



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y CENTRO DE QUÍMICA-INSTITUTO
DE CIENCIAS
POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**Interacciones no covalentes en moléculas orgánicas, estudio en
fase gaseosa y en sistemas periódicos.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS ÁREA FÍSICOQUÍMICA

PRESENTA **M.C. LORENA MONTERROSAS PÉREZ**

Director: Dr. Julio Manuel Hernández Pérez

Asesor: Dr. Minhuy Hô

Puebla, Marzo 2020



Benemerita Universidad Autónoma de Puebla



BUAP

A QUIEN CORRESPONDA:

Por este conducto la Comisión Revisora formada por la Dra. María Patricia Amador Ramírez, Dr. Juan Francisco Rivas Silva, Dra. Alejandra Montserrat Navarrete López, Dr. Joaquín Barroso Flores y el Dr. Juan Manuel Solano Altamirano, informan haber leído y aprobado para su impresión, la tesis denominada **“Interacciones no covalentes en moléculas orgánicas, estudio en fase gaseosa y en sistemas periódicos”**, que presenta la alumna **M.C. Lorena Monterrosas Pérez** para obtener el grado de Doctorado en Ciencias Químicas.

Se extiende la presente a los tres días del mes de diciembre del año dos mil diecinueve.

ATENTAMENTE

Dra. María Patricia Amador Ramírez

Dr. Juan Francisco Rivas Silva

Dra. Alejandra Montserrat Navarrete López

Dr. Joaquín Barroso Flores

Dr. Juan Manuel Solano Altamirano

Agradecimientos

El análisis objetivo de un trabajo tan arduo como una tesis te muestra inmediatamente que la magnitud de ese aporte hubiese sido imposible sin la participación de personas e instituciones que han facilitado las cosas para que este trabajo llegue a un feliz término. Por ello, es para mí un verdadero placer utilizar este espacio para ser justa y consecuente con ellas, expresándoles mis más sinceros agradecimientos.

A la comisión revisora: Dra María Patricia Amador Ramírez, Francisco Rivas Silva, Dr Juan Manuel Solano Altamirano, Dr Joaquín Barroso Flores, Dra Alejandra Navarrete López, por sus bien acertados comentarios, los cuales contribuyeron a mejorar la calidad de este trabajo.

Al Dr Julio Manuel más que ser la persona que dirigió este trabajo, es un AMIGO. Gracias por las enseñanzas, no sólo académicas si no también personales, gracias por sus consejos, por su paciencia, por comprender las necesidades de un estudiante y por estar en los momentos difíciles. De verdad MIL GRACIAS.

A mis amigos Sandy, Isaías, Dilan, Luis Alfredo, Paulina, Flor, Viry, por sus ánimos, su paciencia y por hacer cada momento especial. Son los mejores.

A mi hermosa hija Amairani, gracias por entender que mediante el proceso de elaboración de esta tesis, fue necesario realizar sacrificios como momentos a tu lado, y otras situaciones que demandaban tiempo, tiempo del cual la dueña eras tu, por entender el significado del sacrificio, por siempre estar presente a mi lado, por ser la fuente de mi esfuerzo, por ser el motor de mi vida, el motor que siempre esta dispuesto a escucharme, a entenderme.

A mi amado esposo Rogelio por su paciencia, cariño y comprensión, te agradezco por tantas ayudas y tantos aportes no solo para el desarrollo de mi tesis, sino también para mi vida; eres mi inspiración y mi motivación.

A Consejo Nacional de Ciencia Y Tecnología por el apoyo económico otorgado con número de registro: CVU/Becario: 444860/268365

Índice general

Agradecimientos	VII
1. Introducción	1
2. Antecedentes	5
2.1. Interacciones no covalentes	6
2.1.1. Puente de hidrógeno	7
2.1.2. Interacciones $n \rightarrow \pi^*$	10
3. Marco teórico	13
3.1. Método de Hartree-Fock	17
3.1.1. Teoría de perturbación de Møller-Plesset (MPn)	19
3.2. Teoría de funcionales de la densidad	22
3.3. Base localizada	25
3.4. Análisis de la función de onda	28
3.4.1. Teoría cuántica de átomos en moléculas	28
3.4.2. Índice de interacciones no covalente (NCI)	32
3.4.3. Orbitales naturales de enlace (NBO)	35
3.4.4. Obtención de la energía de estabilización usando NBO	39
3.5. CRYSTAL	40
3.6. Métodos de optimización	45
3.6.1. Optimización de Función Racional (RFO)	48
3.6.2. Optimización de Función Racional particionada (P-RFO)	50
4. Justificación	53
5. Metodología	55

6. Resultados y discusión	59
6.1. Interacciones $n \rightarrow \pi^*$ en el ácido 3-nitroftálico	59
6.1.1. Análisis NBO	64
6.1.2. Análisis QTAIM	68
6.1.3. Análisis NCI	73
6.2. Búsqueda de estados de transición	76
6.2.1. Algoritmos implementados RFO y P-RFO	76
Conclusiones	91
6.3. Perspectivas	92
Apéndices	93
A. Gráficos NCI para los conformeros del 3NFAcs	95
A.1. Ácido 3-nitroftálico	96
A.2. Archivo de entrada para cálculos en CRYSTAL	97
Referencias	108

Índice de figuras

2.1.	Tipos de puentes de Hidrógeno.	8
2.2.	Trayectoria Bürgi-Dunitz. Modificada de [1].	11
2.3.	Interacción $n \rightarrow \pi^*$ entre el nitrógeno del acetonitrilo y el anillo aromático de triazina, en el complejo $[\text{Zn}_4(\text{oxodentriz})\text{Cl}_8](\text{CH}_3\text{CN}_2) (\text{H}_2\text{O})$. Figura tomada de [2].	12
2.4.	Empaquetamiento de cristal de un compuesto a base de triazina estabilizado por las interacciones $\text{C}-\text{H} \cdots \pi$ y $n \rightarrow \pi^*$. Figura tomada de [2].	12
2.5.	Estado de transición de la reacción de 4-dimetil azlactona y difenilcarbinol. Modificada de [3].	12
3.1.	Trayectorias del gradiente de la densidad electrónica de la molécula de agua.	31
3.2.	Escala de colores NCI asociada al valor de Λ	33
3.3.	Gráfico de gradiente reducido para el ácido fórmico.	34
3.4.	Corte de isosuperficie de gradiente reducido para el ácido fórmico.	35
3.5.	Diagrama del traslape de orbitales naturales.	39
3.6.	Algoritmo para optimización de geometrías en CRYSTAL.	43
3.7.	Perfil energético de reacción ceto-enol. Modificado de [4]	44
5.1.	Orden de numeración de átomos y ángulos diedros.	56
6.1.	Estructuras optimizadas de los conformeros del ácido 3-nitroftálico.	60
6.2.	Piramidalización del carbono C7.	61
6.3.	Interacciones relevantes de NBO para todos los conformeros Ácido 3-nitroftálico.	65
6.4.	Interacciones NBO relevantes en los conformeros A1 (fila superior) y *E1 (fila inferior).	66
6.5.	Puntos críticos y trayectoria de enlace de los conformeros del ácido 3-nitroftálico.	69

6.6.	Topología de la densidad electrónica para los conformeros (a) A1 y (b) *E1 .	70
6.7.	$\rho_{BCP}(\mathbf{A1}) - \rho_{BCP}(\mathbf{*E1})$ para todos los enlaces regulares del ácido 3-nitroftálico.	71
6.8.	Perfil de elipticidad entre C6 y N18	72
6.9.	Perfiles de elipticidad entre (a) C2 y C11 y (b) C1 y C7.	72
6.10.	Gráfico del gradiente reducido de la densidad vs Λ para el conformero A1 .	73
6.11.	Gráficos de NCI de los conformeros de ácido 3-nitroftálico.	74
6.12.	Índice de interacciones no covalente(NCI) de los conformeros (a) A1 y (b) E1	75
6.13.	Algoritmo para optimización de geometrías con RFO en CRYSTAL.	77
6.14.	Sistemas estudiados para búsqueda de mínimos con CRYSTALRFO.	78
6.15.	Diagrama de flujo para optimización de geometrías con P-RFO en CRYSTAL.	80
6.16.	Equilibrio ceto-enólico	81
6.17.	Reacción de conversión de ácido fórmico en formamida.	82
6.18.	Reacción $\text{HCCH} \rightarrow \text{CCH}_2$	82
6.19.	Reacción $\text{HNC} + \text{H}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{CNH}$	83
6.20.	Reacción de epoxidación de alilamida	83
6.21.	Intercambio de un hidrógeno: edingtonita.	84
6.22.	Intercambio de un hidrógeno: chabasita	84
6.23.	Rotación de acroleína	85
6.24.	Resultados del estado de transición para la reacción de fluoroetano a eteno + HF.	85
6.25.	Reacción de etano a eteno + H_2	86
6.26.	Formación de metanol.	86
6.27.	Apertura de anillo ciclopropilo.	86
6.28.	Reordenamiento de Claisen.	87
6.29.	Reordenamiento de β formiloxi etil.	87
6.30.	Reacción $\text{H}_2\text{CNH} \rightarrow \text{HCNH}_2$	87
6.31.	Reacción $\text{H}_2\text{CO} \rightarrow \text{H}_2 + \text{CO}$	87
6.32.	Reacción $\text{HCCH} \rightarrow \text{CCH}_2$	87
6.33.	Reacción $\text{HCONHOH} \rightarrow \text{HCOHNHO}$	88
6.34.	Reacción $\text{HNC} + \text{H}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{CNH}$	88
6.35.	Reacción $(\text{HC}(-\text{OH})\text{NH}^- \rightarrow \text{HC}(=\text{O})\text{NH}_2$	88

6.36.	Reacción $\text{HCNH}_2 \rightarrow \text{HCN} + \text{H}_2$	88
6.37.	Reacción $\text{HCONH}_3 \rightarrow \text{NH}_4 + \text{CO}$	88
A.1.	Gráficos del gradiente reducido de la densidad vs Λ para los conformeros A1, A2, B1 y B2	95
A.2.	Gráficos del gradiente reducido de la densidad vs Λ para los conformeros C1, *C2, D1 y D2	95
A.3.	Gráficos del gradiente reducido de la densidad vs Λ para los conformeros *E1, *E2, *F1 y *F2	95
A.4.	Gráficos del gradiente reducido de la densidad vs Λ para los conformeros G1, G2, H1 y *H2	95
A.5.	Ácido 3-nitroftálico (3NFAc)	96

Indice de Tablas

3.1.	Conjunto de bases consistentes con la correlación.	28
3.2.	Clasificación de puntos críticos.	29
3.3.	Clasificación de los enlaces NBO.	38
6.1.	Energías en kcal · mol ⁻¹ relativas al conformero A1	60
6.2.	Ángulos diedros (en grados) asociados con las interacciones más relevantes de los conformeros de ácido 3-nitroftálico (figura 5.1).	61
6.3.	Parámetros geométricos de las interacciones no covalentes presentes en los conformeros del ácido 3-nitroftálico.	63
6.4.	Energías de perturbación de segundo orden, $E^{(2)}$ (kcal · mol ⁻¹), de las interacciones relevantes de NBO presentes en los conformeros del ácido 3-nitroftálico.	67
6.5.	Diferencias de energía (en kcal · mol ⁻¹) asociadas con efectos estéricos, $\Delta E_I^{(sx)}$, relativas al conformero A1 $\Delta E_I^{(sx)} \equiv E_I^{(sx)} - E_{\mathbf{A1}}^{(sx)}$	68
6.6.	Energía en kcal · mol ⁻¹ y desviación cuadrática media en Å.	78
6.7.	Frecuencias imaginarias de las reacciones estudiadas.	81
6.8.	Resultados del estado de transición para diferentes reacciones.	89
A.1.	97

Lista de Acrónimos

3NFAc	Ácido 3-Nitroftálico
AIM	Atoms in Molecules
AO	Atomic Orbital
DRC	Distinguished Reaction Coordinate
DTK	Denstoolkit
HF-LCAO	Hartree-Fock Linear Combination of Atomic Orbitals
IRC	Intrinsic Reaction Coordinate
LCAO	Linear Combination of Atomic Orbitals
MO	Molecular Orbital
NAO	Natural Atomic Orbitals
NBO	Natural Bond Orbital
NCI	Noncovalent Interactions
NHO	natural hybrid orbitals
NLMO	natural (semi-)localized molecular orbitals
NOs	Natural Orbital
P-RFO	Partitioned Rational Function Optimization
QTAIM	Quantum Theory of Atoms in Molecules
RFO	Rational Function Optimization
RMSD	Root Mean Square Deviation
ROHF	Restricted Open-shell Hartree-Fock
RHF	Restricted Hartree-Fock
UHF	Unrestricted Hartree-Fock

Capítulo **1**

Introducción

Las diferentes características que presenta la materia son, en parte, el resultado de la manera en que interactúan sus componentes. De forma muy general, podemos clasificar a estas interacciones, desde un enfoque químico, en dos tipos. Una de estas interacciones es el enlace químico, la interacción atractiva entre dos o más átomos formando moléculas o compuestos. Una de las formas en que puede ocurrir este enlace, particularmente en el caso de moléculas, es el enlace covalente; éste se puede describir en función del traslape que ocurre entre orbitales parcialmente ocupados de diferentes átomos, para compartir sus pares de electrones. Los orbitales de los átomos más pequeños pueden traslaparse con mayor eficacia, por lo que forman enlaces más fuertes y la distancia que se presenta en estos enlaces es generalmente menor a 2 Å.

El otro tipo de interacciones químicas presentes en la materia, son las interacciones no covalentes, las cuales son un conjunto de interacciones adicionales que se establecen entre moléculas, o dentro de una misma molécula, y que involucran una gran variedad de interacciones electromagnéticas. Estas interacciones son las responsables de proporcionar muchas de las propiedades macroscópicas de la materia, como el punto de fusión y ebullición. Son considerablemente más débiles que el enlace covalente; por ejemplo, para evaporar un mol de agua se necesitan $2 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, en cambio, para romper un enlace O-H se requieren $100 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. A pesar de ser consideradas débiles son de suma importancia debido a que son las responsables de la estructura de biomacromoléculas tales como ADN, ARN, péptidos y proteínas [5].

Tal vez la interacción no covalente más estudiada e identificada en sistemas biológicos y materiales sea el enlace de hidrógeno. Sin embargo, se han encontrado otros tipos de interacciones, $\pi - \pi$ y $\sigma^* - \sigma^*$, cuyas energías de estabilización pueden ser comparables a

las de los enlaces de hidrógeno y éstas también determinan la estructura de los sistemas en que se encuentran [6,7].

Otro tipo de interacciones no covalentes, que han sido reconocidas en los últimos años, son las interacciones $n \rightarrow \pi^*$ [8]. Éstas interacciones se originan a partir de la interacción atractiva entre los pares electrónicos de un nucleófilo y el orbital de antienlace de un grupo carbonilo cercano. A pesar de que estas interacciones son recientemente conocidas se ha detectado su presencia en moléculas pequeñas [9], péptidos [10], peptoides [11], proteínas [12], y ácidos nucleicos [13], y se ha propuesto que estabilizan estados de transición [3]. También en algunos estudios se ha propuesto que estas interacciones pueden ser importantes en la estabilidad conformacional de proteínas [14,15].

Como todas las interacciones no covalentes, las interacciones $n \rightarrow \pi^*$ son muy débiles, menores a 2 kcal [16], a pesar de ello, proponer que éstas juegan un papel importante en la estabilidad conformacional de proteínas resulta razonable ya que se presentan en gran número. Sin embargo, en el caso de moléculas pequeñas, por ejemplo, moléculas con menos de 25 átomos, no hay muchos casos donde se muestre que estas interacciones son las responsables del arreglo espacial. Un ejemplo interesante es el ácido 3-nitroftálico (3-NFAc). Analizando su estructura es posible anticipar que en este compuesto se pueden formar enlaces de hidrógeno, por lo que en principio uno esperaría que el conformero de mínima energía presentara este tipo de interacción. Sin embargo, se ha reportado que la estructura de mínima energía no presenta dicha interacción [17]. Por ello en el presente trabajo nos hemos dado a la tarea de analizar y caracterizar interacciones débiles intramoleculares de tipo $n \rightarrow \pi^*$ en dicho compuesto, así como también identificar cual es la importancia de las interacciones $n \rightarrow \pi^*$ en la geometría molecular. Por lo cual el primer objetivo del presente trabajo es:

Determinar la influencia de $n \rightarrow \pi^*$ en la estructura de una molécula de 3-NFAc en fase en fase gaseosa

Una vez analizadas las interacciones $n \rightarrow \pi^*$ en moléculas decidimos extender su estudio a sistemas periódicos y particularmente en estados de transición. Como se mencionó anteriormente interacciones $n \rightarrow \pi^*$ ya han sido descritas en estados de transición en reacciones moleculares por lo que es interesante identificarlas, y analizar sus efectos, en transformaciones en sistemas periódicos. Para llevar a cabo este estudio elegimos como herramienta de trabajo al programa CRYSTAL [18]. A diferencia de otros programas que usan ondas planas

en el estudio de sistemas periódicos, CRYSTAL usa funciones localizadas, lo que permite describir con precisión y con pocas funciones bases, las distribuciones electrónicas en las capas de valencia y en las capas internas. El hecho de que las funciones de onda estén localizadas nos permite tratar tanto sistemas finitos (moléculas) como sistemas periódicos en una, dos y tres dimensiones (polímeros, superficies y cristales). Sin embargo, CRYSTAL presenta algunos problemas en el cálculo de estados de transición, puesto que el método que tiene implementado es extremadamente sensible a la geometría de partida. Por esta razón la primera geometría se obtiene del método se conocido como coordenada de reacción distinguida (DRC) [19]. En otras palabras, el algoritmo requiere que la estructura inicial esté muy cerca del resultado final. Una vez obtenida dicha geometría se procede a la búsqueda del estado de transición. Evidentemente esta condición implica un gran trabajo previo para obtener una estructura que pueda usarse como punto de partida. Aunque todos los métodos de optimización son sensibles al punto de partida, en el caso particular de estados de transición, el método P-RFO [20] ha mostrado que puede determinar una geometría de transición, aún cuando parta de una geometría muy alejada. De esta manera, nuestro segundo objetivo es:

Mejorar la herramienta de búsqueda para mínimos y estructuras de transición en fase cristalina en el programa CRYSTAL

Esta implementación nos permitirá tener una herramienta robusta para determinar estructuras de transición tanto en moléculas como en sistemas periódicos.

Para su presentación, este trabajo se ha dividido en seis capítulos. El segundo capítulo comienza con las definiciones importantes de los enlaces que estudiamos, en él se describen con detalle las interacciones no covalentes de enlace de hidrógeno y $n \rightarrow \pi^*$. También se describen trabajos previos que han tenido una mayor influencia en el entendimiento actual de las interacciones no covalentes. En el capítulo tres se presentan los detalles conceptuales y las bases teóricas necesarias para la elaboración y comprensión del presente proyecto. También se presenta una breve descripción de varios métodos teóricos utilizados para caracterizar las interacciones no covalentes, teorías como AIM, NBO, NCI. Asimismo se habla un poco de métodos de optimización tales como RFO y P-RFO.

En el capítulo cuatro se plantean la justificación del trabajo, el capítulo cinco se describe la metodología empleada para el desarrollo del trabajo, mientras que en el capítulo seis se presentan los resultados más destacados, debido a que el trabajo se realizó para siste-

mas moleculares y para sistemas periódicos, este capítulo se ha dividido en dos secciones. Finalmente, en el último capítulo se proporcionan las conclusiones generales del trabajo y algunas perspectivas a considerar para trabajos futuros.

Capítulo **2**

Antecedentes

Linus Pauling, en su célebre libro “La naturaleza del enlace químico”, define: “Diremos que existe un enlace químico entre dos átomos o grupos de átomos en el caso en el que las fuerzas que actúan entre ellos son tales que llevan a la formación de un agregado con suficiente estabilidad como para hacerle conveniente a un químico considerarlo como una especie molecular independiente” [21]. Partiendo de lo anterior decimos que un enlace químico es la unión entre dos o más átomos para formar una entidad de orden superior, como una molécula o una estructura cristalina. Así, un enlace químico es la fuerza que mantiene a los átomos unidos en los compuestos. Estas fuerzas pueden ser de distintos tipos y valores. Un enlace químico puede ser de tipo covalente, en el cual los átomos comparten electrones; este tipo de enlaces son muy estables debido que se requiere de mucha energía para romperlos. Por ejemplo, en el caso de enlaces en los que participa un átomo de carbono, su energía de enlace se encuentra generalmente en el intervalo comprendido entre 80 y 100 kcal · mol⁻¹. Las reacciones químicas consisten en la transformación de unas moléculas en otras, esto supone la modificación de enlaces covalentes. Sin embargo, los enlaces covalentes por sí solos no pueden explicar la complejidad de sistemas como los biológicos [8, 22]; existen otro tipo de interacciones entre moléculas y átomos, que no suelen compartir pares de electrones, y que reciben el nombre *Interacciones no covalentes*. Son enlaces más débiles que los enlaces covalentes, (su energía de enlace es típicamente del orden de los 1-5 kcal/mol) por lo que se pueden crear y romper fácilmente. Pero si bien, individualmente son débiles, colectivamente pueden resultar tanto o más fuertes que un enlace covalente. No sólo los encontramos en sistemas biológicos, también son las responsables del ensamblado de grandes moléculas y del empaquetamiento cristalino; los procesos de absorción y adsorción en las superficies de los sólidos están influenciados significativamente por este

tipo de interacciones [6]. Las interacciones no covalentes tienen una amplia gama de clasificación que depende de su naturaleza, origen y fuerza. El enlace de hidrógeno es una de las interacciones más estudiadas y mejor entendida dentro de la química, sin embargo entre las interacciones no covalentes también se encuentran las interacciones intermoleculares en las cuales se involucran sistemas de tipo π , interacciones catión- π , y las interacciones que involucran electrones π como las anión- π y las $n \rightarrow \pi^*$.

La diferencia principal entre ambas interacciones (covalentes y no covalente) es que la ruptura y la formación de enlaces covalentes conducen a un cambio químico, mientras que la interrupción o la formación de enlaces no covalentes provoca un fenómeno físico.

En el presente trabajo nos enfocaremos a las interacciones débiles no covalentes específicamente en el tipo $n \rightarrow \pi^*$, pero antes de entrar de lleno al tema, hablaremos un poco de las características de las interacciones no covalentes.

2.1. Interacciones no covalentes

Las interacciones no covalentes son fuerzas de atracción débiles formadas entre dos átomos en diferentes sistemas o entre diversos átomos dentro de un mismo sistema. Aunque las interacciones no covalentes son mucho más débiles que los enlaces covalentes, que resultan en la formación de moléculas, las interacciones no covalentes juegan un papel crítico en la existencia de grupos moleculares como los presentes en los sistemas biomoleculares y supramoleculares. Su importancia radica en la utilidad y organización de biomoléculas como en ADN, ARN, proteínas [13, 14, 23], así como en la química supramolecular y la catálisis. También se ha demostrado que las interacciones no covalentes son responsables de la preferencia conformacional de algunas moléculas pequeñas, además de desempeñar un papel significativo en las propiedades físicas y químicas de las moléculas [24–32].

2.1.1. Puente de hidrógeno

El enlace de hidrógeno es una interacción atractiva [33] y puede ser representado como $X-H \cdots Y$, donde X es una especie donadora de hidrógeno y Y es la especie aceptora. Generalmente se considera que X y Y son elementos electronegativos como O, N, S y halógenos con uno o más pares electrónicos disponibles [34]. Sin embargo, existen reportes, tanto experimentales como teóricos, en los que incluso C-H puede estar involucrado en enlaces hidrógeno y que los electrones p pueden actuar como aceptores de protones en la estabilización de la interacción débil de enlaces hidrógeno [35,36]. La naturaleza del puente de hidrógeno también puede ser analizada desde el punto de vista electrostático, como lo han indicado los cálculos realizados por métodos *ab initio* de orbitales moleculares con base extendida [37]. Se observa que, para el término electrostático, contribuyen principalmente las interacciones carga-dipolo y dipolo-dipolo; estas últimas son dominantes e importantes para que se favorezca este tipo de enlace [38].

La principal característica del puente de hidrógeno es la existencia de la especie aceptora de protones (Y) y la especie donadora de protón (X). Segundo, la formación del enlace $X-H \cdots Y$ que provoca un debilitamiento y elongación del enlace X-H, a su vez es notable la reducción de la distancia entre X y Y en comparación a la suma de radios de van der Waals de estos átomos.

Otra característica para que se dé una interacción es el grado de direccionalidad; por lo general, un ángulo de 180° entre $X-H \cdots Y$ maximiza la fuerza de interacción del puente de hidrógeno, sin embargo, el concepto del puente de hidrógeno va más allá. Existe una variedad de geometrías que cumplen con ciertos ángulos de enlace y distancias interatómicas (algunas se representan en la figura 2.1). Cuando el grupo $X-H$ está enlazado a un grupo aceptor Y , se hablará de un enlace semilineal (ángulo $\neq 180^\circ$). Si el grupo $X-H$ está enlazado a la vez a más de un grupo aceptor Y , es decir, si hay dos grupos aceptores Y_1 y Y_2 se forma el enlace de hidrógeno bifurcado.

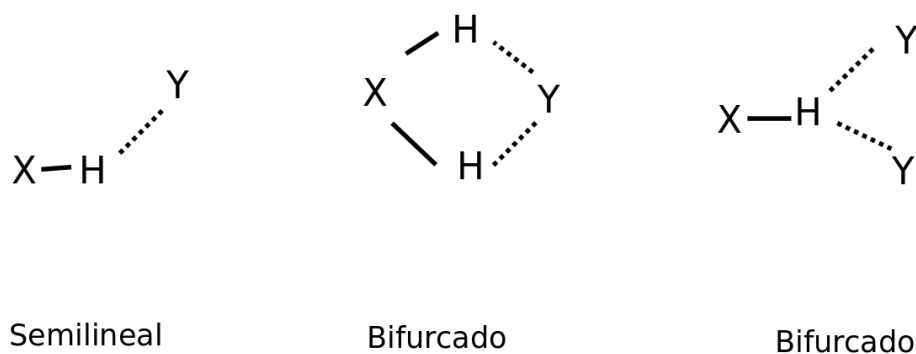


Figura 2.1: *Tipos de puentes de Hidrógeno.*

A continuación se enlistan una serie de criterios y características de un enlace de hidrógeno $X-H \cdots Y$ [39]:

- Las fuerzas involucradas en un enlace de hidrógeno incluyen interacciones electrostáticas.
- Surge debido a la transferencia de carga entre los átomos donadores y aceptores.
- Surge de un enlace covalente parcial entre H y Y.
- El átomo X es más electronegativo que H y está unido covalentemente a H.
- La fuerza del $H \cdots Y$ aumenta con la electronegatividad de X en comparación con la de H.
- Cuanto más fuerte es el enlace de hidrógeno, más lineal es el ángulo $X-H \cdots Y$ (se aproxima a 180°) y más corta es la distancia $H \cdots Y$.
- Las estimaciones teóricas de la transferencia de carga en los enlaces de hidrógeno muestran que la energía de interacción está altamente correlacionada con la cantidad de carga electrónica transferida entre el donante y el aceptor.
- La longitud del enlace $X-H$ aumenta con la formación de enlaces de hidrógeno, lo que conduce a un corrimiento al rojo en la frecuencia de estiramiento infrarrojo $X-H$ y un aumento en la sección transversal de absorción infrarroja para el pico de vibración de estiramiento $X-H$. Cuanto mayor es el alargamiento del enlace $X-H$ en $X-H \cdots Y$, más fuerte es el enlace $H \cdots Y$. Se generan nuevos modos vibracionales asociados con la formación del enlace $H \cdots Y$.

- El pK_a de $X-H$ y pK_b de $Y-B$ muestran una fuerte correlación con la fuerza de cualquier enlace de hidrógeno formado entre ellos.
- Los enlaces de hidrógeno están involucrados en las reacciones de transferencia de protones.
- Las redes de enlaces de hidrógeno muestran el fenómeno de la cooperatividad, lo que lleva a desviaciones de la reactividad de pares en las propiedades de enlace de hidrógeno.
- Los enlaces de hidrógeno muestran preferencias direccionales e influyen en los modos de empaquetamiento en las estructuras cristalinas.
- El análisis de la topología de densidad electrónica de los sistemas unidos por hidrógeno muestra una ruta de enlace que conecta H y Y , y un punto crítico de enlace entre H y Y [40].

El concepto de enlace de hidrógeno es mucho más amplio que aquel que se presenta en los sistemas anteriormente descritos, algunos estudios consideran a los grupos $P-H$, $S-H$, $Cl-H$ y $Br-H$, los cuales también pueden actuar como donadores de hidrógeno, incluso los elementos de relativamente baja electronegatividad como el carbono, dando como resultado enlaces del tipo $C-H \cdots Y$, así como también interacciones $C-H \cdots \pi$ donde el átomo aceptor puede ser un grupo que cuenta con una región con densidad electrónica en exceso, ya sea electrones π o un sistema aromático, dando origen a un puente de hidrógeno al que se le denomina “no convencional” [41].

Los enlaces $C-H \cdots Y$ son mucho más débiles que los puentes de hidrógeno convencionales entre $O-H \cdots Y$ o $N-H \cdots Y$. A pesar de que su interacción es débil, pueden jugar un rol importante en las estructuras biomoleculares, si tales interacciones se incrementan en número [42]. También son importantes en la geometría molecular de algunas lactamas [43]. La característica principal de estos enlaces es que la formación del puente de hidrógeno provoca que el enlace $X-H$ se acorte y la vibración de tensión para $X-H$ en el infrarrojo se desplace hacia la zona azul [44]. El enlace de hidrógeno no convencional es una consecuencia de la regla de Bent [45–50]; ésta predice un incremento en el carácter “s” de un orbital atómico híbrido X en un enlace $X-H$ a través de la formación de un enlace de hidrógeno $X-H \cdots Y$, durante este proceso el hidrógeno se vuelve más electropositivo.

2.1.2. Interacciones $n \rightarrow \pi^*$

Otro tipo de interacciones no covalentes, que en la última década han cobrado gran interés científico, son las interacciones $n \rightarrow \pi^*$. Esta interacción no fue apreciada anteriormente a pesar de su presencia generalizada en biología y materiales porque la interacción atractiva entre una especie rica en electrones y la nube de electrones π es de naturaleza contraintuitiva.

La interacción $n \rightarrow \pi^*$ es el fundamento de la trayectoria Bürgi-Dunitz [51–53] para adiciones nucleofílicas a grupos carbonilos. Un grupo carbonilo presenta una geometría plana, sin embargo, cuando es atacado por un nucleófilo el primer contacto es una interacción $n \rightarrow \pi^*$ que deforma la geometría plana del grupo carbonilo. Esta deformación es de suma importancia ya que transforma al grupo carbonilo en una entidad quiral [54]. La trayectoria o ángulo de Bürgi – Dunitz (ángulo BD)(figura 2.2) es un ángulo que definen completamente la geometría del ataque de un nucleófilo a un centro trigonal insaturado en una molécula, inicialmente era centro del carbonilo en una cetona orgánica pero ahora se extiende a otros grupos funcionales como aldehído, éster, amida y también a carbonilos y alquenos (olefinas) [55–57]. En el caso del ataque nucleófilo en un carbonilo, se define como el ángulo de enlace Nu-CO, donde Nu es el átomo del nucleófilo que forma el enlace con el átomo de carbono. El ángulo lleva el nombre de los cristalógrafos Hans-Beat Bürgi y Jack D. Dunitz, los primeros investigadores en reconocer este patrón en una base de datos cristalográficos [54].

Una interacción $R=O \cdots C=O$ se puede modelar como una interacción $n \rightarrow \pi^*$. Esta interacción $n \rightarrow \pi^*$ implica la deslocalización de un par solitario (n) del grupo carbonilo donante en el orbital antienlace (π^*) del grupo carbonilo aceptor. Se ha detectado evidencia de interacciones $n \rightarrow \pi^*$ en moléculas pequeñas [9], péptidos [10], peptoides [11], proteínas [12], y ácidos nucleicos [13], y se han postulado para estabilizar estados de transición [3].

Las interacciones $n \rightarrow \pi^*$ tienen tres características importantes: una distancia pequeña entre el átomo donador y el átomo de carbono del grupo carbonilo, lo que permite el traslape orbital (figura 2.2). Segundo: el átomo donador se aproxima al grupo carbonilo a lo largo de la trayectoria Bürgi-Dunitz maximizando el traslape [54]. Finalmente, esta interacción confiere una geometría piramidal al grupo carbonilo.

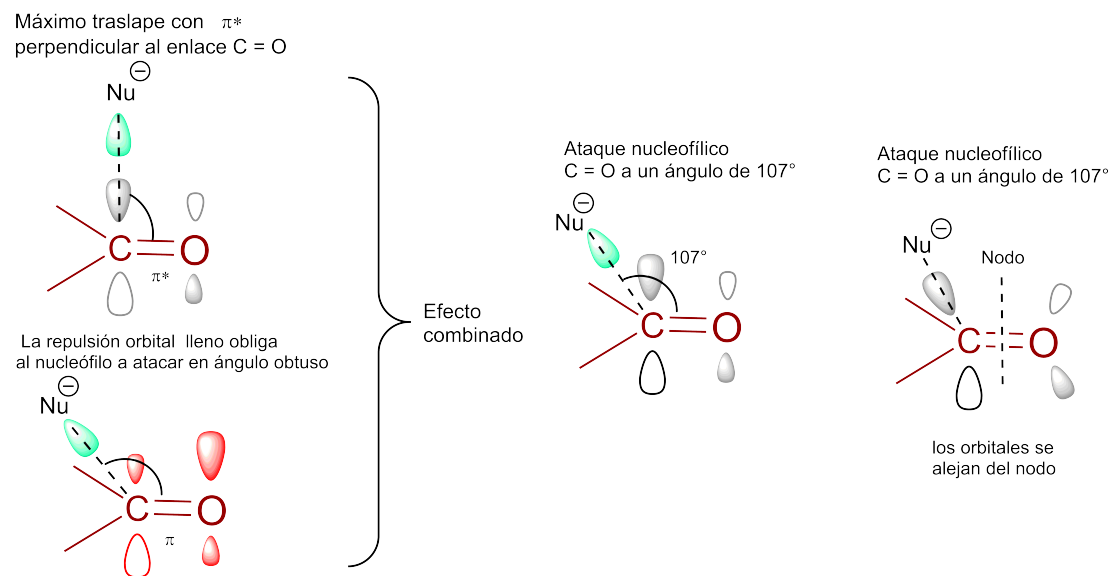


Figura 2.2: *Trayectoria Bürgi-Dunitz. Modificada de [1].*

Se ha encontrado que la energía de estas interacciones es del orden de $1\text{-}2 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ lo que las hace extremadamente débiles [16]. Sin embargo, se han propuesto algunas metodologías para identificar teóricamente estas interacciones [58].

Interacciones $n \rightarrow \pi^*$ en sistemas periódicos y estados de transición

Se ha encontrado que la interacción $n \rightarrow \pi^*$ juega un papel importante no solo en biomoléculas sino también de materiales. Reedijk y colaboradores demostraron, a través de la síntesis del complejo $[\text{Zn}_4(\text{oxodentriz})\text{Cl}_8](\text{CH}_3\text{CN}_2)(\text{H}_2\text{O})$, que el átomo de nitrógeno del grupo acetonitrilo está en contacto cercano con la triazina del anillo aromático, cuya distancia entre estas dos especies es de 3.25 \AA y con un ángulo de acercamiento del átomo de nitrógeno de la molécula de acetonitrilo hacia el centro del anillo de triazina es 75.21 grados, como se muestra en la figura 2.3. Estos parámetros favorecen la presencia de una interacción $n \rightarrow \pi^*$ aromática entre el átomo de nitrógeno del acetonitrilo y la triazina del anillo heteroatómico [59].

Reedijk y colaboradores también han diseñado dos productos basados en triazinas que se autoensamblan para formar estructuras estabilizadas por interacciones $\text{C}-\text{H} \cdots \pi$ y $n \rightarrow \pi^*$ aromática [60]; estas interacciones son mostradas en la figura 2.4, cada unidad molecular interactúa con cuatro moléculas vecinas a través de dos interacciones $\text{Cl} \cdots \pi$ y dos interacciones $\text{C}-\text{H} \cdots \pi$.

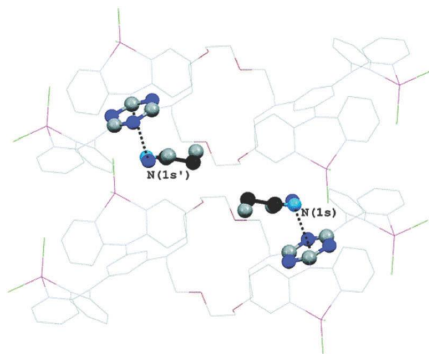


Figura 2.3: *Interacción $n \rightarrow \pi^*$ entre el nitrógeno del acetonitrilo y el anillo aromático de triazina, en el complejo $[Zn_4(oxodentriz)Cl_8](CH_3CN)_2(H_2O)$. Figura tomada de [2].*

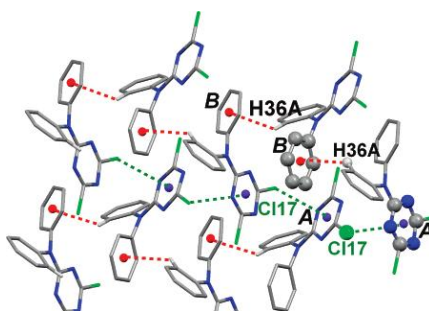


Figura 2.4: *Empaquetamiento de cristal de un compuesto a base de triazina estabilizado por las interacciones $C-H \cdots \pi$ y $n \rightarrow \pi^*$. Figura tomada de [2].*

Por otra parte, Liu y colaboradores [3] mediante el estudio de la enantioselectividad en la resolución de cinética dinámica de azlactonas catalizadas por benzotetramisol, mostraron que la fuerza que estabiliza el estado de transición del enantiomero de reacción rápida no es un enlace de hidrógeno, sino otro tipo de interacciones no covalentes que se dan entre el benzamida carbonilo y el anión acetato unido al nucleófilo.

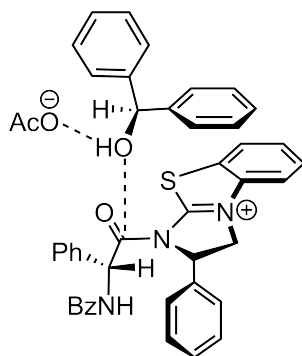


Figura 2.5: *Estado de transición de la reacción de 4-dimetil azlactona y difenilcarbinol. Modificada de [3].*

Capítulo **3**

Marco teórico

Desde el comienzo de la especie humana, el hombre se ha maravillado y tratado de entender el universo; para poder explicar el porqué o cómo suceden los acontecimientos de su vida, ha creado herramientas que le permitan explicar el mundo que lo rodea. De esta manera han surgido así las ciencias y las abstracciones matemáticas que permiten el estudio de la naturaleza. Una de estas ciencias es la *Mecánica Cuántica*. En mecánica cuántica un sistema está caracterizado por la función propuesta por Erwin Schrödinger. Dicha ecuación incorpora el comportamiento de las partículas en términos de su masa (m) y de un comportamiento ondulatorio a través de la función de onda, la cual depende de la posición de las partículas en el espacio (\vec{r}) y en el tiempo:

$$-\frac{\hbar^2}{2m}\nabla^2\Psi(\vec{r}, t) + V(\vec{r})\Psi(\vec{r}, t) = i\hbar\frac{\partial}{\partial t}\Psi(\vec{r}, t), \quad (3.1)$$

ésta es la conocida ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo, donde $\hbar = \frac{h}{2\pi}$, ∇^2 es el operador Laplaciano, m es la masa de la partícula, $V(\vec{r})$ es el potencial asociado al campo de fuerza que actúa sobre la partícula y $\Psi(\vec{r}, t)$ es la función de onda. Esta ecuación contiene derivadas parciales lineales y es de segundo orden, además de que contiene el número imaginario i , por lo que intentar resolverla dará como resultado soluciones que son necesariamente funciones complejas. Para hallar soluciones de la ecuación se suele utilizar primeramente el método de separación de variables, que funciona siempre que la energía potencial no dependa del tiempo. Es decir,

$$\Psi(\vec{r}, t) = \psi(\vec{r})\phi(t), \quad (3.2)$$

con el cual se obtienen dos ecuaciones:

$$-\frac{\hbar^2}{2m} \frac{d\Psi(\vec{r})}{d\vec{r}^2} + V(\vec{r})\Psi(\vec{r}) = E\Psi(\vec{r}), \quad (3.3)$$

$$\frac{\partial}{\partial t}\Psi = e^{-iEt/\hbar}, \quad (3.4)$$

donde E, es la energía total del sistema, a la ecuación 3.3 se le denomina *ecuación de Schrödinger independiente del tiempo*. Esta ecuación determina la dependencia espacial de las funciones de onda $\Psi(\vec{r})$, además de que no contiene factores imaginarios y por lo tanto sus soluciones no son necesariamente complejas. Sus soluciones $\Psi(\vec{r})$, que dependen del valor de la constante de separación, se denominan autofunciones (o funciones propias) de la energía y los correspondientes valores de E se denominan autovalores (o valores propios) de la energía.

La ecuación 3.3 describe la distribución en el espacio de una partícula microscópica como moléculas, electrones etc. Si el sistema que estudiamos es un conjunto de muchas partículas, la función de onda de la ecuación 3.3 ahora dependerá de las coordenadas de todas las partículas que forman el sistema. Entonces, la ecuación de onda describe el movimiento de todas las partículas y la función de onda provee toda la información que podemos conocer sobre el sistema. Para el caso particular de una molécula el operador hamiltoniano tendrá dos contribuciones y tomará la siguiente forma:

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V}, \quad (3.5)$$

donde T es el operador de energía cinética y V el operador de energía potencial, las cuales se pueden escribir como:

$$\hat{T} = \hat{T}_n + \hat{T}_e, \quad (3.6)$$

T_n y T_e son los operadores de energía cinética de los núcleos y de los electrones respectivamente, y

$$\hat{T}_n = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_{\alpha=1}^A \frac{1}{M_\alpha} \nabla_\alpha^2, \quad (3.7)$$

$$\hat{T}_e = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2, \quad (3.8)$$

siendo A el número de átomos y M_α la masa de los núcleos y N el número de electrones

con masa m_e . En el caso del operador de energía potencial electrostática se tendrán tres contribuciones: núcleo-núcleo, núcleo-electrón y electrón electrón,

$$\hat{V} = \hat{V}_{nn} + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee}, \quad (3.9)$$

donde cada uno de estos términos se escribe como:

$$\hat{V}_{ee} = -\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{i=1} \sum_{j>i} \frac{e_i e_j}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|}, \quad (3.10)$$

$$\hat{V}_{ne} = -\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{\alpha=1}^A \sum_{i=1}^N \frac{-Z_\alpha e^2}{|\vec{R}_\alpha - \vec{r}_i|}, \quad (3.11)$$

$$\hat{V}_{nn} = -\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{\alpha=1}^A \sum_{\beta>\alpha}^A \frac{Z_\alpha Z_\beta e^2}{|\vec{R}_\alpha - \vec{R}_\beta|}, \quad (3.12)$$

donde $|\vec{r}_i - \vec{r}_j|$ es la distancia entre los electrones, $|\vec{R}_\alpha - \vec{r}_i|$ es la distancia entre núcleo electrón, $|\vec{R}_\alpha - \vec{R}_\beta|$ es la distancia entre nucleos, ϵ_0 representa la permitividad en el vacío, e_i y e_j son la carga de las partículas i y j respectivamente. Para un electrón, la carga es $-e$, mientras que para un núcleo, la carga es Ze , donde Z es el número atómico para el átomo α . Por lo que el hamiltoniano quedará representado como:

$$\begin{aligned} \hat{H} = & -\frac{\hbar^2}{2} \sum_{\alpha=1}^A \frac{1}{M_\alpha} \nabla_\alpha^2 - \frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 + \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \sum_i^N \sum_{j<i}^N \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} \\ & + \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \sum_{\alpha=1}^A \sum_{i=1}^N \frac{Z_\alpha}{|\vec{R}_\alpha - \vec{r}_i|} + \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \sum_{\alpha=1}^A \sum_{\beta>\alpha}^A \frac{Z_\alpha Z_\beta}{|\vec{R}_\alpha - \vec{R}_\beta|}. \end{aligned}$$

Generalmente las ecuaciones fundamentales en Mecánica Cuántica son expresadas en unidades atómicas para simplificar su forma, por lo que, $e = 1$, $\hbar = 1$, $m_e = 1$ y $\frac{1}{4\pi\epsilon_0} = 1$, si además de las unidades atómicas se considera que

$$v(\vec{r}_i) = \sum_{\alpha=1}^A \frac{Z_\alpha}{|\vec{R}_\alpha - \vec{r}_i|} \quad (3.13)$$

y

$$\frac{1}{\vec{r}_{ij}} = \frac{1}{|\vec{r}_j - \vec{r}_i|}, \quad (3.14)$$

el hamiltoniano molecular queda de la siguiente forma:

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{\alpha=1}^A \frac{1}{M_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{i=1}^N v(\vec{r}_i) + \sum_{\alpha=1}^A \sum_{\beta>\alpha}^A \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta}}{|\vec{R}_{\alpha} - \vec{R}_{\beta}|}. \quad (3.15)$$

La función de onda tiene una dependencia explícita en las coordenadas de los núcleos y de los electrones, sin embargo, se puede usar la aproximación de Born-Oppenheimer, la cual permite plantear la resolución de un sistema molecular de la siguiente manera: Al ser la masa del núcleo mucho mayor que la de los electrones, su velocidad es relativamente pequeña. De esta forma, el núcleo experimenta a los electrones como si estos fueran una nube de carga, mientras que los electrones sienten a los núcleos como si estos estuvieran estáticos. Así, los electrones se adaptan a cualquier posición de los núcleos. Asignar a los núcleos posiciones fijas, permite que el movimiento de los electrones en el entorno nuclear fijo se determine a partir de la ecuación de Schrödinger. La función de onda y el hamiltoniano pueden separarse, quedando una ecuación que depende de los electrones, y de forma paramétrica depende de la posición de los núcleos:

$$\hat{H}_{elec} \Psi_{elec} = E_{elec} \Psi_{elec}, \quad (3.16)$$

$$\hat{H}_{elec} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^N v_{\vec{r}_i} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}}, \quad (3.17)$$

donde la energía total del sistema se obtendrá a partir de

$$E_{total} = E_{elec} + \sum_{\alpha}^A \sum_{\beta>\alpha}^A \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta}}{|\vec{R}_{\alpha} - \vec{R}_{\beta}|}. \quad (3.18)$$

Por practicidad, de aquí en adelante, la energía electrónica será referida simplemente como E , el hamiltoniano como \hat{H} y la función de onda electrónica como Ψ . Como se mencionó anteriormente, la función de onda electrónica depende paramétricamente de las coordenadas de los núcleos y explícitamente de la posición de los electrones:

$$\Psi = \Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N; \vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_A), \quad (3.19)$$

sin embargo, en este punto, es necesario introducir un concepto muy importante, el cual no se ha mencionado. De acuerdo al experimento de Stern y Gerlach el electrón tiene asociado

un espín el cual describe el comportamiento magnético de la materia. Esta cantidad no aparece de manera natural en la mecánica cuántica no relativista, por lo que la coordenada del electrón i se escribe como:

$$\vec{x}_i = (\vec{r}_i, \omega_i). \quad (3.20)$$

La ecuación anterior implicaría que el electrón, además de las coordenadas espaciales (\vec{r}_i), también dependerá de la coordenada de espín ω , resultando una función de onda que depende de $4N$ coordenadas.

$$\Psi = \Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N). \quad (3.21)$$

La solución de la ecuación de onda para átomos o moléculas con más de un electrón no tiene una solución analítica por lo que se han desarrollado diferentes métodos para obtener una solución aproximada.

3.1. Método de Hartree-Fock

En 1927 Hartree introdujo un procedimiento, al que llamó método del campo auto-consistente, para calcular de forma aproximada las funciones de onda y las energías de átomos e iones. En él proponía que cada electrón tuviera su función de onda, a pesar de que formara parte de un átomo [61].

En 1930 Fock [62] señaló que la función de onda de Hartree no era válida pues no satisfacía el principio de exclusión de Pauli [63], y se dio a la tarea de solucionar ese inconveniente, así, demostró que un producto de Hartree podría volverse antisimétrico de manera adecuada agregando y restando todas las permutaciones posibles de éste, formando así la función de Hartree-Fock (HF), en ella se incluye el principio de exclusión como restricción adicional. Para incluir esta restricción se añade una abstracción, denominada la función de onda de espín-orbital $\chi(\vec{x}_i)$. La función de onda está definida en el espacio de una partícula (\vec{x}_i) que depende tanto de las coordenadas de posición como del espín. Ahora, la función de onda del sistema de muchos cuerpos se convierte en una suma de productos entre funciones de onda de un sólo electrón. Más adelante Slater demostró que la función de onda resultante es el determinante de una matriz, mismo que se denominó

determinante de Slater. Así la función tendrá la siguiente forma:

$$\Psi_{HF} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_1(\vec{x}_1) & \chi_2(\vec{x}_1) & \cdots & \chi_N(\vec{x}_1) \\ \chi_1(\vec{x}_2) & \chi_2(\vec{x}_2) & \cdots & \chi_N(\vec{x}_2) \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \chi_1(\vec{x}_N) & \chi_2(\vec{x}_N) & \cdots & \chi_N(\vec{x}_N) \end{vmatrix}. \quad (3.22)$$

Ya que se tiene una forma explícita de la función de onda entonces es posible obtener una estimación de la energía del sistema al evaluar el valor esperado del hamiltoniano electrónico

$$E_{HF} = \langle \Psi_{HF} | \hat{H} | \Psi_{HF} \rangle. \quad (3.23)$$

La energía para un sistema de N electrones está determinada mediante la energía de los orbitales y de las integrales coulombica J_{ij} y de intercambio K_{ij} .

$$E_N = \sum_i^N \epsilon_i - \frac{1}{2} \sum_{ij}^N (J_{ij} - K_{ij}), \quad (3.24)$$

donde

$$J_{12} = \langle \varphi_1(1)\varphi_2(2) | \hat{g}_{12} | \varphi_1(1)\varphi_1(1) \rangle, \quad (3.25)$$

$$K_{12} = \langle \varphi_1(1)\varphi_2(2) | \hat{g}_{12} | \varphi_2(1)\varphi_1(2) \rangle, \quad (3.26)$$

donde \hat{g}_{12} es el operador de repulsión entre dos electrones y tiene la forma:

$$\hat{g}_{ij} = \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|}. \quad (3.27)$$

El método de Hartree-Fock (SCF) es insuficiente par describir correctamente muchos sistemas. La limitación principal es su origen físico, al moverse los electrones en un campo medio que no permite la correlación de sus movimientos. Para corregir esta limitación es necesario incluir la energía de correlación electrónica. Los métodos que van más allá para describir este fenómeno apropiadamente se conocen como métodos de correlación electrónica o métodos post Hartree-Fock. La energía de correlación se define como la diferencia entre la energía exacta y la energía Hartree-Fock:

$$E_{corr} = E_{exacta} - E_{HF}. \quad (3.28)$$

Existen diferentes métodos para evaluar esta contribución energética, debido a que el presente trabajo se realizó utilizando la Teoría de perturbación de Møller-Plesset a segundo orden (MP2), a continuación se describirán las ecuaciones más importantes.

3.1.1. Teoría de perturbación de Møller-Plesset (MPn)

Los físicos y químicos han desarrollado varios métodos dentro de la teoría de perturbaciones para tratar de explicar sistemas de muchas partículas, estos métodos constituyen la *teoría de perturbaciones de muchos cuerpos (MBPT)*. En 1934, Møller y Plesset propusieron un tratamiento de perturbaciones de átomos y moléculas en el que la función de onda sin perturbar es la función de Hartree-Fock; esta forma de MBPT se llama **Teoría de perturbaciones de Møller-Plesset (MP)** [64].

La Teoría de Perturbaciones proporciona una manera diferente de obtener la función de onda electrónica, se basa en la teoría de perturbaciones de Rayleigh-Schrödinger:

$$\hat{H} = \hat{H}^0 + H', \quad (3.29)$$

donde \hat{H}^0 es el hamiltoniano monoeléctrico y H' es un término de repulsión interelectrónica. Las autofunciones del hamiltoniano, H^0 , forman un conjunto ortonormal y completo:

$$\hat{H}\psi_n^0 = E_n^0\psi_n^0. \quad (3.30)$$

Partiendo del estado fundamental y sus correspondientes energías, en el cual se considera el hamiltoniano no perturbado, se introduce un parámetro λ que será un factor de peso entre 0 y 1, cuando λ es cero, tenemos el sistema no perturbado. A medida que λ aumenta, la perturbación se hace más grande y si $\lambda = 1$ la perturbación está completamente activada.

$$\hat{H} = \hat{H}^0 + \lambda H', \quad (3.31)$$

Sea ψ_n^0 la función de onda de algún nivel particular no perturbado no degenerado con energía E_i^0 . Sea ψ_n la función de onda perturbada en la que se convierte ψ_n^0 cuando se aplica la perturbación. Partiendo de las ecuaciones 3.30 y 3.31, la ecuación de Schrödinger

para el estado perturbado es:

$$\hat{H}\psi_n = (\hat{H}^0 + \lambda H')\psi_n = E_n\psi_n. \quad (3.32)$$

Como el Hamiltoniano en 3.32 depende del parámetro λ , tanto la función propia ψ_n como el valor propio E_n dependen de λ

$$\psi_n = \psi_n(\lambda, q) \quad y \quad E_n = E_n(\lambda), \quad (3.33)$$

donde q es el conjunto de todas las coordenadas del sistema.

Desarrollando las funciones propias y los valores propios en una serie de Taylor:

$$E_n = E_n^0 + \lambda E_n^1 + \lambda^2 E_n^2 + \lambda^3 E_n^3 + \lambda^4 E_n^4 + \dots, \quad (3.34)$$

$$\Psi_n = \psi_n^0 + \lambda \psi_n^1 + \lambda^2 \psi_n^2 + \lambda^3 \psi_n^3 + \lambda^4 \psi_n^4 + \dots, \quad (3.35)$$

donde $n = 1, 2, 3 \dots$, además ψ_n y E_n serán las correcciones de orden n a la función de onda y la energía. Aplicando la condición

$$\langle \psi_n^0 | \psi_n \rangle = 1. \quad (3.36)$$

conocida como normalización intermedia multiplicando 3.35 por la izquierda e integrando por la función de onda del estado no perturbado se obtiene:

$$1 = \langle \psi_n^0 | \psi_n^0 \rangle + \lambda \langle \psi_n^0 | \psi_n^1 \rangle + \lambda^2 \langle \psi_n^0 | \psi_n^2 \rangle. \quad (3.37)$$

Para todos los valores de λ entre 0 y 1, los coeficientes de potencias similares a λ en la ecuación deben ser iguales. Igualando los coeficientes de λ^0 , se tiene $\langle \psi_n^0 | \psi_n^0 \rangle = 1$ que se satisface, ya que ψ_n^0 es normalizada.

Si se igualan los coeficientes de $\lambda^1, \lambda^2 \dots \lambda^n$ se tiene:

$$\langle \psi_n^0 | \psi_n^1 \rangle = 0, \quad \langle \psi_n^0 | \psi_n^2 \rangle, \quad etc. \quad (3.38)$$

Se dice entonces que la función de onda es ortonormal cuando se utiliza la normalización intermedia.

Ahora substituyendo 3.35 y 3.34 en la ecuación de Schrödinger $\hat{H}\psi_n = (\hat{H}^0 + \lambda\hat{H}') = E_n\psi_n$, tenemos:

$$(\hat{H}^0 + \lambda\hat{H}')(\psi_n^0 + \lambda\psi_n^1 + \lambda^2\psi_n^2 + \dots) = (E_n^0 + \lambda E_n^1 + \lambda^2 E_n^2 + \dots)(\psi_n^0 + \lambda\psi_n^1 + \lambda^2\psi_n^2 + \dots), \quad (3.39)$$

Factorizando λ :

$$\hat{H}^0\psi_n^0 + \lambda(\hat{H}'\psi_n^0 + \hat{H}^0\psi_n^1) + \lambda^2(\hat{H}^0\psi_n^2 + \hat{H}'\psi_n^1) + \dots = \quad (3.40)$$

$$E_n^0\psi_n^0 + \lambda(E_n^1\psi_n^0 + E_n^0\psi_n^1) + \lambda^2(E_n^2\psi_n^0 + E_n^1\psi_n^1 + E_n^0\psi_n^2) + \dots, \quad (3.41)$$

Para que las dos series en cada lado de 3.41 sean iguales entre sí para todos los valores de λ , los coeficientes de potencias similares de λ en las dos series deben ser iguales. Al igualar los coeficientes de λ^0 , se obtiene la ecuación de Schrödinger no perturbada $\hat{H}^0\psi^0 = E_n\psi_n^0$. Al igualar los coeficientes de los términos λ^1 , se tiene:

$$\hat{H}^0\psi_n^0 + \hat{H}^0\psi_n^1 = E_n^1\psi_n^0 + E_n^0\psi_n^1,$$

$$\hat{H}^0\psi_n^1 - E_n^0\psi_n^1 = E_n^1\psi_n^0 + \hat{H}'\psi_n^0, \quad (3.42)$$

La corrección a la energía de orden n se obtiene a partir de la expresión:

$$E_i^n = \langle \psi_m^{n-1} | \hat{H}' | \psi_n^{n-1} \rangle, \quad (3.43)$$

Cuando $n = 1$, se obtiene la corrección a la energía a primer orden de manera tal que $E_{HF} = E_n^0 + E_n^1$, mientras que para el $n = 2$ (es decir la corrección de la energía electrónica en el método MP2), la corrección de la energía a segundo orden queda como:

$$E_i^2 = \sum_{m(m \neq n)} \frac{|\langle \psi_m^0 | \hat{H}' | \psi_n^0 \rangle|^2}{E_n^0 - E_m^0}, \quad (3.44)$$

Según el orden de las correcciones que se consideren a la energía y a la función de onda, resultan los métodos MP3, MP4, ..., aunque en principio podrían aumentar la exactitud de los cálculos, el incremento del número de correcciones hace que las soluciones fluctúen en torno a la solución real [65, 66]. A pesar de tener como punto de partida al método Hartree-Fock, la teoría de perturbaciones Mollet-Plesset no es variacional.

3.2. Teoría de funcionales de la densidad

Los métodos tradicionales, como *Hartree – Fock* y los derivados de su formalismo, se basan en una función de onda multielectrónica, si bien esta resolución de la ecuación de Schrödinger permite describir de forma exacta el comportamiento de los sistemas muy pequeños, su capacidad de predicción se ve limitada por el hecho de que sus ecuaciones son demasiado complejas de resolver numéricamente y menos aún analíticamente.

Una alternativa a los métodos de función de onda es la *teoría de funcionales de la densidad* (DFT), donde el funcional de la energía electrónica es minimizado con respecto a la densidad electrónica, e intenta obtener el término carente en los métodos HF (la correlación electrónica) [67,68]. Algunos métodos DFT poseen parámetros ajustables para reproducir mejor a los resultados experimentales, por lo que podrían ser clasificados como métodos semi-empíricos. Los métodos DFT se han mostrado muy útiles, debido a que incluyen gran parte del término de correlación electrónica, ausente en los métodos HF, y con un costo computacional inferior a los métodos post-HF .

Las primeras nociones de teoría del funcional de la densidad fueron desarrolladas por Thomas y Fermi en los años veinte del siglo pasado. Calculando la energía de un átomo, representaron su energía cinética como función de su densidad electrónica, y combinaron esto con las expresiones clásicas de las interacciones núcleo-electrón y electrón-electrón (que también se pueden representar en términos de densidad electrónica). El modelo fue mejorado por Dirac, quien añadió un funcional de energía de intercambio en 1928. Sin embargo, la teoría de Thomas-Fermi-Dirac era imprecisa para la mayoría de las aplicaciones, por la mala representación de la energía cinética como funcional de la densidad. La base teórica para la DFT fue dada en 1964 por Hohenberg y Kohn [69], quienes mostraron que la energía es un funcional de la densidad y que además la densidad del sistema minimiza este funcional. Sin embargo, el desarrollo más importante fue dado el año siguiente, cuando Kohn y Sham demostraron que a partir de DFT es posible escribir una ecuación para orbitales de una partícula; de los cuales se obtiene la densidad.

El método de la DFT fue sometido a un tratamiento riguroso por Hohenberg y Kohn, quienes demostraron que, para el estado fundamental, existe una relación uno a uno entre la densidad electrónica y el potencial externo, $v(\vec{r})$. Esto quiere decir que la densidad electrónica en el estado fundamental contiene la información de un sistema electrónico. En

particular, Hohenberg y Kohn mostraron que la energía es un funcional de la densidad a través de la relación

$$E[\rho] = F[\rho] + \int d\vec{r}v(\vec{r}), \quad (3.45)$$

donde $F[\rho]$ representa al funcional universal que contiene a la energía cinética, $T[\rho]$, y la interacción electrón-electrón $V_{ee}[\rho]$.

Con un segundo teorema, los mismos autores demostraron que la densidad electrónica del estado basal es aquella que minimiza a el funcional de energía $E[\rho]$. Desde el punto de vista numérico, la función de onda es un objeto muy complejo de manipular, pues para n partículas es una función de n variables, mientras que la densidad es más fácil de manejar pues es siempre una función de 3 variables, independientemente del número de partículas. El problema, es que no se conoce la forma exacta del funcional $F[\rho]$ Kohn y Sham presentaron una forma de aproximar al funcional universal. Para lograr este propósito, recurrieron a un sistema ficticio el cual está constituido por un sistema de electrones no interactuantes. Esto significa que tal sistema puede estar representado por un determinante de Slater cuyos elementos son funciones que representan a cada uno de los electrones del sistema (orbitales). Con este punto de partida la energía cinética corresponde a una suma de energías cinéticas individuales:

$$T_s[\rho] = \sum_{i=1}^n \int d\vec{r} \phi_i^*(\vec{r}) \left(-\frac{1}{2}\nabla^2\right) \phi_i(\vec{r}), \quad (3.46)$$

y la densidad electrónica a la suma de densidades orbitales.

$$\rho(\vec{r}) = \sum_{i=1}^n \rho_i(\vec{r}) = \sum_{i=1}^n \phi_i^*(\vec{r}) \phi_i(\vec{r}), \quad (3.47)$$

Un elemento adicional en el modelo de Kohn y Sham es la aproximación a la interacción electrón-electrón ya que propone como parte principal de ésta a la interacción coulombica

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \int \int d\vec{r} d\vec{r}' \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|}, \quad (3.48)$$

por lo que el funcional universal es escrito como:

$$F[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho], \quad (3.49)$$

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

$$E_{xc}[\rho] = T[\rho] - T_s[\rho] + V_{ee}[\rho] - J[\rho]. \quad (3.50)$$

No existe una forma conocida para el funcional de intercambio y correlación y se han hecho diferentes propuestas. Tal vez dos de las propuestas más usadas son los funcionales PBE [70] y B3LYP [71, 72].

Para el funcional PBE se tiene la siguiente ecuación para la energía de intercambio:

$$E_x^{\text{PBE}} = - \sum_{\sigma} (F_{X\sigma}^{\text{PBE}}[\rho_{\sigma}, \nabla\rho_{\sigma}] f(w_{\sigma}) + \epsilon_{X\sigma}^{\text{LDSA}} h_X(\chi_{\sigma}, Z_{\sigma})) d\vec{r}, \quad (3.51)$$

donde

$$F_x^{\text{PBE}}(S) = 1 + \kappa - \frac{\kappa}{(1 + \frac{\mu}{\kappa} S^2)}, \quad (3.52)$$

donde $\kappa=0.804$, $S = |\nabla\rho|/2k_f\rho$, $\mu=0.21951$.

Para el funcional B3LYP se tiene:

$$E_{xc}^{\text{B3LYP}} = E_x^{\text{LDA}} + a_0(E_x^{\text{HF}} - E_x^{\text{LDA}}) + a_x(E_x^{\text{GGA}} - E_x^{\text{LDA}}) + E_c^{\text{LDA}} + a_c(E_c^{\text{GGA}} - E_c^{\text{LDA}}), \quad (3.53)$$

donde $a_0 = 0.20$, $a_x = 0.72$, y $a_c = 0.81$. E_x^{GGA} y E_c^{GGA} son aproximaciones del gradiente generalizado, y E_c^{LDA} es la aproximación local de la densidad.

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

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{eff}(\vec{r}) \right) \phi_i(\vec{r}) = \varepsilon_i \phi_i(\vec{r}), \quad (3.54)$$

mediante los cuales se calcula la energía del estado basal. El potencial de Kohn—Sham $v_{eff}(\vec{r})$ incluye las interacciones coulombianas (electrón-electrón y núcleo-electrón) y de intercambio y correlación. Aunque las ecuaciones de Kohn-Sham se resuelven iterativamente y son muy similares al método de Hartree-Fock, el significado físico de ambos métodos es diferente ya que tienen asociados potenciales efectivos diferentes.

3.3. Base localizada

Si cada orbital molecular ϕ_i es expresado como una combinación lineal de orbitales atómicos χ_i se tiene:

$$\phi_j = \sum_{i=1}^m c_{ij} \chi_i. \quad (3.55)$$

donde los coeficientes c_{ij} son conocidos como los coeficientes de expansión de orbitales moleculares. Este método es conocido como Combinación Lineal de Orbitales Atómicos (LCAO). A su vez cada orbital atómico puede escribirse como una combinación lineal de otras funciones conocidas como funciones base. Si el número de estas funciones fuese infinito, se hallaría la solución correcta del problema dentro del método seleccionado, sin embargo, como sólo se utiliza un número finito de funciones base, la solución que se encuentra es sólo aproximada, por lo que es muy importante elegir las funciones base óptimas.

La selección de las funciones base supone que:

- (i) Los orbitales deben ser físicamente adecuados.
- (ii) Las integrales del método HF deben ser poco costosas de resolver.

Aunque se han utilizado varios tipos de funciones base (como los orbitales hidrogenoides), actualmente se utilizan fundamentalmente dos tipos: los orbitales tipo Slater (STO) y los de tipo Gauss o Gaussianas (GTO).

Las funciones STO tienen la forma general:

$$\phi^{(Slater)} = cr^{n-1} e^{-\xi r} Y_m^l(\theta, \varphi), \quad (3.56)$$

donde n , m y l son números enteros y Y_{lm} son los armónicos esféricos.

Mientras que las funciones GTO tienen la forma general:

$$g(\alpha, \vec{r}) = cx^n y^m z^l e^{-\alpha r^2}, \quad (3.57)$$

donde n , m y l son números enteros que indican el momento angular.

Las funciones base tipo Slater son mucho mejores que las gaussianas ya que con un menor número de funciones base nos permite acercarnos a la solución exacta, no obstante,

su uso tiene grandes problemas debido a que el cálculo de integrales en el caso de moléculas poliatómicas es de gran complejidad.

Las funciones tipo gaussianas fueron introducidas por Boys y colaboradores [73], éstas, presentan un conjunto de propiedades que las hace muy apropiadas para los cálculos moleculares. El producto de dos funciones gaussianas centradas en dos diferentes puntos (A,B) es igual a una gaussiana simple centrada en un tercer punto (C) entre A y B. Así pues, el cálculo de los orbitales moleculares que involucra a 3 y 4 centros, siempre se pueden reducir al cálculo de orbitales moleculares de sólo dos centros; siendo así mucho más precisa para los cálculos. Esta propiedad de las GTOs las han convertido en las funciones base predilectas. Cabe mencionar que las funciones GTOs presentan una serie de dificultades, ya que no describen bien las regiones próximas al núcleo ($\vec{r} \rightarrow 0$) ni para grandes distancias ($\vec{r} \rightarrow \infty$), además de que el número de funciones base a utilizar es mucho mayor que si se utilizan las funciones tipo Slater.

Existen dos tipos de funciones GTO dependiendo del sistema de coordenadas que se utilice; GTO esféricas (r, θ, ϕ) y GTO cartesianas (x, y, z). Las GTO esféricas son adecuadas para cálculos atómicos que poseen simetría esférica, mientras que las GTO cartesianas se utilizan en cálculos moleculares.

Para realizar un cálculo molecular es necesario primero evaluar todas las integrales, y después construir y diagonalizar la matriz de Fock. Una estimación burda indica que el número de integrales a calcular y la dimensión de la matriz de Fock crecen como (m^4), donde m representa el número de funciones base. La manera más lógica de resolver el problema anterior es conjuntar las dos funciones y tomar lo mejor de cada una: Hacer una combinación lineal de funciones GTO que reproduzcan el comportamiento de las funciones STO cerca del núcleo de la mejor manera posible. De esta manera, la evaluación de integrales gaussianas consume mucho menos tiempo de cálculo que la evaluación de integrales de Slater.

Una manera de clasificar las funciones base, de acuerdo con Pople [74], es:

- Conjunto de base mínima. Son aquellas que contienen el mínimo número de funciones base requeridas para cada átomo. Utilizan orbitales de tipo atómico de tamaño fijo. Las bases *STO – NG* son bases mínimas en las que se intenta simular la correspondiente base STO empleando para ello N funciones GTO por cada STO. De estas bases la más popular es la *STO-3G*, la cual usa tres gaussianas primitivas por función.

- Conjunto de base de valencia dividida. La primera forma, en que una base puede hacerse mayor, es incrementando el número de funciones por cada átomo; en estas bases se mantiene una base mínima para los electrones internos (“electrones de core”); y se duplican o triplican las funciones para los electrones de valencia, dando origen a las bases doble ζ (3-21G y 6-31G) y triple ζ (6-311G).
- Conjunto de base polarizados. Los conjuntos de base dividida permiten cambiar el tamaño de los orbitales, pero no cambia su forma; sin embargo, esta restricción se puede eliminar si se adicionan orbitales con momento angular más allá del que es requerido para la descripción del estado basal de cada átomo. Un ejemplo, los conjuntos de base polarizados agregan funciones d a los átomos de carbono y funciones f a los metales de transición, y algunos de ellos agregan funciones p a los átomos de hidrógeno. El conjunto base 6-31G* indica al conjunto de base 6-31G con funciones d agregadas a los átomos pesados y el conjunto de base 6-31G** agrega funciones d a los átomos pesados y funciones p a los átomos de hidrógeno.
- Bases difusas. Son funciones tipo s o p que permiten a los orbitales ocupar una gran región en el espacio. Los conjuntos de base con funciones difusas son importantes para sistemas cuyos electrones están relativamente lejos del núcleo: moléculas con pares libres, aniones, dímeros con enlace de hidrógeno, sistemas en estados excitados, entre otros. El conjunto de base 6-31+G(d) agrega funciones difusas a los átomos pesados, mientras que la 6-31++G(d), agrega funciones difusas a los átomos de hidrógeno.

Dunning y colaboradores [75–77] desarrollaron otro tipo de funciones base para cálculos que incluyen correlación electrónica, como las bases cc-pVDZ y cc-pVTZ, que en conjunto se conocen como cc-pVXZ, en donde el nombre significa “funciones X zeta de valencia polarizada consistente con la correlación”.

Existen diferentes tipos de conjuntos de bases consistentes con la correlación (cc), que tienen un diferente número y tipo de funciones contraídas (tabla 3.1), el primer conjunto corresponde a los átomos del segundo periodo, el otro conjunto corresponde al conjunto de bases para el átomo de hidrógeno. Si se necesita añadir a cada conjunto de funciones base, funciones difusas, es decir funciones con un pequeño exponente para cada momento angular, estas se diferencian por el prefijo *aug*, para denotar que se añaden funciones extras a las bases cc, para los átomos distintos a los hidrógenos.

Base	Funciones contraídas
$cc - pVDZ$	3s,2p,1d/2s,1p
$cc - pVTZ$	4s,3p,2d,1f/3s,2p,1d
$cc - pVQZ$	5s,4p,3d,2f,1g/4s,3p,2d,1f
$cc - pV5Z$	6s,5p,4d,3f,2g,1h/5s,4p,3d,2f,1g

Tabla 3.1: *Conjunto de bases consistentes con la correlación.*

3.4. Análisis de la función de onda

En los últimos años se ha trabajado en el desarrollo de nuevos algoritmos que permitan identificar y analizar las interacciones no covalentes, basándose en la densidad electrónica y en la densidad de energía cinética. A continuación se describirán algunas de los métodos, tales como Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas, índice de Interacciones No Covalentes y Teoría de orbitales naturales de enlace, que permiten revelar enlaces e interacciones débiles del sistema.

3.4.1. Teoría cuántica de átomos en moléculas

En la teoría de Richard Bader, mejor conocida como teoría cuántica de átomos en moléculas (QTAIM) [78], la estructura molecular se define en términos de la densidad electrónica y se usan los teoremas de la mecánica cuántica para tratar de explicar el enlace químico. Esta teoría trata de explicar el enlace químico a través de un estudio topológico y riguroso de la densidad electrónica. Cabe señalar que, la teoría no depende de ningún método de cálculo teórico ni experimental y que únicamente se requiere de la densidad electrónica del sistema, la cual puede obtenerse a través de diferentes cálculos cuánticos e incluso se puede usar el resultado de un estudio de rayos X.

Bader señala que la materia está representada por la distribución espacial de la densidad asociada a los sistemas que dan forma a ésta, es decir, los átomos en las moléculas. Desde su punto de vista, la densidad electrónica contiene toda la información física de la materia y su análisis topológico incluye diferentes conceptos como átomos, enlace, estructura y estabilidad estructural. En esta teoría la estructura molecular es caracterizada por la topología de la distribución electrónica, en donde la morfología dominante define un átomo en una molécula. Dicha morfología está definida por la cantidad y tipo de características topológicas de la distribución electrónica, las cuales están asociadas con puntos críticos.

Matemáticamente un punto crítico (cp) se define como un punto en el espacio asociado con una función matemática donde las primeras derivadas de dicha función se anulan $\vec{\nabla} f = \vec{0}$. Si la función es la densidad electrónica, la cual depende de tres variables espaciales, el vector gradiente ($\vec{\nabla} \rho$) de la densidad se define como:

$$\vec{\nabla} \rho(\vec{r}_{cp}) = \mathbf{i} \frac{\partial \rho}{\partial x} + \mathbf{j} \frac{\partial \rho}{\partial y} + \mathbf{k} \frac{\partial \rho}{\partial z} = \vec{0}, \quad (3.58)$$

donde $\vec{r} = \{x, y, z\}$ y es el vector de posición del punto crítico.

Para esta función existen tipos de cuatro puntos críticos que pueden ser clasificados topológicamente de acuerdo a su rango (ω) y signatura (σ) (tabla 3.2). El rango es el número de curvaturas diferentes de cero, esto es las dimensiones del espacio y la signatura la suma algebraica de estas curvaturas. Estas curvaturas corresponden a los valores propios de la matriz hessiana en el punto crítico ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$). Estos cuatro puntos son:

Nombre	Abreviatura	λ_1	λ_2	λ_3	(ω, σ)
Punto crítico de caja	CCP	+	+	+	(3,+3)
Punto crítico de anillo	RCP	-	+	+	(3,+1)
Punto crítico de enlace	BCP	-	-	+	(3,-1)
Punto crítico nuclear	NCP	-	-	-	(3,-3)

Tabla 3.2: *Clasificación de puntos críticos.*

- (3,-3): Representa un máximo de la densidad electrónica en el espacio, el cual se alcanza siempre en las posiciones nucleares. Se denomina puntos crítico nuclear o NCP (nuclear critical point).
- (3,-1): Es un máximo en dos direcciones del espacio y mínimo en una. Aparece entre dos átomos enlazados químicamente y por ello se llama punto crítico de enlace o BCP (bond critical point).
- (3,+1): Máximo en una dirección del espacio y mínimo en dos. Aparece normalmente localizado en el centro de estructuras con forma de anillo y se le denomina punto crítico de anillo o RCP (ring critical point).
- (3,+3): Es un mínimo en las tres direcciones del espacio y suele aparecer en el interior de estructuras que dejan una cavidad en su interior. Se denomina punto crítico de caja o CCP (cage critical point).

Gradientes de densidad y caminos de gradiente

En la sección anterior se introdujo un concepto muy importante en QTAIM: *vector gradiente o simplemente gradiente*. El gradiente o vector gradiente, es definido en matemáticas mediante la derivada parcial de una función. El camino de gradiente es definido como una curva a la que el vector gradiente es tangencial en cada uno de sus puntos, se representa mostrando sus trayectorias trazadas por el gradiente de la densidad. Una trayectoria de gradiente o también conocida como camino de gradiente comienza en un punto arbitrario \tilde{r}_0 donde se calcula el gradiente de la densidad $\nabla\rho(\vec{r})$, posteriormente un desplazamiento infinitesimal $d\vec{r}$ en la dirección del gradiente $\nabla\rho(\vec{r})$ llevará a un nuevo punto \tilde{r}_1 . Esta operación repetida sucesivamente determina el camino de gradiente, la cual tiene las siguientes propiedades:

- Siempre es ortogonal a superficies de valor constante en una función escalar.
- El vector $\nabla\rho(\vec{r})$ es tangente a su trayectoria en cada punto \tilde{r} .
- Todas las trayectorias se deben originar en un punto donde $\nabla\rho(\vec{r})$ se anula, es decir, en un punto crítico de $\rho(\vec{r})$.
- A través de un punto dado, únicamente pasa un camino de gradiente, suponiendo que $\nabla\rho(\vec{r}) \neq \vec{0}$.

En la figura 3.1 se muestran las líneas del camino del gradiente de la molécula de agua. Los círculos en rojo (oxígeno) y azul (hidrógeno) representan puntos críticos nucleares NCP (3,-3) mientras que los de color verde representan a los puntos críticos de enlace BCP (3,-1). En el gráfico también se observa una línea paralela al gradiente que conecta a los dos núcleos, dicha trayectoria inicia en un máximo, y pasa por un punto crítico y se le conoce como *trayectoria de enlace (Bond Path, BP)*.

La región alrededor de las trayectorias de enlace puede verse como región de enlace en la cual hay mayor densidad electrónica que en las regiones vecinas. Pero la densidad en esta región es mucho menor comparada con las densidades en los máximos. Las trayectorias de enlace forman una red que se ha encontrado que es idéntica a la estructura de Lewis de una molécula para la que sólo puede ser escrita una estructura en la que los electrones están bien localizados en pares de espín opuesto. En general, la existencia de superficies interatómicas

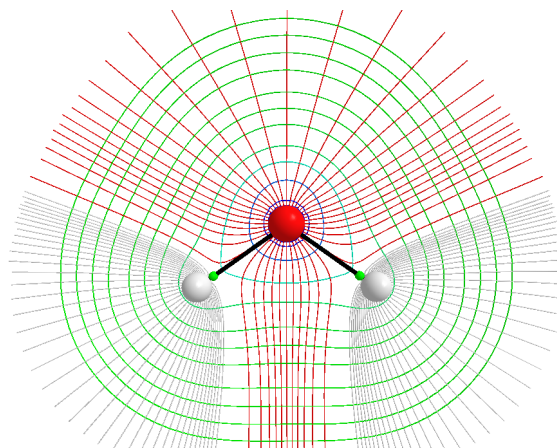


Figura 3.1: *Trayectorias del gradiente de la densidad electrónica de la molécula de agua.*

y de trayectorias de enlace entre un par de átomos es una clara indicación de que los átomos están enlazados. La trayectoria de enlace es una característica de la densidad electrónica de ambos átomos y no algo independiente de los mismos [79]. La densidad electrónica se acumula a lo largo de la trayectoria de enlace como una consecuencia de la localización de un par de electrones de enlace en esta región. Las trayectorias de enlace indican cuáles de los átomos en una molécula están enlazados pero no indican si el enlace se debe a un sólo par de electrones. El enlace puede estar formado por más o menos de un par de electrones. Una trayectoria de enlace no distingue entre los diferentes tipos de enlace, sólo muestra dónde hay un enlace y, de hecho, muestra que fundamentalmente sólo existe un tipo de enlace que se debe a la acumulación de densidad electrónica entre dos átomos. Una trayectoria de enlace no es un enlace. En efecto, un enlace no es algo que se pueda observar en la densidad electrónica. Sin embargo, tiene significado la afirmación de que existe un enlace entre dos átomos en una molécula que comparten una superficie interatómica, tienen una trayectoria de enlace entre sus respectivos núcleos y existe una fuerza atractiva entre los dos átomos.

Elipticidad

La elipticidad ϵ mide el grado de acumulación de la densidad en un plano dado conteniendo el camino de enlace. Se define la elipticidad de un punto crítico de enlace como:

$$\epsilon = \frac{\lambda_1}{\lambda_2} - 1 \quad (\text{donde } \lambda_1 \geq \lambda_2). \quad (3.59)$$

Puesto que existen dos autovalores (curvaturas) negativos ($\lambda_1, \lambda_2 < 0$), y el ordenamiento de los autovalores es tal que $\lambda_1 \leq \lambda_2 \leq \lambda_3$, el cociente entre λ_1 y λ_2 siempre es mayor que 1 en un BCP, $\lambda_1/\lambda_2 > 1$, por lo que la elipticidad será siempre positiva o cero. Si $\epsilon = 0$, la densidad electrónica es cilíndricamente simétrica en el plano interatómico, situación característica de los puntos críticos de enlace de moléculas lineales [80].

Tanto $\rho(\vec{r})$ como el valor de ϵ en el BCP nos pueden dar una información valiosa acerca del tipo de enlace químico que estamos tratando, ya que se pueden encontrar diferencias sustanciales entre enlaces sencillos y enlaces dobles.

El ejemplo habitual es el enlace C–C en la molécula de eteno, cuya elipticidad cercana a 0.3 indica una acumulación de carga en el plano perpendicular al molecular. Para moléculas planas, como el propio eteno o la molécula de benceno, se puede considerar una medida del carácter π de un enlace C–C, aunque no siempre es el caso. La elipticidad del triple enlace en la molécula de etino es cero, como se esperaría de un sistema lineal, incluso cuando se considera el modelo de enlace $\sigma - \pi$ con dos contribuciones π .

3.4.2. Índice de interacciones no covalente (NCI)

En años recientes, ha surgido un nuevo índice basado en el análisis de la densidad electrónica y su gradiente reducido, al cual se le ha denominado *índice de interacciones no covalentes* (NCI), que como su nombre lo indica, permite identificar y caracterizar interacciones no covalentes [81]. El gradiente reducido se define como:

$$s(\vec{r}) = \frac{1}{2(3\pi^2)^{1/3}} \frac{|\nabla\rho(\vec{r})|}{\rho(\vec{r})^{4/3}}. \quad (3.60)$$

El signo del segundo valor propio del hessiano es una herramienta ampliamente utilizada para distinguir entre diferentes tipos de interacciones. Es más conveniente realizar un análisis de las contribuciones a lo largo de los ejes principales de variación máxima. Estos

componentes son los tres valores propios λ_i ($i = 1, 2, 3$) de la matriz hessiana de densidad electrónica, cuya suma equivale a $\nabla^2 \rho(\vec{r})$. En los núcleos, todos los eigenvalores son negativos, mientras que lejos de éstos $\lambda_3 > 0$. En las moléculas los valores de λ_3 varían a lo largo de la dirección internuclear, mientras que λ_1 y λ_2 indican variaciones de la densidad en el plano normal a la del eigenvalor λ_3 . Por otro lado, λ_2 puede ser positivo o negativo, esto dependerá del tipo de interacción. En las interacciones enlazantes, como puentes de hidrógeno, $\lambda_2 < 0$, mientras que en las interacciones no enlazantes, como repulsiones estéricas, producen una disminución local de la densidad, de tal manera que $\lambda_2 > 0$. Por último, las interacciones de van der Waals se caracterizan por tener una densidad de traslape insignificante, por lo que $\lambda_2 \lesssim 0$. De acuerdo a lo anterior, se puede utilizar el signo de λ_2 para distinguir las interacciones atractivas ($\lambda_2 < 0$) de las no unidas ($\lambda_2 > 0$). Este análisis de λ_2 , permite discernir entre los diferentes tipos de interacciones no covalentes, mientras que la densidad proporciona información sobre su fuerza. En la figura 3.2 se muestra una escala de colores, en rojo se representan a las interacciones fuertes y atractivas como enlaces de hidrógeno, en color blanco se tendrá a las interacciones débiles como van der Waals y en color azul se tendrán interacciones fuertes y repulsivas como repulsión estérica

El índice NCI, está basado en una gráfico de dos dimensiones de $s(\vec{r})$ y $\Lambda \equiv \text{sgn}(\lambda_2)\rho(\vec{r})$, (véase figura 3.3). Este índice permite localizar diferentes tipos de interacciones débiles como puentes de hidrógeno, interacciones no enlazantes (van der Waals) e interacciones antienlazantes como repulsiones estéricas. Si se detectan interacciones débiles, ya sea inter o intramoleculares, se producirá un cambio en el gradiente de la densidad, generando puntos críticos entre las especies que interactúan. Una depresión, en forma de pico, aparece en el gradiente reducido asociado a cada punto crítico, esto se muestra en la figura 3.3(a); en la figura 3.3(b) se muestra el gráfico de gradiente reducido de la densidad, en él se aprecian las interacciones covalentes en color rojo y las interacciones no covalentes en blanco y en azul.

Figura 3.2: *Escala de colores NCI asociada al valor de Λ .*

Es posible identificar la interacciones débiles de un sistema, sin embargo, se requiere un análisis más detallado de los picos en el gradiente reducido para diferenciar el tipo de interacciones, ya sea estéricas, enlace de hidrógeno entre otros. Los valores de la densidad electrónica en los picos son un indicador de la magnitud de la interacción, pero las

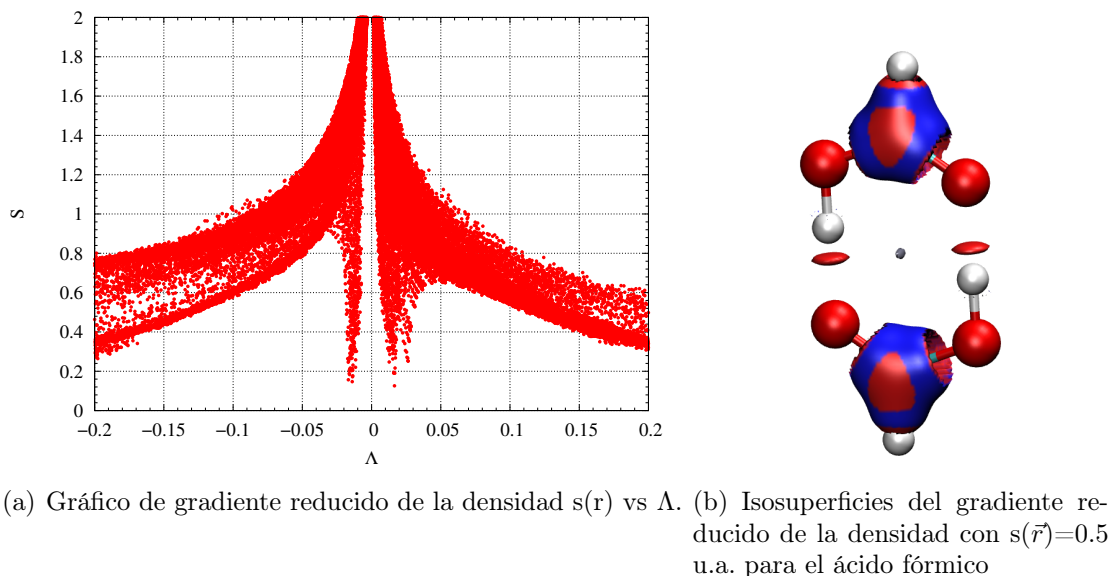
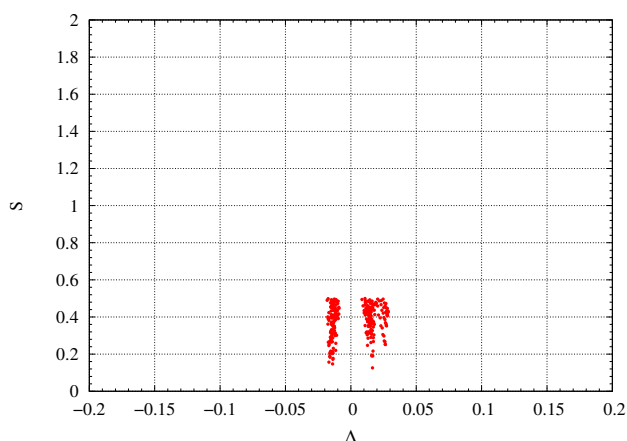


Figura 3.3: *Gráfico de gradiente reducido para el ácido fórmico.*

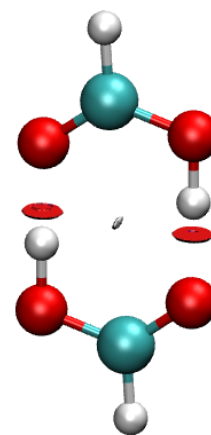
interacciones atractivas y repulsivas aparecen en la misma región de la gráfica se $s(r)$ en función de Λ . Para diferenciar estas interacciones se debe evaluar las segunda derivadas de la densidad.

A partir de la información de gradiente reducido de la densidad vs Λ se selecciona el conjunto de datos en los intervalos donde de se forman los picos, para el caso de la figura 3.3, dicho intervalo estaría en $[-0.05,0.05]$ para Λ , y $[0.0,0.6]$ para $s(\vec{r})$, estos valores serán graficados en forma de isosuperficies del gradiente reducido de la densidad con $s=0.05$ u.a; de estas gráficas se obtienen “discos” ó “platos”, que representan a las interacciones no covalentes (figura 3.4(a)). En la figura 3.4(b) se muestra un ejemplo de los platos que se obtienen. Para el caso de un enlace de hidrógeno intermolecular el cual tendrá un carácter atractivo, se obtiene un plato en color rojo en caso de ser una repulsión entre núcleos, se obtendrá un plato en color azul.

Para realizar este tipo de análisis se tienen diversos programas [81, 82], que permiten analizar la densidad electrónica resultante de métodos computacionales como HF, MP2, DFT, entre otros. Éstos permiten obtener las gráficas del gradiente reducido en función de Λ , así como isosuperficies de Λ . Como se mencionó, el valor de Λ está asociado a un color, el cual se muestra en la figura 3.2.



(a) Gráfico de gradiente reducido de la densidad $s(r)$ vs Λ .



(b) Isosuperficies del gradiente reducido de la densidad con $s=0.5$ u.a. para el ácido fórmico

Figura 3.4: Corte de isosuperficie de gradiente reducido para el ácido fórmico.

3.4.3. Orbitales naturales de enlace (NBO)

Un orbital de enlace natural (NBO) es un orbital de enlace localizado calculado con máxima ocupación de electrones. Los NBO son una secuencia de conjuntos orbitales localizados naturales que incluyen orbitales atómicos (NAO), orbitales híbridos (NHO), orbitales de enlace (NBO) y orbitales moleculares naturales (semi) localizados (NLMO). Estos conjuntos localizados naturales son intermedios entre los orbitales atómicos básicos (AO) y los orbitales moleculares (MO):

$$AOs \rightarrow NAOs \rightarrow NHOs \rightarrow NBOs \rightarrow NLMOs \rightarrow MOs.$$

La función que representa un orbital molecular es una función matemática que describe el comportamiento ondulatorio de un electrón en una molécula cuando éste no interactúa con ningún otro electrón. Es decir, el orbital molecular sería la función adecuada si se desprecian completamente los efectos de la correlación electrónica.

Matemáticamente la función de onda molecular que describe una sola configuración electrónica se escribe como un producto antisimetrizado de orbitales moleculares, esto es, el determinante de Slater. Generalmente, estos orbitales moleculares se escriben como una combinación de orbitales atómicos. Uno de los resultados de un cálculo HF o DFT es el conjunto de coeficientes que indican cómo se combinan los orbitales atómicos para formar los diferentes orbitales moleculares (orbitales canónicos).

Los orbitales canónicos se encuentran deslocalizados sobre toda la molécula. Esto dificulta la interpretación de los mismos a partir de las ideas de pares electrónicos localizados ampliamente usados por los químicos.

Debido a que la forma de los NOs son más restrictivas que las de los NBOs, las ocupaciones de los NBO son generalmente menores que las de los NOs. Los NBO generalmente presentan números de ocupación cercanos a 2 y la diferencia respecto a la ocupación máxima reflejan los posibles efectos de resonancia.

La función de onda contiene toda la información sobre la molécula; sin embargo, en el caso de la descripción del orbital, la cual involucra a un sólo electrón, es más conveniente usar la matriz densidad de orden uno $\Gamma^{(1)}$

$$\Gamma^{(1)}(\vec{r}) = N \int |\psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N)\rangle \langle \psi^*(\vec{r}'_1, \vec{r}'_2, \dots, \vec{r}'_N)| d\vec{r}'_2 d\vec{r}'_3 \dots d\vec{r}'_N. \quad (3.61)$$

La matriz de orden uno satisface la siguiente ecuación:

$$\Gamma^{(1)}\theta_i = n_i\theta_i \quad i = 1, 2, 3, \dots, \quad (3.62)$$

donde n_i representa a la población de cada orbital θ_i , estos últimos son conocidos como orbitales naturales (NOs). Los NOs corresponden al conjunto de orbitales que proporciona la descripción más compacta de todas las propiedades de un electrón. Los valores propios n_i pueden tomar el valor de $0 \leq n_i \leq 2$ (para sistemas de capa cerrada). De forma alternativa es posible caracterizar a los NOs como los orbitales de mayor ocupación posible.

La ocupación electrónica de un orbital de prueba ϕ_i se puede evaluar como el valor esperado de la matriz densidad:

$$n_i \langle \phi_i | \Gamma^{(1)} | \phi_i \rangle. \quad (3.63)$$

Entonces es posible usar criterios de máxima ocupación para buscar regiones de alta

ocupación electrónica. Siguiendo con el criterio de localización de orbitales y usando el concepto de las estructuras de Lewis, estas regiones localizadas deben estar en los pares de electrones libres o en enlaces covalentes. De esta manera, los conceptos de matriz densidad y orbitales naturales pueden ser generalizados para identificar regiones de mayor población electrónica de acuerdo con las estructuras de Lewis. Esta generalización corresponde a los orbitales naturales de enlace (NBO).

Los NBOs son orbitales localizados con un número de ocupación máxima, lo que permite describir la densidad electrónica y otras propiedades de los sistemas químicos con el menor número posible de orbitales ocupados, esto facilita la convergencia de los cálculos. Los NBOs, tienen pocos centros que describen el enlace tipo Lewis, para pares electrónicos o pares libres. En el caso de las estructuras con pares electrónicos, la ocupación máxima se representa con la expresión $N/2$, donde N es el número de electrones.

Los NBOs están compuestos de orbitales naturales híbridos (NHOs) (h_A), los cuales son combinación lineal de orbitales atómicos (NAOs):

$$h_A = \sum_k a_k \theta_k^A, \quad (3.64)$$

El conjunto base de NBOs (Ω_i), la función de onda Ψ y la densidad electrónica (ρ), pueden definirse en términos de estructuras naturales de Lewis (NLS, Natural Lewis Structures), ya sea en orbitales tipo Lewis (L) o no Lewis (NL).

$$\Psi = \Psi^L + \Psi^{NL}, \quad (3.65)$$

$$\rho = \rho^L + \rho^{NL}, \quad (3.66)$$

$$\Omega_i = \Omega_i^L + \Omega_i^{NL}, \quad (3.67)$$

por lo tanto, la energía de las especies químicas se definen como la suma de las energías de tipo Lewis (E^L) y las tipo no Lewis (E^{NL}), expresadas como:

$$E = E^L + E^{NL}. \quad (3.68)$$

Los NBOs tipo Lewis son los orbitales que se encuentran ocupados, determinando así la estructura de la molécula, mientras que los orbitales tipo NL completan el espacio de la base y representan la perturbación debido a los efectos de la deslocalización electrónica. Los NBO se clasifican en orbitales internos (core), de enlace (bonding), de anti-enlace (anti-bonding) y Rydberg (generalmente con número cuántico principal mayor al de los orbitales ocupados de mayor energía). Véase tabla 3.3.

Tipos de NBO	Simbología	Centros	Capa	Tipo	Nomenclatura
Core	c_α	1	Core	Lewis	CR
Par libre (no enlazante)	n_A	1	Valencia	Lewis	LP
Enlazante	Ω_{AB}	2	Valencia	Lewis	BD
Antienlazante	Ω_{*AB}	2	Valencia	No Lewis	BD^*
Rydberg	r_A	1	Rydberg	No Lewis	RY^*
No enlazante vacío	n_{A^*}	1	Valencia	No Lewis	LP^*
Enlace	τ_{ABC}	3	Valencia	No Lewis	$3C$
Antienlace	τ^*_{ABC}	3	Valencia	No Lewis	$3C^*$

Tabla 3.3: *Clasificación de los enlaces NBO.*

Los NBOs conservan una descripción única de la Ψ , por lo que pueden describirse a partir del determinante de Hartree-Fock o Kohn-Sham, donde las repulsiones electrón-electrón pueden expresarse con un operador en términos de la energía cinética, la atracción núcleo-electrón y los elementos de la matriz de Fock [83]. Los valores de energía obtenidos en los cálculos de NBOs no muestran grandes variaciones al modificar el método o la base que se emplean en el cálculo.

Los NBOs del Core (c_α) representan a la región donde se encuentran los electrones de la capa interna y tienen la característica de ser NAOs puros. Los NBOs de tipo no enlazante (n_A) poseen electrones libres en la capa de valencia y se obtienen al normalizar los orbitales híbridos naturales. Los NBOs de enlace Ω_{AB} se representa como combinación lineal de dos híbridos correspondientes a los orbitales de enlace de Mulliken y Lennard-Jones:

$$\Omega_{AB} = a_A h_A + a_B h_B, \quad (3.69)$$

donde los coeficientes de polarización a_A y a_B satisfacen la expresión $a_A + a_B = 1$. Los valores de los coeficientes determinan el carácter del enlace, siendo el carácter covalente cuando $a_A = a_B$ y el carácter iónico se presenta cuando $a_A \gg a_B$.

3.4.4. Obtención de la energía de estabilización usando NBO

El cálculo de la energía en el método NBO se lleva a cabo mediante el análisis de todas las posibles interacciones entre los NBOs de tipo Lewis “lentos” (donante, L) y los NBOs tipo no Lewis “no lentos” (aceptores, NL), estimando su importancia energética mediante la teoría de perturbación de segundo orden. Dado que estas interacciones conducen a la pérdida de ocupación de los NBOs localizados hacia los orbitales vacíos de no-Lewis, se les denomina correcciones de “deslocalización” a la estructura de Lewis de orden cero [84].

La mezcla de NBOs donadores y aceptores lleva a una disminución global de la energía. Si se consideran dos orbitales interactuantes, ilustrados en la figura 3.5 donde el primer \mathbf{n} se encuentra doblemente ocupado y el segundo (π^*) es un orbital de antienlace no ocupado, el traslape del par electrónico del orbital \mathbf{n} con el orbital de antienlace (π^*) provoca un cambio en la energía del orbital \mathbf{X} . Este cambio en la energía entre el orbital (π^*) con \mathbf{n} y el orbital combinado \mathbf{X} (denominado ΔE) es llamado “energía de estabilización” de la deslocalización electrónica, y está determinada por la ecuación 3.70

$$\Delta E(2)_{n \rightarrow \pi^*} = \frac{-q_n |F_{n \rightarrow \pi^*}|^2}{\varepsilon_{\pi^*}^{NL} - \varepsilon_n^L}, \quad (3.70)$$

donde $\varepsilon_{\pi^*}^{NL}$ es la energía de los NBOs tipo NL (como π^*), ε_n^L es la energía del orbital ocupado \mathbf{n} y q_n es la ocupación del orbital ($q = 2$ para la figura 3.5). Entre mayor sea $\Delta E(2)_{n \rightarrow \pi^*}$, mayor es la deslocalización.

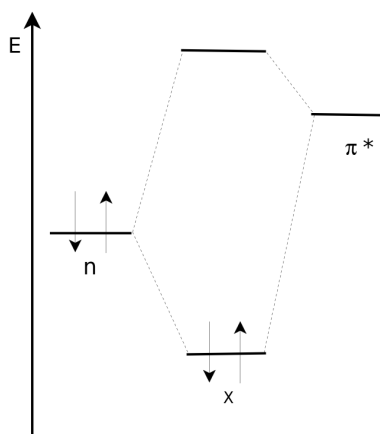


Figura 3.5: Diagrama del traslape de orbitales naturales.

3.5. CRYSTAL

El programa CRYSTAL [18] es un programa que permite realizar cálculos *ab initio* de la estructura electrónica de sistemas periódicos, dentro de diferentes aproximaciones tales como: Hartree Fock (HF), Teoría de funcionales de la densidad (DFT) y diversas aproximaciones híbridas, por lo que su estructura es similar a la de los programas moleculares. Está escrito en lenguaje de programación FORTRAN, inicialmente desarrollado por el Grupo de Química Teórica de la Universidad de Torino a finales de los años setenta [85]. La primera versión pública fue lanzada en 1988 (CRYSTAL88) [86] y actualmente está disponible la versión CRYSTAL17 [87]. CRYSTAL permite cálculos para sistemas periódicos en 0 (moléculas), 1 (polímeros), 2 (placas, bloques), y 3 dimensiones (cristales).

El código CRYSTAL consta de un conjunto de dos programas:

1. *Crystal*.- Realiza cálculo de la función de onda (optimización de geometrías)
2. *properties*.- Analiza la función de onda y realiza cálculos de propiedades de un electrón.

A partir de una función de onda HF-CO-LCAO puede calcular las siguientes cantidades: estructura de la banda; densidad de estados, densidad de carga electrónica, gradiente de densidad de carga, factores de estructura de rayos x análisis de la población de Mulliken, análisis topológico de la densidad de carga, distribución de momento electrónico, perfiles de Compton y cantidades relacionadas, potencial electrostático; campo eléctrico y gradiente de campo eléctrico. Además puede manejar automáticamente la simetría espacial: 230 grupos espaciales, 80 grupos de capas, 99 grupos de barra, 45 grupos de puntos disponibles [88]. En el caso de los polímeros, no puede tratar estructuras helicoidales. Asimismo, puede realizar cálculos de capa cerrada, Hartree-Fock restringido, capa abierta restringida (ROHF) y capa abierta no restringida (UHF).

El costo del cálculo depende de muchos factores. Algunos de ellos pueden controlarse ajustando los parámetros computacionales, de acuerdo con la precisión que se requiere en los resultados. La información, como la energía de formación, las cargas y la estructura de la banda, no requieren condiciones severas. Al buscar transiciones de fase o calcular las propiedades elásticas, se requieren condiciones más drásticas ya que las derivadas de energía total se calculan numéricamente. El costo del paso de integrales depende de los

siguientes parámetros:

1. - El número de funciones básicas en la celda unitaria. Dado un conjunto de bases, el número de integrales de dos electrones evaluados exactamente, depende casi linealmente del tamaño de la celda, mientras que el número de integrales monoeléctricas tiene una dependencia cuadrática.
2. - Simetría del sistema. En los sistemas de alta simetría, sólo se evalúa una pequeña fracción de integrales y todas las demás se generan mediante transformaciones de simetría.
3. - Exponentes de la valencia gaussiana. El criterio de selección de las integrales a calcular se basa en la superposición de los exponentes gaussianos más bajos. Evitar funciones muy difusas (exponentes 0.1 Bohr^{-2} o menos).
4. - Tipo de funciones básicas. Los orbitales d son mucho más caros de usar que los orbitales p de arena; Las conchas sp son mucho menos costosas que las conchas de arena divididas. El espacio en disco que se asignará se puede estimar mediante una opción de ejecución de prueba; El programa directo SCF elimina el almacenamiento de las integrales bioeléctricas que se calculan en cada ciclo SC.

La elección del sistema de coordenadas es muy importante dado que el programa CRYSTAL permite que la optimización de la geometría se pueda realizar en coordenadas fraccionales, coordenadas internas redundantes (mediante el comando INTREDUN, encontrado en la subrutina con el mismo nombre) o coordenadas cartesianas (para moléculas). La subrutina INTREDUN construye la matriz de Wilson y permite el cambio de coordenadas. Tres opciones influyen en la eficiencia de la optimización de la geometría, medida por el número de evaluaciones de energía y de gradiente necesarios para lograr la convergencia: (1) las coordenadas que se usan para describir el sistema, (2) la técnica matemática utilizada para la optimización y (3) la calidad de la aproximación cuadrática.

El algoritmo que sigue el programa para la optimización de geometrías se inicia con la elección de coordenadas, se propone una geometría de partida, se obtiene un hessiano inicial estimado, se calcula energía y gradiente, se minimiza a lo largo de la línea entre el punto actual y el punto anterior, se actualiza el hessiano y mediante éste y el gradiente se calcula el tamaño del desplazamiento; en caso de ser necesario se restringe el tamaño,

se actualiza la geometría, posteriormente se verifica si se ha llegado al mínimo, en caso de llegar al mínimo el cálculo termina y en caso de que no se haya obtenido el mínimo se examina el número de ciclos; si se llega el máximo de ciclos el cálculo terminará con un error, por lo que se tendrá que iniciar con una nueva geometría. Dicho algoritmo se esquematiza en la figura 3.6.

Ahora bien, si se desea analizar estados de transición, el programa tiene el inconveniente de que el algoritmo para la búsqueda del estado de transición implementado es muy sensible a la geometría inicial, por lo que requiere de un análisis previo para encontrar una geometría cercana, la cual se usa como punto de partida en la búsqueda; a continuación se describirá este proceso. Ésta metodología se llama *Coordenada de Reacción Distinguida* (DRC) donde el paso crucial es definir una estructura semejante al estado de transición. La idea fundamental del método es seleccionar un conjunto de coordenadas internas que varían desde la geometría de reactivos hacia la de los productos. Para seleccionar este conjunto de DRC se identifican las coordenadas internas involucradas en el rompimiento y formación de los enlaces correspondientes. En cada paso, se optimiza la geometría del sistema con las DRC fijas para asegurar que la evolución sigue la reacción caracterizada por las DRC seleccionadas. Al final de este barrido, el conjunto de las geometrías “pseudo optimizadas” forman el camino de reacción cuyo punto de energía máxima es una geometría cercana al estado de transición. En CRYSTAL este barrido se realiza a través las palabras clave: INTREDUN donde las coordenadas internas se optimizan. Mediante LINGSFROZEN o ANGSFROZEN se definen las DRC y con SCANREDU se realiza el barrido a lo largo de las DRC seleccionadas. La geometría de máxima energía que se obtenga será la geometría inicial del cálculo para encontrar el estado de transición. El método requiere un buen conocimiento de la reacción con la selección de la geometría de partida y las DRC y por lo que se hace indispensable una metodología más automática.

Como ejemplo, en la figura 3.7 se presenta el DRC de la tautomerización ceto-enol de la formamida ($HC(-OH)NH^- \rightarrow HC(=O)NH_2$), del se obtiene la geometría de partida para la búsqueda del estado de transición. Esto muestra que la búsqueda del estado de transición (ET) en CRYSTAL actualmente es una tarea complicada.

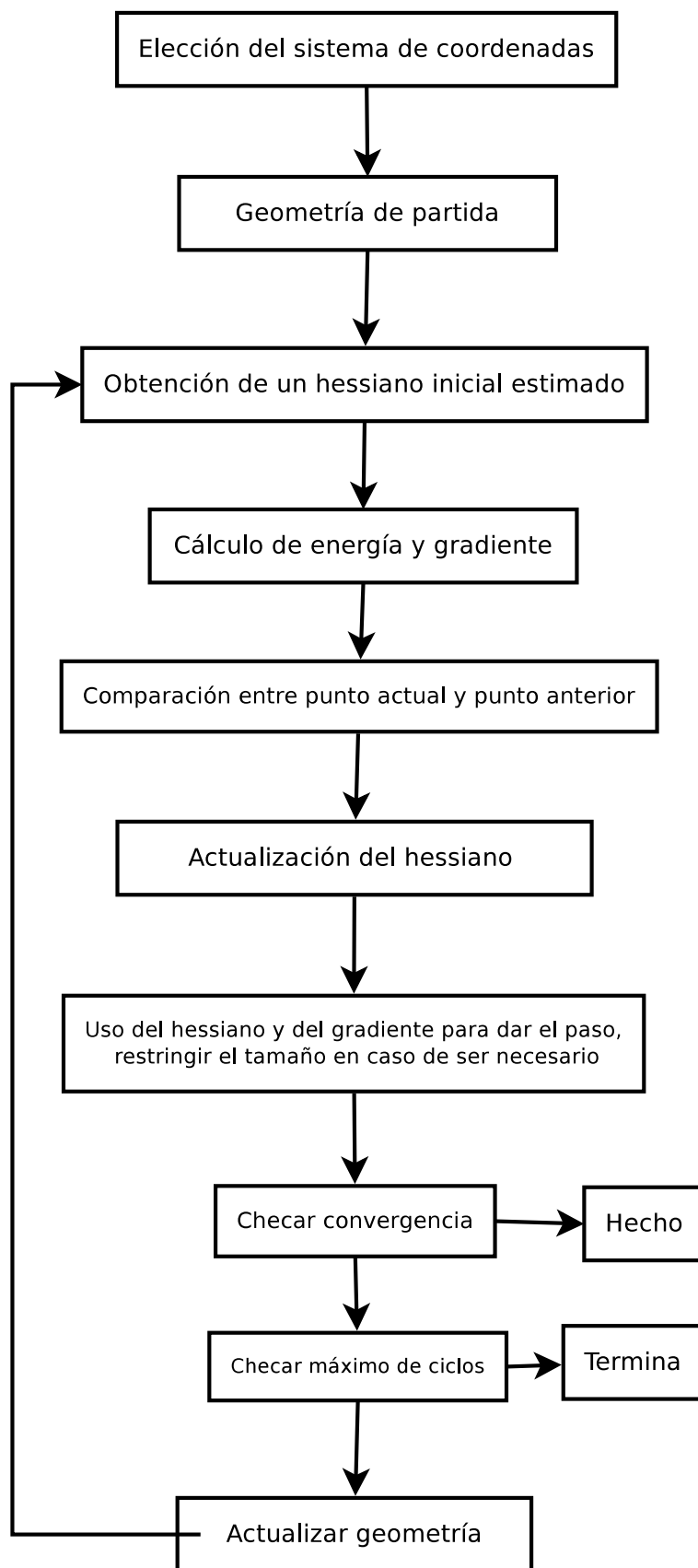


Figura 3.6: Algoritmo para optimización de geometrías en CRYSTAL.

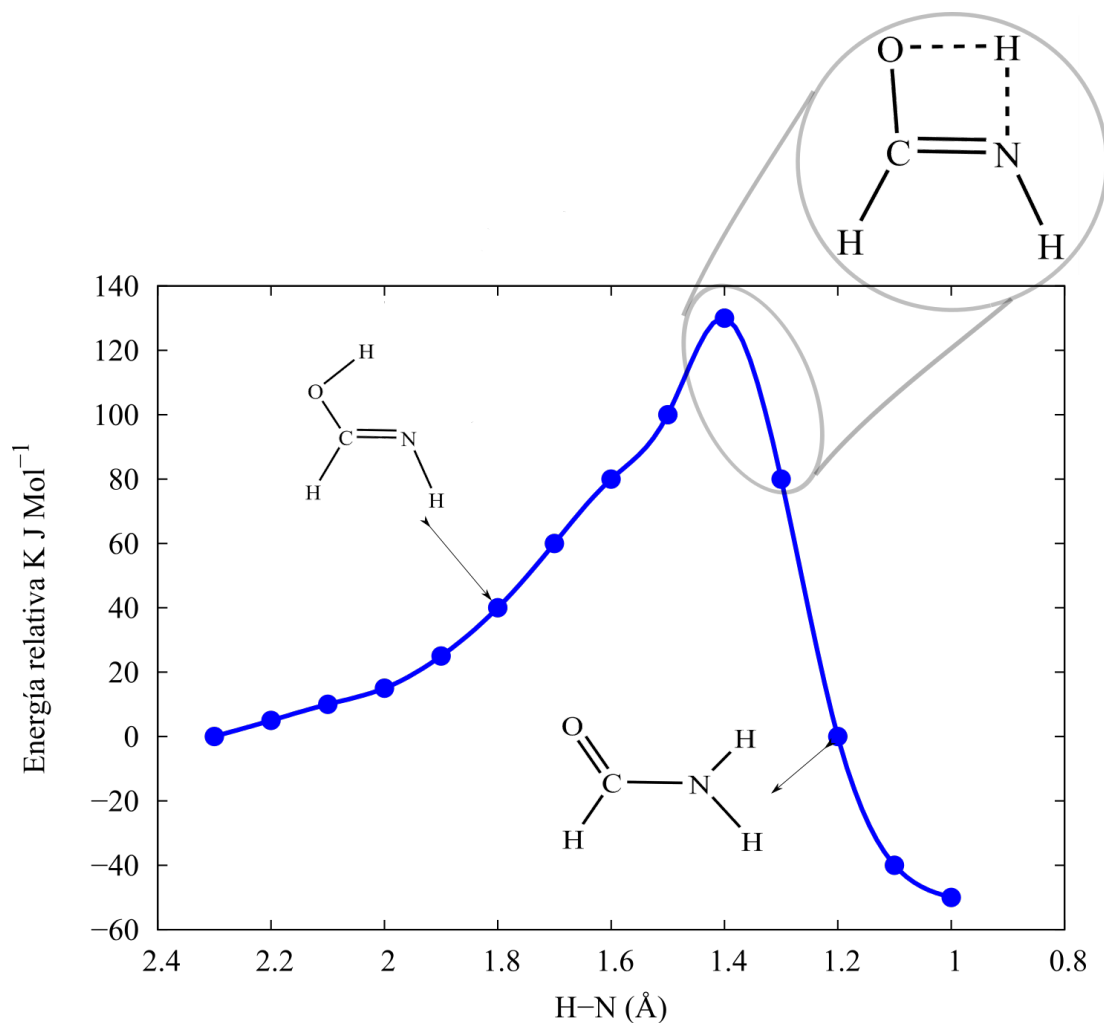


Figura 3.7: Perfil energético de reacción ceto-enol. Modificado de [4]

De lo descrito arriba, se observa que se requiere de una nueva metodología que facilite o por lo menos reduzca el trabajo previo y que nos asegure obtener el estado de transición. Si bien la localización de mínimos de energía potencial se puede hacer de manera rutinaria, encontrar estados de transición o puntos silla en superficies de energía potencial (SEP), determinadas a partir de cálculos de química cuántica, puede ser extremadamente difícil y sigue siendo uno de los principales desafíos en cinética química para sistemas medianos a grandes. Se han desarrollado varios algoritmos de búsqueda de punto silla, uno de ellos es el método P-RFO, el cual será descrito a continuación.

3.6. Métodos de optimización

Uno de los objetivos más interesantes de la química es la comprensión de los cambios que se producen en un sistema reactivo, estos cambios comúnmente se explican a través de reacciones, y para poder explicar el desarrollo de una reacción se propone la formación de un estado de transición (ET). Si se desea estudiar reacciones teóricamente se utiliza una superficie de energía potencial. Se le llama superficie de energía potencial (SEP) a la representación de la energía potencial efectiva en función de las coordenadas nucleares del sistema, cabe mencionar que no todas las regiones de la SEP son de gran importancia. Las regiones de mayor interés son aquellas donde la primera derivada de la energía con respecto a \vec{r} , es cero, [89]:

$$\left(\frac{dE(\vec{r})}{d\vec{r}}\right) = 0 \quad (3.71)$$

donde $\vec{r} = \{x_i, y_i, z_i\}$ son las coordenadas nucleares. A estas regiones se les conoce como puntos estacionarios. Matemáticamente hablando, un punto estacionario se define de acuerdo a la matriz hessiana \mathbf{H} , que es la matriz de segundas derivadas de la energía con respecto a \vec{r} . Una vez que se construye, se diagonaliza por una matriz \mathbf{P} unitaria, dando como resultado los valores y vectores propios que revelarán la naturaleza matemática de cualquier punto estacionario. Si se tiene valores propios positivos del hessiano se hablará de un mínimo. Los reactivos y los productos serán mínimos en la SEP. Si un punto estacionario tiene un sólo valor negativo entonces el punto será un punto de silla o estado de transición (ET) y la dirección por la cual el ET es un máximo en energía conecta los reactivos con los productos. De hecho, la ruta de menor energía que conecta al ET con reactivos y productos se conoce como camino intrínseco de reacción (IRC).

La descripción de un estado de transición tiene la limitante de que mientras para reactivos, productos e intermediarios se requiere una minimización completa en todas las direcciones, para estados de transición se necesita la maximización en una sola dirección, lo que ocasiona que encontrar esta estructura sea una tarea complicada.

A continuación se describirán algunos métodos que nos permiten el análisis de la superficie de energía potencial:

El método de Newton Rapshon es un método iterativo de optimización, se basa en aproximar la función a optimizar por una expansión en serie de Taylor alrededor de un

punto inicial (\vec{x}_0).

Si la energía E es una función de las coordenadas \vec{x} , entonces, la energía alrededor del punto (\vec{x}_0) se describe como:

$$E = E_0 + \vec{g}^\dagger \vec{h} + \frac{1}{2} \vec{h}^\dagger \mathbf{H} \vec{h} + \dots \quad (3.72)$$

donde \vec{g} es el gradiente, \vec{h} es el desplazamiento $\vec{h} = \vec{x} - \vec{x}_0$ y \mathbf{H}_0 es el hessiano ó matriz hessiana en el punto \vec{x}_0 . Truncando la ecuación anterior a segundo término se obtienen un sistema de ecuaciones basados en una aproximación cuadrática local (LQA). Para un paso \vec{h} que nos llevará a los puntos estacionarios, se requiere:

$$\frac{dE(\vec{x}_0 + \vec{h})}{d\vec{h}} = \vec{g} + \mathbf{H}\vec{h} = 0, \quad (3.73)$$

En un punto estacionario en una superficie de energía potencial, el gradiente es cero. Para calcular el gradiente mediante serie de Taylor tenemos la siguiente ecuación:

$$0 = \vec{g}(\vec{x}) = \vec{g}_0 + \mathbf{H}_0 \vec{h} + \dots, \quad (3.74)$$

donde \vec{g}_0 y \mathbf{H}_0 son el gradiente y hessiano en el punto \vec{x}_0 respectivamente.

$$\mathbf{H}_0 \vec{h} = -\vec{g}_0, \quad (3.75)$$

$$\vec{h} = -\mathbf{H}_0^{-1} \vec{g}_0. \quad (3.76)$$

Para actualizar la función de tipo $\vec{x}_i = \vec{x}_{i-1} + \vec{h}$ y calcular el gradiente $\vec{g}(\vec{x}_i) = \vec{g}(\vec{x}_{i-1} + \vec{h})$, el gradiente no será exactamente cero porque la superficie de energía potencial no es exactamente cuadrática, recurriendo a la iteración, es decir, se resuelve el sistema de ecuaciones lineales repetidamente hasta que el gradiente sea cero. En cada iteración se calcula la energía de acuerdo a la ecuación 3.72 hasta que el gradiente sea igual a cero. Existen varios problemas que abordar durante la optimización de las geometrías de estado de transición. Por ejemplo, la magnitud del paso de Newton-Raphson puede exceder el radio de confianza para la expansión cuadrática de Taylor. En estos casos, el paso debe reescalarsse para permanecer dentro de un radio de confianza razonable [90] alrededor de \vec{x} . La necesidad de dar pequeños pasos y calcular el hessiano en cada paso hace que las optimizaciones de

Newton-Raphson sean costosas. Además, la configuración inicial para la optimización de Newton-Raphson debe estar lo suficientemente cerca del punto silla para garantizar que el hessiano tenga solo un valor propio negativo [91, 92], es decir, una frecuencia imaginaria correspondiente a la dirección de la coordenada de reacción. Debido a esta restricción, Newton-Raphson sólo se usa para refinar estructuras de estado de transición aproximadas que se han obtenido a través de otros métodos [93].

Poppinger [94] desarrolló un método para encontrar puntos silla maximizando la energía a lo largo de la coordenada de reacción y minimizando la energía a lo largo de otros grados de libertad. La sugerencia de Poppinger inspiró el algoritmo Cerjan-Miller (CM) [92] y otros [20, 91, 95–97]. La innovación clave de Cerjan y Miller fue una estrategia que puede encontrar puntos silla sin guiarse por la intuición química o las coordenadas de reacción elegidas a priori. Cerjan-Miller buscan puntos de silla hacia arriba en el superficie de energía potencial a lo largo del modo vibratorio con la frecuencia más pequeña. Si bien el algoritmo a menudo es exitoso, no hay garantía de que las direcciones correspondientes a pequeñas frecuencias conduzcan a puntos silla químicamente interesantes. Una trayectoria de búsqueda de Cerjan-Miller comienza cerca del mínimo y zigzaguea hacia arriba de una superficie de energía potencial (SEP) en la dirección correspondiente a la frecuencia más pequeña. Cada paso de Cerjan-Miller depende del gradiente local y la segunda derivada de la matriz. Si \vec{x}_0 es el punto en la trayectoria de búsqueda, entonces $\vec{x} = \vec{x}_0 + \vec{h}$ es un punto estacionario en la SEP cuadrática local sujeto a una restricción de tamaño de paso constante Δ desde \vec{x} . Para encontrar el paso \vec{x} se usa el lagrangiano

$$L(h, \lambda) = \vec{h}^\dagger \vec{g} + \frac{1}{2} \vec{h}^\dagger \mathbf{H} \vec{h} - \frac{\lambda}{2} (||\vec{h}||^2 - \Delta^2) \quad (3.77)$$

El paso se puede expresar en términos del multiplicador de Lagrange λ , la matriz de los vectores propios \mathbf{U} , los valores propios de la matriz de hessiana $\Lambda = \text{diag}(\lambda_1, \dots, \lambda_m)$ y el gradiente en la base del vector propio $\vec{\gamma} = \mathbf{U}^\dagger \vec{g}$. El paso y la aproximación cuadrática al cambio de energía para este paso son:

$$\vec{h}(\lambda) = \mathbf{U}(\lambda \mathbf{1} - \Lambda)^{-1} \vec{\gamma} \quad (3.78)$$

y

$$\Delta E(\lambda) = \vec{\gamma}^\dagger \frac{(\lambda \mathbf{1} - \Lambda/2)}{(\lambda \mathbf{1} - \Lambda)^2} \vec{\gamma}. \quad (3.79)$$

Un sistema con m grados internos de libertad tiene m puntos estacionarios, cada uno correspondiente a diferentes valores de λ . El punto estacionario correspondiente a $\lambda = 0$ da el paso de Newton-Raphson que conduce al mínimo siempre que todas las frecuencias permanezcan reales. El algoritmo Cerjan-Miller, en cambio, selecciona el parámetro de cambio λ para minimizar E entre la frecuencia más pequeña y segunda más pequeña. Además elige λ para asegurar un paso que es cuesta arriba a lo largo del vector propio \mathbf{u}_1 correspondiente al modo propio con el valor propio positivo más pequeño, y cuesta abajo a lo largo de todos los otros modos propios para un paso ascendente neto. El valor propio decreciente λ_1 eventualmente cambia de positivo a negativo a medida que la superficie de inflexión se cruza en dirección ascendente.

Otros algoritmos de búsqueda de estados de transición son el de optimización de la función racional particionada (P-RFO) [20] y el algoritmo de seguimiento del vector propio, se encuentran entre los métodos más eficientes y confiables para encontrar estados de transición [95, 98, 99]. P-RFO se basa en una aproximación de función racional y parte de un algoritmo de para búsqueda de mínimos denominado método de función racional (RFO).

3.6.1. Optimización de Función Racional (RFO)

El método de optimización de Newton-Raphson está dirigido a minimizar los modos positivos y a maximizar los negativos. Si se desea encontrar un mínimo, la matriz hessiana debe ser positiva definida, es decir, todos los valores propios (b_i) serán positivos y la energía se minimizará en todas las direcciones. En caso de que la matriz no cumpla esta condición, el método no se dirigirá hacia un mínimo sino a un máximo o a un punto silla. Para evitar este comportamiento se puede modificar el método, quedando una ecuación de la siguiente manera:

$$\vec{h} = - \sum_{i=1}^n \frac{\vec{F}_i \vec{v}_i}{(b_i - \lambda)}, \quad (3.80)$$

donde

$$\vec{F}_i = \vec{v}_i^\dagger \vec{g} \quad (3.81)$$

\vec{F}_i es la componente de \vec{g} a lo largo del vector propio \vec{v}_i y λ es un parámetro que sirve de desplazamiento para los valores propios de la matriz hessiana (b_i).

Asignándole valores a λ menores que cualquier b_i , se consigue que todos los valores del denominador de la ecuación anterior sean positivos, esta condición asegura que se pueda encontrar un mínimo aunque la hessiana no sea positiva definida.

Existen distintos métodos para calcular el valor de λ , uno de ellos, el método de optimización de función racional (RFO), en el cual en lugar de hacer uso de un modelo cuadrático, utiliza un modelo racional de la energía E sobre \vec{x} el cual ha sido propuesto por Banerjee et al. [20] y otros autores [100].

Considerando la ecuación de la energía potencial ec. (3.72) de forma que se utilizan los mismos datos de las derivadas locales pero en forma de función racional (conocida como aproximación de Padé [101]), se reescribe la ecuación de la siguiente forma:

$$E - E_0 = \frac{\vec{g}^\dagger \vec{h} + \frac{1}{2} \vec{h}^\dagger \mathbf{H} \vec{h}}{1 + \vec{h}^\dagger \mathbf{S} \vec{h}}, \quad (3.82)$$

siendo \mathbf{S} la matriz unidad.

Factorizando como producto de matrices se tiene:

$$E - E_0 = \frac{\frac{1}{2}(\vec{h}^\dagger 1) \begin{pmatrix} \mathbf{H} & \vec{g} \\ \vec{g}^\dagger & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \vec{h} \\ 1 \end{pmatrix}}{(\vec{h}^\dagger 1) \begin{pmatrix} \mathbf{S} & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \vec{h} \\ 1 \end{pmatrix}}, \quad (3.83)$$

aplicando la condición estacionaria $dE/d\vec{h} = 0$ se obtiene una ecuación de valores propios de orden $(n + 1)$:

$$\begin{pmatrix} \mathbf{H} & \vec{g} \\ \vec{g}^\dagger & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \vec{h} \\ 1 \end{pmatrix} = \lambda \begin{pmatrix} \mathbf{S} & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \vec{h} \\ 1 \end{pmatrix}. \quad (3.84)$$

La matriz que aparece en el término de la izquierda se conoce como matriz hessiana aumentada y λ es el valor propio de la matriz, reorganizando términos en forma de dos ecuaciones se tiene:

$$(\mathbf{H} - \lambda \mathbf{S}) \vec{h} + \vec{g} = 0, \quad (3.85)$$

$$\vec{g}^\dagger \vec{h} = \lambda. \quad (3.86)$$

Diagonalizando la matriz hessiana y escribiendo \vec{h} en términos de los vectores propios \vec{v}_i y valores propios b_i :

$$\vec{h} = - \sum_{i=1}^n \frac{\vec{F}_i \vec{v}_i}{(b_i - \lambda)}, \quad (3.87)$$

se obtiene nuevamente la ecuación 3.80, pero además se cuenta con un método para calcular el valor de λ , como se muestra en la ecuación 3.84 λ es un valor propio de la matriz hessiana aumentada.

Sustituyendo 3.87 en 3.86

$$\sum_{i=1}^n \frac{(\vec{v}_i \vec{g})^2}{(\lambda - b_i)} = \sum_{i=1}^n \frac{\vec{F}_i^2}{(\lambda - b_i)} = \lambda. \quad (3.88)$$

Debido a que la matriz hessiana aumentada tiene un orden $n + 1$, los posibles valores de λ también serán $n + 1$, esos tendrán las características de que acotan los n valores propios de la matriz hessiana: $\lambda_i \leq b_i \leq \lambda_i + 1$.

Para un punto estacionario, los valores de \vec{F}_i serán iguales a cero y $\vec{h} = 0$. Por lo tanto, cerca de un mínimo local, λ es negativo y se aproxima a cero conforme nos acercamos al mínimo local.

3.6.2. Optimización de Función Racional particionada (P-RFO)

Una variante de el método RFO es el de optimización de función racional particionada (P-RFO), que permite encontrar estados de transición.

Como se definió en la sección anterior, b_i serán los valores propios de la matriz hessiana y λ serán los valores propios de la matriz hessiana aumentada (ec. 3.84)

Por lo que para un mínimo se tiene: $\lambda_1 \simeq 0$. $\lambda_1 < b_1 < \lambda_2 < b_2 < \lambda_3 < b_3 < \lambda_4$.

El autovalor λ_1 más bajo correspondiente de la matriz RFO es cero y los otros n valores propios son los de la matriz hessiana en el punto mínimo. Por lo tanto, cerca de un mínimo local, λ_1 es negativo y se aproxima a cero en la convergencia.

Para un punto de silla de orden μ , el valor propio cero separa los valores propios negativos μ de hessiano y $(n - \mu)$. $\lambda_2 \simeq 0$

$\lambda_1 < b_1 \leftarrow \lambda_2 \rightarrow b_2 < \lambda_3 < b_3 < \lambda_4, \dots, \lambda_n < b_n < \lambda_n$. Sí y sólo si $\mu = 1$

Simons et al. [20] sugieren que con esta separación de los valores propios del hessiano en positivos y negativos el problema podría separarse en dos grupos: un grupo donde la energía se maximiza en las direcciones del grupo designados con 1 y el otro en donde se minimiza las direcciones designadas con $2 \dots n$. Así podríamos dividir la matriz RFO en dos matrices P-RFO más pequeñas y resolver cada problema por separado.

$$\begin{pmatrix} b_1 & \vec{F}_1 \\ \vec{F}_1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \vec{h} \\ 1 \end{pmatrix} = \lambda_p \begin{pmatrix} \vec{h} \\ 1 \end{pmatrix}, \quad (3.89)$$

$$\begin{pmatrix} b_2 & & 0 & \vec{F}_2 \\ & \ddots & & \vdots \\ 0 & & b_n & \vec{F}_n \\ \vec{F}_2 & \dots & \vec{F}_n & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \vec{h}_2 \\ \vdots \\ \vec{h}_n \\ 1 \end{pmatrix} = \lambda_n \begin{pmatrix} \vec{h}_2 \\ \vdots \\ \vec{h}_n \\ 1 \end{pmatrix}, \quad (3.90)$$

con esta separación se obtienen dos valores importantes de λ :

λ_p como el mayor de los valores propios de la matriz 3.89 y λ_n como el menor de los valores propios de la matriz 3.90;

$$\sum_{i \neq p} \frac{\vec{F}_i^2}{\lambda_p - b_i} = \lambda_p \quad (3.91)$$

$$\sum_{i \neq n} \frac{\vec{F}_i^2}{\lambda_n - b_i} = \lambda_n. \quad (3.92)$$

El paso \vec{h} del método $P - RFO$ se calcula como:

$$\vec{h} = \sum_{i \neq n} \frac{\vec{F}_i v_i}{\lambda_n - b_i} + \sum_{i \neq p} \frac{\vec{F}_i v_i}{\lambda_p - b_i}. \quad (3.93)$$

Cuando se quiere localizar un estado de transición existe un único modo de vibración (ec. 3.89) por lo que λ_p se puede calcular como:

$$\lambda_p = \frac{1}{2} b_i + \frac{1}{2} \sqrt{b_i^2 + 4 \vec{F}_i^2}. \quad (3.94)$$

Capítulo **4**

Justificación

Los primeros en identificar las interacciones $n \rightarrow \pi^*$ fueron Bürgi y colaboradores a través de un análisis de parámetros geométricos en estructuras de rayos X mostraron que en muchos compuestos la cercanía entre un átomo electronegativo, como el nitrógeno, y un grupo carbonilo puede explicarse mediante la deslocalización de un par electrónico libre hacia el orbital π de antienlace (π^*) del grupo carbonilo. Anteriormente se pensaba que esta cercanía se daba como resultado de una interacción dipolo-dipolo, sin embargo, actualmente se sabe que es debido a una interacción del tipo $n \rightarrow \pi^*$ [102].

Se ha encontrado que algunos compuestos químicos, en particular el confórmero del ácido 3-nitroftálico (3NFAC), la existencia de interacciones del tipo $n \rightarrow \pi^*$ podrían conferirles cierta estabilidad. Por ello en el presente trabajo nos hemos dado a la tarea de analizar y caracterizar interacciones débiles intramoleculares de tipo $n \rightarrow \pi^*$ así como también identificar cuál es su importancia en la geometría molecular. Así mismo, se ha encontrado que las interacciones $n \rightarrow \pi^*$ pueden estabilizar estados de transición [3, 103]. Además de que estas interacciones han sido estudiadas en materiales, existen informes bastante extensos en la literatura que muestran la existencia de la interacción $n \rightarrow \pi^*$, así como su papel en el autoensamblaje supramolecular de moléculas, el cual da lugar a estructuras específicas de materiales. Reedijk y colaboradores [104] han llamado a esta interacción como un nuevo vínculo supramolecular. Con esta idea se desea extender el estudio de interacciones $n \rightarrow \pi^*$ a estados de transición primero en fase gaseosa y posteriormente en sistema cristalino. Para esto se requiere de un programa que nos permita realizar cálculos en los dos sistemas. Existe múltiples programas para cálculos en estado sólido, la gran mayoría de programa están basados en onda plana o pseudo-potencial. Hasta donde sabemos el único programa que permite hacer cálculos en moléculas y en sistemas periódicos basándose en funciones

localizadas es CRYSTAL [18]. A diferencia de otros programas que usan ondas planas en el estudio de sistemas periódicos, CRYSTAL usa funciones localizadas, lo que permite describir con precisión, y con pocas funciones base, las distribuciones electrónicas en las capas de valencia y en las capas internas. El hecho de que las funciones de onda estén localizadas nos permite tratar tanto sistemas finitos (moléculas) como sistemas periódicos en una, dos y tres dimensiones (polímeros, superficies y cristales). Sin embargo, CRYSTAL presenta algunos problemas para calcular estados de transición. Esto se debe a que el método que tiene implementado es extremadamente sensible a la geometría de partida. Es así que nos hemos dado a la tarea de implementar otro método que nos facilite la búsqueda de estados de transición.

Capítulo **5**

Metodología

Dados los objetivos del trabajo, separamos la metodología en dos partes.

Interacciones $n \rightarrow \pi^*$

Se analizaron las posibles interacciones no covalentes intramoleculares de todos los conformeros estables de la molécula ácido 3-nitroftálico (3NFAC) (figura ??), esta molécula tiene una gran variedad de conformeros, lo que permite comparar los cambios energéticos asociados a las torsiones. La convención para numerar los átomos se muestra en la figura 5.1(b), mientras que en la figura 5.1(c) se muestra la numeración para los ángulos diedros del θ_1 al θ_5 . Al variar estos ángulos en un intervalo de 0° a 180° se obtuvieron todos los conformeros de la molécula. Una vez que se obtuvieron todas las estructuras, éstas fueron optimizadas con ayuda del programa GAMESS [105], con la teoría de perturbaciones a segundo orden (MP2) y el conjunto base cc-pVTZ. Para corroborar que las geometrías obtenidas fueran las de mínima energía, se realizó un análisis de frecuencias; este análisis demostró que todos los valores obtenidos de frecuencias fueron reales ¹. Para explicar los resultados con el análisis conformacional se estudiaron las posibles interacciones intramoleculares mediante la teoría de orbital de enlace natural (NBO) usando el programa NBO6 [106] y para su visualización se utilizó el programa Chemcraft 1.6 [107]. También se analizó densidad electrónica, mediante la teoría cuántica de átomos en moléculas (QTAIM), para encontrar los puntos críticos de enlace, así como, el camino de enlace, entre los posibles átomos interactuantes. Por último realizamos un análisis del índice de interacciones no covalentes (NCI) [81]. Los dos últimos estudios fueron realizados con el

¹Las frecuencias están relacionadas con los valores propios de la matriz de segundas derivadas (la matriz hessiana). Si los valores propios son todos positivos, entonces las frecuencias son todas reales y el punto estacionario es un mínimo local. Si un valor propio es negativo (una frecuencia imaginaria), el punto estacionario es un estado de transición.

programa Denstoolkit (DTK) [82], este programa fue desarrollado en nuestro grupo de investigación.

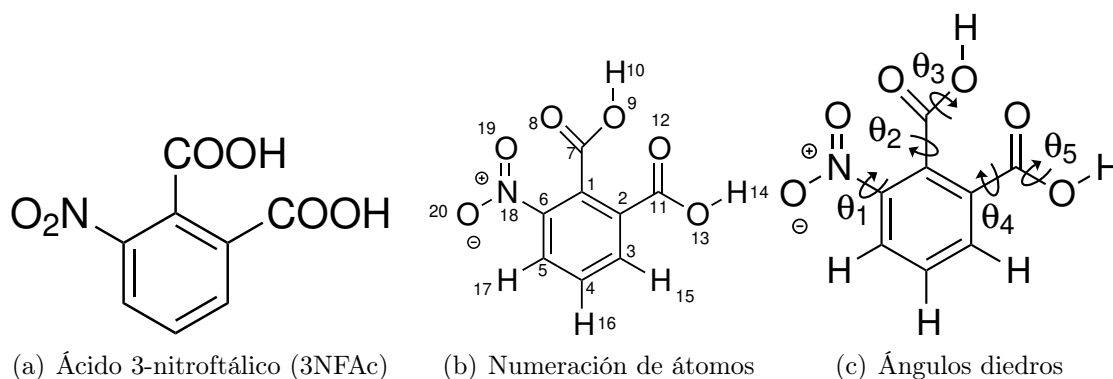


Figura 5.1: *Orden de numeración de átomos y ángulos diedros.*

Búsqueda de estado de transición

Como ya se explicó en la sección 3.3 para obtener los estados de transición en el programa CRYSTAL, se requiere realizar un trabajo previo que necesita mucho tiempo de cómputo. Para la implementación de la subrutina propuesta en este trabajo, se realizaron los siguientes pasos:

1. Conocimiento profundo del programa CRYSTAL. Se realizaron cálculos de sistemas pequeños, como agua, urea, entre otras, para conocer cómo funciona el algoritmo de optimización de geometrías, con el cual se obtienen mínimos de energía. Posteriormente se estudió una reacción ceto-enol, para conocer el algoritmo de búsqueda de estado de transición.
2. Conocimiento interno del código principal del programa CRYSTAL. Se analizaron las subrutinas del programa, especialmente la s correspondientes a la optimización de geometrías, esto nos ayudó a localizar el sitio donde fue necesario realizar las modificaciones.
3. Implementación de RFO. Se implementó la subrutina RFO, la cual es específica para localizar mínimos de energía, posteriormente para evaluar su desempeño se realizaron cálculos para obtener las estructuras de mínima energía de moléculas pequeñas (agua, metano, amoníaco, ácido fluorhídrico, urea).

4. Implementación de P-RFO. Se implementó la subrutina P-RFO propia para localizar estado de transición. Del mismo modo que en la subrutina RFO, se evaluó el desempeño de P-RFO realizando cálculos, de estado de transición de diferentes reacciones, de las cuales dos son sistemas periódicos pertenecientes al grupo de las zeolitas, (Intercambio de un hidrógeno para edingtonita, intercambio de un hidrógeno para chabasita). Compilación en paralelo. Se compiló el programa para habilitar cálculos en paralelo usando multiprocesadores¹. Se debe tener en cuenta que las subrutinas implementadas (RFO y P-RFO) no requieren ser paralelizadas pero sí es necesaria esta característica para el cálculo del hessiano. Posteriormente se realizaron más pruebas usando cuatro procesadores para diferentes sistemas.

Capítulo **6**

Resultados y discusión

A continuación se presentan los resultados obtenidos en el presente trabajo. Para su descripción, los resultados se dividen en dos partes. En la primera parte se tratará a las interacciones $n \rightarrow \pi^*$ en los sistemas del ácido 3-nitroftálico. En la segunda parte se hablará del programa CRYSTAL y de la implementación de la subrutina P-RFO para la búsqueda de estado de transición, así como su aplicación a diferentes reacciones.

6.1. Interacciones $n \rightarrow \pi^*$ en el ácido 3-nitroftálico

En la figura 6.1 se muestran todas las estructuras de los conformeros de 3NFAc, para cada estructura se asignó aleatoriamente una etiqueta que va de **A1**, ..., ***H2** (el orden alfabético no representa el orden energético de los compuestos). Algunos de estos conformeros presentan un enlace de hidrógeno intramolecular y para distinguirlos éstos se encuentran marcados con el símbolo “*”. Además, en dicha figura se muestran las energías relativas en $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, ($\Delta E_{ij} = (EMP2 + ZPE)_i - (EMP2 + ZPE)_j$), es decir, la diferencia energética entre pasar de una estructura a otra; la dirección que se considera para pasar de una estructura a otra es de la columna izquierda a la derecha o de una fila superior a una inferior. Por ejemplo, la diferencia energética entre **A2** y **A1** es de $-0.04 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, por lo que **A1** tendrá una energía más baja que **A2**. Por otro lado las energías relativas de cada conformero son representadas en la tabla 6.1. Hay que mencionar que todas las energías usadas para calcular los valores en la tabla 6.1 y figura 6.1 incluyen la corrección de punto cero, y fueron obtenidas tomando como referencia el conformero de menor energía, que es **A1**. Como se mencionó en la descripción de la metodología, cada conformero se obtiene por la variación de cinco ángulos diedros mismos que se muestran en la figura 5.1. Los valores de estos ángulos se reportan en la tabla 6.2.

Estructura	*H2	G2	G1	H1
ΔE_i	8.78	5.38	5.59	11.65
Estructura	*C2	A2	A1	C1
ΔE_i	4.13	0.04	0.00	4.84
Estructura	D2	B2	B1	D1
ΔE_i	5.28	0.29	0.50	4.86
Estructura	*F2	*E2	*E1	*F1
ΔE_i	9.67	4.43	2.27	7.49

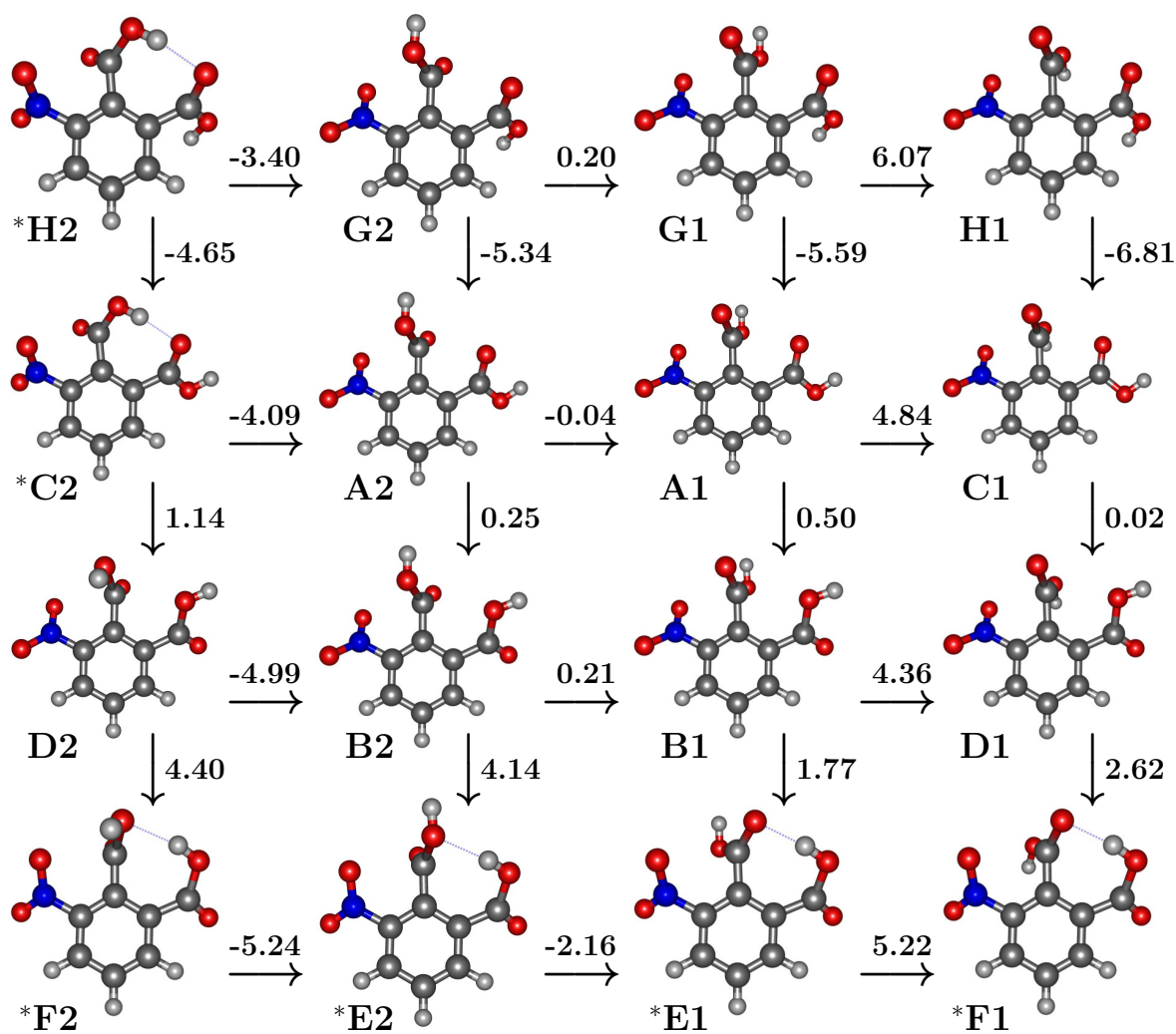
Tabla 6.1: Energías en $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ relativas al conformero A1.

Figura 6.1: Estructuras optimizadas de los conformeros del ácido 3-nitroftálico.

Estructura	*H2	G2	G1	H1	*C2	A2	A1	C1
θ_1 (C5C6N18O19)	128.9	-145.1	-143.1	-143.1	129.5	-148.4	-147.1	-146.0
θ_2 (C2C1C7O8)	127.0	60.2	-115.0	-106.6	126.5	67.4	-106.5	-95.9
θ_3 (O8C7O9H10)	-166.2	2.0	3.2	-171.9	-163.9	1.4	2.5	-175.4
θ_4 (C3C2C11O12)	-131.3	-130.8	-135.0	138.4	-142.1	-150.9	-159.5	-178.0
θ_5 (O12C11O13H14)	-173.2	171.1	-171.5	-172.4	0.5	0.3	0.8	0.6
Estructura	D2	B2	B1	D1	*F2	*E2	*E1	*F1
θ_1 (C5C6N18O19)	-153.7	-144.8	-144.6	-143.5	153.1	155.2	141.0	147.5
θ_2 (C2C1C7O8)	68.4	62.5	-110.2	-103.8	89.6	98.1	-56.7	-62.4
θ_3 (O8C7O9H10)	-173.8	3.9	-0.2	-171.5	158.4	2.9	-4.9	175.0
θ_4 (C3C2C11O12)	31.5	32.1	26.7	22.9	23.5	29.6	27.4	29.6
θ_5 (O12C11O13H14)	5.8	4.8	2.7	2.6	-176.1	-175.7	177.3	177.4

Tabla 6.2: Ángulos diedros (en grados) asociados con las interacciones más relevantes de los conformeros de ácido 3-nitroftálico (figura 5.1).

En la tabla 6.3 se muestran los parámetros geométricos más relevantes obtenidos para cada uno de los conformeros. Cabe mencionar que las distancias están dadas en Å y los ángulos diedros en grados. También se muestra un parámetro “p” el cual representa la distancia perpendicular entre el C7 y un plano formado entre O8-O9-C1; el signo positivo de p indica que C7 se eleva desde el plano –COOH hacia grupo NO₂, dicho parámetro es representado en la figura 6.2

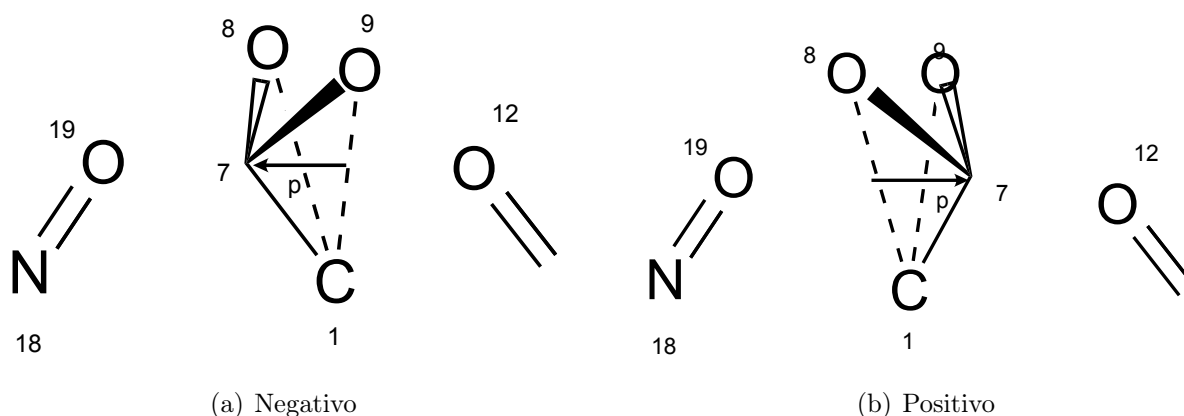


Figura 6.2: Piramidalización del carbono C7.

Del análisis de estos parámetros, se puede observar que en algunos conformeros se presenta un enlace de hidrógeno intramolecular (marcados con estrellas), como es el caso de *C2, *E1, *E2, *F1, *F2 y *H2. Este enlace de hidrógeno es del tipo O–H···O. Los autores Jeffrey [108] y Steiner [109] sugieren que si la distancia entre el donador y los átomos de hidrógeno se encuentra entre 1.5-2.2 Å y los ángulos X–H···A > 130°, el enlace puede considerarse como un enlace de hidrógeno moderado, (donde X y A representan

al átomo donador y átomo aceptor respectivamente). Siguiendo con la clasificación de Steiner [109], en la que las energías de enlace de hidrógeno de los conformeros deben estar entre 4 y 15 kcal · mol⁻¹, los conformeros que poseen enlace de hidrógeno deberían ser los que presenten la energía electrónica total más baja. Sin embargo, los conformeros no presentan esa tendencia, debido a que **A1** no tiene enlaces de hidrógeno y es el más estable, con una energía de 2.27 kcal · mol⁻¹ menor que aquel conformero de menor energía que tiene un enlace de hidrógeno intramolecular, es decir, ***E1**. Esto generó un gran interés por saber cuáles son las interacciones que contribuyen a la estabilidad de dichos conformeros, por lo que se realizaron diferentes estudios teóricos (NBO, QTAIM y NCI) con la finalidad de conocer qué tipo de interacciones y fenómenos químicos se encuentran presentes en los 3NFACs. Dichos estudios se efectuaron sobre aquellos átomos que pudieran intervenir en la formación de interacciones intramoleculares, tales como O19, O12, O13, O8, H10, H14, H15, H17 y C7, para poder determinar si existe una competencia entre los enlaces de hidrógeno y otro tipo de interacciones.

La cercanía que se tiene entre los grupos $-\text{NO}_2$ y $-\text{COOH}$ nos dan una idea del tipo de interacción que podría estar presente en los 3NFACs. Un grupo carbonilo presenta una geometría plana, sin embargo, cuando es atacado por un nucleófilo aparece la interacción denominada $n \rightarrow \pi^*$ que deforma la geometría plana del grupo carbonilo, transformando al carbono del carbonilo en una entidad quiral. La trayectoria del nucleófilo es de alrededor de $107 - 109^\circ$ y este ángulo se llama ángulo de Bürgi-Dunitz. Con esta idea nos dimos a la tarea de analizar los enlaces de hidrógeno y buscar si las interacciones $n \rightarrow \pi^*$ son las responsables del comportamiento particular de los conformeros del 3NFAC.

Para facilitar la discusión de los resultados obtenidos, se compararon los conformeros **A1**, que es el que presentó la energía más baja, y ***E1**, que es aquel con la energía más baja que presenta un enlace de hidrógeno.

En la tabla 6.3, en el caso de **A1**, se puede ver que las distancias de O19...C7 ó O12...C7 están entre 2.63 Å and 2.81 Å, mientras que los ángulos O19-C7=O8 y O12-C7=O8 están entre 80.4° y 108.8° . Siguiendo los fundamentos de Bürgi-Dunitz, las distancias y ángulos anteriores sugieren que el átomo de C7 es propenso a sufrir ataques nucleofílicos. Ahora bien, cercano al C7 se tienen dos grupos que pueden actuar como nucleófilos a través de una interacción $n \rightarrow \pi^*$, el $-\text{NO}_2$ y $-\text{COOH}$, ¿con cuál de ellos estaría favorecida esta interacción?, la respuesta inmediata sería ambos actúan como nucleófilos

Parámetro	*H2	G2	G1	H1	*C2	A2	A1	C1
C7=O8 (Å)	1.21	1.20	1.20	1.20	1.21	1.20	1.21	1.20
O19...C7 (Å)	2.81	2.68	2.68	2.66	2.81	2.64	2.63	2.65
O19-C7=O8 (°)	80.4	107.7	89.4	95.3	80.5	102.8	93.2	100.7
O12...C7 (Å)	-	2.86	2.83	2.77	-	2.72	2.69	2.67
O12-C7=O8 (°)	-	87.7	104.9	101.6	-	89.1	102.4	102.4
H10...O12 (Å)	1.78	-	-	-	1.75	-	-	-
O9-H10...O12 (°)	146.5	-	-	-	147.3	-	-	-
p (Å)	+0.005	-0.011	-0.005	-0.001	+0.007	-0.003	+0.003	+0.007
Parámetro	D2	B2	B1	D1	*F2	*E2	*E1	*F1
C7=O8 (Å)	1.20	1.20	1.21	1.20	1.20	1.20	1.22	1.21
O19...C7 (Å)	2.61	2.65	2.63	2.64	2.56	2.54	2.65	2.61
O19-C7=O8 (°)	102.9	105.1	91.6	96.9	105.0	95.9	108.8	105.9
O13...C7 (Å)	2.68	2.71	2.68	2.66	-	-	-	-
O13-C7=O8 (°)	94.6	89.4	101.3	98.8	-	-	-	-
H14...O9 (Å)	-	-	-	-	1.90	1.86	-	-
O13-H14...O9 (°)	-	-	-	-	161.9	152.8	-	-
H14...O8 (Å)	-	-	-	-	-	-	1.73	1.75
O13-H14...O8 (°)	-	-	-	-	-	-	153.7	153.4
p (Å)	-0.013	-0.008	-0.002	-0.006	-0.054	+0.022	-0.016	-0.022

Tabla 6.3: *Parámetros geométricos de las interacciones no covalentes presentes en los conformeros del ácido 3-nitroftálico.*

al mismo tiempo en algunos conformeros. Esto indicaría que en algunos conformeros se forma una doble interacción del tipo $n \rightarrow \pi^*$, esto sería opuesto a los hallazgos reportados por Choudhary y colaboradores [110], quienes mencionan que una vez que se forma una interacción intermolecular $n \rightarrow \pi^*$, una segunda interacción del mismo tipo no es favorable. Este comportamiento de la presencia de interacciones intramoleculares dobles $n \rightarrow \pi^*$ aunado a la estabilidad hace que los 3NFACs sean sistemas fascinantes de estudio.

Partiendo de la idea de que en algunos conformeros existen dos interacciones $n \rightarrow \pi^*$, se determinó el grado de piramidalización del C7 midiendo la distancia p (figura 6.2), la cual se encuentra en la tabla 6.3; este parámetro se calcula midiendo la distancia perpendicular de C7 desde el plano formado por C1-O8-O9, (cuanto mayor es la distancia, mayor es la piramidalización). Si la distancia p es positiva, entonces el carbono C7 se eleva desde el plano hacia el grupo $-\text{COOH}$, mientras que en caso de que sea negativo, el carbono C7 se eleva desde el plano hacia el grupo $-\text{NO}_2$. En el caso del conformero *E1 la piramidalización es alta, en relación con A1 ($p=-0.016$ Å), y C7 se eleva hacia el grupo $-\text{NO}_2$ porque el grupo $-\text{COOH}$ está involucrado en la formación de un enlace de hidrógeno (véase figura

6.2(a)). Por otro lado, la piramidalización de **A1** es muy baja ($p=+0.003 \text{ \AA}$, hacia el grupo $-\text{COOH}$), esto indica que el grupo $-\text{COOH}$ es apenas un nucleófilo más fuerte que el grupo $-\text{NO}_2$ en este conformero (véase figura 6.2(b)). Más adelante se retoma este parámetro, dado que el análisis NBO nos puede ayudar a profundizar en este criterio.

6.1.1. Análisis NBO

El análisis de orbitales naturales de enlace (NBO) provee características que están conectadas de manera cercana a los principios básicos de la química (estructuras de Lewis). NBO también es usado para generar información en los cambios de la densidad de carga entre un donador y un aceptor.

Para determinar cuáles son las interacciones que intervienen en la estabilidad de los conformeros, se realizó el análisis de los orbitales moleculares; para ello se calculó la deslocalización electrónica que ocurre entre un par electrónico del O8 y el orbital antienlace (σ^*) de O13-H14. Esto confirmó la presencia de interacciones de enlaces de hidrógeno (del tipo $n \rightarrow \sigma^*$). De igual manera se calculó la deslocalización electrónica entre el par electrónico del O19 y el orbital de antienlace desocupado del C7, confirmando la presencia de interacciones $n \rightarrow \pi^*$. En la figura 6.3 se muestra el traslape de los orbitales NBO para todos los conformeros.

Para determinar la fuerza de las interacciones $n \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \sigma^*$, mediante el análisis NBO es posible estimar la energía de deslocalización ($\Delta E_{ij}^{(2)}$) asociada con el traslape entre los orbitales donador y aceptor. Dicha energía de deslocalización se obtiene de un tratamiento perturbativo a segundo orden. Un traslape entre los orbitales de NBO indica la existencia de la interacción. La fuerza de la interacción dependerá de la deslocalización, es decir, a mayor energía de deslocalización $\Delta E_{ij}^{(2)}$, mayor fuerza de la interacción. En la tabla A.1 se enlistan las energías de perturbación de segundo orden, $\Delta E_{ij}^{(2)}$ para algunas interacciones no covalentes existentes en cada uno de los conformeros estables de 3NFAc.

En la figura 6.4 se representa el traslape de los orbitales NBO asociados a las interacciones $n_{\text{O19}} \rightarrow \pi_{\text{C7=O8}}^*$ y $n_{\text{O12}} \rightarrow \pi_{\text{C7=O8}}^*$; ambas interacciones se encuentran presentes en **A1**. Para el caso de **A1** se determinó la energía $\Delta E_{ij}^{(2)}$ (por practicidad de aquí en adelante se tomará como $E^{(2)}$) de las dos interacciones $n \rightarrow \pi^*$, la cual es de $2.30 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ para ($n_{\text{O19}} \rightarrow \pi_{\text{C7=O8}}^*$) y $2.47 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ($n_{\text{O12}} \rightarrow \pi_{\text{C7=O8}}^*$), teniendo una contribución total de $4.77 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, y la diferencia $E^{(2)}(n_{\text{O19}} \rightarrow \pi_{\text{C7}}^*) - E^{(2)}(n_{\text{O12}} \rightarrow \pi_{\text{C7}}^*) = 0.17 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$,

por lo tanto, ambas interacciones tienen una fuerza similar. Esto es consistente con las conclusiones extraídas del parámetro p de piramidalización, descrita en la tabla 6.3, es decir, la interacción $n_{O19} \rightarrow \pi_{C7=O8}^*$ es apenas más débil que la interacción $n_{O12} \rightarrow \pi_{C7=O8}^*$. Sin embargo, esta interacción doble $n \rightarrow \pi^*$ no es exclusiva de **A1**, sino que también aparecen en el resto de los conformeros en diferentes combinaciones.

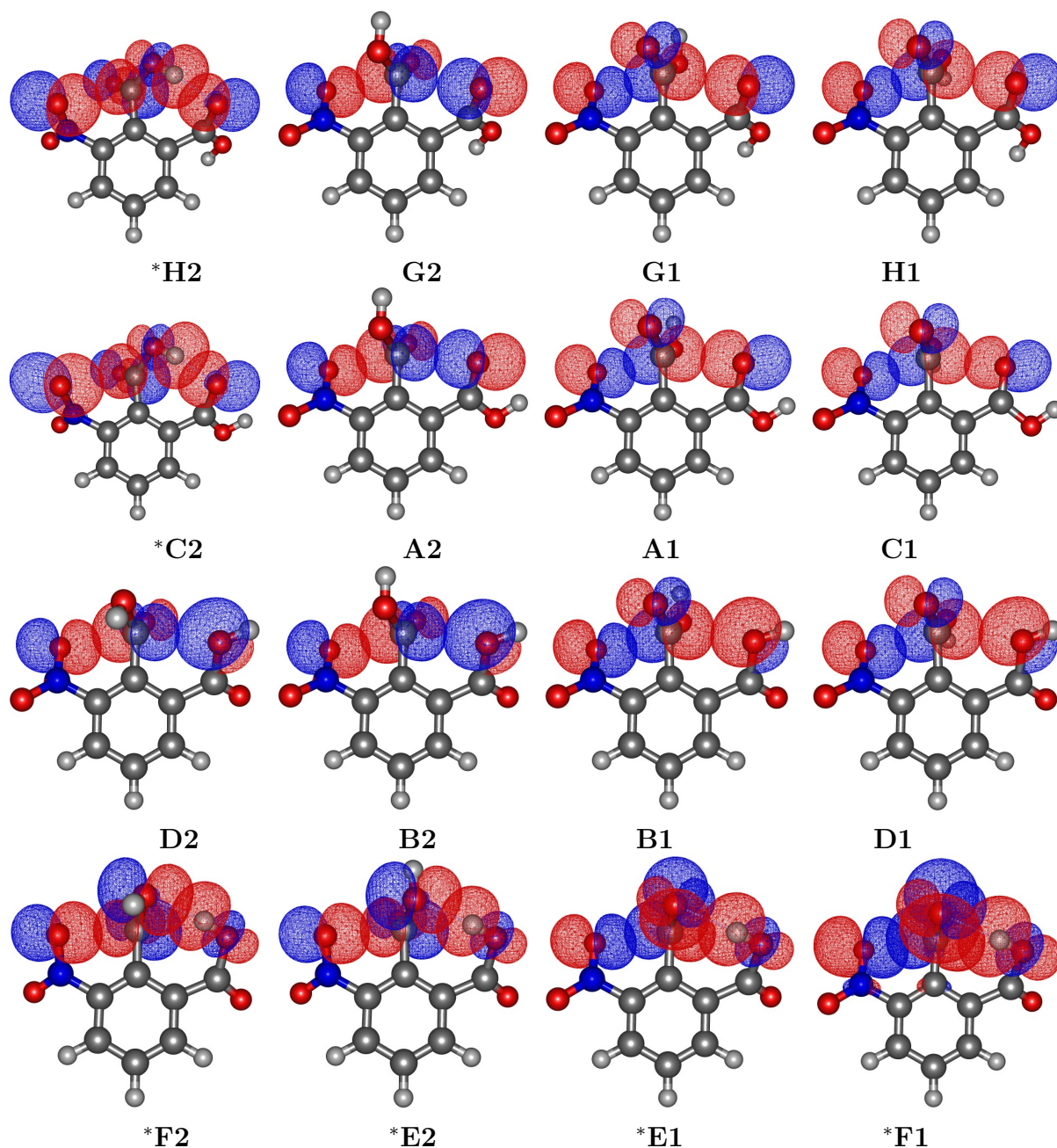


Figura 6.3: *Interacciones relevantes de NBO para todos los conformeros Ácido 3-nitroftálico.*

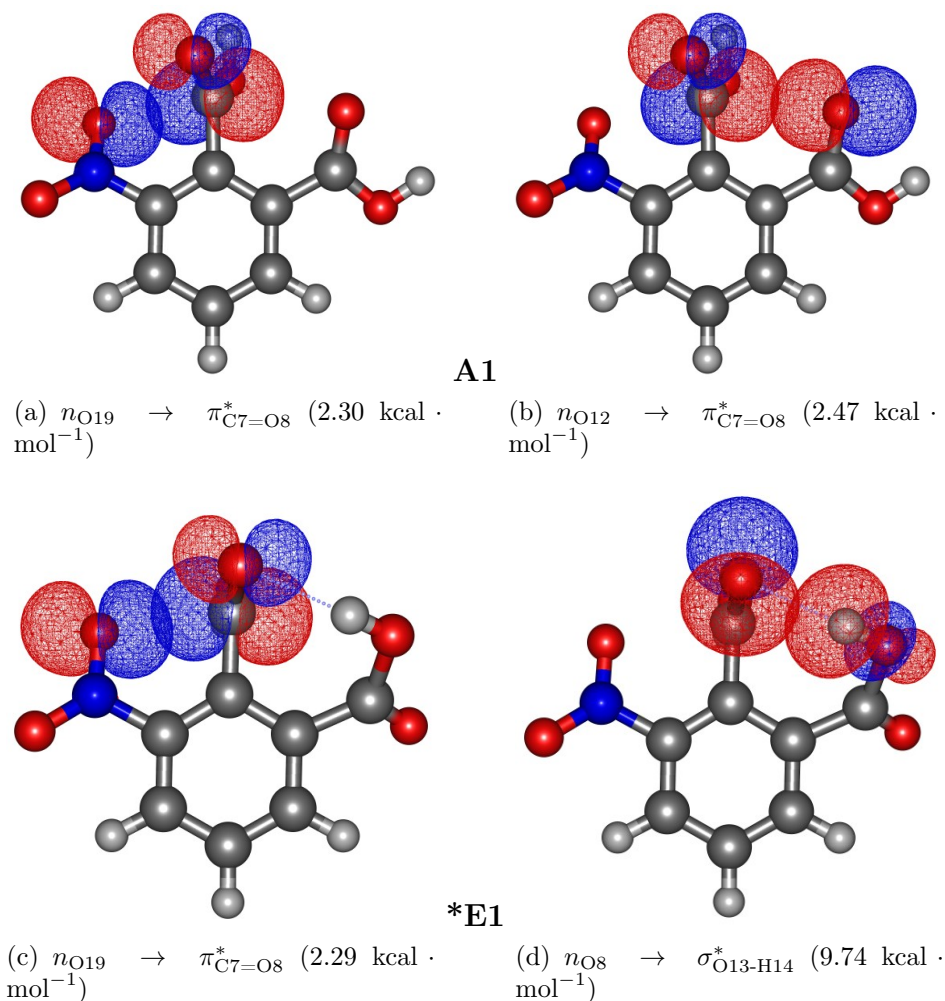


Figura 6.4: *Interacciones NBO relevantes en los conformeros A1 (fila superior) y *E1 (fila inferior).*

Para comprender mejor las características estructurales del conformero de menor energía, **A1**, se debe considerar cómo la presencia o ausencia de las interacciones $n_{O19} \rightarrow \pi_{C7=O8}^*$, $n_{O12} \rightarrow \pi_{C7=O8}^*$ y $n_{O8} \rightarrow \sigma_{O13-H14}^*$ afecta no sólo a los enlaces vecinos más cercanos, sino también al resto de los enlaces del 3NFAc, lo que a su vez afecta las contribuciones a la energía electrónica total.

Como se mencionó, algunos conformeros presentan una doble interacción $n \rightarrow \pi^*$, e individualmente cada interacción involucra el grupo carbonilo (C7=O8); dichos conformeros son **G2**, **G1**, **H1**, **A2**, **A1**, **C1**, **D2**, **B2**, **B1** y **D1**.

De acuerdo con el análisis del parámetro "p" los conformeros **G2**, **G1**, **H1**, **A2**, **D1**, **D2**, **B2** y **B1**, el grupo $-\text{NO}_2$ es un nucleófilo más fuerte (p es negativa), en relación con el $-\text{NO}_2$ presente en los conformeros **A1** y **C1** (p es positiva). Mientras que el $-\text{COOH}$ presenta una tendencia opuesta. Para los conformeros ***H2**, ***C2**, ***F2**, ***E2**, ***E1** y ***F1**

cada uno de ellos muestra dos interacciones las cuales pueden asociarse con interacciones débiles no covalentes de los tipos $n \rightarrow \sigma^*$, $n_{O19} \rightarrow \pi_{C7=O8}^*$, $n_{O8} \rightarrow \sigma_{O13-H14}^*$ y $n_{O9} \rightarrow \sigma_{O13-H14}^*$.

Interacción	*H2	G2	G1	H1	*C2	A2	A1	C1
$n_{O19} \rightarrow \pi_{C7=O8}^*$	0.56	2.17	1.64	1.62	0.28	2.71	2.30	1.92
$n_{O12} \rightarrow \pi_{C7=O8}^*$	-	0.72	1.05	1.44	-	1.59	2.47	2.77
$n_{O12} \rightarrow \sigma_{O9-H10}^*$	10.20	-	-	-	12.53	-	-	-
Interacción	D2	B2	B1	D1	*F2	*E2	*E1	*F1
$n_{O19} \rightarrow \pi_{C7=O8}^*$	3.19	2.54	2.31	2.00	3.70	4.22	2.29	2.86
$n_{O13} \rightarrow \pi_{C7=O8}^*$	1.71	1.53	2.18	2.36	-	-	-	-
$n_{O8} \rightarrow \sigma_{O13-H14}^*$	-	-	-	-	-	-	9.74	7.55
$n_{O9} \rightarrow \sigma_{O13-H14}^*$	-	-	-	-	8.28	6.53	-	-

Tabla 6.4: Energías de perturbación de segundo orden, $E^{(2)}$ (kcal · mol⁻¹), de las interacciones relevantes de NBO presentes en los confórmers del ácido 3-nitroftálico.

Por otro lado, en la Figura 6.4(c) y 6.4(d) se muestra el traslape de orbitales NBO de las interacciones $n_{O19} \rightarrow \pi_{C7=O8}^*$ y $n_{O8} \rightarrow \sigma_{O13-H14}^*$ presentes en *E1, las interacciones $n_{O19} \rightarrow \pi_{C7=O8}^*$ (con $E^{(2)}=2.29$ kcal · mol⁻¹) y $n_{O8} \rightarrow \sigma_{O13-H14}^*$ (con $E^{(2)}=9.74$ kcal · mol⁻¹) tienen una contribución total de 12.03 kcal · mol⁻¹. Esto, en principio, es inconsistente con la energía de estabilización global observada. Si sólo se compara la suma $n_{O19} \rightarrow \pi_{C7=O8}^* + n_{O12} \rightarrow \pi_{C7=O8}^*$ (A1) vs $n_{O19} \rightarrow \pi_{C7=O8}^* + n_{O8} \rightarrow \sigma_{O13-H14}^*$ (*E1), se pensaría que *E1 debería tener la energía electrónica total más baja, lo cual es opuesto a las energías electrónicas totales observadas.

Las energía $E^{(2)}$ para las interacciones $n_{O19} \rightarrow \pi_{C7=O8}^*$ se encuentran entre 0.28 kcal · mol⁻¹ y 4.22 kcal · mol⁻¹, y la $E^{(2)}$ de $n_{O8} \rightarrow \sigma_{O13-H14}^*$ y $n_{O9} \rightarrow \sigma_{O13-H14}^*$, que están asociados con contactos O–H···O, están entre 6.53 y 10.20 kcal · mol⁻¹, las cuales se muestran en la tabla A.1 confirmando así la presencia de enlaces de hidrógeno moderados.

Otra energía obtenida fue la energía asociada a los efectos estéricos, $\Delta E_I^{(sx)} \equiv E_I^{(sx)} - E_{A1}^{(sx)}$, $I \in \{A1, \dots, *H2\}$ relativos a A1 las cuales son mostradas en la tabla 6.5, donde $E_I^{(sx)}$ es la suma de las contribuciones estéricas por pares a la energía entre los orbitales moleculares localizados naturales de cada confórmero denotado como I .

Si $\Delta E_I^{(sx)} > 0$, entonces los efectos estéricos son mayores en el confórmero I . $\Delta E_I^{(sx)}$ da una estimación de la repulsión electrónica total y nos dice si aumenta o no al pasar de un confórmero a otro. Esta repulsión no debe considerarse equivalente a la repulsión entre átomos, sino entre todos los electrones contenidos por los orbitales localizados de

la molécula. La contribución total, derivada de los efectos estéricos, es $15.48 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ mayor en ***E1**, con respecto a **A1**.

Esta contribución supera la estabilización derivada de las interacciones $n_{\text{O19}} \rightarrow \pi_{\text{C7=O8}}^*$ y $n_{\text{O8}} \rightarrow \sigma_{\text{O13-H14}}^*$ presentes en ***E1** con respecto a **A1**. En ***E1** los efectos estéricos contrarrestan la estabilización proporcionada por el enlace de hidrógeno y la débil interacción $n \rightarrow \pi^*$ por lo que la disminución de los efectos estéricos en **A1** más la estabilización provista por la interacción doble $n \rightarrow \pi^*$ hacen que el conformero **A1** tenga una energía electrónica total menor.

Estructura	*H2	G2	G1	H1
$\Delta E_I^{(sx)}$	7.74	-3.28	-2.22	-0.36
Estructura	*C2	A2	A1	C1
$\Delta E_I^{(sx)}$	8.48	-0.97	0.00	2.41
Estructura	D2	B2	B1	D1
$\Delta E_I^{(sx)}$	1.40	-3.38	-2.19	0.83
Estructura	*F2	*E2	*E1	*F1
$\Delta E_I^{(sx)}$	9.73	8.93	15.48	15.07

Tabla 6.5: Diferencias de energía (en $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$) asociadas con efectos estéricos, $\Delta E_I^{(sx)}$, relativas al conformero **A1** $\Delta E_I^{(sx)} \equiv E_I^{(sx)} - E_{\text{A1}}^{(sx)}$.

6.1.2. Análisis QTAIM

En la figura 6.5 se muestran los gráficos obtenidos del análisis de átomos en moléculas de los conformeros del 3NFAc. Se muestran los puntos críticos, así como las trayectorias de enlace. Las esferas de color azul de tamaño mediano representan puntos críticos de enlace, las amarillas puntos críticos de anillo y las curvaturas compuestas de esferas azules oscuras de tamaño pequeño son caminos de gradiente de enlace. En la figura también se puede observar que algunos conformeros no presentan interacción intramolecular, como en **G2**, **G1** y **H1**, de los cuales **H1** es el conformero que presenta la energía más alta de los 3NFACs.

De igual manera que con NBO se comparan los conformeros **A1**, ***E1**. En la figura 6.6 se muestran los puntos críticos y líneas de enlace para dichos conformeros. El análisis QTAIM confirmó la formación de un enlace de hidrógeno, en el conformero ***E1**, entre los átomos de O8 y H14. Sin embargo, se observó que entre C7-O19 y C7-O12 para ambos conformeros,

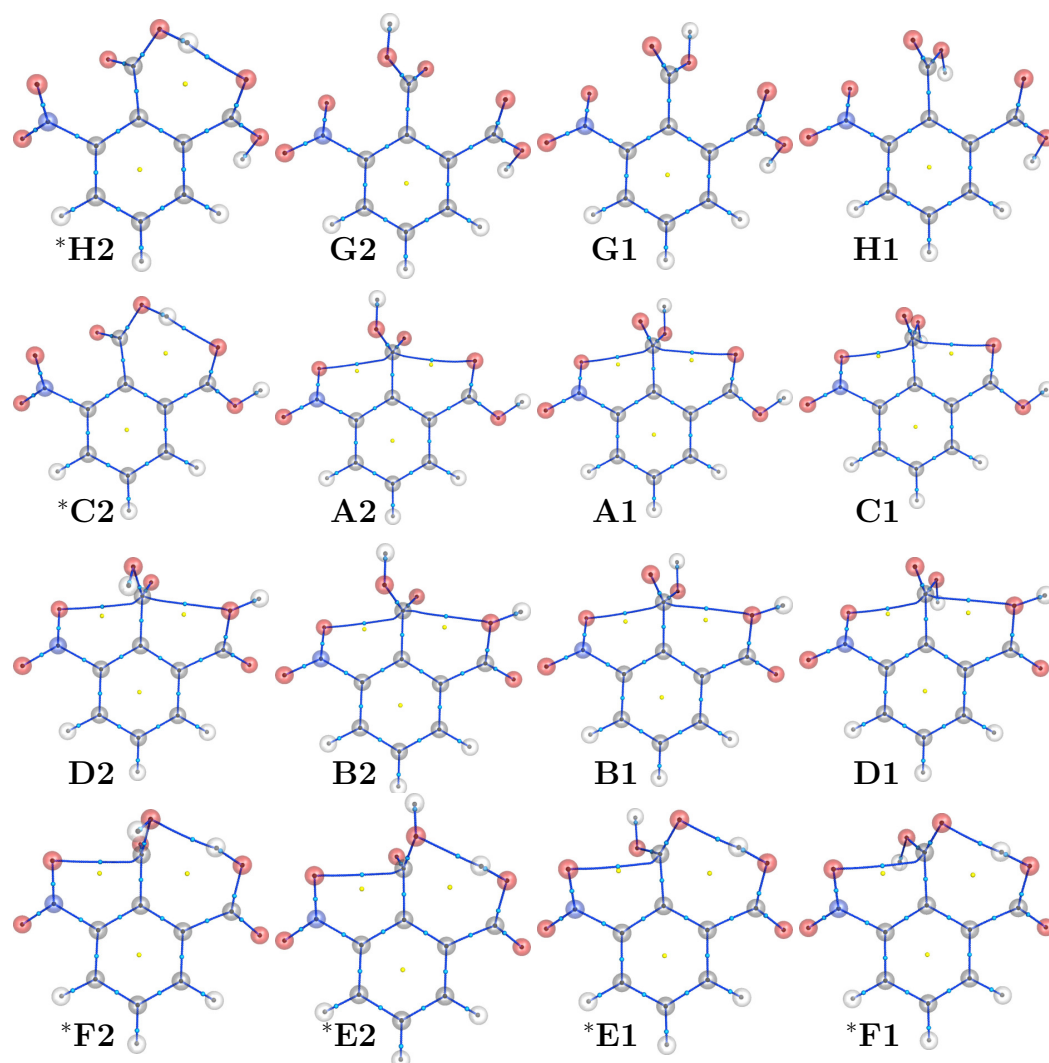


Figura 6.5: *Puntos críticos y trayectoria de enlace de los conformeros del ácido 3-nitroftálico. Las esferas azules de tamaño mediano representan puntos críticos de enlace, las amarillas puntos críticos de anillo, y las curvaturas compuestas de esferas azules oscuras de tamaño pequeño son caminos de gradiente de enlace.*

se formó un punto crítico, el cual está asociado a los caminos de gradiente, este hecho es de sorprender, debido a que estos caminos de gradiente están asociados con interacciones débiles no covalentes, por lo que no es muy común que QTAIM las detecte [81]. Esto nos hace pensar que las interacciones aparentemente débiles $n \rightarrow \pi^*$ no son tan débiles, en relación con su entorno químico. Hasta este punto ya se ha discutido las interacciones $n \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \sigma^*$, sin embargo, estas interacciones por sí solas no pueden explicar por qué el conformero **A1** tiene una energía menor que ***E1**.

Determinar la fuerza de los enlaces constituye un problema abierto hasta el día de hoy, ya que no existe una manera única o directa de hacerlo. En el presente trabajo, utilizamos

la densidad de electrónica, ρ , evaluada en los puntos críticos del enlace, denotada como ρ_{BCP} , como un indicador de la fuerza de los enlaces. Esta idea se ha aplicado antes para estimar las energías de estabilización de enlaces de hidrógeno [111], en este caso suponemos que esta relación también es válida para las interacciones intramoleculares.

Anteriormente se discutió cómo pasar de **A1** a ***E1** modifica las proporciones de la energía que pueden asociarse con los efectos estéricos. Usando la densidad electrónica, evaluada en los BCPs, para estimar los cambios en la fuerza de enlaces del 3NFACs se podría suponer que existe una relación $E_i \propto \rho_{BCP_i}$, donde E_i sería la i -ésima energía de estabilización de enlace.

En la figura 6.7 se grafica la diferencia de densidades. En el punto crítico se pueden observar los cambios que sufren los enlaces cuando se pasa de **A1** a ***E1** ya sea aumentando o disminuyendo ρ_{BCP_i} , de tal manera que no se puede inferir una tendencia general, es decir, algunos ρ_{BCP_i} aumentan algunos disminuyen. Sin embargo, los valores positivos indican que el enlace en **A1** es más fuerte que en el caso de ***E1**, es decir, se tiene una mayor deslocalización electrónica en el enlace. Si el valor es negativo se tendrá una menor deslocalización en ***E1**, como en el caso de C11-O13, esto evita que la interacción entre C7-O12 se forme; mientras que para **A1**, debido a que la densidad electrónica se encuentra distribuida entre C2-C11-O13-H14, permite que los pares electrónicos del O12 puedan interactuar con C7, lo que favorece la formación de la interacción $n \rightarrow \pi^*$.

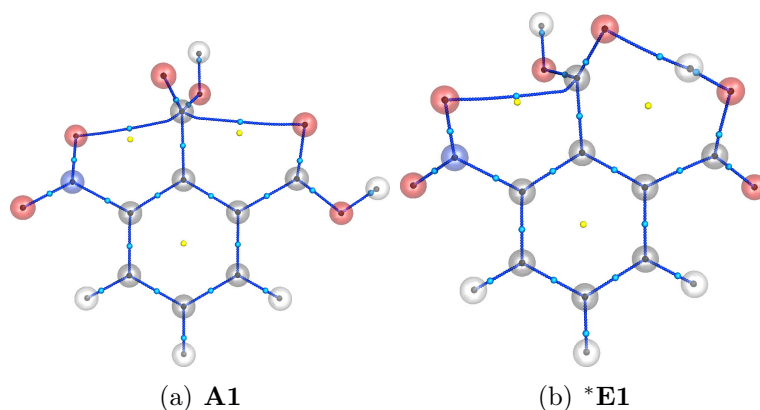


Figura 6.6: Topología de la densidad electrónica para los conformeros (a) **A1** y (b) ***E1**. Las esferas azules de tamaño mediano representan puntos críticos de enlace, las amarillas puntos críticos de anillo, y las curvaturas compuestas de esferas azules oscuras de tamaño pequeño son caminos de gradiente de enlace.

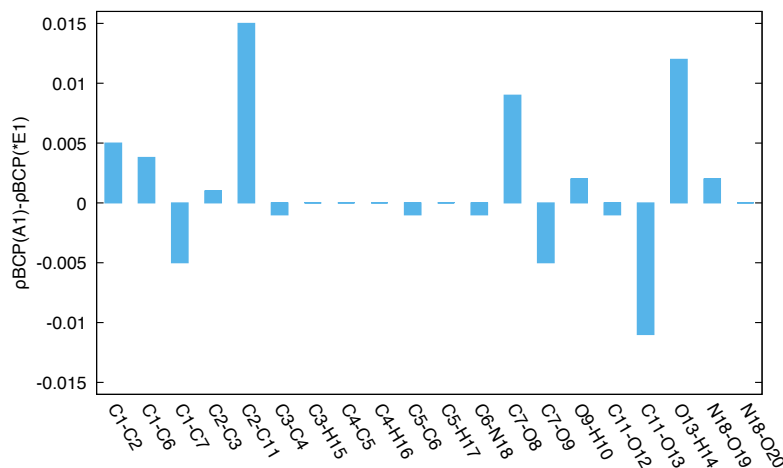


Figura 6.7: $\rho_{BCP}(A1) - \rho_{BCP}(*E1)$ para todos los enlaces regulares del ácido 3-nitroftálico. Los valores positivos indican que el enlace respectivo en **A1** es más fuerte que el enlace correspondiente en ***E1**.

Elipticidad

Cuando se pasa de un confórmero a otro, no sólo cada enlace se ve afectado, sino también otros fenómenos más sutiles, como la deslocalización electrónica y el carácter polar de algunos enlaces. Medir estos efectos en un sistema es un problema complicado, pero aún podemos extraer información útil utilizando otro campo derivado de las propiedades topológicas de la densidad electrónica. En la figura 6.8, se muestran los perfiles de elipticidad a lo largo de las rutas de enlace que conectan los átomos C2-C11 (Fig. 6.9(a)) y C1-C7 (Fig. 6.9(b)).

Siguiendo los resultados y la discusión de Cheeseman *et al.* [112] y Tafipolsky *et al.* [113], en la Fig. 8, se observa que el perfil de elipticidad del enlace C2-C11 muestra las características típicas de un enlace π . El máximo de la elipticidad, a lo largo de la ruta de enlace, está cerca del punto crítico (ver líneas verticales en la figura 6.9), lo que implica que ρ se acumula alrededor del BCP en planos que son perpendiculares a la ruta de enlace y cerca del BCP. Además, dado que los valores de elipticidad son, en general, más altos en **A1**, podemos decir que el carácter π del enlace C2-C11 aumenta, o de manera equivalente, que la deslocalización de electrones mejora ligeramente a lo largo de este enlace. Por otro lado, los perfiles de elipticidad para los enlaces C1-C7 de **A1** y ***E1**, respectivamente, muestran diferencias importantes (véase figura 6.9(b)). El perfil de elipticidad, para ***E1**, del enlace C1-C7 tiene aproximadamente la misma forma que el enlace C2-C11, lo que implica que el

último enlace también tiene un fuerte carácter π . Sin embargo, el perfil, para **A1**, del enlace C1-C7 es menos simétrico, y la elipticidad (evaluada en el BCP) es menor, en relación con el conformero ***E1**, lo que sugiere que el enlace C1-C7 en **A1** tiene un menor carácter π . Tanto en **A1** como en ***E1**, se encuentra un máximo local de ϵ cerca de C7, lo que indica que hay un plano alrededor de C7 y perpendicular a la ruta de enlace donde la densidad de carga se acumula; por lo tanto, el carácter π del C1-C7 aumenta cerca del átomo C7. Esto es consistente con el hecho de que C7 participa en interacciones $n \rightarrow \pi^*$, es decir, la densidad de electrones alrededor de C7 aumenta debido a la doble interacción $n \rightarrow \pi^*$. En la figura 6.8 se muestra el perfil de elipticidad del enlace C6-N18. Los perfiles son bastante similares para **A1** y ***E1**, tanto en forma como en altura.

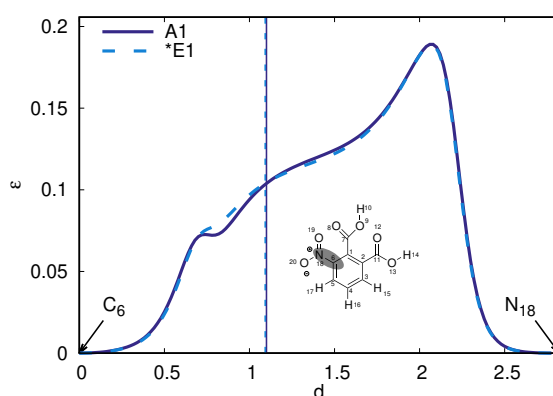


Figura 6.8: Perfil de elipticidad entre C6 y N18 (ver enlace sombreado en el recuadro). Las líneas continuas son para el conformero **A1** y las líneas discontinuas para ***E1**. Las líneas verticales indican la posición del punto crítico de enlace a lo largo del camino del gradiente de enlace respectivo.

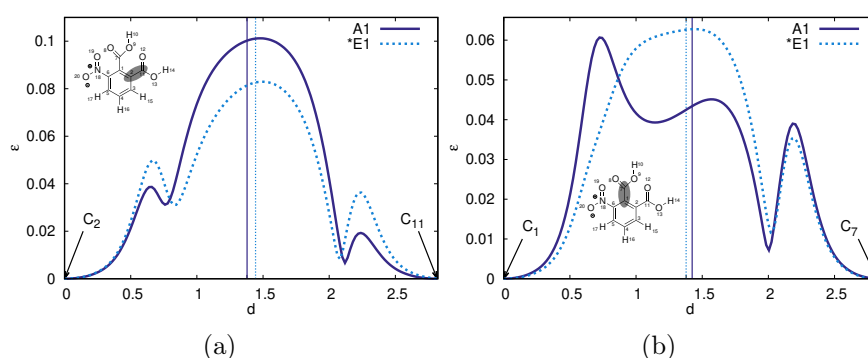


Figura 6.9: Perfiles de elipticidad entre (a) C2 y C11 (ver enlace sombreado en la figura insertada) y (b) C1 y C7 (ver enlace sombreado de su recuadro). Las líneas continuas son para el conformero **A1** y las líneas discontinuas para ***E1**. Las líneas verticales indican la posición del punto crítico de enlace a lo largo de la ruta del gradiente de enlace respectivo.

6.1.3. Análisis NCI

Otro análisis que se realizó fue el de interacciones NCI, para identificar el tipo de interacción que existe en los conformeros. Para ello, a partir del archivo de función de onda (wfn) se construyeron los gráficos de $s(\vec{r})$ vs Λ (véase sección 3.6.2) con el fin de localizar las regiones donde se producen interacciones débiles. En la figura 6.10 se muestra el gráfico de $s(r)$ vs Λ para el conformero **A1**, para los demás conformeros los gráficos se muestran en el apéndice A.

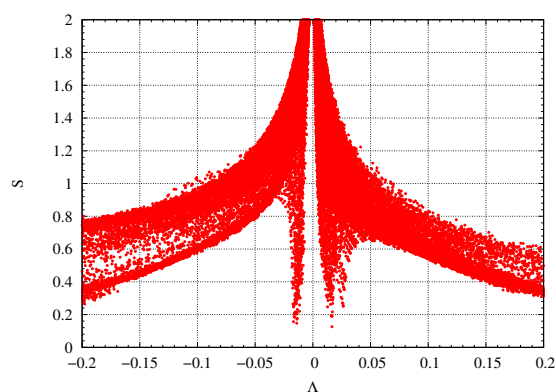


Figura 6.10: Gráfico del gradiente reducido de la densidad vs Λ para el conformero **A1**.

Del análisis de la figura 6.10 encontramos que existen interacciones no covalentes en los intervalos de $[-0.05, 0.05]$ para Λ y $[0.0, 0.6]$ para $s(\vec{r})$. A partir de estos valores se decidió obtener isosuperficies del gradiente reducido de la densidad con $s(\vec{r})=0.05$ u.a; de estas gráficas se obtuvieron los platos, que representan a las interacciones no covalentes, las cuales se muestran en la figura 6.11, y todo ello se realiza con el programa DTK [82]. En la figura 6.12 se muestran las gráficas NCI de los conformeros **A1** y ***E1**. Se puede observar que entre el átomo O19 y C7 en ambos conformeros se forma una interacción no covalente débil. Para determinar qué tipo de interacción es, se analiza el signo de Λ , que como se explicó anteriormente de acuerdo al signo se puede determinar si la interacción es atractiva o repulsiva (figura 3.2). Para el caso de los conformeros **A1** y ***E1**, entre los átomos O19 y C7, el signo negativo demuestra que se trata de una interacción atractiva. En el caso de **A1** se observa que entre O12 y C7 se presenta una segunda interacción atractiva $n \rightarrow \pi^*$, mientras que en el caso de ***E1** entre O8 e H14 esta interacción no se presenta, en su lugar se presenta un enlace de hidrógeno.

En la figura 6.11 se puede observar que entre los átomos O20-H17 y O13-H5, se forma un pequeño plato, lo que podría indicar la aparición de interacciones atractivas, sin embargo, esto no es del todo concluyente debido a que estas interacciones son muy débiles, además de que existe una tensión en el anillo creada por los átomos O20-N18-C6-C5-H17 y O13-C11-C2-C3-H5, lo que sugiere que el valor de Λ es positivo cerca del centro de tales anillos.

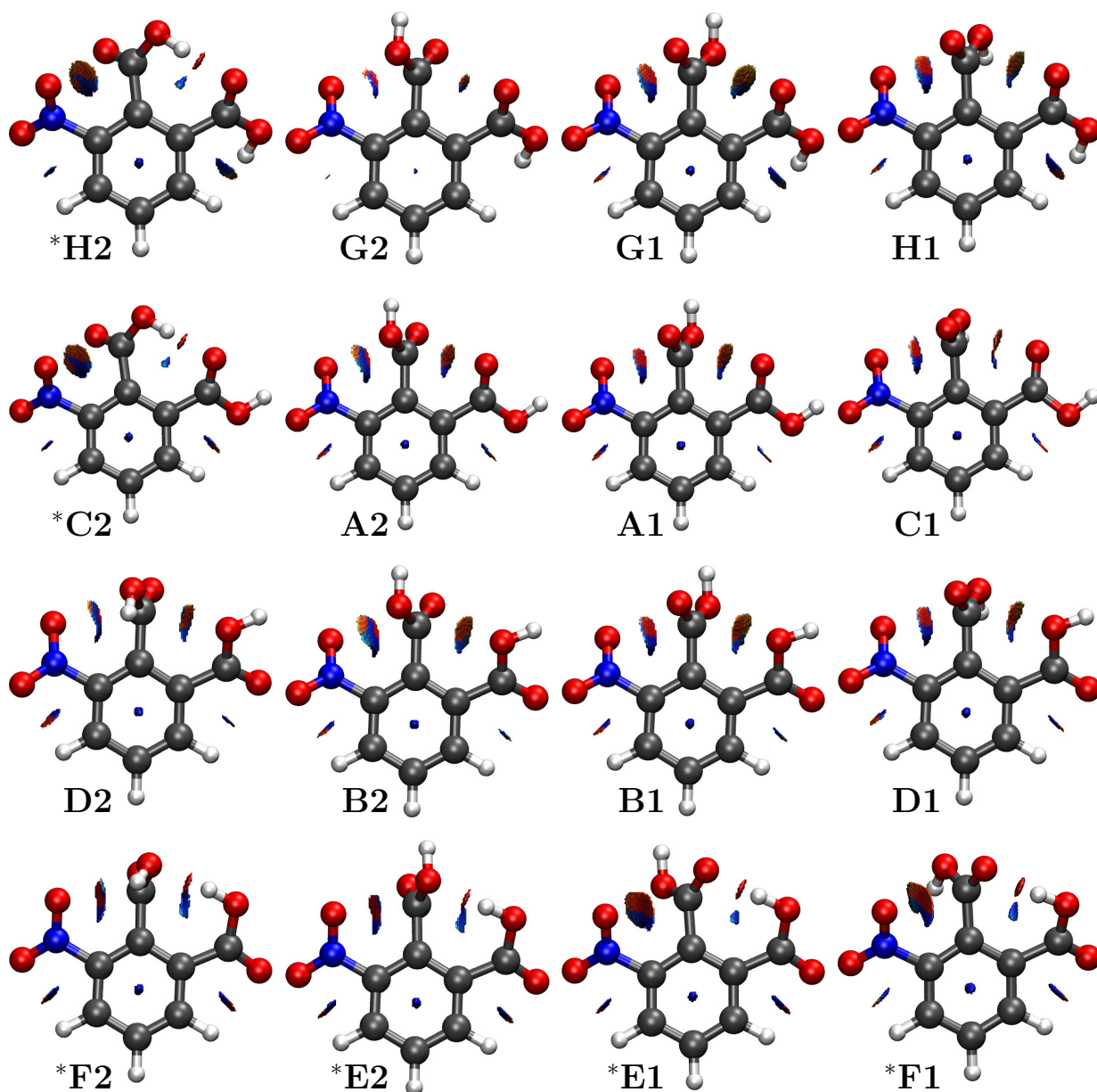


Figura 6.11: Gráficos de NCI de los conformeros de ácido 3-nitroftálico.

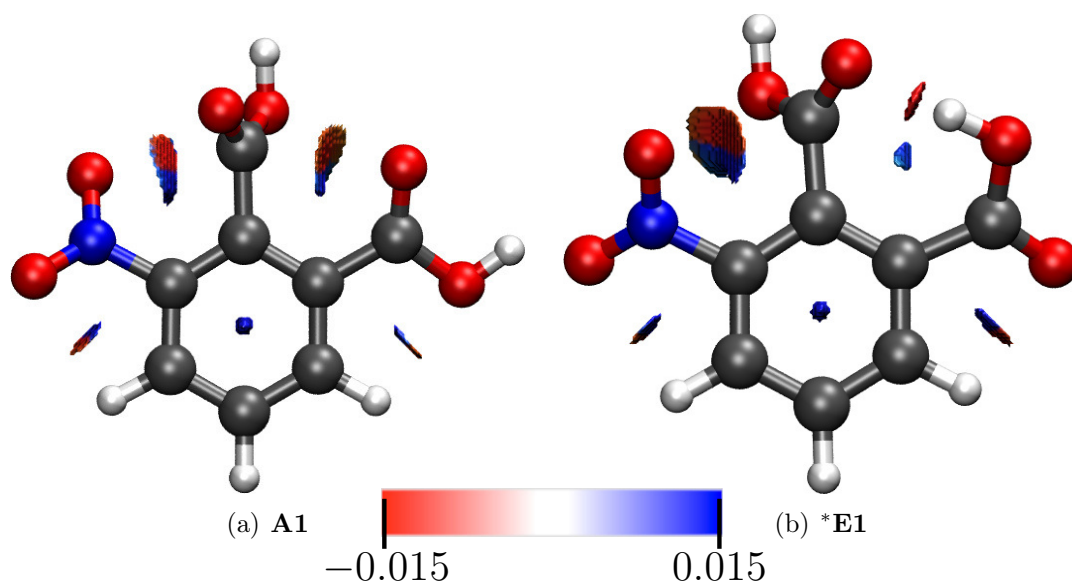


Figura 6.12: Índice de interacciones no covalente(NCI) de los conformeros (a) **A1** y (b) ***E1**.

Con todo lo descrito anteriormente asumimos que el ácido 3-nitroftálico es una molécula muy interesante, dado que una interacción moderada como puente de hidrógeno, puede ser sometido por dos interacciones no covalentes aparentemente débiles. Esta molécula cuenta con 3 grupos funcionales altamente deslocalizables. Esta característica permitió observar como la rotación de un sólo ángulo diedro puede afectar el comportamiento de toda la molécula, modificando su densidad electrónica no sólo de los enlaces vecinos, sino que también, aquellos que se encuentran más alejados, confiriendo así la formación de interacciones débiles del tipo $n \rightarrow \pi^*$ capaces de estabilizar todo el sistema.

6.2. Búsqueda de estados de transición

6.2.1. Algoritmos implementados RFO y P-RFO

Para implementar la subrutina, primero se programó el algoritmo RFO para mínimos y posteriormente el algoritmo P-RFO para estados de transición. Para la implementación del método RFO se utilizó la primera parte del algoritmo de CRYSTAL para optimización de geometrías (figura 3.6), es decir, se hace una elección de coordenadas, se propone una geometría de partida, se obtiene un hessiano inicial estimado, se calcula energía y gradiente; una vez obtenido el gradiente se prosigue con la implementación de las ecuaciones del método RFO (ecuaciones 3.84 a 3.88). Ver figura 6.13, en la cual se muestra en negro el algoritmo de CRYSTAL, y en rojo el algoritmo RFO implementado.

Evaluación de la subrutina RFO

Para evaluar el desempeño de la subrutina RFO se eligió una serie de moléculas pequeñas de 10 electrones (figura 6.14), de las cuales se buscó la estructura de mínima energía. La búsqueda de mínimos se realizó con 3 metodologías:

1. Con CRYSTAL usando el método Boyden, Fletcher, Goldfarb and Shanno (BFGS), el cual es el método con el que cuenta CRYSTAL para la búsqueda de mínimos.
2. Con CRYSTAL usando el método RFO, que es la subrutina implementada.
3. Con el programa Gaussian 09 [114].

Los cálculos se realizaron con el método de Hartree-Fock y una base *STO-3G*. Se comparó la energía de las estructuras obtenidas con los diferentes métodos, CRYSTAL BFGS vs CRYSTAL RFO y Gaussian vs CRYSTAL RFO. Asimismo se calculó la desviación cuadrática media ¹ para cada sistema.

¹La desviación cuadrática media (RMSD) es una distancia que da idea de la diferencia estructural de dos sistemas. Cuanto menor sea el valor de RMSD de comparación de dos estructuras, mayor es la similitud estructural de las mismas.

$$RMSD = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N [(x_i - x'_i)^2 + (y_i - y'_i)^2 + (z_i - z'_i)^2]} \quad (6.1)$$

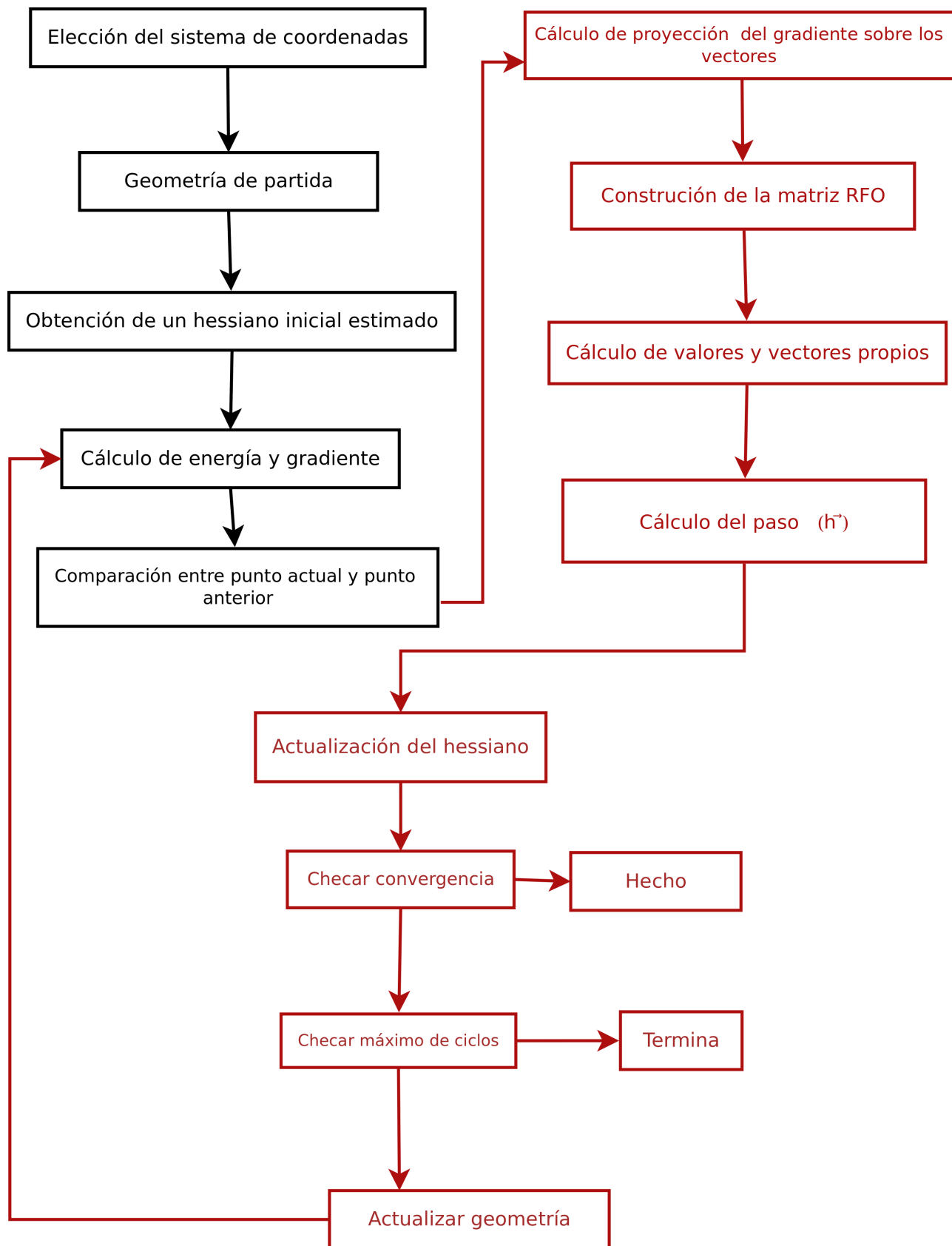


Figura 6.13: Algoritmo para optimización de geometrías con RFO en CRYSTAL.

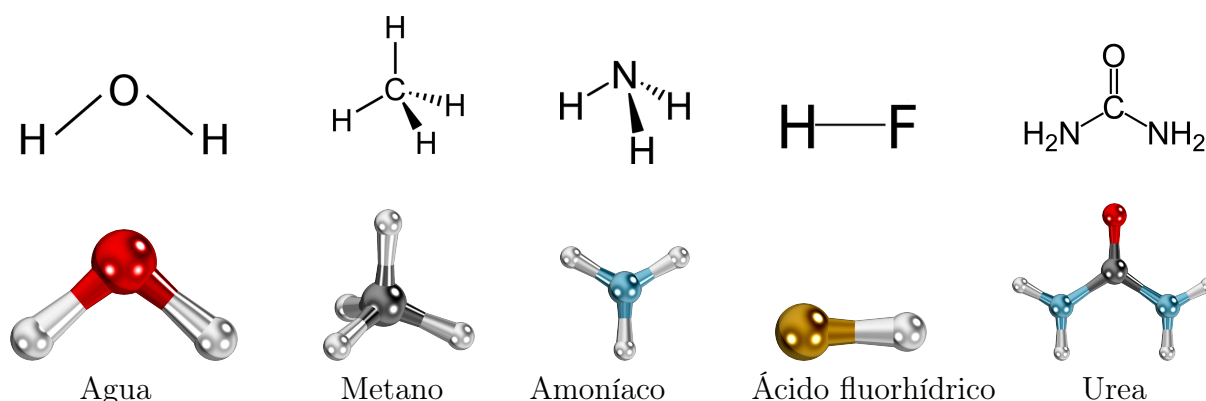


Figura 6.14: *Sistemas estudiados para búsqueda de mínimos con CRYSTALRFO.*

Para el caso de CRYSTAL BFGS vs CRYSTAL RFO los datos obtenidos fueron los mismos, es decir, no se obtuvieron diferencias en energía ni en estructura; para el caso de CRYSTAL RFO vs Gaussian, la energía tuvo un pequeño cambio hasta la sexta cifra decimal por lo que se puede inferir que las estructuras son muy similares. Esto se puede corroborar con la RMSD: al superponer las dos estructuras de cada sistema las RMSDs son casi nulas, lo que nos asegura que las estructuras presentan la misma geometría. Estos resultados se muestran en la tabla 6.6. Además en la tabla 6.6 se muestran las energías obtenidas con Gaussian y con CRYSTAL RFO y la RMSD. Como se observa, las RMSDs son del orden de 10^{-6} , por lo que se pueden atribuir a los diferentes métodos numéricos que usa cada programa para la evaluación de los sistemas.

Sistema estudiado	Energía Gaussian	Energía Crystal RFO	RMS
Agua	-74.96	-74.96	1.55×10^{-4}
Metano	-39.72	-39.72	8.07×10^{-4}
Amoníaco	-55.43	-55.43	0.0
HF	-98.57	-98.57	2.83×10^{-6}
Urea	-221.01	-221.01	5.05×10^{-3}

Tabla 6.6: *Energía en kcal · mol⁻¹ y desviación cuadrática media en Å.*

Una vez que se obtienen los resultados deseados para búsqueda de mínimos con RFO, se implementó el método P-RFO para optimizar estados de transición, en moléculas y en sistemas periódicos.

P-RFO

Al igual que con RFO, la implementación de la subrutina sigue el mismo algoritmo de CRYSTAL para optimización de geometrías: elección de coordenadas, geometría de partida, obtención de hessiano inicial estimado, cálculo de energía y gradiente y posteriormente se sigue con las ecuaciones del método. Después se calculan los vectores propios y valores propios con el método de Jacobi, subrutina que ya está implementada para diagonalización de matrices. Una vez obtenidos estos valores se calcula la proyección del gradiente sobre los vectores de acuerdo con la ecuación 3.81.

Debido a que se trata de una función particionada, se construye la matriz aumentada (ecuación 3.84) y posteriormente se particiona esta matriz, ecuaciones 3.89 y 3.90. La primera ecuación maximiza una de las direcciones, mientras que la otra ecuación minimiza las demás, esto asegura que el desplazamiento se realiza en la dirección correcta.

Una vez construida la matriz aumentada, ésta se diagonaliza y se calculan los valores de λ_p y λ_n como lo indican las ecuaciones 3.91 y 3.92, respectivamente, con estos datos se programa la ecuación 3.93 que calcula el paso. Mediante el uso de la subrutina de CRYSTAL se calcula el hessiano, se verifica la convergencia del sistema, en caso de converger se actualiza la geometría y el cálculo finaliza; en caso contrario se checa el máximo de ciclos, si se llega al máximo el cálculo se detiene, si el sistema aún no converge el cálculo debe reiniciarse. En la figura 6.15 se muestra el algoritmo P-RFO, se muestra en negro el algoritmo de CRYSTAL, y en rojo el algoritmo implementado.

Evaluación de la subrutina P-RFO

Para evaluar el desempeño del método P-RFO se realizaron una serie de cálculos para la siguiente lista de reacciones: tautomerización ceto-enol de formamida, reacción de conversión de ácido fórmico en formamida, reacción de acetileno, los cuales son sistemas moleculares. Por otra parte para sistemas cristalinos se tiene: reacción de edingtonita y chabasita, la cual se centra en la transferencia de protones que se produce en aluminosilicatos ácidos entre diferentes átomos de oxígeno. En la sección de apéndice se tiene un ejemplo del archivo de entrada necesario para realizar los cálculos (A.2).

En todos los sistemas, la búsqueda de estados de transición se realizó partiendo de una geometría arbitraria, es decir, no se construyó el perfil energético, debido a que el método

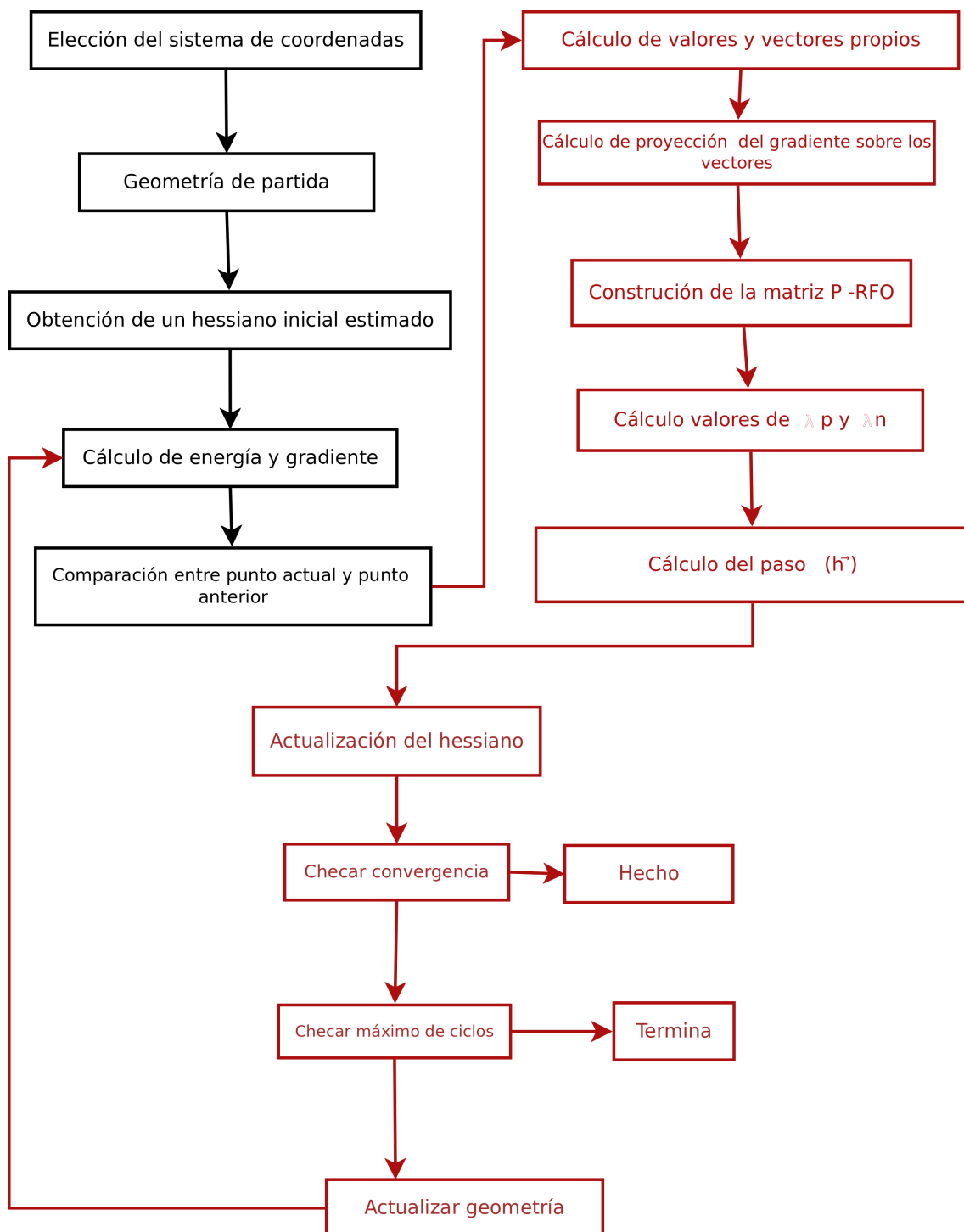


Figura 6.15: Diagrama de flujo para optimización de geometrías con P-RFO en CRYSTAL.

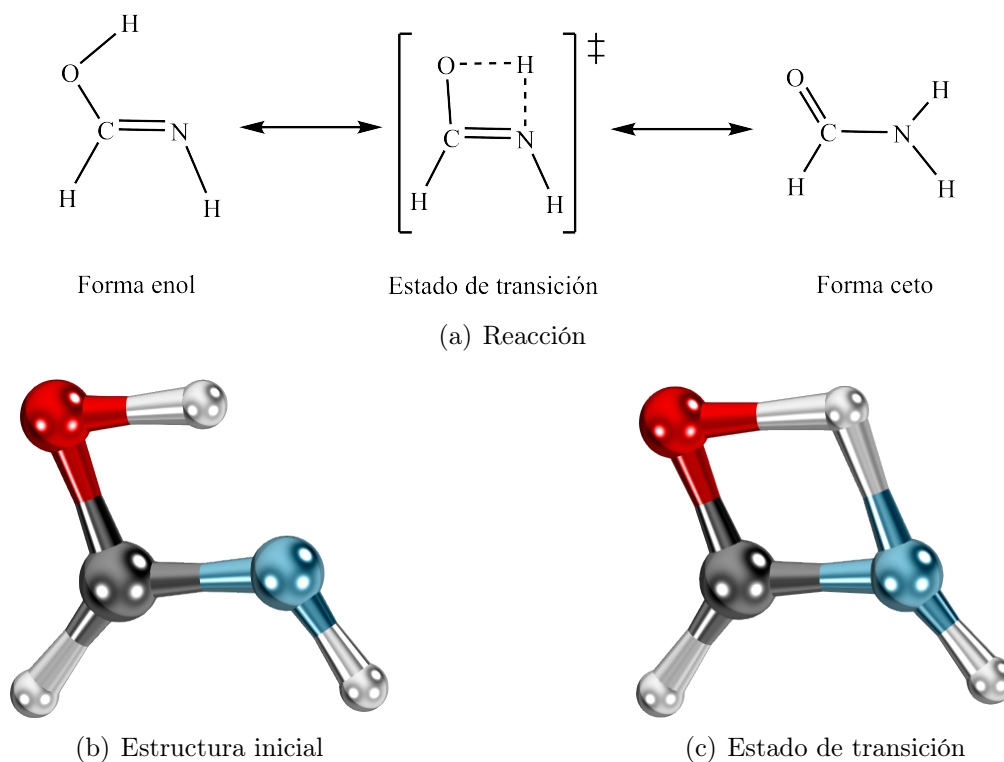
P-RFO es menos sensible al punto de partida. Para corroborar que la estructura encontrada fuese el estado de transición, se calcularon las frecuencias, la estructura debe de presentar únicamente una frecuencia imaginaria, en la tabla 6.7 se reporta la frecuencia para cada sistema. En las figuras 6.16-6.22 se presentan las reacciones estudiadas, para cada una se muestra la reacción y el estado de transición obtenido.

Sistema	Frecuencias imaginarias cm^{-1}
Equilibrio ceto-enólico	2254.3398 cm^{-1}
Reacción forma-amida	1481.7892 cm^{-1}
Acetileno	1888.3902 cm^{-1}
$HNC + H_2 \rightarrow H_2CNH$	788.2183 cm^{-1}
reacción de epoxidación de alilamida	103.3780 cm^{-1}

Tabla 6.7: Frecuencias imaginarias de las reacciones estudiadas.

Sistemas moleculares

En la reacción de tautomerización ceto-enol, el hidrógeno unido al oxígeno migrará hacia el nitrógeno, dando como resultado la formación de una nueva molécula; esto se puede observar en la figura 6.16(a). En la figura 6.16(b) se muestra la estructura inicial y en la figura 6.16(c) se muestra la estructura obtenida (estado de transición).


 Figura 6.16: *Equilibrio ceto-enólico*

En el caso de la reacción de ácido fórmico, implica dos procesos simultáneos: 1) el ataque nucleofílico de nitrógeno hacia el carbono del ácido fórmico. 2) Una transferencia de protones desde NH_3 al grupo OH de ácido fórmico, figura 6.17. La formación de este estado de transición es algo complicado debido a que estos dos pasos ocurren de manera concier-

tada, por lo que el vector propio asociado al estado de transición implica el movimiento de varias coordenadas internas.

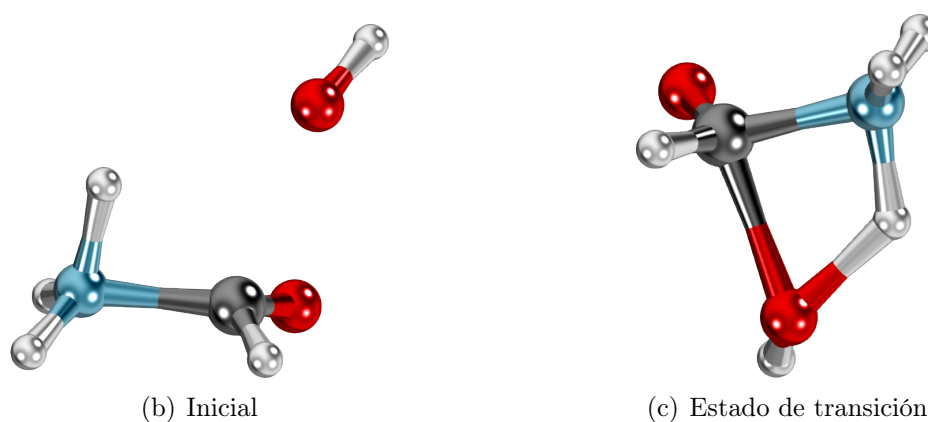
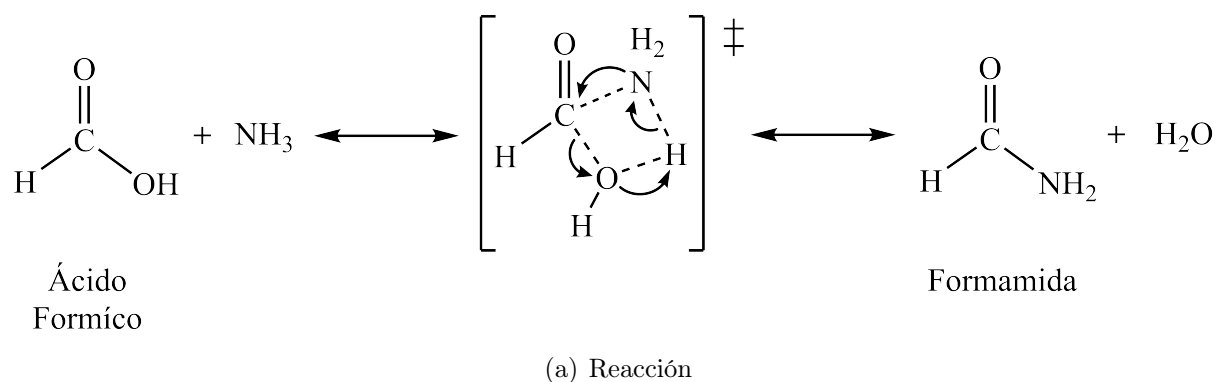


Figura 6.17: *Reacción de conversión de ácido fórmico en formamida.*

En las figuras 6.18, 6.19, 6.20, se tienen las reacciones de acetileno, cianuro de hidrógeno y epoxidación de alilamida, se muestra la estructura inicial y el estado de transición que se obtuvo con la subrutina programada.

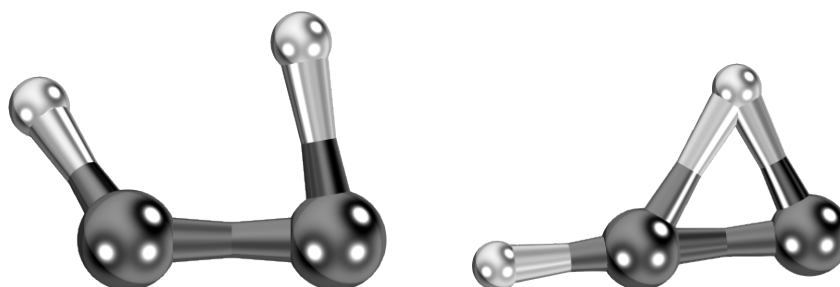


Figura 6.18: *Reacción $HCCH \rightarrow CCH_2$*

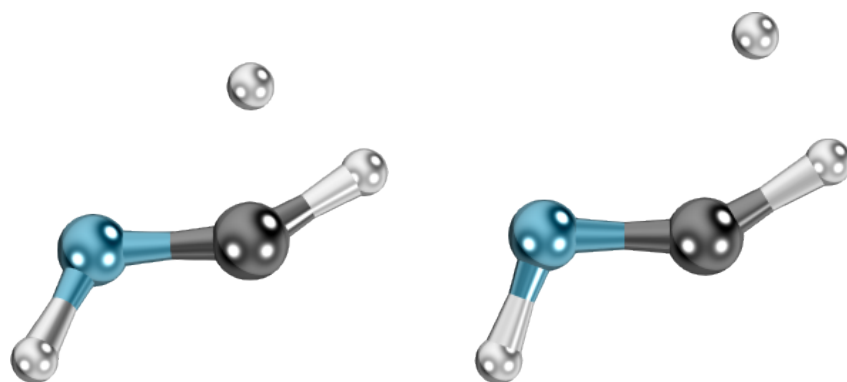


Figura 6.19: *Reacción $HNC + H_2 \rightarrow H_2CNH$*

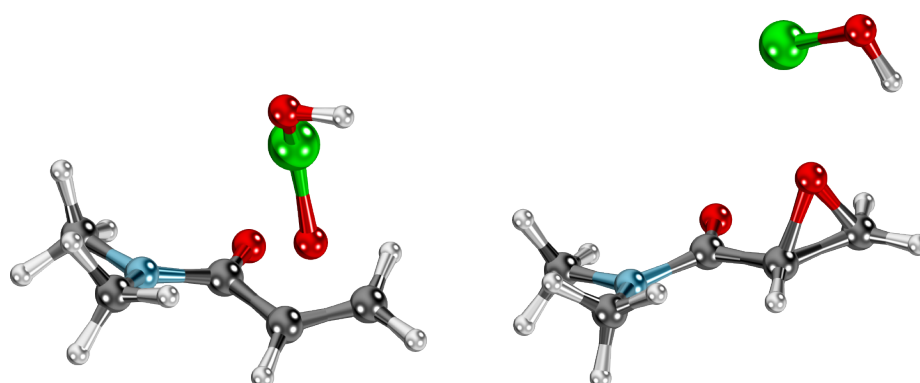
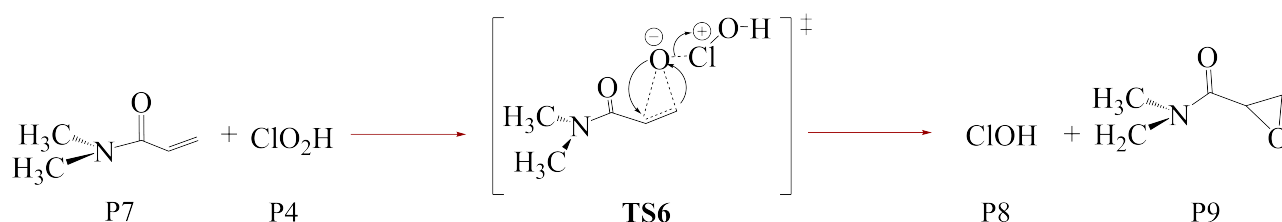
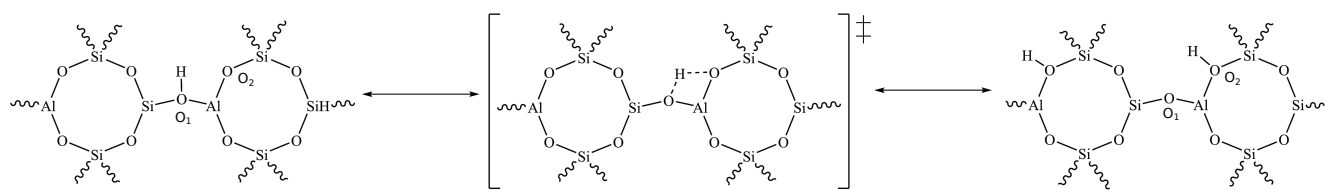


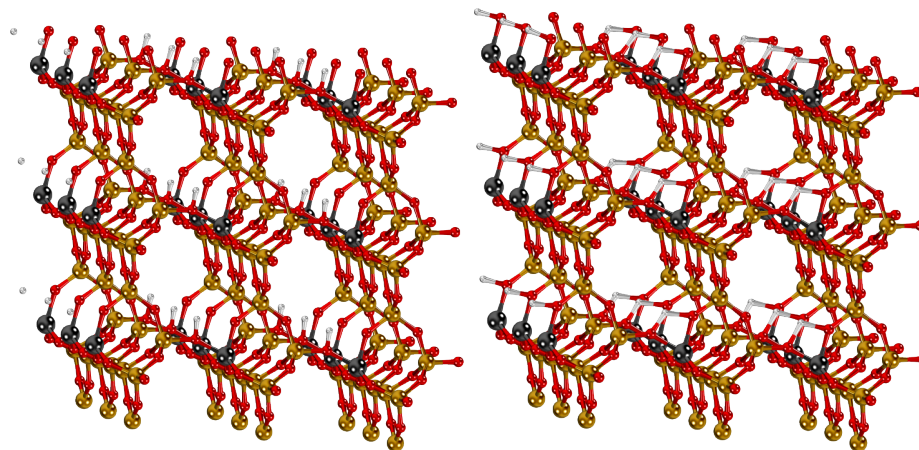
Figura 6.20: *Reacción de epoxidación de alilamida*

Sistemas cristalinos

Para el análisis de sistemas cristalinos utilizaron los sistemas de edingtonita y chabasita, sistemas periódicos pertenecientes al grupo de las zeolitas ((Si-O)₃-Al(OH)). En estas reacciones se analiza la transferencia de protones que se produce en aluminosilicatos ácidos entre diferentes átomos de oxígeno, el protón pasa del oxígeno I al oxígeno II; estas reacciones se muestran en las figuras 6.21 para edingtonita y 6.22 para chabasita. Debido a que este tipo de sistemas es muy grande requieren de un tiempo de cómputo mucho mayor a diferencia de las moléculas como amida. En estos sistemas el tiempo de cómputo para la edingtonita fue de 1 día pero en el caso de chabasita fue de 2 semanas, teniendo en cuenta que los cálculos se realizaron con un solo procesador.

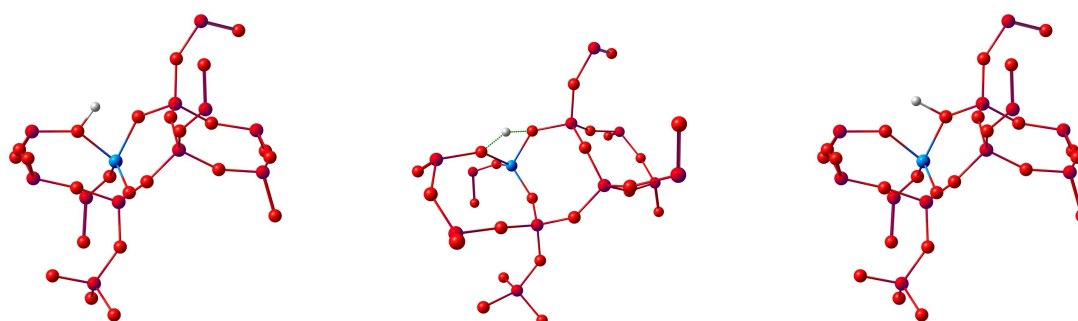


(a) Reacción



(b) Inicial

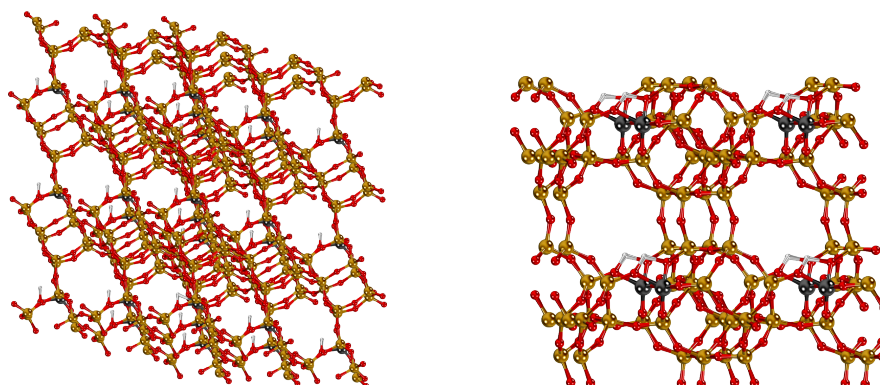
(c) Estado de transición

Figura 6.21: *Intercambio de un hidrógeno: edingtonita.*

(a) Reactivo

(b) Estado de transición

(c) Producto



(d) Inicial

(e) Estado de transición

Figura 6.22: *Intercambio de un hidrógeno: chabasita*

Paralelización

En vista de que los resultados obtenidos fueron favorables, se procedió a la compilación del programa para cálculos en paralelo usando multiprocesadores. Se debe tener en cuenta que la subrutina implementada (P-RFO) no requiere optimización en paralelo pero sí es necesaria para el cálculo del hessiano. Posteriormente se realizaron más pruebas usando 4 procesadores por cada sistema.

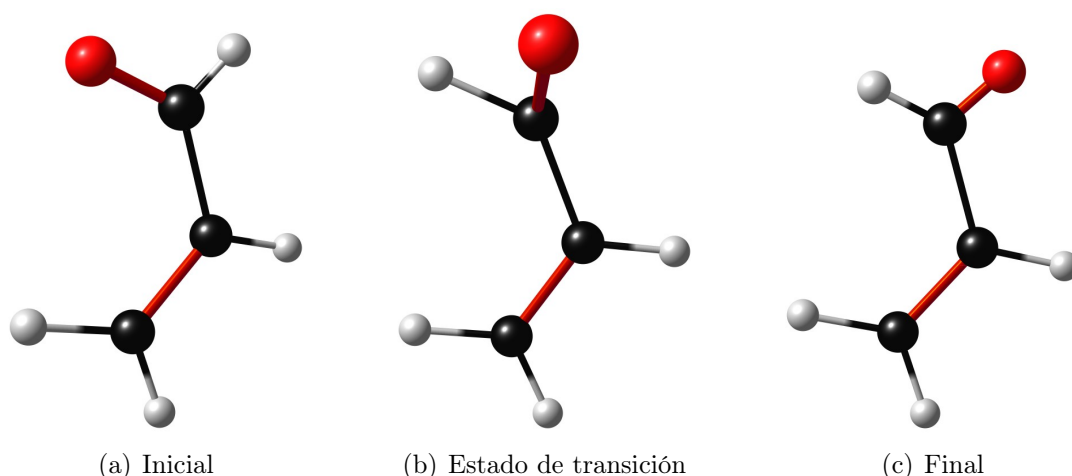


Figura 6.23: *Rotación de acroleína*

En la figura 6.23 se muestra la rotación de acroleína. Se observa que el oxígeno y el hidrógeno intercambian de posición, y el estado de transición los dos átomos estarán fuera del plano que forman los átomos de carbono e hidrógeno.

Para la reacción de fluoroetano a eteno, la estructura de transición obtenida se muestra en la figura 6.24. En esta reacción se forma un doble enlace entre los dos carbonos. El mismo proceso es observado en la reacción de etano a eteno (formación de un doble enlace), la cual se aprecia en la figura 6.25.

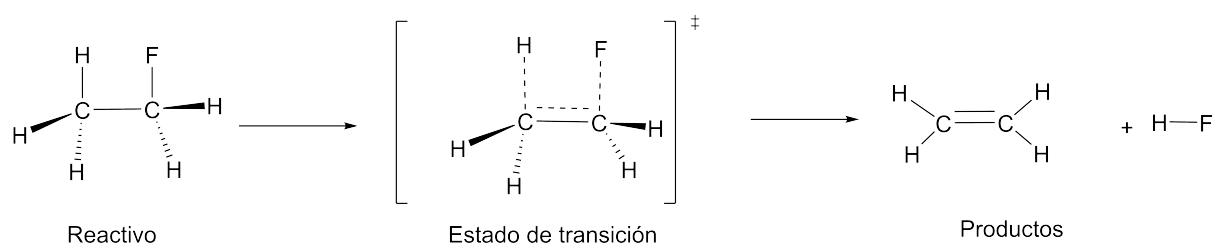


Figura 6.24: *Resultados del estado de transición para la reacción de fluoroetano a eteno + HF.*

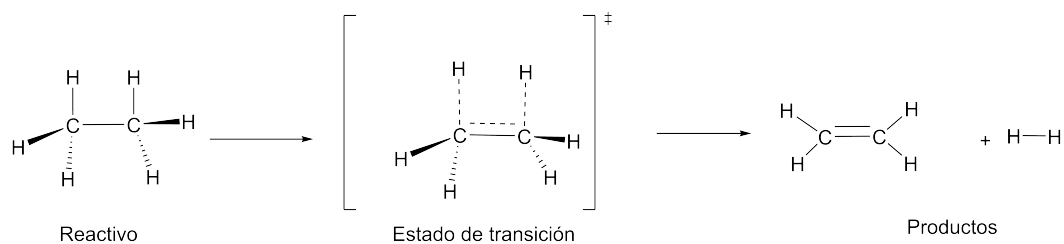


Figura 6.25: *Reacción de etano a eteno + H₂.*

En cada una de las imágenes 6.26 - 6.37 se muestra el estado de transición obtenido con la subrutina programada. Los cálculos se realizaron en una máquina que cuenta con 4 procesadores y una memoria RAM de 30 GB. Para asegurarse que la estructura obtenida fue un estado de transición, se obtuvieron las frecuencias de cada sistema, las cuales se muestran en la tabla 6.8, también en la tabla de muestra el número de geometrías que se obtuvieron antes del estado de transición, y el tiempo de cómputo.

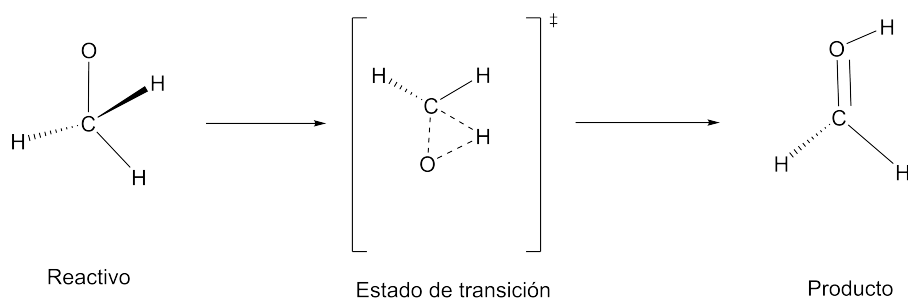


Figura 6.26: *Formación de metanol.*

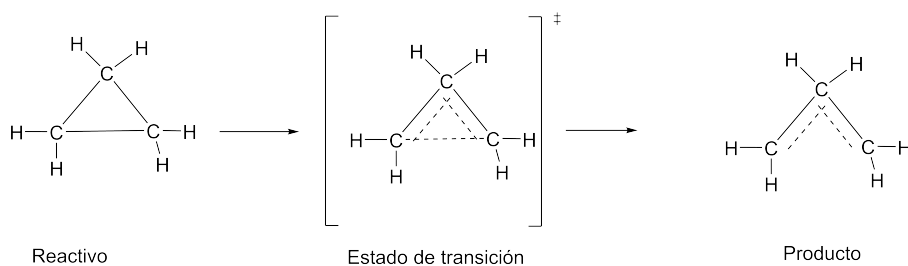


Figura 6.27: *Apertura de anillo ciclopropilo.*

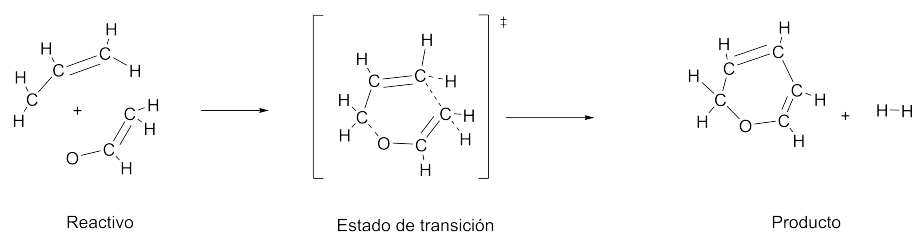


Figura 6.28: *Reordenamiento de Claisen.*

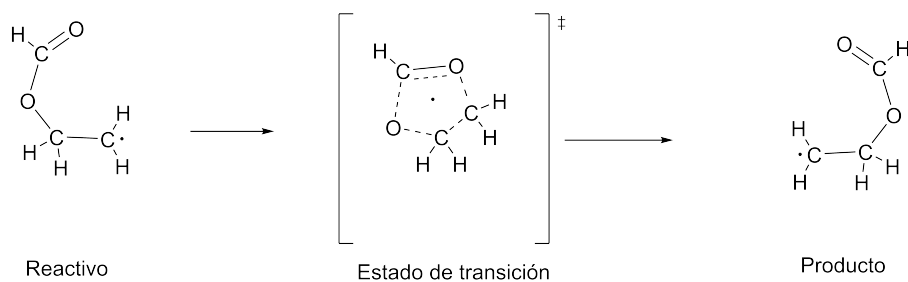


Figura 6.29: *Reordenamiento de β formiloxi etil.*

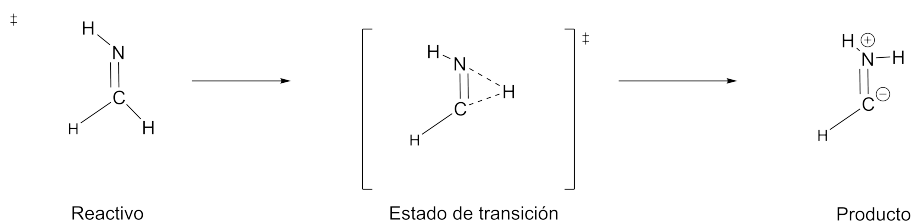


Figura 6.30: *Reacción $H_2CNH \rightarrow HCNH_2$.*

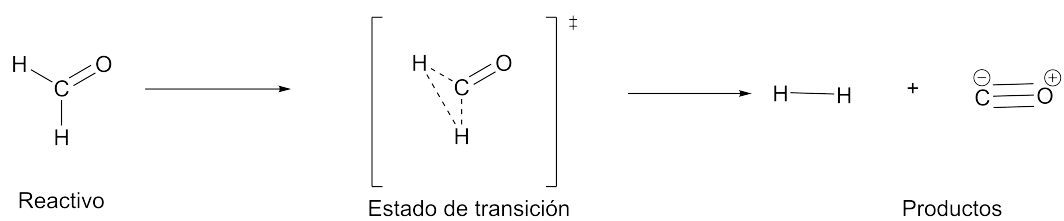


Figura 6.31: *Reacción $H_2CO \rightarrow H_2 + CO$.*

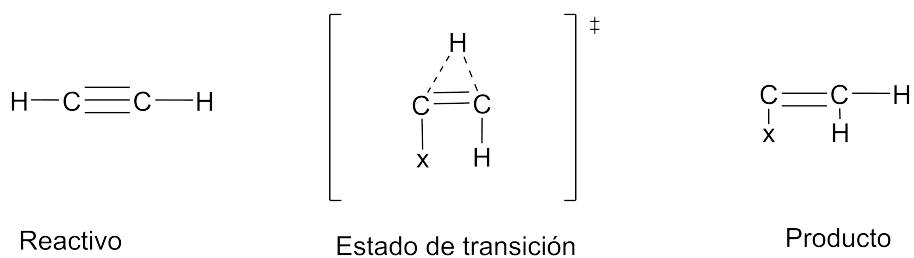
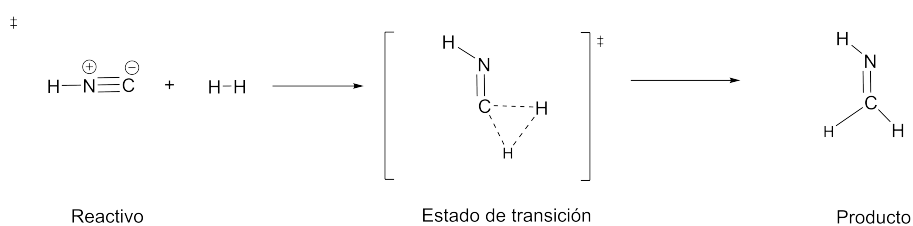
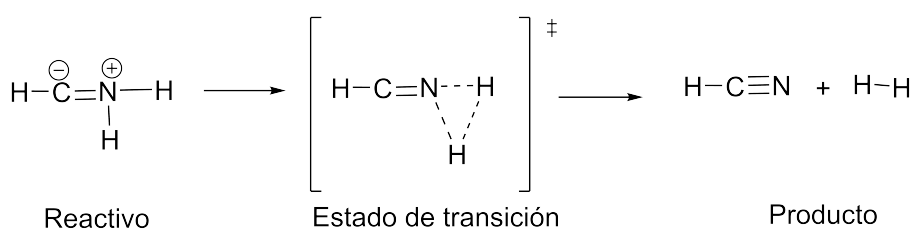
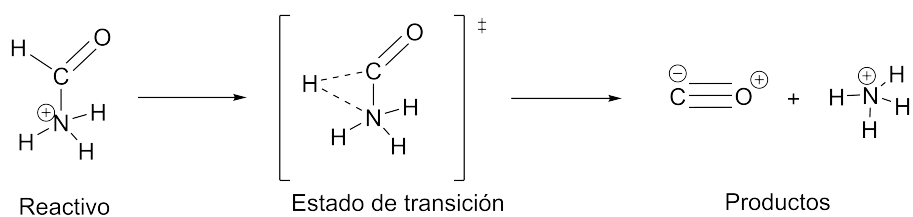


Figura 6.32: *Reacción $HCCH \rightarrow CCH_2$.*

Figura 6.33: *Reacción HCONHOH* → *HCOHNHO*.Figura 6.34: *Reacción HNC + H₂* → *H₂CNH*.Figura 6.35: *Reacción (HC(-OH)NH⁻* → *HC(=O)NH₂*.Figura 6.36: *Reacción HCNH₂* → *HCN + H₂*.Figura 6.37: *Reacción HCONH₃* → *NH₄ + CO*.

Molécula	puntos	Tiempo	Frecuencia imaginaria
Rotación de acroleína	95	12 horas 45 min	2384.55 cm ⁻¹
CH ₃ CH ₂ F → CH ₂ CH ₂ + HF	62	5 horas 40 min	2194.59 cm ⁻¹
CH ₃ CH ₃ → CH ₂ CH ₂ + H ₂	19	1 hora 12 min	2219.63 cm ⁻¹
CH ₃ O	23	17 min	1895.07 cm ⁻¹
Apertura de anillo ciclopropilo	22	2 horas 42 min	725.98 cm ⁻¹
Reordenamiento Claisen	27	18 horas 6 min	733.17 cm ⁻¹
<i>β</i> -formiloxi etil	34	9 horas 19 min	901.37 cm ⁻¹
H ₂ CNH → HCNH ₂	18	15 min	2064.97cm ⁻¹
H ₂ CO → H ₂ + CO	10	5 min	2945.45cm ⁻¹
HCCH → CCH ₂	18	7 min	788.21 cm ⁻¹
HCONHOH → HCOHNHO	16	1 hora 1 min	2325.88cm ⁻¹
HNC + H ₂ → H ₂ CNH	16	12 min	1888.40 cm ⁻¹
(HC(-OH)NH ⁻ → HC(=O)NH ₂	8	16 min	2256.45 cm ⁻¹
HCNH ₂ → HCN + H ₂	14	9 min	1945.09 cm ⁻¹
HCONH ₃ → NH ₄ +CO	41	4 horas 10 min	968.9 cm ⁻¹

Tabla 6.8: *Resultados del estado de transición para diferentes reacciones.*

Con los resultados obtenidos hasta el momento, podemos asegurar que las las subrutinas implementadas en el programa CRYSTAL funcionan adecuadamente. La subrutina P-RFO permiten que la búsqueda de estado de transición se haga de una manera más eficiente, dado que reducen el trabajo previo al cálculo de estado de transición, además de que nos asegura que la estructura obtenida es la deseada.

Conclusiones

Las conclusiones del presente trabajo las agrupamos en dos partes. La primera describe los resultados del estudio de interacciones no covalentes intramoleculares y su influencia en la geometría de un compuesto, y la segunda, en un intento por extender este estudio a sistemas periódicos presentamos la implementación de una subrutina para calcular estados de transición en sistemas periódicos.

En la primera parte se realizó un análisis teórico sobre 16 conformeros del ácido 3-nitroftálico (3NFAc) cuya energía electrónica es diferente para cada uno. Dicho análisis se basó en teorías como orbitales naturales de enlace (NBO), teoría cuántica de átomos en moléculas (QTAIM) e índice de interacciones no covalentes (NCI). Mediante estos análisis se pudo determinar que el conformero que presentó la energía más baja fue el conformero **A1**, siendo el resultado de un equilibrio entre dos interacciones intramoleculares “débiles” del tipo $n \rightarrow \pi^*$, los efectos estéricos generales y la deslocalización electrónica de los grupos $-\text{NO}_2$ y $-\text{COOH}$ con el anillo bencílico. La parte más asombrosa de este resultado es que ninguna de las interacciones antes mencionada pueden ser considerada dominante, sin embargo, la presencia conjunta de dos interacciones es suficientemente fuerte, como para estabilizar los conformeros, superando el efecto estabilizador de un enlace de hidrógeno intramolecular.

El acoplamiento de los tres grupos funcionales, los cuales son altamente deslocalizables, un $-\text{NO}_2$ y dos $-\text{COOH}$, unidos a un anillo bencílico, y en posiciones consecutivas, generan en el sistema que la rotación de un solo ángulo diedro no sólo afecte los enlaces inmediatos y los efectos atractivos/repulsivos, sino que también modifique el comportamiento de los grupos funcionales más lejanos de la molécula, e inclusive puede afectar la deslocalización de electrones que involucra el anillo bencílico.

El análisis que se muestra aquí debería servir para no olvidar que la estabilidad de una molécula es el producto de los efectos combinados de diferentes interacciones y fuerzas, y, que a veces, uno no puede identificar una interacción dominante única.

se desea extender el análisis de interacciones $n \rightarrow \pi^*$ a estados de transición en moléculas y en sistemas cristalinos, para ello, se de un programa que permitiera realizar cálculos en ambos sistemas, por lo que se eligió el programa CRYSTAL. Sin embargo, dicho programa presentó algunos inconvenientes con la metodología para buscar estados de transición, por lo cual, se optó por programar subrutinas que permitieran superar dicho inconveniente. Se logró la implementación de dos subrutinas nuevas en el programa CRYSTAL: la subrutina RFO, con la cual el usuario del programa tendrá otra alternativa para la búsqueda de mínimos; mientras que con la subrutina P-RFO se reduce el trabajo para determinar estados de transición, evitando hacer el análisis previo al cálculo.

6.3. Perspectivas

Durante el transcurso del presente trabajo y con el objetivo de extender el estudio de interacciones $n \rightarrow \pi^*$ en estados de transición y sistemas periódicos, se ha desarrollado una herramienta en el programa CRYSTAL que permite localizar un estado de transición de una manera más óptima, sin embargo dado que ésta es una tarea extensa, las perspectivas de este trabajo se orientan hacia las siguientes direcciones:

1. Aplicar la subrutina desarrollada en sistemas periódicos.
2. Obtener el archivo de función de onda en CRYSTAL.
3. Estudiar de interacciones $n \rightarrow \pi^*$ en los sistemas de interés, estados de transición y sistemas periódicos.

Apéndice

Apéndice **A**

Gráficos NCI para los conformeros del 3NFACs

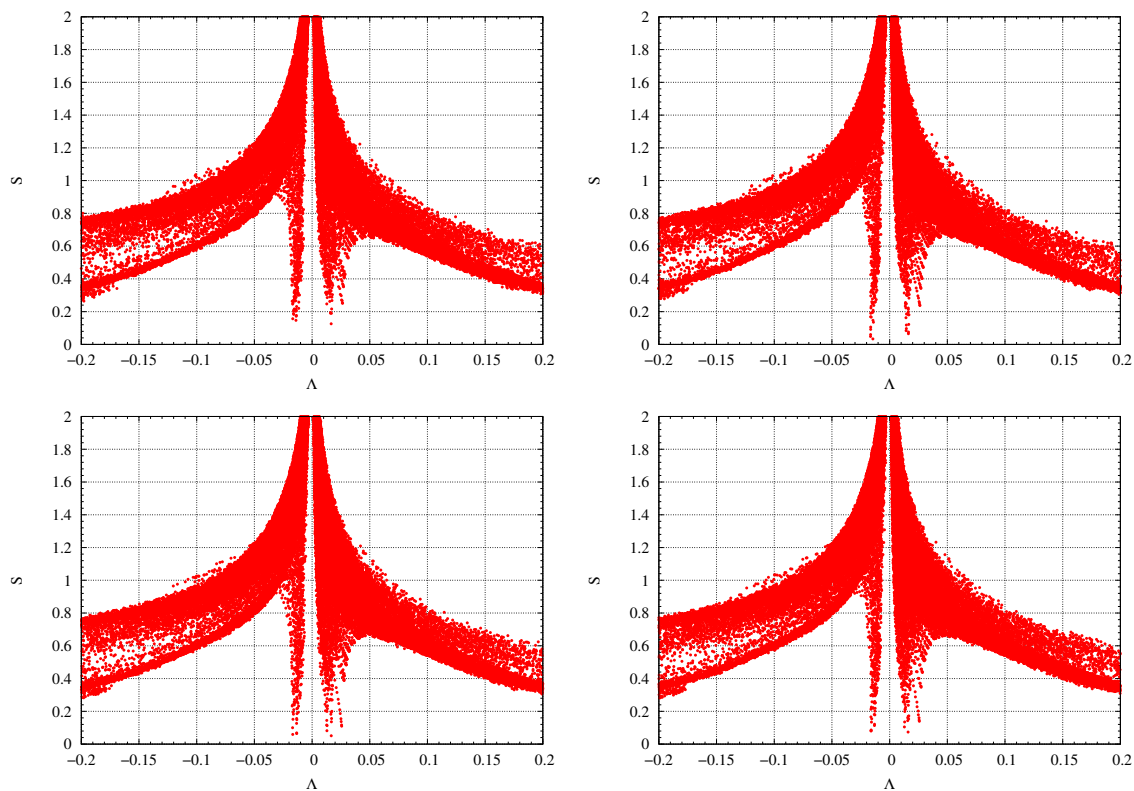


Figura A.1: Gráficos del gradiente reducido de la densidad vs Λ para los conformeros **A1**, **A2**, **B1** y **B2**

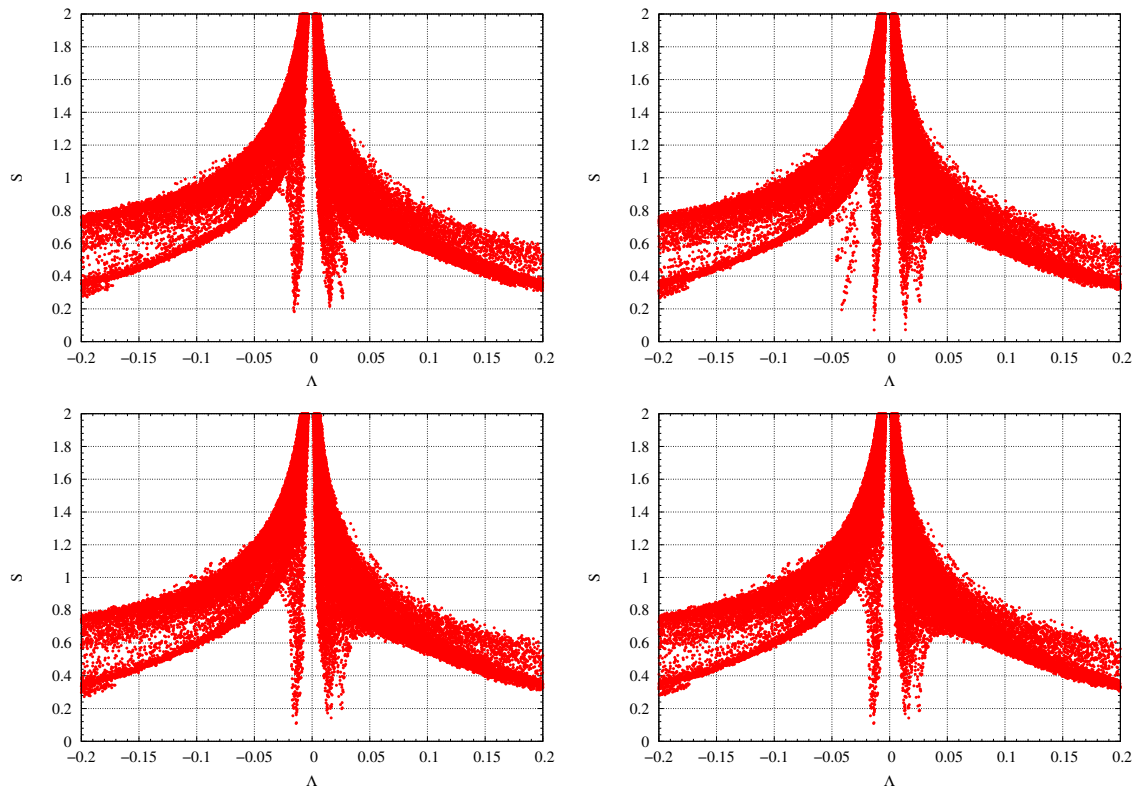


Figura A.2: Gráficos del gradiente reducido de la densidad vs Λ para los conformeros C1, *C2, D1 y D2

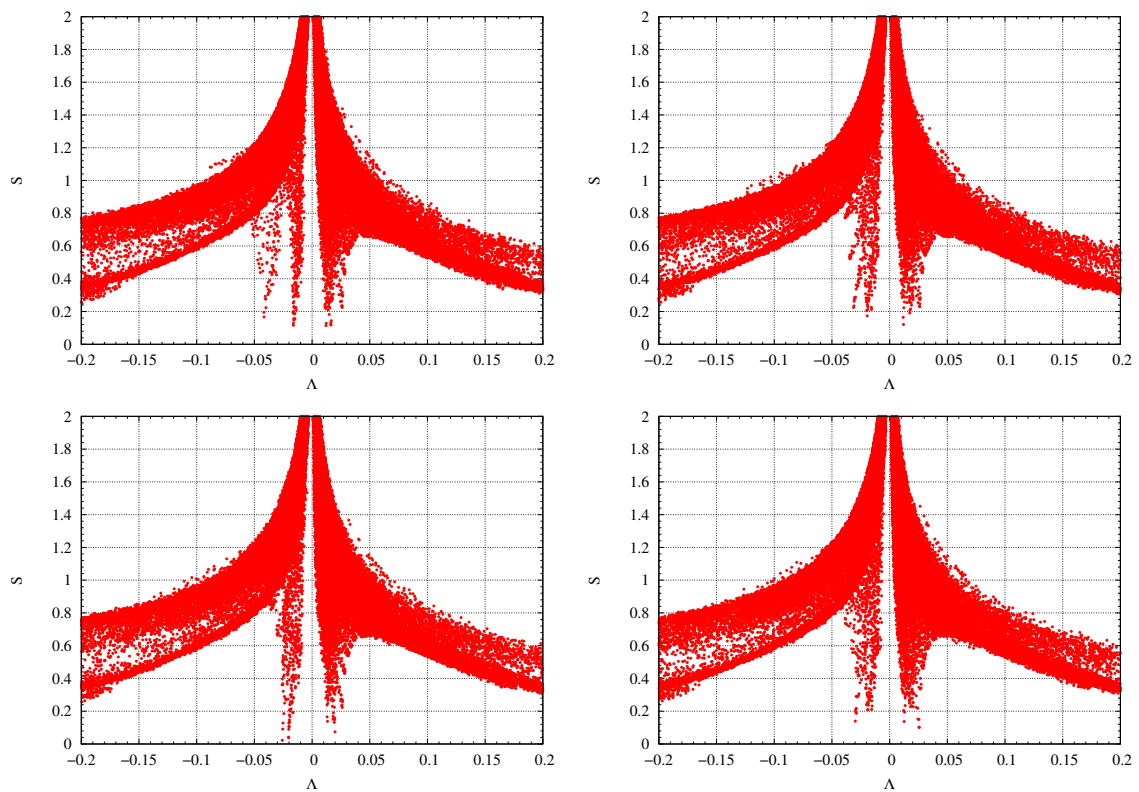


Figura A.3: Gráficos del gradiente reducido de la densidad vs Λ para los conformeros *E1, *E2, *F1 y *F2

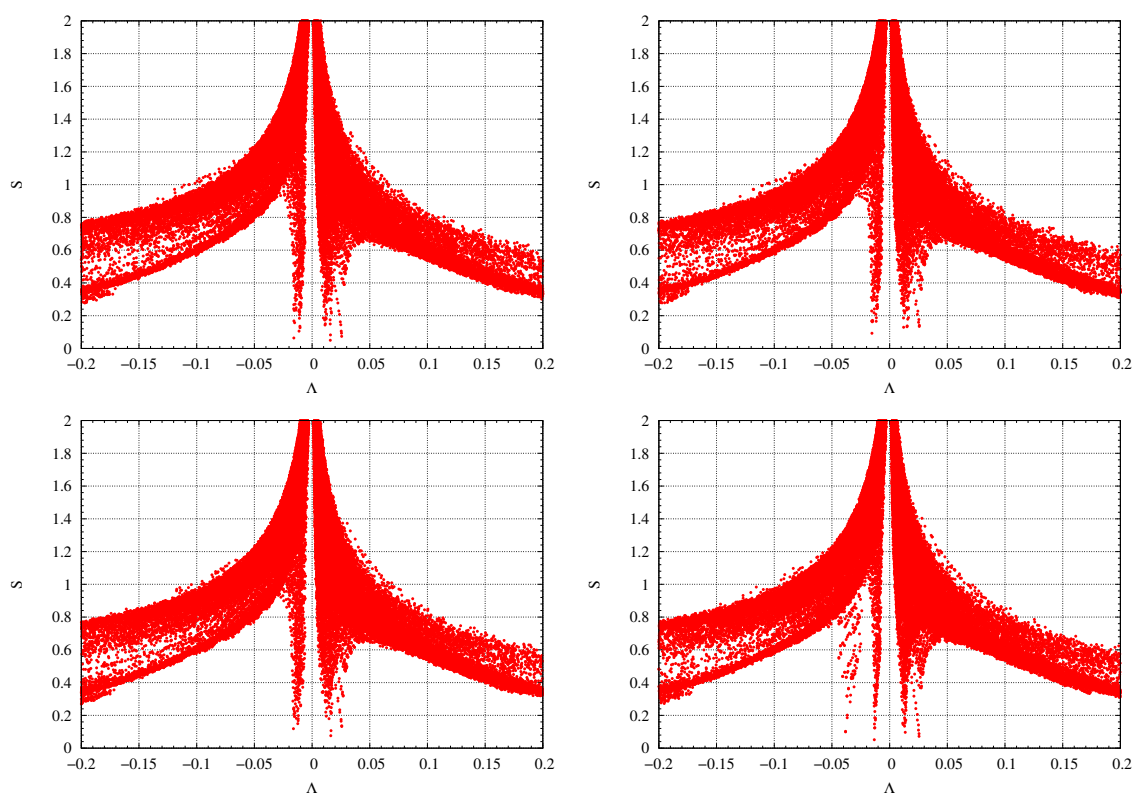


Figura A.4: Gráficos del gradiente reducido de la densidad vs Λ para los conformeros **G1**, **G2**, **H1** y ***H2**

A.1. Ácido 3-nitroftálico

El ácido 3-nitroftálico es un intermedio comercialmente valioso para producir la más amplia variedad de derivados, como pigmentos, colorantes y plastificantes, particularmente para PVC, poliésteres, poliamidas, péptidos, sustancias activas agrícolas, etc. También se usan como precursores de 4 y 5-nitro-2-benzofuran-1,3-diona, que a su vez se usan como reactivos intermedios en la síntesis de polipéptidos. En general, se produce por nitración de anhídrido ftálico con ácido sulfúrico concentrado. Como resultado se tiene una mezcla isoméricas donde se formas varias proporciones de ácidos 3 y 4 nitroftalicos. En los últimos años, se han realizado muchos estudios para purificar los ácidos 3 o 4 nitroftalicos y separarlos de las mezclas isoméricas. Durante el proceso de separación, es necesario conocer la solubilidad de los ácidos 3 y 4 nitroftalicos en agua. La optimización de las condiciones del proceso está estrechamente relacionada con la solubilidad de los ácidos 3 y 4 nitroftalicos en agua. Aunque la solubilidad de los ácidos 3 y 4 nitroftalicos en agua es muy importante para su proceso de separación, los datos de solubilidad previos informados son escasos.

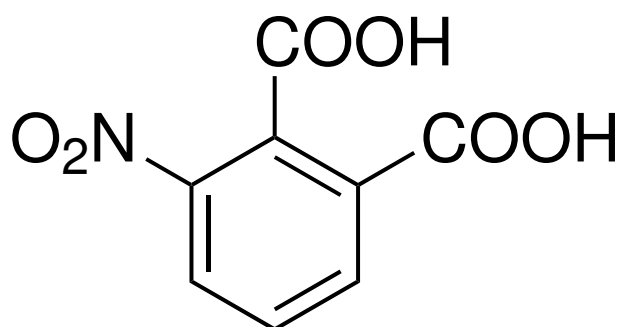


Figura A.5: Ácido 3-nitroftálico (3NFAc)

Formula	$(\text{NO}_2)\text{C}_6\text{H}_3-1_2-(\text{COOH})_2$
Masa molar	211,13 g/mol
Punto de fusión	210 - 215 °C
Punto de ebullición	No hay información disponible.
Punto de inflamación	No hay información disponible.
Olor	picante
Umbral olfativo	No hay información disponible.
pH	No hay información disponible.
Tasa de evaporación	No hay información disponible.
Inflamabilidad (sólido, gas)	No hay información disponible.
Límite de explosión, inferior	No hay información disponible.
Límite de explosión, superior	No hay información disponible.
Presión de vapor	No hay información disponible.
Densidad relativa del vapor	No hay información disponible.
Densidad	No hay información disponible.
Densidad relativa	No hay información disponible.
Solubilidad en agua	20 g/l a 25 °C
Coefficiente de reparto n-octanol/agua	log Pow: 0,75 (experimentalmente)
Temperatura de auto-inflamación	No hay información disponible.
Temperatura de descomposición >215 °C	
Viscosidad, dinámica	No hay información disponible.
Propiedades explosivas	No clasificado/a como explosivo/a.
Propiedades comburentes	ninguna

Tabla A.1

A.2. Archivo de entrada para cálculos en CRYSTAL

hcn-TS

MOLECULE

1

3

6	0.000000	0.000000	0.000000
7	0.000000	0.000000	1.186823
1	1.153641	0.000000	0.380564

OPTGEOM

FULLOPTG

TSOPT

TRUSTRADIUS

0.1

MAXTRADIUS

0.1

HESSNUM

ANGTODDOUBLE

150

FINALRUN

3

END

ENDG

1 3

0 0 3 1. 1.00

18.7311370 0.03349460

2.8253937 0.23472695

0.6401217 0.81375733

0 0 1 0. 1.

0.1612778 1.00000000

0 2 1 0. 1.

1.1000000 1.0000000

6 4

0 0 6 2. 1.

3047.5249000 0.0018347

457.3695100 0.0140373

103.9486900 0.0688426

29.2101550 0.2321844

9.2866630 0.4679413

3.1639270 0.3623120

0 1 3 4. 1.

7.8682724 -0.1193324 0.0689991

1.8812885 -0.1608542 0.3164240

0.5442493 1.1434564 0.7443083

0 1 1 0. 1.

0.1687144 1.0000000 1.0000000

Apéndice A. Gráficos NCI para los conformeros del 3NFACs

0 3 1 0. 1.

0.8000000 1.0000000

7 4

0 0 6 2. 1.

4173.5110000 0.0018348

627.4579000 0.0139950

142.9021000 0.0685870

40.2343300 0.2322410

12.8202100 0.4690700

4.3904370 0.3604550

0 1 3 5. 1.

11.6263580 -0.1149610 0.0675800

2.7162800 -0.1691180 0.3239070

0.7722180 1.1458520 0.7408950

0 1 1 0. 1.

0.2120313 1.0000000 1.0000000

0 3 1 0. 1.

0.8000000 1.0000000

99 0

ENDBS

DFT

XLGRID

B3LYP

ENDDFT

SCFDIR

TOLINTEG

6 6 6 6 12

LEVSHIFT

6 1

FMIXING

30

MAXCYCLE

500

TOLDEE

11

ENDSCF

Bibliografía

- [1] Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S., *Organic Chemistry*, Oxford University Press, (2001).
- [2] Singh, S.; Das, A., *Phys. Chem. Chem.* **17**, 9596 ((2015)).
- [3] Liu, P.; Yang, X.; Birman, V. B.; Houk, K. N., *Org. Lett.* **14**, 3288 (2012).
- [4] Rimola, A.; Zicovich-Wilson, C. M., Localization of Transition States with CRYSTAL09, 2009.
- [5] Hobza, P.; Muller-Dethlefs, K., *Non-Covalent Interactions*, J. Theor. Comput. Chem., RSC Adv., (2009).
- [6] Jurecka, P.; Hobza., P., *Chem. Phys. Lett.* **365**, 89 (2002).
- [7] Hobza, P.; Sponer, J., *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 11802 (2002).
- [8] Singh, S. K.; Das, A., *Phys. Chem.* **17**, 9596 (2015).
- [9] Lesarri, A.; Cocinero, E. J.; López, J. C.; Alonso, J. L., *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 2572 (2005).
- [10] Bretscher, L. E.; Jenkins, C. L.; Taylor, K. M.; DeRider, M. L.; Raines, R. T., *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 777 (2001).
- [11] Gorske, B. C.; Bastian, B. L.; Geske, G. D.; Blackwell, H. E., *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 8928 (2007).
- [12] Gao, J.; Kelly, J. W., *Protein Sci.* **17**, 1096 (2008).
- [13] Bartlett, G. J.; Choudhary, A.; Raines, R. T.; Woolfson, D. N., *Nat. Chem. Bio.* **6**, 615 (2010).

- [14] Newberry, R. W.; Raines, R. T., *ACS Chem. Bio.* **9**, 880 (2014).
- [15] Newberry, R. W.; Bartlet, G. J.; VanValler, B.; Woolfson, D. N.; T., R. R., *Protein Sci* **23**, 284 (2014).
- [16] Allinger, N.; Rogers, D., *Molecular Structure: Understanding Steric and Electronic Effects from Molecular Mechanics*, Wiley, New York,, (2010).
- [17] García-Castro, M. A.; Amador, P.; Rojas, A.; Hernández-Pérez, J. M.; Solano-Altamirano, J.; Flores, H.; Salas-López, K., *J. Chem. Thermodyn.* **127**, 117 (2018).
- [18] Dovesi, R.; Orlando, R.; Erba, A. Zicovich-Wilson, C.; Civarelli, B.; Casassa, C.; Maschio, L.; Ferrabone, M.; Pierre, M. D. L.; D'Arco, P.; Noël, Y.; Causa, M.; Rerat, M.; Kirtman, B., *CRYSTAL14 User Manual*, 2014.
- [19] Rimola, A.; Zicovich-Wilson, C.; Dovesi, R.; P., U., *J. Chem. Theory Comput* **6**, 1341–1350 (2010).
- [20] Banerjee, A.; Adams, N.; Simons, J.; Shepard, R., *J. Phys. Chem.* **89**, 52 (1985).
- [21] Pauling, L., *The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals: An Introduction to Modern Structural Chemistry*, Cornell University Press, (1960).
- [22] Newberry, R. W.; Raines, R. T., *Acc. Chem. Res* **50**, 1838 (2017).
- [23] DeRider, M. L.; Wilkens, S. J.; Waddell, M. J.; Bretscher, L. E.; Weinhold, F.; Raines, R. T.; Markley, J. L., *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 2497 (2002).
- [24] Warshel, A.; Papazyan, A.; Kollman, P. A., *Science* **269**, 102 (1995).
- [25] Duncan, R.; Kopecek,, *J. Adv. Polym. Sci.* **57**, 51 (1984).
- [26] Lehn, J.-M., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl* **27**, 89 (1988).
- [27] Huck, W. T. S.; Prins, L. J.; Fokkens, R. H.; Nibbering, N. M.; van Veggel, F. C. J.; Reinhoudt, D. N., *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 6240 (1998).
- [28] Beer, P. D.; Gale, P. A.; Smith, D. K., *Oxford University Press: New York* (1999).

- [29] Naoda, K.; Mori, H.; Oh, J.; Park, K. H.; Kim, D.; Osuka, A., *J. Org. Chem.* **80**, 11726 (2015).
- [30] Thomas, S. P.; Veccham, S. P. K. P.; Farrugia, L. J.; Guru Row, T. N., *Cryst. Growth Res.* **15**, 2110 (2015).
- [31] Matczak-Jon, E.; Videnova-Adrabińska, V.; Burzyńska, A.; Kafarski, P.; Lis, T., *Chem. Eur. J.* **11**, 2357 (2005).
- [32] Sharon, A.; Maulik, P. R.; Vithana, C.; Ohashi, Y.; Ram, V., *J. Org. Chem.* **2004**, 886 (2004).
- [33] Pimentel, G.; McClellan, A., *The Hydrogen Bond*, A Series of chemistry books, W.H. Freeman, California, (1960).
- [34] Hamilton, W.; Ibers, J., *W.N. Benjamin, Inc, New York-E.U.A.* (1968).
- [35] Desiraju, G.; Steiner, T., *The Weak Hydrogen Bond: In Structural Chemistry and Biology*, IUCr monographs on crystallography, Oxford University Press, (2001).
- [36] Scheiner, P.; Scheiner, S., *Hydrogen Bonding: A Theoretical Perspective*, Oxford University Press, (1997).
- [37] Schneider, H.; Yatsimirsky, A., *Principles and methods in supramolecular chemistry*, J. Wiley, (2000).
- [38] Caminati, W.; Melandri, S.; Moreschini, P.; Favero, P. G., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **38**, 2924 (1999).
- [39] Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Klein, R. A.; Sadlej, J.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D. C.; Crabtree, R. H.; Dannenberg, J. J.; Hobza, Pavel andKjaergaard, H. G.; Legon, Anthony, C.; Mennucci, B.; Nesbitt, D. J., *Journal of IUPAC* **83**, 1637 ((2011)).
- [40] Koch, U.; Popelier, P. L. A., *J. Phys. Chem.* **99**, 9747 (1995).
- [41] Cotton, F.; Wilkinson, G., *Advanced inorganic chemistry 6th Edition*, Wiley India Pvt. Limited, (2007).

- [42] Müller-Dethlefs, K.; Hobza, P., *Chem. Rev.* **100**, 143 (2000).
- [43] Mejía, S.; Hernández-Pérez, J.; Sandoval-Lira, J.; Sartillo-Piscil, F., *Molecules* **22**, 361 (2017).
- [44] Hobza, P.; Havlas, Z., *Chem. Rev.* **100**, 4253 (2000).
- [45] Baldrige, K. K.; Siegel, J. S., *Chem. Rev.* **124**, 5514 (2002).
- [46] Bent, H. A., *Chem. Rev.* **61**, 275 (1961).
- [47] Palmer, M. H., *J. Mol. Struct.* **405**, 193 (1997).
- [48] Joñas, V.; Boehme, C.; Frenking, G., *Inorg. Chem.* **35**, 2097 (1996).
- [49] Kaupp, M. Malkina, O., *J. Chem. Phys.* **108**, 3648 (1999).
- [50] Lemke, F. R.; Galat, K. J.; Youngs, W., *J. Organometallics* **18**, 1419 (1999).
- [51] Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E., *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 5065 (1973).
- [52] Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E., *Nature New Bio* **244**, 186 (1973).
- [53] Bürgi, H. B.; Lehn, J. M.; Wipff, G., *J. Am. Chem. Soc.* **56**, 1956 (1974).
- [54] Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E., *Acta Cryst. B* **30**, 1517 (1974).
- [55] Cieplak, A., *Organic Addition and Elimination Reactions*, Struct. Correl., (2008).
- [56] Fleming, I., *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, New York,, 2011.
- [57] Bürgi, H.; Dunitz, J.; Lehn, J.; Wipf, G., *Ann. Ecole Norm. Sup.*, **12**, 1563 (1974).
- [58] Breton, G. W.; Chiquito, J.; Crasto, C., *J. Org. Chem.* **80**, 7375 (2015).
- [59] Mooibroek, T. J.; Teat, S. J.; Massera, C.; P., G.; Reedijk, J., *Cryst. Growth Des.* **6**, 1569–1574 ((2006)).
- [60] Lu, Z.; Gamez, P.; Mutikainen, I.; U., T.; Reedijk, J., *Cryst. Growth Des.* **7**, 1669 ((2007)).
- [61] Hartree., D., *Proc. Camb. Phil. Soc.* **24**, 89 (1928).

- [62] Fock, V., *Z. Phys.* **61**, 126 (1930).
- [63] Pauli, W., *Z. Physik* **31**, 756 (1925).
- [64] Levine, I. N., *Quantum Chemistry Pearson*, 7 ed., (2014).
- [65] Helgaker, T.; Jorgensen, P.; Olsen, J., *Molecular Electronic-Structure Theory*, Wiley, (2000).
- [66] Bartlett, R. J.; Stanton, J. F., page 65 (2007).
- [67] Sholl, D.; Steckel, J., *Density Functional Theory: A Practical Introduction*, Wiley, Pittsburgh, Pennsylvania, (2011).
- [68] Fiolhais, C.; Nogueira, F.; Marques, M., *A Primer in Density Functional Theory*, Lecture Notes in Physics, Springer Berlin Heidelberg, (2008).
- [69] Kohn, W.; Sham, L. J., *Phys. Rev.* **140**, A1133 (1965).
- [70] Perdew, J. P.; Burke, K.; Emzerhof, M., *Phys Rev. Lett.* **77**, 3865 (1996).
- [71] Becke, A., *Phys. Rev. A* **38**, 3098 (1988).
- [72] Lee, C.; Yang, W.; Parr, R., *Phys. Rev. B* **37**, 785 (1988).
- [73] Boys, S. F.; Cook, G. B.; Reeves, C. M.; Shavitt, I., *Nature* **178**, 1207 (1956).
- [74] Ditchfield, R.; Hehre, W.; Pople, J. A., *J. Chem. Phys.* **52(2)**, 724–728 (1971).
- [75] Dunning Jr, T. H., *J. Chem. Phys.* **90**, 1007 (1989).
- [76] Kendall, R. A.; Dunning Jr, T. H.; Harrison, R. J., *J. Chem. Phys.* **96**, 6796 (1992).
- [77] Woon, E.; Dunning Jr, T. H., *J. Chem. Phys.* **98**, 1358 (1993).
- [78] Bader, R. F. W., *Atoms in Molecules*, Oxford University Press, (1990).
- [79] Bader, R. F. W., *J. Phys. Chem. A* **102**, 7314 (1998).
- [80] Matta, C. F.; Boyd, R. J., *The Quantum Theory of Atoms in Molecules: From Solid State to DNA and Drug Design*, Wiley, (2007).

- [81] Contreras-García, J.; Johnson, E. R.; Keinan, S.; Chaudret, R.; Piquemal, J. P.; Beratan, D. N.; Yang, W., *J. Chem. Theory Comput.* **7**, 625 (2011).
- [82] Solano-Altamirano, J. M.; Hernández-Pérez, J. M., *Comput. Phys. Commun* **196**, 362 (2015).
- [83] Glendening, E. D.; Landis, C.; Weinhold, F., *Science* **2**, 1 (2012).
- [84] Glendening, E. D.; Landis, C. R.; Weinhold, F., *J. Comp. Chem* **34**, 1429 (2013).
- [85] Theoretical Chemistry Group University of Turin Dipartimento di Chimica IFM Via Giuria, Torino - Italy.
- [86] Dovesi, R.; Pisani, C.; Roetti, C.; Caus' a, M.; Saunders, V. R., An ab initio all-electron LCAO-Hartree-Fock program for periodic systems. QCPE Pgm N.577. Quantum Chemistry Program Exchange, CRYSTAL88, Indiana University, Bloomington, Indiana, (1989).
- [87] Dovesi, R.; Saunders, V.; Roetti, C.; Orlando, R.; Zicovich-Wilson, C. M.; Pascale, F.; Civalleri, B.; Doll, K.; Harrison, N.M. and Bush, I.; D'Árco, P.; Llunel, I. M.; Causa, M.; Noel, Y.; Maschio, L.; Erba, A.; R'erat, M.; Casassa, S., CRYSTAL17, Via Giuria 5 - I 10125 Torino - Italy (2017).
- [88] Dovesi, R.; Civalleri, B.; Roetti, C.; Saunders, V. R.; Orlando, R., *Ab Initio Quantum Simulation in Solid State Chemistry*, chapter 1, pages 1–125, John Wiley & Sons, Ltd, 2005.
- [89] Kraka, E.; T. H. Dunning, J., *Molecular Potential Energy Surfaces*, pages 129–173, JAI Press, Greenwich, CT, 1990.
- [90] Fletcher, R., *Practical Methods of Optimization 2 ed.*, Wiley, (1987).
- [91] Schlegel, H., *J. Comput. Chem.* **3**, 214 (1982).
- [92] Cerjan, C. J.; Miller, W. H., *J. Chem. Phys.* **75**, 2800 (1981).
- [93] Peters, B., *Reaction Rate Theory and Rare Events*, Elsevier, (2017).
- [94] Poppinger, D., *Chem. Phys. Lett.* **35**, 550 (1975).

- [95] Baker, J.; Chan, F., *J. Comput. Chem.* **17**, 888 (1996).
- [96] Bell, S.; Fletcher, R.; Crighton, J., *Chem. Phys. Lett.* **82**, 122 (1981).
- [97] Simons, J.; Jorgensen, P.; Taylor, H.; Ozment, J., *J. Phys. Chem.* **87**, 2745 (1983).
- [98] Heyden, A.; Bell, A.; Keil, F., *J. Chem. Phys.* **123**, 224101 (2005).
- [99] Olsen, R.; Kroes, G.; Henkelman, G.; Arnaldsson, A.; Jonsson, H., *J. Chem. Phys.* **121**, 9776 (2004).
- [100] Baker, J., *J. Comput. Chem.* **7**, 385 (1986).
- [101] Merdan, M.; Gökdoğan, A.; Yildirim, A., *Comput. Math. Appl.* **62**, 118 (2011).
- [102] Kamer, K.; Choudhary, A.; Raines, R. T., *J. Org. Chem* **78**, 2099 (2013).
- [103] Wang, H.; Kohler, P.; Overman, L. E.; Houk, K. N., *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 16054 (2012).
- [104] T. J. Mooibroek, P. G.; Reedijk, J., *CrystEngComm* **10**, 1501 (2008).
- [105] Schmidt, M. W.; Baldrige, K. K.; Boatz, J. A.; Elbert, S. T.; Gordon, M. S.; Jensen, J. H.; Koseki, S.; Matsunaga, N.; Nguyen, K. A.; Su, S.; Windus, T. L.; Dupuis, M.; Montgomery Jr, J. A., *J. Comput. Chem.* **14**, 1347 (1993).
- [106] NBO 6.0. E. D. Glendening, J. K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter, J. A. Bohmann, C. M. Morales, C. R. Landis, and F. Weinhold, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison (2013).
- [107] Zhurko, G.; Zhurko, D., ChemCraft, version 1.6, (2009).
- [108] Jeffrey, G., *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, (1997).
- [109] Steiner, T., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **41**, 48 (2002).
- [110] Choudhary, A.; Fry, C. G.; Kamer, K. J.; Raines, R. T., *Chem. Commun.* **49**, 8166 (2013).
- [111] Parthasarathi, R.; Subramanian, V.; Sathyamurthy, N., *J. Phys. Chem. A* **109**, 843 (2005).

- [112] Cheeseman, J.; Carroll, M.; Bader, R., *Chem. Phys. Lett.* **143**, 450 (1988).
- [113] Tafipolsky, M.; Scherer, W.; Öfele, K.; Artus, G.; Pedersen, B.; Herrmann, W. A.; McGrady, G. S., *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 5865 (2002).
- [114] Frisch, M. J. *et al.* , Gaussian 09, Revision B.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, (2010).



The effect of a double $n(\text{O}) \rightarrow \pi^*(\text{C}=\text{O})$ intramolecular interaction on the stability of 3-nitrophthalic acid

When the weaks beat an intramolecular hydrogen bond

Lorena Monterrosas-Pérez¹ · Jacinto Sandoval-Lira^{2,3} · M. P. Amador-Ramírez¹ · H. Flores-Segura¹ · Julio M. Hernández-Pérez¹ · J. M. Solano-Altamirano¹

Received: 26 May 2019 / Accepted: 10 July 2019
© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2019

Abstract

It is not frequent that weak non-covalent interactions counteract moderate hydrogen bonds. And it is also very uncommon to observe two concurrent $n \rightarrow \pi^*$ interactions, much less involving the same acceptor atom. In this work, we performed a theoretical analysis over all stable conformers of the 3-nitrophthalic acid. This compound has such a rich conformational variety, that it allowed us to compare different stabilizing and destabilizing effects as a function of a few dihedral angles. We found that the lowest-energy structure is the result of a balance between the stabilization provided by a double $n \rightarrow \pi^*$ interaction, the global decrease of steric repulsions, and alteration of the electron delocalization. The contributions of these entities to the global molecular stability are coupled (i.e., all are affected when one is modified) in such a manner that the formation of a double $n \rightarrow \pi^*$ interaction is preferred over the formation of a moderate hydrogen bond.

Keywords Weak non-covalent interaction · 3-Nitrophthalic acid conformers · Hydrogen bonding

Introduction

Understanding the structure of molecules is one of the main tasks of a chemist. Naturally, this understanding improves our ability to predict and ultimately control chemical reaction outcomes, as well as to understand chemical properties. This, in turn, enhances our understanding of much more complex phenomena observed in synthetic organic chemistry, structural biology, etc. In addition to the well-known concept of chemical bonding, which has been around for more than a century, more complex models have been developed. In this context, recently $n \rightarrow \pi^*$ interactions have

attracted the attention of the scientific community, because of both their role in stabilizing biomolecular and material structures, and their influence on biological processes [1, 2, and references therein]. These $n \rightarrow \pi^*$ interactions, whose origins can be traced back to the work of Bürgi-Dunitz [3], are commonly present in nucleophilic additions to carbonyl groups, and are considered weak because the energies typically associated with these intermolecular (intramolecular) interactions are $\sim 1 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($< 3 \text{ kcal mol}^{-1}$). Weak as might they be, these interactions may alter the reactivity of compounds [4] and are crucial for the conformational stability of proteins [5, 6].

However, $n \rightarrow \pi^*$ interactions are important not only in biological systems, wherein the weak intermolecular interactions drive the outcomes and properties, but also in isolated molecules. For instance, they have been found to be present in siloxanes, germoxanes, and stannoxanes [7], wherein they determine the geometry of the E-O-E moiety (E=Si, Ge, Sn). Furthermore, $n \rightarrow \pi^*$ interactions are also ubiquitous in the stability of single molecules and even in diastereoselective synthetic designs [8]. In Ref. [8], our research group has shown that an $n_{\text{O}} \rightarrow \pi_{\text{C}=\text{O}}^*$ interaction provides enough thermodynamic stability to lock the conformation of a reaction intermediate compound,

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s11224-019-01399-6>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Julio M. Hernández-Pérez
julio.hernandez@correo.buap.mx

✉ J. M. Solano-Altamirano
jmsolanoalt@gmail.com

Extended author information available on the last page of the article.

which ultimately renders a stereocontrolled construction of the naturally occurring cephalosporolide E.

On the other hand, hydrogen bonding is another widely studied non-covalent weak interaction, which is present in a plethora of chemical and biological systems (see 9, 10, and references therein for a general overview of hydrogen bonding). To our purposes, we highlight the hydrogen bond contribution to determining structural properties of molecules [11], and to driving organic reaction outcomes [12, 13]. In this context, our research group has found that intramolecular hydrogen bonding, occurring within intermediates of organic reactions, should be included in synthetic plan designs.

The phenomenon that inspired this work was found while we were computing thermochemical properties of the nitrophthalic acid isomers [11]. In Ref. [11], the theoretical and experimental enthalpies of formation in gas-phase were determined. Theoretically, the enthalpies were calculated using a Boltzmann weighted average, for which a conformational search of each isomer was considered. Our theoretical estimations were in great agreement with the experimental determinations (they differ by less than 1 kcal mol^{-1}), and the difference was found to be within experimental uncertainties. Certainly, during this search we encountered a very rich conformational diversity for each isomer, and in particular we found that one of the conformers of the 3-nitrophthalic acid (3NFAc, Fig. 1) presented an intramolecular hydrogen bond. Naturally, we expected this conformer to be the lowest-energy structure of the set; however, and quite surprisingly, we realized that the conformer with hydrogen bonding was not the structure with the least electron energy at 0 K. In fact, the (G4) energy difference between the global lowest-energy conformer and the lowest-energy conformer that had an intramolecular hydrogen bond was nearly 3 kcal mol^{-1} . This energy difference suggested us that there should exist some competition between hydrogen bonds and other interactions, such as $n \rightarrow \pi^*$, electron repulsion, and electron delocalization, which determine the conformer stable structures of the 3NFAc. The most intriguing aspect is “to what extent?” In this work, we perform a theoretical study of different interactions and chemical phenomena present in the 3NFAc. We will show that the structure of the most stable conformer cannot be explained through a few dominant interactions, but through a cooperative

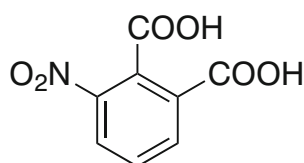


Fig. 1 The 3-nitrophthalic acid (3NFAc)

compromise between the increasing of weak stabilizing contributions and the decrease of un-stabilizing effects, all of this occurring in a non-local fashion.

We must remark here that the competition between, and mutual influence of, $n \rightarrow \pi^*$ interactions and hydrogen bonds has been discussed in previous works [14, 15], although the systems were comprised of molecular complexes, as opposed to single molecules. Also, some discussion have been published regarding the aversion of a system to form double $n \rightarrow \pi^*$ interactions [16], i.e. according to Choudhary et al., once an $n \rightarrow \pi^*$ interaction has been formed, a second should be disfavored. In this context, the 3NFAc constitutes a very interesting case, wherein some effects behave oppositely to what has been observed in molecular complexes.

A pragmatic summary of NBO, QTAIM, and NCI

Given the properties of the interactions present in the 3NFAc, we will use different methodologies to analyze weak interactions, namely, the Natural Bond Orbital (NBO) theory [17–19], the Quantum Theory of Atoms in Molecules (QTAIM) [20], and the Non-Covalent Interaction (NCI) index [21]. This will allow us to enhance our perspective of the different competing interactions, from different viewpoints.

In what follows, we will state, quite briefly and exclusively in relation to our purposes, the main practical aspects of the NBO, QTAIM, and NCI methodologies, and their relation to weak non-covalent interactions and hydrogen bonds. The interested reader is referred to [22–24] for further details.

The most popular method, to the best of our knowledge, for studying $n \rightarrow \pi^*$ interactions is the NBO analysis. In NBO theory, the wavefunction is expanded by molecular orbitals that maximize the resemblance to the Lewis electron pairs (filled orbitals) and the Rydberg orbitals (unoccupied orbitals). In this manner, we can describe, in familiar terms, the interactions of a molecule [22]. For instance, the electron delocalization between a lone electron pair (of a donor atom) and an unoccupied antibonding orbital (or an acceptor), i.e., an $n \rightarrow \pi^*$ interaction, or the hydrogen bond, which occurs between a lone electron pair (of the donor atom), and the σ^* antibonding orbital of the hydrogen atom (this interaction is denoted as $n \rightarrow \sigma^*$). Furthermore, within the NBO framework, it is possible to estimate the delocalization energy associated with the overlap between the orbitals of the donor and the acceptor atoms. Such delocalization energy is obtained from a second order perturbation approach given by

$$\Delta E_{ij}^{(2)} = q_i \frac{F^2(i, j)}{\epsilon_i - \epsilon_j}. \quad (1)$$

In Eq. 1, q_i is the occupancy number of the orbital i , $F(i, j)$ are the Fock matrix elements, and $\varepsilon_i \equiv F(i, i)$. Qualitatively, the overlap between NBO orbitals indicates the existence of the interaction, and quantitatively, the strength of an interaction increases as the delocalization energy, $\Delta E_{ij}^{(2)}$, increases. With the NBO methodology, one can also estimate the steric contributions to the energy of a molecule. In practical terms, this is done by comparing, against a reference system, the sum of steric exchange energy contributions, $E^{(sx)} = \sum \Delta E_{ij}^{(sx)}$. Here, $\Delta E_{ij}^{(sx)}$ stands for the energy associated with steric repulsion between the i and j natural localized molecular orbitals. These $\Delta E_{ij}^{(sx)}$ contributions are estimated by computing the kinetic energy pressures between i and j orbitals [22]. Notice that the net repulsion/attraction effect between two atoms in a molecule is the sum of several $\Delta E_{ij}^{(sx)}$'s and several $\Delta E_{ij}^{(2)}$'s.

The QTAIM constitutes another popular and robust method to analyze the properties of a molecule. QTAIM is heavily based on the topological properties of the electron density, ρ [20, 23, 25]. In practical terms, one characterizes, through several fields functionals of ρ , the critical points (CPs) of the electron density (i.e., those points where $\nabla\rho = \mathbf{0}$). Since ρ is a function defined on the physical 3D space, there are four types of CPs, which can be uniquely characterized by the signs of the Hessian eigenvalues at the CPs. To our purposes, the most salient CPs are those which are (a) maxima in three directions and (b) maxima in two directions and minima in one direction. In the literature, these CPs are referred to as (a) attractor CPs (ACPs) and (b) bond CPs (BCPs) or line CPs (in this work we will use the first name, i.e., BCPs). In addition, there exists special gradient paths that connect ACPs and BCPs, which are commonly called bond gradient paths (BGPs). Apart from some pathological cases, the existence of a BGP indicates the presence of an interaction between two atoms, although the discussion about whether or not BGPs can be considered chemical bonds is still open. Nevertheless, QTAIM is a very useful theoretical framework to confirm the formation of hydrogen bonds, which are known to be characterized by both the existence of a BGP between a donor and hydrogen atoms, and by the values of ρ and $\nabla^2\rho$ at the BCP. Certainly, Koch and Popelier conducted an extensive characterization of systems having hydrogen bonds, from which they observed that a hydrogen bond is present if $\rho_{BPC} \in [0.002, 0.040]$ and $\nabla^2 \in [0.024, 0.139]$, approximately [26]. In addition, the values of ρ_{BPC} can provide an estimate of the bond strengths, which in practical terms can be stated as the greater ρ_{BPC} the greater the bond strength, in particular if one compares two similar interactions [27, 28]. The properties of the electron density along the BGP can also be used to qualitatively describe the electron delocalization between two neighboring atoms.

To this end, one can analyze the Hessian eigenvalues along the BGP, and specifically the ratio between the two negative eigenvalues of the Hessian,

$$\varepsilon(\mathbf{r}) \equiv \frac{\lambda_1(\mathbf{r})}{\lambda_2(\mathbf{r})} - 1. \quad (2)$$

Here, λ_1 and λ_2 are the first and second eigenvalues (in ascending order), and ε is called ellipticity. The greater ε is, the greater the electron delocalization, and roughly speaking the ellipticity measures the π character of a bond. In addition, the complete profile of the ellipticity upon the bond path also provides insight on the bond properties [29, 30].

Sometimes, however, the interactions (in particular hydrogen bonds) in a molecule are so weak that there is no BGP between the interacting atoms [31, 32]. In such cases, very weak interactions (including non-covalent interactions) can be better characterized using the Non-Covalent Interaction (NCI) index. This index is also based on the mathematical properties of the electron density, and relies on the so-called reduced density gradient, s , which is defined as

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

and a field defined as

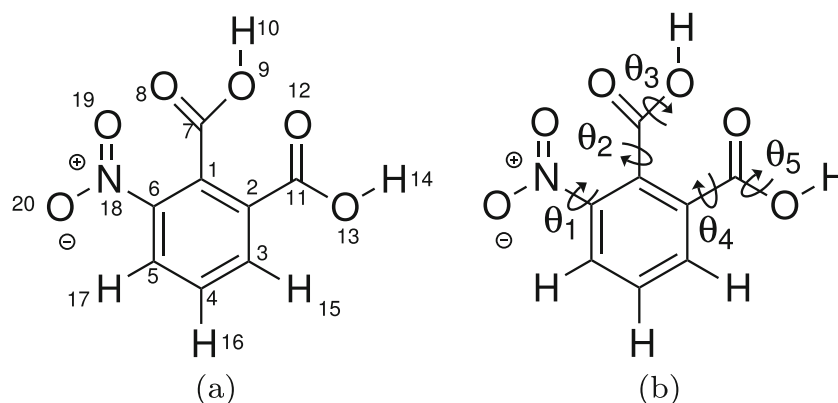
$$\Lambda \equiv \text{sign}(\lambda_2)\rho. \quad (4)$$

In Eq. 4, λ_2 is the second Hessian eigenvalue (in ascending order). This index offers, qualitatively, a visual representation of weak interactions that may be as weak as van der Waals' (obviously hydrogen bonds are also included in this set), which is obtained by mapping the field Λ onto isosurfaces of s . This map provides also a method to identify whether the interaction is repulsive or attractive [24, 33]; thus, steric repulsions between two atoms within a molecule can also be qualitatively identified. The latter can be done by looking at the sign of Λ : in pragmatic terms, if $\Lambda < 0$ then the interaction is considered attractive, and repulsive otherwise.

Computational details

Our convention for numbering the atoms of the 3NFAC is shown in Fig. 2a. Initial geometries were generated by constructing a basic geometry following the scheme shown in Fig. 2b. The dihedral angles $\theta_1 - \theta_5$ were set so as to render the conformer labeled as A1 in Fig. S1 of the Supporting Information. The rest of the initial geometries shown in Fig. S1 of the Supporting Information were generated by rotating the dihedral angles $\theta_1 - \theta_5$, which were

Fig. 2 **a** Atom numbering convention and **b** definition of dihedral angles of the 3-nitrophthalic acid, as used in this work



set to be $\sim 0^\circ$ or $\sim 180^\circ$, accordingly. Subsequently, these initial geometries were optimized, as described below. The electron densities (extracted from wavefunction files) were requested after optimizations and saved for later analyses.

Unless specified otherwise, calculations were carried out using the second-order perturbation theory (MP2) and the cc-pVTZ basis set. Geometry optimizations were conducted using GAMESS program (version 2013-R1) [34]. Minimum energy geometries were confirmed via frequency analyses, and all minima showed real frequency eigenvalues. To study electronic interactions and bonding, natural bond orbital (NBO) theory analyses were performed, using the program NBO6 [35], coupled with GAMESS (version 2013-R1). The NBO analyses were always computed on optimized geometries, using the MP2 non-relaxed density, and 0.05 a.u. isosurfaces for every plot wherein we depict NBO orbitals. Chemcraft 1.617 was used to visualize them [36]. Steric effects were requested through the STERIC keyword of NBO program. The analysis of the electron density, based on the Quantum Theory of Atoms in Molecules (QTAIM) and the index of Non-Covalent Interactions (NCI), was obtained from the Denstoolkit suite [37], which relies on PovRay [38] (QTAIM) and VMD [39] (NCI) for visualization purposes.

Results and discussion

Geometries and total energies

In Fig. 3, we show the 3D view of the optimized structures of the 3NFAC's conformers, as well as the definition of the labels we will use hereon. The labels $\{\mathbf{A1}, \dots, \mathbf{H2}\}$ are not representative of the electron energy order, and conformers that have intramolecular hydrogen bonds are marked with a star. Also, in Fig. 3, we show some relative energies, given in kcal mol^{-1} , that are required to pass from left to right column or from upper to lower row. E.g., passing from $\mathbf{A2}$ to $\mathbf{A1}$ requires $-0.04 \text{ kcal mol}^{-1}$ (i.e., $\mathbf{A1}$ has a lower energy),

or passing from $\mathbf{C2}$ to $\mathbf{D2}$ requires $1.14 \text{ kcal mol}^{-1}$ (i.e., $\mathbf{C2}$ has a lower energy).

In Table 1, we list the total electron energies (which include zero point corrections), ΔE_I , $I \in \{\mathbf{A1}, \dots, \mathbf{H2}\}$, relative to the lowest-energy conformer $\mathbf{A1}$. The order of the items reflects the same order provided in Fig. 3 for easing the relation between energies and structures. For future reference, $\mathbf{*E1}$ is the conformer that has a hydrogen bond and that is closest in energy to $\mathbf{A1}$.

In Table 2, we list the dihedral angles, relevant to this work, that define the 3NFAC's conformers, i.e., $\theta_1 - \theta_5$, see also Fig. 2b. The complete set of geometries is given in the Supporting Information, Tables S2–S17.

The conformer $\mathbf{A1}$ (whose initial geometry was inspired by our previous findings [11]) has the lowest electron energy of the complete set; however, we found that the optimized structure at the B3LYP/6-31G(2df,p) theory level, which was used in [11], is different from the structure obtained at the MP2/cc-pVTZ theory level. The RMSD between these structures is 0.26 \AA , and the discrepancy stems from how the methods account for dispersion effects, which originates different deviations from planarity of the $-\text{NO}_2$ group, relative to the benzenic ring. The dihedral angle θ_1 obtained from MP2/cc-pVTZ is -147.1° (i.e., the $-\text{NO}_2$ is deviated 32.9° from the benzene plane), and from B3LYP/6-31G(2df,p) is -172.6° (i.e., the $-\text{NO}_2$ is deviated 7.4° from the benzene plane). These results are consistent with what has been found for the nitroxoline [40]. In the latter work, Tikhonov et al. argued that this tilt is caused by the competition between a π - π interaction and the repulsion of the $-\text{NO}_2$ group and an adjacent hydrogen (see Fig. 4).

In the 3NFAC case, and looking at Table 2, we observe that the $-\text{NO}_2$ group deviates from planarity between 24.8° ($\mathbf{E2}$) and 51.1° ($\mathbf{H2}$). In contrast to the nitroxoline case, we will show that the tilt observed in the 3NFAC is due not to the competition of $-\text{NO}_2/\text{H}$ repulsion and π - π interaction, but rather a balance between the π - π interaction, the repulsion stemming from adjacent oxygens (belonging to the $-\text{NO}_2$ and $-\text{COOH}$ groups), and an attractive $n \rightarrow \pi^*$ interaction

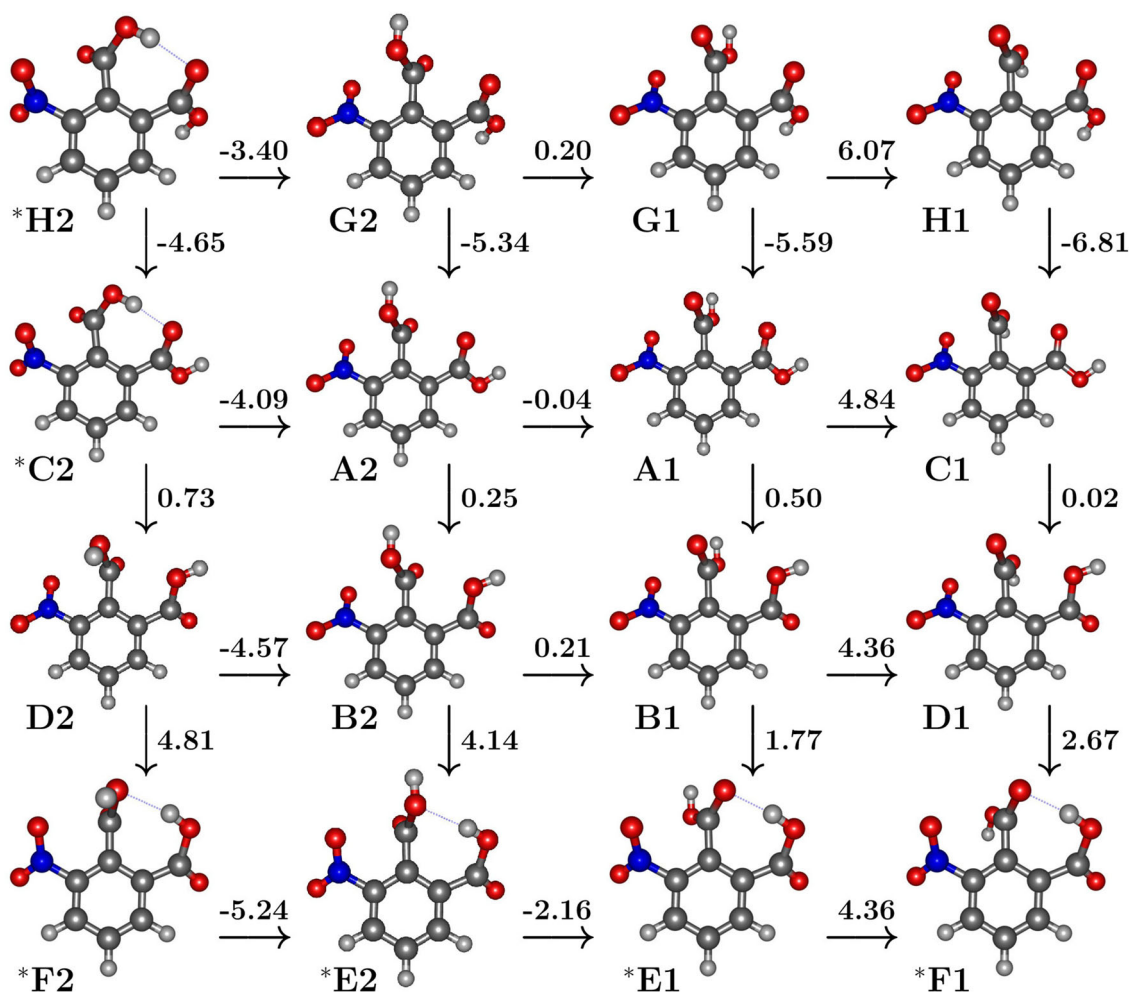


Fig. 3 Optimized structures of the 3-nitrophthalic acid's conformers and some relative energies between them. The relative energies (given in kcal mol⁻¹) above of or right to the arrows should be interpreted

as the energy cost of passing from the left to right conformer, of from the upper to lower conformer. Conformers with hydrogen bonds are marked with a star

between O19 and C7. This balance of forces renders a greater planarity deviation compared with the nitroxoline's and other molecules' deviations, wherein the $n \rightarrow \pi^*$ interaction is not present.

Table 1 Total electron energy differences, ΔE_I , relative to the most stable conformer **A1**, i.e. $\Delta E_I \equiv E_I - E_{A1}$ (kcal · mol⁻¹)

Structure	*H2	G2	G1	H1
ΔE_I	8.78	5.38	5.59	11.65
Structure	*C2	A2	A1	C1
ΔE_I	4.13	0.04	0.00	4.84
Structure	D2	B2	B1	D1
ΔE_I	5.28	0.29	0.50	4.86
Structure	*F2	*E2	*E1	*F1
ΔE_I	9.67	4.43	2.27	7.49

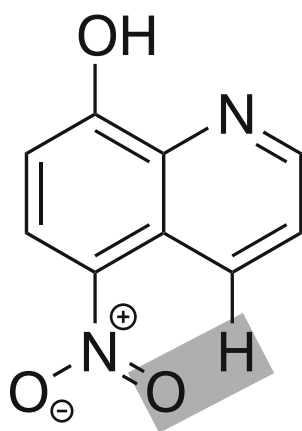
The table reflects the same order shown in Fig. 3. The stars mark the conformers that have intramolecular hydrogen bonds (see also Fig. 3)

In Table 3, we list several geometric parameters (distances and angles) that are relevant for the following sections. However, we can already see that, considering only geometric arguments, the conformers ***C2**, ***E1**, ***E2**, ***F1**, ***F2**, and ***H2** have intramolecular hydrogen bonds (of type O–H···O). Here, we follow the recommendations provided by Jeffrey [10] and Steiner [41], who suggest that if the distance between the donor and the hydrogen atoms is (1.5–2.2) Å and the angles X–H···A > 130°, then the bond can be considered a moderate hydrogen bond (here A and X are the acceptor and the donor atoms, respectively). Certainly, the respective bond distances in the above conformers are between 1.73 Å and 1.90 Å, and the angles X–H···A are between 146.5 and 161.9° (see Table 3); therefore, these hydrogen bonds are moderate. According to Steiner's classification [41], the hydrogen bond energies of the conformers should be between 4 and 15 kcal mol⁻¹. At first sight, if we only consider isolated interactions, then conformers with hydrogen bonding should have had

Table 2 Dihedral angles associated with the relevant interactions present in the 3-nitrophthalic acids' conformers (see also Fig. 2)

Structure	*H2	G2	G1	H1	*C2	A2	A1	C1
θ_1 (C5C6N18O19)	128.9	-145.1	-143.1	-143.1	129.5	-148.4	-147.1	-146.0
θ_2 (C2C1C7O8)	127.0	60.2	-115.0	-106.6	126.5	67.4	-106.5	-95.9
θ_3 (O8C7O9H10)	-166.2	2.0	3.2	-171.9	-163.9	1.4	2.5	-175.4
θ_4 (C3C2C11O12)	-131.3	-130.8	-135.0	138.4	-142.1	-150.9	-159.5	-178.0
θ_5 (O12C11O13H14)	-173.2	171.1	-171.5	-172.4	0.5	0.3	0.8	0.6
Structure	D2	B2	B1	D1	*F2	*E2	*E1	*F1
θ_1 (C5C6N18O19)	-153.7	-144.8	-144.6	-143.5	153.1	155.2	141.0	147.5
θ_2 (C2C1C7O8)	68.4	62.5	-110.2	-103.8	89.6	98.1	-56.7	-62.4
θ_3 (O8C7O9H10)	-173.8	3.9	-0.2	-171.5	158.4	2.9	-4.9	175.0
θ_4 (C3C2C11O12)	31.5	32.1	26.7	22.9	23.5	29.6	27.4	29.6
θ_5 (O12C11O13H14)	5.8	4.8	2.7	2.6	-176.1	-175.7	177.3	177.4

the lowest total electron energy (it is not very usual that weak non-covalent interactions contribute with more than a very few kcal mol⁻¹). However, the most stable conformer **A1** does not have hydrogen bonding, and its energy is 2.27 kcal mol⁻¹ lower than ***E1**. Hence, different interactions must occur, and furthermore, the interactions must overcome the stabilizing effect of an intramolecular hydrogen bond. Thus, in the following sections, we analyze diverse non-covalent interactions that occur between the atoms O19, O12, O13, O8, H10, H14, H15, H17, and C7, for the different conformers of the 3NFAC. Also, for completeness purposes, we repeated the calculations presented here, but using the x-ray geometry [42] and partial optimizations of it. In Table S1 of the Supplementary Information, we list the geometric properties (and additional properties) of these structures, which we will discuss later.

**Fig. 4** The nitroxoline and the repulsive interaction (gray rectangle) that precludes the -NO₂ coplanarity with the ring

NBO analysis

The NBO analysis confirmed the presence of $n \rightarrow \pi^*$ interactions, as well as hydrogen bond interactions (of the type $n \rightarrow \sigma^*$). From Table 3, we see that the distances O19...C7 or O12...C7 are between 2.63 Å and 2.81 Å, whereas the angles O19-C7=O8 and O12-C7=O8 are between 80.4 and 108.8°. According to Bürgi-Dunitz [3], the previous distances and angles suggest that the C7 atom is prone to nucleophilic attacks. The question here is which is the group acting as a nucleophile through an $n \rightarrow \pi^*$ interaction, the -NO₂ or the -COOH? The answer is both; in some conformers, they both act as nucleophiles concurrently. This is, in part, opposed to the findings reported by Choudhary et al. [16], wherein the authors conclude that once an intermolecular $n \rightarrow \pi^*$ interaction is formed, then a second interaction of the same type should be disfavored. The presence of double intramolecular $n \rightarrow \pi^*$ interactions is one of the most intriguing features of the 3NFAC. We will further elaborate on this throughout our discussion.

The fact that both nitro and carboxyl groups act as nucleophiles (sometimes concurrently) can already be seen from the pyramidalization suffered by the central C1-COOH moiety, which is another geometric feature that indicates the presence of an $n \rightarrow \pi^*$ interaction. Considering that in some conformers there are two concurrent $n \rightarrow \pi^*$ interactions, we measured the pyramidalization through a parameter p , whose magnitude is the perpendicular distance of C7 from the plane formed by C1-O8-O9 (the greater the distance, the greater the pyramidalization). Also, if p , shown in Table 3, is positive (negative), then the carbon C7 lifts from the plane towards the -COOH (-NO₂) group. From Table 3, we can see that in **A1** pyramidalization is very low ($p = +0.003$ Å, towards the -COOH group);

Table 3 Geometric parameters of the relevant non-covalent interactions present in the conformers of 3-nitrophthalic acid

Parameter	*H2	G2	G1	H1	*C2	A2	A1	C1
C7=O8 (Å)	1.21	1.20	1.20	1.20	1.21	1.20	1.21	1.20
O19...C7 (Å)	2.81	2.68	2.68	2.66	2.81	2.64	2.63	2.65
O19-C7=O8 (°)	80.4	107.7	89.4	95.3	80.5	102.8	93.2	100.7
O12...C7 (Å)	–	2.86	2.83	2.77	–	2.72	2.69	2.67
O12-C7=O8 (°)	–	87.7	104.9	101.6	–	89.1	102.4	102.4
H10...O12 (Å)	1.78	–	–	–	1.75	–	–	–
O9-H10...O12 (°)	146.5	–	–	–	147.3	–	–	–
p (Å)	+ 0.005	– 0.011	– 0.005	– 0.001	+ 0.007	– 0.003	+ 0.003	+ 0.007
Parameter	D2	B2	B1	D1	*F2	*E2	*E1	*F1
C7=O8 (Å)	1.20	1.20	1.21	1.20	1.20	1.20	1.22	1.21
O19...C7 (Å)	2.61	2.65	2.63	2.64	2.56	2.54	2.65	2.61
O19-C7=O8 (°)	102.9	105.1	91.6	96.9	105.0	95.9	108.8	105.9
O13...C7 (Å)	2.68	2.71	2.68	2.66	–	–	–	–
O13-C7=O8 (°)	94.6	89.4	101.3	98.8	–	–	–	–
H14...O9 (Å)	–	–	–	–	1.90	1.86	–	–
O13-H14...O9 (°)	–	–	–	–	161.9	152.8	–	–
H14...O8 (Å)	–	–	–	–	–	–	1.73	1.75
O13-H14...O8 (°)	–	–	–	–	–	–	153.7	153.4
p (Å)	– 0.013	– 0.008	– 0.002	– 0.006	– 0.054	+ 0.022	– 0.016	– 0.022

Distances are given in Å, and dihedral angles in degrees. The magnitude of the parameter “p” is the perpendicular distance between C7 and the plane formed by O8–O9–C1, and a positive (negative) sign of p indicates that C7 lifts from the plane towards the –COOH (NO₂) group. Conformers that have hydrogen bonds are marked with stars

hence, the –COOH group is barely a stronger nucleophile than the –NO₂ group in this conformer. On the other hand, the pyramidalization of ***E1** is greater, relative to **A1** (p = – 0.016 Å), and C7 lifts towards the –NO₂ group because the –COOH group is engaged in forming a hydrogen bond.

In Fig. 5, we depict the overlap of the NBO orbitals associated with the $n_{O19} \rightarrow \pi_{C7=O8}^*$ and $n_{O12} \rightarrow \pi_{C7=O8}^*$ interactions. Both are concurrently present in **A1**, and they appear as well in the rest of the conformers in different combinations, i.e., the double $n \rightarrow \pi^*$ interaction is by no means unique to **A1**. Figure 5 offers the first qualitative confirmation that both $n \rightarrow \pi^*$ interactions exist simultaneously.

The $n \rightarrow \pi^*$ and $n \rightarrow \sigma^*$ interactions strength

Table 4 lists the second-order perturbation energies, $\Delta E_{ij}^{(2)}$ (hereon denoted simply as $E^{(2)}$, see Computational Details), for some non-covalent interactions existing in each one of the 3NFAC's stable conformers. **G2**, **G1**, **H1**, **A2**, **A1**, **C1**, **D2**, **B2**, **B1**, and **D1** have two $n \rightarrow \pi^*$ interactions, and each individual interaction includes the carbonyl group (C7=O8). In such conformers, the respective $E^{(2)}$ of the $n_{O19} \rightarrow \pi_{C7=O8}^*$ interaction (denoted in Tables and Figures as NBO₁) is 1.61–2.71 kcal mol^{–1}. In conformers **G2**, **G1**,

H1, **A2**, **A1**, and **C1**, the $E^{(2)}$ of the $n_{O12} \rightarrow \pi_{C7=O8}^*$ interaction (denoted in Tables and Figures as NBO₂) is between 0.72 and 2.77 kcal mol^{–1}. On the other hand, in each one of conformers **D2**, **B2**, **B1**, and **D1**, there exists an $n_{O13} \rightarrow \pi_{C7=O8}^*$ (denoted in Tables and Figures as NBO₄), whose $E^{(2)}$ is 1.53–2.36 kcal mol^{–1}. According to the above discussion, the –NO₂ group in conformers **G2**, **G1**, **H1**, **A2**, **D2**, **B2** and **B1** is a stronger nucleophile, relative to conformers **A1**, **C1** and **D1**. The –COOH group has the opposite trend.

As to the ***H2**, ***C2**, ***F2**, ***E2**, ***E1**, and ***F1** conformers, each of these shows two interactions that can be associated with weak non-covalent interactions of the kinds NBO₁ and $n \rightarrow \sigma^*$ (the $n_{O8} \rightarrow \sigma_{O13-H14}^*$ is denoted as NBO₅ and $n_{O9} \rightarrow \sigma_{O13-H14}^*$ as NBO₆). The $E^{(2)}$'s of the NBO₁ interactions are between 0.28 and 4.22 kcal mol^{–1}, and the $E^{(2)}$'s of NBO₅ and NBO₆, which are associated with O–H...O contacts, are between 6.53 and 10.20 kcal mol^{–1} (see Table 4). This confirms that these hydrogen bonds are moderate. Figure 5 c and d show the NBO orbital overlaps of the NBO₁ and NBO₅ interactions present in ***E1**, whereas the interactions present in the rest of the conformers are depicted in Fig. S2 of the Supporting Information.

In the 3NFAC's conformer **A1**, the $E^{(2)}$ energies of the two $n \rightarrow \pi^*$ interactions are 2.30 kcal mol^{–1} (NBO₁)

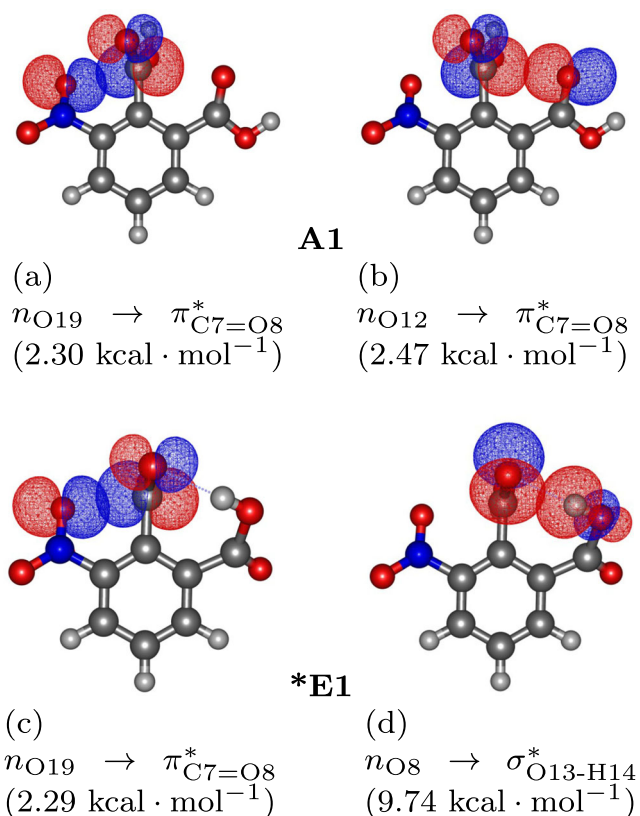


Fig. 5 Relevant NBO interactions in conformers **A1** (upper row) and ***E1** (lower row)

and 2.47 kcal mol⁻¹ (NBO₂), respectively, rendering a total contribution of 4.77 kcal mol⁻¹ (see Table 4). (The difference $E^{(2)}(n_{O19} \rightarrow \pi_{C7}^*) - E^{(2)}(n_{O12} \rightarrow \pi_{C7}^*) = 0.17$ kcal · mol⁻¹; therefore, both interactions have similar strength. This is consistent with the conclusions drawn from the pyramidalization parameter p , see Table 3, i.e., the NBO₁ interaction is barely weaker than the NBO₂ interaction. On the other hand, in **E1** the interactions NBO₁ (with $E^{(2)} = 2.29$ kcal mol⁻¹) and NBO₅ (with $E^{(2)} = 9.74$ kcal mol⁻¹) render a total contribution of

Table 4 Second-order perturbation energies, $E^{(2)}$ (kcal mol⁻¹), of the relevant NBO interactions present in the conformers of 3-nitrophthalic acids. Conformers that have hydrogen bonds are marked with stars

Interaction	*H2	G2	G1	H1	*C2	A2	A1	C1
NBO ₁ $n_{O19} \rightarrow \pi_{C7=O8}^*$	0.56	2.17	1.64	1.62	0.28	2.71	2.30	1.92
NBO ₂ $n_{O12} \rightarrow \pi_{C7=O8}^*$	–	0.72	1.05	1.44	–	1.59	2.47	2.77
NBO ₃ $n_{O12} \rightarrow \sigma_{O9-H10}^*$	10.20	–	–	–	12.53	–	–	–
Interaction	D2	B2	B1	D1	*F2	*E2	*E1	*F1
NBO ₁ $n_{O19} \rightarrow \pi_{C7=O8}^*$	3.19	2.54	2.31	2.00	3.70	4.22	2.29	2.86
NBO ₄ $n_{O13} \rightarrow \pi_{C7=O8}^*$	1.71	1.53	2.18	2.36	–	–	–	–
NBO ₅ $n_{O8} \rightarrow \sigma_{O13-H14}^*$	–	–	–	–	–	–	9.74	7.55
NBO ₆ $n_{O9} \rightarrow \sigma_{O13-H14}^*$	–	–	–	–	8.28	6.53	–	–

Table 5 Energy differences (in kcal · mol⁻¹) associated with steric effects, $\Delta E_I^{(sx)}$, relative to the conformer **A1**. Here $\Delta E_I^{(sx)} \equiv E_I^{(sx)} - E_{A1}^{(sx)}$, see also Computational Details

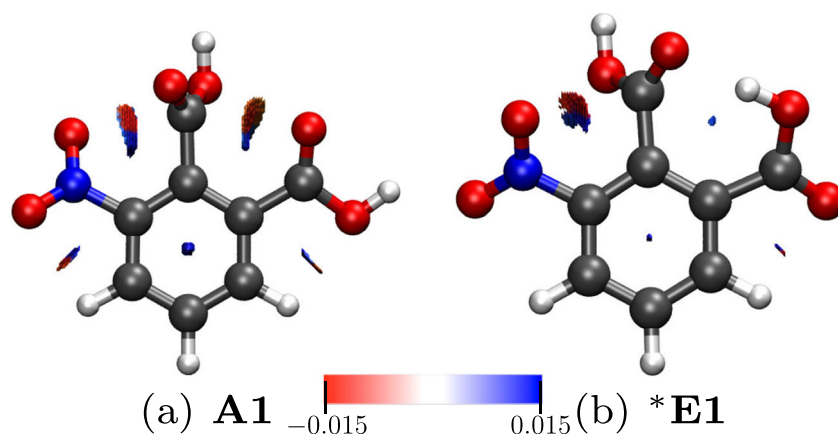
Structure	*H2	G2	G1	H1
$\Delta E_I^{(sx)}$	7.74	– 3.28	– 2.22	– 0.36
Structure	*C2	A2	A1	C1
$\Delta E_I^{(sx)}$	8.48	–0.97	0.00	2.41
Structure	D2	B2	B1	D1
$\Delta E_I^{(sx)}$	1.40	– 3.38	– 2.19	0.83
Structure	*F2	*E2	*E1	*F1
$\Delta E_I^{(sx)}$	9.73	8.93	15.48	15.07

12.03 kcal mol⁻¹. This, in principle, is inconsistent with the observed global stabilization energy, i.e., if we compared only the sum NBO₁ + NBO₂ (**A1**) vs NBO₁ + NBO₅ (***E1**), we would have concluded that ***E1** should have had the lowest total electron energy, which is opposed to the observed total electron energies. As we discuss below, to better understand the structural features of the lowest-energy conformer **A1**, we have to consider how the presence or absence of the NBO₁, NBO₂, and NBO₅ interactions affects not only the closest neighboring bonds, but also the rest of the bonds of the 3NFAc, which in turn affects the contributions to the total electron energy. Certainly, the 3NFAc does not completely follow the rules of the group addition model.

Steric effects

In Table 5, we list the energy differences associated with the steric effects, $\Delta E_I^{(sx)} \equiv E_I^{(sx)} - E_{A1}^{(sx)}$, $I \in \{\mathbf{A1}, \dots, \mathbf{*H2}\}$, relative to **A1**. Here, $E_I^{(sx)}$ is the sum of pairwise steric contributions to the energy between natural localized molecular orbitals of conformer I (see [A pragmatic summary of NBO, QTAIM, and NCI](#) and Ref. [22] for further details).

Fig. 6 Non-Covalent Interaction index (NCI) of the conformers **a** **A1** and **b** ***E1** (color online)



The values of Table 5 should be interpreted as follows. If $\Delta E_I^{(sx)} > 0$, then the steric effects are greater in the conformer *I*. Here, we should warn the reader that the $\Delta E_I^{(sx)}$ offers an estimation of the total electronic repulsion, and tells us whether it increases or not when passing from one conformer to another. This repulsion, we must recall, should not be considered equivalent to repulsion between atoms, but between all the electrons “contained” by localized orbitals of the molecule.

As we can see, the total contribution, stemming from steric effects, is $15.48 \text{ kcal mol}^{-1}$ greater in ***E1**, compared with **A1**. This contribution overcomes the stabilization stemming from the interactions NBO_1 and NBO_5 present in ***E1**, relative to **A1**, i.e., in ***E1** the steric effects counteract the stabilization supplied by the hydrogen bond and the weak $n \rightarrow \pi^*$ interaction, in such a manner that the decreased steric effects in **A1** plus the stabilization provided by the double $n \rightarrow \pi^*$ interaction renders the conformer **A1** to have a lower total electron energy. However, the interplay between weak interactions and steric effects is not the end of this story. In what follows, we analyze additional effects present in the 3NFAc conformations.

NCI

In Fig. 6, we depict NCI plots of the conformers **A1** and ***E1**. The plates between the O19 and C7 atoms in both conformers confirms the existence of a weak non-covalent interaction. The negative sign of the Λ field in the outer region, i.e., away from the benzenic ring, indicates that such interaction is attractive. Furthermore, the NCI plate between O12 and C7, in **A1**, confirms as well the presence of a second attractive $n \rightarrow \pi^*$ interaction, and the plate between O8 and H14, in ***E1**, supports the existence of a hydrogen bond. The NCI plots for the complete set of conformers are shown in Fig. S3 of the Supporting Information.

In contrast to the observations made for the nitroxoline [40], wherein the planarity deviation of the $-\text{NO}_2$

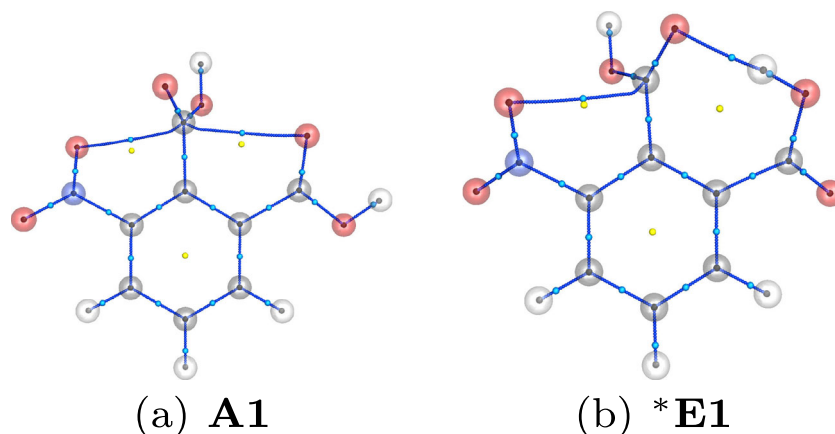
group (relative to the benzenic plane) is caused by the competition of the π - π delocalization and the repulsion between the $-\text{NO}_2$ and an adjacent hydrogen; in the 3NFAc, the deviation is caused by the competition between the attractive $n_{\text{O19}} \rightarrow \pi_{\text{C7=O8}}^*$ interaction and the electronic repulsion of O19 with O8 and O9. Both effects involve the groups $-\text{NO}_2$ and $-\text{COOH}$. On the other hand, in the 3NFAc, the interactions with adjacent hydrogens appear to be attractive (see the values of Λ at the plates between O20 and H17, as well as between O13 and H15, in Fig. 6). However, this is not conclusive because such interactions are very weak, and also because there is ring tension created by the O20-N18-C6-C5-H17 and O13-C11-C2-C3-H5 moieties, which is suggested by the positiveness of Λ close to the center of such rings.

QTAIM

In Fig. 7, we show the topology of the electron density for conformers **A1** and ***E1**. The QTAIM analysis confirms the formation of a hydrogen bond, in conformer ***E1**, between O8 and H14 atoms, which was expected. However, we bring the reader’s attention to the critical points, and gradient paths, formed between C7 and O19, of both conformers, and those formed between C7-O12, in **A1**. Since these gradient paths are associated with weak non-covalent interactions, it is not very common for QTAIM to detect them. This would suggest that the apparently weak $n \rightarrow \pi^*$ interactions are not so weak, in relation to their neighboring chemical environment. For completeness purposes, we show electron density topology of all conformers in Fig. S4 of the Supporting Information.

So far, we have mainly considered the $n \rightarrow \pi^*$ and $n \rightarrow \sigma^*$ interactions in our discussion. However, as we have pointed out above, these interactions alone cannot explain why the conformer **A1** has a lower energy than ***E1**. In “Steric effects,” we discussed the destabilizing contributions to the energy stemming from steric effects.

Fig. 7 Topology of the electron density for the conformers **a** **A1** and **b** ***E1**. Medium-sized blue (yellow) spheres depict bond (ring) critical points, and curves composed of small-sized dark blue spheres are bond gradient paths



This analysis included the contribution of all steric effects present in a conformer, i.e., we have subtly suggested that, in the 3NFAC, one cannot identify dominant interactions, but the stabilization is the result of several small different interactions. In this context, QTAIM can shed further light into this.

Ascertain the strength of bonds constitutes an open problem to this day, and there is no unique or straightforward manner to do so. In the present work, we will use the electron density, ρ , evaluated at the bond critical points, hereafter denoted as ρ_{BCP} , an indicator of the bonds' strength. This idea has been applied before for estimating hydrogen bond stabilization energies [27, 28], and here we will conjecture that this relation is also valid for intramolecular interactions.

In “Steric effects,” we discussed how passing from **A1** to ***E1** modifies the portions of the energy that can be associated with steric effects. Here, we will use the electron density, evaluated at the BCPs (associated in turn with standard chemical bonds), in order to qualitatively estimate the changes in the bond strengths of the 3NFAC, and we will suppose that there exists a relation $E_i \propto \rho_{BCP_i}$; here, E_i would be the i th bond stabilization energy. In Fig. S5 of the Supporting Information, we show the difference $\rho_{BCP_i}(\mathbf{A1}) - \rho_{BCP_i}(\mathbf{*E1})$ for all regular bonds of the 3NFAC. We observe that essentially all bonds are affected when passing from **A1** to ***E1**, either increasing or decreasing ρ_{BCP_i} , in such a manner that no general trend can be inferred, i.e., some ρ_{BCP_i} 's increase and some decrease. This is consistent with the discussion presented in “Steric effects,” in the sense that observing a single interaction does not account for the overall stabilization of **A1**. That is, we have to look at the changes suffered by all bonds (even those considered to be far away), interactions, and effects (such as steric or electron delocalization — below).

Ellipticity profiles

Not only every bond and every steric collision are affected when passing from **A1** to ***E1**, but also other more subtle phenomena, such as the electron delocalization and the polar character of some bonds. Again, measuring these effects on a system is an open problem, but we can still extract some useful information using another field derived from the topological properties of the electron density. To this end, in Fig. 8, we show the ellipticity profiles along the bond paths that connect the atoms C2-C11 (Fig. 8a) and C1-C7 (Fig. 8b).

Following closely the results and discussion reported by Cheeseman et al. [29] and Tafipolsky et al. [30], from Fig. 8, we remark the following. The ellipticity profile of the C2-C11 bond shows typical features of a π bond (see Fig. 8a and compare to Fig. 2a of [29]). The maximum of the ellipticity, along the bond path, is close to the critical point (see vertical lines in Fig. 8), which implies that ρ accumulates around the BCP in planes that are perpendicular to the bond path and close to the BCP. Furthermore, since the ellipticity values are, in general, higher in **A1**, we can say that the π character of the of the bond C2-C11 increases, or equivalently that the electron delocalization slightly improves along this bond.

On the other hand, the ellipticity profiles for the bonds C1-C7 of **A1** and ***E1**, respectively, show important differences (see Fig. 8b). The ellipticity profile, for ***E1**, of the bond C1-C7 has roughly the same shape as the bond C2-C11, which implies that the latter bond also has a strong π character. However, the profile, for **A1**, of the bond C1-C7 is less symmetric, and the ellipticity (evaluated at the BCP) is smaller, relative to the conformer ***E1**, which suggests that the bond C1-C7 in **A1** has a weakened π character.

In both **A1** and ***E1**, a local maximum of ε is found close to C7, which indicates that there is a plane around C7 and

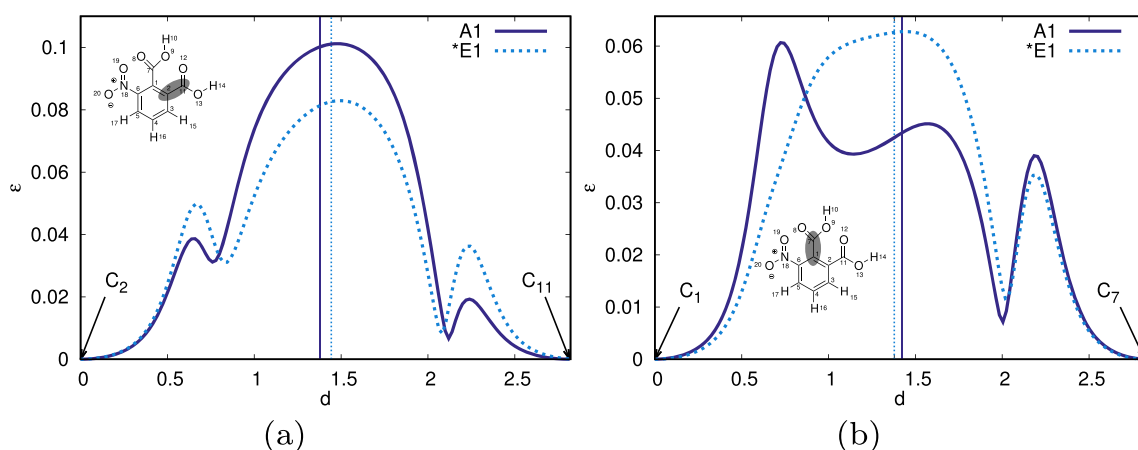


Fig. 8 Ellipticity profiles between **a** C2 and C11 (see shadowed bond of its inset), and **b** C1 and C7 (see shadowed bond of its inset). Solid lines are for the conformer **A1** and dashed lines for ***E1**. Vertical lines indicate the position of the bond critical point along the respective bond gradient path

perpendicular to the bond path; therefore, the π character of the C1-C7 increases nearby the C7 atom. This is consistent with the fact that C7 participates in $n \rightarrow \pi^*$ interactions, i.e., the electron density around C7 increases due to the double $n \rightarrow \pi^*$ interaction.

For complete purposes, we show the ellipticity profile of the bond C6-N18 in Fig. S6 of the Supporting Information. The profiles are quite similar for **A1** and ***E1**, both in shape and height.

Gas vs crystal phases

Quite recently, it has been discussed how much one may extrapolate the observations and results made in gas-phase, as to the $n \rightarrow \pi^*$ interactions, into the designing of molecules in the crystal phase [43]. In this phase, intramolecular interactions may be slightly weakened (relative to the gas phase), in order to allow for both the minimization of intermolecular steric repulsions and the maximization of stabilizing intermolecular interactions, although the total energy of the molecules is almost unaffected. Again, the 3NFAc does not follow exactly the same trend, which is at this point not really surprising because, once more, the crowded electron density around the $-\text{NO}_2$ and both $-\text{COOH}$ groups is tightly coupled, which precludes this molecule to show an intuitive behaviour. For completeness purposes, we performed the NBO, QTAIM, and NCI analyses upon the x-ray structure of the 3NFAc, which we show in Figs. S7 and S8 of the Supplementary Information (computational details for this section are presented in Section 5 of the Supplementary Information).

From Figs. S7 and S8 and Table S1 of the Supplementary Information, we observe that the double $n \rightarrow \pi^*$ interaction is also present in crystal phase, and that the total

energy is barely modified: the difference $E_{\text{Ax}} - E_{\text{A1}} = 1.18 \text{ kcal mol}^{-1}$. (Here, **Ax** is the structure obtained from a partial optimization of the x-ray geometry with $\theta_1 - \theta_5$ frozen, and this does not include ZPE corrections; see Supporting Information for further details.) The latter is consistent with the findings of Breton et al. [43]. However, the $n \rightarrow \pi^*$ interactions are enhanced, as opposed to be weakened: the $E^{(2)}$ of NBO_1 increases by $1.99 \text{ kcal mol}^{-1}$ and the $E^{(2)}$ of NBO_2 increases by $0.89 \text{ kcal mol}^{-1}$, which stems from a greater overlap between the n and π^* orbitals, as adopted in the crystal phase (see and compare Fig. 5a, b and S7 of the Supporting Information). Furthermore, in the crystal configuration, the chemical environment is modified so that the overall intramolecular steric repulsions increase ($S_{\text{Ax}}^{(sx)} - S_{\text{A1}}^{(sx)} = 6.04$). This is not surprising because, in the crystal phase, the 3NFAc's molecules interact through four hydrogen bonds: two $\text{C-H} \cdots \text{O}$ bonds (H17 and $-\text{NO}_2$), and two $\text{O-H} \cdots \text{O}$ bond (H14 and $-\text{COOH}$) [42]. This quadruple intermolecular interaction causes the central $-\text{COOH}$ group to be almost perpendicular to the benenic ring, and the other two groups to be almost co-planar (see Table S1 of the Supplementary information, dihedrals θ_1 , θ_2 and θ_4). This geometric configuration allows the greater overlap of the NBO orbitals, which in turn strengthens the NBO_1 and NBO_2 interactions, and also renders the total steric repulsions to increase, relative to the gas-phase structure **A1**, because the quadruple intermolecular interaction compensates this pair of unstabilizing effects in the crystal phase.

Overall remarks

In addition to the fact that none of the 3NFAc's bonds or interactions determine its structural properties, this molecule constitutes a very interesting case, wherein two

apparently weak non-covalent interactions (each of which of ~ 2.4 kcal mol $^{-1}$) subdue a moderate intramolecular hydrogen bond (of ~ 10 kcal mol $^{-1}$). This outcome is only possible because the intramolecular forces and effects are highly coupled to the dihedral angles ($\theta_1 - \theta_5$) variation. This coupling may be somewhat expected, as the 3NFAc encompasses three highly de-localizable functional groups (namely, one $-\text{NO}_2$ and two $-\text{COOH}$), attached to a benzenic ring, and in consecutive positions. This renders a system with a crowded electron density, which couples the three groups in such a manner that rotating one single dihedral affects not only the immediately surrounding bonds and attractive/repulsive effects, but also modifies the behaviour of farther pieces of the molecule, and even can affect the electron delocalization that involves the benzenic ring. These long-range coupling reflects in a lowest-energy conformer, in which it is preferred the formation of weak $n \rightarrow \pi^*$ interactions over a moderate hydrogen bond, in such a manner that the overall steric repulsion is decreased, at the cost of modifying the electron density of the molecule, and consequently the properties of all individual bonds.

Conclusions

We have presented a theoretical analysis, based on natural bond orbital decomposition, the quantum theory of atoms in molecules, and non-covalent interaction index methodologies, carried out upon all conformers of 3-nitrophthalic acid (3NFAc) that have different total electron energy. The lowest-energy conformer of the 3NFAc is the result of a fragile balance between two intramolecular “weak” interactions of the type $n \rightarrow \pi^*$, the overall steric effects, and the delocalization of the $-\text{NO}_2$ and both $-\text{COOH}$ groups with the benzenic ring. The most salient feature of this molecule is that neither of the previous forces can be considered dominant, in such a manner that two $n \rightarrow \pi^*$ interactions may exist, and be strong enough to overcome the stabilizing effect of an intramolecular hydrogen bond (which is present in more than one of the 3NFAc’s conformers)...perhaps with a little help from their friends (delocalization and electronic repulsion). The analysis shown here should serve for not to forget that the stability of a molecule is the product of the combined effects of different interactions and forces, and that sometimes, one cannot identify a unique dominant interaction.

Acknowledgements The authors acknowledge Conacyt for LMP’s PhD scholarship (Num. 412202)

Compliance with Ethical Standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.


References

- Newberry RW, Raines RT (2017) *Acc Chem Res* 50(8):1838. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.7b00121>. PMID: 28735540
- Singh SK, Das A (2015) *Phys Chem Chem Phys* 17:9596. <https://doi.org/10.1039/C4CP05536E>
- Bürgi HB, Dunitz JD, Shefter E (1974) *Acta Crystallogr B* 30(6):1517. <https://doi.org/10.1107/S0567740874005188>
- Newberry RW, Raines RT (2014) *ACS Chem Biol* 9(4):880. <https://doi.org/10.1021/cb500022u>
- DeRider ML, Wilkens SJ, Waddell MJ, Bretscher LE, Weinhold F, Raines RT, Markley JL (2002) *J Am Chem Soc* 124(11):2497. <https://doi.org/10.1021/ja0166904>. PMID: 11890798
- Bartlett GJ, Choudhary A, Raines RT, Woolfson DN (2010) *Nat Chem Biol* 6:615. <https://doi.org/10.1038/nchembio.406>
- Moraru IT, Petrar PM, Nemeş G (2017) *J Phys Chem A* 121(12):2515. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.7b01208>. PMID: 28282141
- Sandoval-Lira J, Solano-Altamirano J, Cortezano-Arellano O, Cruz-Gregorio S, Meza-León RL, Hernández-Pérez JM, Sartillo-Piscil F (2019) *J Org Chem* 84(4):2126. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b03116>
- Grabowski S (2006) *Hydrogen bonding - new insights*, 1st edn. Springer, Netherlands. <https://doi.org/10.1007/978-1-4020-4853-1>
- Jeffrey G (1997) *An introduction to hydrogen bonding*. Topics in Physical Chemistry - Oxford University Press. Oxford University Press, Oxford. <https://books.google.com.mx/books?id=ZRAFifo37QsC>
- García-Castro MA, Amador P, Rojas A, Hernández-Pérez JM, Solano-Altamirano J, Flores H, Salas-López K (2018) *J Chem Thermodyn*. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2018.07.026>. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021961418305718>
- Mejía S, Hernández-Pérez JM, Sandoval-Lira J, Sartillo-Piscil F (2017) *Molecules* 22(3). <https://doi.org/10.3390/molecules22030361>. <http://www.mdpi.com/1420-3049/22/3/361>
- Romero-Ibañez J, Cruz-Gregorio S, Sandoval-Lira J, Hernández-Pérez JM, Quintero L, Sartillo-Piscil F (2019) *Angew Chem Int Ed* 58(26):8867. <https://doi.org/10.1002/anie.201903880>. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/anie.201903880>
- Newberry RW, Orke SJ, Raines RT (2016) *Org Lett* 18(15):3614. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01655>. PMID: 27409515
- Singh SK, Das A, Breton GW (2016) *J Phys Chem A* 120(31):6258. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.6b03119>
- Choudhary A, Fry CG, Kamer KJ, Raines RT (2013) *Chem Commun* 49:8166. <https://doi.org/10.1039/C3CC44573A>
- Reed AE, Weinstock RB, Weinhold F (1985) *J Chem Phys* 83(2):735. <https://doi.org/10.1063/1.449486>
- Reed AE, Weinhold F (1985) *J Chem Phys* 83(4):1736. <https://doi.org/10.1063/1.449360>
- Foster JP, Weinhold F (1980) *J Am Chem Soc* 102(24):7211. <https://doi.org/10.1021/ja00544a007>
- Bader RFW (1990) *Atoms in molecules: a quantum theory* (International Series of Monographs on Chemistry). Oxford University Press, Oxford
- Johnson ER, Keinan S, Mori-Sánchez P, Contreras-García J, Cohen AJ, Yang W (2010) *J Am Chem Soc* 132(18):6498. <https://doi.org/10.1021/ja100936w>. PMID: 20394428
- Weinhold F (2012) *Discovering chemistry with natural bond orbitals*. Wiley, New York
- Matta CF, Russell JB (2007) *The quantum theory of atoms and molecules. From solid state to DNA and drug design*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim
- Contreras-García J, Johnson ER, Keinan S, Chaudret R, Piquemal JP, Beratan DN, Yang W (2011) *J Chem Theory Comput* 7(3):625. <https://doi.org/10.1021/ct100641a>. PMID: 21516178

25. Bader RFW (1991) *Chem Rev* 91(5):893. <https://doi.org/10.1021/cr00005a013>
26. Koch U, Popelier PLA (1995) *J Phys Chem* 99(24):9747. <https://doi.org/10.1021/j100024a016>
27. Parthasarathi R, Subramanian V, Sathyamurthy N (2005) *J Phys Chem A* 109(5):843. <https://doi.org/10.1021/jp046499r>. PMID: 16838955
28. Parthasarathi R, Subramanian V, Sathyamurthy N (2006) *J Phys Chem A* 110(10):3349. <https://doi.org/10.1021/jp060571z>
29. Cheeseman J, Carroll M, Bader R (1988) *Chem Phys Lett* 143(5):450. [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(88\)87394-9](https://doi.org/10.1016/0009-2614(88)87394-9). <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0009261488873949>
30. Tafipolsky M, Scherer W, Öfele K, Artus G, Pedersen B, Herrmann WA, McGrady GS (2002) *J Am Chem Soc* 124(20):5865. <https://doi.org/10.1021/ja011761k>. PMID: 12010062
31. Contreras-García J, Piquemal JP, Miller BJ, Kjaergaard HG (2013) *J Chem Theory Comput* 9(8):3263. <https://doi.org/10.1021/ct400420r>. PMID: 26584086
32. Lane JR, Schrøder SD, Saunders GC, Kjaergaard HG (2016) *J Phys Chem A* 120(32):6371. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.6b05898>. PMID: 27447952
33. Johnson ER, Keinan S, Mori-Sánchez P, Contreras-García J, Cohen AJ, Yang W (2010) *J Am Chem Soc* 132(18):6498. <https://doi.org/10.1021/ja100936w>. PMID: 20394428
34. Schmidt MW, Baldrige KK, Boatz JA, Elbert ST, Gordon MS, Jensen JH, Koseki S, Matsunaga N, Nguyen KA, Su S, Windus TL, Dupuis M, Montgomery JA Jr (1993) *J Comb Chem* 14(11):1347. <https://doi.org/10.1002/jcc.540141112>. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcc.540141112>
35. Glendening ED, Badenhop JK, Reed AE, Carpenter JE, Bohmann JA, Morales CM, Landis CR, Weinhold F (2013) NBO 6.0. Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison
36. Zhurko G, Zhurko D (2009) <http://www.chemcraftprog.com>
37. Solano-Altamirano J, Hernández-Pérez JM (2015) *Comput Phys Commun* 196:362. <https://doi.org/10.1016/j.cpc.2015.07.005>. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001046551500274X>
38. Persistence of vision Pty. Ltd., Williamstown, Victoria, Australia. <http://www.povray.org/>
39. Humphrey W, Dalke A, Schulten K (1996) *J Mol Graph* 14:33
40. Tikhonov DS, Sharapa DI, Otyotov AA, Solyankin PM, Rykov AN, Shkurinov AP, Grikin OE, Khaikin LS (2018) *J Phys Chem A* 122(6):1691. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.7b11364>. PMID: 29360361
41. Steiner T (2002) *Angew Chem Int Ed* 41(1):48. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020104\)41:1<48::AID-ANIE48>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020104)41:1<48::AID-ANIE48>3.0.CO;2-U)
42. Glidewell C, Low JN, Skakle JMS, Wardell JL (2003) *Acta Crystallogr C* 59(3):o144. <https://doi.org/10.1107/S0108270103002555>
43. Breton GW, Davis LO, Martin KL, Chambers TA (2019) *Cryst Growth Des* 19(7):3895. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.9b00322>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Affiliations

Lorena Monterrosas-Pérez¹ · Jacinto Sandoval-Lira^{2,3} · M. P. Amador-Ramírez¹ · H. Flores-Segura¹ · Julio M. Hernández-Pérez¹ · J. M. Solano-Altamirano¹ 

Lorena Monterrosas-Pérez
lmp3010@gmail.com

Jacinto Sandoval-Lira
jsandovalira@gmail.com

¹ Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 14 Sur y Av. San Claudio, Col. San Manuel, 72520 Puebla, México

² Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM, Carretera Toluca-Atlacomulco Km. 14.5, Unidad San Cayetano, 50200 Toluca de Lerdo, Mexico

³ Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Mexico City, 04510, Mexico

