

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Uso de campos escalares en la determinación de la energía de interacción

TESIS PRESENTADA

PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA:

ISAÍAS MORALES SALAZAR

DIRECTOR DE TESIS: JULIO MANUEL HERNÁNDEZ PÉREZ

PUEBLA, PUE.

ENERO 2022

Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca de Maestría otorgada con número (CVU) 787428.

Al Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México perteneciente a la red de laboratorios nacionales CONACyT, por los recursos computacionales, el apoyo y la asistencia técnica.

Índice general

Índice de figuras	VII
Índice de tablas	IX
1. Introducción	1
2. Antecedentes	5
2.1. Enlace no covalente	5
2.2. Energía de interacción	7
2.3. Energía de interacción intramolecular	8
2.4. Herramientas de identificación para INC	11
2.5. Trabajos relacionados	14
2.6. Hipótesis	15
2.7. Objetivos	15
2.7.1. Objetivo General	15
2.7.2. Objetivos Particulares	16

3. Marco teórico	17
3.1. Teoría de funcionales de la densidad	17
3.1.1. El método de Kohn-Sham	19
3.1.2. Funcional PBE	21
3.1.3. Funcional ω B97X-D	22
3.2. Teoría MP2	23
3.3. Correcciones a la energía de dispersión	26
3.3.1. Tratamiento semiclásico	27
3.3.2. Correcciones de dispersión basados en densidad no local	32
3.3.3. Potenciales efectivos de un electrón	34
4. Metodología	37
4.1. Selección de conjuntos prueba	37
4.2. Cálculo de la función de onda	40
4.3. Análisis de la función de onda	40
4.4. Interacciones no covalentes intramoleculares	44
5. Resultados	47
5.1. Energía de interacción	49
5.2. ΔE_{int} vs $INReDG$	50
5.3. $INReDG$ vs ΔE_{int}	58
5.4. ΔE_{int} intramolecular	66

6. Conclusiones	73
A. Lista de sistemas	75
B. <i>Script</i> para calcular <i>INReDG</i>	81
Bibliografía	85

Índice de figuras

2.1. Interacción intramolecular C-H···O presente en amida derivada de la α -metilbencilamina	9
2.2. Mapa de contornos de $\rho(\mathbf{r})$ (líneas en verde) y líneas de gradiente. (las líneas rojas corresponden al átomo de oxígeno y las grises a los átomos de hidrógeno) de la molécula de agua.	11
2.3. Gráfica de NCI donde se observan los picos que representan interacciones no covalentes cercanos a cero del sistema benceno···etino.	13
2.4. Isosuperficie de NCI donde se gráfica únicamente la zona de interacciones no covalentes (plato encerrado por el recuadro).	13
4.1. Ejemplos de sistemas del conjunto S66.	39
4.2. Ejemplos de sistemas del conjunto A24.	39
4.3. Ejemplos de sistemas del conjunto X40.	39
4.4. Sistema etano-1,2-diol para el cual no se encuentra BCP.	41
4.5. Isosuperficie NCI para el sistema etano-1,2-diol.	42
4.6. Esquema de integración de $s(\mathbf{r})$ sobre el BP entre los átomos A y B.	42

4.7.	Los ejes horizontales para ambas gráficas son la curva parametrizada de la trayectoria de enlace. Los picos mostrados en la gráfica (a) indican el intervalo de integración para la gráfica (b).	44
4.8.	1,4-butanodiol parte de la serie de tres 1, <i>n</i> -alcanodiolos que presentan un puente de hidrógeno.	45
4.9.	2-aminoetanol para el cual se presentan 5 conformeros que presentan interacciones no covalentes.	45
5.1.	Enlace de hidrógeno en el sistema agua···agua	47
5.2.	Curva de potencial para el enlace de hidrógeno agua···agua.	48
5.3.	Gráfica de ΔE_{int} vs <i>INReDG</i> para el enlace de hidrógeno agua···agua.	48
5.4.	Gráfica de ΔE_{int} vs <i>INReDG</i> para los valores obtenidos con el funcional PBE sin la corrección de <i>counterpoise</i>	50
5.5.	Gráfica de ΔE_{int} vs <i>INReDG</i> para los valores obtenidos con el funcional ω B97X-D sin la corrección de <i>counterpoise</i>	51
5.6.	Gráfica de ΔE_{int} vs <i>INReDG</i> para los valores reportados por Pavel Hobza y usando la función de onda obtenida con el método MP2 y la base cc-pVTZ.	51
5.7.	Gráfica de ΔE_{int} vs <i>INReDG</i> para los valores obtenidos con el funcional PBE sin la corrección de <i>counterpoise</i>	52
5.8.	Gráfica de ΔE_{int} vs <i>INReDG</i> para los valores obtenidos con el funcional ω B97X-D sin la corrección de <i>counterpoise</i>	53
5.9.	Gráfica de ΔE_{int} vs <i>INReDG</i> para los valores reportados por Pavel Hobza y usando la función de onda obtenida con el método MP2 y la base cc-pVTZ.	53
5.10.	Gráfica de ΔE_{int} vs <i>INReDG</i> para los valores obtenidos con el método MP2 sin la corrección de <i>counterpoise</i>	54

5.11. Gráfica de ΔE_{int} vs $INReDG$ para los valores obtenidos con el funcional PBE con la corrección de <i>counterpoise</i>	55
5.12. Gráfica de ΔE_{int} vs $INReDG$ para los valores obtenidos con el funcional $\omega B97X-D$ con la corrección de <i>counterpoise</i>	55
5.13. Gráfica de ΔE_{int} vs $INReDG$ para los valores obtenidos con el funcional PBE con la corrección de <i>counterpoise</i>	56
5.14. Gráfica de ΔE_{int} vs $INReDG$ para los valores obtenidos con el funcional $\omega B97X-D$ con la corrección de <i>counterpoise</i>	57
5.15. Gráfica de ΔE_{int} vs $INReDG$ para los valores obtenidos con el método MP2 con la corrección de <i>counterpoise</i>	57
5.16. Gráfica de $INReDG$ vs ΔE_{int} para los valores reportados por Hobza.	59
5.17. Gráfica de $INReDG$ vs ΔE_{int} para los valores obtenidos con PBE sin corrección de <i>counterpoise</i>	59
5.18. Gráfica de $INReDG$ vs ΔE_{int} para los valores obtenidos con $\omega B97X-D$ sin corrección de <i>counterpoise</i>	60
5.19. Gráfica de $INReDG$ vs ΔE_{int} para los valores reportados por Hobza usando la función logística.	61
5.20. Gráfica de $INReDG$ vs ΔE_{int} para los valores obtenidos con PBE sin la corrección de <i>counterpoise</i> usando la función logística.	61
5.21. Gráfica de $INReDG$ vs ΔE_{int} para los valores obtenidos con $\omega B97X-D$ sin la corrección de <i>counterpoise</i> usando la función logística.	62
5.22. Gráfica de $INReDG$ vs ΔE_{int} para los valores obtenidos con MP2 sin la corrección de <i>counterpoise</i> usando la función logística.	62

5.23. Gráfica de $INReDG$ vs ΔE_{int} para los valores obtenidos con PBE con la corrección de <i>counterpoise</i> usando la función logística.	63
5.24. Gráfica de $INReDG$ vs ΔE_{int} para los valores obtenidos con $\omega B97X-D$ con la corrección de <i>counterpoise</i> usando la función logística.	63
5.25. Gráfica de $INReDG$ vs ΔE_{int} para los valores obtenidos con MP2 con la corrección de <i>counterpoise</i> usando la función logística.	64
5.26. Isosuperficie NCI para el sistema 2-aminoetanol del confórme-ro 1 (Valor de isosuperficie 0.6).	66
5.27. Isosuperficie NCI para el sistema 2-aminoetanol del confórme-ro 2 (Valor de isosuperficie 0.6).	67

Índice de tablas

5.1. Porcentaje de error para las energías de interacción (-s son los sistemas sin corrección de <i>counterpoise</i> , -c son los sistemas con la corrección)	49
5.2. Coeficiente de correlación para los sistemas con un punto crítico (-s son los sistemas sin corrección de <i>counterpoise</i> , -c son los sistemas con la corrección).	58
5.3. Comparación de coeficientes de correlación.	64
5.4. Parámetros de la ecuación logarítmica $y = a \ln x + b$ para los diferentes sistemas.	65
5.5. Parámetros de la ecuación logística $y = a/[1+\exp(-b(x - c))]$ para los diferentes sistemas.	65
5.6. Tipos de enlace de hidrógeno para los confórmers del 2-aminoetanol.	68
5.7. Análisis de los confórmers del 2-aminoetanol (ω se refiere al método ω B97X-D).	68
5.8. Análisis de la serie de 1, n -alcanodiolos.	69
5.9. Valores de <i>INReDG</i> de la serie de 1, n -alcanodiolos, confórmers del 2-aminoetanol y sistemas con interacciones intermoleculares.	70

5.10. Valores de <i>INReDG</i> para diferentes tipos de interacciones ($\cdot\cdot\cdot$ se refiere a interacciones no covalentes y - se refiere a interacciones covalentes).	72
--	----

Capítulo 1

Introducción

A lo largo de la historia de la química, siempre se ha destacado la importancia del estudio de las interacciones covalentes ya que son responsables de la formación y estructura de moléculas orgánicas. Cuando dos átomos comparten uno o más pares de electrones se establece un enlace covalente, la idea del apareamiento de pares de electrones para establecer un enlace fue propuesta por Lewis en 1916, esto dio lugar a las famosas estructuras de Lewis que son representaciones del apareamiento de electrones para formar enlaces covalentes, un regla importante de esta teoría es que los átomos que se enlazan tienden a completar un octeto de electrones en la capa de valencia, que para la mayoría de los átomos es su configuración electrónica más estable [1]. Los átomos pueden crear distintos tipos de enlaces covalentes, si dos átomos se unen por medio de un par de electrones se conforma un enlace sencillo, si dos átomos comparten dos pares de electrones, el enlace covalente se denomina enlace doble y si los dos átomos comparten tres pares de electrones se forma un enlace triple, estos enlaces multiples tienen la característica de ser enlaces más cortos que el enlace sencillo pero de mayor energía [2].

Debido a la gran importancia que tienen los enlaces covalentes en la formación de moléculas orgánicas, por mucho tiempo pasaron desapercibidas las interacciones débiles o no covalentes ya que su energía es mucho

menor a la de un enlace sencillo, sin embargo, se ha demostrado que estas interacciones no covalentes tienen una gran importancia en distintas áreas de la química.

Una parte esencial del estudio de las interacciones no covalentes es su energía denominada energía de interacción (ΔE_{int}), esta energía es sencilla de calcular para sistemas intermoleculares debido a que sólo se requiere restar la energía de los sistemas por separado a la energía del conjunto, sin embargo, esta forma de obtener la ΔE_{int} no funciona en sistemas que presentan interacciones intramoleculares, por lo que es necesario un método que se pueda aplicar de forma sencilla en este tipo de sistemas.

En la actualidad se han realizado muchos trabajos enfocados en describir propiedades de sistemas con ayuda de la Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas (QTAIM, por sus siglas en inglés) [3], al evaluar una propiedad en el punto crítico de enlace (BCP) se puede recuperar información del sistema completo obteniendo buenos resultados, además QTAIM se ha utilizado de manera amplia como una herramienta para establecer la presencia de interacciones no covalentes. Otra herramienta que se ha utilizado para encontrar interacciones no covalentes es el Índice de Interacciones No Covalentes (NCI, por sus siglas en inglés) [4, 5] que utiliza el gradiente reducido de la densidad electrónica ($s(\vec{r})$) para hallar las interacciones no covalentes.

Con todo esto se dio lugar a la idea de combinar ambas herramientas y crear una metodología para obtener la ΔE_{int} para sistemas intramoleculares. Analizando el comportamiento de $s(\mathbf{r})$ en sistemas con interacciones no covalentes intermoleculares se pretende obtener una ecuación de la ΔE_{int} en función de $s(\mathbf{r})$, para esto evaluamos $s(\mathbf{r})$ pero no sólo en el BCP sino a lo largo de la trayectoria de enlace (BP) permitiendo recuperar más información del sistema, por lo tanto la ecuación para la ΔE_{int} debe estar en función de la integral de $s(\mathbf{r})$ sobre la trayectoria de enlace ($s(\mathbf{r})_i$).

El presente trabajo detalla la obtención de la ecuación de la ΔE_{int} en función de $s(\mathbf{r})_i$ ($\Delta E_{int}[s(\mathbf{r})_i]$), para esto se estudió un conjunto de prueba de más de 100 sistemas los cuales presentan interacciones no covalentes intermoleculares con ΔE_{int} reportadas con la finalidad de validar el método. Para realizar el análisis de QTAIM y evaluar $s(\mathbf{r})$ sobre el BP se calcularon

las funciones de onda utilizando el programa Gaussian 16 con tres niveles de teoría distintos (PBE, ω B97X-D y MP2) y el conjunto base aug-cc-pVTZ, además los cálculos se realizaron dos veces debido a que se consideraron resultados con la corrección de *counterpoise* y sin ella. Al obtener los valores de s_i y graficarlos contra la ΔE_{int} obtenida con los diferentes métodos se encontró una tendencia en los resultados permitiendo establecer una ecuación. Con la finalidad de comprobar que la ecuación se puede utilizar en sistemas que presentan interacciones no covalentes intramoleculares se analizó la ΔE_{int} para una serie de 1, n -alcanodios y 5 conformeros del 2-aminoetanol obteniendo resultados favorables.

Capítulo 2

Antecedentes

2.1. Enlace no covalente

En este proyecto nos centramos en el estudio de las interacciones no covalentes, sin embargo, para definir una interacción no covalente primero explicaremos que es una interacción covalente. Una interacción covalente o enlace covalente se presenta si dos átomos se unen al compartir electrones de su última capa, para que esto pueda ocurrir la diferencia de electronegatividad entre ambos átomos no debe ser grande. Otro aspecto importante de este tipo de interacciones es su energía, ya que en comparación con las interacciones no covalentes ésta es más grande, un ejemplo claro es la diferencia que existe entre la energía del enlace de la molécula de hidrógeno (103.25 kcal/mol) y la energía de un puente de hidrógeno entre dos moléculas de agua (5.01 kcal/mol) [6, 7].

Las interacciones covalentes definen la estructura y propiedades que presenta una molécula, sin embargo, se ha mostrado que las interacciones débiles, o no covalentes, también determinan de forma importante estas propiedades.

Las interacciones no covalentes pueden definirse como la parte atractiva de una interacción potencial entre átomos o moléculas que no están direc-

tamente unidas entre sí (enlaces covalentes o iónicos) [8]. Las interacciones débiles son de gran importancia en diferentes campos, por ejemplo, en el campo de la bioquímica, ya que estas interacciones determinan la estructura y función de las biomoléculas, un ejemplo de esto es la doble hélice del ADN, la cual se mantiene unida gracias a los enlaces de hidrógeno y las interacciones de apilamiento [9]. Dentro del estudio de materiales semiconductores se ha comprobado la importancia de las interacciones tipo Van der Waals para la formación de enlaces entre grupos de acoplamiento de una molécula y el sustrato, un ejemplo de esto son las monocapas autoensambladas unidas a oro por tiolatos [10], además, en sistemas pequeños se ha observado que la presencia de interacciones no covalentes intramoleculares puede ayudar a estabilizar una determinada geometría provocando la abundancia de un tipo de conformero, un ejemplo de esto se puede ver en el trabajo de Mejía *et al.*, donde observaron que, para una familia de lactamas derivadas de la α -metilbencilamina utilizadas como auxiliares quirales en síntesis asimétrica, la presencia de un enlace de hidrógeno incrementa el carácter S del carbono quiral [11].

Las interacciones no covalentes (INC) actúan a distancias mayores a dos angstroms y se clasifican por como interactúan los diferentes multipolos [12]:

- multipolo permanente-multipolo permanente
- multipolo permanente-multipolo inducido
- multipolo inducido-multipolo inducido.

Estas combinaciones originan diversos tipos de INC; las interacciones electrostáticas se originan entre multipolo permanente-multipolo permanente, cuando se presentan cuadrupolos, un ejemplo de esto se da cuando interactúan dímeros de benceno para los cuales se ha comprobado que se genera una interacción de carácter electrostático atractiva entre sus cuadrupolos en una conformación tipo T [13].

Las interacciones de inducción se originan por un multipolo permanente-multipolo inducido, la fuerza que presentan es más débil que las interacciones electrostáticas pero más fuertes que las interacciones de dispersión, un ejemplo de INC de inducción es el sistema $\text{HCl} \cdots \text{Ar}$ donde los electrones

del argón experimentan una repulsión por parte del cloro y son atraídos al hidrógeno del HCl [14].

Por otro lado, las interacciones de dispersión se originan por un multipolo inducido-multipolo inducido, estas INC juegan un papel importante en la estabilización de grupos de biomacromoléculas como el ADN, donde pueden ser el término atractivo dominante [15,16].

2.2. Energía de interacción

Una propiedad fundamental para estudiar las INC es su energía, en este caso la energía de disociación D_0 , que se define como la entalpía de interacción a una temperatura de 0 K (ΔH_0^0), esta energía tiene tres componentes los cuales son: la energía de interacción (ΔE_{int}), la energía de deformación (ΔE_{def}) y la diferencia de la energía vibracional de punto cero (Δ_{ZPVE}). De estas tres contribuciones ΔE_{int} es la más sencilla de calcular teóricamente, debido a que únicamente se necesita un cálculo puntual con una geometría fija [17], mientras que ΔE_{def} y Δ_{ZPVE} son difíciles de calcular con una buena precisión ya que no solo requieren la determinación de propiedades electrónicas sino que también vibracionales.

La energía de interacción ΔE_{int} se calcula como la diferencia energética entre el complejo de estructuras que forman la interacción y las estructuras por separado:

$$\Delta E_{int}(AB) = E(AB) - E(A) - E(B). \quad (2.1)$$

Esta energía se encuentra sujeta a un error ya que al realizar el cálculo de los fragmentos por separado no estamos contemplando la posible contribución a la energía que aportan las funciones base situadas en las coordenadas de los átomos de la otra molécula, este error es conocido como error de superposición de bases (BSSE por sus siglas en inglés), por lo que Boys y Bernardi [18] introdujeron una aproximación que corrigiera este error:

$$\Delta E_{int}(AB) = E(AB) - E(A^A) - E(B^B) + E(A^{AB}) + E(B^{AB}). \quad (2.2)$$

Este método para calcular la ΔE_{int} es llamado la corrección *counterpoise* (contrapeso), en la que se realizan cinco cálculos en los cuales se obtiene la energía del complejo ($E(AB)$) y la energía de las moléculas por separado utilizando los conjuntos base de cada molécula ($E(A^A)$, $E(B^B)$) y los conjuntos base del complejo ($E(A^{AB})$, $E(B^{AB})$), con esta corrección es posible obtener un valor más exacto de ΔE_{int} .

Un autor que ha realizado investigaciones para obtener la energía de sistemas con INC es Hobza, el ha trabajado intensamente en la creación de diversas bases de datos en sistemas con interacciones débiles de distintos tipos. Los conjuntos de prueba más utilizados son el S66, X40 y A24 [19–21], estos conjuntos cuentan con una gran diversidad de moléculas.

La manera en la que Hobza obtiene la energía de interacción de estos sistemas es a través de una optimización de geometría utilizando el método MP2 y un conjunto base cc-pVTZ con corrección de *counterpoise*, posteriormente realiza un cálculo puntual con el método CCSD(T) con el conjunto de bases completo utilizando la geometría obtenida de la optimización con el método MP2. Al observar el trabajo desarrollado por Hobza y colaboradores podemos notar que su método para la obtención de la energía de interacción es complicado de desarrollar debido a que la demanda de tiempo de cómputo es elevada, y si se planea utilizar esta metodología para sistemas más grandes resultaría difícil de aplicarla, además, utilizar esta metodología únicamente logra mejorar la ΔE_{int} del sistema sin obtener una buena descripción de la densidad electrónica, por lo tanto resulta difícil estudiar una propiedad diferente.

2.3. Energía de interacción intramolecular

Se puede notar que la forma de calcular la ΔE_{int} con el esquema anterior es complicada de aplicar en sistemas con interacciones intramoleculares debido a que no tenemos un criterio para decidir cómo separar las partes que interaccionan dentro de la molécula (Fig. 2.1).

Debido a esto, se han desarrollado diversas metodologías que permitan

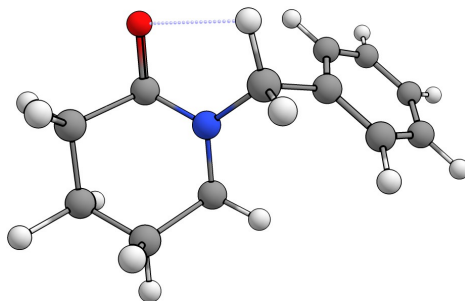


Figura 2.1: Interacción intramolecular C-H...O presente en amida derivada de la α -metilbencilamina .

obtener una aproximación de esta energía sin la necesidad de utilizar el esquema tradicional de la energía de interacción (Ecuación 2.1). Algunos métodos que estudian interacciones intramoleculares son principalmente métodos conformacionales los cuales se basan en la siguiente ecuación para la obtención de la energía de interacción:

$$\Delta E_{int} = E(\text{cerrado}) - E^f(\text{cerrado}). \quad (2.3)$$

En esta ecuación $E(\text{cerrado})$ se refiere a la energía del sistema que presenta la interacción intramolecular que nos interesa, mientras que $E^f(\text{cerrado})$ se refiere a la energía del mismo sistema pero *apagando* la interacción intramolecular [22], esta energía ($E^f(\text{cerrado})$) es determinante en los diferentes métodos para obtener la ΔE_{int} , ya que la forma en la que se representa varía de un método a otro.

Uno de los métodos más utilizado es el método abierto-cerrado (OCM por sus siglas en inglés) [23, 24] el cual aproxima $E^f(\text{cerrado})$ a la energía del sistema abierto obteniendo la ecuación 2.4

$$\Delta E_{int}^{OCM} = E(\text{cerrado}) - E(\text{abierto}). \quad (2.4)$$

Donde $E(\text{cerrado})$ es la energía del sistema que presenta la INC y $E(\text{abierto})$ es la energía del sistema rotando el átomo que se involucra en la INC. En este caso se requiere que la estructura del sistema abierto no difiera tanto

del sistema cerrado, por lo cual generalmente se realiza una rotación de los átomos involucrados en la interacción no covalente y debido a esto este método se utiliza principalmente para el análisis de enlaces de hidrógeno intramoleculares ya que son las interacciones más sencillas de tratar con esta metodología [25]. A pesar de la sencillez del método existen muchas discusiones al aplicarlo, debido a que se utiliza otro conformero en el cual pueden llegar nuevas interacciones que afectarían la ΔE_{int}^{OCM} ya que en vez de sólo *apagar* la interacción que nos interesa estudiar se daría paso a la formación de una nueva interacción que alteraría el valor de ésta [26]. A partir de esta idea se han creado métodos como el método *orto-para* (opM por sus siglas en inglés), el cual tiene la idea base del OCM pero con la diferencia que fue diseñado para el estudio de anillos de benceno con sustituyentes sencillos, en este caso la aproximación de E^f (*cerrado*) se cambia por la configuración *para* del sustituyente que participa en la interacción [27]. Como se mencionó antes, este método es exclusivo para anillos de benceno y tiene grandes problemas cuando los sustituyentes que participan en la interacción son más complejos debido a que al igual que el OCM pueden aparecer más interacciones que alterarían el valor de la energía.

Además de estos métodos existe una gran cantidad de variaciones del método OCM como el método de rotámeros relacionados (RRM) [28], el método de geometría corregida (GM) y el método de geometría corregida con rotámeros relacionados (GCRRM) que es una combinación de los dos anteriores [29]. Todos estos métodos parten de la misma idea de comparar rotámeros y corregir la energía del enlace de hidrógeno al incluir más contribuciones.

Al observar todos estos trabajos podemos concluir que no existe una sola forma de obtener la ΔE_{int} intramolecular y que entre más compleja sea la molécula a estudiar se vuelve difícil aplicar un método geométrico, por lo tanto existe una necesidad de buscar métodos alternos para la obtención de la ΔE_{int} intramolecular.

2.4. Herramientas para identificar interacciones no covalentes

Con todo lo anterior comprendemos más la importancia que tienen las interacciones no covalentes, sin embargo, un aspecto fundamental para el estudio de las interacciones no covalentes es determinar si se encuentran presentes en nuestro sistema de estudio. Para lograr establecer la presencia de estas interacciones no se puede depender únicamente de parámetros geométricos debido a que pueden presentarse a distancias mayores a 2 \AA , si consideramos únicamente este parámetro podríamos tener ciertas indeterminaciones o dudas sobre la existencia de interacciones no covalentes en un sistema, por lo tanto debemos apoyarnos de herramientas que puedan predecir la presencia de este tipo de interacciones. Una de estas herramientas es la Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas (QTAIM, por sus siglas en inglés) que fue propuesta por Richard Bader y se basa en el análisis topológico de la densidad electrónica ($\rho(\mathbf{r})$), estableciendo zonas espaciales asignables a cada átomo en una molécula, las líneas de enlace y la posición nuclear de cada átomo (Fig. 2.2) [3].

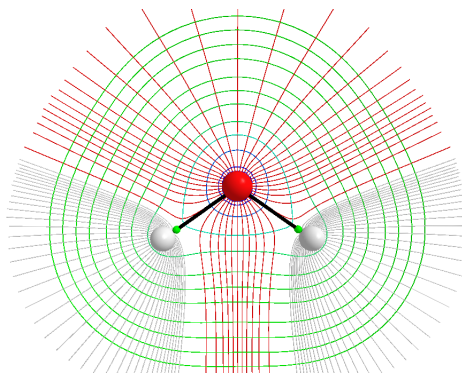


Figura 2.2: Mapa de contornos de $\rho(\mathbf{r})$ (líneas en verde) y líneas de gradiente. (las líneas rojas corresponden al átomo de oxígeno y las grises a los átomos de hidrógeno) de la molécula de agua.

Esta teoría menciona que si existe interacción entre dos átomos debe existir un punto crítico de enlace (BCP, por sus siglas en inglés) entre ambos

y también debe existir una trayectoria que une ambos átomos pasando por el BCP denominada trayectoria de enlace (BP, por sus siglas en inglés) [30].

Otra herramienta que nos ayuda a identificar estas interacciones es el índice de interacciones no covalentes (NCI, por sus siglas en inglés). Este índice utiliza el gradiente reducido de la densidad ($s(\mathbf{r})$), el cual es una cantidad adimensional utilizada para cuantificar la desviación respecto a una distribución electrónica homogénea [4]:

$$s(\mathbf{r}) = \frac{1}{2(3\pi^2)^{1/3}} \frac{|\nabla\rho(\mathbf{r})|}{\rho(\mathbf{r})^{4/3}}. \quad (2.5)$$

Es importante resaltar que $s(\mathbf{r})$ tiene un cambio importante entre dos átomos cuando existe una interacción inter o intramolecular, a pesar de esto no sólo dependemos de $s(\mathbf{r})$ para describir las interacciones, necesitamos obtener información de la energía del enlace y esto lo podemos saber gracias a $\rho(\mathbf{r})$, pero al utilizar sólo $\rho(\mathbf{r})$ no podemos saber si la interacción es atractiva o repulsiva. De acuerdo con el teorema de la divergencia [31], el signo del Laplaciano de la densidad electrónica ($\nabla^2\rho(\mathbf{r})$) determina si la densidad se encuentra concentrada o disminuida en un punto, en relación con sus alrededores. A pesar de ser un buen indicador, no se puede utilizar directamente el signo de $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ ya que es dominado por las contribuciones del núcleo, por lo tanto se utilizan las aportaciones al Laplaciano a lo largo de los ejes de su variación máxima, estas aportaciones son los valores propios de la matriz Hessiana de la densidad electrónica (denotados como $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ ordenados de mayor a menor) entonces $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3$.

El valor propio λ_3 nos brinda información a lo largo del eje internuclear, mientras que λ_1 y λ_2 indican la variación de la densidad en el plano normal al eje internuclear. Al analizar el comportamiento de λ_2 , se observó que este valor propio nos brinda información acerca del carácter repulsivo o atractivo de las interacciones, si el signo de λ_2 es negativo hablamos de interacciones atractivas y si es positivo nos indica que son interacciones repulsivas.

En las regiones donde $s(\mathbf{r})$ tiene un valor de cero corresponderá a un BCP, en la figura 2.3 se puede ver una gráfica de la densidad electrónica ($\rho(\mathbf{r})$) multiplicada por el signo del segundo valor propio del Hessiano de

la densidad electrónica (λ_2) contra $s(\mathbf{r})$ [5, 32]. Las regiones en las cuales $\rho(\mathbf{r})$ y $s(\mathbf{r})$ tienen valores cercanos a cero corresponden a regiones donde hay interacciones no covalentes, por lo que al graficar isosuperficies de $s(\mathbf{r})$ se puede identificar la posición y tipo de INC presentes en el sistema, como se puede observar en la figura 2.4 [4].

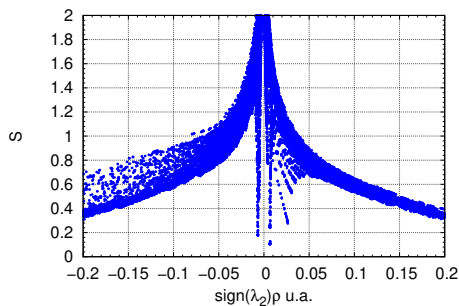


Figura 2.3: Gráfica de NCI donde se observan los picos que representan interacciones no covalentes cercanos a cero del sistema benceno...etino.

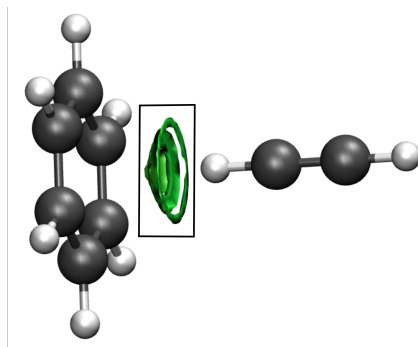


Figura 2.4: Isosuperficie de NCI donde se gráfica únicamente la zona de interacciones no covalentes (plato encerrado por el recuadro).

Los métodos QTAIM y NCI permiten establecer la presencia de interacciones débiles, pero no dan información cuantitativa de la energía del mismo, sin embargo, se ha observado que el comportamiento de $s(\mathbf{r})$ a lo largo del BP está relacionado con la ΔE_{int} en el estudio de interacciones no covalentes intermoleculares.

2.5. Trabajos relacionados con las INC

El estudio de las INC ha llamado mucho la atención en épocas recientes ya que la importancia de las INC se vuelve cada vez mayor. Uno de los investigadores que ha realizado diversos estudios de las INC utilizando QTAIM es Espinosa, quien ha demostrado que existe una correlación entre las propiedades como: la energía potencial, la energía cinética y la energía total calculadas en el BCP. En uno de sus trabajos compara la densidad de energía cinética ($G(\mathbf{r})$) obtenida en el BCP con las ecuaciones de Abramov para calcular la $G(\mathbf{r})$ utilizando datos experimentales [33], al obtener la correlación entre los datos obtenidos evaluando sólo los sistemas de capa cerrada como los puentes de hidrógeno (con un coeficiente de correlación de 0.998), dando a notar que basta con obtener información a partir del BCP para recuperar información del sistema completo [34–37]. Una de las contribuciones relevantes de Espinosa es la recuperación de potenciales de interacción a partir del análisis topológico de la densidad electrónica. Únicamente analizando cómo se comporta la energía en el punto crítico de enlace, logró reproducir de forma eficiente una curva de potencial de interacción. Al comparar su curva obtenida con este tipo de análisis con otros modelos utilizados para la descripción de este tipo de interacciones los resultados son cercanos [38]. Algo que debemos destacar de este trabajo es la capacidad de obtener información del sistema completo a partir de información local en el punto crítico, esto nos lleva a suponer que al hacer un análisis no sólo sobre el punto crítico de enlace sino sobre toda la trayectoria de enlace podríamos obtener mayor información del sistema.

Otro trabajo relevante es el desarrollado por Lane *et al.*, ellos demostraron que al utilizar QTAIM para describir interacciones no covalentes intramoleculares se puede llegar a presentar un error ya que no necesariamente la ausencia de un BCP implica la ausencia de una interacción, esto lo comprueban al analizar una serie de $1,n$ -alcanodios para los cuales tienen evidencia experimental y teórica que indica cómo aumenta la energía del enlace de hidrógeno entre más crece la cadena del alcano [39].

Al realizar el análisis de QTAIM para el 1,2-etanodiol, 1,3-propanodiol y 1,4-butanodiol, encontraron que para los dos últimos sistemas se obtiene un BCP mientras que para el primero no existe un BCP. Esto lleva a una gran controversia ya que este resultado indica que no existe una interacción de tipo enlace de hidrógeno para este sistema. Con la finalidad de resolver el problema de si existe o no un enlace de hidrógeno en el 1,2-etanodiol, Lane *et al.* utilizaron NCI para revelar la existencia de interacciones intramoleculares y al graficar la isosuperficie de NCI encontraron evidencia de la presencia de la interacción del enlace de hidrógeno. Con este trabajo, se demuestra que a pesar de que no se encuentre un BCP, no se puede descartar completamente la existencia de una interacción no covalente [39].

Con estos antecedentes se planteo la siguiente hipótesis y objetivos siguientes.

2.6. Hipótesis

Debido a que los métodos QTAIM y NCI permiten establecer la presencia de interacciones débiles, pero no dan información cuantitativa de la energía de las mismas; hemos observado que el comportamiento del gradiente reducido de la densidad ($s(\mathbf{r})$) a lo largo de la trayectoria de enlace está relacionado con la ΔE_{int} [40] en el estudio de interacciones no covalentes intermoleculares. Por lo tanto, al hacer la integral de $s(\mathbf{r})$ a lo largo del BP proporcionará un valor numérico que podemos correlacionar con la ΔE_{int} y obtener una ecuación para describir este comportamiento.

2.7. Objetivos

2.7.1. Objetivo General

Obtener una ecuación que relacione la ΔE_{int} con la integral de $s(\mathbf{r})$ sobre la trayectoria de enlace.

2.7.2. Objetivos Particulares

- Crear una base de datos con la ΔE_{int} para diversos sistemas con interacciones no covalentes.
- Establecer el límite de detección de QTAIM para interacciones no covalentes.
- Desarrollar un *script* para la obtención de la integral de $s(\mathbf{r})$ ($\int_{BP} s dl$) sobre el BP.
- A partir de los datos obtenidos, encontrar una ecuación que relacione $\int_{BP} s dl$ con la ΔE_{int} en sistemas con interacciones no covalentes intramoleculares.

Capítulo 3

Marco teórico

Ya hemos hablado acerca de la importancia de las interacciones débiles y cómo calcular ΔE_{int} para sistemas intermoleculares e intramoleculares; sin embargo, el cálculo de esta energía siempre dependerá del método que utilicemos y de la capacidad que tenga éste para describir el sistema que estudiamos (es decir si es capaz de describir de forma adecuada las interacciones no covalentes).

3.1. Teoría de funcionales de la densidad

Los métodos basados en la teoría de funcionales de la densidad, o más conocida como *DFT* por sus siglas en inglés (*Density Functional Theory*), han aumentado su uso y el número de métodos que existen. Esta teoría es un procedimiento variacional alternativo a la solución de Schrödinger, donde el funcional de la energía electrónica se minimiza con respecto a la densidad electrónica, por lo tanto la energía total que obtenemos para el estado fundamental de un sistema y sus propiedades electrónicas se determinan sólo mediante la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$. *DFT* parte de los teoremas de Hohenberg y Kohn [41]:

Teorema 1

Para cualquier sistema de partículas interactuantes en un potencial externo, el potencial externo está determinado únicamente por la densidad electrónica del estado base.

Teorema 2

Para cualquier potencial externo particular, la energía del estado base del sistema que es un funcional de la densidad, es el valor mínimo absoluto de este funcional, y la densidad que minimiza el funcional es la densidad exacta del estado base.

Partiendo del teorema 1, se sabe que la energía es un funcional de la densidad electrónica, por lo tanto sus componentes también lo son:

$$E_0[\rho] = T[\rho] + E_{ee}[\rho] + E_{en}[\rho] + V_{nn}, \quad (3.1)$$

donde T es la energía cinética electrónica, E_{ee} y E_{en} son las interacciones electrón-electrón y electrón-núcleo, respectivamente y V_{nn} es la repulsión internuclear. La ecuación 3.1 se puede dividir en la parte dependiente del sistema (E_{en}) y la parte independiente, llamada funcional de Hohenberg y Kohn, F_{HK}

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + E_{ee}[\rho]. \quad (3.2)$$

Si se conociera la forma del funcional se podría obtener la energía de una manera exacta en la ecuación anterior, pero no es así. En el funcional F_{HK} , se puede dividir la interacción electrón-electrón en un término que corresponde a la interacción clásica coulombica de la densidad electrónica, $J[\rho]$, y el otro término describe las interacciones no clásicas (intercambio electrónico, correlación electrónica, etc), E_{xc} , obteniéndose la siguiente ecuación

$$E_{ee}[\rho] = J[\rho] + E_{xc}[\rho], \quad (3.3)$$

sustituyendo E_{ee} en la ecuación 3.1 obtenemos la siguiente ecuación para la energía

$$E_0[\rho] = E_{en}[\rho] + V_{nn} + J[\rho] + T[\rho] + E_{xc}[\rho]. \quad (3.4)$$

En la ecuación anterior, los términos de energía cinética e intercambio-correlación no tienen una forma exacta conocida dando paso a la gran diversidad de métodos dentro de esta teoría.

3.1.1. El método de Kohn-Sham

Si conocemos la densidad electrónica del estado fundamental $\rho_0(\mathbf{r})$, el teorema de Hohenberg-Kohn nos dice que es posible calcular todas las propiedades moleculares del estado fundamental a partir de $\rho_0(\mathbf{r})$ sin obtener la función de onda molecular. En 1965 Kohn y Sham idearon un método práctico para obtener $\rho_0(\mathbf{r})$ y E_0 a partir de $\rho_0(\mathbf{r})$, Kohn y Sham consideraron un sistema de referencia ficticio de n electrones no interactuantes que experimentan todos ellos la misma función de energía potencial, $V_s(\mathbf{r})$, donde $V_s(\mathbf{r})$ hace que la densidad electrónica del estado fundamental del sistema de referencia sea igual a la densidad electrónica del estado fundamental exacta, $\rho_s(\mathbf{r}) = \rho_0(\mathbf{r})$. Ya que los electrones no interactúan entre sí en el sistema de referencia se obtiene la siguiente forma del Hamiltoniano:

$$\hat{H}_s = \sum_{i=1}^n \left[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(\mathbf{r}_i) \right] \equiv \sum_{i=1}^n \hat{h}_i^{KS} \quad (3.5)$$

donde $\hat{h}_i^{KS} \equiv -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(\mathbf{r}_i)$, \hat{h}_i^{KS} es el Hamiltoniano de un electrón de Kohn-Sham. Gracias a esto se puede representar el sistema como un determinante de Slater, con esto la energía cinética corresponde a una suma de energías cinéticas individuales

$$T_s = \sum_{i=1}^n \int d\mathbf{r} \phi_i^*(\mathbf{r}) \left(-\frac{1}{2} \nabla^2 \right) \phi_i(\mathbf{r}) \quad (3.6)$$

y la densidad electrónica a la suma de las densidades orbitales

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^n \rho_i(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^n \phi_i^*(\mathbf{r})\phi_i(\mathbf{r}). \quad (3.7)$$

Un elemento adicional en el método Kohn-Sham es la aproximación a la interacción electrón-electrón ya que proponen como parte principal a la interacción coulombica

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \int \int d\mathbf{r} d\mathbf{r}' \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|}. \quad (3.8)$$

Con todo esto el funcional de Hohenber-Kohn se reescribe de la siguiente forma

$$F[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (3.9)$$

donde el funcional de intercambio y correlación, $E_{xc}[\rho]$, se define como

$$E_{xc}[\rho] = T[\rho] - T_s[\rho] + V_{ee}[\rho] - J[\rho]. \quad (3.10)$$

Los orbitales de Kohn-Sham son aquellos que satisfacen las ecuaciones de Kohn-Sham

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + v_s(\mathbf{r}) \right) \psi_i(\mathbf{r}) = \epsilon_i \psi_i(\mathbf{r}) \quad (3.11)$$

estos orbitales generan la energía del estado fundamental. El potencial de Kohn-Sham $v_s(\mathbf{r})$ incorpora los efectos de la interacción entre los electrones y también los de un posible potencial externo de confinamiento, $v(\mathbf{r})$. De este modo, el potencial de Kohn-Sham se define como la derivada funcional

$$v_s(\mathbf{r}) = \frac{\delta J[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})} + \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})} + v(\mathbf{r}) = \int d\mathbf{r}' \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} + \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})} + v(\mathbf{r}). \quad (3.12)$$

De esta ecuación el segundo término corresponde al potencial de intercambio-correlación, $v_{xc}[\rho] = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})}$, el cual no se conoce de manera exacta y dentro de los diferentes funcionales DFT se realiza una aproximación de este potencial.

3.1.2. Funcional PBE

Uno de los funcionales más utilizados es el propuesto por Perdew, Burke y Ernzerhof (PBE), el cual es una aproximación de gradiente generalizado (GGA, por sus siglas en inglés). Este tipo de métodos GGA intentan anular la homogeneidad de la densidad electrónica ya que en un sistema químico la densidad electrónica no varía de una manera lenta, la forma de lograr esa variación de la densidad es expresar E_{xc} como una función de la densidad y de su gradiente

$$E_{xc}^{GGA}[\rho] = \int f[\rho(\mathbf{r}), \nabla\rho(\mathbf{r})]d\mathbf{r}. \quad (3.13)$$

Esta ecuación es la forma general que utilizan los métodos GGA, para el funcional PBE la forma del término de intercambio-correlación es la siguiente

$$E_{xc}^{PBE} = \int d\mathbf{r}\rho\epsilon_x^{unif}(\rho)F_{xc}(r_s, \eta, s). \quad (3.14)$$

El término ϵ_x^{unif} corresponde a la energía de intercambio-correlación por partícula de un gas ideal presente en la mayoría de los funcionales GGA y tiene la siguiente forma:

$$\epsilon_x^{unif} = -3e^2k_F/4\pi. \quad (3.15)$$

La función $F_{xc}(r_s, \eta, s)$ es la corrección a la energía de intercambio-correlación en la cual s es el gradiente reducido de la densidad:

$$F_X(s) = 1 + \kappa - \kappa/(1 + \mu s^2/\kappa) \quad (3.16)$$

donde $\kappa = 0,967$ y $\mu = 0,235$.

Cuando s es igual a cero, el funcional PBE se reduce a una aproximación local de la densidad o LDA por sus siglas en inglés (*Local Density Approximation*) [42]. Con todo esto, el funcional PBE tiene una mejor descripción de la energía total, energía de atomización, barreras de energía y

energía estructural. Un aspecto importante del funcional PBE fue demostrado en un análisis realizado por Grimme *et al.*, en el cual observaron que a pesar de no ser un funcional especializado para el estudio de interacciones no covalentes presenta una descripción adecuada para este tipo de sistemas al llevar a cabo una comparación de cuatro métodos diferentes utilizando el método CCSD(T) como referencia. Al analizar una curva de potencial para el sistema $\text{Ar} \cdots \text{Ar}$ los métodos HF y B3LYP fallan al describir la interacción débil que existe mientras que PBE presenta un mínimo en la curva mostrando que puede describir la interacción, por lo que el funcional PBE es una buena opción para estudiar interacciones no covalentes además de ser un método de bajo costo computacional [43].

3.1.3. Funcional ω B97X-D

Otra forma de evaluar la energía de intercambio-correlación es utilizar funcionales híbridos. Estos funcionales incorporan una parte del intercambio exacto con otra energía de intercambio-correlación de otros métodos que pueden ser *ab initio* o empíricos. El método Hartree-Fock proporciona un tratamiento exacto del intercambio y con un bajo costo computacional, sin embargo, presenta serias deficiencias en la descripción de enlaces y problemas en aplicaciones termoquímicas, por lo tanto al incluir otro método que sea capaz de compensar las deficiencias que tiene este método se obtendrá un mejor resultado en la energía de intercambio-correlación

$$E_{xc}^{\text{híbrido}} = (1 - a)E_x^{DFT} + aE_x^{\text{exacto}} + E_c^{DFT}. \quad (3.17)$$

Entre los funcionales híbridos se encuentra ω B97X-D el cual fue desarrollado por Head-Gordon *et al.*, este funcional incluye una función de correlación para describir las interacciones electrón-electrón a distancias grandes [44]

$$E_{xc}^{\omega\text{B97X-D}} = E_x^{LR-HF} + c_x E_x^{SR-HF} + E_x^{SR-B97} + E_c^{B97} + E_{disp}. \quad (3.18)$$

El término E_{disp} es la energía de dispersión, la cual hace la diferencia

entre el funcional $\omega B97X$ [45] que es un método híbrido que no contiene la corrección de dispersión

$$E_{disp} = - \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \frac{C_6^{ij}}{R_{ij}^6} f_{damp}(R_{ij}). \quad (3.19)$$

Esta corrección para la energía de dispersión contiene una función de amortiguación que se denomina D2 [46] y tiene la siguiente forma:

$$f_{damp}^{Fermi}(R) = \frac{1}{1 + e^{20[R/(s_R R_{vdW}) - 1]}}. \quad (3.20)$$

Esta función de amortiguación hace que a distancias cortas la E_{disp} sea cero, con esta función se corrige la divergencia de los potenciales de Van der Waals a distancias pequeñas, esto hace que el funcional $\omega B97X-D$ sea ideal para describir sistemas con interacciones no covalentes de largo alcance.

3.2. Teoría de perturbaciones de Møller-Plesset

Uno de los métodos *ab initio* post-Hartree-Fock más utilizado es la teoría de perturbaciones de Møller-Plesset (MP), este método mejora la solución de Hartree-Fock considerando los efectos de la energía de correlación por medio de la teoría perturbativa de Rayleigh-Schrödinger.

La idea básica de esta teoría es que si conocemos cómo resolver un problema sencillo, al tratar un problema similar pero más complicado podemos resolver este nuevo sistema como una versión perturbada del problema sencillo, expresando esto de forma sencilla con las siguientes ecuaciones de Schrödinger [47]

$$\hat{H}\psi_n = E_n\psi_n \quad (3.21)$$

$$\hat{H}^0\psi_n^{(0)} = E_n^{(0)}\psi_n^{(0)} \quad (3.22)$$

en donde la ecuación 3.21 se refiere al sistema del que desconocemos su solución y la ecuación 3.22 es la ecuación del sistema del cual conocemos su solución.

El sistema con el Hamiltoniano \hat{H}^0 es denominado sistema sin perturbar y el sistema con el Hamiltoniano \hat{H} es el sistema perturbado, por lo tanto, la diferencia entre ambos Hamiltonianos es lo que denominamos perturbación (\hat{H}'):

$$\hat{H} = \hat{H}^0 + \hat{H}'. \quad (3.23)$$

La primera energía que se obtiene en esta teoría se calcula con el método MP0, este método utiliza la energía electrónica obtenida por la suma de las energías de un electrón Hartree-Fock:

$$H^{(0)}\psi^{(0)} = \sum_{i=1}^{occ.} \epsilon_i \psi^{(0)} \quad (3.24)$$

$$E_{MP0} = \sum_{i=1}^{occ.} \epsilon_i. \quad (3.25)$$

Debido a que sabemos que la energía obtenida en la ecuación 3.24 es errónea ya que cada repulsión electrón-electrón se cuenta dos veces, la primera corrección (MP1) se aplica al método MP0 al incluir las integrales de Coulomb (K) y de intercambio (J), por lo tanto el operador que corresponde a la corrección de primer orden es el siguiente:

$$\hat{H}' = \sum_i^{occ.} \sum_{j>i}^{occ.} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_i^{occ.} \sum_j^{occ.} (J_{ij} + \frac{1}{2}K_{ij}) \quad (3.26)$$

entonces es fácil notar que al operar este Hamiltoniano sobre 3.22 y multiplicar $\psi^{(0)}$ por la izquierda e integrar obtenemos

$$E_{MP1} = E_{HF} = E_{MP0} + E^{(1)} = \sum_{i=1}^{occ.} \epsilon_i - \sum_{i=1}^{occ.} \sum_{j=1}^{occ.} (2J_{ij}(1) - K_{ij}(1)) \quad (3.27)$$

de esta ecuación podemos notar que la energía de primer orden es exactamente la energía de Hartree-Fock [48].

En el desarrollo de la teoría de perturbaciones se asume que las soluciones al problema sin perturbar forman un conjunto completo, esto significa que existe un número infinito de soluciones, lo cual es imposible de utilizar en cálculos reales.

La expresión para la corrección de la energía a segundo orden involucra elementos de matriz del operador de perturbación entre la referencia HF y todos los posibles estados excitados:

$$E^{(2)} = \sum_i c_i \langle \psi_0 | \hat{H}' | \psi_i \rangle = \sum_{i \neq 0} \frac{\langle \psi_0 | \hat{H}' | \psi_i \rangle \langle \psi_i | \hat{H}' | \psi_0 \rangle}{\epsilon_0 - \epsilon_i}. \quad (3.28)$$

Cuando se hace uso de los orbitales canónicos HF, los elementos de la matriz asociados con los estados excitados individuales son iguales a cero. Así, la corrección a segundo orden a la energía, la cual es la primera contribución a la energía de correlación, sólo implica una suma sobre los determinantes doblemente excitados. Esto puede generarse promoviendo dos electrones desde los orbitales ocupados i y j a orbitales virtuales a y b

$$E^{(2)} = \sum_{i < j}^{occ} \sum_{a < b}^{virt} \frac{\langle \psi_0 | \hat{H}' | \psi_{ij}^{ab} \rangle \langle \psi_0 | \hat{H}' | \psi_{ij}^{ab} \rangle}{\epsilon_0 - \epsilon_{ij}^{ab}}. \quad (3.29)$$

Los elementos de matriz entre HF y un estado doblemente excitado están dados por las dos integrales electrónicas sobre los orbitales moleculares

$$\langle \psi_0 | \hat{H}' | \psi_{ij}^{ab} \rangle = \langle \psi_i \psi_j | \psi_a \psi_b \rangle - \langle \psi_i \psi_j | \psi_b \psi_a \rangle. \quad (3.30)$$

La diferencia en la energía total entre dos determinantes de Slater se convierte en una diferencia entre las energías de los orbitales moleculares y la forma explícita para la corrección a segundo orden Møller-Plesset, está dada por la siguiente ecuación

$$E_{(MP2)} = \sum_{i < j}^{occ} \sum_{a < b}^{virt} \frac{\langle \psi_i \psi_j | \psi_a \psi_b \rangle - \langle \psi_i \psi_j | \psi_b \psi_a \rangle}{\epsilon_i + \epsilon_j - \epsilon_a - \epsilon_b}. \quad (3.31)$$

Este método incluye el 80 – 90 % de la energía de correlación haciendo que sea bueno para la descripción de la densidad electrónica aunque este método es más costoso computacionalmente en comparación con los métodos DFT que mencionamos antes.

3.3. Correcciones a la energía de dispersión

Ya hemos mencionado algunos métodos que nos ayudan a obtener la energía y función de onda de los sistemas que cuentan con interacciones no covalentes, sin embargo, existen muchos métodos especializados en obtener la energía de interacción para este tipo de sistemas débilmente enlazados. El primer modelo de corrección para la energía de dispersión lo propusieron Cohen y Pack al aplicar una corrección de dispersión en pares atómicos, para esto utilizaron el modelo de Gordon-Kim (GK) que aplica la dispersión de la siguiente forma [49]:

$$E_{disp}(R) = -\frac{C_6}{R^6} - \frac{C_8}{R^8} - \frac{C_{10}}{R^{10}} \quad (3.32)$$

donde R representa una distancia interatómica mientras que los coeficientes C_n para los pares de átomos siguen la regla de combinación propuesta por Cohen y Pack [50]:

$$C_{4+2^l}(A, B) = \sum_{n,m}^l \frac{f_{ml}(A)f_{nl}(B)}{\epsilon_m(A)\epsilon_n(B)(\epsilon_m(A) + \epsilon_n(B))} \quad (3.33)$$

en esta regla, los términos $\epsilon_m = E_m - E_0$ son energías de excitación atómica, el índice de la suma se refiere a que la suma se aplica a todos los estados excepto el estado basal, y los términos $f_{ml}(A)$ son las fuerzas del polo 2^l del oscilador de los átomos [51, 52]. A partir de la corrección de GK se

crearon más métodos tomando como punto de partida su ecuación para la energía de dispersión, pero variando la forma de obtener los coeficientes de dispersión. Dentro de los diversos métodos para corregir la energía de dispersión se pueden separar en tres tipos de correcciones: tratamiento semiclásico, basados en densidad no local y potenciales efectivos de un electrón [43].

3.3.1. Tratamiento semiclásico

En este tipo de correcciones sólo se añade la energía de dispersión evaluada en los pares de átomos a la energía electrónica de la aproximación DFT, HF o SE-MO (semiempírico-orbital molecular):

$$E_{total} = E_{\text{DFT, HF, SE-MO}} + E_{disp}. \quad (3.34)$$

En este tipo de corrección la interacción de dispersión se evalúa como la interacción efectiva clásica entre átomos conocida como interacción de London o Van der Waals, aunque es una interacción puramente mecánico cuántica. Los métodos semiclásicos más utilizados son el método de momento dipolar de intercambio (XDM, por sus siglas en inglés) desarrollado por Becke y Johnson, el método Tkatchenko-Scheffler y la aproximación D3 propuesta por Grimme.

Aproximación D3

En 2010 Grimme propuso la aproximación D3 que es una modificación de la corrección D2 presente en el funcional ω B97X-D, el principal cambio que tiene D3 es la inclusión explícita del ambiente molecular al considerar los números de coordinación (CN, por sus siglas en inglés) fraccionales que se calcula como [53]:

$$CN^A = \sum_{B \neq A}^{N_{atoms}} \frac{1}{1 + e^{-16(4(R_{A,cov} + R_{B,cov}) / (3R_{AB}) - 1)}} \quad (3.35)$$

donde $R_{A,cov}$ y $R_{B,cov}$ son los radios covalentes del átomo A y B respectivamente, estos valores son obtenidos del trabajo de Pyykkö y Atsumi [54].

La decisión de usar estos números de coordinación se debe a que los átomos se encuentran en diferentes situaciones enlazantes, todos los números de coordinación de referencia son precalculados utilizando el funcional PBE38 para obtener los diferentes coeficientes de dispersión

$$C_{6,ref}^{AB}(CN^A, CN^B) = \frac{3}{\pi} \int_0^\infty \frac{1}{m} \left[\alpha^{AmHn}(i\omega) - \frac{n}{2} \alpha^{H2}(i\omega) \right] \frac{1}{k} \left[\alpha^{BkHl}(i\omega) - \frac{l}{2} \alpha^{H2}(i\omega) \right] d\omega. \quad (3.36)$$

Estos coeficientes de coordinación de referencia cuentan con todas las posibles combinaciones de pares de átomos, una vez que se tienen estos coeficientes se utilizan para calcular el sistema de interés haciendo un promedio Gaussiano:

$$C_6^{AB}(CN^A, CN^B) = \frac{\sum_i^{N_A} \sum_j^{N_B} C_{6,ref}^{AB}(CN_i^A, CN_j^B) L_{ij}}{\sum_i^{N_A} \sum_j^{N_B} L_{ij}} \quad (3.37)$$

donde $L_{ij} = e^{-4[(CN^A - CN_i^A)^2 + (CN^B - CN_j^B)^2]}$ lo que implica que la corrección D3 sólo necesita la geometría molecular para obtener los números de coordinación de los pares atómicos. Para la contribución dipolo-cuadrupolo el coeficiente de dispersión se obtiene recursivamente

$$C_8^{AB} = 3C_6^{AB} \sqrt{Q_A Q_B}, \quad (3.38)$$

$$Q_A = \sqrt{Z_A} \frac{\langle r_A^4 \rangle}{\langle r_A^2 \rangle}, \quad (3.39)$$

en esta ecuación $\langle r_A^4 \rangle$ y $\langle r_A^2 \rangle$ son valores esperados de tipo multipolar obtenidos a partir de densidades atómicas y Z_A es el número atómico del

elemento A . Con lo anterior se define la forma que tiene la energía de dispersión para este método

$$E_{disp}^{D3} = - \sum_{AB} \sum_{n=6,8} s_n \frac{C_n^{AB}}{R^n} f_{damp}^{(n)}(R) \quad (3.40)$$

los factores s_n escalan las contribuciones multipolares individuales, para la función de amortiguación $f_{damp}^{(n)}$ existen variantes de D3, en la primera variante se utiliza la propuesta de Chai y Head-Gordon utilizada en el funcional ω B97X-D con la característica de que a distancias cortas el valor de la energía de dispersión se hace cero

$$f_{cero}^{(n)}(R) = \frac{1}{1 + 6(R/(s_{r,n}R_0^{AB})^{a_n})}, \quad (3.41)$$

la segunda variante utiliza la función de Becke-Johnson en esta función al aproximarse a distancias cortas el valor de la energía se vuelve un valor constante [55, 56]

$$f_{BJ}^{(n)}(R) = \frac{R^n}{R^n + (a_1R_0 + a_2)^n}. \quad (3.42)$$

Aproximación Tkatchenko-Scheffler

En 2009, Tkatchenko y Scheffler propusieron un esquema dependiente de la densidad para la corrección de dispersión de pares [57]. Este esquema está restringido a correcciones de energía de dispersión de dos cuerpos de menor orden $E_{disp}^{(6)}$ y toma en cuenta el ambiente molecular por medio de la densidad electrónica, la energía de dispersión en esta aproximación se obtiene de la siguiente manera:

$$E_{disp}^{TS} = - \sum_{AB} \frac{C_6^{AB}}{R_6} f_{damp}^{fermi}(R), \quad (3.43)$$

donde la función de amortiguación es parecida a la de Wu y Yang utilizada en la corrección D2. En este modelo el coeficiente de dispersión adquiere la siguiente forma

$$C_6^{AB} = \frac{2C_6^{AA}C_6^{BB}}{(\alpha_B^0/\alpha_A^0)C_6^{AA} + (\alpha_A^0/\alpha_B^0)C_6^{BB}}, \quad (3.44)$$

donde C_6^{AA} son los coeficientes de dispersión homoatómicos, en el caso de átomos libres los coeficientes se toman de la literatura [58]. Los coeficientes de los átomos dentro de las moléculas se calculan mediante una relación con el volumen atómico:

$$C_6^{AA} = \nu_A^2 C_{6,free}^{AA} \quad (3.45)$$

$$\alpha_A^0 = \nu_A \alpha_{A,(free)}^0 \quad (3.46)$$

donde ν_A es el radio entre el volumen efectivo del átomo A en una molécula y el volumen del átomo libre

$$\nu_A = \frac{\int d\mathbf{r} w_A(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}) r^3}{\int d\mathbf{r} \rho_A^{free}(\mathbf{r}) r^3} \quad (3.47)$$

$$w_A(\mathbf{r}) = \frac{\rho_A^{free}(\mathbf{r})}{\sum_B \rho_B^{free}(\mathbf{r})} \quad (3.48)$$

donde $w_a(\mathbf{r})$ es la partición de peso atómica de Hirshfeld para un átomo A [59]. Los cambios en la polarizabilidad por medio del ambiente molecular son estimados por los cambios en el volumen atómico. La energía de dispersión obtenida con esta corrección por lo regular se sobrestima, por lo tanto lo que se hace es un ajuste iterativo de las particiones de peso de Hirshfeld.

Aproximación Exchange Dipole Model (XDM)

Esta corrección surge debido a que Becke y Johnson notaron que un electrón y su correspondiente agujero de intercambio (también conocido como agujero de Fermi) llevan a momentos multipolares que no desaparecen [60]. El agujero de intercambio surge del principio de exclusión de Pauli y previene que dos electrones con el mismo espín (σ) se acerquen el uno al otro y esta dado por la siguiente ecuación:

$$h_{X,\sigma}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = -\frac{1}{\rho_\sigma(\mathbf{r}_1)} \sum_{ij} \varphi_{i\sigma}(\mathbf{r}_2) \varphi_{j\sigma}(\mathbf{r}_2) \varphi_{i\sigma}(\mathbf{r}_1) \varphi_{j\sigma}(\mathbf{r}_1) \quad (3.49)$$

donde σ se refiere al espín de los electrones arriba o abajo y la suma es sobre todos los orbitales ocupados. En esta ecuación se puede notar que la presencia de un electrón en \mathbf{r}_2 reduce la probabilidad de encontrar otro electrón en \mathbf{r}_1 . En general la carga del electrón y su agujero de Fermi se cancelan exactamente. Sin embargo, el agujero no es simétricamente esférico alrededor del electrón, esto causa que se presente un momento dipolar de intercambio en \mathbf{r}_1

$$\mu_{X,\sigma}(\mathbf{r}_1) = \left[\frac{1}{\rho_\sigma(\mathbf{r}_1)} \sum_{ij} \int d\mathbf{r}_2 \varphi_{i\sigma}(\mathbf{r}_2) \mathbf{r}_2 \varphi_{j\sigma}(\mathbf{r}_2) \varphi_{i\sigma}(\mathbf{r}_1) \varphi_{j\sigma}(\mathbf{r}_1) \right] - \mathbf{r}_1 \quad (3.50)$$

este momento dipolar de intercambio $\mu_{X,\sigma}(\mathbf{r}_1)$ genera un campo eléctrico que induce una respuesta en otro fragmento y viceversa. Entonces podemos imaginar una interacción instantánea entre el intercambio y los momentos dipolares inducidos entre dos fragmentos A y B . La interacción resultante dipolo-dipolo entre los dos fragmentos en XDM es proporcional al cuadrado del momento dipolar de intercambio

$$\langle \mu_{X,A}^2 \rangle = \sum_{\sigma} \int d\mathbf{r} \omega(\mathbf{r}) \rho_{\sigma}(\mathbf{r}) \mu_{X,\sigma}^2(\mathbf{r}). \quad (3.51)$$

Una vez que se obtiene la forma de la interacción se pueden obtener los coeficientes de interacción de la siguiente forma:

$$C_6^{AB} = \frac{\alpha_A^0 \alpha_B^0 \langle \mu_{X,A}^2 \rangle \langle \mu_{X,B}^2 \rangle}{\langle \mu_{X,A}^2 \rangle \alpha_B^0 + \langle \mu_{X,B}^2 \rangle \alpha_A^0} \quad (3.52)$$

donde α_A^0 es la polarizabilidad estática del átomo A, análogamente se obtienen los coeficientes de dispersión a partir de momentos multipolares de mayor orden:

$$C_8^{AB} = \frac{3 \alpha_A^0 \alpha_B^0 \left[\langle \mu_{X,A}^2 \rangle \langle \Theta_{X,B}^2 \rangle + \langle \Theta_{X,A}^2 \rangle \langle \mu_{X,B}^2 \rangle \right]}{2 \left[\langle \mu_{X,A}^2 \rangle \alpha_B^0 + \langle \mu_{X,B}^2 \rangle \alpha_A^0 \right]} \quad (3.53)$$

y

$$C_{10}^{AB} = 2 \frac{\alpha_A^0 \alpha_B^0 \left[\langle \mu_{X,A}^2 \rangle \langle \Omega_{X,B}^2 \rangle + \langle \Omega_{X,A}^2 \rangle \langle \mu_{X,B}^2 \rangle \right]}{\langle \mu_{X,A}^2 \rangle \alpha_B^0 + \langle \mu_{X,B}^2 \rangle \alpha_A^0} + \frac{21}{5} \frac{\alpha_A^0 \alpha_B^0 \langle \Theta_{X,A}^2 \rangle \langle \Theta_{X,B}^2 \rangle}{\langle \mu_{X,A}^2 \rangle \alpha_B^0 + \langle \mu_{X,B}^2 \rangle \alpha_A^0} \quad (3.54)$$

donde $\langle \Theta_{X,A}^2 \rangle$ y $\langle \Omega_{X,A}^2 \rangle$ son el cuadrado del momento cuadrupolar y octapolar del átomo A respectivamente, una vez tenemos la forma de los coeficientes de dispersión la energía de los pares se expresa de la siguiente forma:

$$E_{disp}^{XDM} = - \sum_{AB} \sum_{n=6,8,10} \frac{C_n^{AB}}{R^n} f_{damp}^{(n)}(R) \quad (3.55)$$

donde $f_{damp}^{(n)}(R)$ es la función de amortiguamiento de Becke-Johnson [Ec. 3.42]

En conclusión la energía de dispersión de XDM proviene de la perturbación de un electrón y su agujero de intercambio, involucrando sólo los orbitales ocupados en la integración. La corrección XDM imita con éxito las fluctuaciones de densidad de electrones de punto cero, que son responsables para fuerzas de dispersión [61].

3.3.2. Correcciones de dispersión basados en densidad no local

Los métodos que se basan en este principio sólo requieren la densidad electrónica como entrada para calcular la energía de dispersión, lo que se hace en estos métodos es incluir las interacciones de largo y corto alcance en la energía de intercambio y correlación. Uno de los métodos más populares

en este tipo de correcciones son los funcionales de la densidad van der Waals (vdW-DF). Estos funcionales no locales modelan la contribución de la energía de dispersión a partir de las fluctuaciones de la densidad electrónica en regiones distantes del sistema:

$$E_c^{NL} = \frac{1}{2} \int d\mathbf{r}d\mathbf{r}' \rho(\mathbf{r})\Phi(\mathbf{r}, \mathbf{r}')\rho(\mathbf{r}') \quad (3.56)$$

donde $\Phi(\mathbf{r}, \mathbf{r}')$ define el kernel de correlación. Básicamente estos funcionales no locales calculan la misma interacción de dispersión atractiva que los métodos basados en aproximaciones de C_6 pero sin usar una partición local. Uno de los métodos más importantes es el método vdW-DF1 propuesto en 2004 por Dion *et al.* [62], en este método la energía de correlación se obtiene como la suma de una parte local (E_c^{sr}) y una parte no local (E_c^{nl}) de alcance largo

$$E_c^{vdW-DF1} = E_c^{sr} + E_c^{nl}. \quad (3.57)$$

Una de las condiciones importantes es que la contribución no local se debe hacer cero para un gas de electrones uniforme para prevenir una doble contribución. La función $\Phi(\mathbf{r}, \mathbf{r}')$ para este modelo se reescribe como una función de las variables d y d' que sólo dependen de la densidad electrónica ρ , la distancia entre \mathbf{r} y \mathbf{r}' y el gradiente de ρ en esos puntos

$$d = |\mathbf{r} - \mathbf{r}'|q_0(\mathbf{r}) \quad (3.58)$$

$$d' = |\mathbf{r} - \mathbf{r}'|q_0(\mathbf{r}') \quad (3.59)$$

donde

$$q_0(\mathbf{r}) = -\frac{4\pi}{3}(\epsilon_c^{LDA}(\mathbf{r}) + \epsilon_x^{LDA}(\mathbf{r})[1 + \lambda s^2(\mathbf{r})]) \quad (3.60)$$

incluye las densidades de energía de correlación, el intercambio LDA y el gradiente de la densidad reducido. Por su parte el parámetro λ controla el peso relativo de la corrección del gradiente. Una desventaja de este método es su gran demanda debido a la complejidad de su expresión numérica por lo que resulta complicado utilizarlo en sistemas grandes. Debido a varias

inconsistencias al calcular geometrías ya que sobrestima distancias en estado sólido se optó por hacer diversas modificaciones a este método para mejorar la descripción de interacciones no covalentes mediante el cambio en la forma de $\Phi(\mathbf{r}, \mathbf{r}')$, al agregar parámetros de ajuste como los funcionales de Vydrov y Van Voorhis [63, 64] en los cuales utilizan dos parámetros de ajuste y lograr replicar valores reportados de coeficientes de dispersión C_6 , los funcionales tipo VV10 han demostrado tener resultados adecuados en la descripción de interacciones no covalentes.

3.3.3. Potenciales efectivos de un electrón

Debido a que las interacciones de dispersión surgen de la correlación de los movimientos electrónicos y es intrínsecamente una interacción de dos partículas puede ser descrito por potenciales efectivos de un electrón. En esta aproximación existen dos formas de abordar el problema, la primera es utilizando potenciales externos centrados en los átomos y la segunda es utilizando funcionales semilocales de la densidad.

Potenciales externos

Las fuerzas de dispersión de London entre dos átomos separados se interpretan como la distorsión de las distribuciones de carga con altas concentraciones entre los núcleos. Esta distorsión de la simetría central induce un momento dipolar en cada átomo lo cual origina una atracción efectiva de la carga positiva del núcleo [65]. Recientemente los potenciales de corrección de dispersión (DCP, por sus siglas en inglés) se han combinado con la corrección D3, en esta combinación el DCP cubre la parte de las interacciones de corto alcance y la región enlazante mientras que la parte D3 describe las interacciones de largo alcance. La forma que se utiliza para los potenciales son funciones Gaussianas con diferentes momentos angulares

$$r^2 V_{ext}^{DCACP}(r) = \sum_l \left[\sum_{k=1}^{m_l} r^{n_{jk}} C_{lk} \exp(-\alpha_{lk} r^2) \right] P_l \quad (3.61)$$

donde r es la distancia del núcleo, P_l es la proyección correspondiente al momento angular l , y los coeficientes C_{lk} y exponentes α deben ser optimizados en ciertos conjuntos prueba para elementos determinados. Estas funciones se utilizan regularmente para reemplazar los electrones del núcleo en elementos pesados para describir de manera adecuada los efectos relativistas. Gracias al uso de las funciones con momento angular $l > 0$ el método DCP puede distinguir entre carbonos con hibridación sp^2 y sp^3 lo cual es una parte importante para describir las interacciones de London. Sin embargo, una desventaja de esta aproximación es el alcance limitado de elementos que contiene y por lo tanto no se utilice ampliamente en el estudio de interacciones no covalentes.

Funcionales Semilocales

Estos métodos incorporan las interacciones de dispersión de London en el alcance medio. En todos los funcionales semilocales la función del núcleo se expresa en una expansión finita de la densidad local que decae exponencialmente. Esto implica que las interacciones de largo alcance no son descritas. Sin embargo, en una interacción no covalente alrededor de la distancia de equilibrio ambos fragmentos presentan un solapamiento de densidad considerable y es posible extraer información de las interacciones atractivas de dispersión a partir de la densidad acumulada y su distorsión. Los principales funcionales que han mostrado buenos resultados en la descripción de sistemas con interacciones no covalentes son los funcionales Minnesota desarrollados por Truhlar *et al.*, el primero fue M05 que tiene la siguiente forma:

$$E_x^{M05} = \sum_{\sigma} \int d\mathbf{r} \epsilon_{x\sigma}^{PBE} \left(\sum_{i=0}^m a_i \omega_{\sigma}^i \right). \quad (3.62)$$

Este funcional tiene sus bases en la energía de intercambio PBE, el resto del funcional M05 se compone partes de distintos funcionales como HCTH, BMK y B95 contando con 10 parámetros libres [66]. Posteriormente se creó el funcional M06 tomando elementos del funcional de Van Voorhis y Scuseria [67] añadiéndolos a la energía de intercambio de M05

$$E_x^{M06} = \sum_{\sigma} \int d\mathbf{r} \left[\epsilon_{x\sigma}^{PBE} \left(\sum_{i=0}^m a_i \omega_{\sigma}^i \right) + \epsilon_{x,\sigma}^{LDA} h_x(s_{\sigma}, \tau_{\sigma}) \right]. \quad (3.63)$$

En este funcional la energía de intercambio depende del gradiente reducido de la densidad s_{σ} y de la densidad de energía cinética τ_{σ} , al mismo tiempo la energía de correlación presenta diversos cambios aumentando el número de parámetros a 32 [68]. Lo mismo ocurre con la familia de funcionales hasta llegar al funcional MN12, en general estos métodos han demostrado buenos resultados al obtener parámetros termodinámicos y la descripción adecuada de interacciones no covalentes gracias a la descripción que tiene con el gradiente de la densidad electrónica [69].

Capítulo 4

Metodología

Para este trabajo, la metodología se divide en cuatro aspectos importantes:

- Seleccionar los conjuntos prueba.
- Obtener la función de onda para los sistemas de prueba.
- Analizar la función de onda y calcular la integral de s a lo largo de BP.
- Obtener una ecuación que correlacione ΔE_{int} con la integral de s .
- Probar la ecuación de $\Delta E_{int}[s(\mathbf{r})]$ con sistemas que presentan interacciones no covalentes intramoleculares.

4.1. Selección de conjuntos prueba

Para la selección de los sistemas de prueba, elegimos distintos tipos de interacciones no covalentes, ya que nuestra intención era contar con un método robusto para el cálculo de ΔE_{int} , por lo que el conjunto que elegimos cuenta con un gran variedad de interacciones no covalentes. En la

actualidad existen diversos conjuntos prueba de interacciones no covalentes bien estudiados y para los cuales ya se realizó el cálculo de ΔE_{int} . Los conjuntos de prueba más utilizados para estudiar interacciones no covalentes son los conjuntos S66, A24 y X40 [19–21], reportados por el grupo del profesor Hobza, por lo que decidimos utilizarlos para calibrar nuestro método. Hobza también reporta la energía de interacción de estos complejos optimizando las estructuras con el nivel de teoría MP2 y una base cc-pVTZ para posteriormente realizar un cálculo puntual a nivel de teoría CCSD(T) con el conjunto de bases completo, usaremos estas energías como referencia en nuestros cálculos.

El conjunto S66 consiste en 66 complejos formados por la combinación de 14 monómeros en varias configuraciones, los monómeros fueron elegidos para que representaran los grupos funcionales más comunes en biomoléculas. En este conjunto no se consideran especies cargadas, se puede dividir en tres categorías: puentes de hidrógeno (23 complejos), dominadas por dispersión (23 complejos) y mixtos (20 complejos). Con este conjunto se trata de contemplar todas las posibles interacciones para la generación de diversos tipos de puentes de hidrógeno y tener diferentes tipos de aceptores y donadores como en la molécula de agua, grupo carbonilo, grupo amino, grupo hidroxilo entre otros. Ejemplos de estos complejos se muestran en la figura 4.1.

En el caso del conjunto A24 está compuesto por 24 complejos que incluyen 5 enlaces de hidrógeno, 8 sistemas dominados por dispersión y los 11 sistemas sobrantes son combinaciones de interacciones electrostáticas/dispersión. Este conjunto de prueba, se seleccionó para tener sistemas pequeños con los cuales se puede calcular con mayor precisión la energía de interacción. Algunos ejemplos se muestran en la figura 4.2.

El propósito de la selección del conjunto de prueba X40 se debe a la variedad de ejemplos de interacciones con moléculas halogenadas. Este conjunto cuenta con 40 complejos que incluyen interacciones de dispersión, dipolo-dipolo, $\pi - \pi$, puentes de halógeno, y enlaces de hidrógeno. Algunos ejemplos se muestran en la figura 4.3.

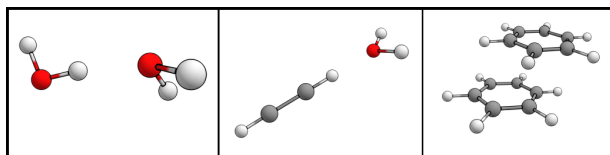


Figura 4.1: Ejemplos de sistemas del conjunto S66.

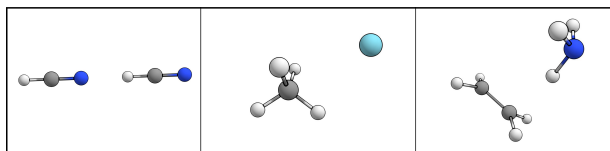


Figura 4.2: Ejemplos de sistemas del conjunto A24.

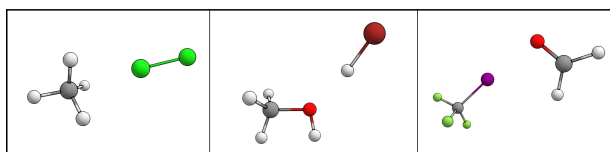


Figura 4.3: Ejemplos de sistemas del conjunto X40.

En total, el conjunto de prueba que utilizamos está compuesto por 128 sistemas con distintos tipos de interacciones no covalentes que clasificamos en 5 grupos; enlaces de hidrógeno, interacciones de dispersión, interacciones $\pi - \pi$, interacciones combinadas y enlaces de halógeno. En el apéndice A se muestra la lista completa de los sistemas que se utilizaron en este trabajo.

4.2. Cálculo de la función de onda

Para obtener la función de onda de los sistemas y poder realizar el análisis de la densidad electrónica, $\rho(\mathbf{r})$, utilizamos el programa Gaussian16 [70]. Recurrimos a diversos métodos para la obtención de la función de onda con la finalidad de corroborar que los resultados obtenidos por los diferentes métodos mantuvieran la misma tendencia y evitar errores por una mala descripción de la densidad. Esto es de gran importancia ya que a partir de la función de onda que se almacena en el archivo con extensión *wfx* se realiza el análisis de QTAIM y NCI.

Utilizamos un método post-HF en este caso MP2 [71] y dos métodos basados en teoría de funcionales de la densidad, PBE [42] y ω B97X-D [44], todos utilizando la base aug-cc-pVTZ. Se efectuó la optimización de la geometría y cálculo de frecuencias para verificar que la geometría correspondía a un mínimo con todos los métodos. Para hacer la comparación con la ΔE_{int} reportada para estos sistemas utilizaremos la corrección de *counterpoise*, con la finalidad de realizar una comparación entre los valores de ΔE_{int} sin utilizar la corrección ya que existen opiniones diversas si es conveniente utilizarlo o no [72].

4.3. Análisis de la función de onda

Una vez que obtuvimos la función de onda para los diferentes sistemas efectuamos el análisis con ayuda del programa DensToolKit (DTK) [73]. DTK es un programa desarrollado por nuestro grupo de investigación, el cual cuenta con diversas herramientas para el estudio de la densidad electrónica, gracias a esto podemos desarrollar el análisis topológico de la densidad electrónica para hacer la búsqueda del BCP y por lo tanto del BP con la finalidad de establecer la presencia de una interacción débil en los sistemas de estudio. En algunos sistemas donde la interacción es muy débil puede que no se encuentre un BCP por lo que se debe realizar el análisis de NCI. Nuevamente, DTK cuenta con la herramienta necesaria para realizar el análisis de NCI y poder encontrar los valores de $s(\mathbf{r})$ para corroborar la

presencia de interacciones no covalentes.

Debemos aclarar que a pesar de que sabemos que en los complejos que utilizamos para calibrar el método existen interacciones no covalentes, cabe la posibilidad que al llevar a cabo el análisis QTAIM no se encuentre un BCP y por lo tanto no exista un BP, un ejemplo de esto fue reportado por Lane *et al.* [39], donde se observó que en una serie de $1,n$ -alcanodiolos existen sistemas que no presentan BCP, sin embargo, la interacción intramolecular sí es observada experimentalmente. Otro ejemplo de un sistema que presenta este problema es el etano-1,2-diol; un sistema para el cual no aparece un BCP y por lo tanto tampoco existe un BP, sin embargo, al analizar este sistema con NCI, sí se observa una interacción de tipo puente de hidrógeno que concuerda con la información experimental (Figura 4.4).

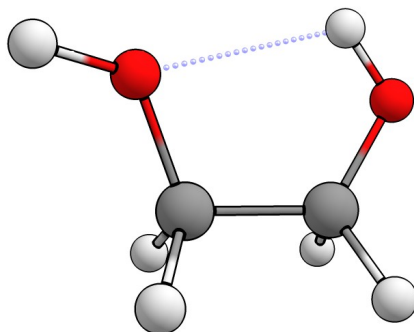


Figura 4.4: Sistema etano-1,2-diol para el cual no se encuentra BCP.

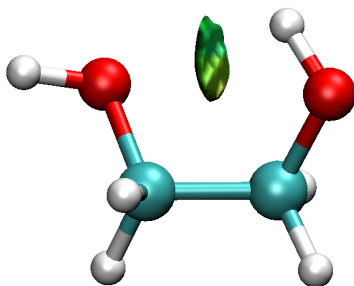


Figura 4.5: Isosuperficie NCI para el sistema etano-1,2-diol.

En el caso en el que exista un BCP se procedió a realizar la integración de $s(\mathbf{r})$ a lo largo del BP mediante integrales de trayectoria, primero a partir del BP se obtiene una recta parametrizada y realizando divisiones muy pequeñas del orden de 2×10^{-2} u.a. del BP (Figura 4.6), posteriormente se toma cada fragmento y se calcula el área bajo la curva con respecto de $s(\mathbf{r})$ y finalmente se suman todos los elementos de área, este proceso nos devuelve un valor de $s(\mathbf{r})$ a lo largo del BP, esta propiedad la hemos nombrado *INReDG* por sus siglas en inglés *Integral of the Reduced Density Gradient*.

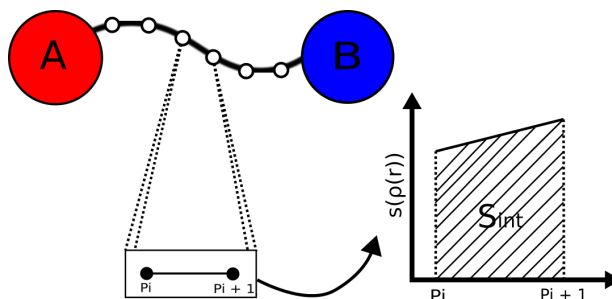


Figura 4.6: Esquema de integración de $s(\mathbf{r})$ sobre el BP entre los átomos A y B.

Si no se encuentra un BCP y por lo tanto la ausencia de un BP no tendremos una trayectoria sobre la cual integrar $s(\mathbf{r})$, para poder solucionar el problema trazamos una línea recta entre los dos átomos que presentan interacción de acuerdo con el análisis NCI, y realizamos el mismo procedimiento del primer caso de integración de $s(\mathbf{r})$ pero ahora a lo largo de una línea recta entre los dos átomos que interactúan.

Para este trabajo se desarrolló un pequeño programa de cómputo, *script* en bash (Apéndice B), que nos permitió acelerar el trabajo del análisis de la función de onda utilizando el programa DTK, para esto el *script* primero llama al programa *dtkfindcp* el cual hace la búsqueda de puntos críticos a partir del archivo wfx obtenido con el programa Gaussian16.

Utilizando el archivo de la salida de *dtkfindcp* se buscan los puntos críticos relacionados con las interacciones débiles ubicando los átomos involucrados. Se pasa la información a otra herramienta de DTK, *dtkbpdens*, la cual realiza un cálculo de propiedades a lo largo de la trayectoria de enlace entre dos átomos. La primera propiedad que se analiza con *dtkbpdens* es el Laplaciano de la densidad el cual es un indicador de acumulación de carga, este paso es importante ya que podemos identificar la región del BP que suponemos corresponde a la interacción no covalente. En este punto debemos resaltar que la integral de $s(\mathbf{r})$ se puede realizar desde los núcleos pero en su lugar se toma sólo una región que asociamos con la interacción no covalente. Para lograr encontrar la región de la trayectoria de enlace sobre la cual integrar se utilizó un detector de picos para analizar el archivo de datos obtenido del análisis del Laplaciano (Figura 6b).

Una vez que obtenemos la región en la cual se realizará la integración se utiliza nuevamente la herramienta *dtkbpdens* pero en este caso la propiedad que se calcula es s (Figura 6c), una vez obtenido el archivo de salida de este cálculo se integra la propiedad sobre la trayectoria de enlace proporcionando los límites de integración.

Con todo esto obtenemos el valor numérico que podemos utilizar para graficar contra ΔE_{int} y obtener las ecuaciones para predecir valores para la energía de interacción. Debido a que utilizamos distintos métodos para obtener la energía de interacción esperamos obtener una ecuación por cada variante.

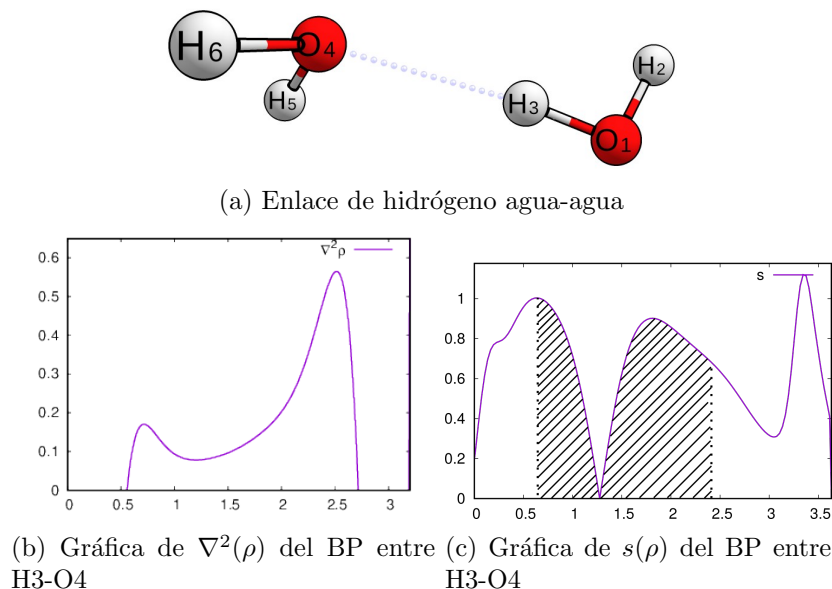


Figura 4.7: Los ejes horizontales para ambas gráficas son la curva parametrizada de la trayectoria de enlace. Los picos mostrados en la gráfica (a) indican el intervalo de integración para la gráfica (b).

4.4. Interacciones no covalentes intramoleculares

Al obtener el valor de $INReDG$ buscamos una correlación con la ΔE_{int} para proponer una ecuación capaz de predecir un valor para la ΔE_{int} para sistemas desconocidos. Por otra parte, haciendo uso de la ecuación obtenida para la descripción de interacciones no covalentes en complejos intermoleculares se propuso utilizar esta misma ecuación para estimar una energía ΔE_{int} en complejos con el mismo tipo de interacciones, pero en sistemas intramoleculares.

Los sistemas a utilizar para esta parte del trabajo son los sistemas estudiados por Lane *et al.* los cuales son una serie de 1, n -alcanodiolos (Figura 4.8) y 5 conformeros del 2-aminoetanol que presentan diferentes enlaces de

hidrógeno al rotar los sustituyentes (Figura 4.9) [39, 74].

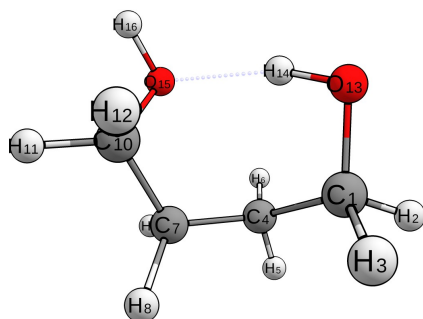
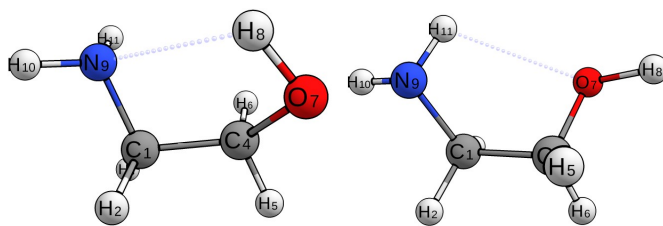
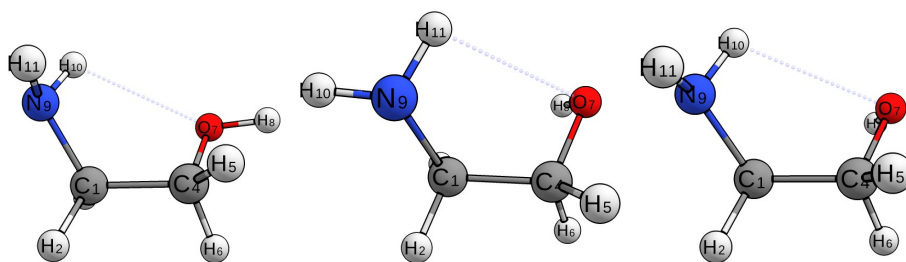


Figura 4.8: 1,4-butanodiol parte de la serie de tres 1,*n*-alcanodiolos que presentan un puente de hidrógeno.



(a) Enlace de hidrógeno
O-H...N

(b) Enlace de hidrógeno
N-H...O



(c) Enlace de hidrógeno
N-H...O

(d) Enlace de hidrógeno
N-H...O

(e) Enlace de hidrógeno
N-H...O

Figura 4.9: 2-aminoetanol para el cual se presentan 5 conformeros que presentan interacciones no covalentes.

Capítulo 5

Resultados

Con la intención de obtener información que confirme una relación entre ΔE_{int} y la integral de $s(\mathbf{r})$ sobre el BP hicimos una serie de cálculos utilizando el sistema agua \cdots agua. En éste sistema estudiamos la variación de la distancia entre ambas moléculas por medio del enlace de hidrógeno que se forma entre el oxígeno 4 y el hidrógeno 3 del sistema (Figura 5.1).

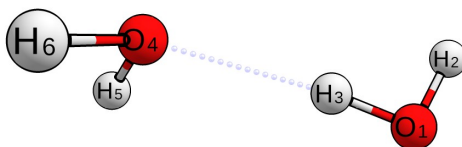


Figura 5.1: Enlace de hidrógeno en el sistema agua \cdots agua

Lo primero que hicimos fue analizar la variación de la energía de interacción ΔE_{int} en función de la distancia del enlace de hidrógeno, obteniendo la gráfica 5.2. Para obtener estos resultados utilizamos el método MP2 con una base aug-cc-pVTZ. En esta curva de potencial la distancia de equilibrio es de 1.97 Å con una energía de -4.75 kcal/mol.

Por otro lado, al relacionar la ΔE_{int} contra la integral de $s(\mathbf{r})$ obtenemos la gráfica 5.3, al observar esta gráfica podemos notar que tiene un parecido con la curva de potencial, con esto podemos confirmar que existe

una relación entre la ΔE_{int} y la integral de $s(\mathbf{r})$ ya que logra reproducir una curva de potencial de interacción.

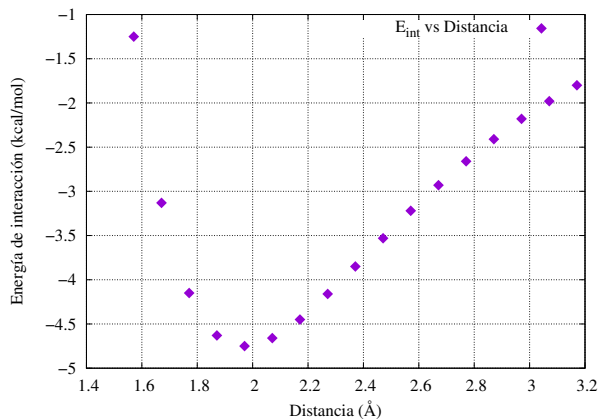


Figura 5.2: Curva de potencial para el enlace de hidrógeno agua...agua.

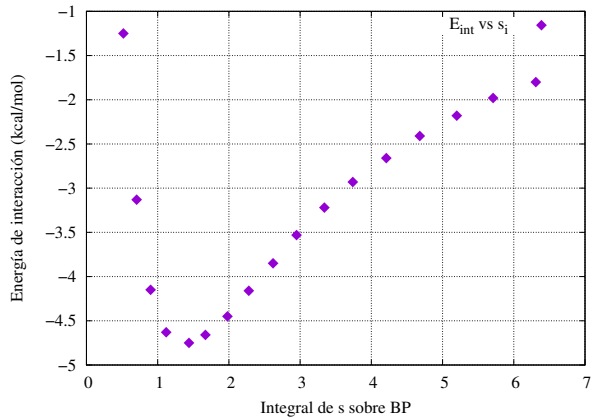


Figura 5.3: Gráfica de ΔE_{int} vs *INRedG* para el enlace de hidrógeno agua...agua.

5.1. Energía de interacción

Al obtener las energías de interacción con los métodos PBE, ω B97X-D y MP2 con y sin corrección de *counterpoise* se realizó una comparación contra la ΔE_{int} reportada por Hobza *et al.* que utilizamos como referencia. En la tabla 5.1 se muestran los errores promedio de ΔE_{int} respecto al valor reportado por Hobza para los diferentes niveles de teoría utilizados en este trabajo.

Tabla 5.1: Porcentaje de error para las energías de interacción (-s son los sistemas sin corrección de *counterpoise*, -c son los sistemas con la corrección)

Sistemas	%Error
PBE-s	16.7
ω B97X-D-s	7.28
MP2-s	18.7
PBE-c	39.9
ω B97X-D-c	11.6
MP2-c	3.28

Con esta tabla podemos observar dos cosas importantes, la primera es la diferencia que existe entre los métodos utilizados para la descripción de la ΔE_{int} . Se puede notar claramente que el método MP2 es el más cercano a la ΔE_{int} de referencia, esto se esperaba debido a que la ΔE_{int} de referencia es calculada con una optimización de geometría a nivel MP2 y un posterior cálculo puntual de energía usando el método CCSD(T), por lo tanto, al usar el método MP2 para la optimización obtenemos una geometría cercana a la que utiliza Hobza. Sin embargo, también debemos tener presente que en el caso de interacciones π este método sobrestima la energía de interacción [43]. La segunda observación importante es que en algunos casos al utilizar la corrección de *counterpoise* puede empeorar la aproximación de la ΔE_{int} dependiendo que nivel de teoría se utilice. Es claro que la ΔE_{int} que se obtuvo para los funcionales de la densidad empeora al utilizar la corrección y en caso contrario para el método MP2 se

notó una clara mejora en los valores obtenidos, esto se debe principalmente a que esta corrección depende mucho de las combinaciones entre métodos y bases utilizadas [43, 75] métodos para aproximar ΔE_{int} .

5.2. Gráfica de ΔE_{int} vs $INReDG$

En esta sección analizamos el comportamiento de $INReDG$ en función de la ΔE_{int} . Los datos utilizados en estas gráficas provienen del cálculo de la ΔE_{int} con los tres diferentes niveles de teoría sin la corrección de *counterpoise* y con la corrección de *counterpoise*, además de una gráfica en la cual se utilizó la energía de interacción reportada por Pavel Hobza y para el cálculo de $INReDG$ utilizamos una función de onda con un nivel de teoría MP2 y una base cc-pVTZ.

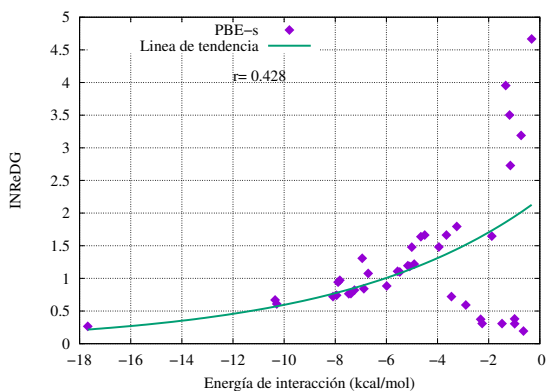


Figura 5.4: Gráfica de ΔE_{int} vs $INReDG$ para los valores obtenidos con el funcional PBE sin la corrección de *counterpoise*.

Las primeras dos gráficas (Figura 5.4 y 5.5) nos muestran los resultados obtenidos con los funcionales PBE y ω B97X-D sin la corrección de *counterpoise*, en ambas gráficas se obtiene un coeficiente de correlación utilizando una ecuación de tipo exponencial ($y = ae^{bx}$), podemos observar que dentro de los datos graficados una parte mantiene una tendencia de tipo exponencial, mientras que el otro conjunto de puntos en una zona específica de la

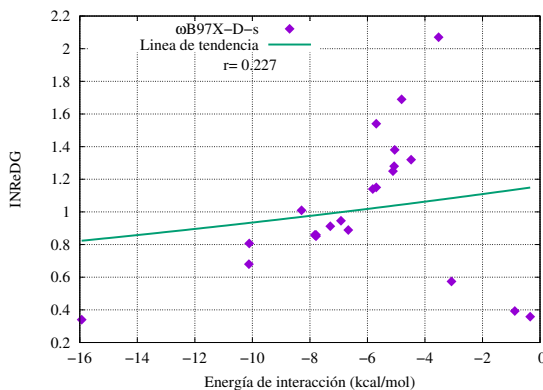


Figura 5.5: Gráfica de ΔE_{int} vs $INReDG$ para los valores obtenidos con el funcional $\omega B97X-D$ sin la corrección de *counterpoise*.

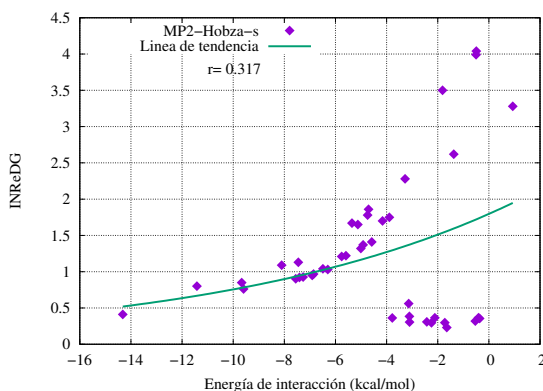


Figura 5.6: Gráfica de ΔE_{int} vs $INReDG$ para los valores reportados por Pavel Hobza y usando la función de onda obtenida con el método MP2 y la base cc-pVTZ.

gráfica cercana a cero tiene un comportamiento distinto.

Al revisar estos puntos alejados de la línea de tendencia se observó que pertenecen a sistemas que contienen átomos de halógeno y también sistemas que no son mínimos en la superficie de energía potencial. En la gráfica obtenida a partir de los valores reportados por Pavel Hobza (Figura

5.6) se observó el mismo comportamiento de los datos que en las gráficas obtenidas a partir de nuestros cálculos, con esto confirmamos que a pesar de tener diferentes niveles de teoría existe una tendencia que se mantiene entre la ΔE_{int} e $INReDG$. Debemos mencionar que se realizó un cálculo de frecuencias y encontramos que algunas estructuras reportadas por Hobza no corresponden a un mínimo en la superficie de energía potencial. Considerando que los datos fuera de la tendencia pertenecen principalmente a sistemas que cuentan con más de un punto crítico de enlace entre los sistemas interactuantes, optamos por separar estos sistemas de nuestro análisis.

La lista de los sistemas que cumplen con esta característica, un sólo BCP, se muestra en el apéndice A en color azul. Los resultados obtenidos se muestran en las gráficas de la 5.7 a la 5.10 utilizando la ecuación exponencial $y = ae^{bx}$.

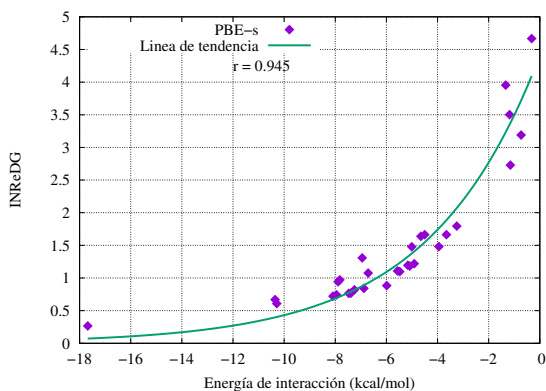


Figura 5.7: Gráfica de ΔE_{int} vs $INReDG$ para los valores obtenidos con el funcional PBE sin la corrección de *counterpoise*.

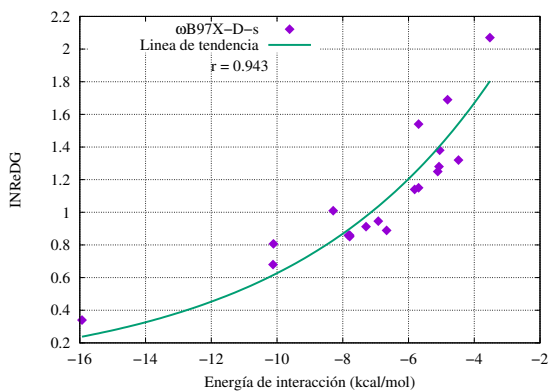


Figura 5.8: Gráfica de ΔE_{int} vs $INReDG$ para los valores obtenidos con el funcional ω B97X-D sin la corrección de *counterpoise*.

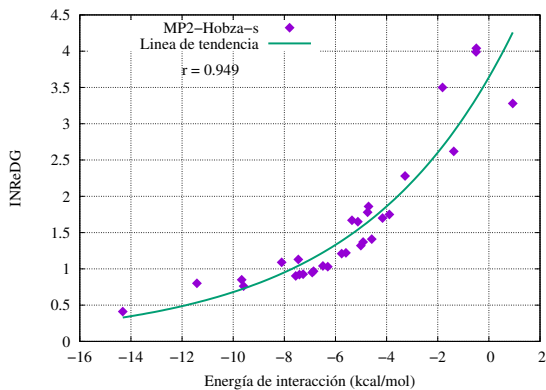


Figura 5.9: Gráfica de ΔE_{int} vs $INReDG$ para los valores reportados por Pavel Hobza y usando la función de onda obtenida con el método MP2 y la base cc-pVTZ.

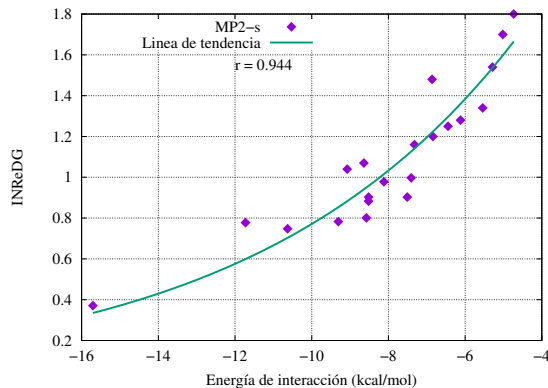


Figura 5.10: Gráfica de ΔE_{int} vs $INReDG$ para los valores obtenidos con el método MP2 sin la corrección de *counterpoise*.

Al utilizar sólo los datos que presentan únicamente un BCP obtenemos un mejor coeficiente de correlación en comparación con las gráficas en las que se incluyen todos los sistemas con uno o más BCP. En los casos de los sistemas PBE y ω B97X-D (Figuras 5.7 y 5.8) pasamos de un coeficiente de correlación de 0.428 y 0.227 a 0.945 y 0.943 respectivamente, en el caso de los datos reportados por Pavel Hobza se observa un cambio de coeficiente de correlación de 0.317 a 0.949. En el caso de la gráfica obtenida con el método MP2 (Figura 5.10) podemos notar que mantiene el mismo comportamiento de los datos y su coeficiente de correlación es elevado ($r=0.944$) lo que nos indica que la metodología desarrollada funciona para sistemas que cuentan con un sólo punto crítico, esto se debe principalmente a que al existir un mayor número de puntos críticos no tenemos la certeza de como se relaciona la energía de interacción con la integral sobre varios caminos de enlace.

Continuando con el análisis de los resultados graficamos los datos obtenidos con todos los niveles de teoría utilizando la corrección de *counterpoise* para observar las diferencias que existen al usar esta corrección en la descripción de su función de onda.

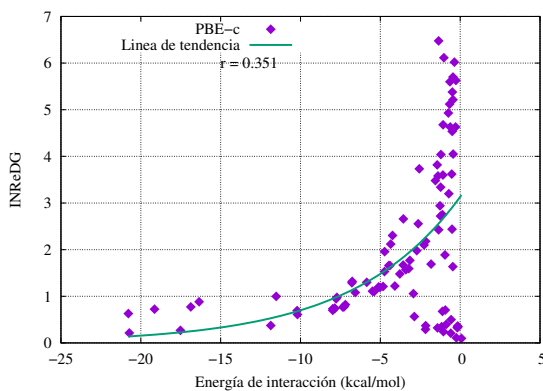


Figura 5.11: Gráfica de ΔE_{int} vs $INReDG$ para los valores obtenidos con el funcional PBE con la corrección de *counterpoise*.

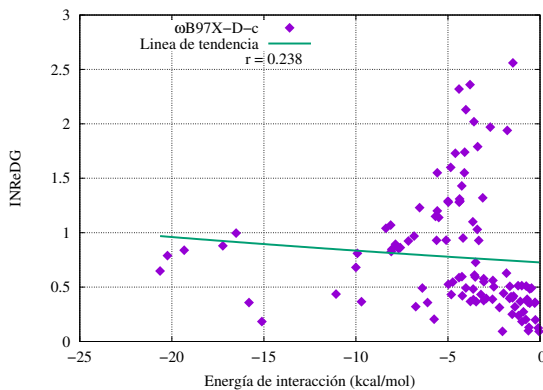


Figura 5.12: Gráfica de ΔE_{int} vs $INReDG$ para los valores obtenidos con el funcional ω B97X-D con la corrección de *counterpoise*.

Comenzamos presentando todos los sistemas con los funcionales PBE y ω B97X-D (Figuras 5.11 y 5.12), inicialmente esperábamos observar un mejor ajuste de los datos al utilizar la corrección de superposición de bases, sin embargo, lo que se puede apreciar en las gráficas es que se mantiene el mismo comportamiento que en los sistemas sin la corrección de *counterpoise*, al notar esto hicimos el mismo tratamiento que en los datos sin la corrección de superposición de bases y graficamos sólo los sistemas que cuentan con un punto crítico.

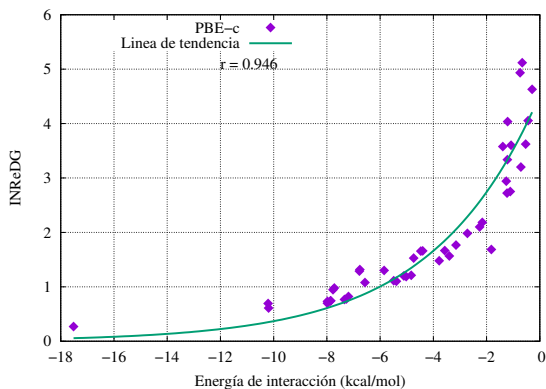


Figura 5.13: Gráfica de ΔE_{int} vs $INReDG$ para los valores obtenidos con el funcional PBE con la corrección de *counterpoise*.

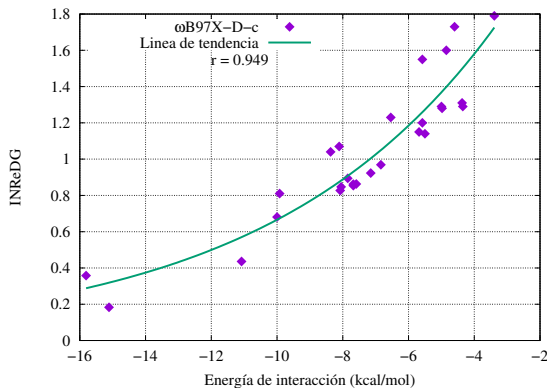


Figura 5.14: Gráfica de ΔE_{int} vs $INReDG$ para los valores obtenidos con el funcional ω B97X-D con la corrección de *counterpoise*.

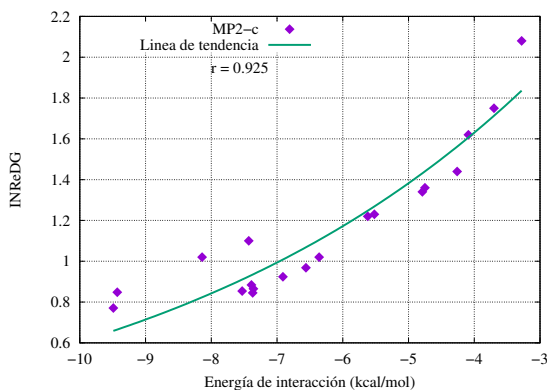


Figura 5.15: Gráfica de ΔE_{int} vs $INReDG$ para los valores obtenidos con el método MP2 con la corrección de *counterpoise*.

Al hacer este cambio se observó una clara mejora en el coeficiente de correlación en los sistemas calculados con los funcionales PBE y ω B97X-D. En el caso del método MP2 podemos notar que su coeficiente de correlación disminuye comparado con la gráfica sin la corrección de *counterpoise*. Es importante notar que la cantidad de sistemas que se incluyen disminuyen de forma considerable para los sistemas calculados con ω B97X-D y con MP2,

ya que al calcular los puntos críticos en algunos sistemas sin la corrección de *counterpoise* únicamente aparece un punto crítico, sin embargo, al hacer la optimización y obtener la función de onda con la corrección aparecen puntos críticos extras. En la tabla 5.2 se puede observar la comparación de los coeficientes de correlación para cada sistema, se nota de forma clara que se mantiene un coeficiente de correlación mayor a 0.9 para todos los sistemas.

Tabla 5.2: Coeficiente de correlación para los sistemas con un punto crítico (-s son los sistemas sin corrección de *counterpoise*, -c son los sistemas con la corrección).

Sistemas	r
PBE-s	0.945
ω B97X-D-s	0.943
MP2-s	0.944
PBE-c	0.946
ω B97X-D-c	0.949
MP2-c	0.925

Con todo esto procedimos a analizar las gráficas de $INReDG$ vs ΔE_{int} ya que buscamos obtener una ecuación para la energía de interacción en función de la integral de $s(\mathbf{r})$ sobre el BP ($E_{int}(INReDG)$), debemos recordar que para el análisis anterior utilizamos una ecuación de tipo exponencial ($y = ae^{bx}$).

5.3. Gráficas de $INReDG$ vs ΔE_{int}

Para determinar la energía de interacción en función de el $INReDG$ obtuvimos la función inversa de la función exponencial, ahora utilizamos una función logarítmica para correlacionar los datos

$$y = a \ln x + b. \quad (5.1)$$

Ya que utilizamos la función inversa la correlación de los puntos se mantiene igual a la correlación que obtuvimos con la función exponencial.

Con estas nuevas gráficas es más sencillo observar el comportamiento $INReDG$ con la energía de interacción. Podemos observar que existe un límite superior donde la energía tiende a un valor constante cercano a cero y en esa zona el valor de $INReDG$ se vuelve más grande.

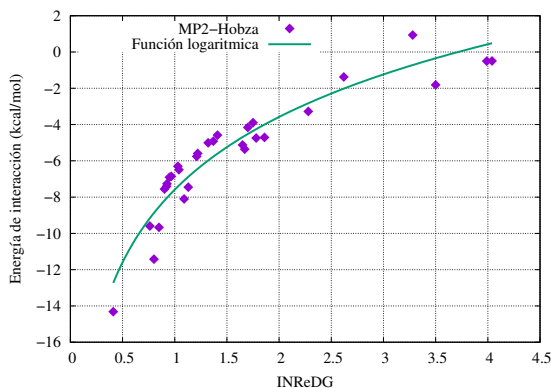


Figura 5.16: Gráfica de $INReDG$ vs ΔE_{int} para los valores reportados por Hobza.

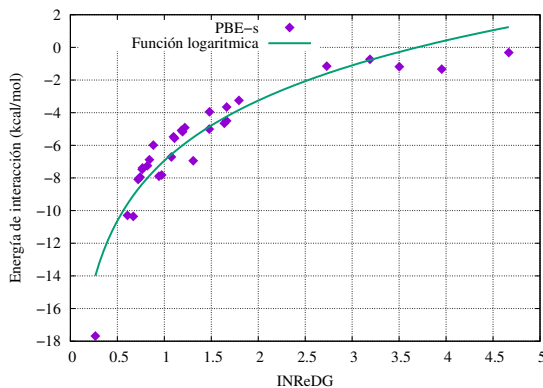


Figura 5.17: Gráfica de $INReDG$ vs ΔE_{int} para los valores obtenidos con PBE sin corrección de counterpoise.

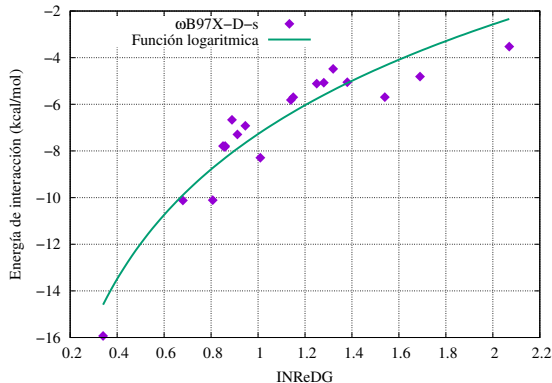


Figura 5.18: Gráfica de $INReDG$ vs ΔE_{int} para los valores obtenidos con $\omega B97X-D$ sin corrección de *counterpoise*.

Con la intención de obtener resultados más precisos para la ecuación de energía de interacción en función $INReDG$ ($E_{int}(INReDG)$) se buscaron otro tipo de funciones que tuvieran la forma de nuestros datos encontrando la función logística o curva en forma de S; esta función matemática se utiliza para modelos de crecimiento poblacional [31]. La región de nuestro interés de esa función es la parte llamada de madurez, en la cual el crecimiento se acota a un valor determinado (Figuras 5.19-5.25) y tiene la siguiente forma [76]:

$$y = \frac{a}{1 + \exp(-b(x - c))}. \quad (5.2)$$

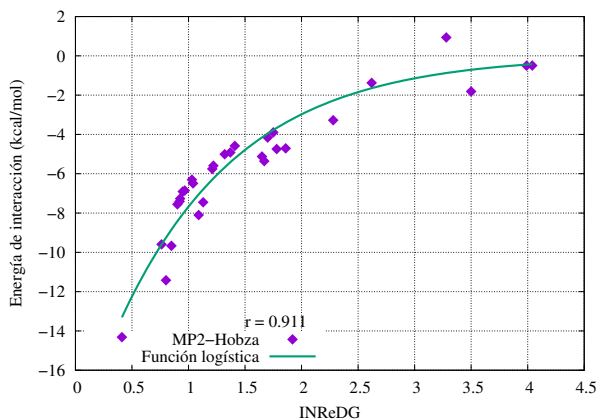


Figura 5.19: Gráfica de $INReDG$ vs ΔE_{int} para los valores reportados por Hobza usando la función logística.

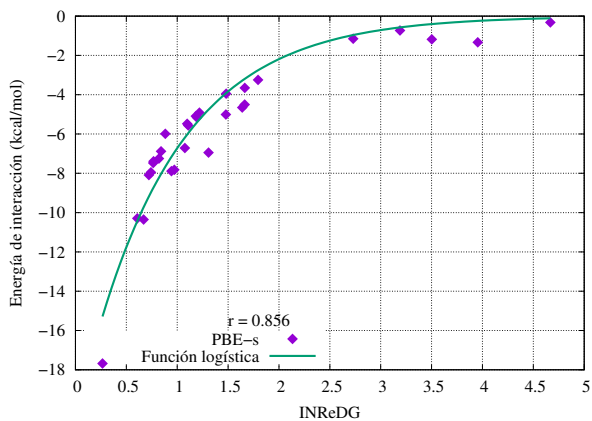


Figura 5.20: Gráfica de $INReDG$ vs ΔE_{int} para los valores obtenidos con PBE sin la corrección de *counterpoise* usando la función logística.

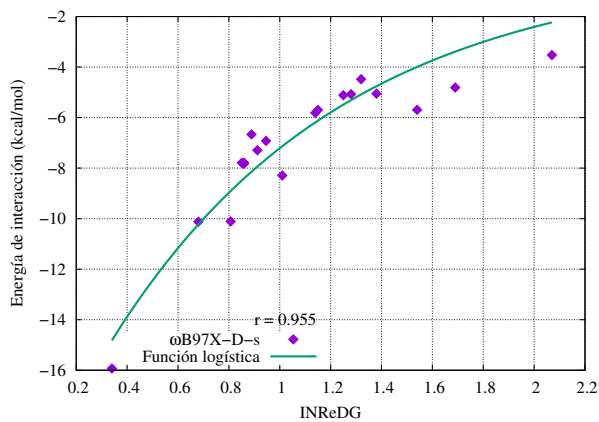


Figura 5.21: Gráfica de $INReDG$ vs ΔE_{int} para los valores obtenidos con $\omega B97X-D$ sin la corrección de *counterpoise* usando la función logística.

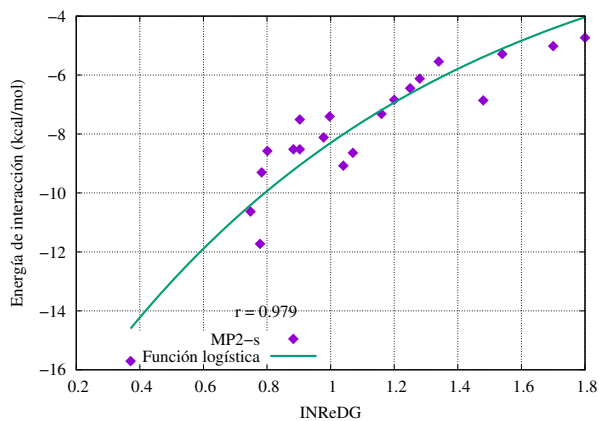


Figura 5.22: Gráfica de $INReDG$ vs ΔE_{int} para los valores obtenidos con $MP2$ sin la corrección de *counterpoise* usando la función logística.

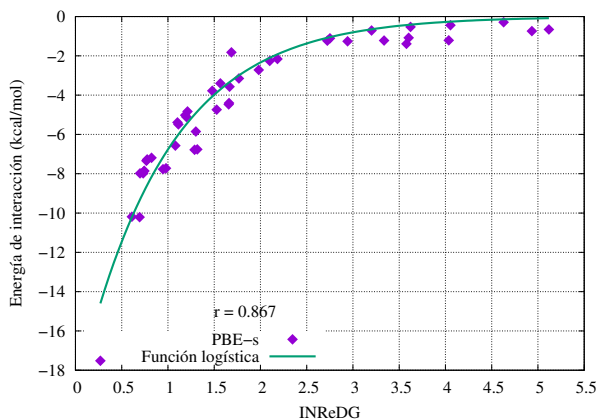


Figura 5.23: Gráfica de $INReDG$ vs ΔE_{int} para los valores obtenidos con PBE con la corrección de *counterpoise* usando la función logística.

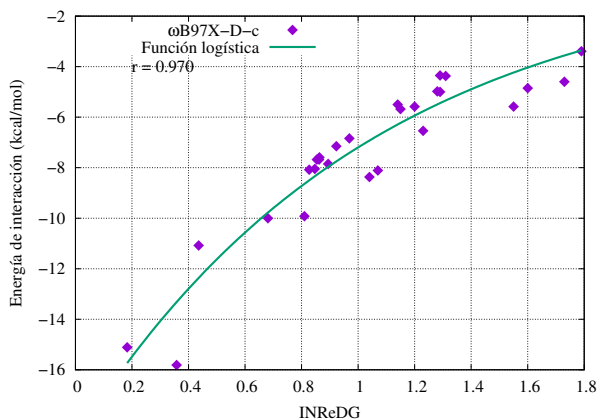


Figura 5.24: Gráfica de $INReDG$ vs ΔE_{int} para los valores obtenidos con $\omega B97X-D$ con la corrección de *counterpoise* usando la función logística.

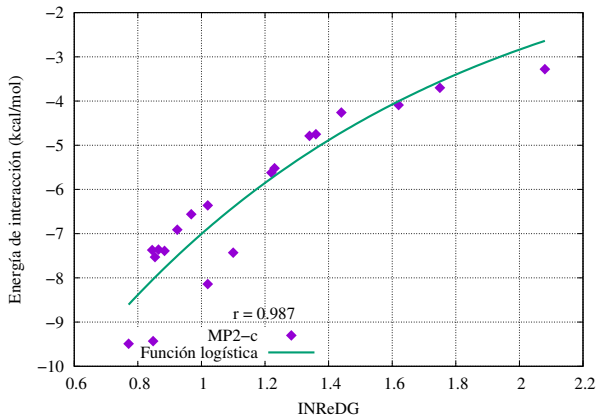


Figura 5.25: Gráfica de $INReDG$ vs ΔE_{int} para los valores obtenidos con MP2 con la corrección de *counterpoise* usando la función logística.

Con lo anterior podemos notar una mejora en el coeficiente de correlación en los sistemas calculados con $\omega B97X-D$ y MP2 mientras que el método PBE disminuye su coeficiente de correlación al utilizar la función logística (Tabla 5.3). Los coeficientes de las ecuaciones logarítmica y logística para cada método se muestran en las tablas 5.4 y 5.5 respectivamente.

Tabla 5.3: Comparación de coeficientes de correlación.

Sistemas	r_{log}	r_{logis}
PBE-s	0.945	0.855
$\omega B97X-D-s$	0.943	0.954
MP2-s	0.944	0.979
PBE-c	0.946	0.867
$\omega B97X-D-c$	0.949	0.970
MP2-c	0.925	0.987

Tabla 5.4: Parámetros de la ecuación logarítmica $y = a \ln x + b$ para los diferentes sistemas.

Sistemas	a	b
PBE-s	5.31	-6.94
ω B97X-D-s	6.78	-7.27
MP2-s	6.76	-8.24
PBE-c	4.93	-6.83
ω B97X-D-c	6.91	-7.29
MP2-c	6.01	-6.99

Tabla 5.5: Parámetros de la ecuación logística $y = a/[1 + \exp(-b(x - c))]$ para los diferentes sistemas.

Sistemas	a	b	c
PBE-s	-1929.79	-1.12	-4.02
ω B97X-D-s	-1557.29	-1.09	-3.88
MP2-s	-1226.08	-0.905	-4.50
PBE-c	-585.15	-1.07	-3.15
ω B97X-D-c	-754.09	-0.971	-3.77
MP2-c	-463.30	-0.912	-3.57

Una razón por la cual el coeficiente de correlación disminuye con el funcional PBE, en comparación con ω B97X-D, se debe a que PBE no tiene una forma de acotar la energía de dispersión. Como hemos discutido antes ω B97X-D tiene una corrección D2 la cual hace que la energía de dispersión a distancias cortas tienda a cero, por lo tanto, al utilizar la función logística que se acota a un valor determinado y deja de crecer, de esta forma los datos se ajustan mejor.

5.4. Determinación de ΔE_{int} intramolecular

Con estos resultados ya contamos con las ecuaciones que utilizaremos para predecir la ΔE_{int} en sistemas que presenten interacciones intramoleculares (Tablas 5.4 y 5.5). Los sistemas a estudiar son 5 conforméromos del 2-aminoetanol y una serie de 1, n -alcanodiolos ($n= 2,3,4$).

Primero se realizó una optimización de geometría para los 5 conforméromos del 2-aminoetanol obteniendo sus respectivas funciones de onda utilizando los todos los métodos mencionados anteriormente con una base aug-cc-pVTZ. Posteriormente se determinaron las energías de cada conforméromo relativas al conforméromo de mínima energía en este caso el conforméromo 1 (ver columna 2 de la tabla 5.6).

Debido a que los conforméromos del 2-aminoetanol no presentaron un punto crítico de enlace se realizó un análisis de NCI para verificar que existiera una interacción no covalente (Figuras 5.26 y 5.27). En el caso de la serie de 1, n -alcanodiolos sólo el 1,2-etanodiol no presentó un punto crítico de enlace pero gracias al trabajo de Lane *et al.* sabemos que existe una interacción intramolecular [39].

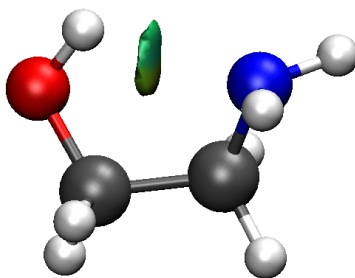


Figura 5.26: Isosuperficie NCI para el sistema 2-aminoetanol del conforméromo 1 (Valor de isosuperficie 0.6).

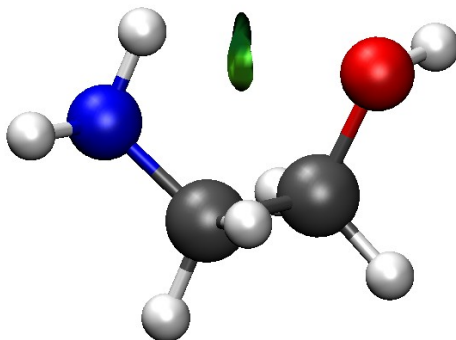


Figura 5.27: Isosuperficie NCI para el sistema 2-aminoetanol del conformero 2 (Valor de isosuperficie 0.6).

Como se observa en las gráficas de NCI existe evidencia de las interacciones intramoleculares están presentes en los conformeros del 2-aminoetanol por lo que se procedió a trazar una línea recta entre los átomos que presentaron la interacción débil y evaluar $INReDG$. Una vez que obtuvimos el valor de $INReDG$ se utilizaron las ecuaciones 5.1 y 5.2 obtenidas en la sección anterior para calcular la ΔE_{int} y con esto poder analizar la participación de las interacciones débiles en la estabilidad de los diferentes conformeros.

Número de Confórmero	Tipo de enlace de hidrógeno
Confórmero 1	O-H...N
Confórmero 2	N-H...O
Confórmero 3	N-H...O
Confórmero 4	N-H...O
Confórmero 5	N-H...O

Tabla 5.6: Tipos de enlace de hidrógeno para los confórmeros del 2-aminoetanol.

Tabla 5.7: Análisis de los confórmeros del 2-aminoetanol (ω se refiere al método ω B97X-D).

Sist.	E_{Total}	ΔE_{int} (kcal/mol)					
		PBE-s	ω -s	MP2-s	PBE-c	ω -c	MP2-c
1_{log}	0.0	-4.93	-3.84	-5.37	-4.96	-3.80	-4.44
1_{lgt}	0.0	-4.02	-3.50	-4.32	-4.63	-4.58	-3.86
2_{log}	1.86	-1.58	-0.44	-2.02	-1.85	-0.33	-1.45
2_{lgt}	1.86	-0.95	-1.07	-1.67	-1.45	-1.72	-1.35
3_{log}	1.91	-1.30	-0.08	-1.67	-1.59	0.03	-1.15
3_{lgt}	1.91	-0.80	-0.91	-1.47	-1.26	-1.51	-1.18
4_{log}	2.08	-1.62	-0.49	-2.07	-1.89	-0.38	-1.50
4_{lgt}	2.08	-0.97	-1.09	-1.70	-1.47	-1.76	-1.38
5_{log}	1.96	-1.41	-0.22	-1.73	-1.69	-0.10	-1.20
5_{lgt}	1.96	-0.86	-0.97	-1.50	-1.33	-1.59	-1.20

De acuerdo a los resultados de la tabla 5.7 se puede notar que la ΔE_{int} que obtenemos con las ecuaciones del funcional ω B97X-D subestiman la energía de interacción ya que los valores son muy cercanos a cero y en el caso del confórmero 3 con la ecuación logística el valor de energía es positivo. En contraste con la descripción de ω B97X-D, el funcional PBE no subestima la ΔE_{int} de los sistemas con la función logarítmica aunque al utilizarla debemos recordar que la energía que obtenemos con este fun-

cional se aleja mucho de la energía de referencia reportada por Hobza. El método MP2, sin usar la corrección de *counterpoise*, sobrestima la energía de interacción, esto concuerda con algunos estudios que han hecho acerca del error que se obtiene al utilizar el método MP2 sin la corrección de *counterpoise* [13, 72]. Por lo tanto, pensamos que la energía obtenida con MP2 utilizando la corrección de *counterpoise* tiene menos errores al describir estas interacciones intramoleculares. A pesar de las diferencias que existen en la energía obtenida con las diferentes ecuaciones, todas mantienen el conformero 1 con la menor energía de interacción y esto concuerda con la estabilidad de los conformeros. Es decir, la interacción intramolecular más fuerte se presenta en el conformero más estable.

Por último realizamos el análisis de la serie de 1,*n*-alcanodiolos que de acuerdo con lo reportado por Lane *et al.* [39] el sistema 1,2-etanodiol es el que presenta un disco más pequeño al hacer el análisis NCI, lo que nos indica que esperamos una menor ΔE_{int} para este sistema.

Tabla 5.8: Análisis de la serie de 1,*n*-alcanodiolos.

Sist.	ΔE_{int} (kcal/mol)					
	PBE-s	ω B97X-D-s	MP2-s	PBE-c	ω B97X-D-c	MP2-c
<i>etan</i> _{log}	-2.35	-1.25	-2.71	-2.56	-1.15	-2.12
<i>etan</i> _{lgt}	-1.43	-1.50	-2.69	-1.56	-1.80	-2.26
<i>prop</i> _{log}	-4.92	-4.25	-5.68	-4.95	-4.21	-4.71
<i>prop</i> _{lgt}	-4.00	-3.89	-5.47	-4.14	-4.18	-4.62
<i>but</i> _{log}	-5.86	-5.05	-6.03	-5.82	-5.03	-5.02
<i>but</i> _{lgt}	-5.21	-4.71	-5.85	-5.32	-4.95	-4.93

En la tabla de datos 5.8 podemos observar que se mantiene el mismo comportamiento que en la tabla 5.7, en el 1,2-etanodiol el funcional ω B97X-D no describe de manera adecuada la energía ya que al tener una distancia muy pequeña el funcional deja de considerar las interacciones de dispersión. Los valores reportados con PBE tienen una descripción adecuada con la ecuación logarítmica ya que esta presenta un mayor coeficiente de correlación. Finalmente, el método MP2 continúa presentando el mismo problema: al no utilizar la corrección de *counterpoise* se sobrestima la

energía de interacción y se vuelve más evidente al aumentar la cadena de carbonos en el sistema.

De los datos obtenidos de estos sistemas podemos observar un comportamiento interesante de $INReDG$, en la tabla 5.9 se puede notar que el valor de $INReDG$ aumenta mientras que la ΔE_{int} disminuye. Un claro ejemplo se puede ver en el sistema Agua \cdots Amoníaco que presenta el valor más bajo de $INReDG$ y su ΔE_{int} es la más grande, por otro lado el confórmero 3 del 2-aminoetanol presenta el valor más alto de $INReDG$ y la ΔE_{int} más pequeña.

Tabla 5.9: Valores de $INReDG$ de la serie de 1, n -alcanodiolos, confórmeros del 2-aminoetanol y sistemas con interacciones intermoleculares.

Sistema	$INReDG$	ΔE_{int} (kcal/mol)
<i>etan</i> _{lgt}	2.246	-2.26
<i>prop</i> _{lgt}	1.461	-4.62
<i>but</i> _{lgt}	1.387	-4.93
1 _{lgt}	1.528	-3.86
2 _{lgt}	2.509	-1.35
3 _{lgt}	2.639	-1.18
4 _{lgt}	2.490	-1.38
5 _{lgt}	2.617	-1.20
Agua \cdots Agua	1.440	-4.36
Agua \cdots Amoníaco	0.997	-5.21
HF \cdots HF	1.337	-4.43
MeOH \cdots MeOH	1.160	-4.18

Cuando la teoría QTAIM no detecta un punto crítico de enlace, y por tanto una posible interacción, podemos pensar que la región donde esperaríamos que estuviese el punto crítico está relacionada con la energía de interacción. Es decir, que para energías de interacción muy pequeñas no aparecerá un punto crítico. Por lo que nos planteamos la pregunta: ¿hay un valor límite de energía de interacción en el cual no aparezca el punto crítico de enlace? Al analizar los valores de *INReDG* obtenidos de estos sistemas donde no se presenta un punto crítico de enlace, no se lograron observar diferencias significativas para establecer un límite de detección de QTAIM en interacciones no covalentes intramoleculares. Es posible que esto se deba a que la mayoría de los sistemas que se analizaron en este trabajo son sistemas con interacciones no covalentes intermoleculares que presentan por lo menos un BCP. Por lo tanto, necesitamos buscar sistemas con interacciones intermoleculares en los cuales no se presente un BCP para lograr obtener una respuesta sobre si existe un límite de detección.

Con la finalidad de ver el comportamiento de la propiedad *INReDG*, se hizo una comparación de los valores de *INReDG* para 5 enlaces covalentes distintos y 5 sistemas que presentaban una interacción no covalente intermolecular, también se incluyeron 3 sistemas con interacciones no covalentes intramoleculares (confórmeros 1 y 2 del 2-aminoetanol y el sistema 1,2-etanodiol), todos los cálculos se realizaron con el método MP2 y una base aug-cc-pVTZ siguiendo la misma metodología que se utilizó para las interacciones débiles. Al observar los resultados de la Tabla 5.10, es claro que las interacciones covalentes presentan un valor de *INReDG* muy pequeño a lo largo del BP en comparación con sistemas no covalentes, por lo tanto esta propiedad nos ayuda a identificar el tipo de interacciones presentes en un sistema. Sin embargo, se requiere de un estudio más detallado para determinar un límite entre interacciones covalentes y no covalentes usando *INReDG*.

Tabla 5.10: Valores de $INReDG$ para diferentes tipos de interacciones (\cdots se refiere a interacciones no covalentes y $-$ se refiere a interacciones covalentes).

Sistemas	$INReDG$
H-H	0.191
C-H	0.048
N-H	0.103
C-C	0.051
O-H	0.144
Agua \cdots Agua	1.440
Agua \cdots Amoníaco	0.997
HF \cdots HF	1.337
MeOH \cdots MeOH	1.160
MeOH \cdots Agua	1.250
O-H \cdots N (intra)	1.528
N-H \cdots O (intra)	2.509
O-H \cdots O (intra)	2.246

Capítulo 6

Conclusiones

Con el trabajo desarrollado, se logró cumplir con los objetivos propuestos, principalmente la obtención de 12 ecuaciones para calcular la energía de interacción en función de la integral del gradiente de la densidad reducido sobre la trayectoria de enlace ($\Delta E_{int}(INReDG)$).

Es evidente que en el caso del método MP2, la corrección de *counterpoise* mejora la descripción de la energía ya que evita el problema de sobrestimar la ΔE_{int} . En el caso de los métodos *DFT*, la corrección de *counterpoise* parece presentar problemas en sistemas halogenados ya que la ΔE_{int} se sobrestima para estos casos, sin embargo, el método representa una buena aproximación para sistemas no halogenados.

Al obtener la ΔE_{int} para nuestro conjunto de prueba y graficarla contra *INReDG* obtuvimos una tendencia de tipo exponencial con la cual observamos que los sistemas que cuentan con más de un BCP salen de la tendencia disminuyendo el coeficiente de correlación. Debido a este problema se excluyeron del estudio estos sistemas y se optó por manejar únicamente sistemas que cuentan con un solo BCP; esto hace que nuestro método por el momento funcione únicamente para sistemas que presentan solo un BCP. Debemos enfatizar que para poder aplicar nuestra metodología es de gran importancia verificar que los sistemas que queremos estudiar sean un mínimo en la superficie de energía potencial; si las estructuras que utili-

zamos para obtener la función de onda pertenecen a estados de transición o puntos silla de orden mayor a 1 pueden existir puntos críticos que no correspondan a las interacciones no covalentes que deseamos estudiar. A pesar de esto, se logró obtener 12 ecuaciones para calcular la ΔE_{int} en función de *INReDG* de las cuales debemos destacar la obtenida con el método MP2 utilizando la corrección de *counterpoise* y la función logística que presenta un coeficiente de correlación de 0.987, además al utilizarla en los sistemas con interacciones no covalentes intramoleculares mostró tener un buen desempeño. Es importante notar que obtener la ΔE_{int} en sistemas intramoleculares a partir de un análisis de la densidad electrónica es un paso importante porque como se demostró en el análisis de los confórmeros del 2-aminoetanol tenemos una forma de justificar porque un confórmero es más estable que otro al obtener un valor de ΔE_{int} .

Proponemos un método rápido y sencillo de utilizar para evaluar la energía de interacción una vez que se tiene una geometría optimizada. La evaluación y el análisis de *INReDG* es más rápido gracias al desarrollo de *scripts*.

Otro aporte del trabajo es la base de datos que conseguimos ya que contamos con la energía de interacción para 128 sistemas con tres diferentes métodos con y sin la corrección de *counterpoise* que pueden ahorrar mucho tiempo de cómputo para las personas que estén interesadas en el estudio de interacciones no covalentes.

También debemos mencionar que con los sistemas estudiados no es posible establecer una relación entre la aparición del BCP de una interacción no covalente y la energía de interacción.

Apéndice A

Lista de sistemas

La siguiente lista enumera todos los sistemas que se analizaron en este trabajo, los sistemas en color azul son los sistemas que presentan una sola interacción y son principalmente puentes de hidrógeno convencionales.

Clave	Sistema
1	Agua... Amoníaco
2	Dímero de HCN
3	Dímero de HF
4	Dímero de amoníaco
5	Agua... Agua
6	Agua... MeOH
7	Agua... MeNH ₂
8	Agua... Péptido
9	Dímero de MeOH
10	MeOH... MeNH ₂
11	MeOH... Péptido
12	MeOH... Agua
13	MeNH ₂ ... MeOH
14	Dímero de MeNH ₂
15	MeNH ₂ ... Péptido
16	MeNH ₂ ... Agua
17	Péptido... MeOH
18	Péptido... MeNH ₂
19	Péptido... Péptido
20	Péptido... Agua
21	Uracilo... Uracilo
22	Agua... Piridina
23	MeOH... Piridina
24	Dímero de AcOH
25	Dímero de AcNH ₂
26	AcOH... Uracilo
27	AcNH ₂ ... Uracilo
28	Trifluorometanol... Agua
29	Triclorometanol... Agua
30	HF... Metanol
31	HCl... Metanol
32	HBr... Metanol
33	HI... Metanol
34	HF... Metilamina
35	HCl... Metilamina
36	Metanol... Fluorometano
37	Metanol... Clorometano

Clave	Sistema
38	Metano... F_2
39	Metano... Cl_2
40	Metano... Br_2
41	Metano... I_2
42	Dímero de Pentano
43	Neopentano... Pentano
44	Dímero de Neopentano
45	Ciclopentano... Neopentano
46	Dímero de Ciclopentano
47	Metano... Etano
48	Metano... Etano
49	Dímero de Metano
50	Ar... Metano
51	Ar... Eteno
51	Ar... Eteno
52	Trifluorobenceno... Benceno
53	Hexafluorobenceno... Benceno
54	Dímero de benceno ($\pi - \pi$)
55	Dímero de Piridina ($\pi - \pi$)
56	Dímero de Uracilo ($\pi - \pi$)
57	Benceno... Piridina ($\pi - \pi$)
58	Benceno... Uracilo ($\pi - \pi$)
59	Piridina... Uracilo ($\pi - \pi$)
60	Benceno... Eteno
61	Uracilo... Eteno
62	Uracilo... Etino
63	Piridina... Eteno
64	Eteno... Etino
65	Dímero de Eteno
66	Dímero de Etino
67	Fluorometano... Metano
68	Clorometano... Metano
69	Trifluorometano... Metano
70	Triclorometano... Metano
71	Dímero de Fluorometano
72	Dímero de Clorometano
73	Bromometano... Benceno
74	Yodometano... Benceno

Clave	Sistema
75	Trifluorobromometano··· Benceno
76	Trifluoroyodometano··· Benceno
77	Benceno··· Ciclopentano
78	Benceno··· Neopentano
79	Uracilo··· Pentano
80	Uracilo··· Ciclopentano
81	Uracilo··· Neopentano
82	Eteno··· Pentano
83	Etino··· Pentano
84	Péptido··· Pentano
85	Dímero de Benceno (Forma T)
86	Dímero de Piridina (Forma T)
87	Benceno··· Piridina (Forma T)
88	Benceno··· Etino (CH- π)
89	Dímero de Etino (Forma T)
90	Benceno··· AcOH (OH- π)
91	Benceno··· AcNH ₂ (NH- π)
92	Benceno··· Agua (OH- π)
93	Benceno··· MeOH (OH- π)
94	Benceno··· MeNH ₂ (NH- π)
95	Benceno··· Péptido (NH- π)
96	Dímero de Piridina (CH-N)
97	Etino··· Agua (CH-O)
98	Etino··· AcOH (OH- π)
99	Pentano··· AcOH
100	Pentano··· AcNH ₂
101	Benceno··· AcOH
102	Péptido··· Eteno
103	Piridina··· Etino
104	MeNH ₂ ··· Piridina
105	HF··· Metano
106	Amoníaco··· Metano
107	Agua··· Metano
108	Dímero de Formaldehido
109	Agua··· Eteno
110	Formaldehido··· Eteno
111	Amoníaco··· Eteno

Clave	Sistema
112	Dímero de Eteno
113	Metano···Eteno
114	Borano···Metano
115	Clorometano···Formaldehido
116	Bromometano···Formaldehido
117	Yodometano···Formaldehido
118	Trifluoroclorometano···Formaldehido
119	Trifluorobromometano···Fomaldehido
120	Trifluoriodometano···Formaldehido
121	Clorobenceno···Acetona
122	Bromobenceno···Acetona
123	Yodobenceno···Acetona
124	Clorobenceno···Trimetilamina
125	Bromobenceno···Trimetilamina
126	Yodobenceno···Trimetilamina
127	Bromobenceno···Metanotiol
128	Yodobenceno···Metanotiol

Apéndice B

Script para calcular *INReDG*

```
#!/bin/sh
echo "Busqueda de puntos criticos"
for i in $(ls *.wfx); do dtkfindcp $i -e ; done
echo "Inicia calculo de laplaciano y gradiente reducido"
for i in $(ls *.wfx)
do
grep "\[\\*" ${i%.wfx}RhoCP.log > apoyo
cont=$(awk '{x++}END{print x}' apoyo)
condi=1
if (( $cont < 2 ))
then
echo $i
awk -F'[ ' '{print $2}' apoyo > apoyo2
var1=$(awk -F'- ' '{print $1}' apoyo2); var2=$(echo "${var1//[!0-9]/}")
var3=$(awk -F'- ' '{print $2}' apoyo2); var4=$(echo "${var3//[!0-9]/}")
echo $var2; echo $var4
echo dtkbpdens
echo ${i%.wfx}BPLapRho$condi
dtkbpdens $i -a $var2 $var4 -P -p 1 -o ${i%.wfx}BPLapRho$condi
dtkbpdens $i -a $var2 $var4 -P -p s -o ${i%.wfx}BPRedDensGrad$condi
echo "detector de picos"
echo ${i%.wfx}BPLapRho$condi*.dat
cat ${i%.wfx}BPLapRho$condi*.dat
findpeaksandvalleys ${i%.wfx}BPLapRho$condi*.dat -x 1 -y 5 -M
```

```

--set-delta 0.02 --set-load-min-y -2 --set-load-max-y 2
echo ${i%.wfx}BPLapRho${condi}*max.dat
cat ${i%.wfx}BPLapRho${condi}*max.dat
var5=$(awk '{if (NR==1) print $1}' ${i%.wfx}BPLapRho$condi*max.dat)
; echo $var5
var6=$(awk '{if (NR==2) print $1}' ${i%.wfx}BPLapRho$condi*max.dat)
;echo $var6
var5=$(printf "%f" "$var5")
var6=$(printf "%f" "$var6")
echo $var5 ; echo $var6
echo integrador
if (( $var5 < $var6 ))
then
echo ${i%.wfx}BPreDensGrad$condi*.dat
trapezoidalintegrator ${i%.wfx}BPreDensGrad$condi*.dat -x 1 -y 5 -m $var5
-M $var6 > ${i%.wfx}-int.dat
else
echo ${i%.wfx}BPreDensGrad$condi*.dat
trapezoidalintegrator ${i%.wfx}BPreDensGrad$condi*.dat -x 1 -y 5 -m $var6
-M $var5 > ${i%.wfx}-int.dat
fi
else
while (( $condi <= $cont ))
do
cat apoyo
echo $condi
gawk -v registro="$condi" '{if (NR==registro) print $2}' apoyo > apoyo2
cat apoyo2
var1=$(awk -F'-' '{print $1}' apoyo2) ; var2=$(echo "${var1//[!0-9]/}")
var3=$(awk -F'-' '{print $2}' apoyo2) ; var4=$(echo "${var3//[!0-9]/}")
echo $var2 ; echo $var4
echo dtkbpdens
dtkbpdens $i -a $var2 $var4 -P -p 1 -o ${i%.wfx}BPLapRho$condi
dtkbpdens $i -a $var2 $var4 -P -p s -o ${i%.wfx}BPreDensGrad$condi
echo "inicia detector de picos"
findpeaksandvalleys ${i%.wfx}BPLapRho$condi*.dat -x 1 -y 5
-M --set-delta 0.02 --set-load-min-y -2 --set-load-max-y 2
var5=$(awk '{if (NR==1) print $1}' ${i%.wfx}BPLapRho${condi}*max.dat)
var6=$(awk '{if (NR==2) print $1}' ${i%.wfx}BPLapRho${condi}*max.dat)
var5=$(printf "%f" "$var5")
var6=$(printf "%f" "$var6")

```

```
echo $var5; echo $var6
echo integrador
if (( $var5 < $var6 ))
then
echo ${i%.wfx}BPreDensGrad$condi*.dat
trapezoidalintegrator ${i%.wfx}BPreDensGrad$condi*.dat -x 1 -y 5 -m $var5
-M $var6 > ${i%.wfx}-int.dat
else
echo ${i%.wfx}BPreDensGrad$condi*.dat
trapezoidalintegrator ${i%.wfx}BPreDensGrad$condi*.dat -x 1 -y 5 -m $var6
-M $var5 > ${i%.wfx}-int.dat
fi
condi=$((1+$condi))
echo $condi
done
fi
done

echo "Finaliza calculo de integral"
```


Bibliografía

- [1] J. Huheey, E. Keiter, R. Keiter, M. Ortega, *Química inorgánica: principios de estructura y reactividad* (Alfaomega, 1997)
- [2] R. Chang, K. Goldsby, E. Hernán, S. Ortega, E. D’Borneville, S. López, R. Manzo, *Química* (Mcgraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V., 2013)
- [3] R. Bader, R. Bader, *Atoms in Molecules: A Quantum Theory* (Clarendon Press, 1990)
- [4] E.R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García, A.J. Cohen, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **132**(18), 6498 (2010)
- [5] J. Contreras-García, W. Yang, E.R. Johnson, *J. Phys. Chem. A* **115**(45), 12983 (2011)
- [6] F.A. Carey, R.M. Giuliano, *Química Orgánica*, 9^{na} edn. (Mc Graw-Hill, México, D. F., 2014)
- [7] L.G. Wade, Á.M. Pedrero, C.B. García, et al., *Química orgánica* (Pearson educación Madrid, 2004)
- [8] L. von Hans Hellmann, *Hans Hellmann: Einführung in die Quantenchemie* (Springer, 2015)
- [9] J. Černý, P. Hobza, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **9**(39), 5291 (2007)
- [10] G. Heimel, L. Romaner, J.L. Brédas, E. Zojer, *Phys. Rev. Lett.* **96**, 196806 (2006)
- [11] S. Mejía, J.M. Hernández-Pérez, J. Sandoval-Lira, F. Sartillo-Piscil, *Molecules* **22**(3) (2017)
- [12] P. Hobza, K. Müller-Dethlefs, *Non-covalent interactions: theory and experiment*, vol. 2 (Royal Society of Chemistry, 2010)

- [13] M.O. Sinnokrot, C.D. Sherrill, *J. Phys. Chem. A* **110**(37), 10656 (2006)
- [14] G. Chal/asiński, M. Szcześniak, B. Kukawska-Tarnawska, *J. Chem. Phys.* **94**(10), 6677 (1991)
- [15] M.E. Foster, K. Sohlberg, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **12**, 307 (2010)
- [16] A. Tkatchenko, O.T. Romaner, Lorenzand Hofmann, E. Zojer, C. Ambrosch-Draxl, M. Scheffler, *MRS Bull* **35**, 435–442 (2010)
- [17] J. Řezáč, P. Hobza, *Chem. Rev.* **116**(9), 5038 (2016)
- [18] S. Boys, F. Bernardi, *Mol. Phys.* **19**(4), 553 (1970)
- [19] J. Řezáč, K.E. Riley, P. Hobza, *J. Chem. Theory Comput.* **7**(8), 2427 (2011)
- [20] J. Řezáč, K.E. Riley, P. Hobza, *J. Chem. Theory Comput.* **8**(11), 4285 (2012)
- [21] J. Řezáč, P. Hobza, *J. Chem. Theory Comput.* **9**(5), 2151 (2013)
- [22] M. Jabłoński, *Molecules* **25**(23) (2020)
- [23] G. Zundel, *The Hydrogen Bond-Recent Developments in Theory and Experiments. I-III* (North-Holland Publishing: Amsterdam, New York, Oxford, 1976)
- [24] S.J. Grabowski, *Hydrogen bonding: new insights*, vol. 3 (Springer, 2006)
- [25] M. Jabłoński, *Chem. Phys.* **376**(1-3), 76 (2010)
- [26] M. Jabłoński, *Struct. Chem.* **28**(6), 1697 (2017)
- [27] S.G. Estácio, P. Cabral do Couto, B.J. Costa Cabral, M.E. Minas da Piedade, J.A. Martinho Simões, *J. Phys. Chem. A* **108**(49), 10834 (2004)
- [28] A. Nowroozi, H. Raissi, F. Farzad, *J. Mol. Struct. Theochem.* **730**(1-3), 161 (2005)
- [29] M. Jabłoński, G. Monaco, *J. Chem. Inf. Model.* **53**(7), 1661 (2013)
- [30] R.F.W. Bader, *J. Phys. Chem. A* **102**(37), 7314 (1998)
- [31] D.A. McQuarrie, *Mathematical methods for scientists and engineers* (University science books, 2003)
- [32] J. Contreras-García, E.R. Johnson, S. Keinan, R. Chaudret, J.P. Piquemal, D.N. Beratan, W. Yang, *Journal of Chemical Theory and Computation* **7**(3), 625 (2011)
- [33] Y. Abramov, *ACTA CRYSTALLOGR A* **53** (1997)

- [34] C.R. Lee, T.H. Tang, L. Chen, C.C. Wang, Y. Wang, *J. Phys. Chem. Solids* **65**(12), 1957 (2004)
- [35] E. Espinosa, I. Alkorta, I. Rozas, J. Elguero, E. Molins, *Chem. Phys. Lett.* **336**(5-6), 457 (2001)
- [36] E. Espinosa, C. Lecomte, E. Molins, *Chem. Phys. Lett.* **300**(5-6), 745 (1999)
- [37] E. Espinosa, E. Molins, C. Lecomte, *Chem. Phys. Lett* **285**(3-4), 170 (1998)
- [38] E. Espinosa, E. Molins, *J. Chem. Phys.* **113**(14), 5686 (2000)
- [39] J.R. Lane, J. Contreras-García, J.P. Piquemal, B.J. Miller, H.G. Kjaergaard, *J. Chem. Theory Comput.* **9**(8), 3263 (2013)
- [40] L.D. Conde Monroy, [Tesis de Licenciatura, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla]. Repositorio Institucional de Acceso Abierto BUAP.
- [41] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.* **136**(3B), B864 (1964)
- [42] J.P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* **77**(18), 3865 (1996)
- [43] S. Grimme, A. Hansen, J.G. Brandenburg, C. Bannwarth, *Chem. Rev.* **116**(9), 5105 (2016)
- [44] J.D. Chai, M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys* **10**(44), 6615 (2008)
- [45] J.D. Chai, M. Head-Gordon, *J. Chem. Phys.* **128**(8), 084106 (2008)
- [46] S. Grimme, *J. Comput. Chem.* **27**(15), 1787 (2006)
- [47] E. Lewars, *Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics* p. 318 (2003)
- [48] C.J. Cramer, *Essentials of computational chemistry: theories and models* (John Wiley & Sons, 2013)
- [49] R.G. Gordon, Y.S. Kim, *J. Chem. Phys.* **56**(6), 3122 (1972)
- [50] J.S. Cohen, R.T. Pack, *J. Chem. Phys.* **61**(6), 2372 (1974)
- [51] J.S. Cohen, R.T. Pack, *J. Chem. Phys.* **61**(6), 2372 (1974)
- [52] R.G. Gordon, Y.S. Kim, *J. Chem. Phys.* **56**(6), 3122 (1972)
- [53] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.* **132**(15), 154104 (2010)
- [54] P. Pyykkö, M. Atsumi, *Chem. Eur. J.* **15**(1), 186 (2009)
- [55] E.R. Johnson, A.D. Becke, *J. Chem. Phys.* **123**(2), 024101 (2005)

- [56] S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk, *J. Comput. Chem.* **32**(7), 1456 (2011)
- [57] A. Tkatchenko, M. Scheffler, *Phys. Rev. Lett.* **102**(7), 073005 (2009)
- [58] X. Chu, A. Dalgarno, *J. Chem. Phys.* **121**(9), 4083 (2004)
- [59] F.L. Hirshfeld, *Theor. Chem. Acta* **44**(2), 129 (1977)
- [60] A.D. Becke, E.R. Johnson, *J. Chem. Phys.* **127**(15), 154108 (2007)
- [61] A.D. Becke, E.R. Johnson, *J. Chem. Phys.* **122**(15), 154104 (2005)
- [62] M. Dion, H. Rydberg, E. Schröder, D.C. Langreth, B.I. Lundqvist, *Phys. Rev. Lett.* **92**, 246401 (2004)
- [63] O.A. Vydrov, T. Van Voorhis, *Phys. Rev. Lett.* **103**(6), 063004 (2009)
- [64] O.A. Vydrov, T. Van Voorhis, *J. Chem. Phys.* **133**(24), 244103 (2010)
- [65] K. Hunt, *J. Chem. Phys.* **92**(2), 1180 (1990)
- [66] Y. Zhao, N.E. Schultz, D.G. Truhlar. Exchange-correlation functional with broad accuracy for metallic and nonmetallic compounds, kinetics, and non-covalent interactions (2005)
- [67] T. Van Voorhis, G.E. Scuseria, *J. Chem. Phys.* **109**(2), 400 (1998)
- [68] Y. Zhao, D.G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **120**(1), 215 (2008)
- [69] R. Peverati, D.G. Truhlar, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **14**(38), 13171 (2012)
- [70] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A.V. Marenich, J. Bloino, B.G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H.P. Hratchian, J.V. Ortiz, A.F. Izmaylov, J.L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V.G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J.A. Montgomery, Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M.J. Bearpark, J.J. Heyd, E.N. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, T.A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A.P. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J.M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J.B. Foresman, D.J. Fox. Gaussian 16 Revision C.01 (2016). Gaussian Inc. Wallingford CT
- [71] C. Møller, M.S. Plesset, *Phys. Rev.* **46**(7), 618 (1934)

- [72] M.O. Sinnokrot, E.F. Valeev, C.D. Sherrill, *J. Am. Chem. Soc.* **124**(36), 10887 (2002)
- [73] J.M. Solano-Altamirano, J.M. Hernández-Pérez, *Comput. Phys. Commun.* **196**, 362 (2015)
- [74] J.R. Lane, S.D. Schrøder, G.C. Saunders, H.G. Kjaergaard, *J. Phys. Chem. A* **120**(32), 6371 (2016)
- [75] M. Masamura, *Theoretical Chemistry Accounts: Theory, Computation, and Modeling (Theoretica Chimica Acta)* **106**, 301 (2001)
- [76] P.F. Verhulst, Notice sur la loi que la population poursuit dans son accroissement. correspondance mathématique et physique 10: 113–121. Tech. rep. (2009)
- [77] W. Kohn, L.J. Sham, *Phys. Rev.* **140** (1965)