R. A. (8 de Julio de 2011). *IUPAC, Publication date*. Recuperado el 4 de Septiembre de 2014, de IUPAC, Publication date: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:NxqckmVBGwUJ:www.researchgate.net/publication/44002271_Definition_of_the_Hydrogen_Bond/links/0c00e5d639c3c6bf979bc2b0+&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=es
- 7) Gronet, S. "Theoretical studies of proton transfers 1. The potential energy surface of the identity reactions of the first and second row non metal hydrides with their conjugate bases" (1993), *J. Am. Chem. Soc.* 115, 10258-10266.
- 8) Del Bene, J. E, Firsch, M. & Pople, J. A. "Molecular orbital study of the complex $(AH_n)_2H^+$ formed from NH_3 , OH_2 , FH , PH_3 , SH_2 , and ClH " (1985), *J. Phys. Chem.* 89, 3669-3674.
- 9) Del Bene, & J. E Firsch. "Ab-initio molecular orbital study of the structures and energies of neutral and charged complexes with H_2O and hydrides AH_n ($A=N, O, F, P, S$ and Cl)" (1988), *J. Phys. Chem.* 92, 2874-2880.
- 10) Neuheuser, T., Hess, B. A., Reutel, C., & Weber, E. "Ab-initio calculations of supramolecular recognition modes. Cyclic versus non cyclic hydrogen bonding in the formic acid/formanide system" (1994), *J. Phys. Chem.* 98, 6459-6467.
- 11) Hinchliffe, A. "Ab-initio study of the hydrogen bonded complexes $H_2X \cdots HY$ ($X=O, S, Se$; $Y=F, Cl, Br$)" (1984), *J. Mol. Struct. (TheoChem)* 106, 361-366.

- 12) Feyereisen, M. M., Churchill, M. J., Dixon, D. A. "Hydrogen bond energy of the water dimer" (1996) *J. Phys. Chem.* 100, 2993-2997.
- 13) Turi, L. & Danneberg, J. J., "Molecular orbital studies of C—H···O H-bonded complexes" (1993) *J. Phys. Chem.* 97, 7899-7909.
- 14) Malone, J. F., Murray, C. M., Charlton, M. H., Docherty, R. & Lavery, A. "X—H··· A. "X—H···X—H···ray, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* 93, 3429-3436.
- 15) Howard, J. A., Hoy, V. J., O'Hagan D & Smith, G. T. "How good is fluorine as an hydrogen bond acceptor?" (1996) *Tetrahedron* 52, 12613-12622.
- 16) Philp, D. & Robinson, D. M. A. "A computational investigation of cooperativity in weakly hydrogen bond assemblies" (1998) *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 2, 1643-1649.
- 17) Woodbridge, E. L., Tso, T.-L., McGrath, M. P. Hehre, W. J. & Lee, E. K. "Infrared spectra of matrix-isolated monomeric and dimeric hydrogen sulfide in solid O₂" (1986) *J. Phys. Chem.* 85, 6991-6994.
- 18) Novoa, J. J. & Mota, F. "Subsistent effects in intermolecular C(sp³)—H···O(sp³) contacts: how strong can a C(sp³)—H···O(sp³) hydrogen bond be?", (1997) *Chem. Phys. Lett.* 266, 23-30.
- 19) Rovira, C. & Novoa, J. J. "Strength and directionality of the C(sp³)—H···S(sp³) interaction. An Ab-initio study using the H₂S···CH₄." (1998) *Chem. Phys. Lett.* 279, 140-150.
- 20) Seijas, Luis (2008). "Efectos Cooperativos en enlaces de hidrógeno". (Seminario II, Tesis Doctoral). Departamento de Química. Universidad de Los Andes.
- 21) W-Y.Wen, & H.S.Frank. (1957). Ion-solvent interaction. Structural aspects of ion-solvent interaction in aqueous solutions: a suggested picture of water structure. *Discuss. Faraday Soc.*, 133-140.
- 22) E.R.Tiekink, & Vittal, J. (13 de Octubre de 2006). *frontiers in crystal engineering*. John Wiley & Sons.
- 23) Ramírez, Robert. "Síntesis y Caracterización Estructural del Cristal Multicomponente: Ácido Oxámico:4-Dimetilaminopiridina". (Trabajo Especial de Grado). Departamento de Química. Universidad de Los Andes
- 24) G. Klopman and R.C. Evans, *Semiempirical Methods of Electronic Structure Calculation*, Chapter 2, Vol A, G. A. Segal (Plenum): New York (1977).
- 25) Pople, J. J. *Chem. Phys.* 43 (1965) 5192.
- 26) Dewar, Michael J. S.; Zoebisch, Eve G.; Healy, Eamonn F.; Stewart, James J. P. (1985). "Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: A new general purpose quantum mechanical molecular model". *Journal of the American Chemical Society* 107 (13): 3902. doi:10.1021/ja00299a024
- 27) Jan Rézac, J. F. (2009). Semiempirical Quantum Chemical PM6 Method Augmented by Dispersion and H-Bonding Correction Terms Reliably Describes Various Types of Noncovalent Complexes. *Journal of Chemical Theory and Computation* , 1749-1760.
- 28) Martin, K. Michal, P. Jan, R. & Hobza, P. (2010). A Transferable H-Bonding Correction for Semiempirical Quantum-Chemical Methods. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 344-352.

- 29) Stewart, J. J. (2007). Optimization of parameters for semiempirical methods V :Modification of NDDO approximations and application to 70 elements. *Journal of Computational Chemistry*, 1117-1213.
- 30) G.Schaftenaar and J.H. Noordik, "Molden: a pre- and post-processing program for molecular and electronic structures", *J. Comput.-Aided Mol. Design*, 14, 123 (2000).
- 31) PETR JUREC KA, J. C. (2009). Density Functional Theory Augmented with an Empirical Dispersion Term. Interaction Energies and Geometries of 80 Noncovalent Complexes Compared with Ab Initio Quantum Mechanics Calculations. *Journal of Computational Chemistry*, 555–569.
- 32) MOPAC2012, James JP Stewart, Stewart Química Computacional, Colorado Springs, CO, EE.UU. HYPERLINK "<http://openmopac.net/>"HTTP://OpenMOPAC.net (2012).
- 33) G.Schaftenaar y JH Noordik "Molden: un programa de pre y post-procesamiento para las estructuras moleculares y electrónicos", *J. Comput Asistido Mol. Diseño*, 14(2000)123-134.
- 34) Wade, L. G. "Química Orgánica". Editorial Pearson educación. Segunda edición. México (1993).
- 35) T. Mckee, J. Mckee. "Bioquímica: La base molecular de la vida", Editorial McGraw-Hill, Tercera edición. España, (2003).
- 36) Desiraju, G. R. "The crystal as a supramolecular entity". Jonh Wiley & Sons. Gran Bretaña (1996).
- 37) Wade, L. G. "Química Orgánica". Editorial Pearson educación. Segunda edición. México (1993).

www.bdigital.ula.ve

**Capítulo II. *Análisis de los conglomerados
de 4-dimetilaminopiridina y ácido
oxámico.***

II.1. Metodología de cálculo para la energía del sistema.

En este trabajo, la energía de estabilización por molécula del conglomerado, ΔE_n con respecto a la del sistema formado por moléculas aisladas, se obtuvo empleando la ecuación (1):

$$\Delta E_n = \frac{E_n - nE_1}{n} \quad (1)$$

Donde E_n es la energía total del conglomerado formado por n moléculas y E_1 es la energía calculada para una molécula aislada de 4-dimetilaminopiridina o ácido oxámico. La energía ΔE_n permite estudiar los efectos cooperativos en conglomerados. Esta cantidad toma en cuenta todas las interacciones intermoleculares no covalentes, presentes en el sistema considerado: electrostáticas, enlaces de hidrógeno (EH), de dispersión, o de van der Waals, etc. Las interacciones electrostáticas varían linealmente con el número de moléculas, por lo que si este fuese la principal contribución, el valor de ΔE_n sería constante. No obstante, se ha encontrado que este no es el caso, encontrándose que los EH son las interacciones más importantes, en buena medida responsables por la mayor estabilización de los sistemas del tipo de los aquí estudiados. Adicionalmente, se ha encontrado que la energía de estabilización varía linealmente con el inverso del número de moléculas,

$$\Delta E_n = \frac{b}{n} + \Delta E_\infty \quad (2)$$

Así, la gráfica de ΔE_n en función del inverso del número de moléculas, $1/n$ representa una recta cuyo intercepto es ΔE_∞ . Este valor que corresponde a la energía de estabilización para $1/n=0$, esto es para el límite $n \rightarrow \infty$, permite estimar el límite asintótico para la energía de estabilización involucrada en la formación de sistemas extendidos, tales como las estructuras cristalinas^(2,3). Esto es, a partir de la ecuación 2 se puede obtener una aproximación, ΔE_∞ , de la energía de estabilización máxima del conglomerado.

II.2. Estudio geométrico y energético de la 4-dimetilaminopiridina

II.2.1. Descripción de la estructura cristalina reportada para la 4-dimetilaminopiridina.

Buscando conocer el tipo de interacciones presentes en los sistemas formados por cada uno de los componentes del co-cristal aquí estudiado, se realizó una búsqueda en la base de datos CSD (versión 5.35, Marzo, 2015). Se encontró que para la 4-dimetilaminopiridina, en 1984 U. Ohms y H. Guth reportaron una estructura cristalina ⁽¹⁾, donde la 4-dimetilaminopiridina cristaliza en una celda monoclinica en el grupo espacial $P2_1/n$. En dicha estructura cristalina no se evidencia formación de enlaces de hidrógeno convencionales; sin embargo, se observan dos interacciones no-convencionales del tipo $C-H\cdots N$, entre el nitrógeno del anillo piridínico y los hidrógenos de los metilos del sustituyente, mientras el resto de la estructura se estabiliza debido a fuerzas de dispersión entre los anillos aromáticos.

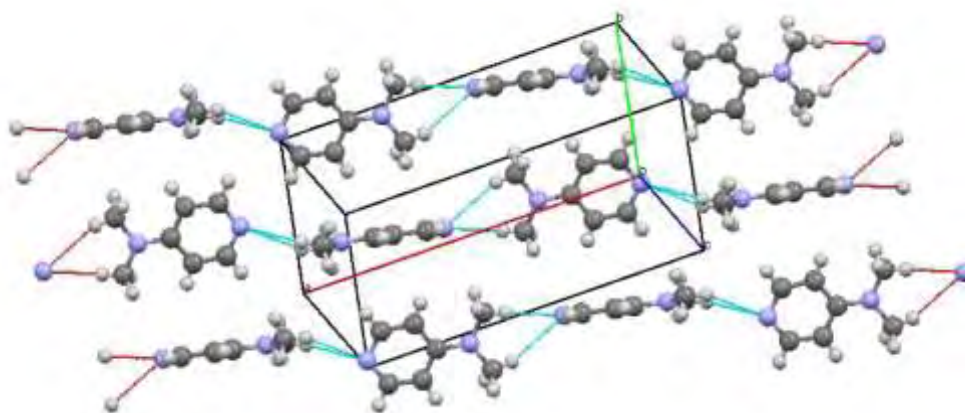


Figura II.12. Estructura cristalina de la 4-dimetilaminopiridina.

II.2.2. Estudio preliminar de la 4-dimetilaminopiridina aislada.

Para caracterizar estas interacciones y el papel que juega la molécula de 4-dimetilaminopiridina en la formación del co-cristal, se optimizó su geometría y se calculó su energías asociada empleando tres métodos semiempíricos: AM1, PM6 y PM6-DH2. Los resultados para la energía total y para la geometría optimizada, obtenidas a partir de cada uno de estos métodos se muestran en la Tabla II.1 y en la figura II.2 respectivamente.

Tabla II.3. Datos energéticos (Kcal/mol) de la 4-dimetilaminopiridina.

Método	AM1	PM6	PM6-DH2
Energía	-33.370,425	-31.171,052	-31.171,050

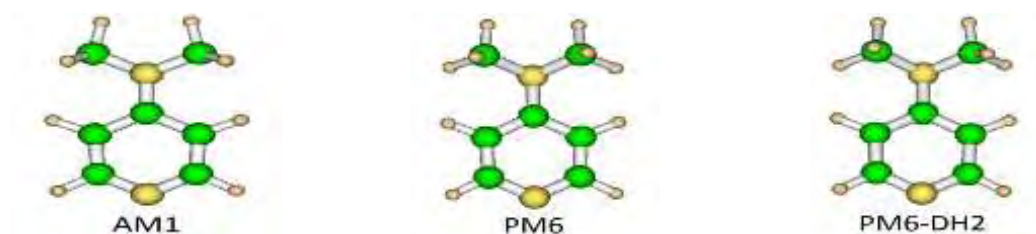


Figura II.13. Estructuras de la 4-dimetilaminopiridina aislada utilizando los tres métodos semiempíricos (AM1, PM6 y PM6-DH2).

Los resultados geométricos son similares para los tres métodos considerados; no obstante, el método AM1 sobre-estima la estabilización del sistema, mientras los otros dos rinden resultados similares.

II.2.3. Evaluación geométrica de las interacciones entre moléculas de 4-dimetilaminopiridina.

Como ya mencionamos, en los conglomerados de 4-dimetilaminopiridina los monómeros interactúan mediante fuerzas de dispersión. La molécula de 4-dimetilaminopiridina posee un átomo de nitrógeno en el anillo aromático, que posee un par de electrones no-enlazantes, por lo que este nitrógeno es un aceptor de hidrógenos. Por otra parte, en la molécula, los hidrógenos de mayor carácter ácido corresponden al de los metilos, los que actúan como donadores de hidrógeno para formar un enlace de hidrógeno no-convencional C—H•••N. Estos enlaces poseen un carácter dispersivo, esto es, son de carácter débil. Además, las densidades electrónicas de los anillos aromáticos interactúan entre sí, formando enlaces no-covalentes a través de interacciones dispersivas gracias a las que los anillos adquieren geometría relativa en forma de “T”. Así, estas fuerzas de dispersión no solo mantienen juntas a las moléculas sino que también las orientan, aunque esta orientación sea débil. Los resultados geométricos obtenidos a partir de los métodos AM1, PM6 y PM6-DH2 para los conglomerados formados por 2, 3, 6, 9 y 12 moléculas son mostrados en las Figuras de la II.5 a la II.9, respectivamente. Para estos tres métodos, los resultados reproducen las principales características de las estructuras reportadas cristalográficamente, lo que es

particularmente claro para los conglomerados de mayor tamaño. En la Tabla II.2 se presentan los promedios de los parámetros geométricos de interés, ángulos (figura II.3) y distancias (figura II.4), obtenidos a partir de los diferentes conglomerados. El método PM6-DH2 predice las distancias de interacción y los ángulos de enlace más cercanos a los reportados para la estructura cristalina de la 4-dimetilaminopiridina en la base de datos de Cambridge CSD (versión 5.32).

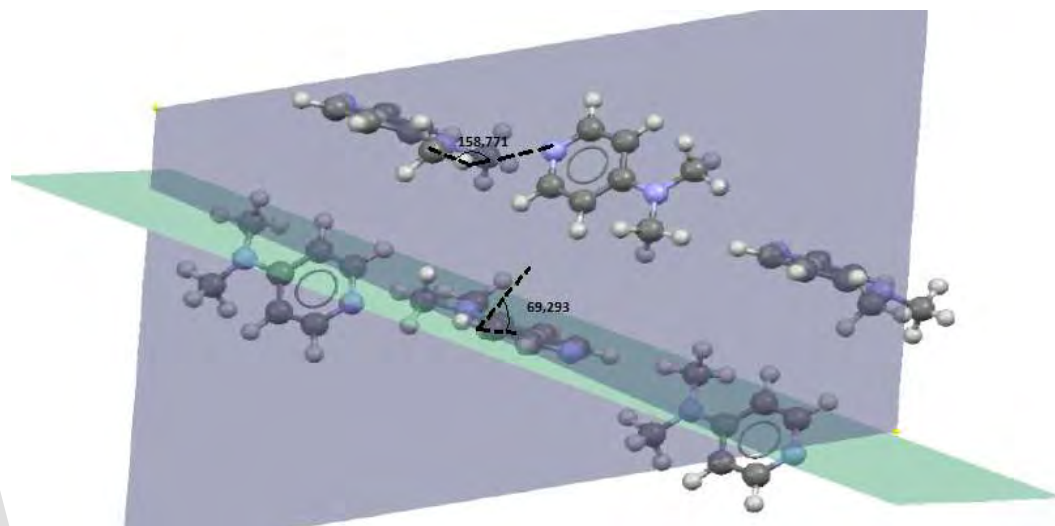


Figura II.14. Ángulos de interacción en la estructura de la 4-dimetilaminopiridina.

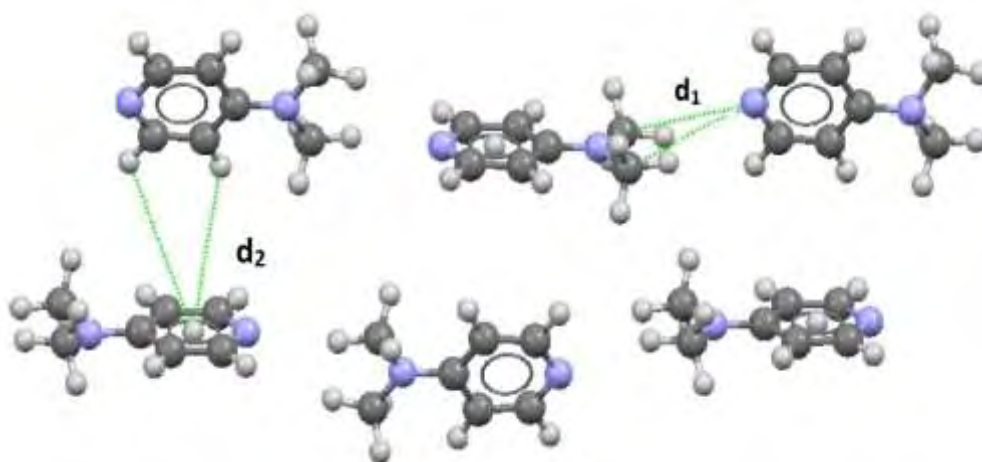


Figura II.15. Distancias internucleares en los conglomerados de la 4-dimetilaminopiridina.

Tabla II.4. Valores promedio de algunos aspectos geométricos del dímero de 4-dimetilaminopiridina.

Parámetro	AM1	PM6	PM6-DH2	Cristal
d_1 (Å)	3,9823	3,4567	3,6421	3,6651
d_2 (Å)	4,3325	3,6463	3,5049	3,6814
θ C—H---N (°)	162,850	154,148	156,180	158,771
θ entre planos (°)	72,923	70,280	70,013	69,293

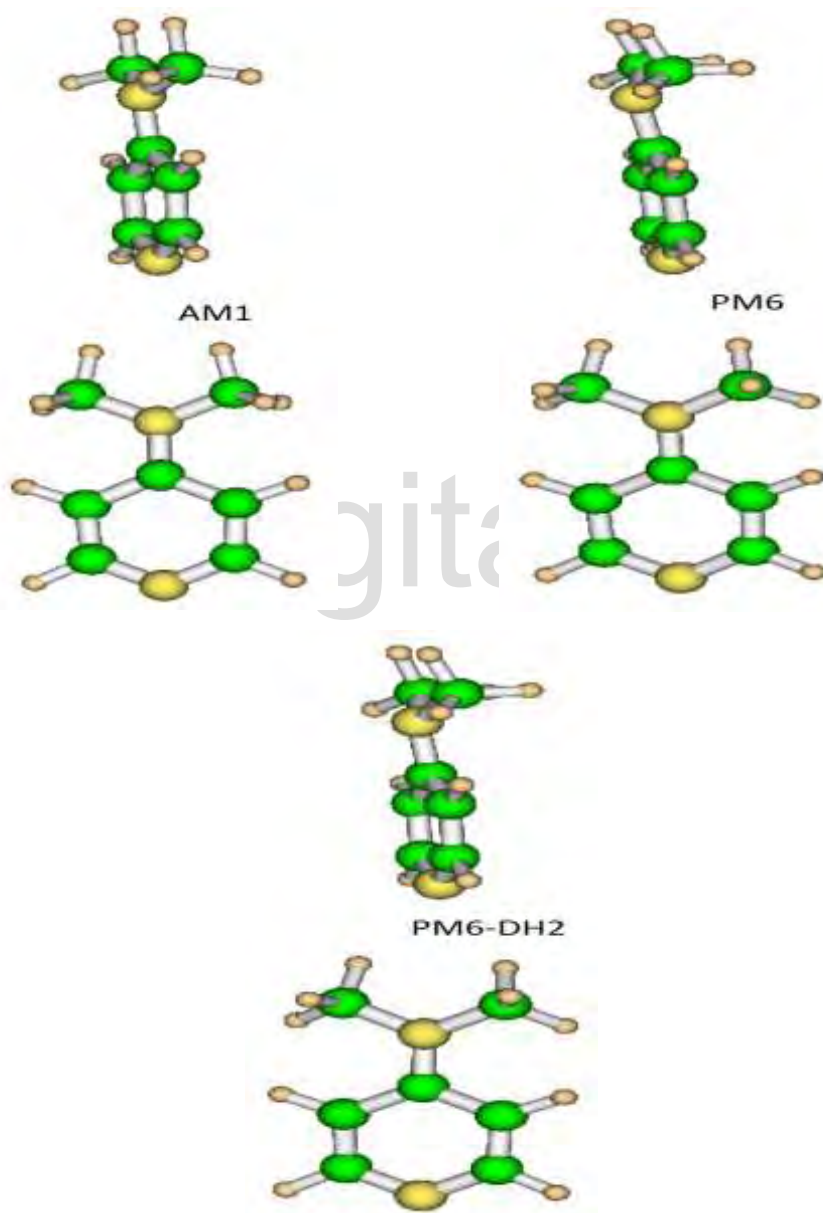


Figura II.16. Conglomerados formados por 2 moléculas de 4-dimetilaminopiridina interactuando entre sí utilizando los tres métodos semiempíricos.

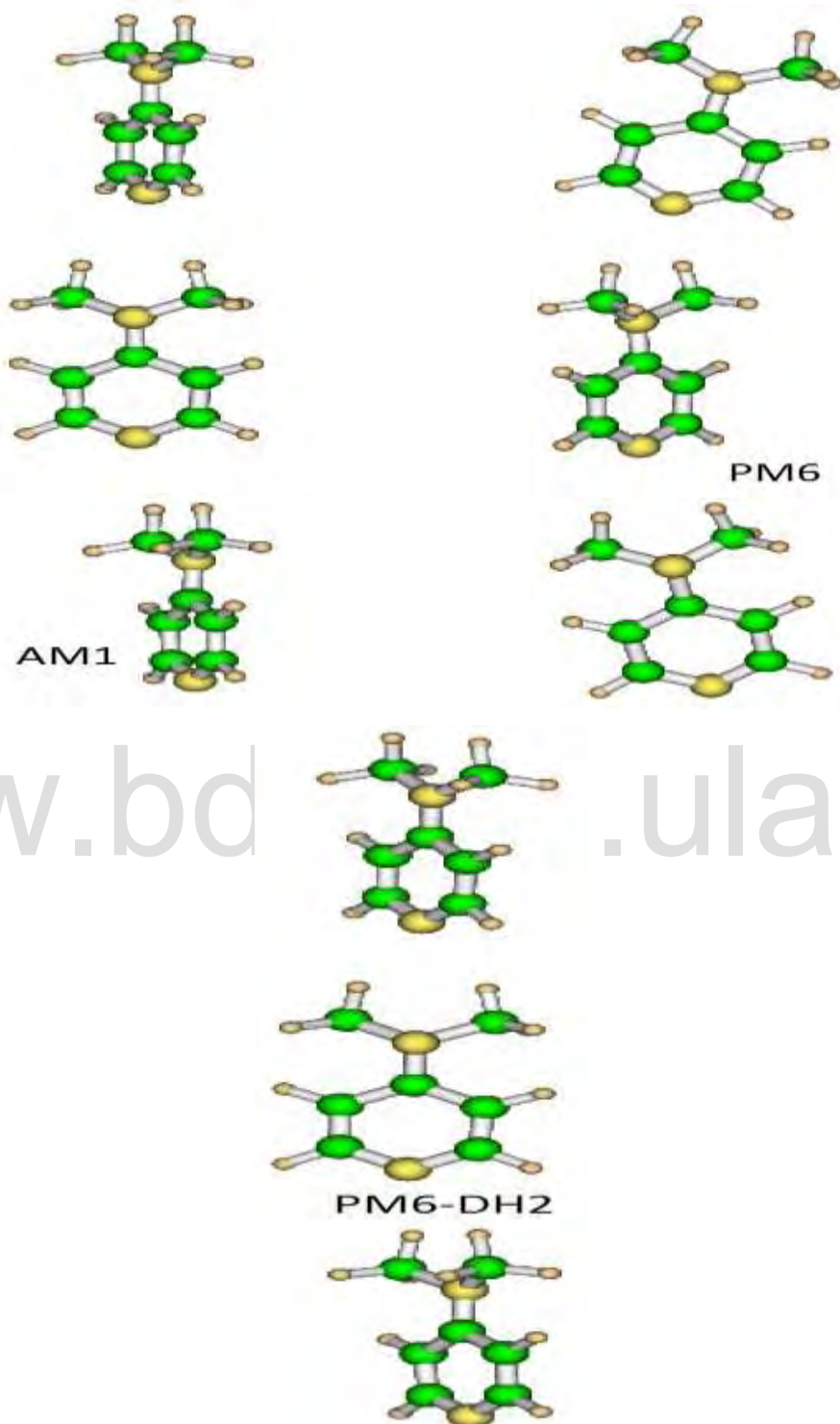


Figura II.17. Conglomerados formados por 3 moléculas de 4-dimetilaminopiridina interactuando entre sí utilizando los tres métodos semiempíricos.

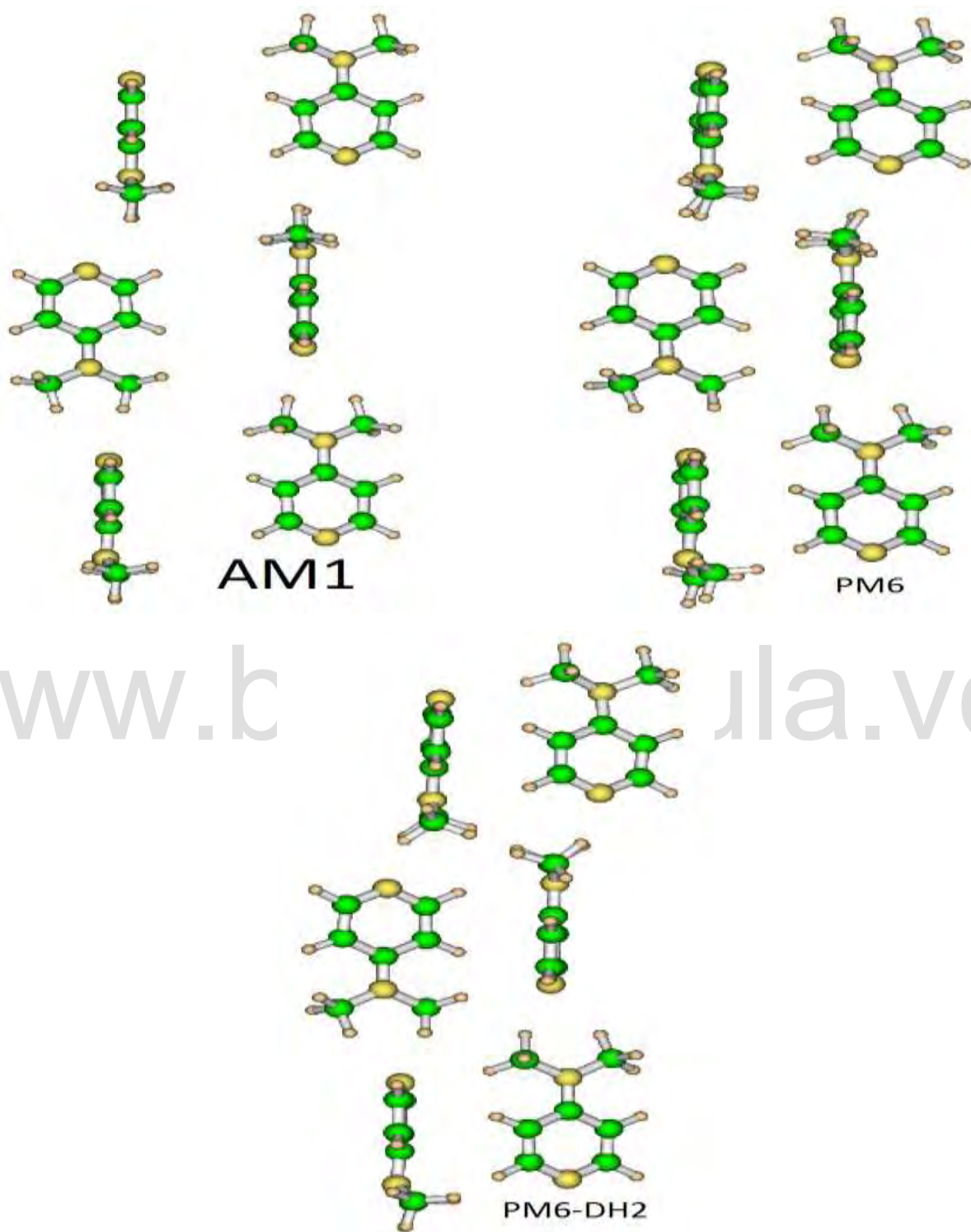


Figura II.18. Conglomerados formados por 6 moléculas de 4-dimetilaminopiridina interactuando entre sí utilizando los tres métodos semiempíricos.

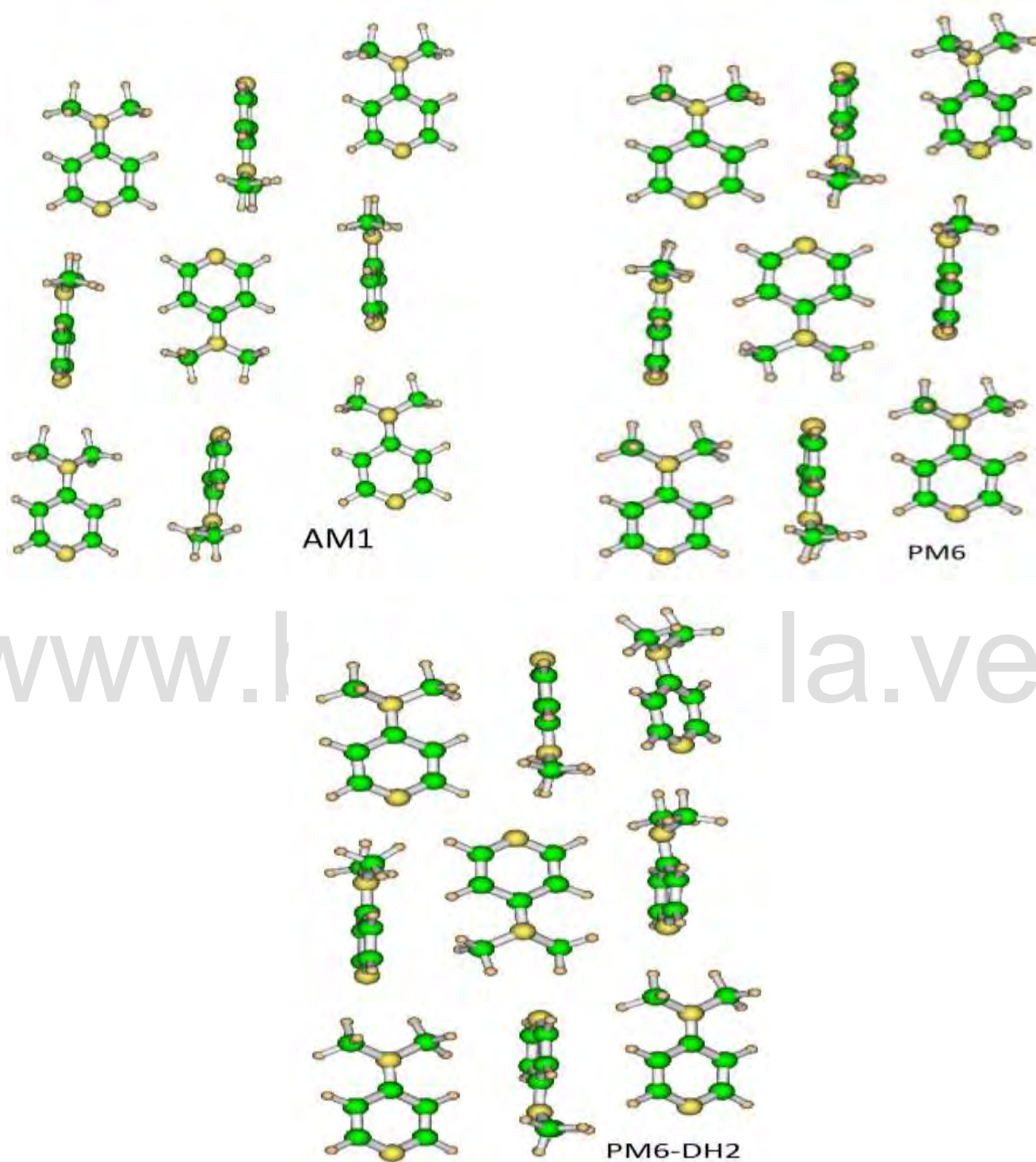


Figura II.19. Conglomerados formados por 9 moléculas de 4-dimetilaminopiridina interactuando entre sí utilizando los tres métodos semiempíricos.

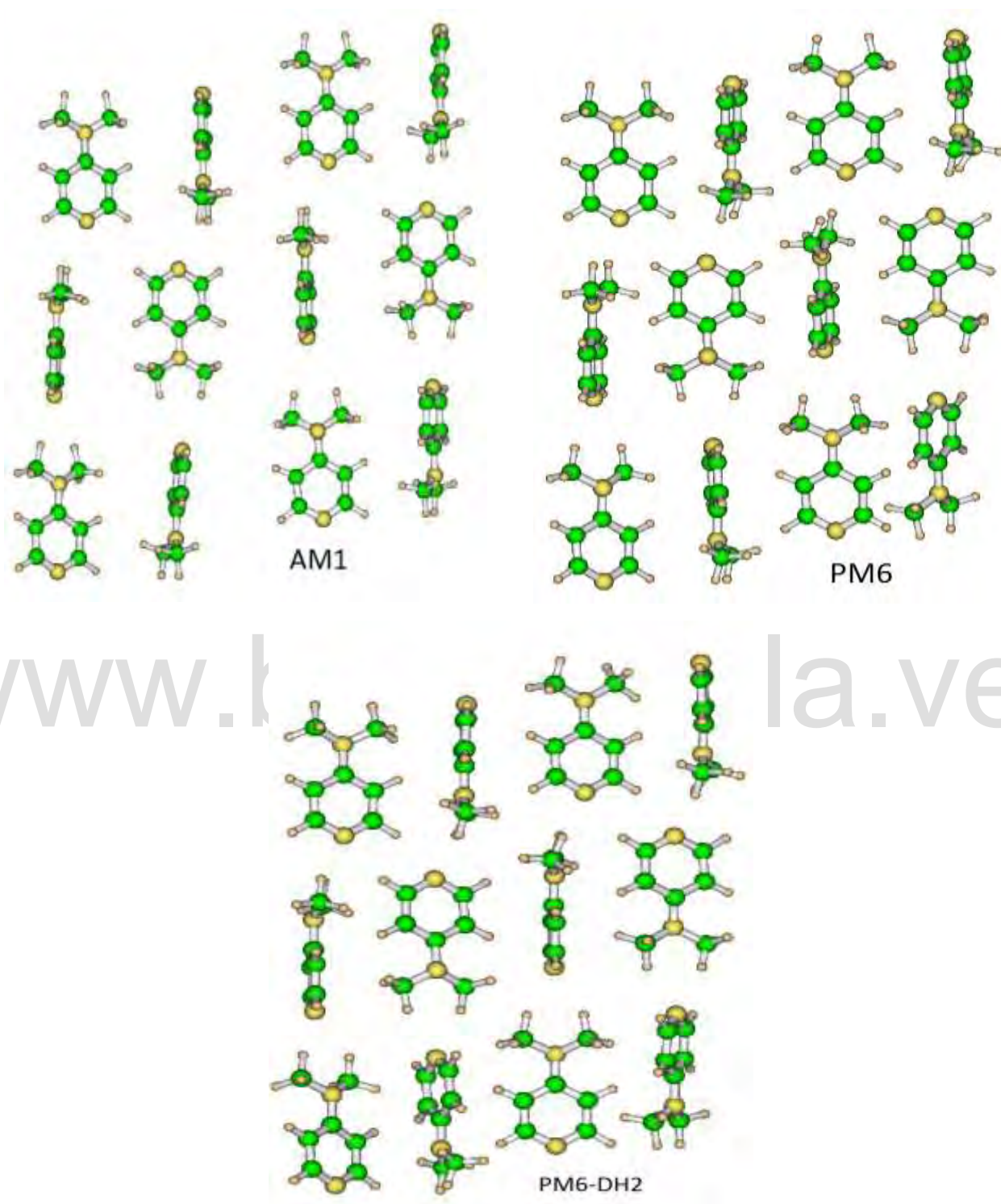


Figura II.20. Conglomerados formados por 12 moléculas de 4-dimetilaminopiridina interactuando entre sí utilizando los tres métodos semiempíricos

II.2.4. Estudio energético de la estructura cristalina reportada para la 4-dimetilaminopiridina.

Los resultados para las energías de estabilización de los conglomerados mostrados en las Figuras de la II.5 a la II.9, correspondientes a las geometrías de mínima energía, se muestran en la Tabla II.3. En ella se observa, que al aumentar el número de moléculas en el conglomerado de 4-dimetilaminopiridina también lo hace la estabilización por molécula del sistema. La tendencia asociada con estos resultados es ilustrada en la gráfica II.1, de ahí se observa que para los tres métodos, la estabilización por molécula tiende a alcanzar un valor de saturación o límite asintótico. Para estimar este valor asintótico límite, en la gráfica II.2 se representa ΔE_n en función del inverso del número de moléculas; las energías de estabilización máximas corresponden al intercepto de $1/n \rightarrow 0$, lo que equivale a $n \rightarrow \infty$.

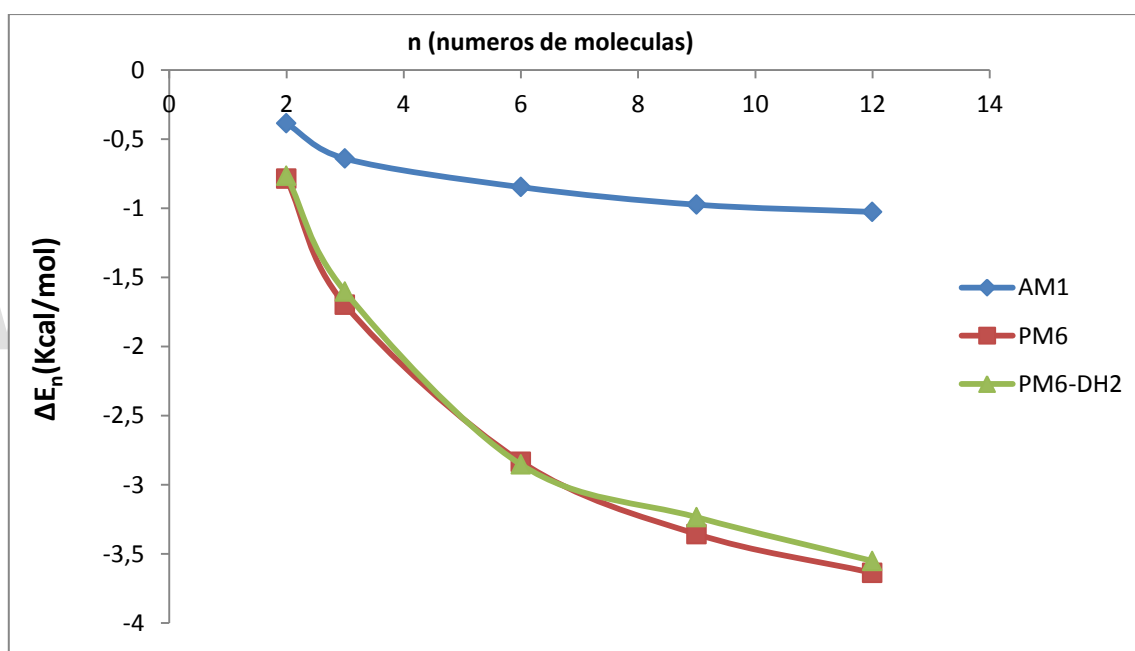
Tabla II.5. Variación energética (Kcal/mol) debido a la formación de los conglomerados de la 4-dimetilaminopiridina empleando los tres métodos semiempíricos (AM1, PM6 Y PM6-DH2).

n	1/n	$\Delta E_n(\text{AM1})$	$\Delta E_n(\text{PM6})$	$\Delta E_n(\text{PM6-DH2})$
2	0,50	-0,3862701	-0,7863767	-0,7656219
3	0,33	-0,641093	-1,6988196	-1,6035012
6	0,17	-0,8474881	-2,8330316	-2,853402
9	0,11	-0,9744511	-3,3563859	-3,2344193
12	0,08	-1,0265944	-3,6365118	-3,5508021

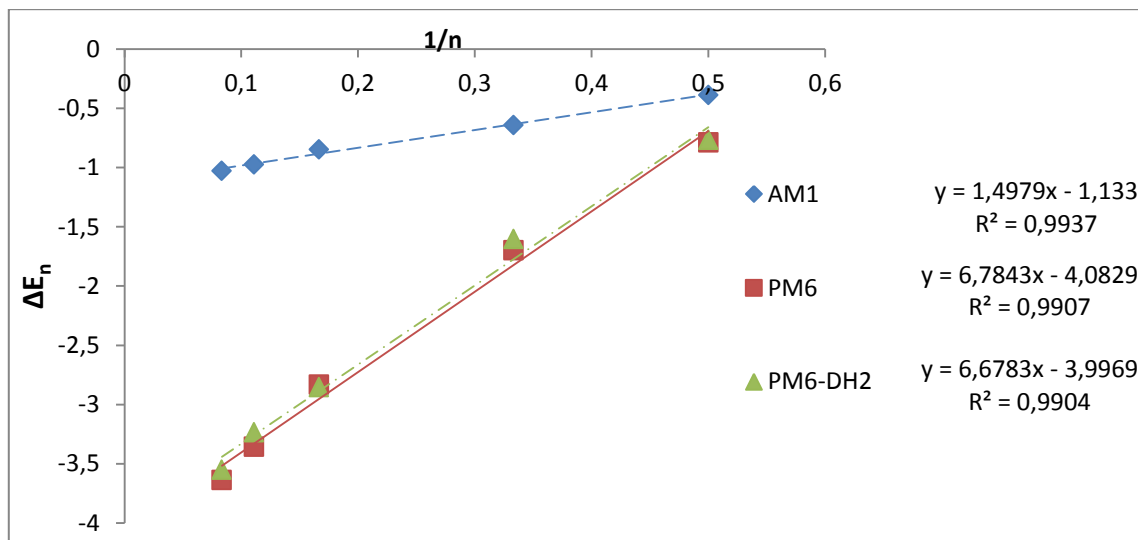
De los resultados en la Tabla II.3, se concluye que el método AM1 predice estabilizaciones menores que lo hecho por los otros dos métodos. Más aún, las predicciones hechas por estos son muy similares entre sí, lo que se evidencia en los valores asintóticos mostrados en la Tabla II.4. De ahí es claro que la estabilización por molécula predicha a nivel AM1 es aproximadamente 3.5 veces menor que lo hecho a nivel PM6 o PM6-DH2, mientras que la diferencia de la estabilización predicho por estos dos métodos es de apenas 0.09 Kcal/mol.

Tabla II.6. Valores obtenidos de las energías de estabilización máxima de los tres métodos AM1, PM6 y PM6-DH2.

Método	ΔE_n (Kcal/mol)
AM1	-1,1330
PM6	-4,0829
PM6-DH2	-3,9969



Gráfica II.1. Variación de la energía electrónica relativa de la 4-dimetilaminopiridina con respecto al número de moléculas que conforman el conglomerado utilizando los tres métodos (AM1, PM6 Y PM6-DH2).

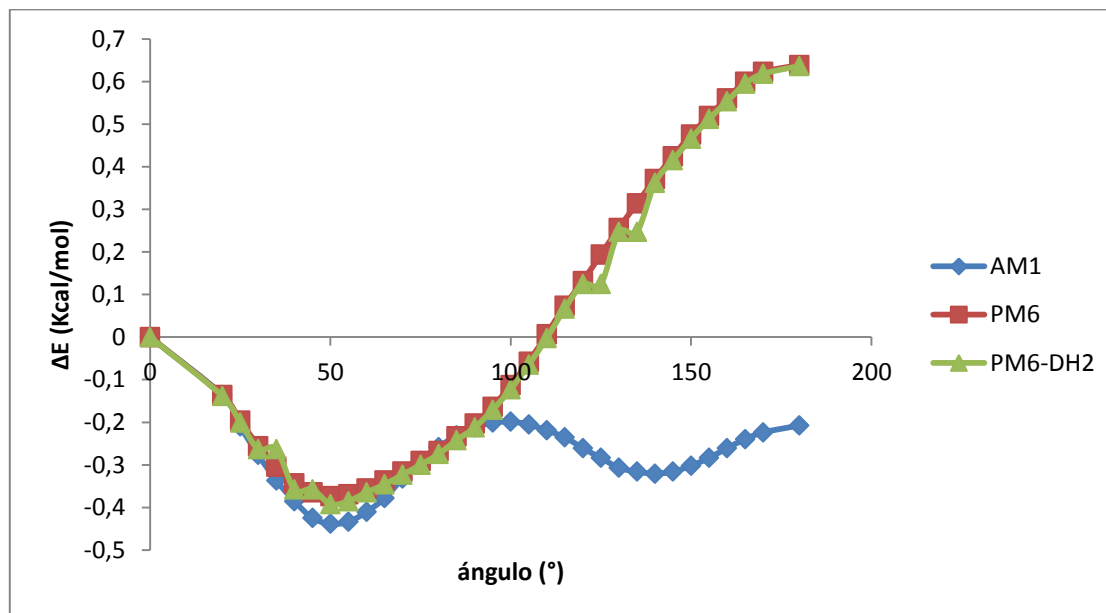


Gráfica II.2. Variación de la energía electrónica relativa de la 4-dimetilaminopiridina con respecto al inverso del número de moléculas que conforman el conglomerado utilizando los tres métodos (AM1, PM6 Y PM6-DH2).

II.3. Estudio geométrico y energético del ácido oxámico.

II.3.1. Descripción de la estructura cristalina reportada para el ácido oxámico.

Para el ácido oxámico, la revisión en la base de datos no arrojó ninguna estructura. Para entender la razón de esto, se calculó la energía correspondiente a la geometría *cis*, mostrada en la Figura II.10, y se realizó un barrido en el que el ángulo relativo se varía en pasos de 5°, hasta llegar a la posición *trans*, calculándose la energía en cada caso. La gráfica II.3 muestra el resultado energético asociado con este barrido. Para el método AM1 se encuentra que las moléculas *cis* y *trans* son aproximadamente isoenergéticas, se observan dos mínimos, correspondientes a los ángulos 45° y 140°, separados por una barrera de cerca de 0.3 Kcal/mol y con una diferencia de energía entre ellos de alrededor de 0.2 Kcal/mol. Para los métodos PM6 y PM6-DH2 se obtiene que la molécula *cis* es cerca de 0.6 Kcal/mol más estable que la *trans* y se encuentra un único mínimo para un ángulo de 45°. Estos resultados indican que para estos tres métodos semiempíricos, la barrera energética predicha para pasar de un isómero a otro es muy pequeña, por lo que a temperaturas cercanas al ambiente, el ácido oxámico puede rotar libremente entre la posición *cis* y *trans*, de ahí que al cristalizar lo hace a partir de una mezcla de ambos isómeros, lo que dificulta la obtención de cristales de ácido oxámico de estructura definida, de ahí que no se haya reportado su estructura cristalina en la base de datos.



Gráfica II.3. Variación de la energía respecto al ángulo entre las posiciones *cis* y *trans* del ácido oxámico.

II.3.2. Estudio preliminar del ácido oxámico aislado.

Como ya se mencionó, empleando los métodos AM1, PM6 y PM6-DH2 se optimizaron las geometrías y se calcularon las energías asociadas con las moléculas del ácido oxámico. Los resultados para las geometrías optimizadas se muestran en las figuras II.10 y II.11 y para la energía total en la Tabla II.5. Al no existir una estructura cristalográfica reportada, se consideraron las posibles interacciones entre las moléculas del ácido oxámico neutras, tomando en cuenta que las moléculas presentan 3 átomos aceptores: O₁, O₂ y O₃ y 2 donadores de H: NH₂ y OH. De esta manera se construyeron aproximadamente 10 patrones diferentes de interacción entre moléculas unidas por EH, de éstos, solo tres resultaron ser estables, patrones del 1 al 3.

Tabla II.7. Datos energéticos (Kcal/mol) del ácido oxámico.

Ácido Oxámico	AM1	PM6	PM6-DH2
<i>cis</i>	-30901,205	-30901,205	-30901,205
<i>trans</i>	-33813,695	-30900,575	-30900,568

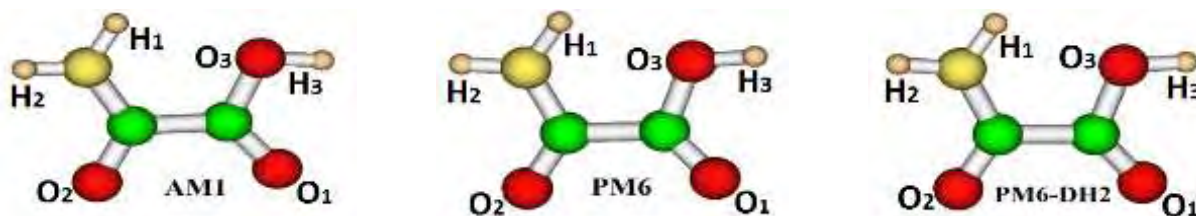


Figura II.21. Estructuras del ácido oxámico (cis) asilado utilizando los tres métodos semiempíricos (AM1, PM6 y PM6-DH2).

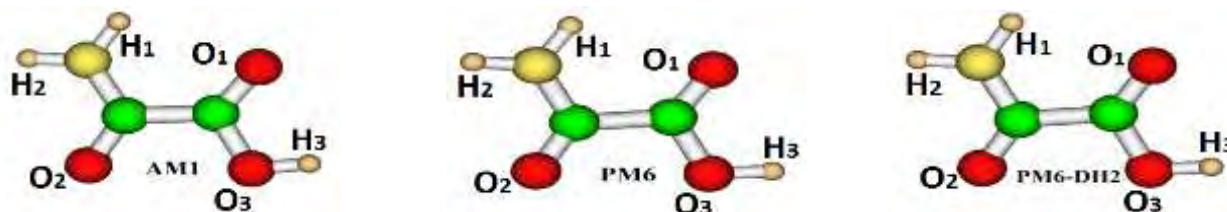


Figura II.22. Estructuras del ácido oxámico (trans) asilado utilizando los tres métodos semiempíricos (AM1, PM6 y PM6-DH2).

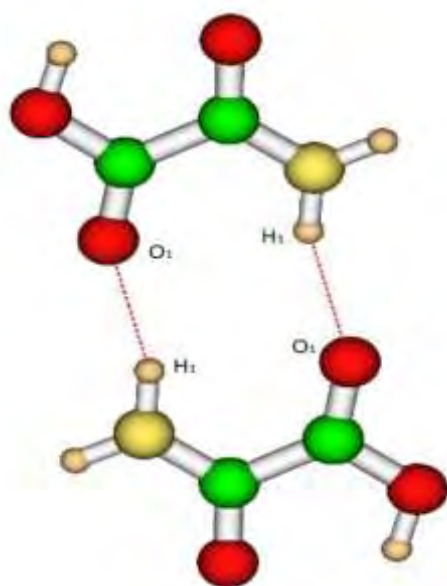
II.3.3. Patrón 1: Resultados geométricos y energéticos.

Para el patrón 1, las figuras II.12-II.18 muestran los resultados para las geometrías más estables de los conglomerados formados por 2 a 14 moléculas de ácido oxámico. Las geometrías muestran que el H_1 del grupo amino de una molécula, interactúe con el oxígeno O_1 de la otra, mientras las moléculas unidas de esta manera, se enlazan entre sí mediante EH formados por el H_2 del grupo amino de una molécula, con el oxígeno O_3 de otra, formando una red, similar a la observada en el sistema multicomponente 4-dimetilaminopiridina:ácido oxámico, donde hay 3 átomos aceptores de H y 2 átomos donadores de EH. Los sistemas presentados tienen números pares de monómeros, puesto que se encontró que para números impares el sistema se desestabiliza. Pensamos que esto es consecuencia de que la molécula impar de ácido oxámico queda aislada en un extremo de la red, asumiendo una geometría que le impide participar en un número suficiente de EH que lleven a la estabilización del sistema. Para los tres métodos semiempíricos empleados, en la Tabla II.6 se muestran los valores promedio de algunos de los parámetros geométricos que caracterizan al sistema. Se observa que la distancia asociada con la primera de las interacciones antes mencionada, $N-H_1 \cdots O_1$, es mínima para el PM6-DH2 y máxima para el AM1, mientras que los ángulos asociados con la formación del EH tiene

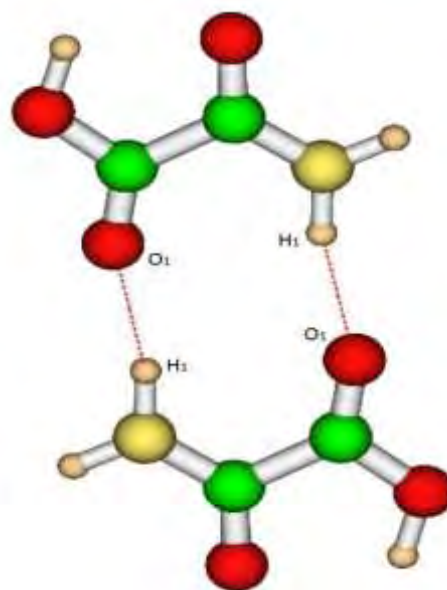
tendencia opuesta, acercándose al valor de máxima interacción, 180°, para el PM6-DH2 . Para el segundo tipo de interacciones, las distancias N—H₂•••O₁ son mayores y los ángulos son menores que las anteriores y se obtiene similar variación entre los resultados obtenidos para los métodos usados. Para N—H₂•••O₃, la variación de las distancias para los métodos usados es opuesta a la ya descrita. De las figuras también se observa que a medida que el conglomerado va creciendo, las geometrías obtenidas a partir del método PM6-DH2 se alejan de la planaridad.

Tabla II.8. Valores promedio de algunos parámetros geométricos del patrón 1.

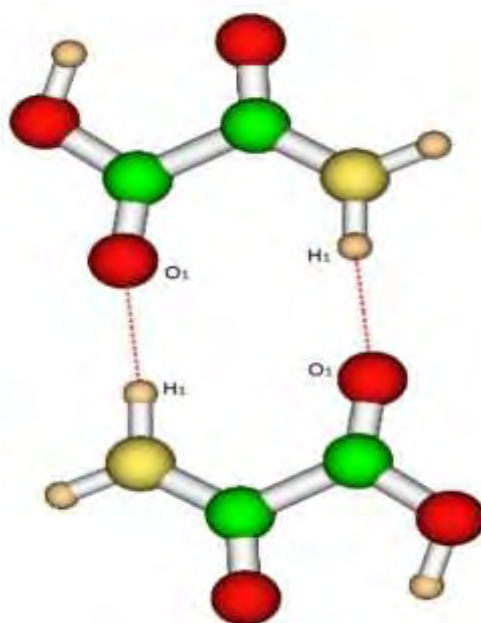
Parámetro	AM1	PM6	PM6-DH2
N—H ₁ (Å)	1,0023	1,0223	1,0233
N—H ₂ (Å)	1,0024	1,0234	1,0236
N—H ₁ ---O ₁ (Å)	3,1744	3,0710	2,9669
N—H ₂ ---O ₁ (Å)	3,2323	3,1236	3,0036
N—H ₂ ---O ₃ (Å)	3,2157	3,2634	3,5271
∠ N—H ₁ ---O ₁ (°)	161,793	167,616	170,809
∠ N—H ₂ ---O ₁ (°)	147,064	153,648	154,895
∠ N—H ₂ ---O ₃ (°)	154,244	156,981	145,416



a. AM1



b. PM6



c. PM6-DH2

Figura II.23. Conglomerados formados por 2 moléculas de ácido oxámico (patrón 1) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2

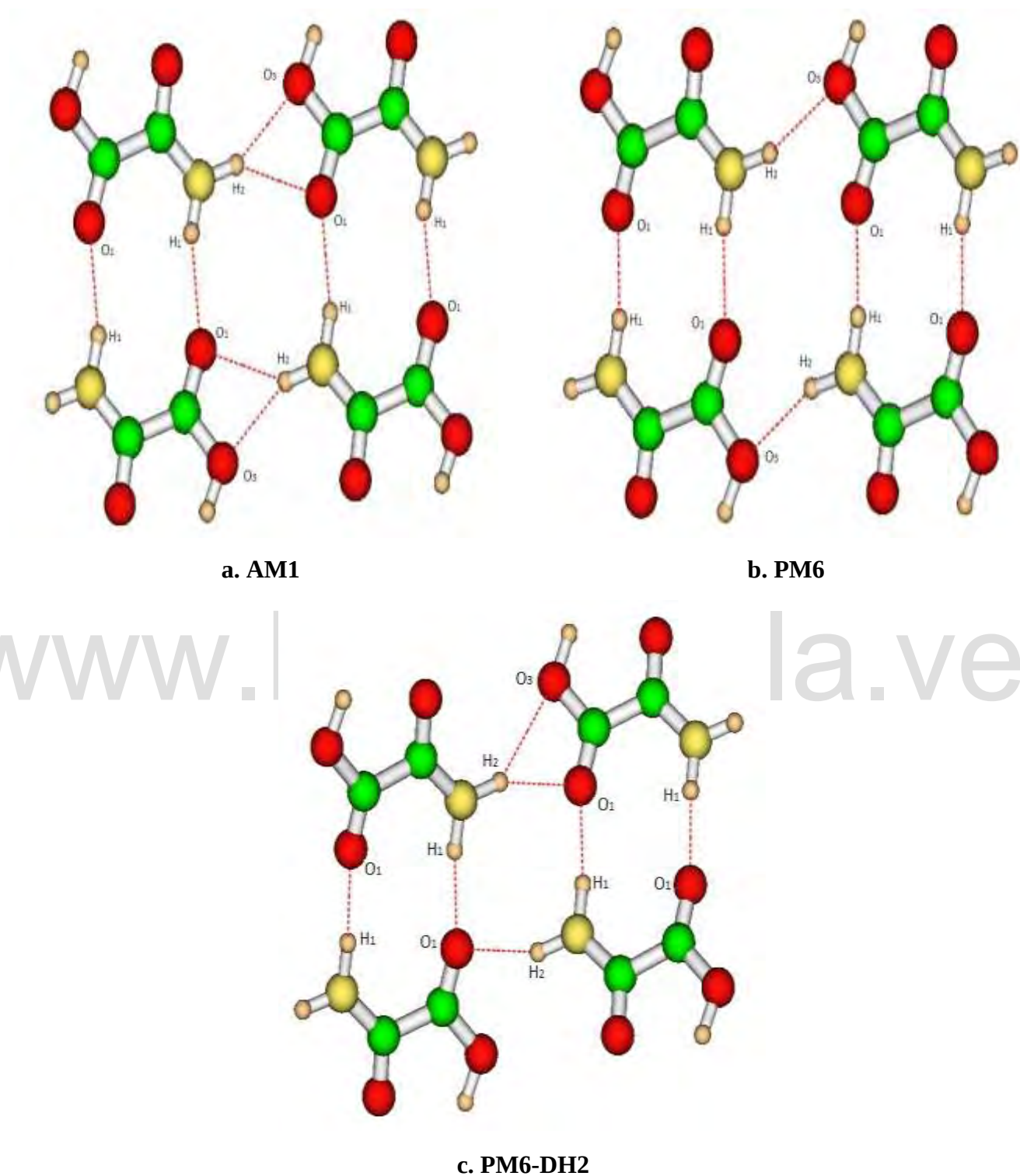
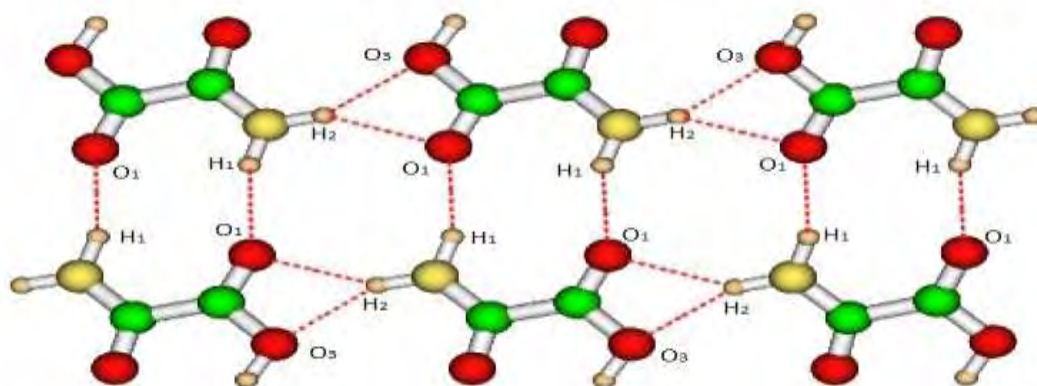


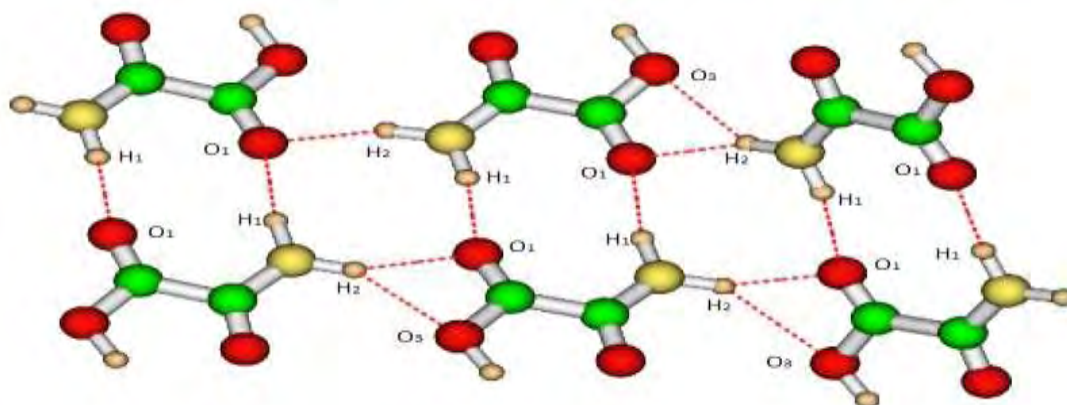
Figura II.24. Conglomerados formados por 4 moléculas de ácido oxámico (patrón 1) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.



a. AM1

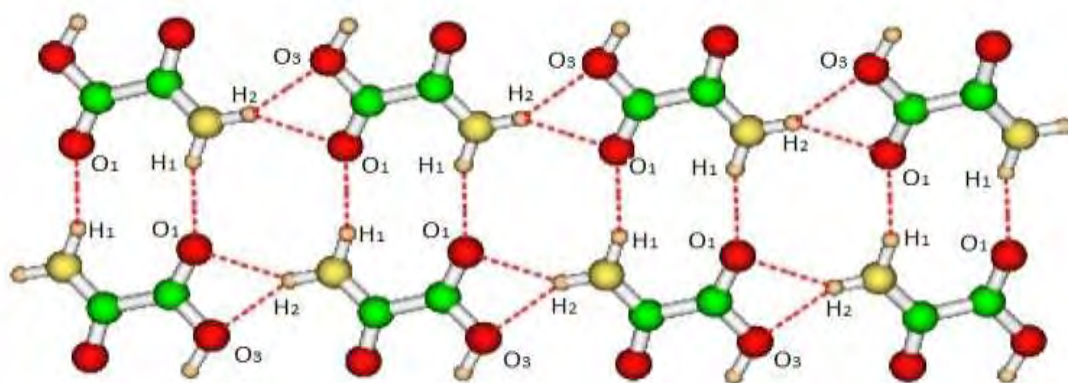


b. PM6

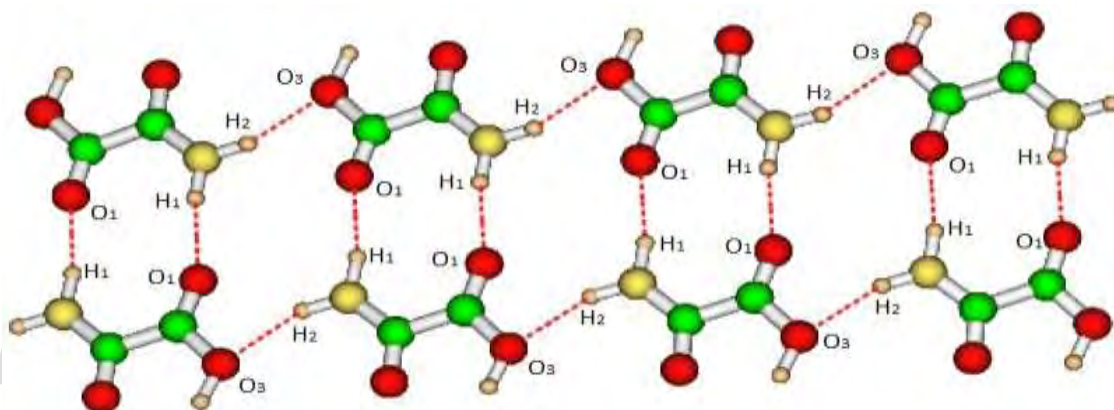


c. PM6-DH2

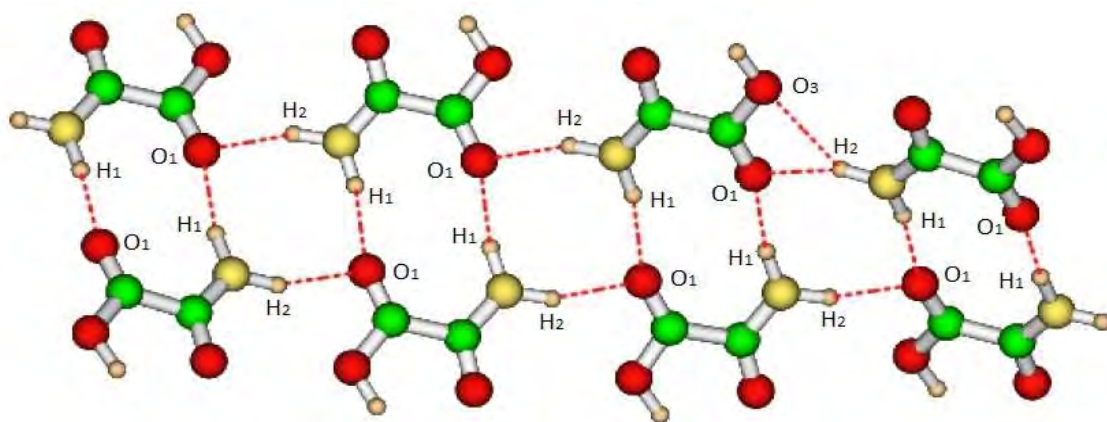
Figura II.25. Conglomerados formados por 6 moléculas de ácido oxámico (patrón 1) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.



a. AM1

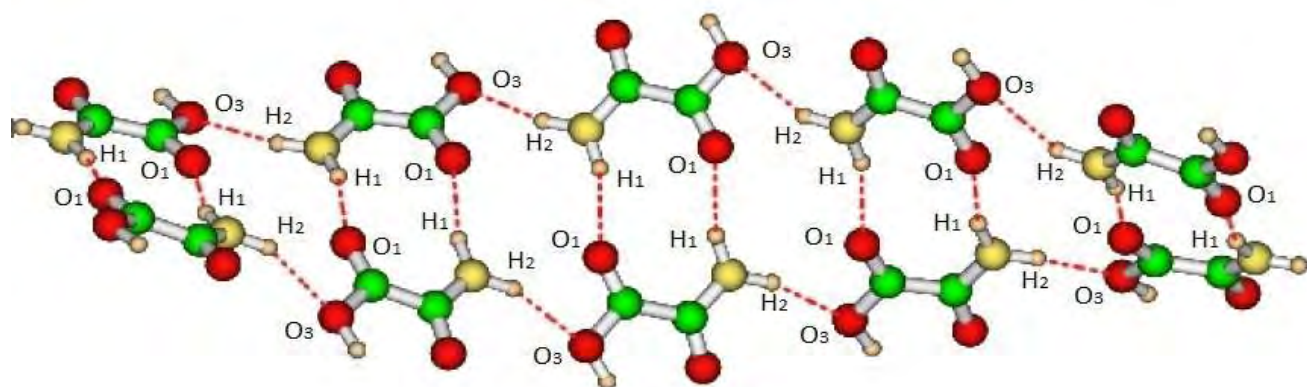


b. PM6

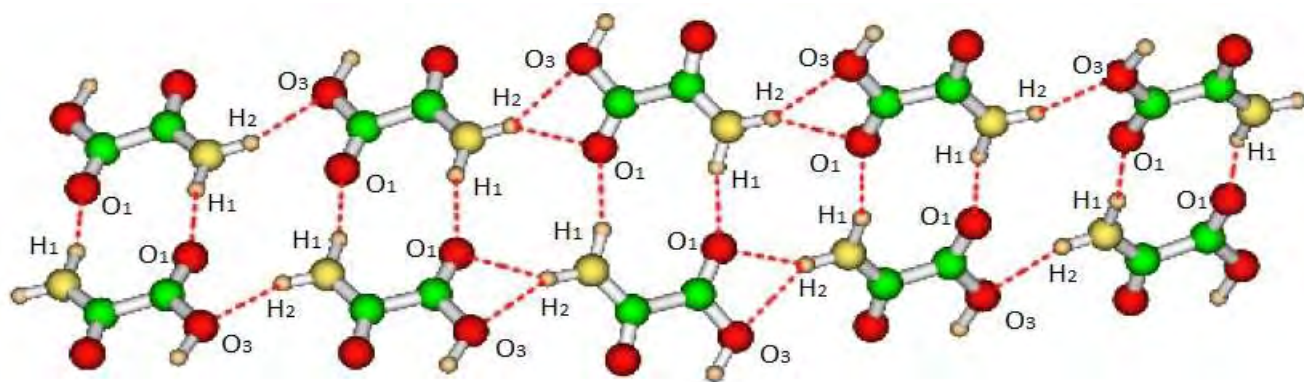


c. PM6-DH2

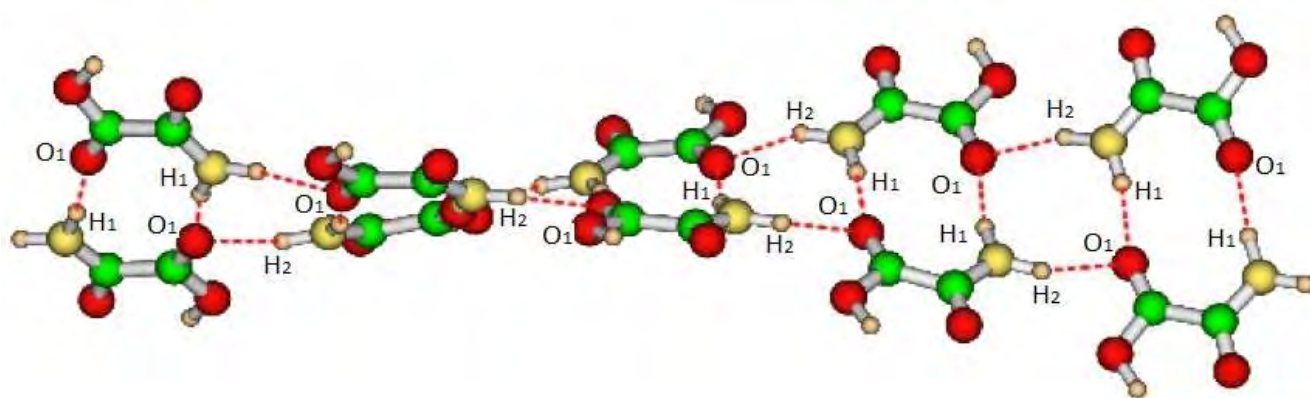
Figura II.26. Conglomerados formados por 8 moléculas de ácido oxámico (patrón 1) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.



a. AM1

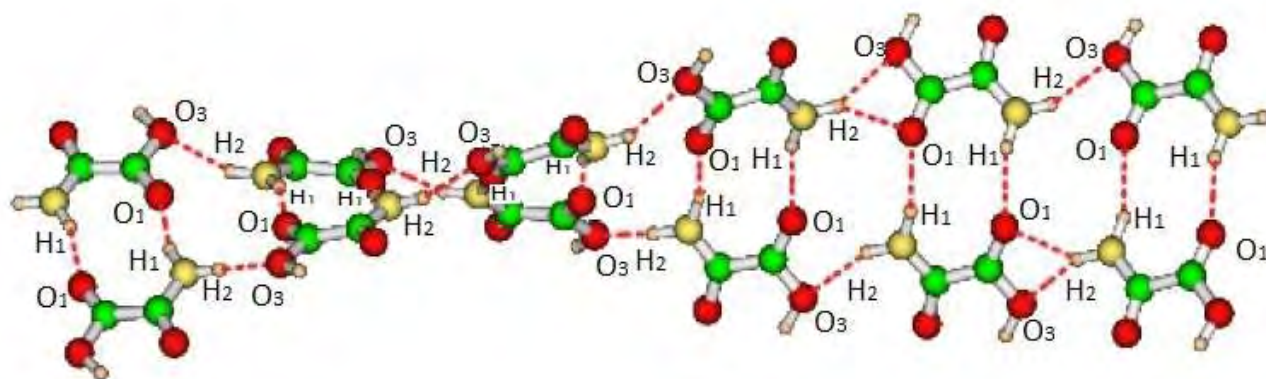


b. PM6

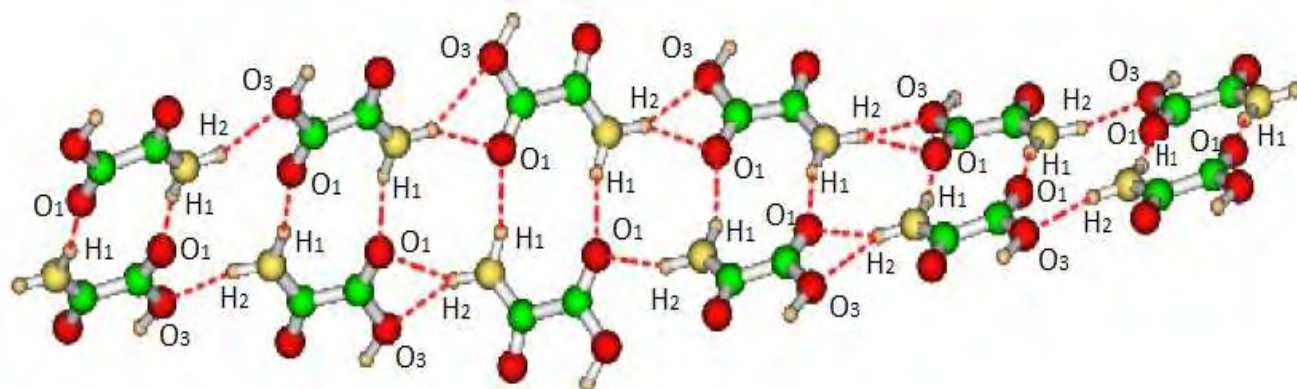


c. PM6-DH2

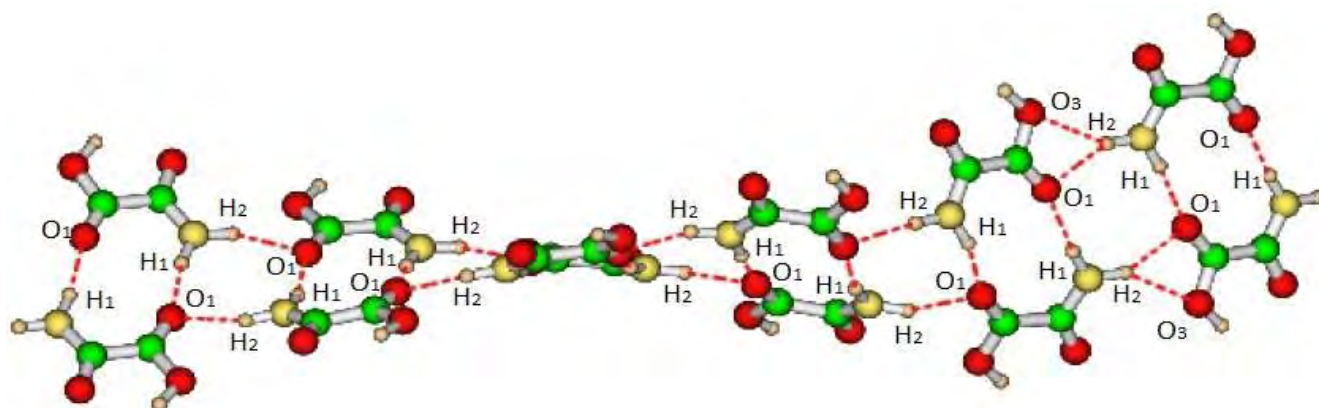
Figura II.27. Conglomerados formados por 10 moléculas de ácido oxámico (patrón 1) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.



a. AM1



b. PM6

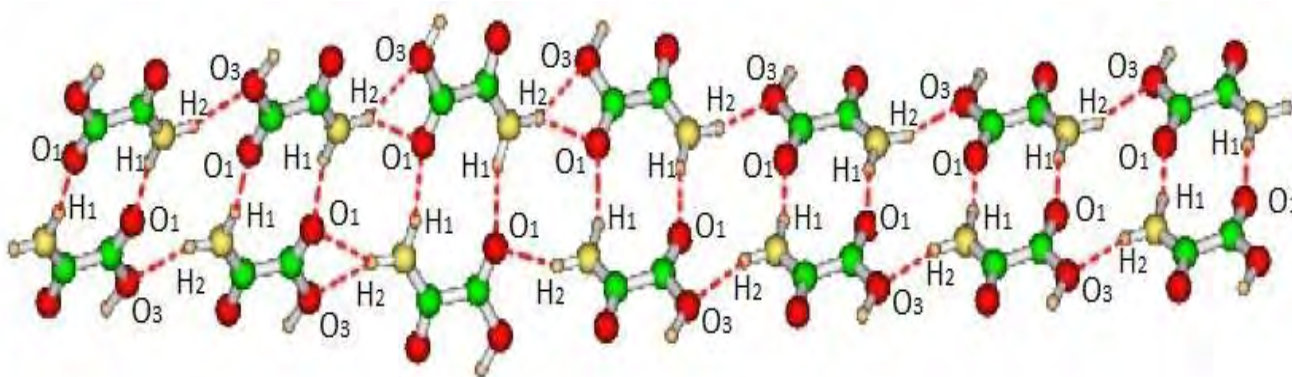


c. PM6-DH2

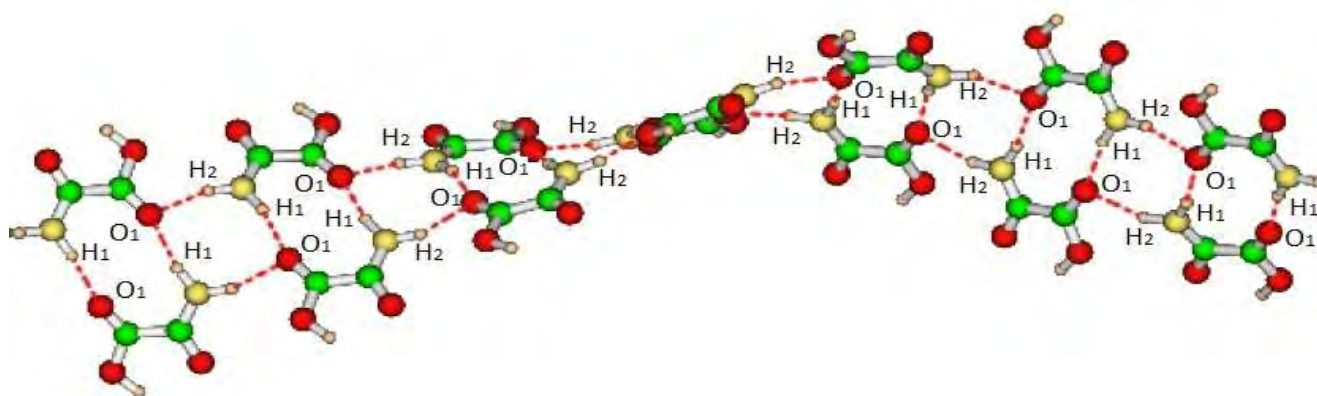
Figura II.28. Conglomerados formados por 12 moléculas de ácido oxámico (patrón 1) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.



a. AM1



b. PM6



c. PM6-DH2

Figura II.29. Conglomerados formados por 14 moléculas de ácido oxámico (patrón 1) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.

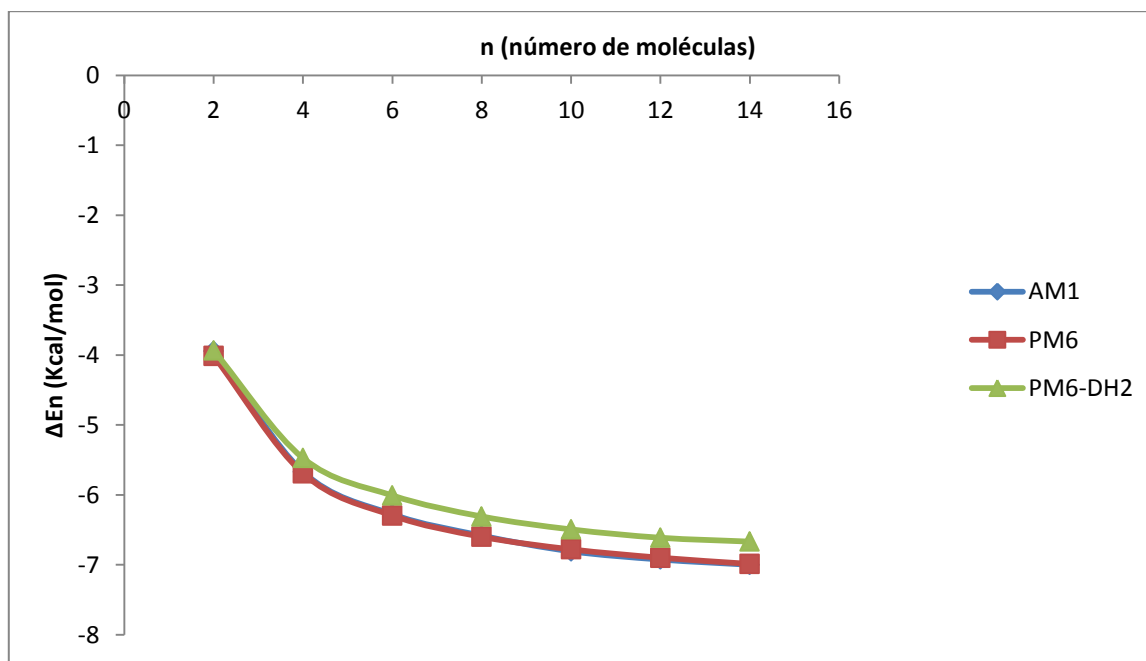
La tabla II.7 muestra las energías de estabilización por molécula obtenidas para los conglomerados con las geometrías de mínima energía. De las Figuras mostradas anteriormente se observa que a medida que

aumenta el número de moléculas interactuantes, también lo hace el número de EH formados entre ellas y con ello aumenta su energía de estabilización por molécula, encontrándose que estos conglomerados son más estables que el dímero, lo que indicaría la presencia de efectos cooperativos.

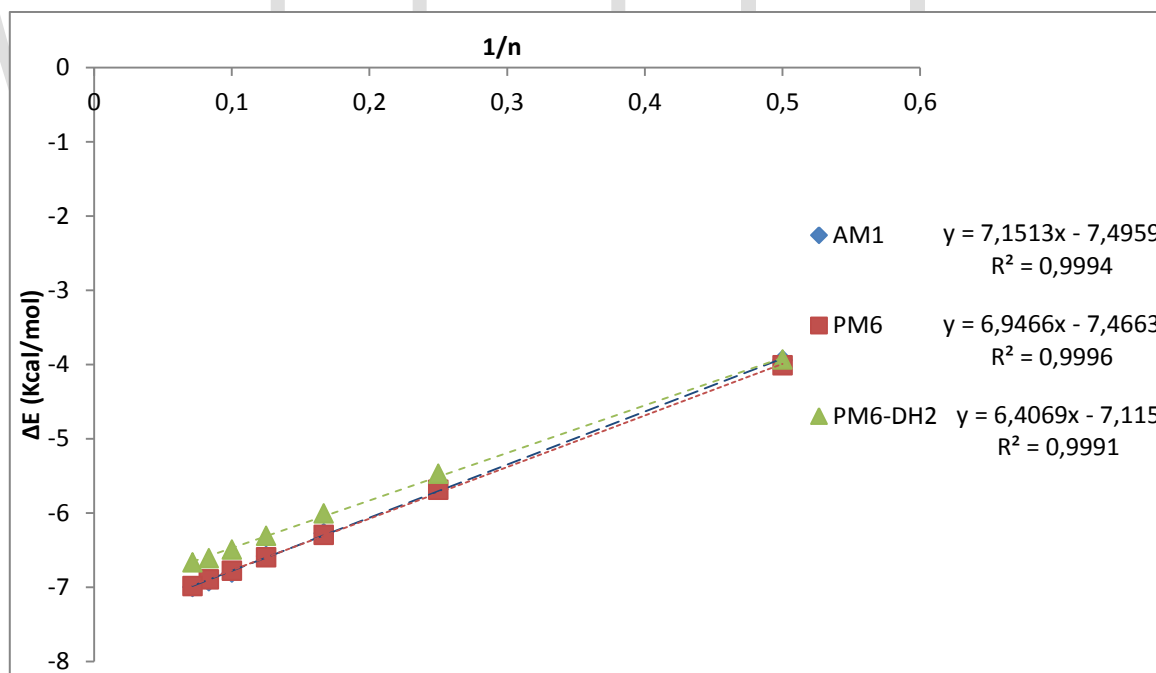
Tabla II.9. Variación energética (Kcal/mol) debido a la formación de los conglomerados del ácido oxámico para el patrón 1 empleando los tres métodos semiempíricos (AM1, PM6 Y PM6-DH2).

n	1/n	$\Delta E_n(\text{AM1})$	$\Delta E_n(\text{PM6})$	$\Delta E_n(\text{PM6-DH2})$
2	0,50	-3,942260	-4,011443	-3,935342
4	0,25	-5,670098	-5,690853	-5,473504
6	0,17	-6,277177	-6,294857	-6,008133
8	0,13	-6,582157	-6,598588	-6,308597
10	0,10	-6,805963	-6,778290	-6,493257
12	0,08	-6,923650	-6,897899	-6,612328
14	0,07	-6,999147	-6,986629	-6,667729

Estos resultados energéticos son representados en las gráficas II.4 y II.5. La Gráfica II.4 muestra que la velocidad de estabilización del sistema de moléculas de ácido oxámico disminuye con su tamaño y el valor de ΔE_n tiende estabilizarse al incrementarse el número de moléculas interactuantes, tendiendo a un valor de saturación o límite asintótico. Para los tres métodos empleados, se obtienen resultados similares, difiriendo apenas en algunas décimas de calorías. Para estimar este valor asintótico límite, se graficó ΔE_n en función del inverso del número de moléculas (Gráfica II.5), a partir de esta grafica se estima el valor de la energía de estabilización del sistema cuando interactúan un número infinito de moléculas de ácido oxámico formando el tipo de red antes descrita. Los resultados para estas energías límites se muestran en la Tabla II.8, como se podría predecir de las Gráficas II.4 y II.5, los valores predichos son similares entre sí, difiriendo apenas en 0.4 Kcal/mol.



Gráfica II.4. Variación de la energía electrónica relativa con respecto al número de moléculas que conforman el conglomerado para el patrón 1 utilizando los tres métodos (AM1, PM6 Y PM6-DH2).



Gráfica II.5. Variación de la energía electrónica relativa con respecto al inverso del número de moléculas que conforman el conglomerado para el patrón 1 utilizando los tres métodos (AM1, PM6 Y PM6-DH2).

Tabla II.10. Valores obtenidos de las energías de estabilización máxima de los tres métodos AM1, PM6 y PM6-DH2, para el patrón 1.

Método	$\Delta E_n(\text{Kcal/mol})$
AM1	-7,4959
PM6	-7,4663
PM6-DH2	-7,1150

II.3.4. Patrón 2: Resultados geométricos y energéticos.

En este patrón, para los tres métodos semiempíricos considerados, AM1, PM6 y PM6-DH2, las moléculas muestran interacciones que conducen a la formación de cadenas lineales, tal y como se ilustra en las Figuras de la II.19 a la II.25. A diferencia del patrón anterior, las geometrías muestran que, por un lado, los H del grupo amínico interactúan con el oxígeno O_2 del carbonilo amídico, mientras por la otra parte, el H_3 del grupo OH interactúa con el oxígeno O_1 del carbonilo ácido: Interacciones **cabeza-cabeza** y **cola-cola**. En este arreglo, el patrón de enlace crece linealmente ya que la formación de EH entre los átomos de las cadenas lineales, que conllevarían a la formación de una red bidimensional, produce la desestabilización del sistema. Las figuras muestran que para disminuir las interacciones de carácter estérico, el plano formado por la interacciones intermoleculares $O_3-H_3 \cdots O_1$ se encuentra rotado respecto al plano formado por las interacciones $N-H_2 \cdots O_2$, esto es, en este patrón, las moléculas del ácido oxámico se alejan de la planaridad, lo que concuerda con lo encontrado anteriormente al hacer el estudio energético en función del ángulo interno de la molécula. En la Tabla II.9 se encuentran los valores promedio de algunos parámetros geométricos de interés. Se observa que el método AM1 predice las menores distancias asociadas con los enlaces covalentes $N-H_2$ y O_3-H_3 , mientras el PM6 y el PM6-DH2 predice las mayores, como consecuencia de esto, el método AM1 predice las mayores distancias y los ángulos de los EH más alejados de los 180° asociados con la máxima fortaleza de estos enlaces, mientras que para el PM6-DH2 en promedio se obtienen las menores distancias para los EH y los ángulos de los EH más cercanos de los 180° . Así estos resultados geométricos llevan a pensar que el método AM1 tiende a subestimar la estabilización de este patrón de conglomerados.

Tabla II.11. Valores promedio de algunos parámetros geométricos de interés del patrón 2.

Parámetro	AM1	PM6	PM6-DH2
N—H ₂ (Å)	0,9925	1,0310	1,0336
O ₃ —H ₃ (Å)	0,9954	1,0452	1,0485
N—H ₂ ---O ₂ (Å)	3,0789	2,9273	2,9386
O ₃ —H ₃ ---O ₁ (Å)	3,1066	2,8015	2,7741
θ N—H ₂ ---O ₂ (°)	169,992	168,239	172,790
θ O ₃ —H ₃ ---O ₁ (°)	162,962	169,123	168,584

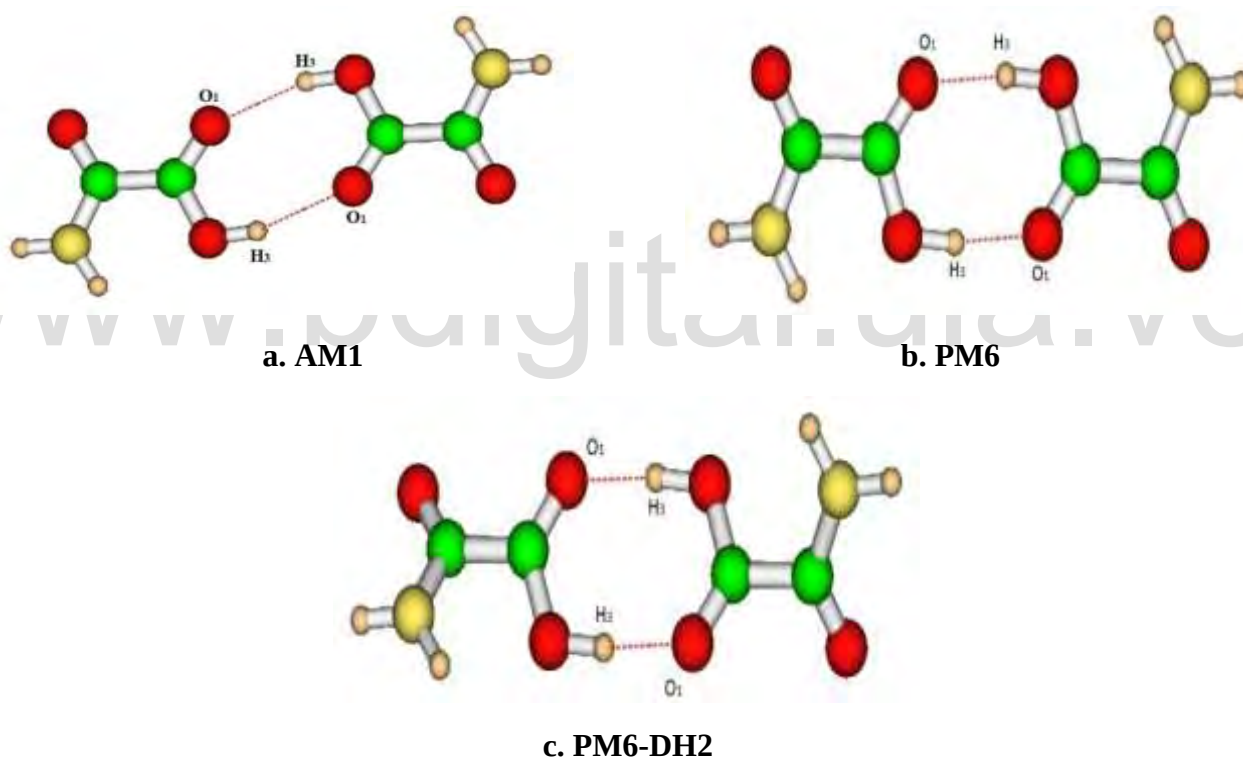
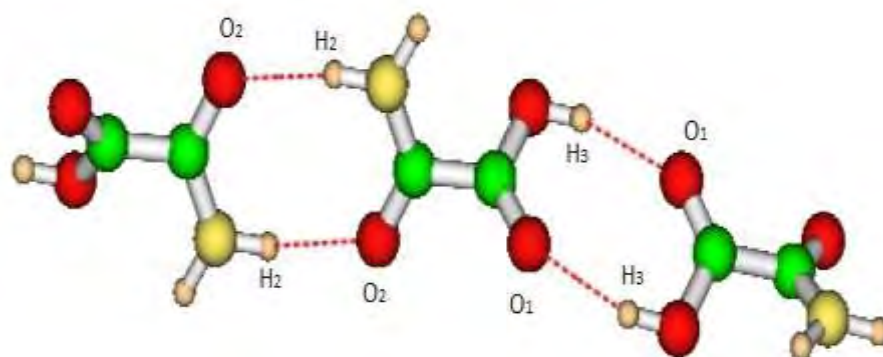
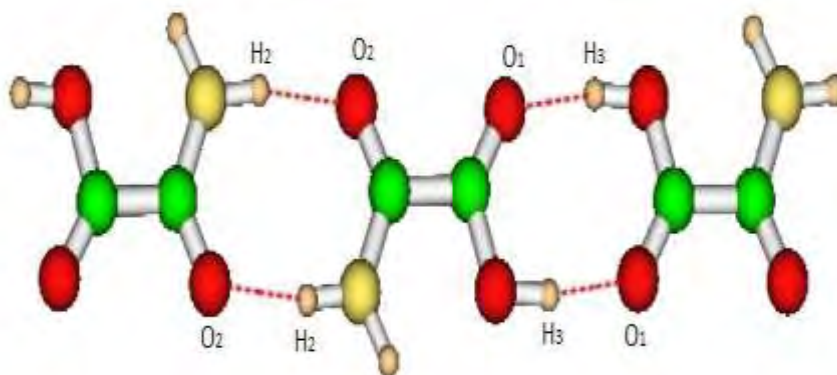


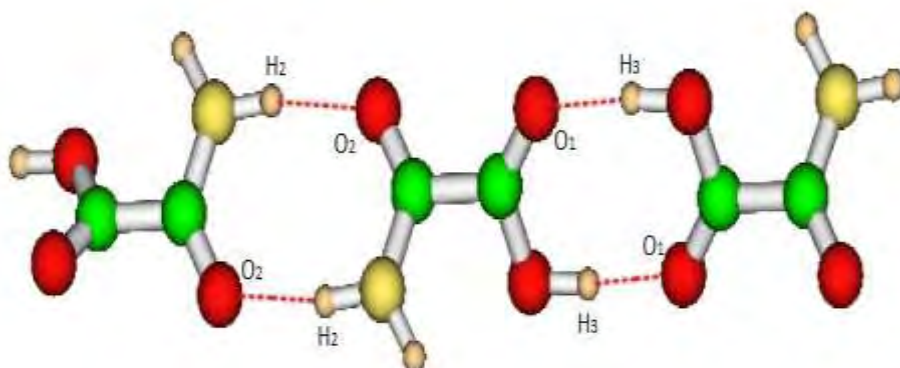
Figura II.30. Conglomerados formados por 2 moléculas de ácido oxámico (patrón 2) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.



a.AM1

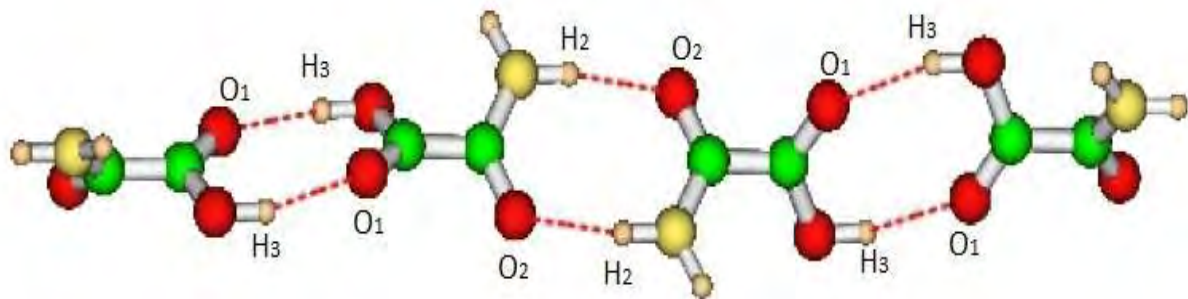


b.PM6

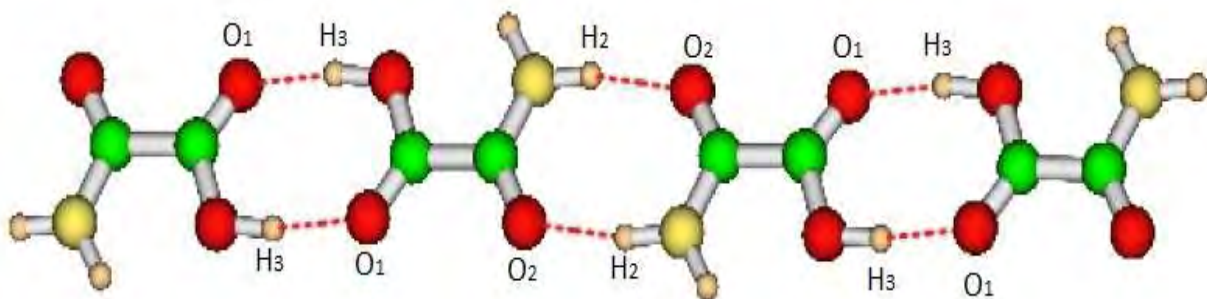


d. PM6-DH2

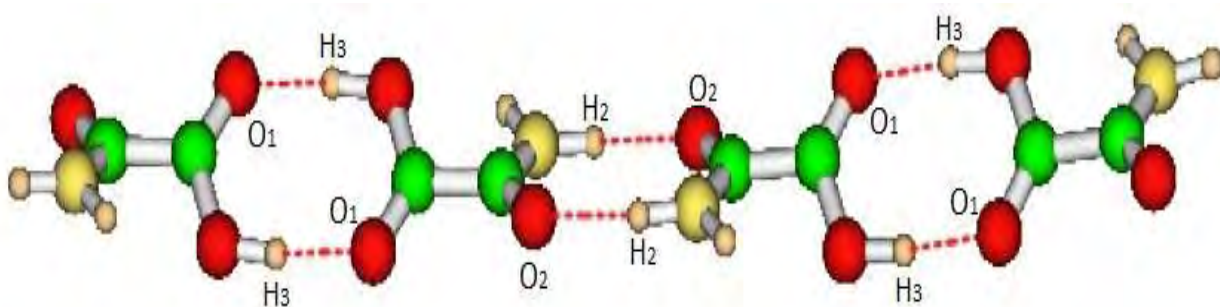
Figura II.31. Conglomerados formados por 3 moléculas de ácido oxámico (patrón 2) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.



a. AM1

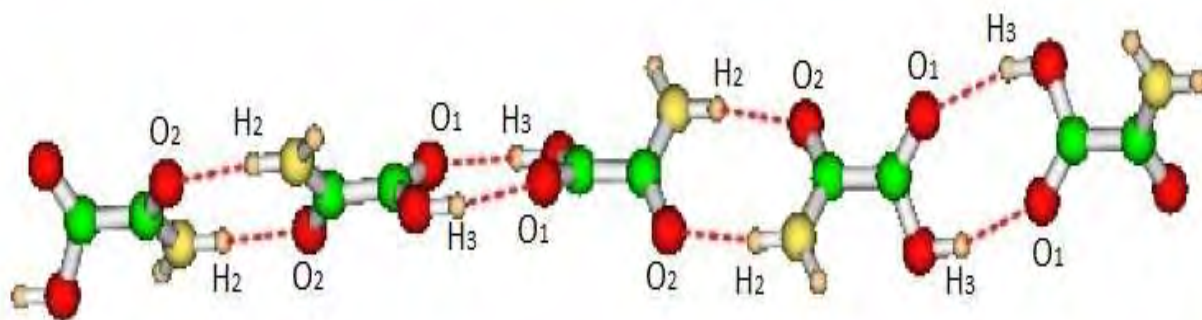


b. PM6

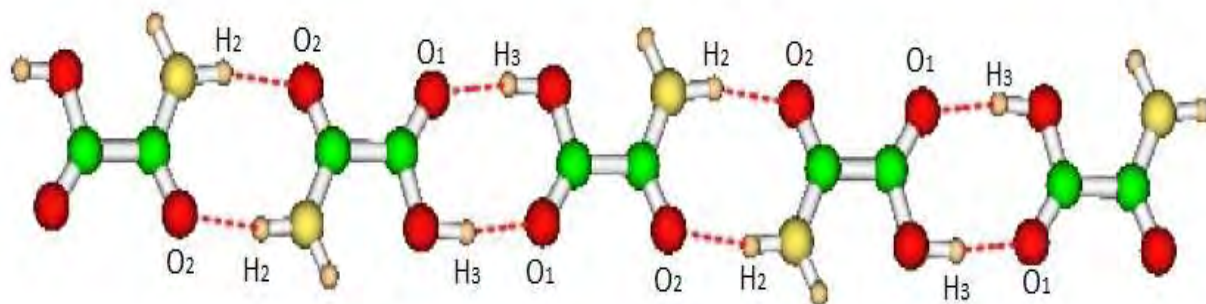


c. PM6-DH2

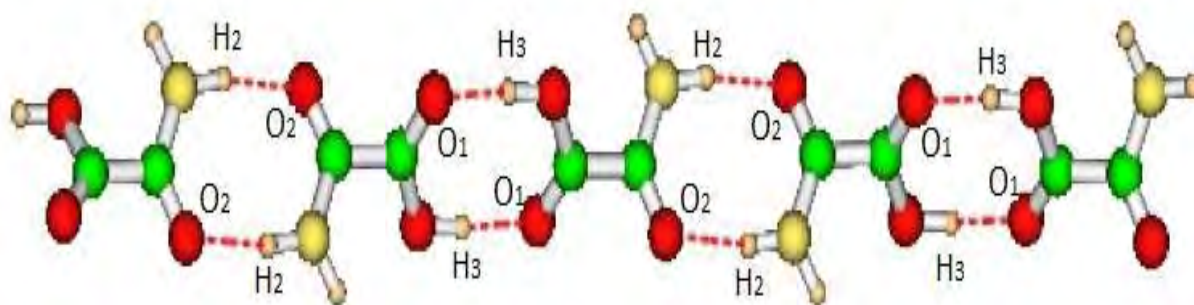
Figura II.32. Conglomerados formados por 4 moléculas de ácido oxámico (patrón 2) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.



a. AM1

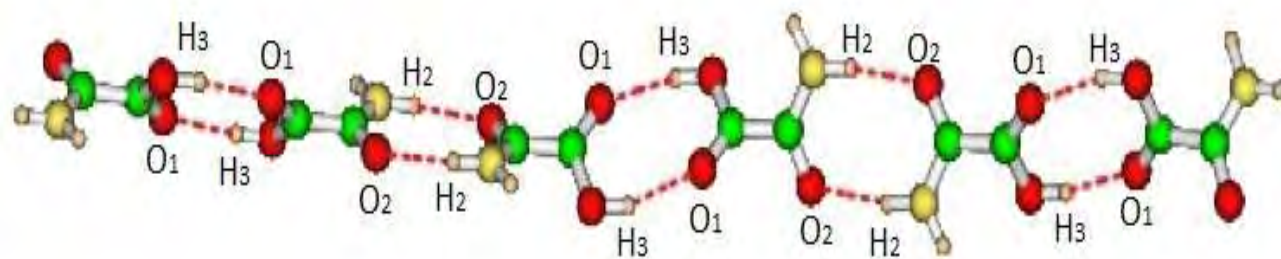


b. PM6

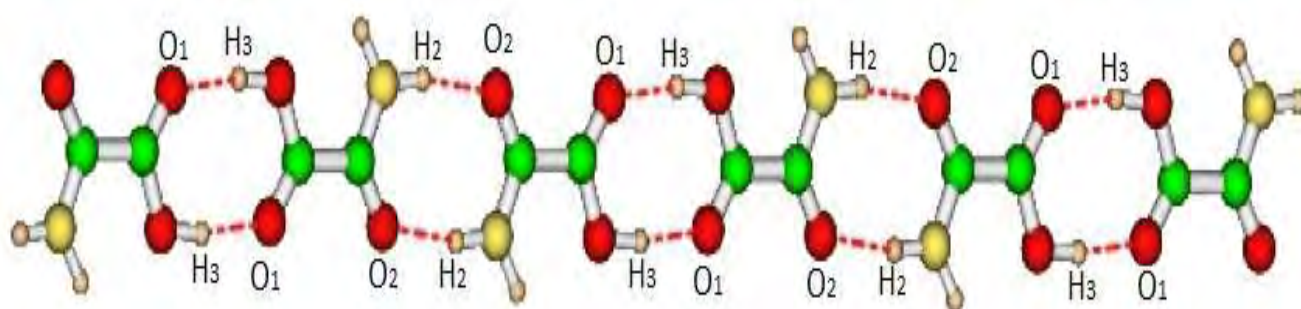


c. PM6-DH2

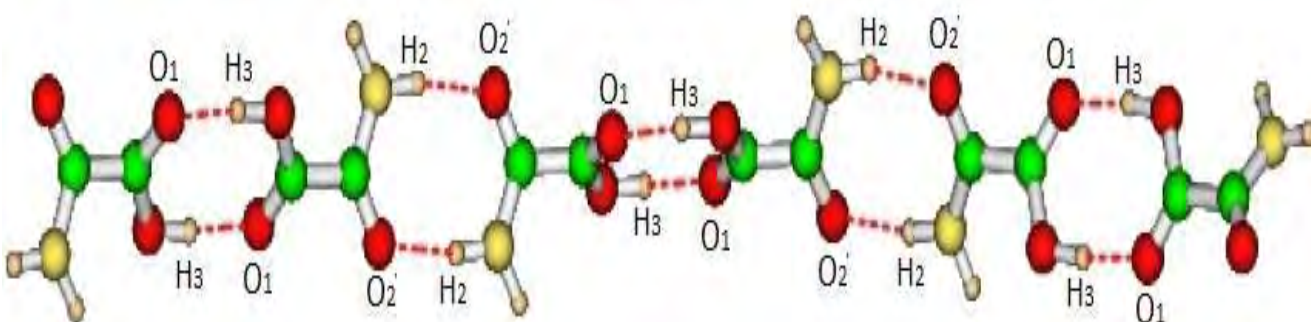
Figura II.33. Conglomerados formados por 5 moléculas de ácido oxámico (patrón 2) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.



a. AM1

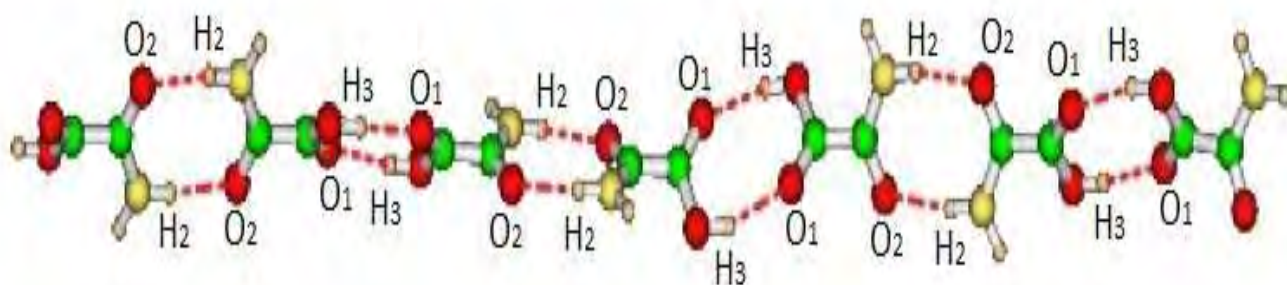


b. PM6

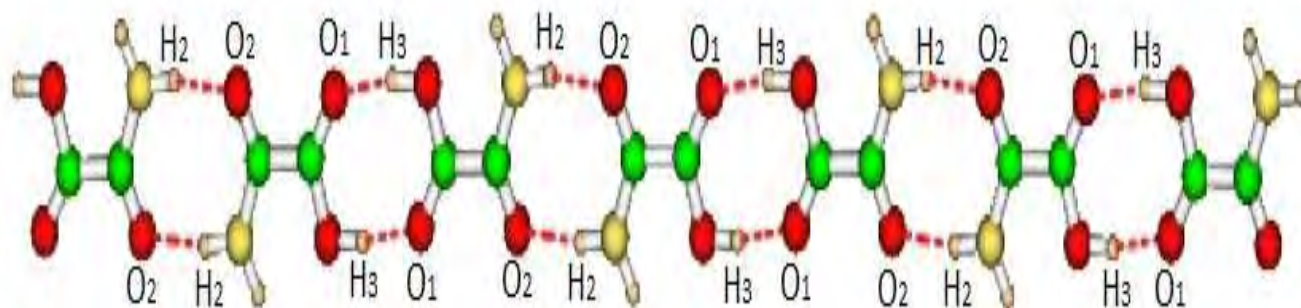


c. PM6-DH2

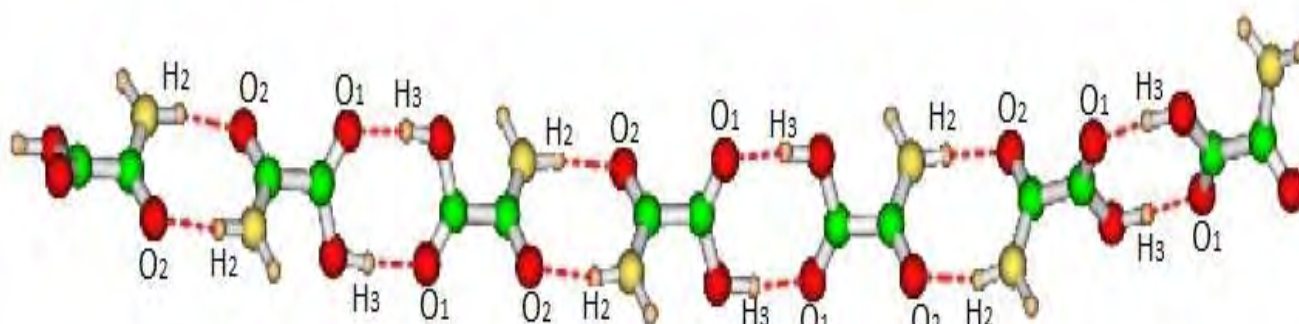
Figura II.34. Conglomerados formados por 6 moléculas de ácido oxámico (patrón 2) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.



a. AM1

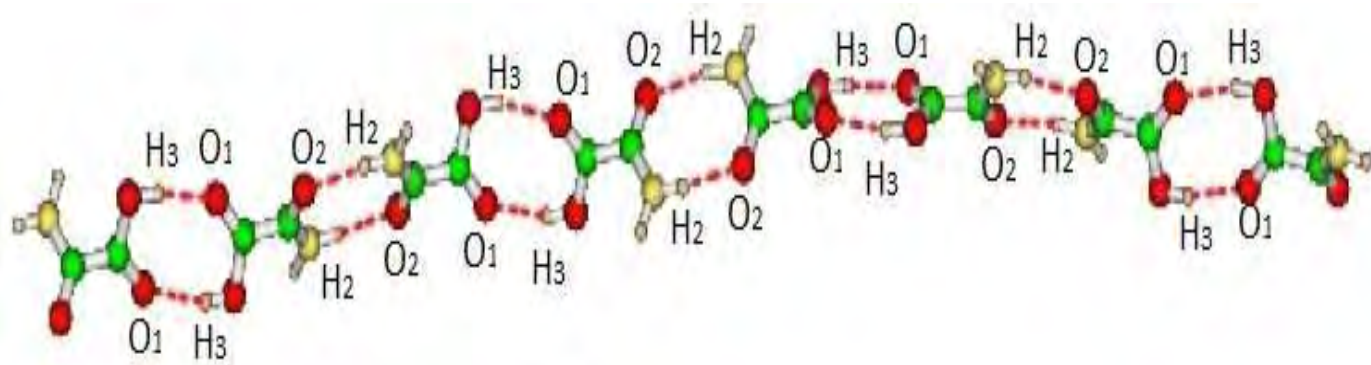


b. PM6

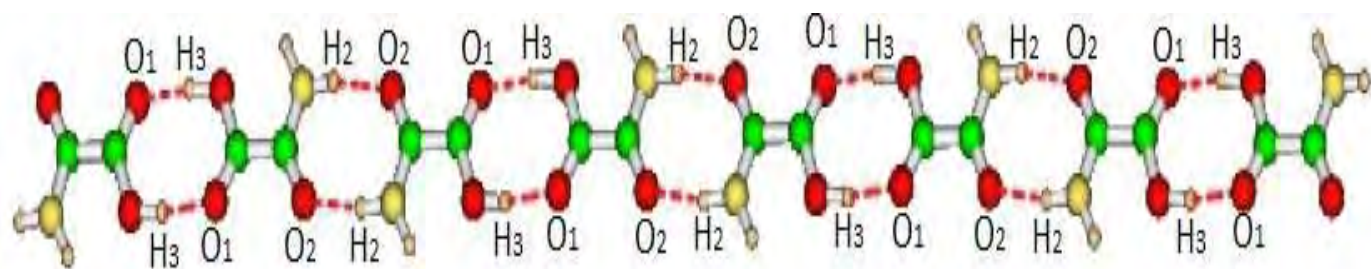


c. PM6-DH2

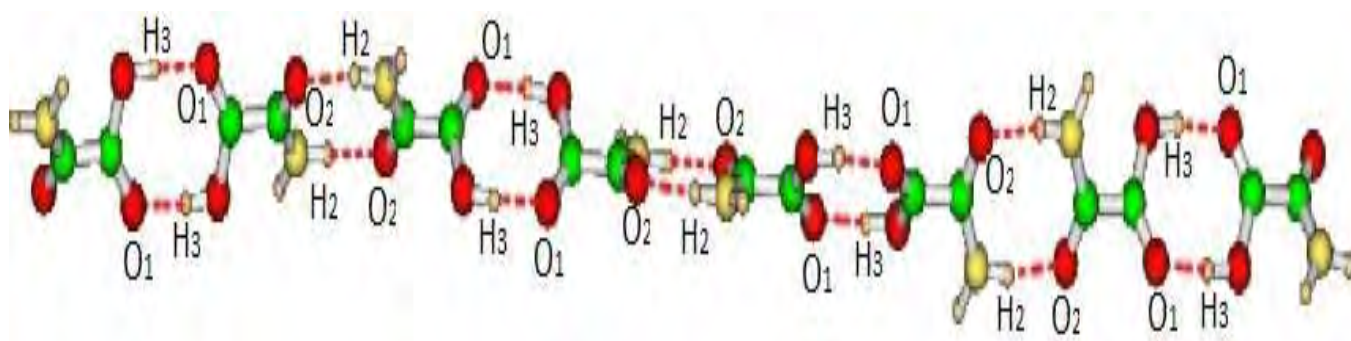
Figura II.35. Conglomerados formados por 7 moléculas de ácido oxámico (patrón 2) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.



a. AM1



b. PM6



c. PM6-DH2

Figura II.36. Conglomerados formados por 8 moléculas de ácido oxámico (patrón 2) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.

La Tabla II.10 muestra las energías de estabilización obtenidas para las geometrías de mínima energía anteriormente mostradas. Los resultados indican que a medida que aumenta el número de moléculas interactuantes, también lo hace el número de EH que se forman entre ellas y aumenta su energía de estabilización por molécula. Se encuentra que para el octámero, ΔE_n es aproximadamente el doble que el valor obtenido para el dímero, lo que nuevamente indicaría la presencia de efectos cooperativos. Los valores en la Tabla confirman la tendencia hallada a partir de los resultados geométricos, en el sentido que la menor estabilización es predicha por el método AM1.

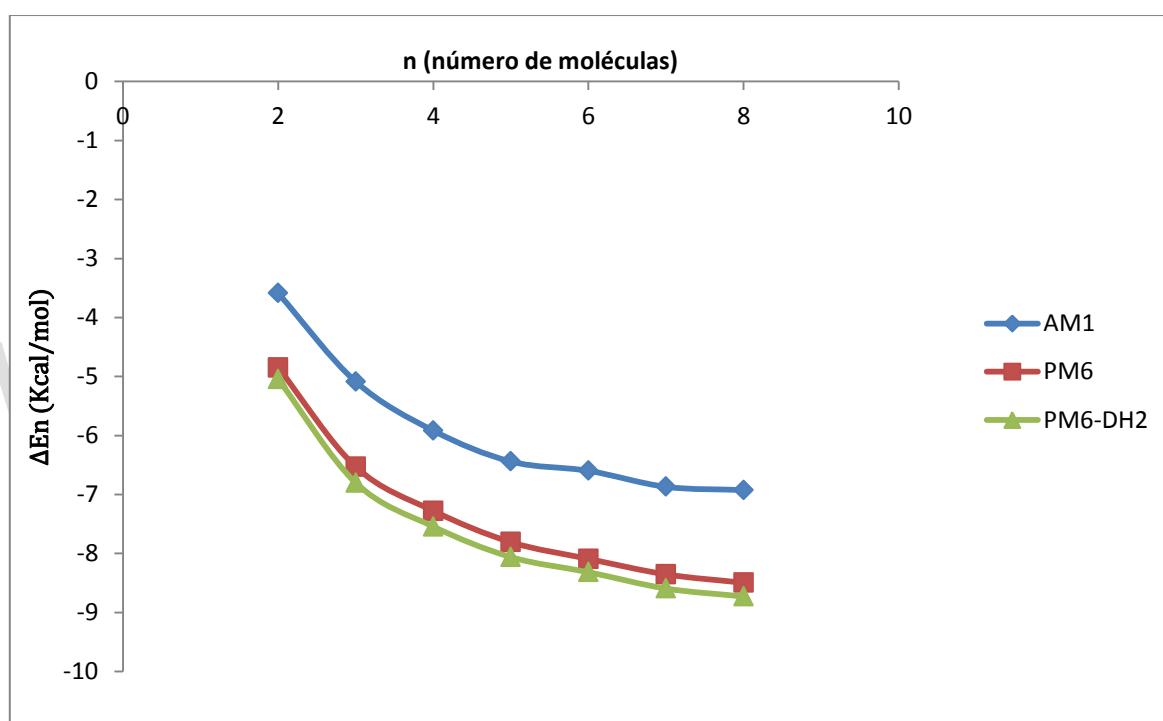
Tabla II.12. Variación energética (Kcal/mol) debido a la formación de los conglomerados del ácido oxámico para el patrón 2 empleando los tres métodos semiempíricos (AM1, PM6 Y PM6-DH2).

n	1/n	$\Delta E_n(\text{AM1})$	$\Delta E_n(\text{PM6})$	$\Delta E_n(\text{PM6-DH2})$
2	0,50	-3,585970	-4,847401	-5,044571
3	0,33	-5,086466	-6,530078	-6,800659
4	0,25	-5,917427	-7,276290	-7,542643
5	0,20	-6,440448	-7,807037	-8,059784
6	0,17	-6,597723	-8,090148	-8,315760
7	0,14	-6,869183	-8,352987	-8,593150
8	0,13	-6,924323	-8,495924	-8,728262

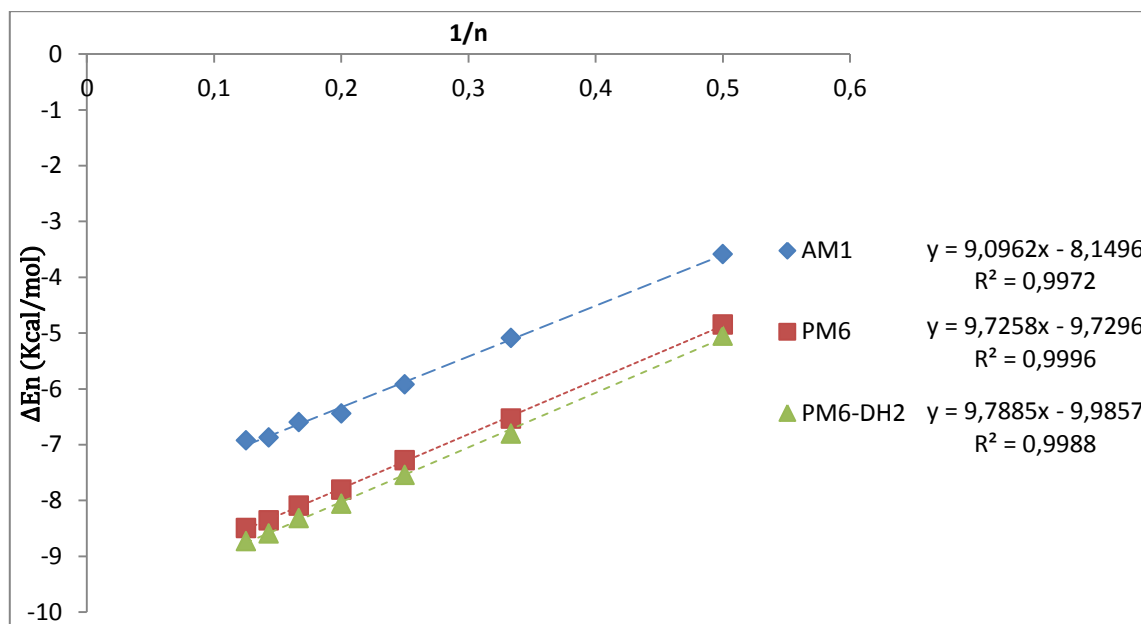
Las Gráficas II.6 y II.7 resumen los resultados obtenidos para las energías de estabilización. La gráfica 6 muestra que la estabilización energética de los conglomerados del ácido oxámico, predicha por los métodos PM6 y PM6-DH2 son similares y mayores que los obtenidos a partir del AM1. Los tres niveles llevan a un valor de estabilización de saturación, nuevamente, para estimar este valor asintótico límite se graficó ΔE_n en función del inverso del número de moléculas (Gráfica II.7), obteniéndose las energías de estabilización máximas mostradas en la Tabla II.11. Para este patrón, la estabilización predicha es mayor que la hallada para el primer patrón, correspondiendo al método PM6-DH2 la magnitud más alta de la energía de estabilización, diferenciándose por apenas 0.25 Kcal/mol de aquella predicha por el método PM6 y por 1.85 Kcal/mol de la obtenida a partir del método AM1.

Tabla II.13. Valores obtenidos de las energías de estabilización máxima de los tres métodos AM1, PM6 y PM6-DH2, para el patrón 2.

Método	ΔE_n (Kcal/mol)
AM1	-8,1496
PM6	-9,7296
PM6-DH2	-9,9857



Gráfica II.6. Variación de la energía electrónica relativa con respecto al número de moléculas que conforman el conglomerado para el patrón 2 utilizando los tres métodos (AM1, PM6 Y PM6-DH2).



Gráfica II.7. Gráfica 2 Variación de la energía electrónica relativa con respecto al inverso del número de moléculas que conforman el conglomerado para el patrón 2 utilizando los tres métodos (AM1, PM6 Y PM6-DH2).

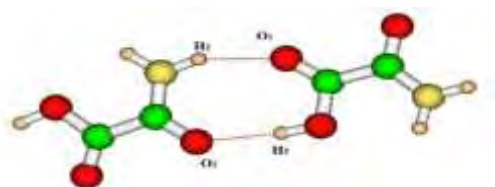
II.3.5. Patrón 3: Resultados geométricos y energéticos.

Las Figuras de la II.26 a la II.32, muestran las geometrías más estables correspondientes al patrón 3. En este patrón, el H₃ del grupo OH de una molécula interactúa con el oxígeno amídico O₂ de otra, O₃—H₃•••O₂, mientras el H₂ del grupo amino de esta segunda molécula lo hace con el oxígeno O₁ de la primera, N—H₂•••O₁, formando cadenas del tipo **cabeza-cola**. Por otra parte, el segundo hidrógeno amínico interactúa con el oxígeno amídico O₂, N—H₁•••O₂, de una molécula perteneciente a otra cadena cabeza-cola, lo que permite la unión entre estas dos cadenas. Al igual que el patrón 1, esto permite la formación de una especie de red. Por otra parte, las figuras también muestran que, en forma similar a lo observado en el patrón 2, para disminuir las interacciones de carácter estérico, las moléculas del ácido oxámico se alejan de la planaridad. En la Tabla II.12, para los tres métodos usados, se encuentran los valores promedio de algunos parámetros geométricos de interés. Nuevamente, el método AM1 predice las distancias covalentes, N—H₁, N—H₂ y O₃—H₃, más cortas, mientras las predichas por los otros dos métodos son aproximadamente iguales. Para las distancias y los ángulos asociados con los EH se encuentra que las menores y los ángulos más cercanos a 180° respectivamente,

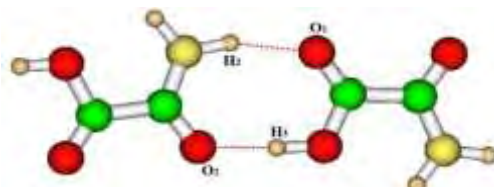
se encuentran para el método PM6-DH2, mientras las más largas y las mayores desviaciones se obtienen para el AM1. Así estos resultados geométricos nuevamente llevan a la conclusión preliminar que el método AM1 tiende a subestimar la estabilización del tercer patrón de conglomerados.

Tabla II.14. Valores promedio de algunos parámetros geométricos de interés del patrón 3.

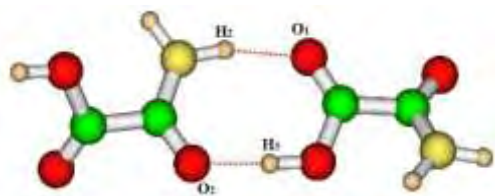
Parámetro	AM1	PM6	PM6-DH2
N—H ₁ (Å)	0,9965	1,0341	1,0356
N—H ₂ (Å)	0,9965	1,0345	1,0357
O ₃ —H ₃ (Å)	0,9836	1,0895	1,0898
N—H ₁ ---O ₂ (Å)	3,1432	3,0341	3,0256
N—H ₂ ---O ₁ (Å)	3,1674	2,9778	2,9282
O ₃ —H ₃ ---O ₂ (Å)	3,0486	2,6945	2,6798
θ N—H ₁ ---O ₂ (°)	165,859	166,033	168,120
θ N—H ₂ ---O ₁ (°)	153,968	156,187	162,263
θ O ₃ —H ₃ ---O ₂ (°)	167,847	172,835	177,076



a. AM1

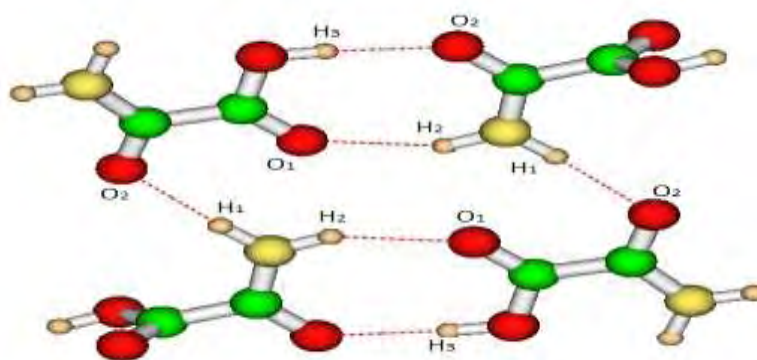


b. PM6

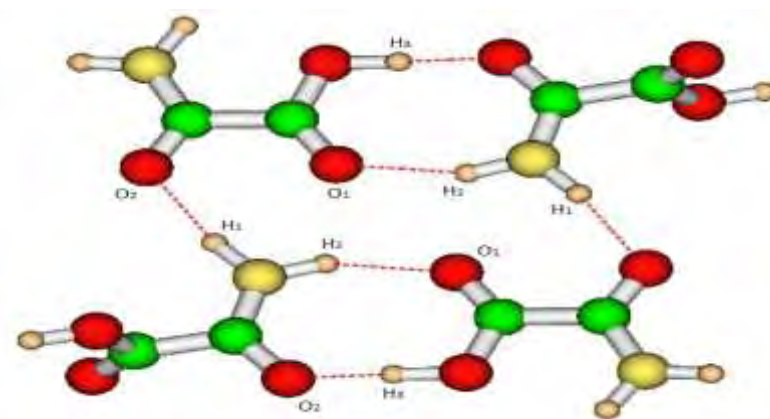


c. PM6-DH2

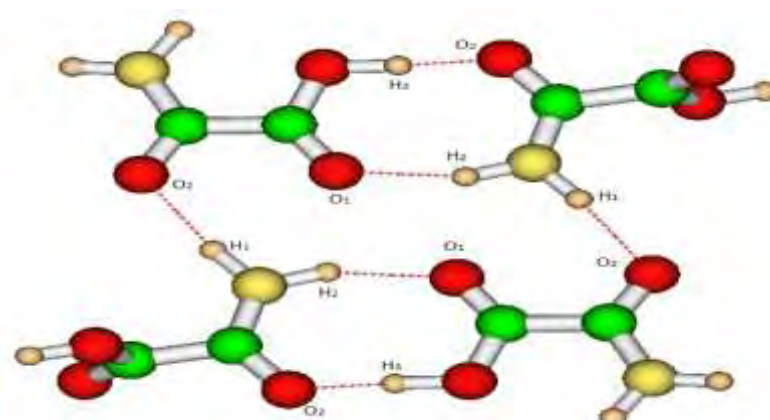
Figura II.37. Conglomerados formados por 2 moléculas de ácido oxámico (patrón 3) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.



a. AM1

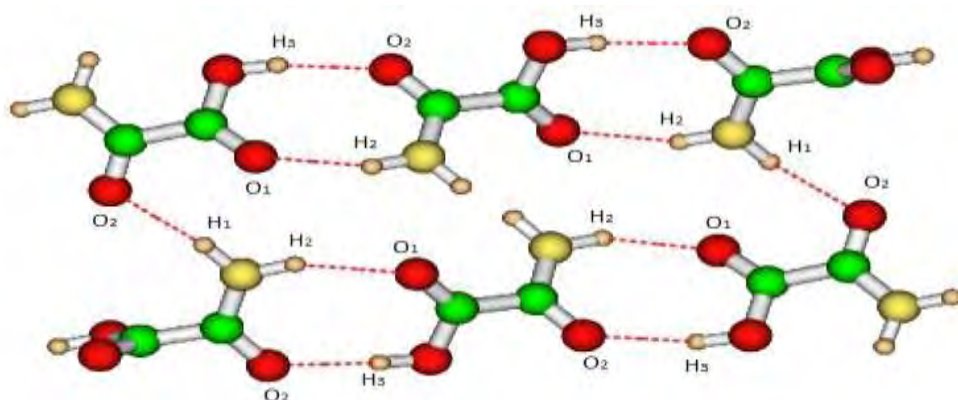


b. PM6

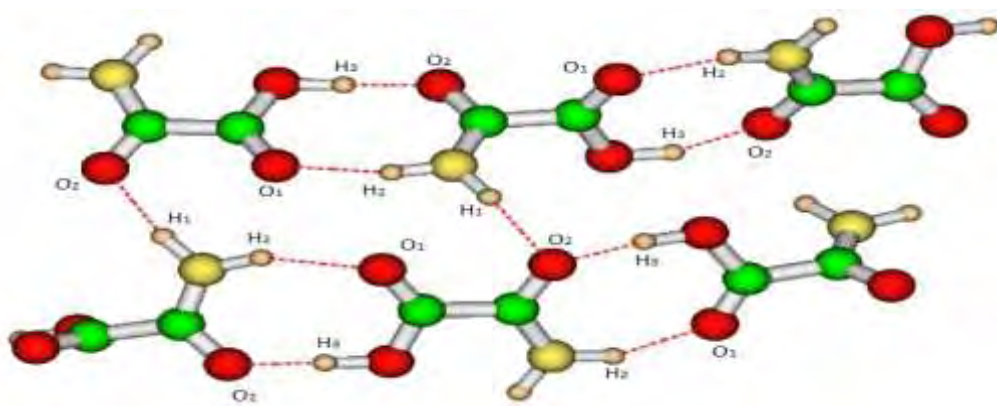


c. PM6-DH2

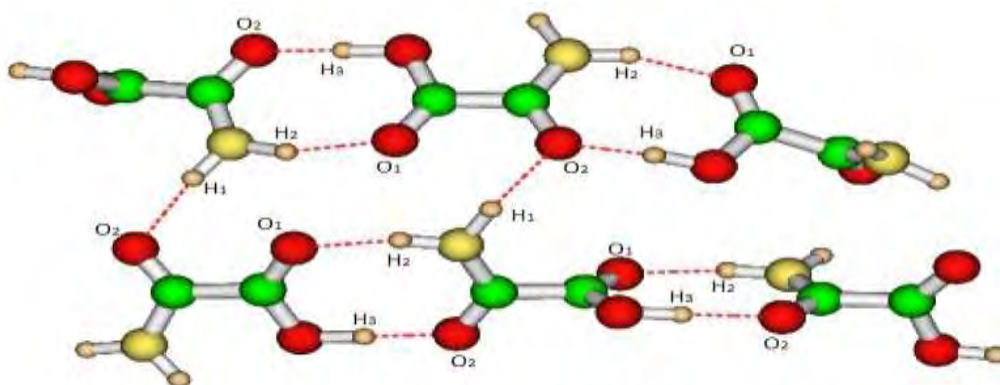
Figura II.38. Conglomerados formados por 4 moléculas de ácido oxálico (patrón 3) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.



a. AM1

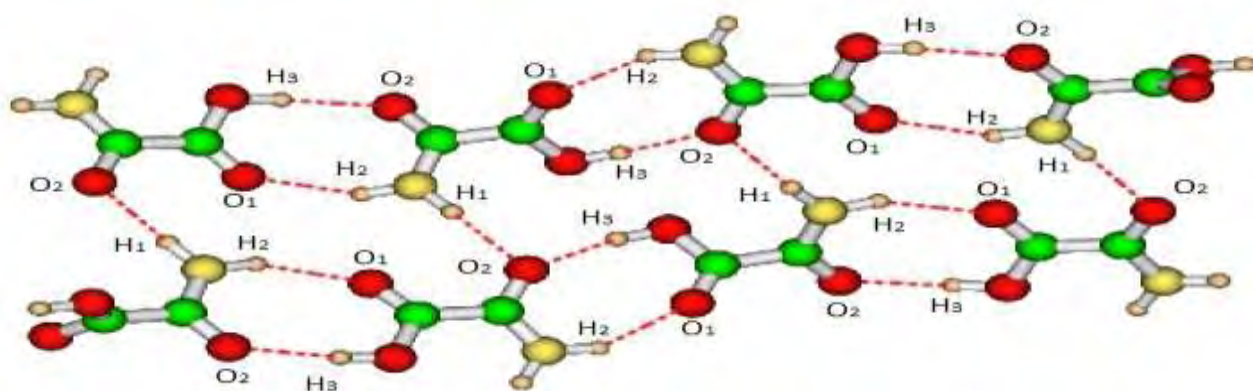


b. PM6

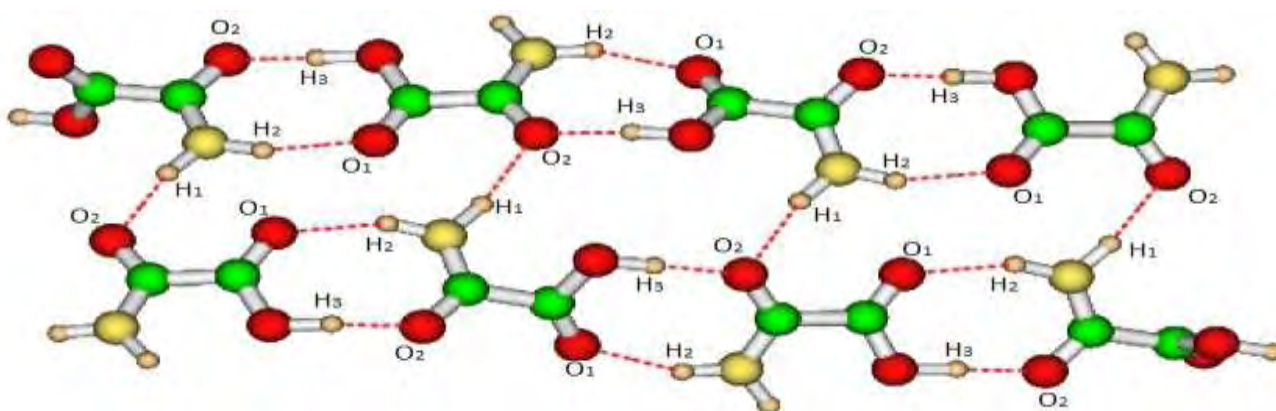


c. PM6-DH2

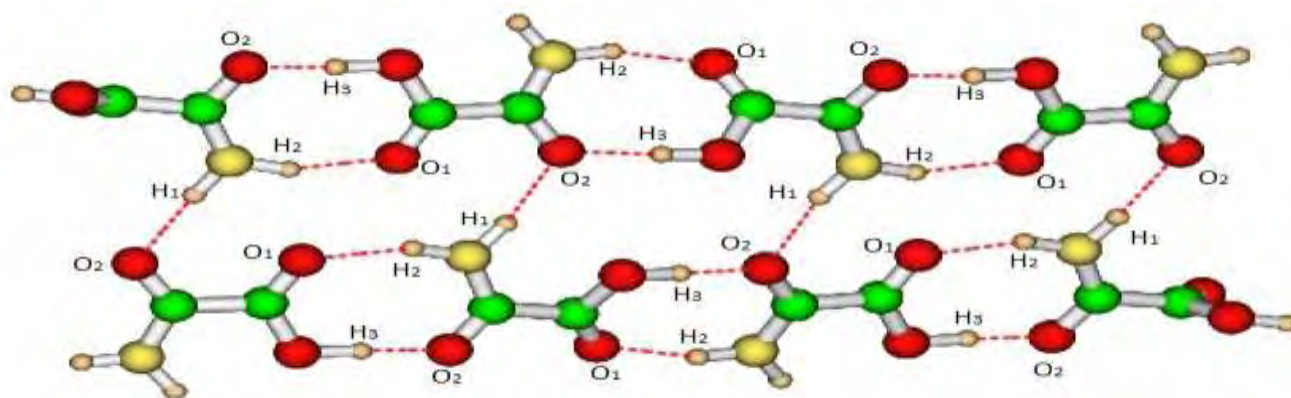
Figura II.39. Conglomerados formados por 6 moléculas de ácido oxámico (patrón 3) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.



a. AM1

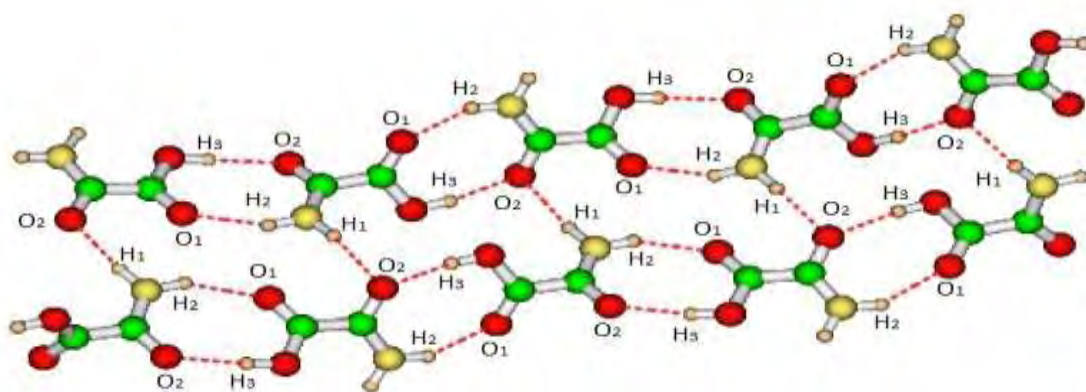


b. PM6

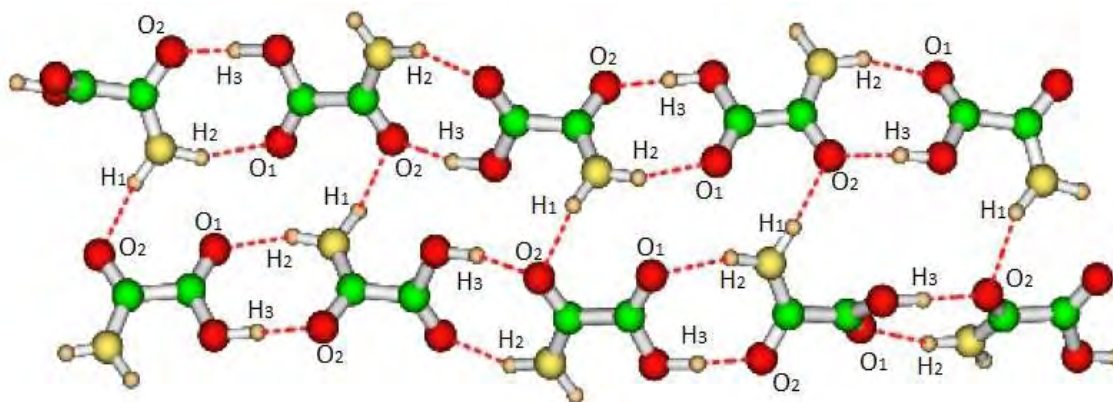


c. PM6-DH2

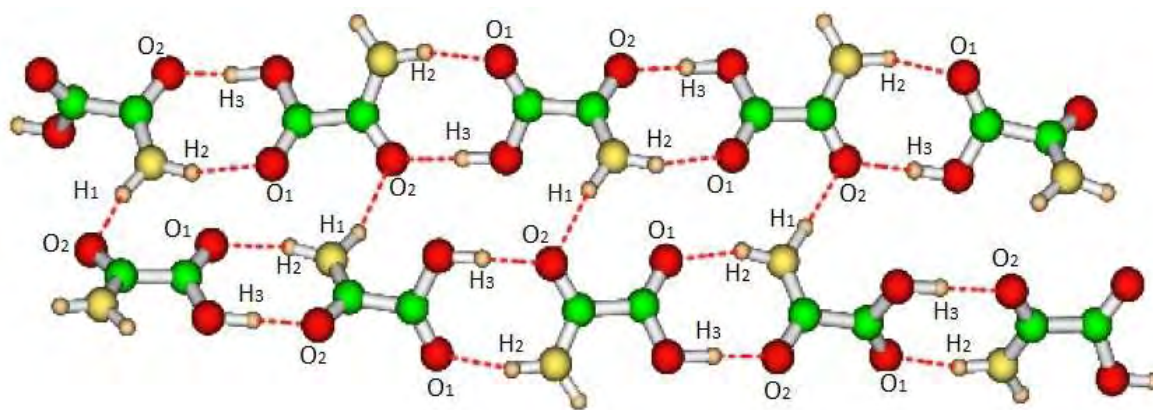
Figura II.40. Conglomerados formados por 8 moléculas de ácido oxámico (patrón 3) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.



a. AM1

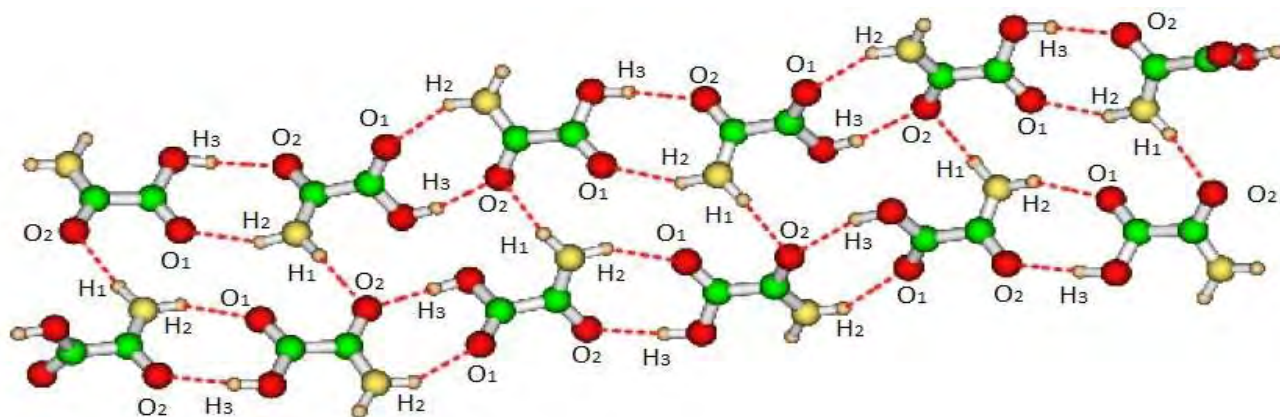


b. PM6

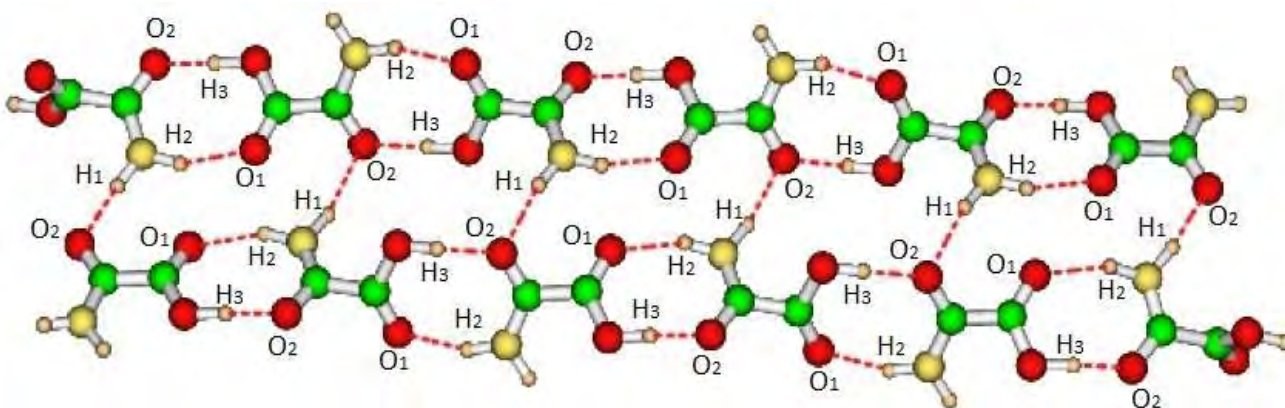


c. PM6-DH2

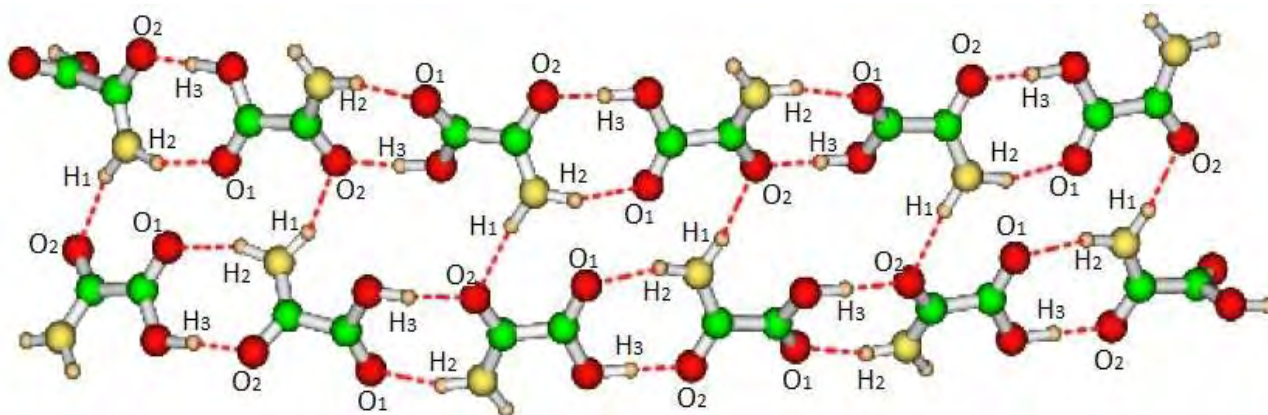
Figura II.41. Conglomerados formados por 10 moléculas de ácido oxámico (patrón 3) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.



a. AM1

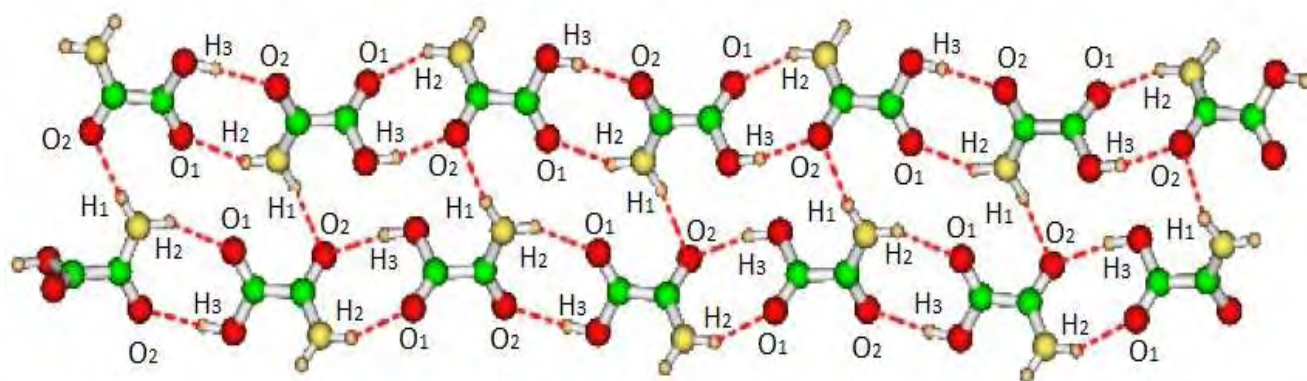


b. PM6

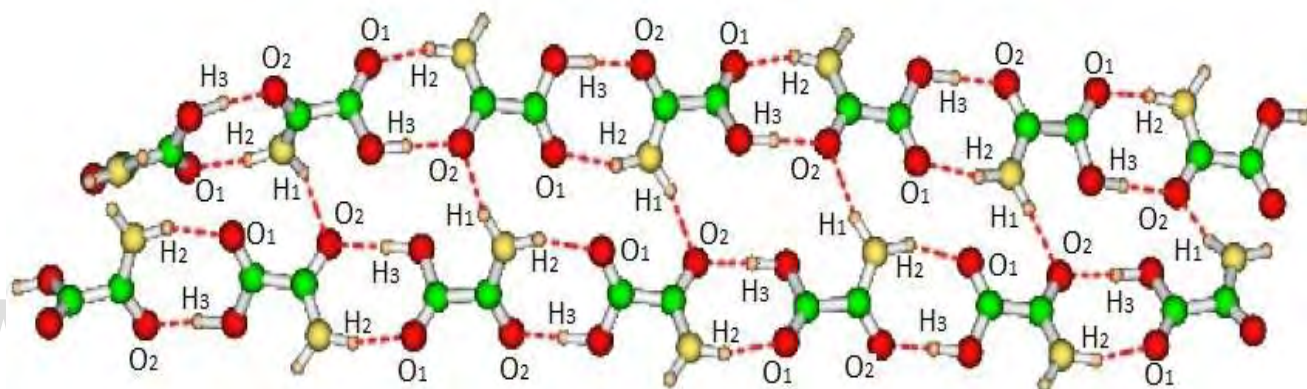


c. PM6-DH2

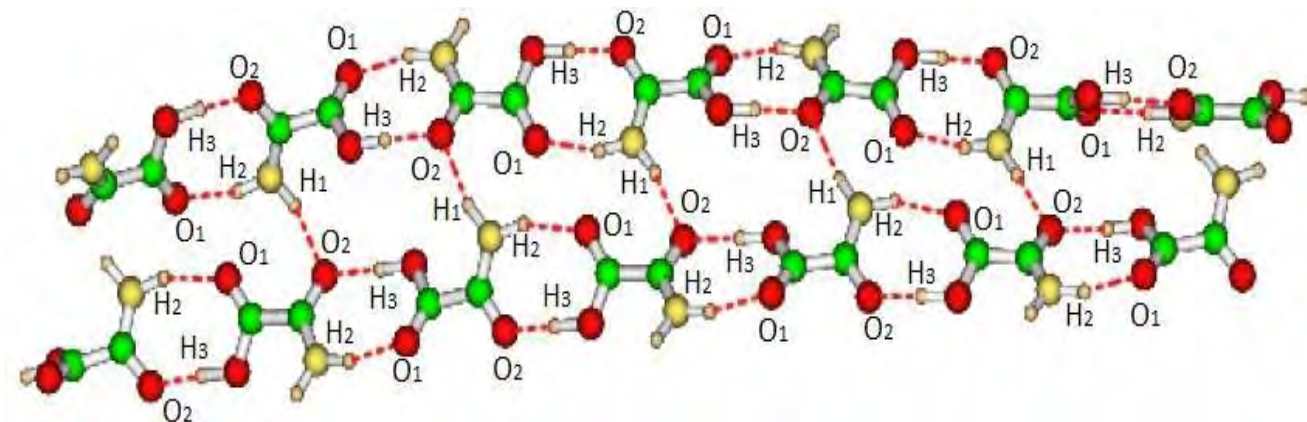
Figura II.42. Conglomerados formados por 12 moléculas de ácido oxámico (patrón 3) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.



a. AM1



b. PM6



c. PM6-DH2

Figura II.43. Conglomerados formados por 14 moléculas de ácido oxámico (patrón 3) usando los tres métodos semiempíricos a. AM1 b. PM6 y c. PM6-DH2.

De la misma forma que en el patrón 1, en el patrón 3, además de las interacciones del tipo **cabeza-cola**, también se forman EH bifurcados, lo que conducen a la formación de entramados con características de red. Al igual que para los otros 2 patrones a medida que aumenta el número de moléculas interactuantes también lo hace la energía de estabilización por molécula. La Tabla II.13 muestra los resultados para la estabilización obtenidas para las geometrías de mínima energía encontradas utilizando los tres métodos semiempíricos empleados.

Tabla II.15. Variación energética (Kcal/mol) debido a la formación de los conglomerados del ácido oxámico para el patrón 3 empleando los tres métodos semiempíricos (AM1, PM6 Y PM6-DH2).

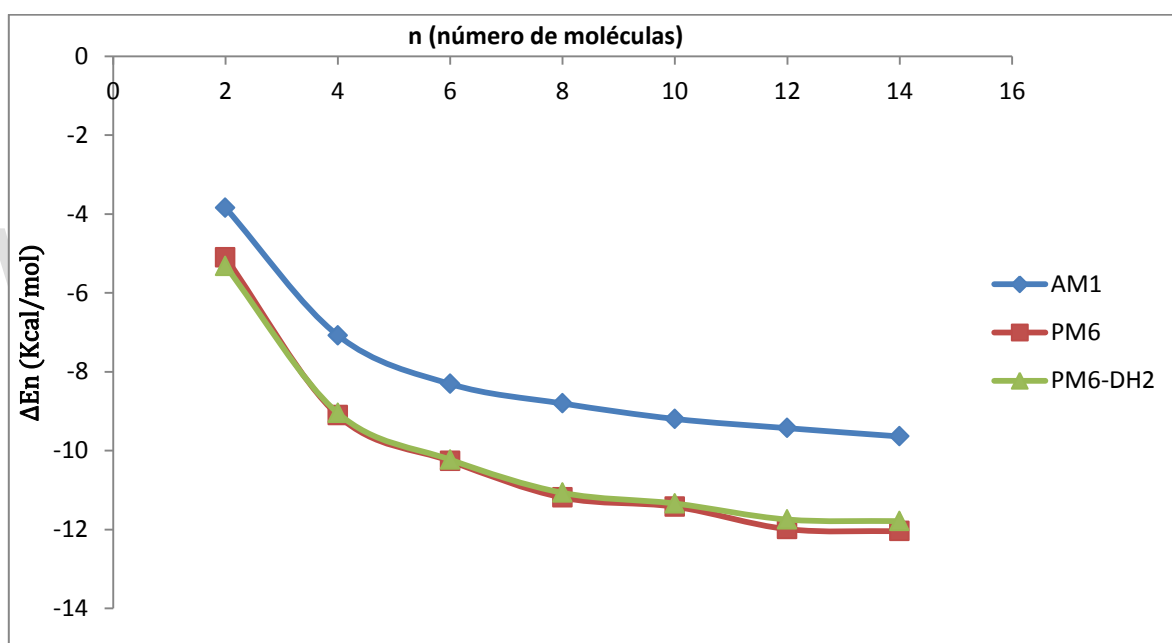
n	1/n	$\Delta E_n(\text{AM1})$	$\Delta E_n(\text{PM6})$	$\Delta E_n(\text{PM6-DH2})$
2	0,50	-3,843099	-5,10337717	-5,31899658
4	0,25	-7,077967	-9,10386680	-9,04794411
6	0,17	-8,309227	-10,2644066	-10,2290465
8	0,13	-8,804363	-11,1900135	-11,0689437
10	0,10	-9,195764	-11,4216026	-11,3406588
12	0,08	-9,429986	-11,9895541	-11,7460694
14	0,07	-9,640115	-12,0420725	-11,7857671

Estos resultados están representados en las Gráficas II.8 y II.9. La gráfica II.8 muestra la estabilización energética de los conglomerados del ácido oxámico, encontrándose que, como apuntaban los resultados geométricos, el método AM1 tiende a subestimar la estabilización de los conglomerados; no obstante, para todos los métodos el valor de ΔE_n aproximadamente se duplica al pasar del dímero al tetramero, aumentando la estabilización con el tamaño, hasta alcanzarse un valor de saturación o límite asintótico. Este comportamiento es característico de sistemas donde existen efectos cooperativos. Al igual que en los casos anteriores, para estimar este valor asintótico se graficó ΔE_n en función del inverso del número de moléculas (Gráfica II.9), obteniéndose, a partir del intercepto, las energías de estabilización máximas mostradas en la Tabla II.14. Par este caso el valor más alto de la energía de estabilización límite se obtiene para el método PM6, apenas 0.26 Kcal/mol mayor que el calculado para el método PM6-DH2 y 2.62 Kcal/mol que el encontrado para el método AM1. Estas magnitudes de las energías

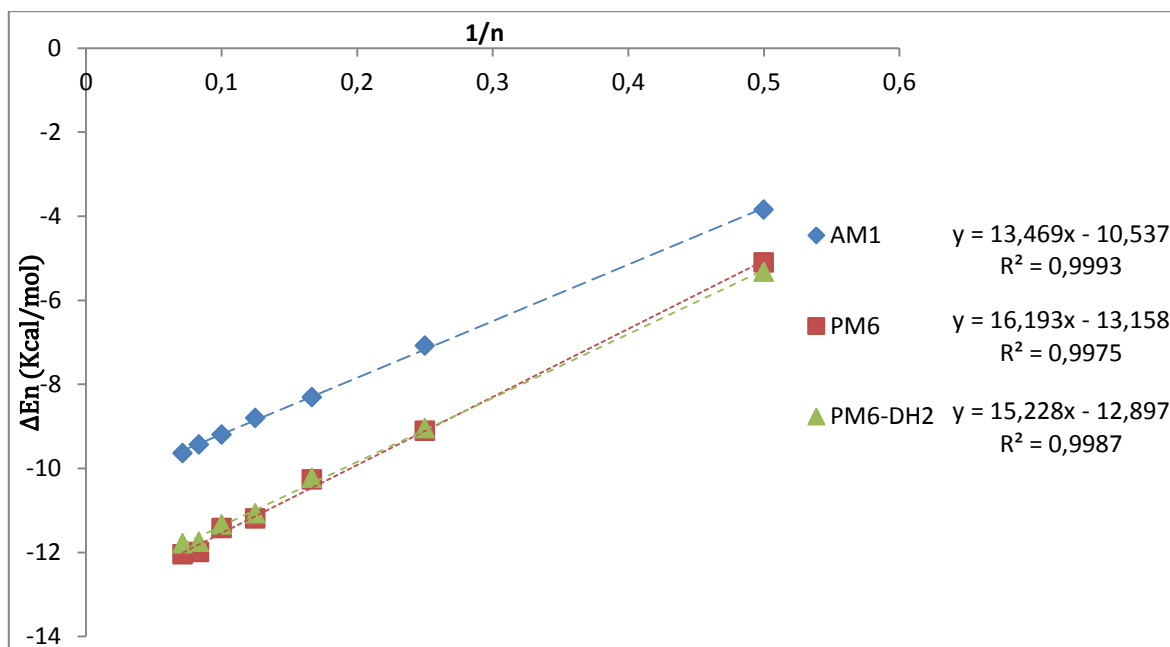
de estabilización asintóticas son las mayores obtenidas para los tres tipos de patrones estudiados para el ácido oxámico, representando una estabilización límite adicional de aproximadamente 3 Kcal/mol.

Tabla II.16. Valores obtenidos de las energías de estabilización máxima de los tres métodos AM1, PM6 y PM6-DH2, para el patrón 3.

Método	ΔE_n (Kcal/mol)
AM1	-10,5370
PM6	-13,1580
PM6-DH2	-12,8970



Gráfica II.8. Variación de la energía electrónica relativa con respecto al número de moléculas que conforman el conglomerado para el patrón 3 utilizando los tres métodos (AM1, PM6 Y PM6-DH2).



Gráfica II.9. Variación de la energía electrónica relativa con respecto al inverso del número de moléculas que conforman el conglomerado para el patrón 3 utilizando los tres métodos (AM1, PM6 Y PM6-DH2).

www.bdigital.ula.ve

II.4. Referencias.

- 1) Guth, U. O. (1984). " Estructura cristalina y enlace químico ". Zeitschrift für Kristallographie 166, 213-217.
- 2) A. Karpfen, in "Molecular Interactions From van der Waals to strongly bond molecular complexes", Edited by Scheiner, S. Jhon Wiley & Sons, Ltd. Chichester, (1997), 265.
- 3) L. Rincón, R. Almeida and D. García-Aldea, A Many-body Energy Decomposition Analysis of Cooperativity in Hydrogen Fluoride Clusters, Int. J. Quant-Chem, **102**(2005), 443-453.
- 4) 34) Wade, L. G. "Química Orgánica". Editorial Pearson educación. Segunda edición. México (1993).
- 5) MOPAC2012, James JP Stewart, Stewart Química Computacional, Colorado Springs, CO, EE.UU., HYPERLINK "<http://openmopac.net/>" HTTP://OpenMOPAC.net (2012).
- 7) Lunar, Angel (2008). "Caracterización energética y estructural del sistema 1-aminociclopentil-1-carboxílico interactuando con ácido oxálico y agua". (Tesis de pregrado). Departamento de Química. Universidad de Los Andes.
- 8) Rojas, Alejandro (2010). "Estudio geométrico y energético de la interacción del ácido 4-piperidinico (isonipecotico) y el ácido 1,1-ciclobutanodioico". (Tesis de pregrado). Departamento de Química. Universidad de Los Andes.
- 9) L. Rincón, R. Almeida and D. García-Aldea, A Many-body Energy Decomposition Analysis of Cooperativity in Hydrogen Fluoride Clusters, Int. J. Quant-Chem, **102**(2005), 443-453.
- 10) Linjing Li, S. A. Bourne, M. R. Caira, Chem. Común (2011), 47, 15, 30.
- 11) L. Fabian, N. Hamill, K. S. Eccles, H. A. Moynihan, A. R. Maguire, L. Mc Causland, S. E. Lawrence, Cryst. Growth Des. (2011), 11, 3522.

**Capítulo III. *Análisis de los
conglomerados resultantes de la
interacción entre moléculas de ácido
oxámico y 4-dimetilaminopiridina.***

III.1. Descripción de la estructura cristalina del co-cristal 4-dimetilaminopiridina: ácido oxámico.

El cristal multicomponente formado entre el ácido oxámico y la 4-dimetilaminopiridina cristaliza en un sistema triclinico, con grupo espacial P-1 (Nº2). Su unidad asimétrica se muestra en la figura III.1 y está compuesta por una molécula de ácido oxámico que se encuentra en forma aniónica con la carga negativa sobre el grupo carboxilato COO^- , y una molécula de 4-dimetilaminopiridina en forma catiónica con la carga positiva sobre el N piridínico. Este cristal se considera una sal orgánica, tal como lo indica Ramírez R. (2014) ⁽¹⁾, en su trabajo especial de grado.

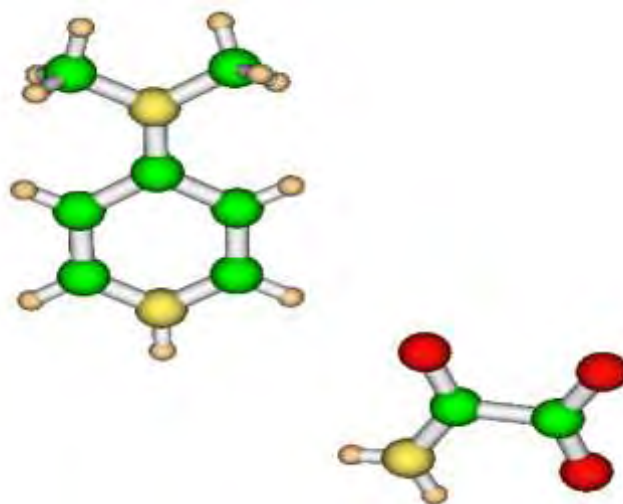


Figura III.44. Unidad asimétrica del co-cristal 4-dimetilaminopiridina: ácido oxámico.

En la figura III.2, podemos observar los diferentes tipos de enlaces de hidrógeno que estabilizan un plano del empaquetamiento cristalino del cristal multicomponente 4-dimetilaminopiridina: ácido oxámico. De la misma figura podemos observar que las moléculas de ácido oxámico interactúan entre sí mediante homosintonas supramoleculares, que involucran un enlace de hidrogeno del tipo $\text{N} \cdots \text{H} \cdots \text{O}$. Así mismo, se pueden ver interacciones cabeza y cola entre las moléculas de ácido oxámico, dichas interacciones se repiten a lo largo de una dirección del cristal. Por otro lado, la estructura cristalina también muestra la existencia de interacciones tipo enlace de hidrogeno no-convencional, $\text{C} \cdots \text{H} \cdots \text{O}$, las que se forman debido a la cercanía de un protón hacia el oxígeno amídico, lo que facilita dicha interacción. Por último, en el empaquetamiento cristalino se pueden identificar enlaces de hidrógeno bifurcados de los tipos donador y aceptor, el primero se da entre los oxígenos de los grupos

carboxilato y amídico con el grupo N—H del anillo piridínico y el segundo se da por la interacción entre las moléculas de oxámato y la interacción lateral de las moléculas de oxámato y el ion piridinio. En la figura 3, se puede observar el empaquetamiento cristalino, visto a lo largo del eje *a* del cristal multicomponente 4-dimetilaminopiridina:ácido oxámico, y la propagación de la red cristalina, donde se observa la formación de láminas corrugada y las interacciones entre el ácido oxámico y la 4-dimetilaminopiridina.

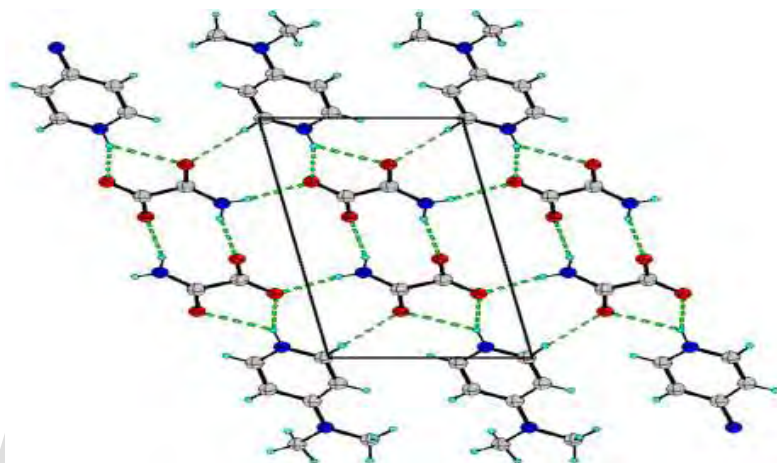


Figura III.45. Enlaces del hidrógeno del tipo N—H...O, presentes en el empaquetamiento cristalino de la sal 4-dimetilaminopiridina: ácido oxámico.

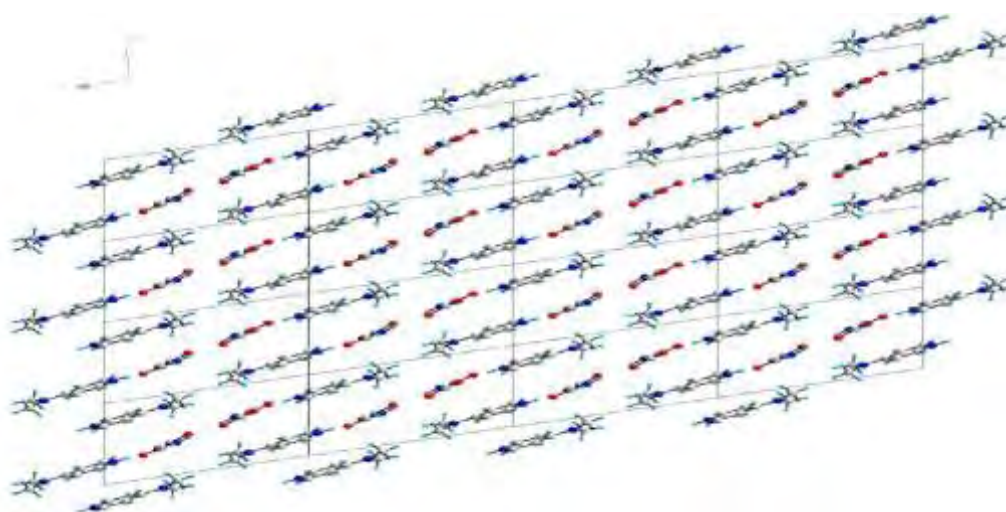


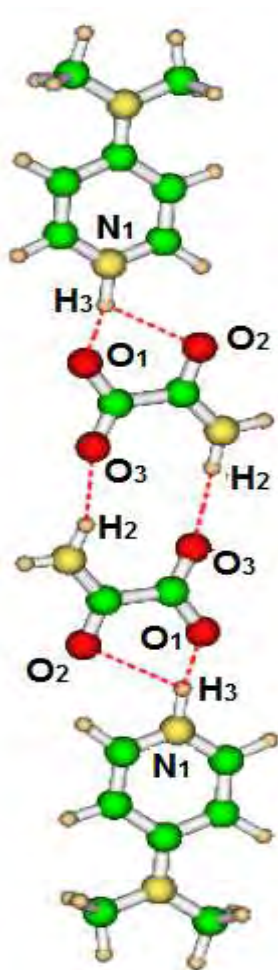
Figura III.46. Empaquetamiento cristalino del cristal multicomponente 4-dimetilaminopiridina: ácido oxámico.

III.2. Estudio geométrico de las interacciones entre las moléculas de 4-dimetilaminopiridina y ácido oxámico, presentes en el co-cristal 4-dimetilaminopiridina: ácido oxámico.

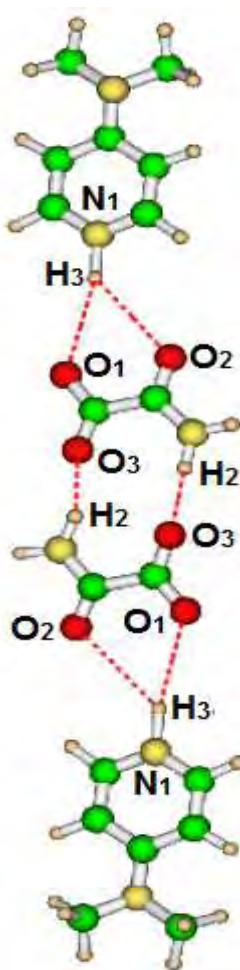
Para la construcción de los conglomerados, nos basamos en el análisis de las interacciones EH observadas en el cristal ⁽¹⁾, tomando en cuenta la importancia de ambas moléculas en la estabilización de las estructuras supramoleculares, la selección del número de moléculas de 4-dimetilaminopiridina y ácido oxámico en los conglomerados se realizó tratando de reproducir la estructura cristalina reportada por Ramírez, R. (2014) en su trabajo especial de grado ⁽¹⁾. El primer conglomerado considerado es el dímero del par iónico (figura III.4), en el cual interactúan 2 moléculas de 4-dimetilaminopiridina en forma catiónica y 2 moléculas de ácido oxámico en forma aniónica, en dicha figura se observa que las moléculas de ácido oxámico forman homosintones supramoleculares de ácido oxámico que involucran el átomo H₁, perteneciente al grupo amino, con el O₃ del carboxilato formando un anillo que involucra dos EH N—H₁•••O₃, estos EH los vamos a describir como interacciones laterales, siempre que dos moléculas de ácido oxámico se encuentren unidas de esta forma. Por otra parte las moléculas de 4-dimetilaminopiridina interactúa con el oxígeno O₁ del grupo carboxilato y el oxígeno O₂ del grupo amido del ácido oxámico, por medio de un EH bifurcado N₁—H₃•••(O₁,O₂) (Figura III.4). Las interacciones descritas anteriormente se mantienen en las estructuras optimizadas empleando los métodos, AM1, PM6 y PM6-DH2. Algunos parámetros geométricos de interés se muestran en la tabla III.1, donde se puede observar que los tres métodos semiempíricos fueron capaces de reproducir las principales características geométricas presentes en la estructura reportada para el sistema multicomponente 4-dimetilaminopiridina:ácido oxámico. Al igual que para el estudio de las moléculas aisladas, el método AM1 predice las distancias de interacción de EH mayores mientras que las menores se obtienen usando el método PM6-DH2, mientras que para los ángulos de interacción de EH los menores se obtienen usando AM1 y los mayores usando PM6-DH2, los cuales se acercan más al valor óptimo idealizado que es de 180°.

Tabla III.17. Parámetros geométricos de interés para el conglomerado formado por 2 moléculas de ácido oxámico en forma aniónica y 2 moléculas de 4-dimetilaminopiridina en forma catiónica usando tres métodos semiempíricos.

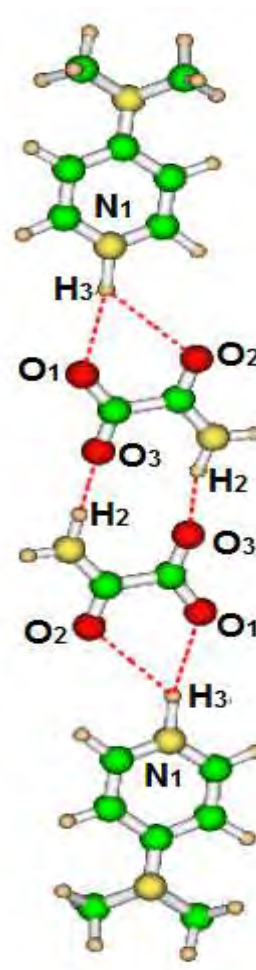
Parámetro	AM1	PM6	PM6-DH2	Co-Cristal
$N-H_1 \cdots O_3$ (Å)	3,0831	2,9547	2,8713	2,928
θ $N-H_1 \cdots O_3$	170,309	170,389	172,998	158,380
$N_1-H_3 \cdots O_1$ (Å)	2,6560	2,5495	2,5490	2,691
θ $N_1-H_3 \cdots O_1$	169,137	169,503	169,942	161,560
$N_1-H_3 \cdots O_2$ (Å)	2,5219	2,5187	2,4979	2,4000
θ $N_1-H_3 \cdots O_2$	117,009	115,689	126,832	123,450



a. AM1



b. PM6



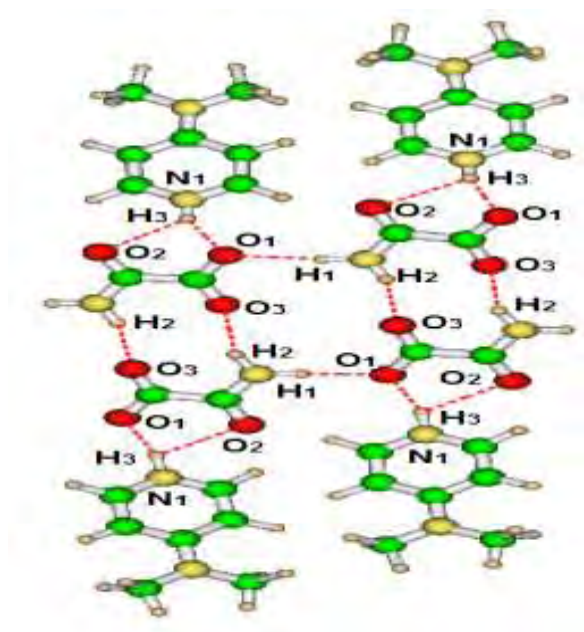
c. PM6-DH2

Figura III.47. Estructura de interacción de dos moléculas de ácido oxámico en forma aniónica y dos moléculas de 4-dimetilaminopiridina en forma catiónica, interactuando entre sí, para los tres métodos semiempíricos (AM1, PM6 y PM6-DH2)

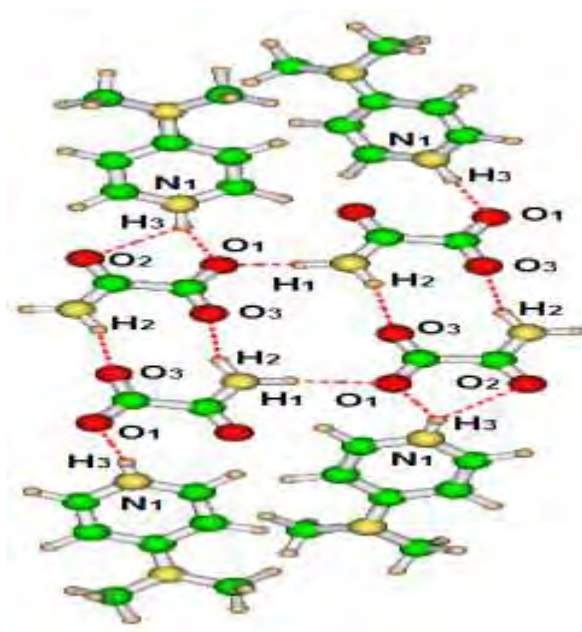
Para el siguiente conglomerado considerado, se hicieron interactuar 4 moléculas de ácido oxámico en forma aniónica y 4 moléculas de 4-dimetilaminopiridina en forma catiónica. Las estructuras optimizadas se muestran en la figura III.5, en ella se observa que para los tres métodos utilizados (AM1, PM6 y PM6-DH2), se mantienen las interacciones laterales $N-H_1 \cdots O_3$ y la interacción de EH bifurcado entre el catión de 4-dimetilaminopiridina y el oxamato ($N_1-H_3 \cdots O_{1,2}$), todas estas interacciones ya fueron descritas para el conglomerado anterior. Adicionalmente, se observa una nueva interacción de EH $N-H_2 \cdots O_1$, formada por el hidrógeno (H_2) perteneciente al grupo amino y el oxígeno (O_1) del grupo carboxilato, a estas interacciones las hemos denominado “*pseudo cabeza-cola*”, ya que la interacción EH se produce entre el grupo amido y el grupo carboxilato, permitiendo la formación de cadenas lineales del ión oxámato, las que, en conjunto con las interacciones laterales, forman una especie de cinta bidimensional que se va repitiendo a medida que va creciendo el co-cristal en una dirección. Para los tres métodos utilizados AM1, PM6 y PM6-DH2, se observa este patrón de interacciones. Los valores promedio de algunos parámetros de intereses se muestran en la tabla III.2. De ahí se puede observar que las distancias de interacción $N-H_2 \cdots O_3$, $N-H_1 \cdots O_1$ y $N_1-H_3 \cdots O_1$ obtenidas con PM6 son las menores obtenidas mientras las mayores se obtienen usando el método PM6-DH2, para la distancia de interacción $N_1-H_3 \cdots O_2$ el menor valor se obtiene para el método AM1 y la mayor para el método PM6, y por último la distancia de interacción $C-H \cdots O_1$ el menor valor se obtiene para el método PM6-DH2 y el mayor para AM1. Los menores ángulos asociados a estas interacciones de EH en general se obtienen para el método AM1 y los mayores utilizando el método PM6-DH2 los cuales se acercan más al valor de 180° . Al comparar los valores geométricos obtenidos con los reportados para el sistema multicomponente 4-dimetilaminopiridina:ácido oxámico, se observa que los 3 métodos fueron capaces de reproducir las principales características geométricas presentes en dicha estructura.

Tabla III.18. Valores promedios de algunos parámetros geométricos para el conglomerado formado por 4 moléculas de ácido oxámico en forma aniónica y 4 moléculas de 4-dimetilaminopiridina en forma catiónica, utilizando tres métodos semiempíricos (AM1, PM6 y PM6-DH2).

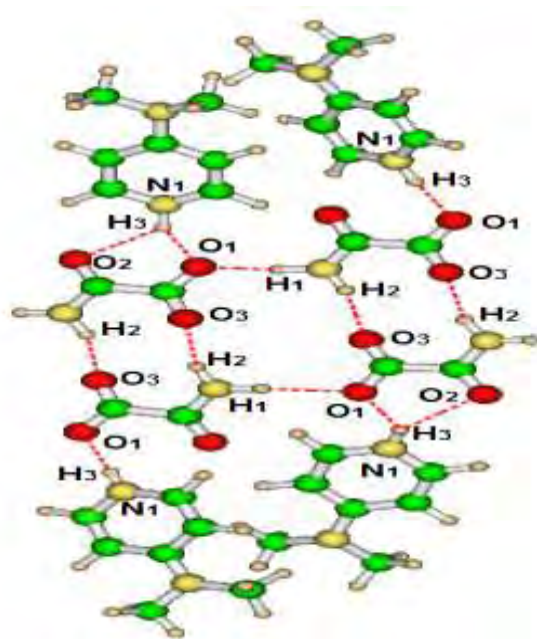
Parámetro	AM1	PM6	PM6-DH2	Co-Cristal
$\text{N}-\text{H}_2 \cdots \text{O}_3$ (Å)	3,0909	3.0865	3,1104	2,9280
$\theta \text{ N}-\text{H}_2 \cdots \text{O}_3$	159,071	162,339	162.635	161,560
$\text{N}-\text{H}_1 \cdots \text{O}_1$ (Å)	3,0734	2,9893	3,0008	3,0460
$\theta \text{ N}-\text{H}_1 \cdots \text{O}_1$	167,174	166,184	167,875	170,510
$\text{N}_1-\text{H}_3 \cdots \text{O}_1$ (Å)	2,7693	2,4839	2,8103	2,9280
$\theta \text{ N}_1-\text{H}_3 \cdots \text{O}_1$	160,426	169,385	170,300	158,380
$\text{N}_1-\text{H}_3 \cdots \text{O}_2$ (Å)	2,4622	2,5187	2,4979	2,4000
$\theta \text{ N}_1-\text{H}_3 \cdots \text{O}_2$	120,485	115,689	126,832	123,450
$\text{C}-\text{H} \cdots \text{O}_1$ (Å)	2,1399	1,9466	1,8956	2,4230
$\theta \text{ C}-\text{H} \cdots \text{O}_1$	164,775	162,147	156,155	159,470



a. AM1



b. PM6



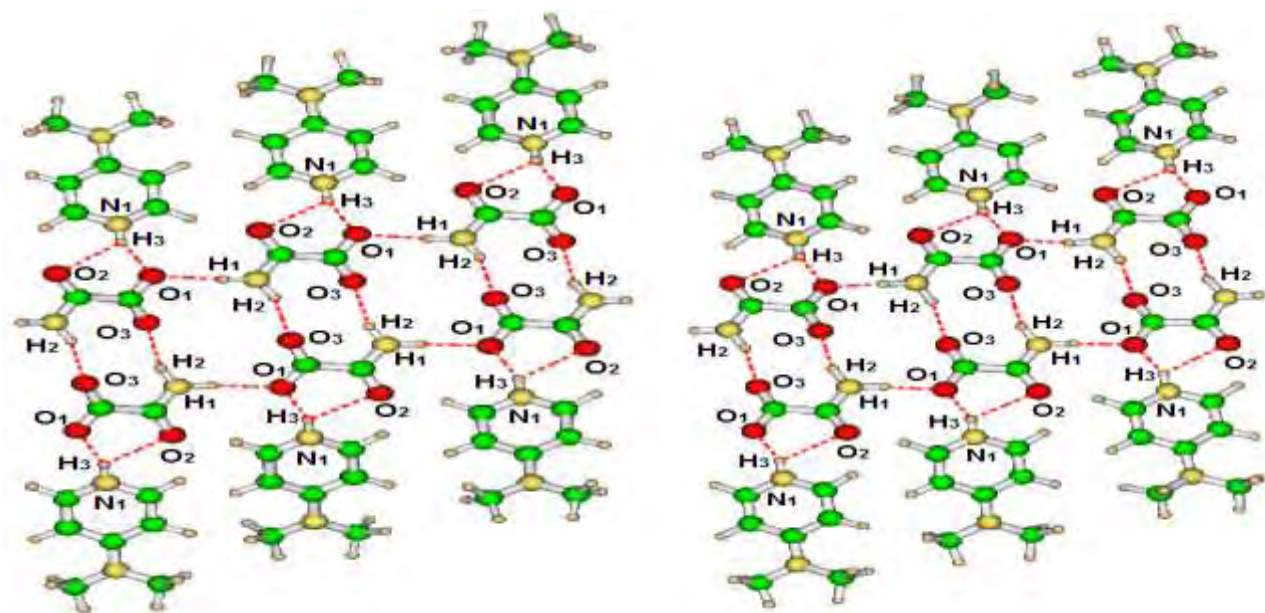
c. PM6-DH2

Figura III.48. Conglomerado formado por 4 moléculas de ácido oxámico en forma aniónica y 4 moléculas de 4-dimetilaminopiridina en forma catiónica, interactuando entre sí, utilizando los tres métodos semiempíricos (AM1, PM6 y PM6-DH2).

Los conglomerados formados por más de 4 moléculas del ácido y la 4-dimetilaminopiridina, se construyeron en base a las interacciones de EH descritas para los dos conglomerados anteriores, tomando siempre en consideración que el conglomerado total debe ser neutro. Las figuras III.6 y III.7, muestran las estructuras optimizadas de los conglomerados formados por 6 y 8 moléculas de ácido y 4-dimetilaminopiridina, respectivamente. En estos casos fue necesario restringir algunos ángulos torsionales para poder obtener la simetría observada en el co-cristal 4-dimetilaminopiridina: ácido oxámico. Estas restricciones fueron impuestas ya que los cationes de 4-dimetilaminopiridina interactúan entre sí por medio de fuerzas de dispersión, y como se vio en el estudio del sistema de moléculas de 4-dimetilaminopiridina, estas fuerzas resultan en orientaciones antiparalelas, formando una geometría relativa en forma de T. La tabla III.3 muestra los valores promedio de algunos parámetros geométricos de interés, en ella se puede observar que nuevamente el método semiempírico AM1 predice las mayores distancias de interacción de EH, mientras las menores son obtenidas a través del PM6-DH2, mientras que los ángulos correspondientes a esta interacción son mayores para PM6-DH2 y menores para AM1. Al observar detalladamente los valores obtenidos, se concluye que el método PM6-DH2 predice las distancias $N-H_2 \cdots O_3$, correspondientes al EH entre cadenas de ácido oxámico, que se acercan más al valor reportado en la estructura del co-cristal, mientras que para la interacción cuasi **cabeza-cola**, la distancia del EH, $N-H_1 \cdots O_1$ más cercana a la reportada es la obtenida usando AM1 al igual que las interacciones de EH no convencional del tipo $C-H \cdots O_1$ y una de las interacciones del EH bifurcado entre moléculas de ácido oxámico y 4-dimetilaminopiridina del tipo $N_1-H_3 \cdots O_2$ y para la otra interacción del EH bifurcado $N_1-H_3 \cdots O_1$ entre las moléculas de ácido oxámico y 4-dimetilaminopiridina los valores más cercanos se obtienen usando PM6.

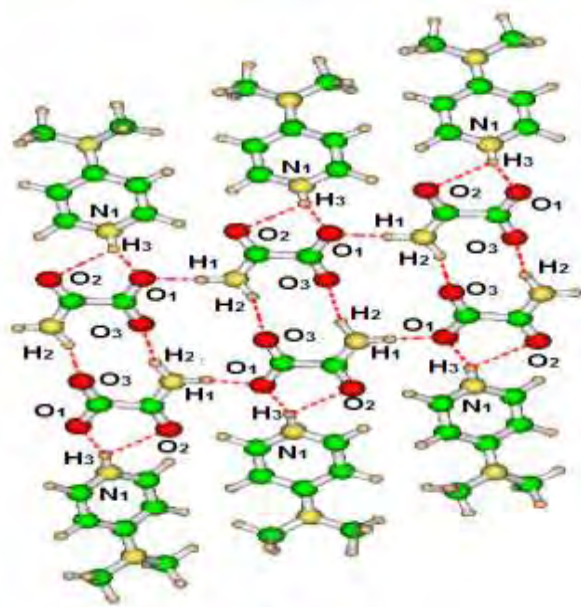
Tabla III.19. Valores promedios de algunos parámetros geométricos para el conglomerado formado por moléculas de ácido oxámico en forma aniónica y moléculas de 4-dimetilaminopiridina en forma catiónica, utilizando tres métodos semiempíricos (AM1, PM6 y PM6-DH2).

Parámetro	AM1	PM6	PM6-DH2	Co-Cristal
$\text{N}-\text{H}_2 \cdots \text{O}_3$ (Å)	3,1501	3,0865	2,9111	2,9280
$\theta \text{ N}-\text{H}_2 \cdots \text{O}_3$	159,585	162,339	161,953	161,560
$\text{N}-\text{H}_1 \cdots \text{O}_1$ (Å)	3,0452	2,9165	2,9042	3,0460
$\theta \text{ N}-\text{H}_1 \cdots \text{O}_1$	169,852	168,582	166,534	170,510
$\text{N}_1-\text{H}_3 \cdots \text{O}_1$ (Å)	2,6549	2,8759	2,4873	2,9280
$\theta \text{ N}_1-\text{H}_3 \cdots \text{O}_1$	158,416	161,364	160,654	158,380
$\text{N}_1-\text{H}_3 \cdots \text{O}_2$ (Å)	2,4355	2,4332	2,4321	2,4000
$\theta \text{ N}_1-\text{H}_3 \cdots \text{O}_2$	124,516	119,629	119,897	123,450
$\text{C}-\text{H} \cdots \text{O}_1$ (Å)	2,0405	1,8522	1,8609	2,4230
$\theta \text{ C}-\text{H} \cdots \text{O}_1$	162,934	163,584	162,308	159,470



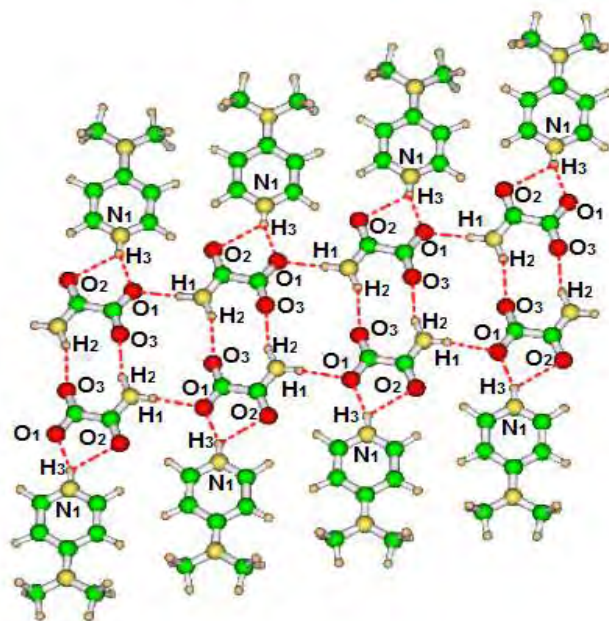
a. AM1

b. PM6

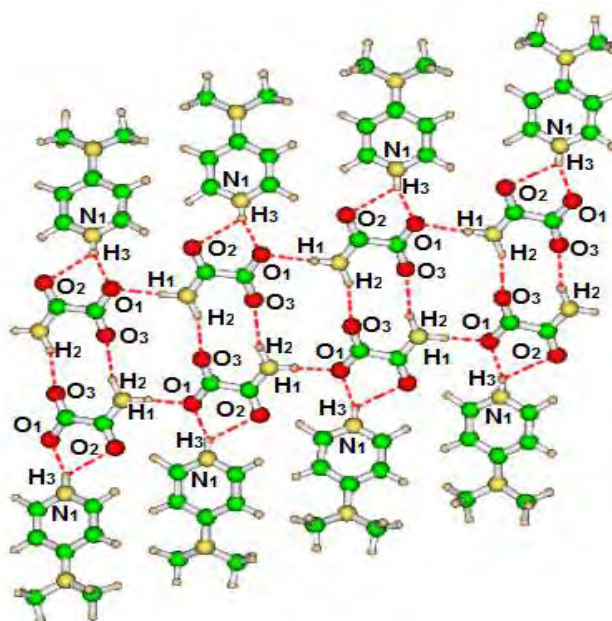


c. PM6-DH2

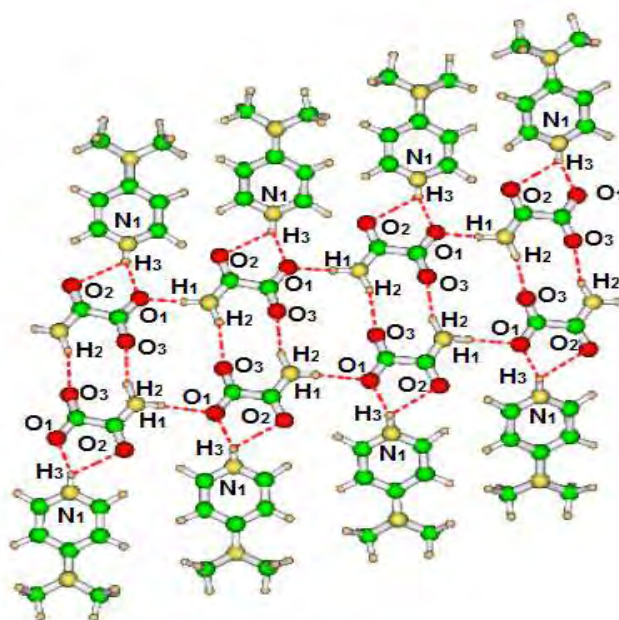
Figura III.49. Conglomerado formado por 6 moléculas de ácido oxámico en forma aniónica y 6 moléculas de 4-dimetilaminopiridina en forma catiónica, interactuando entre sí, utilizando los tres métodos semiempíricos (AM1, PM6 y PM6-DH2).



a. AM1



b. PM6



c. PM6-DH2

Figura III.50. Conglomerado formado por 8 moléculas de ácido oxámico en forma aniónica y 8 moléculas de 4-dimetilaminopiridina en forma catiónica, interactuando entre sí, utilizando los tres métodos semiempíricos (AM1, PM6 y PM6-DH2).

El modelaje del sistema considerado, se extendió con el estudio de las interacciones producidas entre los planos encontrados anteriormente. Esto permitirá el análisis de conglomerados tridimensionales, que resultan del apilamiento de estos planos, lo que permitiría modelar las interacciones presentes en las estructuras cristalinas medidas para el sistema multicomponente 4-dimetilaminopiridina:ácido oxámico. Las figuras III.8—III.11 muestran los resultados geométricos obtenidos en este estudio, para las interacciones entre 2 y 3 láminas formadas por diferentes números de moléculas de 4-dimetilaminopiridina y ácido oxámico. Los resultados muestran que el apilamiento no es completamente paralelo, esto es, las interacciones entre las moléculas de ácido oxámico y 4-dimetilaminopiridina no son frontales. Así, el ángulo correspondiente a la interacción $N_1-H_3\cdots O_1$ es de aproximadamente 168° , en lugar de 180° , lo que concuerda con lo reportado en la estructura cristalina⁽¹⁾. En las figuras III.8—III.11 también se puede observar que el apilamiento de las cintas, evita que las moléculas de 4-dimetilaminopiridina adopten una geometría relativa en forma de T, lo que desfavorece las interacciones dispersivas tipo $C-H\cdots\pi$ entre los cationes 4-dimetilaminopiridina, favoreciendo en su lugar interacciones más fuertes, como las interacciones coulombicas que se dan entre los cationes de 4-dimetilaminopiridina y los aniones oxámato. Los resultados también muestran que los resultados geométricos obtenidos a partir de los métodos PM6 y PM6-DH2 son muy similares entre sí, mientras que el método AM1 rinde láminas que se doblan un poco más en comparación con los otros dos métodos. Esto refleja que los ángulos de EH obtenidos a partir de este método son los que más se alejan del valor óptimo de 180° . Es importante enfatizar que en los conglomerados de mayor tamaño, la estructura supramolecular central reproduce cualitativamente todas las interacciones que se observan en la estructura cristalina.

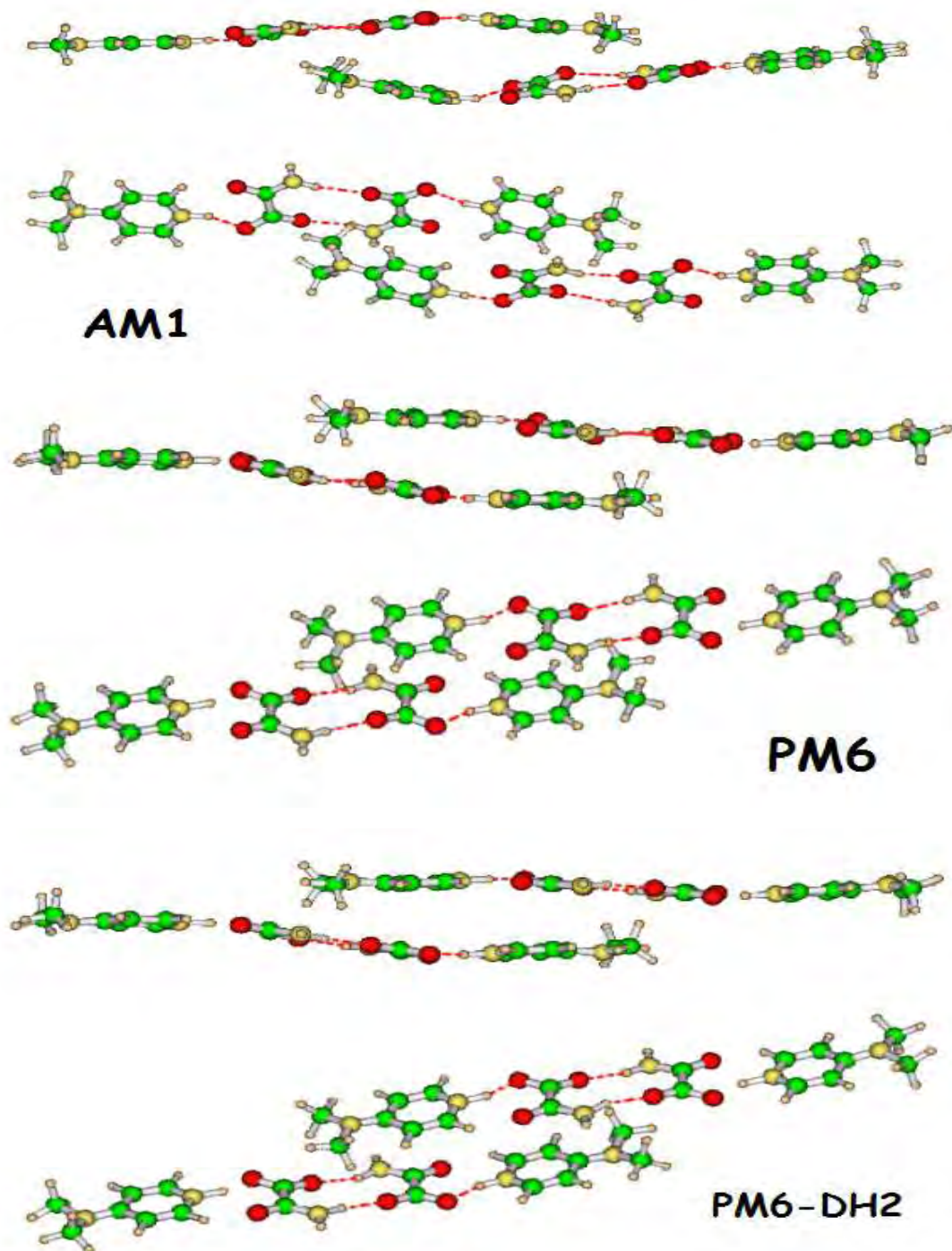


Figura III.51. Apilamiento en láminas formado por 4 moléculas de ácido oxámico y 4 moléculas de 4-dimetilaminopiridina.

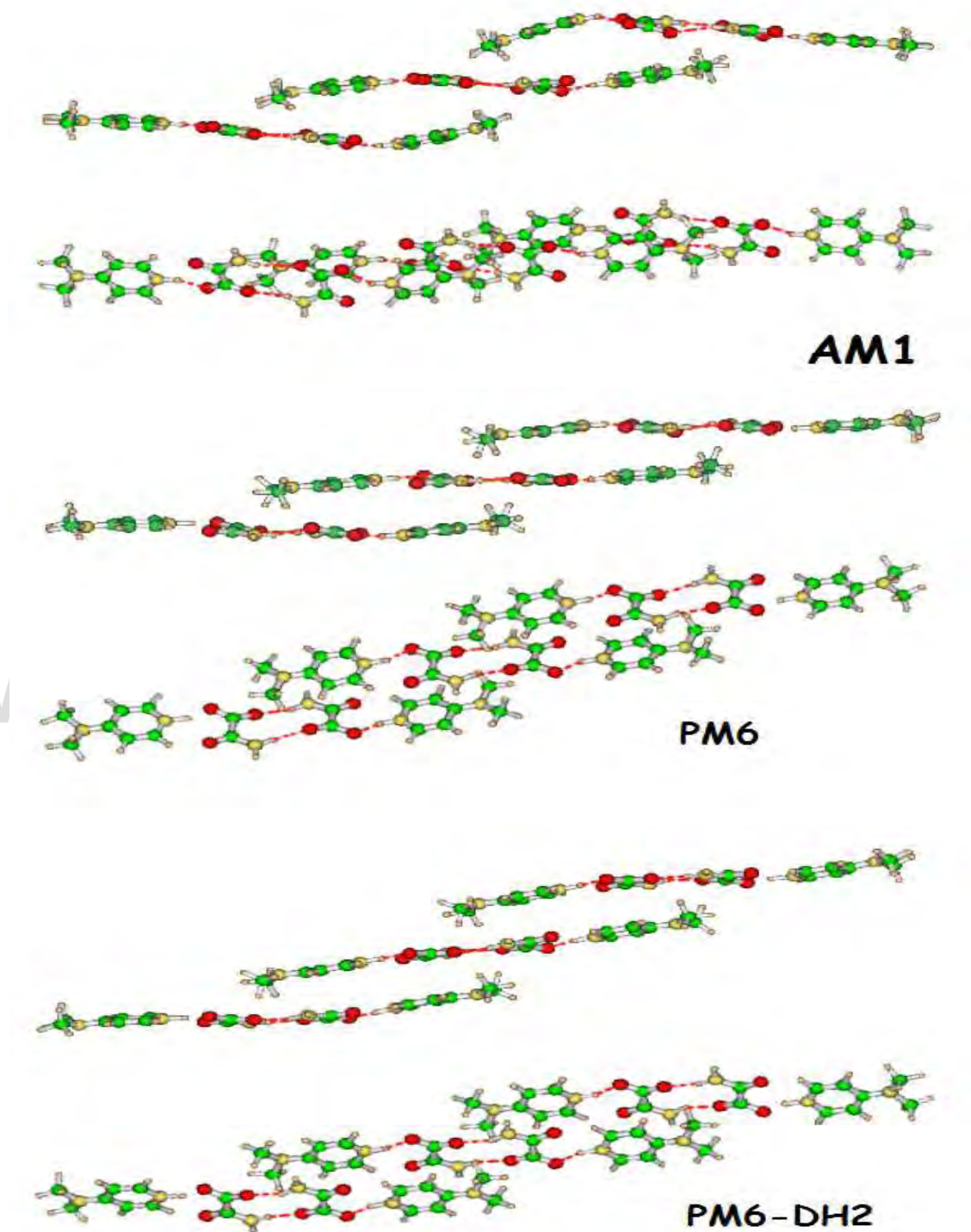


Figura III.52. Apilamiento en láminas formado por 6 moléculas de ácido oxámico y 6 moléculas de 4-dimetilaminopiridina.

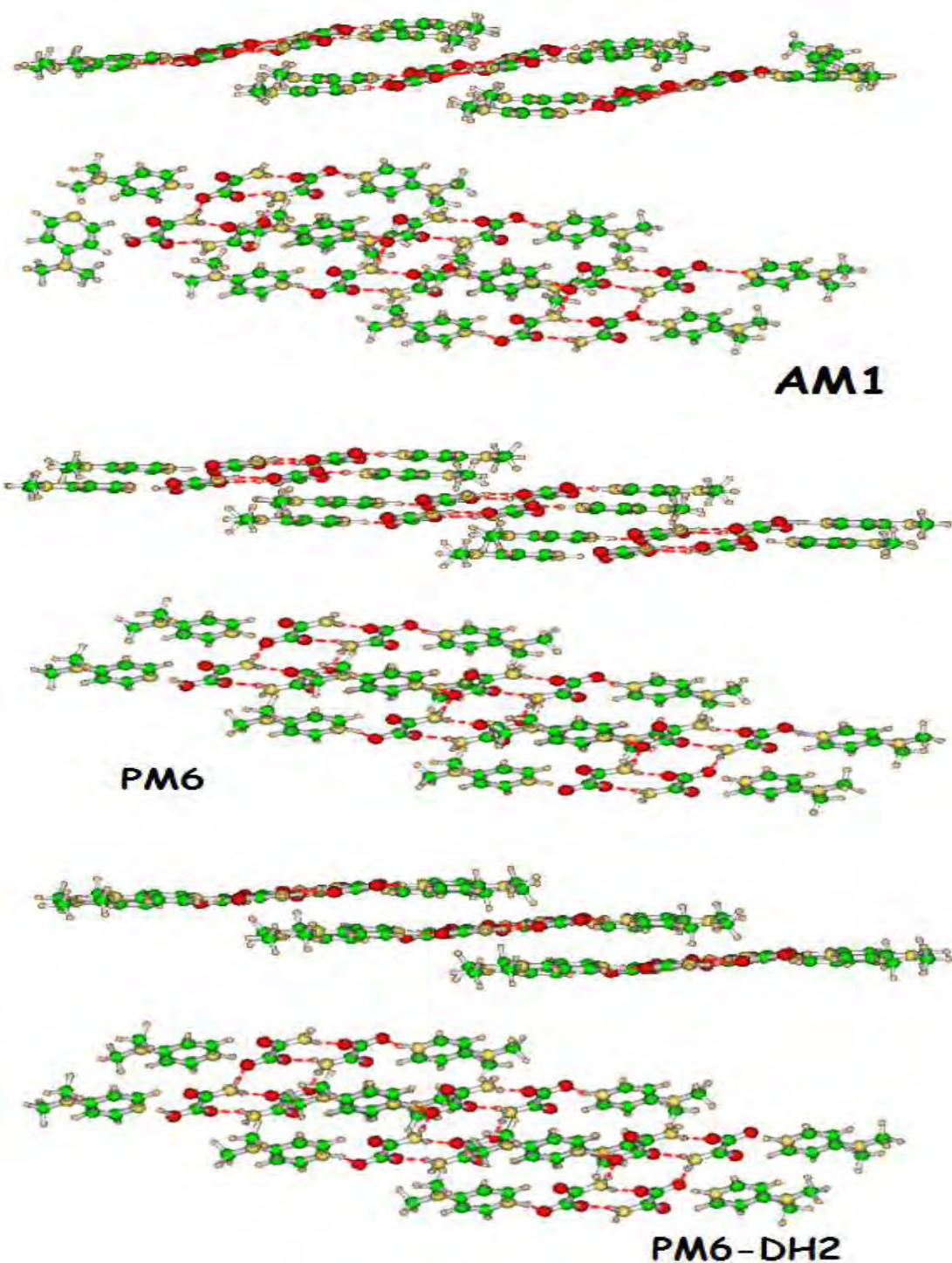


Figura III.53. Apilamiento en láminas formado por 12 moléculas de ácido oxámico y 12 moléculas de 4-dimetilaminopiridina.

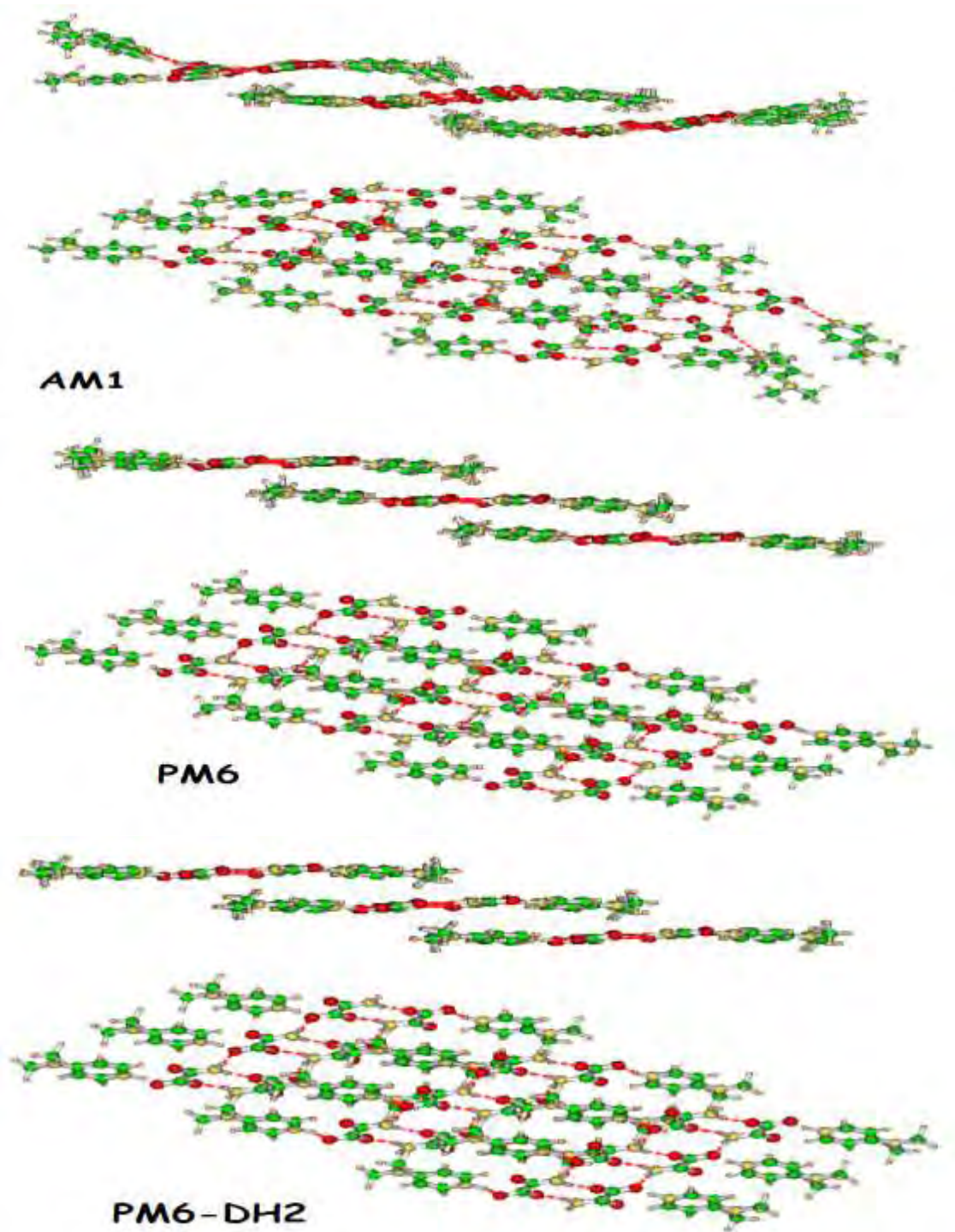


Figura III.54. Apilamiento en láminas formado por 18 moléculas de ácido oxámico y 18 moléculas de 4-dimetilaminopiridina.

III.3. Estudio energético de las interacciones entre las moléculas de 4-dimetilaminopiridina y ácido oxámico, presentes en el co-cristal 4-dimetilaminopiridina: ácido oxámico.

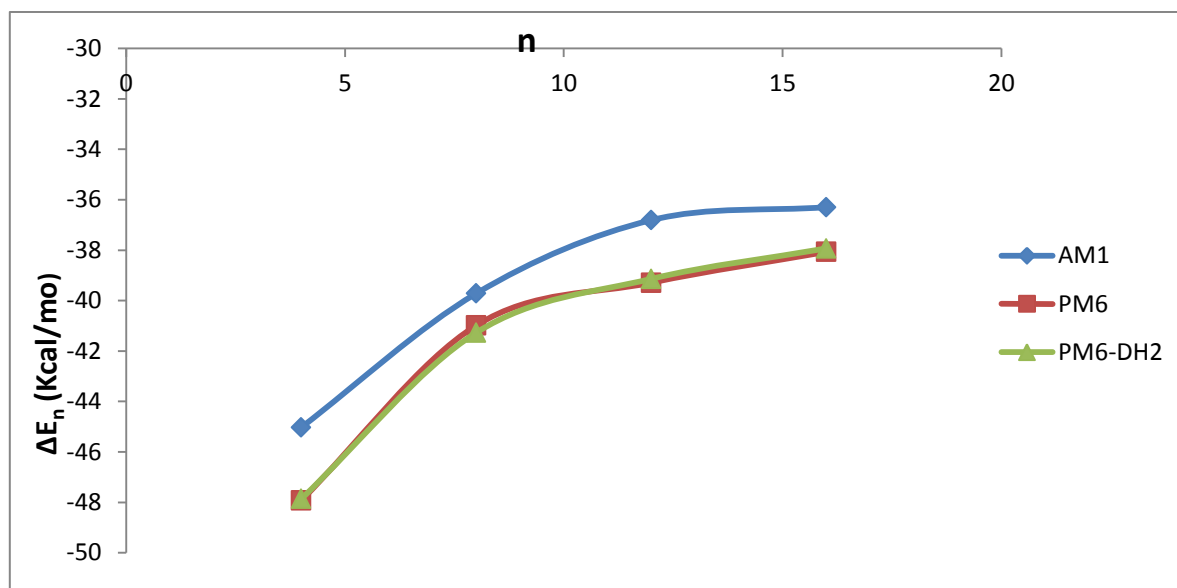
Los resultados de la energía de formación en función del número de moléculas que se muestran en la tabla III.4 corresponden a las geometrías de mínima energía encontrada, cuando las interacciones entre moléculas forman una especie de cinta bidimensional que se va repitiendo a medida que va creciendo el co-cristal en una dirección (figuras III.4—III.7). De los resultados ahí mostrados se observa que a medida que aumenta el número de moléculas disminuye el valor de la energía de estabilización por molécula, lo que indica que el sistema se desestabiliza a pesar de que se forman un número mayor de EH. Este resultado podría atribuirse al hecho de que en el co-cristal, los cationes de 4-dimetilaminopiridina presentan interacciones entre los anillos aromáticos que son estéricas y energéticamente desfavorables, tal como se evidenció al estudiar las interacciones $C-H \cdots \pi$ entre las moléculas de 4-dimetilaminopiridina. Sin embargo, simultáneamente a estas interacciones desestabilizantes, las interacciones existentes entre los aniones oxámato contribuyen a la estabilización del sistema, lo que resulta en que la variación de los valores de la energía de estabilización sea moderada. De la Tabla III.4 también se concluye que los tres métodos semiempíricos estudiados (AM1, PM6 y PM6-DH2) rinden resultados energéticos que son similares entre sí.

Tabla III.20. Variación energética (Kcal/mol) cuando el cristal crece en una dirección por interacciones entre moléculas del ácido oxámico y la 4-dimetilaminopiridina.

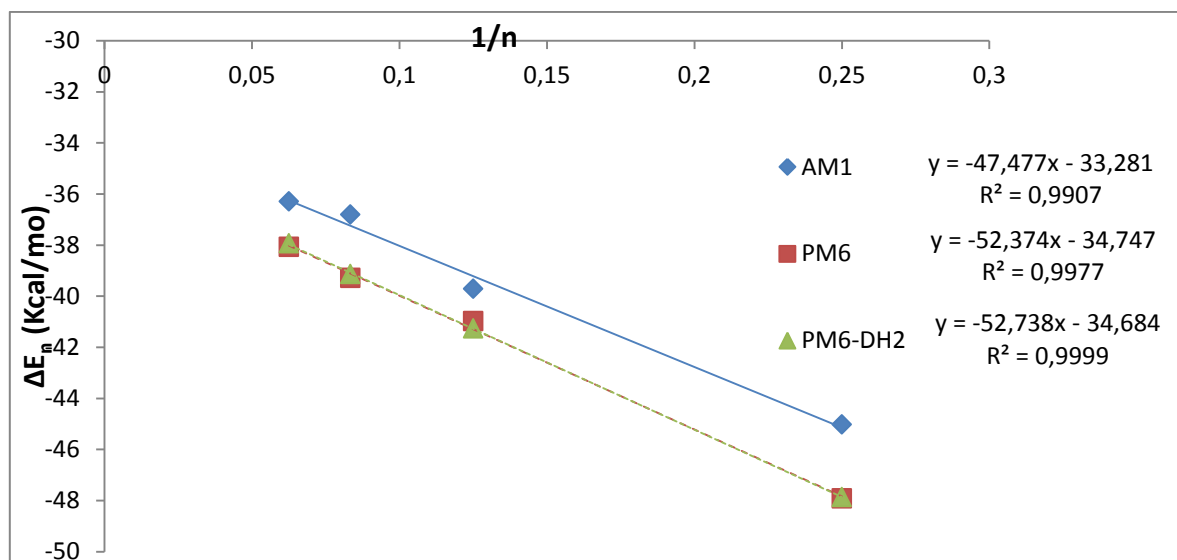
n	1/n	$\Delta E_{n,m}$ (AM1)	$\Delta E_{n,m}$ (PM6)	$\Delta E_{n,m}$ (PM6-DH2)
4	0,250	-45,030429	-47,9234328	-47,864051
8	0,125	-39,715482	-40,9852728	-41,2697866
12	0,083	-36,808848	-39,2880866	-39,1387673
16	0,063	-36,294686	-38,0686455	-37,9311448

Las tendencias asociadas con estos valores se muestran en la Gráfica III.1. De ella se aprecia que las energías obtenidas, al igual que lo hallado para cada uno de sus componentes, tienden a alcanzar un valor de saturación o límite asintótico. Para estimar este límite asintótico, se graficó $\Delta E_{n,m}$ en función del inverso de números de moléculas (Gráfica III.2), dicho intercepto corresponde a la energía máxima de estabilización para estos conglomerados co-cristalinos cuando están formados por un número

infinito de moléculas, valores mostrados en la tabla III.5. De ahí se aprecia que las máximas energías de estabilización obtenidas con los métodos PM6 y PM6-DH2 son muy similares entre sí, difiriendo en 0,06 Kcal/mol, mientras que la obtenida con AM1 es aproximadamente 1,4 Kcal/mol menor.



Gráfica III.10. Variación de la energía electrónica relativa con respecto al número de moléculas cuando el sistema crece en una dirección utilizando los tres métodos (AM1, PM6 Y PM6-DH2).



Gráfica III.211. Variación de la energía electrónica relativa en función del inverso del número de moléculas cuando el sistema crece en una dirección utilizando los tres métodos (AM1, PM6 Y PM6-DH2).

Tabla III.21. Valores obtenidos de las energías de estabilización máxima para el sistema cuando crece en una dirección utilizando los tres métodos AM1, PM6 y PM6-DH2.

Método	$\Delta E_{n,m}$ (Kcal/mol)
AM1	-33,281
PM6	-34,747
PM6-DH2	-34,684

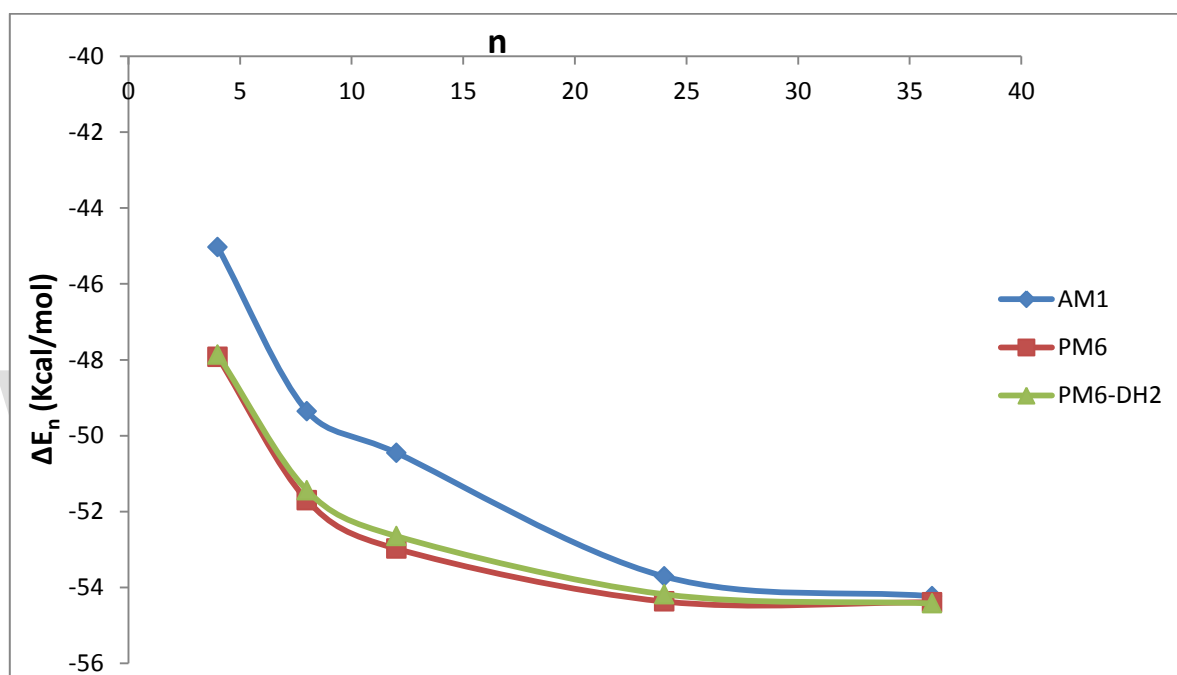
La tabla III.6 muestra las energías obtenidas que corresponden a las geometrías de mínima energía encontradas para el segundo tipo de interacción (figuras III.8—III.11), donde se considera el apilamiento entre capas. Los resultados en la Tabla III.6 indican que a medida que el sistema crece se hace más estable, lo que indica que en el apilamiento de las láminas dominan las interacciones coulombica atractiva entre los iones oxamato y los cationes de 4-dimetilaminopiridina, sobre las interacciones de dispersión existentes entre los 4-dimetilaminopiridina. Nuevamente, los resultados muestran que las energías obtenidas con los tres métodos semiempíricos (AM1, PM6 y PM6-DH2) son muy similares entre sí.

Tabla III.22. Variación energética (Kcal/mol) de interacciones entre conglomerados del ácido oxámico y la 4-dimetilaminopiridina para el apilamiento en capas.

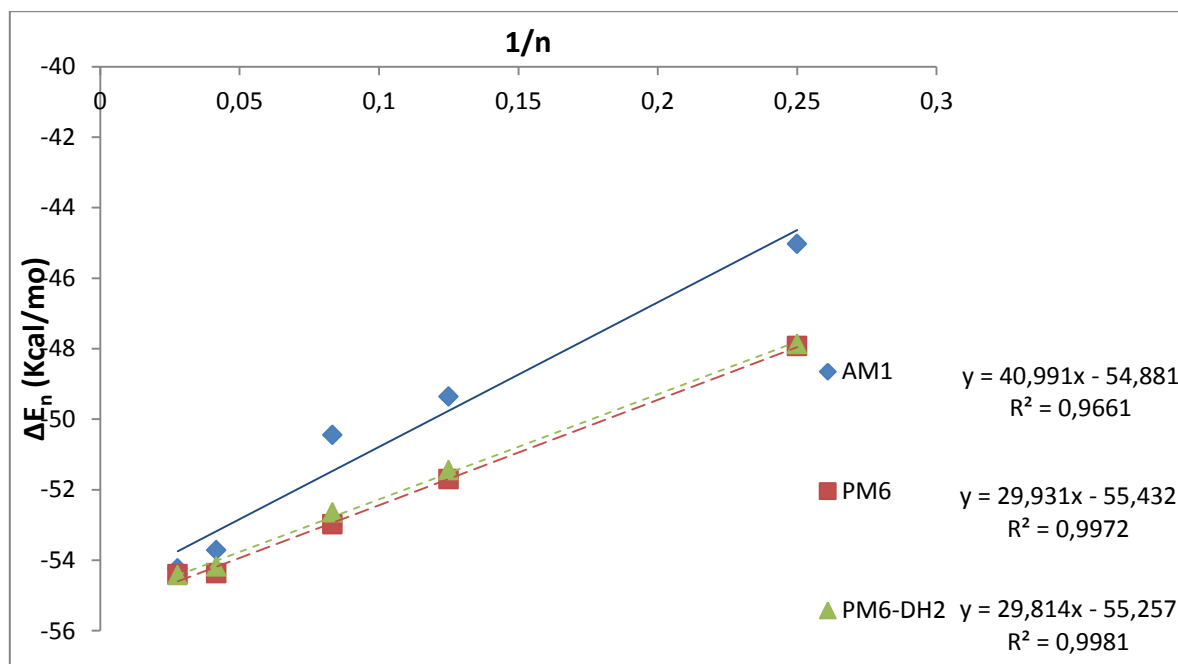
n	1/n	$\Delta E_{n,m}$ (AM1)	$\Delta E_{n,m}$ (PM6)	$\Delta E_{n,m}$ (PM6-DH2)
4	0,250	-45,030440	-47,92343	-47,86405
8	0,125	-49,354360	-51,70052	-51,44108
12	0,083	-50,449370	-52,97877	-52,64592
24	0,042	-53,708640	-54,36953	-54,17918
36	0,028	-54,229760	-54,39151	-54,42005

Las tendencias representadas por los valores presentados en la Tabla III.6 se muestran en la gráfica III.3. En este caso, contrario al anterior, la estabilización aumenta y, nuevamente, los tres métodos usados tienden alcanzar un valor de saturación o límite asintótico. Como ya se explicó, para hallar este límite asintótico se gráfica $\Delta E_{n,m}$ en función del inverso del número de moléculas (gráfica III.4), cuyo intercepto corresponde a la energía máxima de estabilización para el co-cristal 4-dimetilaminopiridina:ácido oxámico, cuando interactúa un número infinito de moléculas ($n \rightarrow \infty$). Los valores para las energías máximas de estabilización se muestran en la tabla III.7, en ella se puede

apreciar tal como se dijo anteriormente que las energías obtenidas con los tres métodos semiempíricos AM1, PM6 y PM6-DH2 son muy similares entre sí, y difieren en aproximadamente 0,4 Kcal/mol. Estas magnitudes de las energías de estabilización asintóticas son mayores que las obtenidas para el sistema cuando crece en una dirección, lo que evidencia el papel de las interacciones asociadas con el apilamiento tridimensional, en la estabilización del sistema multicomponente 4-dimetilaminopiridina:ácido oxámico, lo que representa una estabilización límite adicional de aproximadamente 20 Kcal/mol.



Gráfica 123. Variación de la energía electrónica relativa con respecto al número de moléculas para para el apilamiento en capas utilizando los tres métodos (AM1, PM6 Y PM6-DH2).



Gráfica 13. Variación de la energía electrónica relativa en función del inverso del número de moléculas para el apilamiento en capas usando los tres métodos (AM1, PM6 Y PM6-DH2).

Tabla III.23. Valores obtenidos de las energías de estabilización máxima para el apilamiento en capas utilizando los tres métodos AM1, PM6 y PM6-DH2.

Método	$\Delta E_{n,m}$ (Kcal/mol)
AM1	-54,881
PM6	-55,432
PM6-DH2	-55,257

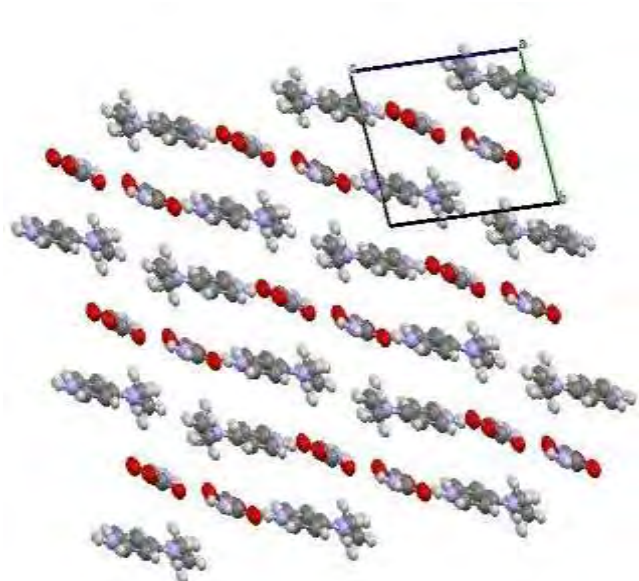
III.4. Cálculo en estado sólido para el sistema 4-dimetilaminopiridina:ácido oxámico.

Finalmente, con el objetivo de realizar una mejor comparación entre los resultados experimentales y los obtenidos a partir de los cálculos semiempíricos, se realizó un cálculo modelando el estado sólido del sistema 4-dimetilaminopiridina:ácido oxámico, cuyos resultados son presentados en la figura III.12. Para esto se ha partido de los parámetros de celda y de las posiciones atómicas reportadas experimentalmente, los que fueron optimizados, consecuencia de las interacciones presentes en el cristal. En la tabla III.8, se presentan los resultados para los parámetros y el volumen de celda optimizados obtenidos a partir de los tres métodos empleados, junto con aquellos reportados

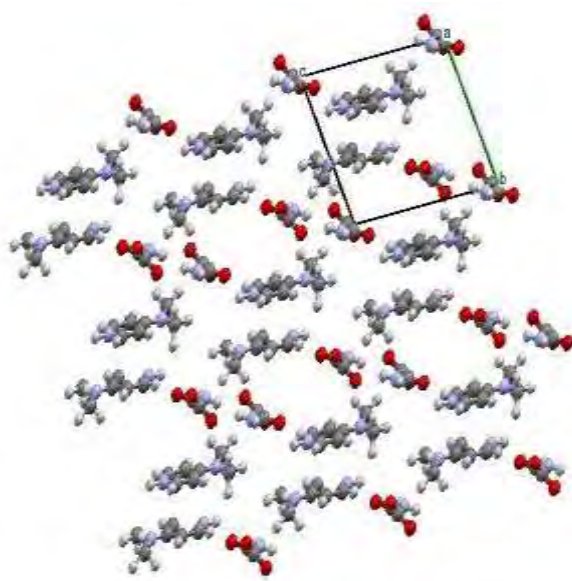
experimentalmente. Se observa que para el nivel de cálculo AM1, los parámetros de celda a y b son mayores que los reportados al igual que los ángulos α y β , mientras que el parámetro c y el ángulo γ son menores, además el volumen calculado es $71 \text{ \AA}^3$, mayor que el reportado, lo que implica que bajo el método AM1, la densidad predicha es menor que la reportada. Por otro lado, para el método PM6 se observa que los parámetros de celda a , b y c y el ángulo γ son menores que los reportados, mientras que los ángulos α y β son mayores y el volumen de la celda unidad obtenido es $19 \text{ \AA}^3$ más pequeño que el reportada para la celda, por lo que su densidad es mayor que la reportada y también mayor que la calculada a nivel AM1. Finalmente, para el método PM6-DH2, los parámetros de celda son aproximadamente iguales a los reportados experimentalmente, mostrando diferencias de $\sim 0,1 \text{ \AA}$ para los parámetros a , b y c , y de $\sim 1^\circ$ para los ángulos α , β y γ . Como consecuencia de esto, el volumen de celda calculado por este método es $17 \text{ \AA}^3$ más pequeño que el de la celda reportada, y la densidad predicha se asemeja más al valor reportado. Estos resultados nos permiten concluir que las geometrías del sistema que modela al estado sólido, obtenidas a partir del método PM6-DH2 son, de acuerdo a los valores calculados para los parámetros medidos, mejores que las encontradas con los métodos semiempíricos AM1 y PM6, lo que se ilustra mejor en la figura III.13.

Tabla III.24. Valores de los parámetros de celda y el volumen de la celda unidad de los tres métodos semiempíricos AM1, PM6 y PM6-DH2, para el cálculo en estado sólido.

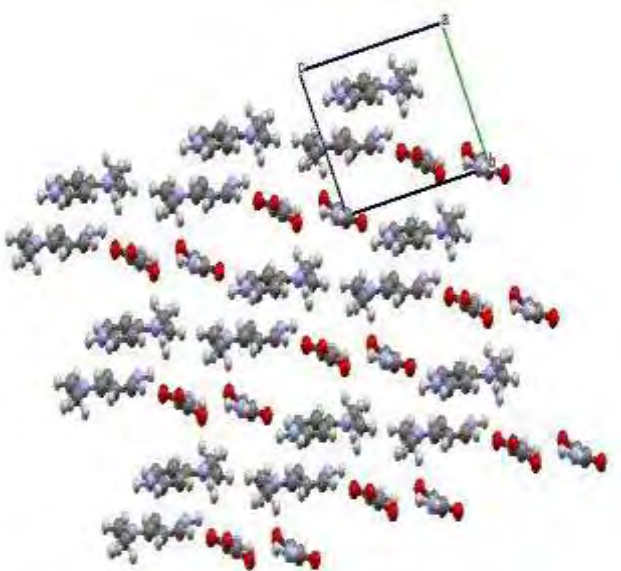
Método	a (Å)	b (Å)	c (Å)	α (°)	β (°)	γ (°)	V (Å ³)	ρ (g/cm ³)
AM1	6,269	8,761	10,971	104,46	100,96	94,86	567,262	1,2418
PM6	6,086	7,695	11,000	103,55	99,34	102,57	476,298	1,4711
PM6-DH2	6,060	7,712	11,032	103,46	99,64	101,83	478,062	1,4657
DRX	6,189	7,752	11,085	101,81	97,59	103,96	495,894	1,4130



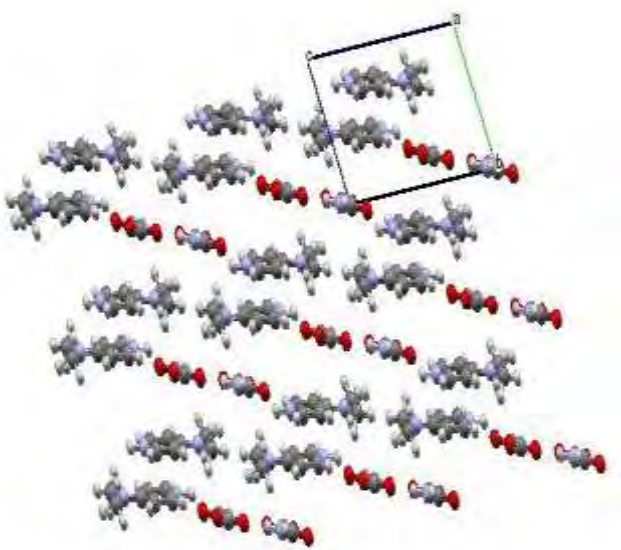
a. DRX



b. AM1



c. PM6



d. PM6-DH2

Figura III.55. Estado sólido para el sistema 4-dimetilaminopiridina:ácido oxámico.

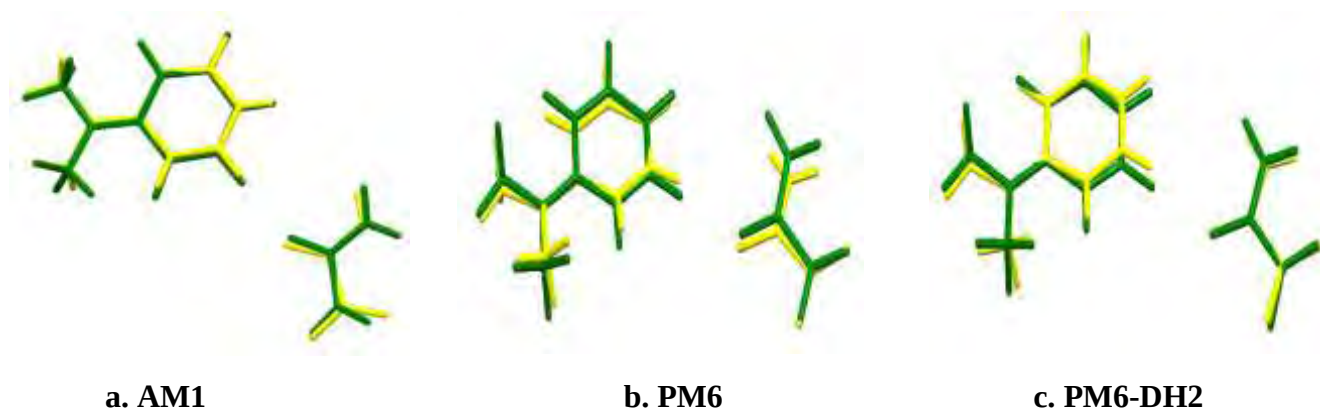


Figura III.56. Superposición entre el resultado obtenido para el cálculo de sólido para los tres métodos (verde) y la celda unidad reportada experimentalmente (amarillo).

La figura III.13 corresponde a la superposición de los resultados calculados y la celda unidad reportada experimentalmente. De la figura se puede concluir que a partir del método PM6-DH2 se obtiene la mejor superposición con los resultados obtenidos para la celda experimental, es decir son los resultados modelados que más se asemejan a los encontrados cristalográficamente. Esto se puede corroborar a partir de la desviación cuadrática media la cual fue de 0,209 para el PM6-DH2, mientras que para el método PM6 es 0,295 y la mayor es la obtenida para el método AM1, que es de 0,350. Estos resultados permiten corroborar lo discutido anteriormente, en el sentido que con el método PM6-DH2 se obtienen los mejores resultados geométricos.

III.5. Referencias.

- 1) Ramírez, Robert. “Síntesis y Caracterización Estructural del Cristal Multicomponente: ácido oxámico:4-dimetilaminopiridina”. (Trabajo Especial de Grado). Departamento de Química. Universidad de Los Andes.
- 2) P. Jureka, Pavel Hobza, Dennis R. Salahub "Density Functional Theory Augmented with an Empirical Dispersion Term. Interaction Energies and Geometries of 80 Non covalent Complexes Compared with Ab Initio Quantum Mechanics Calculations". (2009). Journal of Computational Chemistry, 555–569.
- 3) MOPAC2012, James JP Stewart, Stewart Química Computacional, Colorado Springs, CO, EE.UU, HYPERLINK "<http://openmopac.net/>"HTTP://OpenMOPAC.net (2012).
- 4) A. Karpfen, in “Molecular Interactions From van der Waals to strongly bond molecular complexes”, Edited by Scheiner, S. Jhon Wiley & Sons, Ltd. Chichester, (1997), 265.

www.bdigital.ula.ve

Capítulo IV: *Conclusiones*

www.bdigital.ula.ve

IV.1. Conclusiones.

- Los conglomerados de la 4-dimetilaminopiridina se estabilizan esencialmente, debido a fuerzas de carácter dispersivo, en los cuales las moléculas de 4-dimetilaminopiridina se arreglan en forma antiparalela y formando geometrías relativas cercanas a la forma de T.
- Los parámetros geométricos obtenidos a partir del método PM6-DH2, son los que mejor se aproximan a los reportados para la estructura cristalina de la 4-dimetilaminopiridina encontrada en la base de datos. Para este método se predice una energía de estabilización máxima de aproximadamente 4 Kcal/mol.
- La barrera energética rotacional entre las estructuras *cis* y *trans* del ácido oxámico es muy pequeña (aproximadamente 0,6 Kcal/mol), debido a esto es muy probable que a temperaturas cercanas a la del ambiente, el ácido oxámico se encuentre rotando libremente entre la posición *cis* y *trans*, lo que dificulta la formación de una estructura perfectamente definida, razón por la que, probablemente, hasta ahora no existe ninguna estructura reportada.
- Para el ácido oxámico se estudiaron 3 patrones de interacción. El patrón 1 involucra solo interacciones de EH del tipo **pseudo cabeza-cola**, mientras el patrón 3 involucra interacciones **cabeza-cola**, además de la formación de redes bidimensionales. El patrón 2 involucra interacciones de EH del tipo **cabeza-cabeza** y **cola-cola**, que dan lugar solo a cadenas lineales.
- Para el ácido oxámico, los tres patrones de enlace propuestos se estabilizan debido a interacciones no covalentes, del tipo EH, diferenciándose entre ellos por los patrones de estos EH.
- La máxima energía de estabilización se obtiene para el patrón 3 (aproximadamente 13,5 Kcal/mol), ya que además de la estructura lineal unida por dos EH, también presenta EH entre estas cadenas lineales, lo que le confiere una estabilidad adicional. En base a esto podríamos conjeturar que al medirse la estructura cristalina éste sería el tipo de patrón base encontrado experimentalmente.
- El sistema multicomponente 4-dimetilaminopiridina:ácido oxámico, forma una red bidimensional en la que las moléculas interactúan a través de EH del tipo $N-H_1 \cdots O_3$, $N-H_2 \cdots O_1$, y un EH bifurcado del tipo $N_1-H_3 \cdots (O_1, O_2)$.
- La interacción $N-H_2 \cdots O_1$ entre los ácidos oxámicos son del tipo **pseudo cabeza-cola**, y permiten las interacciones con la cadena vecina de estos ácidos, mientras que la interacción de EH laterales

$N-H_1 \cdots O_3$ se dan entre cadenas de ácido oxámico y el EH bifurcado enlaza moléculas de 4-dimetilaminopiridina y ácido oxámico.

- Las interacciones entre moléculas de ácido oxámico y 4-dimetilaminopiridina que conllevan a la formación de una estructura tridimensional en forma de láminas apiladas, se estabiliza esencialmente debido a la combinación de fuerzas coulombicas y de dispersión atractivas que se dan entre las cintas.
- La estructura supramolecular central observada en los conglomerados de mayor tamaño en los cuales el sistema crece en forma de láminas o capas, conserva en forma cualitativa, todas las interacciones que se observan en la estructura cristalina.
- En la estructura bidimensional, formada por las moléculas de 4-dimetilaminopiridina y ácido oxámico, las moléculas interactúan entre sí por medio de fuerzas de dispersión, las cuales son débiles comparadas con las interacciones de EH existentes entre las moléculas de ácido oxámico, que son las responsables en mayor parte de la estabilización del sistema.
- Las energías máximas de estabilización obtenidas utilizando los tres métodos semiempíricos (AM1: -33,281 Kcal/mol, PM6: -34,747 Kcal/mol y PM6-DH2: -34,684 Kcal/mol), cuando la estructura crece en una dirección, para los métodos PM6 y PM6-DH2 los resultados son muy similares entre sí, difiriendo en aproximadamente 0,06 Kcal/mol, mientras que la obtenida con AM1 es aproximadamente 1,4 Kcal/mol menor.
- Las energías máximas de estabilización usando los métodos: AM1 (-54,881 Kcal/mol), PM6 (-55,432 Kcal/mol) y PM6-DH2 (-55,257 Kcal/mol), cuando se forman un conjunto de láminas o capas, son muy similares entre sí; y difieren en aproximadamente 0,4 Kcal/mol.
- En el sistema 4-dimetilaminopiridina:ácido oxámico, donde se consideró el apilamiento entre capas a medida que el sistema crece se hace más estable, lo que indica que dominan las interacciones coulombicas atractivas entre los iones oxámato y los cationes de 4-dimetilaminopiridina, sobre las interacciones de dispersión entre los cationes de 4-dimetilaminopiridina, representando una estabilización límite adicional de aproximadamente 20 Kcal/mol.
- Según los resultados obtenidos en el cálculo para el estado sólido, se observa que desde el punto de vista geométrico el método PM6-DH2 arroja mejores resultados que PM6 y AM1, mientras que entre los dos últimos los mejores resultados se obtienen usando el método semiempírico PM6.

- A pesar de la complejidad del sistema estudiado, los métodos semiempíricos AM1, PM6 y PM6-DH2 fueron capaces de reproducir, cualitativamente, las interacciones presentes en el co-cristal 4-dimetilaminopiridina:ácido oxámico, siendo el método PM6-DH2 el que arrojó mejores resultados.

www.bdigital.ula.ve