

APLICACIONES DE LA  
QUÍMICA COMPUTACIONAL  
AL DISEÑO MOLECULAR  
ASISTIDO POR COMPUTADORA



Verónica Luna Martínez  
Darien Isaac Martínez Valencia  
José Oscar Carlos Jiménez Halla

La Química Computacional se ha convertido en una herramienta fundamental para apoyar la búsqueda de nuevos compuestos químicos, explicar la estructura electrónica de las nuevas especies sintetizadas en el laboratorio, e incluso, encontrar una mejor estrategia en la optimización de condiciones al tiempo que se ejecuta la síntesis. El desarrollo de metodología computacional y cuantificación de resultados en el lenguaje de los químicos nos permite decir que el modelado molecular es otra forma complementaria de caracterizar los compuestos químicos, además de los muy útiles métodos espectroscópicos (IR, RMN, UV-Vis, EPR, entre otros). Es por lo anterior que en esta obra se exponen los fundamentos de la Química Cuántica sobre los cuales se han programado códigos informáticos, y que realizan los cálculos necesarios para poder explicar la química en el laboratorio. Con la creciente precisión de la Teoría de los Funcionales de la Densidad, así como la reducción de los costos computacionales, a nivel mundial se ha acentuado el uso de cálculos, incluso en los más prestigiosos grupos de investigación de las mejores universidades del mundo. Se incluyen, además, prácticas diseñadas para realizarse con el paquete computacional *Gaussian*.

*Aplicaciones de la química computacional  
al diseño molecular asistido por computadora*



# Aplicaciones de la química computacional al diseño molecular asistido por computadora

Verónica Luna Martínez  
Darien Isaac Martínez Valencia  
José Oscar Carlos Jiménez Halla

UNIVERSIDAD DE  
GUANAJUATO



Ediciones  
Universitarias

*Aplicaciones de la química computacional  
al diseño molecular asistido por computadora*

Primera edición digital, 2024

D. R. © Universidad de Guanajuato  
Lascuráin de Retana núm. 5, Centro  
Guanajuato, Gto., México  
C. P. 36000

Corrección, formación y diseño de portada:  
Heidi Luciana Hernández Pérez

La presente obra fue dictaminada por expertos en el área  
con la modalidad de evaluación por pares de doble ciego.

Todos los derechos reservados. Queda prohibida la reproducción  
o transmisión parcial o total de esta obra bajo cualquiera de sus  
formas, electrónica o mecánica, sin el consentimiento previo  
y por escrito de los titulares del *copyright*.

ISBN: 978-607-580-073-8

Hecho en México  
*Made in Mexico*

# Contenido

|               |    |
|---------------|----|
| Prólogo ..... | 11 |
|---------------|----|

## Capítulo 1

|   |    |
|---|----|
| 1.1 Introducción a la química teórica y computacional .....   | 15 |
| 1.2 El método autoconsciente de Hartree-Fock .....  | 17 |
| 1.3 Parametrizando para simplificar: los métodos semiempíricos .....  | 23 |
| 1.4 Aparece la reformulación a la ecuación de Schrödinger:<br>la teoría de los funcionales de la densidad ..... | 27 |
| 1.5 Tipos y nomenclatura de conjuntos base .....  | 36 |
| 1.5.1 Conjuntos base estilo Pople .....   | 38 |
| 1.5.2 Conjuntos base estilo Dunning-Huzinaga (DH) .....   | 39 |
| 1.6 Inclusión de los electrones internos: Potenciales Efectivos<br>Nucleares (ECP) .....                        | 40 |
| 1.6.1 Ecuación de Phillips-Kleinman y los métodos<br>de pseudopotenciales .....                                 | 42 |
| 1.7 Algoritmos usados en la optimización de geometrías .....  | 44 |
| 1.8 El método del tránsito síncrono para localizar estructuras<br>de estados de transición .....                | 47 |
| 1.9 Coordenada intrínseca de reacción: ¿cómo seguir el camino<br>hacia los puntos críticos mínimos? .....       | 49 |
| 1.10 Análisis de cargas atómicas .....  | 51 |
| 1.11 Estudio ultravioleta-visible y resonancia magnética<br>nuclear mediante cálculos DFT .....                 | 54 |
| 1.12 Modelos para la inclusión de efectos del disolvente .....  | 59 |
| 1.13 Termoquímica computacional .....   | 62 |

## Capítulo 2

|  |    |
|--|----|
| 2.1 Práctica 1: orbitales frontera y potencial electrostático<br>de famosos alcaloides estimulantes .....  | 69 |
| 2.2 Práctica 2: análisis de cargas y orbitales naturales de ciertos<br>neurotransmisores y derivados ..... | 71 |

|  |     |
|--|-----|
| 2.3 Práctica 3: equilibrio conformacional axial-ecuatorial<br>en el 2,4,6-trifluoro-1,3,5-trioxano . . . . .             | 75  |
| 2.4 Práctica 4: cálculo de resonancia magnética<br>nuclear para la aspirina . . . . .                                    | 78  |
| 2.5 Práctica 5: mecanismos de reacción I. Obtención<br>de la boroxina a partir del oxoborano . . . . .                   | 81  |
| 2.6 Práctica 6: mecanismos de reacción II. Reacciones Diels-Alder<br>en el equilibrio alilviniléter – 4-pental . . . . . | 84  |
| 2.7 Práctica 7: efecto del disolvente en el equilibrio<br>tautomérico ceto-enol . . . . .                                | 87  |
| 2.8 Práctica 8: cálculo del espectro UV-VIS en ciertos<br>colorantes orgánicos . . . . .                                 | 89  |
| 2.9 Práctica 9: cálculo de propiedades que dependen<br>de E y $\Psi$ de vitaminas del complejo B . . . . .               | 92  |
| 2.10 Práctica 10: error de superposición del conjunto base<br>en las energías de enlace y disociación . . . . .          | 97  |
| 2.11 Práctica 11: cálculo del índice magnético de aromaticidad<br>(NICS) en una serie de heterociclos . . . . .          | 100 |
| 2.12 Práctica 12: funciones Fukui en la búsqueda de sitios<br>electrofílicos y nucleofílicos del aspartamo . . . . .     | 102 |
| 2.13 Práctica 13: obtención de geometrías de las vitaminas A, E<br>y $K_1$ usando un esquema QM/MM (ONIOM) . . . . .     | 105 |
| Apéndice   |     |
| Pseudopotenciales Relativistas . . . . .   | 109 |
| Mecánica Molecular . . . . .   | 112 |
| Citas . . . . .  | 119 |

*A nuestros padres, hermanas y hermanos  
A nuestra querida Universidad de Guanajuato  
A mis alumnos del posgrado en Química*



## Prólogo

La Química es una ciencia que históricamente se ha construido desde una base experimental, los laboratorios se entendían como sinónimo de síntesis de compuestos químicos. Esta visión tradicional, sin que haya perdido vigencia, se ha visto reforzada de la mano de las computadoras, hasta lo que hoy conocemos como Química Computacional.

Química Computacional es una perspectiva teórica que emplea métodos de la Mecánica Cuántica y Mecánica Clásica para obtener información sobre geometría molecular, naturaleza del enlace químico, energías relativas, datos termodinámicos, etc. Debido a esto, el trabajo teórico se ha convertido en una herramienta muy poderosa para el quehacer experimental, pues también facilita la construcción de nuevas rutas sintéticas.

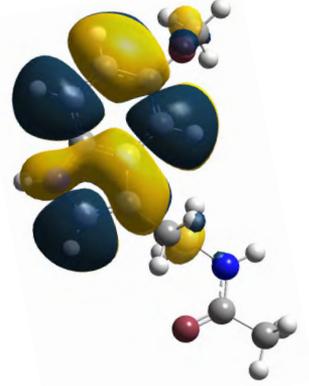
Actualmente, los químicos cuentan con métodos teóricos y poder computacional capaz de otorgar información bastante precisa acerca de los sistemas moleculares. Esta fiabilidad se puede evidenciar gracias a que cada vez más autores de revistas científicas con alto prestigio (*Journal of the American Chemical Society*, *Angewandte Chemie*, etc.) incluyen cálculos teóricos para dar soporte a su trabajo experimental de investigación.

Este libro surge con el propósito de complementar el aprendizaje de estudiantes en el Diseño Molecular Asistido por Computadora (DMAC), materia impartida en el posgrado en Química de la Universidad de Guanajuato.

Dentro del Capítulo 1 se presentan al lector los fundamentos teóricos de la Química Computacional: niveles de teoría existentes, ecuación de Schrödinger, entre otros tópicos relevantes. En el Capítulo 2 se ofrecen 13 prácticas computacionales que se realizan utilizando el paquete computacional *Gaussian09* y el visualizador *GaussView*; cada análisis incluye una breve descripción histórica e importancia química de las moléculas a trabajar y algunas preguntas que enriquecerán la discusión de sus resultados. Finalmente, en el Apéndice se ofrece información sobre pseudopotenciales relativistas y mecánica molecular.



# | Capítulo 1 |



$$\mathbf{X}_i = \mathbf{X}_{ref} + \mathbf{E}_i \quad \hat{F}|\mathbf{x}_v\rangle = \varepsilon_v|\mathbf{x}_v\rangle \quad v_{XC}(\mathbf{r}) = \frac{\delta E_{XC}[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \quad G[\rho] = T_s[\rho] + E_{xc}[\rho] \\ -\frac{dV}{dr} = m \frac{d^2r}{dt^2} \quad H_{KS} = -\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{eff}(\mathbf{r})$$

$$F(1) = h(1) + \sum_{j=1}^{N/2} [2J_j(1) - K_j(1)]$$

$$w_i(\mathbf{r}) = \frac{\rho_i^{at}(\mathbf{r})}{\rho_{pro}(\mathbf{r})} \quad w_i(\mathbf{r}) = \frac{\rho_i^{at}(\mathbf{r})}{\rho_{pro}(\mathbf{r})}$$

$$H_{KS} = -\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{eff}(\mathbf{r})$$

$$\phi_\mu^{CGF} = \sum_i a_{i\mu} \phi_i^{GF}$$

$$v_{XC}(\mathbf{r}) = \frac{\delta E_{XC}[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})}$$

$$G[\rho] = T_s[\rho] + E_{xc}[\rho]$$

$$\frac{d\mathbf{x}}{ds} = -\frac{\mathbf{g}}{|\mathbf{g}|} = \mathbf{v}$$

$$\langle \mathbf{g}_k | \mathbf{g}_k \rangle = \sum_{ij} c_i c_j \langle e_{ik} | e_{jk} \rangle$$

$$\hat{F}|\mathbf{x}_v\rangle = \varepsilon_v|\mathbf{x}_v\rangle$$

$$\rho_i^{b,a}(\mathbf{r}) = w_i(\mathbf{r})\rho_{mol}(\mathbf{r})$$

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

$$E_0 = \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle = \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_e | \Psi \rangle + \int \rho(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r}$$

$$\hat{H}\Psi = i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \Psi(\mathbf{r}, t) = \left[ \frac{-\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V(\mathbf{r}, t) \right] \Psi(\mathbf{r}, t) \quad E_v[\rho] = F[\rho] + \int v(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r}$$

$$\Psi(x_1, \dots, x_i, x_j, \dots, x_N) = -\Psi(x_1, \dots, x_j, x_i, \dots, x_N) \quad \langle \mu_A \nu_B | \mu_A \nu_B \rangle = \gamma_{AB} \quad w_i(\mathbf{r}) = \frac{\rho_i^{at}(\mathbf{r})}{\rho_{pro}(\mathbf{r})}$$

$$Q_A^{Mulliken} = Z_A - \sum_{\alpha \in A} Q_\alpha$$

$$\mathbf{x}_{n+1} = \mathbf{x}_n + \Delta s \mathbf{v}(\mathbf{x}_n)$$

$$\mathbf{E}_i = \sum_j c_j e_{ij}$$

$$\beta_i^{FR} = \frac{\vec{g}_i^t \vec{g}_i}{\vec{g}_{i-1}^t \vec{g}_{i-1}}$$

$$\tilde{P}_{nl}(r) = r \tilde{R}_{nl}(r)$$

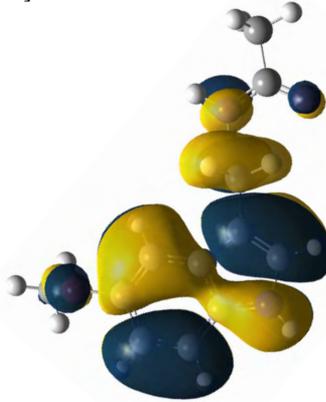
$$\hat{F}|\mathbf{x}_c\rangle = \varepsilon_c|\mathbf{x}_c\rangle$$

$$H_{KS}\psi_i = \varepsilon_i\psi_i$$

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N |\psi_i(\mathbf{r})|^2$$

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V}$$

$$V_{ij} = V(r_{ij}) = \frac{w_i(\mathbf{r})}{q_i q_j} = \frac{\rho_i^{at}(\mathbf{r})}{\rho_{pro}(\mathbf{r})} \frac{\rho_j - \rho_i}{\rho_j + \rho_i} \quad \zeta = \frac{\rho_j - \rho_i}{\rho_j + \rho_i}$$



$$S_{\mu\nu} = \langle \mu_A | \nu_B \rangle = \delta_{\mu\nu} \delta_{AB}$$

$$F[\rho] = \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_e | \Psi \rangle$$

$$\mathbf{X}_i = \mathbf{X}_{ref} + \mathbf{E}_i \\ \frac{d\mathbf{x}}{ds} = -\frac{\mathbf{g}}{|\mathbf{g}|} = \mathbf{v}$$

$$\langle \mathbf{g}_k | \mathbf{g}_k \rangle = \sum_{ij} c_i c_j \langle e_{ik} | e_{jk} \rangle$$

$$\beta_i^{FR} = \frac{\vec{g}_i^t \vec{g}_i}{\vec{g}_{i-1}^t \vec{g}_{i-1}}$$

$$\tilde{P}_{nl}(r) = r \tilde{R}_{nl}(r)$$

$$\hat{F}|\mathbf{x}_c\rangle = \varepsilon_c|\mathbf{x}_c\rangle$$

$$H_{KS}\psi_i = \varepsilon_i\psi_i$$

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N |\psi_i(\mathbf{r})|^2$$

$$E_0 = \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle = \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_e | \Psi \rangle + \int \rho(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r}$$

$$E_v[\rho] = F[\rho] + \int v(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r}$$

$$\Psi(x_1, \dots, x_i, x_j, \dots, x_N) = -\Psi(x_1, \dots, x_j, x_i, \dots, x_N) \quad \langle \mu_A \nu_B | \mu_A \nu_B \rangle = \gamma_{AB} \quad w_i(\mathbf{r}) = \frac{\rho_i^{at}(\mathbf{r})}{\rho_{pro}(\mathbf{r})}$$

$$\rho_{pro}(\mathbf{r}) = \sum_i \rho_i^{at}(\mathbf{r})$$

$$\frac{d\mathbf{x}}{ds} = -\frac{\mathbf{g}}{|\mathbf{g}|} = \mathbf{v}$$

$$\langle \mathbf{g}_k | \mathbf{g}_k \rangle = \sum_{ij} c_i c_j \langle e_{ik} | e_{jk} \rangle$$

$$\mathbf{X}_i = \mathbf{X}_{ref} + \mathbf{E}_i$$

$$\hat{F}|\mathbf{x}_v\rangle = \varepsilon_v|\mathbf{x}_v\rangle$$

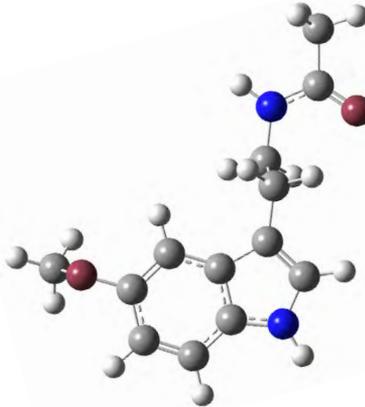
$$\phi_\mu^{CGF} = \sum_i a_{i\mu} \phi_i^{GF}$$

$$v_{XC}(\mathbf{r}) = \frac{\delta E_{XC}[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})}$$

$$G[\rho] = T_s[\rho] + E_{xc}[\rho]$$

$$\langle \mu_A \nu_B | \mu_A \nu_B \rangle = \gamma_{AB}$$

$$-\frac{dV}{dr} = m \frac{d^2r}{dt^2} \quad H_{KS} = -\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{eff}(\mathbf{r}) \\ T_s[\rho] = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \langle \psi_i | \nabla^2 | \psi_i \rangle$$





## 1.1 Introducción a la química teórica y computacional

Una molécula puede ser considerada como un sistema con un número de núcleos (con carga positiva), rodeados por un conjunto de electrones cargados negativamente. En este sentido, existe un potencial (*ec. 1*) entre dos partículas con cargas ( $q_i$  y  $q_j$ ) separadas por una distancia ( $r_{ij}$ ) que describe únicamente una interacción coulombica.

$$V_{ij} = V(r_{ij}) = \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad (1)$$

Para cada sistema es necesaria una ecuación para explicar su dinámica, es decir, que describa cómo evoluciona a través del tiempo. Con el fin de ejemplificar lo anterior, se recurre a la Mecánica Clásica, suponiendo un sistema con una sola partícula y se escribe la segunda ley de Newton (*ec. 2*), teniéndose que la fuerza ( $F$ ) es el producto entre la masa de la partícula ( $m$ ) y su aceleración ( $a$ ). Para un sistema conservativo se puede reescribir la ley de Newton (*ec. 3*), teniendo en cuenta el vector de posición ( $r$ ) en su forma de diferencial.

$$F = ma \quad (2)$$

$$-\frac{dV}{dr} = m \frac{d^2 r}{dt^2} \quad (3)$$

Explicar un sistema compuesto por partículas muy pequeñas (electrones, núcleos, etc.) no puede realizarse fielmente con la Mecánica Clásica. Así, en 1926 Erwin Schrödinger publicó la ecuación que años más tarde llevaría su nombre.<sup>[1]</sup> Como la segunda ley de Newton, la ecuación de Schrödinger (*ec. 4*) permite conocer cómo se comporta un sistema cuántico a lo largo del tiempo. Es importante precisar que el tratamiento de la ecuación de Schrödinger sobre las partículas engloba un enfoque dual: partícula-onda.

$$\hat{H}\Psi = i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \Psi(r, t) = \left[ \frac{-\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V(r, t) \right] \Psi(r, t) \quad (4)$$

La ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo (*ec. 4*) puede simplificarse al considerar un sistema estacionario donde el operador hamiltoniano ( $\hat{H}$ ) se

trabaja independiente del tiempo; consecuentemente es posible separar la función de onda ( $\Psi(r, t)$ ) como un producto de funciones temporal y espacial (ec. 5). Por tanto, puede reescribirse la ecuación de Schrödinger en su forma independiente del tiempo (ec. 6).

$$\Psi(r, t) = \psi(r)f(t) \quad (5)$$

$$\left[ \frac{-\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V(r) \right] \psi(r) = E\psi(r) \quad (6)$$

Al respecto de la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo es necesario hacer algunas aclaraciones: (1) el término  $E$  es el observable de energía del sistema estacionario en cuestión; y (2) la función de onda dependiente de las coordenadas ( $\psi(r)$ ) puede ser elevada al cuadrado para obtener la densidad de probabilidad de encontrar a una partícula en la posición que describe  $r$ .<sup>[2,3]</sup>

El operador hamiltoniano ( $\hat{H}$ ), incluido en la ecuación de Schrödinger, tiene dos componentes de energía: cinética ( $\hat{T}$ ) y potencial ( $\hat{V}$ ) (ec. 7). Para un sistema constituido por  $M$  núcleos y  $N$  electrones existe un hamiltoniano molecular, en unidades atómicas, que incluye varias interacciones (ec. 8).<sup>[3,4]</sup> Nótese que los primeros dos términos del hamiltoniano molecular son de energía cinética para electrones y núcleos, respectivamente; los siguientes tres términos constituyen efectos electrostáticos.

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} \quad (7)$$

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}$$

$$(8)$$

Una simplificación muy útil y que no compromete considerablemente la precisión es la aproximación de Born-Oppenheimer (BO), la cual transcurre sobre la idea de que los núcleos son mucho más pesados que los electrones y que, por ende, se mueven mucho más lento.<sup>[3-5]</sup> En este sentido, la energía cinética de los núcleos se puede omitir. La repulsión electrostática núcleo-núcleo ( $V_{MM}$ ) se considera constante (ec. 9); se puede plantear una nueva ecuación de valores propios (ec. 10), donde  $U$  es la suma de la energía electrónica y  $V_{MM}$  y el hamiltoniano se reduce a tres términos (ec. 11).

$$V_{MM} = \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (9)$$

$$(\hat{H}_{elec} + V_{MM})\psi_{elec} = U\psi_{elec} \quad (10)$$

$$\hat{H}_{elec} = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad (11)$$

A pesar de que, con base en la aproximación BO, la energía cinética de los núcleos se puede omitir, para un cálculo de la energía total es necesario contabilizar el movimiento nuclear. Cuando los núcleos cambian de posición los electrones se ajustan a este cambio y la energía electrónica variará ligeramente, es decir, la energía  $U$  del sistema depende paramétricamente de la posición de los núcleos y está implicada como energía potencial del movimiento nuclear. En este orden de ideas se puede plantear una ecuación de valores propios que ofrezca la energía total del sistema,  $E$  (ec. 12), y un hamiltoniano ( $\hat{H}_M$ ) que incluya términos para la energía nuclear y electrónica (ec. 13).

$$\hat{H}_M \psi_M = E \psi_M \quad (12)$$

$$\hat{H}_M = -\sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 + U \quad (13)$$

La aproximación de BO da resultados confiables, cálculos efectuados en unidades atómicas han mostrado un error del orden de  $10^{-4}$  para la molécula de  $H_2$ . Núcleos pesados resultan en una mejor aproximación.<sup>[6]</sup>

## 1.2 El método autoconsistente de Hartree-Fock

Alrededor del año 1930, Douglas R. Hartree y Vladimir A. Fock propusieron el método del campo autoconsistente (SCF, por sus siglas en inglés) para cálculos numéricos de energías atómicas.<sup>[7,8]</sup> El método Hartree-Fock (HF) consiste en transformar la ecuación de Schrödinger polielectrónica en un producto de funciones monoeléctricas.<sup>[9]</sup> Dado que el espín es una propiedad relativista, en este tratamiento no relativista se debe imponer una coordenada de espín como una cuarta coordenada del electrón, resultando en funciones llamadas

espín-orbital.<sup>[4]</sup> Estas funciones se pueden escribir como un producto de una función espacial y otra de espín (*ec. 14* y *ec. 15*). Las funciones  $\alpha$  y  $\beta$  constituyen la inclusión del espín y son dependientes de la variable  $\omega$ .

$$x_i(x_1) = \varphi_i(r_1)\alpha(\omega_1) \quad (14)$$

$$x_i(x_1) = \varphi_i(r_1)\beta(\omega_1) \quad (15)$$

La inclusión del espín obliga a cumplir el principio de Pauli, el cual expresa que dos electrones no pueden tener sus números cuánticos iguales.<sup>[10]</sup> Para solventar esta situación, se recurre a la antisimetría en la función de onda, es decir, cambiar de signo al intercambiar las coordenadas de dos electrones cualesquiera (*ec. 16*). En este sentido, resulta conveniente trabajar la función de onda como un determinante tipo Slater construido a partir de espín-orbitales (*ec. 17*).

$$\Psi(x_1, \dots, x_i, x_j, \dots, x_N) = -\Psi(x_1, \dots, x_j, x_i, \dots, x_N) \quad (16)$$

$$\Psi(x_1, \dots, x_N) = (N!)^{-\frac{1}{2}} \begin{vmatrix} x_1(x_1) & \dots & x_N(x_1) \\ \vdots & \dots & \vdots \\ x_1(x_N) & \dots & x_N(x_N) \end{vmatrix} \quad (17)$$

Para expresar la ortonormalidad resulta conveniente introducir la notación de Dirac, usando el *bra-ket* para indicar la integración del producto punto de funciones sobre todas las coordenadas. Cabe destacar que el *bra-ket* es la combinación de paréntesis angulares *bra* ( $\langle n|$ ) y *ket* ( $|m\rangle$ ); generalmente el *bra* se coloca a la izquierda de un operador señalando su complejo conjugado, mientras que el *ket* indica una función puesta a la derecha de un operador. En este orden de ideas, la ortonormalidad de los espín-orbitales que se utilizan para construir los determinantes de Slater se puede escribir como *bra-ket* (*ec. 18*). Nótese el símbolo  $\delta_{ij}$  conocido como delta de Kronecker, la cual indica ortonormalidad del conjunto.

$$\int x_i^*(x)x_j(x)dx = \langle x_i|x_j \rangle = \delta_{ij} \quad (18)$$

Las ecuaciones Hartree-Fock se obtienen al tomar la ecuación de Schrödinger y sustituir la función de onda por un determinante de Slater, así como

reemplazando el operador hamiltoniano por el operador de Fock ( $\hat{F}$ ).<sup>[11]</sup> Este cambio no debe ser visto como arbitrario, sino como un requerimiento de la aproximación Hartree-Fock. El operador  $\hat{F}$  (ec. 19) actúa sobre los espín-orbitales ( $x_i(1)$ ) y devuelve la energía orbitalica ( $\varepsilon_i$ ); el método consiste en minimizar, iterativamente, esta energía.<sup>[3, 4]</sup>

$$\hat{F}(1)x_i(1) = \varepsilon_i x_i(1) \quad (19)$$

El operador  $\hat{F}$  es dependiente de las coordenadas de un solo electrón, la interacción que considera es entre un electrón y el promedio de los electrones del sistema (ec. 20). Así, se construye un conjunto de ecuaciones independientes para cada electrón. Los términos que constituyen el operador  $\hat{F}$  son:  $\hat{h}(1)$ , la suma de la energía cinética para un electrón y la energía potencial de la atracción entre el electrón 1 y los núcleos del sistema (ec. 21); y los operadores coulombico ( $\hat{J}_j$ ) (ec. 22) e intercambio ( $\hat{K}_j$ ) (ec. 23).

$$\hat{F}(1) = \hat{h}(1) + \sum_{j=1}^{N/2} [2\hat{J}_j(1) - \hat{K}_j(1)] \quad (20)$$

$$\hat{h}(1) = -\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{1\alpha}} \quad (21)$$

$$\hat{J}_j(1)f(1) = f(1) \int \frac{|x_j(2)|^2}{r_{12}} dv_2 \quad (22)$$

$$\hat{K}_j(1)f(1) = x_j(1) \int \frac{x_j^*(2)f(2)}{r_{12}} dv_2 \quad (23)$$

El operador coulombico ( $\hat{J}_j$ ) describe el promedio de las interacciones entre los electrones.<sup>[3]</sup> Por ejemplo, si quisiéramos considerar las interacciones entre el electrón 1 y todos los demás electrones (2, 3, ..., N) se debería considerar el potencial  $V$  entre cada par electrónico (ec. 24). Si el operador coulombico para el electrón 1 ( $\hat{J}_j(1)$ ) se aplica sobre una función arbitraria ( $f$ ) se encontraría la energía potencial asociada a la descripción del electrón por la función  $f$  (ec. 22). El operador de intercambio  $\hat{K}_j$  (ec. 23) cumple con el requerimiento de antisimetría de la función de onda,<sup>[3]</sup> su interpretación no es simple y no tiene un análogo clásico.

$$V_{12} + V_{13} + \dots + V_{1N} = \sum_{j=2}^N \int \frac{|x_j|^2}{r_{1j}} dv_j \quad (24)$$

Para obtener la expresión que nos conduzca a la energía del sistema, en principio es necesario multiplicar la ecuación de valores propios de Hartree-Fock (ec. 19) por  $x_i^*(1)$  e integrar sobre todo el espacio (ec. 25).<sup>[3]</sup> Para tener una expresión más explícita, resulta conveniente sustituir al operador de Fock y emplear la notación *bra-ket* (ec. 26). Se puede observar que el operador coulombico involucra la “multiplicación” de un elemento de la matriz con el mismo orbital en ambos lados, mientras que el operador de intercambio “alterna” las dos funciones.

$$\varepsilon_i = \int x_i^*(1) \hat{F}(1) x_i(1) dv_1 \quad (25)$$

$$\varepsilon_i = \langle x_i(1) | \hat{h}(1) | x_i(1) \rangle + \sum [2 \langle x_i(1) | \hat{J}_j(1) | x_i(1) \rangle - \langle x_i(1) | \hat{K}_j(1) | x_j(1) \rangle] \quad (26)$$

Si corremos una sumatoria desde  $i = 1$  hasta  $N$  (número de orbitales espín) para cada valor de  $\varepsilon_i$ , se obtiene una ecuación que daría la energía de todos los orbitales (ec. 27),<sup>[2, 4, 12-16]</sup> sin embargo, no debe caerse en el error de pensar que esta es la energía total del sistema, pues se incurre en contar dos veces cada repulsión interelectrónica, es decir, la repulsión entre los electrones 1-2 es la misma que los electrones 2-1. Para solventar esto se debe restar el término  $\sum_{i=1}^{N/2} \sum_{j=1}^{N/2} (2\hat{J}_{ij} - \hat{K}_{ij})$  (ec. 28).

$$\sum_{i=1}^N \varepsilon_i = \sum_{i=1}^N \hat{h} + \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N (2\hat{J}_{ij} - \hat{K}_{ij}) \quad (27)$$

$$E_{HF} = \sum_{i=1}^N \varepsilon_i - \sum_{i=1}^{N/2} \sum_{j=1}^{N/2} (2\hat{J}_{ij} - \hat{K}_{ij}) \quad (28)$$

En 1951, C. C. J. Roothaan proporcionó la solución para calcular orbitales moleculares (OM) a través de espín-orbitales.<sup>[17]</sup> La propuesta de Roothaan era desarrollar  $x_i$  mediante una combinación lineal de un conjunto de funciones base  $\chi_s$  (ec. 29). Para que el conjunto de funciones base sea completo debe ser un conjunto infinito, lo que es impráctico, así que basta con tener un número suficientemente grande de funciones base ( $b$ ) y que estén correctamente elegidas (sección 1.5). De este modo se estará representando a los orbitales moleculares con un error despreciable.

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \varphi) = NY_{l,m}(\theta, \varphi) r^{n-1} e^{-\zeta r} \quad (29)$$

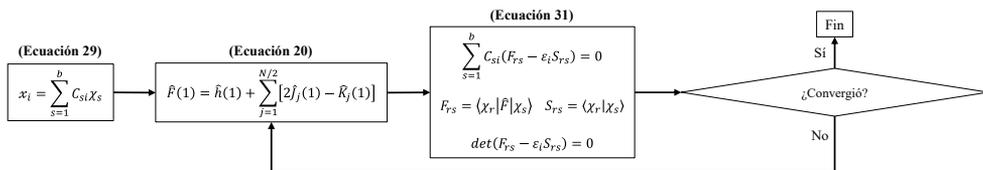
Al sustituir la expansión lineal de  $x_i$  en la ecuación de valores propios de Hartree-Fock se obtendrá una nueva expresión (ec. 30), si esta se multiplica por  $\chi_r^*$  e integra sobre todo el espacio (ec. 31) resulta en un conjunto de  $b$  ecuaciones simultáneas con  $b$  incógnitas ( $C_{si}$ ). Cada una de estas ecuaciones incluye los términos  $F_{rs}$  y  $S_{rs}$  que, en notación *bra-ket*, se escriben  $\langle \chi_r | \hat{F} | \chi_s \rangle$  y  $\langle \chi_r | \chi_s \rangle$ , respectivamente. Hallar las soluciones no triviales a este conjunto de ecuaciones demanda resolver  $\det(F_{rs} - \varepsilon_i S_{rs}) = 0$ , donde las raíces son las energías de los orbitales ( $\varepsilon_i$ ).<sup>[3]</sup>

$$\sum_s C_{si} F_{rs} = \varepsilon_i \sum_s C_{si} \chi_s \quad (30)$$

$$\sum_{s=1}^b C_{si} (F_{rs} - \varepsilon_i S_{rs}) = 0 \quad (31)$$

Es importante precisar que  $S_{rs}$  se conoce como matriz de traslape y en ella se incluyen todos los elementos de traslape entre las funciones, en este caso  $\chi_r$  y  $\chi_s$ . Generalmente, el traslape se considera como una relación interna entre ambas funciones. Por su parte, cada una de las funciones  $\chi_{r,s}$  se denominan base y representan un orbital. Dicho orbital puede representarse de diferentes maneras, una de ellas se conoce como Orbitales Tipo Slater (ec. 29). Los STO se abordan más a detalle en la sección 1.5.

El método del campo autoconsistente (SCF) se puede describir como un proceso iterativo donde se busca el valor de las incógnitas  $C_{si}$  que, a través de dos iteraciones sucesivas, no cambien por encima de un límite de convergencia (Esquema 1).<sup>[3,9]</sup>



Esquema 1. Diagrama de flujo general del método autoconsistente (SCF).

Generalmente, dentro de la teoría HF surgen dos perspectivas para la construcción de los determinantes de Slater (*ec. 17*): restringido y no restringido (RHF y UHF, respectivamente, por sus siglas en inglés).<sup>[18]</sup> El enfoque RHF limita a los electrones a ocupar un mismo orbital espacial, es decir, uno con función  $\alpha$  y otro con función  $\beta$ . Por su parte, el UHF no incluye una limitante de este tipo y los electrones se organizan con diferentes orbitales según su función de espín (*Figura 1*). El método sin restricción conduce a un par de ecuaciones de Roothan y otro de valores propios (*ec. 29 y ec. 30*), una para cada tipo de espín.<sup>[19]</sup> Dentro del paquete computacional *Gaussian* el uso de cada método se rige por la multiplicidad, empleando RHF para singletes y UHF para otras multiplicidades, a menos que se especifique lo contrario con las *keywords* correspondientes.

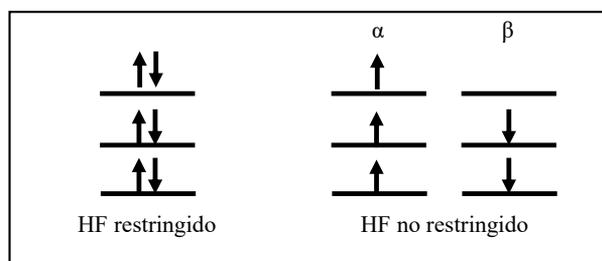


Figura 1. Designación de orbitales según el método RHF (izquierda) o UHF (derecha).

Hartree-Fock es un método ideal y de partícula independiente, ya que no toma en cuenta la energía de correlación electrónica y, aunque ahora existen métodos más avanzados que expanden la energía con términos correctivos de segundo orden en adelante, tales como la Teoría de Perturbación Møller-Plesset de segundo orden (MP2), MP3, MP4, *Coupled Cluster* (CC), CI (*Configuration Interaction*), QCISD(T) (*Quadratic Configuration Interaction Single and Double Excitations and Perturbative Triple*), etc.,<sup>[20, 21]</sup> lo cierto es que este método es el más utilizado para obtener una primera aproximación a la función de onda exacta, por ser sencillo y accesible en tiempo de cálculo para moléculas pequeñas.

Recientemente se ha desarrollado el esquema *Deep post Hartree-Fock* (DeePHF), que combina aprendizaje profundo (DP, por sus siglas en inglés) y métodos Hartree-Fock.<sup>[22]</sup> Se ha encontrado que el tratamiento DeePHF alcanza una precisión al nivel de teorías post-Hartree-Fock (post-HF) con un costo computacional similar al de DFT o HF.

### 1.3 Parametrizando para simplificar: los métodos semiempíricos

Un enfoque conveniente en la práctica computacional transcurre por modelar discriminatoriamente a los electrones. En primera instancia, los electrones internos se pueden describir usando funciones de repulsión combinada, debido a los núcleos y los electrones mismos (sección 1.6); por su parte, los electrones de valencia se logran modelar mediante un conjunto base mínimo. En este sentido, el costo del cálculo disminuye sustancialmente.

Debido a la naturaleza de los métodos semiempíricos, se usan en su mayoría funciones  $s$  y  $p$  en la forma de orbitales tipo Slater (sección 1.5). Aún más, estos métodos tienen en común la suposición de aproximación del traslape diferencial cero (ZDO, por sus siglas en inglés).<sup>[23,24]</sup> La ZDO desestima todos los productos de funciones base dependientes de las coordenadas del electrón  $i$ -ésimo, cuando este se localiza en átomos diferentes (*ec.* 32). En este punto es conveniente aclarar que la notación para orbitales a lo largo de esta sección será  $\mu, \nu, \lambda, \sigma$ .

$$\mu_A(i) \cdot \nu_B(i) = 0 \quad (32)$$

La aproximación ZDO incluye: (1) la matriz de traslape  $S_{r,s}$  se lleva a la forma unitaria; (2) las integrales monoelectrónicas de tres centros se igualan a cero ( $\langle \chi_r | \hat{F} | \chi_s \rangle = 0$ ); y (3) las integrales bielectrónicas de tres y cuatro centros se desprecian (por ejemplo, la integral del término de intercambio en HF,  $\langle \chi_r(1) | \hat{K}_j(1) | \chi_s(1) \rangle = C_{tj}^* C_{uj} \langle \chi_r \chi_u | \chi_t \chi_s \rangle$ ). Para intentar equilibrar la aproximación, a las integrales remanentes se les asignan valores según algún tipo de cálculo o dato experimental. En este sentido, cada método semiempírico decide qué tantas integrales son igualadas a cero y el procedimiento de la parametrización.

En medio del enorme éxito del método Hartree-Fock (sección 1.2), John Pople (Premio Nobel de Química 1998) cimentó la base de la aproximación ZDO en las ahora tres ramas representativas de los métodos semiempíricos: NDDO (omisión del traslape diferencial diatómico, en inglés),<sup>[25]</sup> INDO (omisión intermedia del traslape diferencial)<sup>[26]</sup> y CNDO (omisión completa del traslape diferencial).<sup>[27, 28]</sup>

El método NDDO realiza precisamente lo discutido por la aproximación ZDO: los elementos de la matriz  $S_{rs}$  se ajustan usando la delta de Kronecker y la notación propia de los métodos semiempíricos (ec. 33). Aún más, el operador monoeléctrico, que se definió anteriormente, debe escribirse con base en la carga nuclear reducida ( $Z'_\alpha$ ) según el número de electrones internos (ec. 34). Las integrales resultantes de aplicar el operador monoeléctrico sobre las funciones base (ec. 35) y las integrales bielectrónicas (ec. 36) también necesitan ser ajustadas.

$$S_{\mu\nu} = \langle \mu_A | \nu_B \rangle = \delta_{\mu\nu} \delta_{AB} \quad (33)$$

$$\hat{h}_i = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_\alpha \frac{Z'_\alpha}{r_{i\alpha}} = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_\alpha V_\alpha \quad (34)$$

$$\begin{aligned} \langle \mu_A | \hat{h}_i | \nu_A \rangle &= \delta_{\mu\nu} \left\langle \mu_A \left| -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - V_A \right| \nu_A \right\rangle - \sum_{B \neq A} \langle \mu_A | V_B | \nu_A \rangle \\ \langle \mu_A | \hat{h}_i | \nu_B \rangle &= \delta_{\mu\nu} \left\langle \mu_A \left| -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - V_A - V_B \right| \nu_B \right\rangle - \sum_{C \neq A, B} \langle \mu_A | V_C | \nu_B \rangle \quad (35) \\ \sum_{C \neq A, B} \langle \mu_A | V_C | \nu_B \rangle &= 0 \end{aligned}$$

$$\langle \mu_A \nu_B | \lambda_C \sigma_D \rangle = \delta_{AC} \delta_{BD} \langle \mu_A \nu_B | \lambda_A \sigma_B \rangle \quad (36)$$

La aproximación INDO, además de estos ajustes, también omite todas las integrales bielectrónicas de dos centros que no sean tipo coulombicas. Las integrales monoeléctricas (ec. 37) y las bielectrónicas (ec. 38) para esta aproximación deben ser independientes del tipo de orbital (*s* o *p*). Las integrales bielectrónicas dentro del INDO reciben una notación propia de los métodos semiempíricos (ec. 39).

$$\langle \mu_A | \hat{h}_i | \nu_A \rangle = -\delta_{\mu\nu} \sum_A \langle \mu_A | V_A | \mu_A \rangle \quad (37)$$

$$\langle \mu_A \nu_B | \lambda_C \sigma_D \rangle = \delta_{\mu_A \lambda_C} \delta_{\nu_B \sigma_D} \langle \mu_A \nu_B | \mu_A \nu_B \rangle \quad (38)$$

$$\begin{aligned} \langle \mu_A \nu_A | \mu_A \nu_A \rangle &= \langle \mu_A \mu_A | \mu_A \mu_A \rangle = \gamma_{AA} \\ \langle \mu_A \nu_B | \mu_A \nu_B \rangle &= \gamma_{AB} \end{aligned} \quad (39)$$

Por su parte, la aproximación CNDO mantiene las integrales bielectrónicas de uno y dos centros de tipo coulombico, son independientes del tipo de orbital (*s* o *p*) y emplea la notación  $\gamma$ , como en la aproximación INDO (ec. 40).

$$\langle \mu_A \nu_B | \lambda_C \sigma_D \rangle = \delta_{AC} \delta_{BD} \delta_{\mu\lambda} \delta_{\nu\sigma} \langle \mu_A \nu_B | \mu_A \nu_B \rangle = \delta_{AC} \delta_{BD} \delta_{\mu\lambda} \delta_{\nu\sigma} \gamma_{AB} \quad (40)$$

Existen algunas formas de contrarrestar lo perdido por estas aproximaciones, además de incluir correlación electrónica, todo mediante las integrales  $\gamma$  (ec. 39), estas son: (1) calcularlas desde la forma funcional de los orbitales atómicos (OA); y (2) asignar valores basados en datos experimentales atómicos (o moleculares). Los métodos CNDO, INDO y NDDO usan una combinación de (1) y (2), con datos atómicos, derivando en CNDO/1 y CNDO/2,<sup>[28]</sup> CNDO/S, CNDO/BW, INDO/1, INDO/2, INDO/S,<sup>[29]</sup> SINDO1<sup>[30]</sup> y PPP<sup>[31]</sup> (variante del CNDO). Ninguno de estos tratamientos figura en los métodos actuales.

En la década de 1960, Michael J. S. Dewar, a través de su experiencia en la Química Orgánica, desarrolló métodos de mayor precisión que la esperada para una teoría semiempírica.<sup>[32]</sup> Dewar nombró sus métodos añadiendo la palabra “modificado” debido a que incluyó una combinación de datos experimentales para la parametrización, tales como: geometrías, calores de formación, momentos dipolares y potenciales de ionización.

MINDO es el término utilizado para referirse al INDO modificado y tiene tres versiones: MINDO/1, MINDO/2 y MINDO/3.<sup>[33-35]</sup> Estos métodos fueron mejorando hasta que la última versión dio resultados que predecían propiedades moleculares de buena calidad. La parametrización para el MINDO/3 incorpora variables diatómicas en el término monoeléctrico de dos centros, y genera un parámetro ( $\beta_{AB}$ ) asociado a pares de átomos enlazados; los potenciales de ionización experimentales también se incluyen (ec. 41).

$$\langle \mu_A | \hat{h}_i | \nu_B \rangle = \langle \mu_A | \nu_B \rangle \beta_{AB} (I_\mu + I_\nu) = S_{\mu\nu} \beta_{AB} (I_\mu + I_\nu) \quad (41)$$

La siguiente generación de métodos fueron parametrizaciones del modelo NDDO: MNDO (NDDO modificado) y AM1 (*Austin Model 1*).<sup>[36, 37]</sup> Estos procedimientos discrepan en el manejo de la repulsión núcleo-núcleo y la asignación de parámetros, siendo al menos doce por átomo: exponentes de los orbitales tipo Slater (ec. 29) ( $\zeta_{s/p}$ ); términos monoeléctricos ( $U_{s/p}$  y  $\beta_{s/p}$ ); términos bielectrónicos coulómicos ( $G_{ss}$ ,  $G_{sp}$ ,  $G_{pp}$ ,  $G_{p2}$ ) e intercambio ( $H_{sp}$ ); y parámetros usados en la repulsión entre núcleos ( $\alpha$ );

para AM1 también se incluyen las constantes a, b y c a través de funciones gaussianas (sección 1.5).

Mientras, la repulsión núcleo-núcleo del modelo MNDO contempla las cargas nucleares de los centros y la integral bielectrónica correspondiente (ec. 42).<sup>[36, 38]</sup> Es importante mencionar que las interacciones que involucran enlaces O-H o N-H tienen un tratamiento ligeramente distinto al que hemos expuesto (ec. 43). Incluso MNDO aproxima los exponentes de los orbitales ( $\zeta_s = \zeta_p$ ) para algunos de los elementos más ligeros.

$$V_{nn}^{MNDO}(A, B) = Z'_A Z'_B \langle S_A S_B | S_A S_B \rangle (1 + e^{-\alpha_A R_{AB}} + e^{-\alpha_B R_{AB}}) \quad (42)$$

$$V_{nn}^{MNDO}(A, H) = Z'_A Z'_H \langle S_A S_H | S_A S_H \rangle \left( 1 + \frac{e^{-\alpha_A R_{AH}}}{R_{AH}} + e^{-\alpha_H R_{AH}} \right) \quad (43)$$

El método MNDO aún presentaba algunos errores, por ejemplo, los valores de repulsión entre dos átomos que se encontraban a 2-3 Å de distancia se elevaban.<sup>[36]</sup> Para remediarlo, la repulsión entre núcleos se modificó, incluyendo funciones gaussianas y reparametrizando (ec. 44); este nuevo tratamiento se conoce como AM1.<sup>[37]</sup>

$$V_{nn}^{AM1}(A, B) = V_{nn}^{MNDO}(A, B) + \frac{Z'_A Z'_B}{R_{AB}} \left( \sum_k a_{kA} e^{-b_{kA}(R_{AB}-c_{kA})^2} + \sum_k a_{kB} e^{-b_{kB}(R_{AB}-c_{kB})^2} \right) \quad (44)$$

La parametrización era un proceso manual; métodos como MNDO y AM1 se construyeron de este modo, pues los valores de los parámetros  $G_{SS}$ ,  $G_{Sp}$ ,  $G_{pp}$ ,  $G_{p2}$  y  $H_{Sp}$  se tomaron de datos atómicos, variando el resto hasta que se obtuviera un ajuste satisfactorio. Debido a la necesidad de tener valores experimentales, la parametrización se hizo con muy pocos compuestos de referencia, sin embargo, en 1989 James P. Stewart automatizó la optimización de parámetros mediante diversas fórmulas, una función de error y cientos de datos experimentales.<sup>[39]</sup> La expresión de repulsión núcleo-núcleo del AM1 era básicamente igual, pero se asignaron funciones gaussianas para cada átomo, resultando en lo que se llamó PM3 (modelo parametrizado No. 3 derivado del MNDO).<sup>[39]</sup> El método PM3 se puede considerar un AM1 con todos sus parámetros completamente optimizados.

Los métodos que hemos descrito a lo largo de esta sección resultan en el cálculo de la energía electrónica del sistema de interés, la cual se puede convertir en calor de formación (*ec. 45*).<sup>[40]</sup> Este cálculo permite hacer comparaciones cuantitativas.

$$\Delta H_f(\text{molécula}) = E_{elec}(\text{molécula}) - \sum^{\text{átomos}} E_{elec}(\text{átomos}) + \sum^{\text{átomos}} \Delta H_f(\text{átomos})$$

(45)

En 1993 se introdujo el SAM1 (método semi-*ab initio* 1), basado en la aproximación NDDO.<sup>[41]</sup> En el SAM1 las integrales bielectrónicas de uno y dos centros se calculan a partir de los orbitales atómicos. La inclusión de datos experimentales se realiza mediante parámetros contenidos en una función escala (*f*, *ec. 46*). Para elementos ligeros, el SAM1 resulta mejor que el AM1; en comparación al PM3 es ligeramente mejor. Existe una variante del SAM1 que contiene orbitales *d* y se conoce como SAM1D.<sup>[41]</sup>

$$\langle \mu_A \nu_B | \mu_A \nu_B \rangle = f(R_{AB}) \langle \mu_A \nu_B | \mu_A \nu_B \rangle \quad (46)$$

En la actualidad, los métodos semiempíricos son utilizados para estimar geometrías y funciones de onda de moléculas medianas y grandes. El cálculo de propiedades relacionadas a la energía exacta del sistema requiere el uso de teorías post-HF o de una reformulación como la Teoría de los Funcionales de la Densidad.<sup>[20, 21]</sup>

## 1.4 Aparece la reformulación a la ecuación de Schrödinger: la teoría de los funcionales de la densidad

Los primeros intentos de utilizar la densidad electrónica para describir un sistema fueron en 1900, cuando Drude publicó su novedoso trabajo sobre teoría electrónica de los metales,<sup>[42, 43]</sup> pues apenas tres años antes Thompson descubría el electrón. La formulación de Drude es una teoría cinética de gases aplicada a metales, en ella se considera un gas homogéneo de electrones para realizar un análisis de conducción térmica y eléctrica; de la misma forma que en la teoría cinética de los gases, las interacciones electrón-electrón y

electrón-ion se desprecian. Poco después, Sommerfeld usó la distribución cuántica de Fermi-Dirac, reemplazando la distribución clásica de Maxwell-Boltzmann sobre el modelo de Drude.<sup>[44]</sup> Tal modelo (Drude-Sommerfeld) contenía muchas simplificaciones y, por ende, era aún difícil hacer una descripción precisa de un sólido, desde luego esto no impidió que en aquella época se le considerara un gran avance.

Siguiendo el enfoque de la densidad electrónica llegó el modelo de Thomas-Fermi (TF), el cual supone que los electrones están repartidos uniformemente en el espacio y usa argumentos estadísticos para aproximar la distribución electrónica.<sup>[45, 46]</sup> La expresión TF incluye términos de energía cinética, energía de interacción núcleo-electrón y energía coulombica, respectivamente (*ec. 47*). Luego, a la propuesta TF se le incluyó la energía de intercambio para un gas de electrones, obteniendo el modelo Thomas-Fermi-Dirac (TFD) (*ec. 48*).<sup>[47]</sup> En ambos modelos se escribe la densidad electrónica mediante  $\rho$  y las coordenadas del electrón usando  $\mathbf{r}$ .

$$E_{TF}[\rho] = \frac{3}{10} (3\pi^2)^{\frac{2}{3}} \int \rho^{\frac{5}{3}}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + \int \rho(\mathbf{r})v(\mathbf{r})d\mathbf{r} + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{|\mathbf{r}_1-\mathbf{r}_2|} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (47)$$

$$E_{TFD}[\rho] = E_{TF}[\rho] - \frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{\frac{1}{3}} \int \rho^{\frac{4}{3}}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (48)$$

El modelo TFD puede ser resuelto numéricamente y su solución conduce a la ecuación variacional  $\delta\{E_{TFD}[\rho] - \mu N[\rho]\} = 0$ , donde  $\mu$  es el potencial químico y  $N$  es el número de partículas. A pesar de ello, los tratamientos TF y TFD no pueden competir en precisión con los métodos *ab initio* (Hartree-Fock, por ejemplo). El modelo TFD falla en reproducir la estructura cuántica de subcapas en los átomos, no predice el enlace molecular y los resultados para átomos no son muy precisos. Por ende, la construcción TFD se considera muy simplificada y no permite predicciones cuantitativas.

La densidad electrónica se convirtió en una variable básica de uso rigurosamente legítimo hasta 1964, con la publicación de dos teoremas por Hohenberg y Kohn que introdujeron los fundamentos de la Teoría de los Funcionales de la Densidad moderna (DFT, por sus siglas en inglés).<sup>[48-51]</sup> Los dos teoremas propuestos por Hohenberg y Kohn muestran que existe un funcional de energía exacto de la densidad electrónica ( $E[\rho]$ ) y un principio variacional exacto para este funcional, semejante al del modelo TFD, reemplazando a la

tradicional función de onda de N-electrones. En este contexto, la propuesta TFD puede entenderse como una aproximación al funcional exacto.

El trabajo publicado en 1964 por Hohenberg y Kohn (HK) considera un sistema de N-electrones descrito por un Hamiltoniano no relativista (ec. 49).<sup>[48]</sup> Este operador contiene a la energía cinética ( $\hat{T}$ ), repulsión electrón-electrón que incluye la repulsión coulombica y todos los términos no clásicos (intercambio y correlación) ( $\hat{V}_e$ ) y el potencial externo ( $\hat{V}_{ne}$ ) con respecto a los electrones debido a las cargas de los núcleos (ec. 50), el cual también puede escribirse como un funcional de la densidad (ec. 51).

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V}_e + \hat{V}_{ne} \quad (49)$$

$$\hat{V}_{ne} = \sum_i^N v(\mathbf{r}_i) = \sum_i^N \sum_\alpha -\frac{Z_\alpha}{|R_\alpha - \mathbf{r}_i|} \quad (50)$$

$$\hat{V}_{ne}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r})v(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (51)$$

La densidad electrónica (ec. 52) incluye a  $\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N)$  como una solución del estado fundamental del Hamiltoniano. Suponiendo que el estado fundamental no es degenerado, la energía total del sistema está dada, en notación *bra-ket*, por  $\langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle$ , de donde se puede separar al término del potencial externo de un funcional trivial de la densidad electrónica (ec. 53). Los operadores  $\hat{T}$  y  $\hat{V}_e$  se aplican universalmente a todos los sistemas electrónicos, esto se puede escribir como un funcional universal (ec. 54).

$$\rho(\mathbf{r}) = \int \dots \int \Psi(\mathbf{r}, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N)^* \Psi(\mathbf{r}, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N) d\mathbf{r}_2 d\mathbf{r}_3 \dots d\mathbf{r}_N \quad (52)$$

$$E_0 = \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle = \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_e | \Psi \rangle + \int \rho(\mathbf{r})v(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (53)$$

$$F[\rho] = \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_e | \Psi \rangle \quad (54)$$

El primer teorema HK establece que hay un potencial externo,  $\hat{V}_{ne}$ , que es un funcional único de  $\rho(\mathbf{r})$ , más una constante trivial. El segundo teorema dicta que para cualquier aproximación de la densidad electrónica,  $\tilde{\rho}(\mathbf{r})$ , de tal modo que  $\tilde{\rho}(\mathbf{r}) \geq 0$  y  $\int \tilde{\rho}(\mathbf{r})d\mathbf{r} = N$ , la energía total  $E[\tilde{\rho}] \geq E[\rho] = E_0$ , es decir, existe un principio variacional para  $\rho(\mathbf{r})$  análogo al principio para la función de onda (ec. 55).<sup>[48]</sup> En este orden de ideas, es preciso observar que

$\tilde{\rho}(\mathbf{r})$  define su propio  $\tilde{v}(\mathbf{r})$  y, consecuentemente, su Hamiltoniano ( $\tilde{H}$ ) y  $\tilde{\Psi}(\mathbf{r}, r_2, \dots, r_N)$ . La función  $\tilde{\Psi}$ , a su vez, puede ser usada como una función variacional o de prueba para el sistema con el potencial externo.

$$E_0 = E_v[\rho] = F[\rho] + \int \rho(\mathbf{r})v(\mathbf{r})d\mathbf{r} \leq F[\tilde{\rho}] + \int \tilde{\rho}(\mathbf{r})v(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (55)$$

En la práctica es requerido usar el principio variacional para encontrar  $\rho(\mathbf{r})$  en un potencial externo dado  $v(\mathbf{r})$  y no lo opuesto. El primer teorema de HK escribe que si  $\rho(\mathbf{r})$  es conocido, se puede determinar  $v(\mathbf{r})$  de manera unívoca. Pero, dada una densidad electrónica tentativa  $\tilde{\rho}(\mathbf{r})$ , ¿cómo podemos garantizar que  $\tilde{\rho}(\mathbf{r})$  sea  $v$ -representable, es decir, que corresponda a un potencial físicamente realizable? Una densidad electrónica es  $N$ -representable si puede ser obtenida a partir de una función de onda antisimétrica; Gilbert mostró que cualquier densidad electrónica razonable, y  $N$ -representable, satisface tres condiciones (*ec. 56-58*).<sup>[51]</sup> Así, la DFT puede plantearse de tal modo que la condición de  $v$ -representabilidad se aborde a través de la formulación de Levy (búsqueda restringida) (*ec. 59*).<sup>[49, 52, 53]</sup>

$$\rho(\mathbf{r}) > 0 \quad (56)$$

$$\int \rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} = N \quad (57)$$

$$\int \left| \nabla \rho^{\frac{1}{2}}(\mathbf{r}) \right|^2 < \infty \quad (58)$$

$$F[\rho] = \langle \Psi_0 | \hat{T} + \hat{V}_e | \Psi_0 \rangle = \min_{\Psi \rightarrow \rho} \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_e | \Psi \rangle \quad (59)$$

Una búsqueda restringida consiste en probar todas las densidades tentativas y, para cada densidad, encontrar las funciones de onda ( $\Psi(\mathbf{r}, r_2, \dots, r_N)$ ) que minimicen  $F[\rho]$ , además de generar aquella densidad. Si tenemos en cuenta la formulación de búsqueda restringida aplicada al principio variacional, por el segundo teorema de HK, se obtiene una minimización interna restringida a todas las funciones de onda ( $\Psi(\mathbf{r})$ ) y una minimización externa que se hace sobre todas las posibles  $\rho$  (*ec. 60*).

$$E_0 = \min_{\rho} \left\{ \min_{\Psi \rightarrow \rho} \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_e | \Psi \rangle + \int \rho(\mathbf{r})v(\mathbf{r})d\mathbf{r} \right\} = \min_{\rho} E_v[\rho] \quad (60)$$

La formulación de Levy también elimina la limitación original de los teoremas de HK, según los cuales un estado fundamental tiene que ser no degenerado. Además de esto, refuerza que la  $v$ -representabilidad de la densidad electrónica es necesaria, una vez que  $\rho(\mathbf{r})$  es originada a partir de una función de onda antisimétrica.

En 1965, Kohn y Sham ingeniaron una solución al problema de cómo encontrar el funcional de energía exacto y resolver la ecuación de muchos cuerpos: el método KS.<sup>[54]</sup> La publicación del trabajo de Kohn y Sham resaltó, aún más, el interés de la comunidad científica, culminando con el Premio Nobel en Química (1998), otorgado a Kohn y Pople.

Hemos visto que, de acuerdo con los teoremas de HK, el funcional de energía (*ec. 61*) se escribe teniendo en cuenta el funcional universal más un término de energía potencial y puede ser resuelto numéricamente mediante una ecuación variacional (*ec. 62*), que incluye al potencial químico ( $\mu$ ) como multiplicadores de Lagrange.<sup>[48]</sup>

$$E_v[\rho] = F[\rho] + \int v(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (61)$$

$$\delta\{E_v[\rho] - \mu[\int \rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} - N]\} = 0 \quad (62)$$

Una idea importante introducida por Kohn y Sham es usar el concepto de un sistema de referencia de partículas independientes, o sea, que no interactúan.<sup>[54]</sup> Ellos reescribieron el funcional de energía (*ec. 63*) tomando de manera explícita la repulsión coulombica electrón-electrón y al definir una nueva función universal  $G[\rho]$ .

$$E_v[\rho] = G[\rho] + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}' + \int v(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (63)$$

La función  $G[\rho]$  propuesta por Kohn y Sham (*ec. 64*) incluye un primer término que es funcional de energía cinética de un sistema de electrones que no interacciona, teniendo la misma densidad electrónica de un sistema interactuante. El segundo término de  $G[\rho]$  es  $E_{xc}$  que incluye la interacción electrón-electrón no clásica (intercambio y correlación), más una parte residual de energía cinética ( $T[\rho] - T_s[\rho]$ ) donde  $T[\rho]$  es la energía cinética exacta para el sistema de electrones interactuante (real).

$$G[\rho] = T_s[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (64)$$

Es importante resaltar que las diferencias entre las definiciones de correlación electrónica tradicionales (método *ab initio*) y la DFT son por lo general ignoradas, y los funcionales de correlación son usualmente juzgados por su desempeño en reproducir la energía de correlación tradicional. Aunque el formalismo DFT sea exacto, la expresión para el funcional de intercambio-correlación no es conocida en su forma puntual y en la práctica se requiere adoptar algún modelo de este término.

Un aporte maravilloso del método KS fue partir el problema multipartícula en múltiples problemas de una sola partícula, o sea, fragmentar la densidad electrónica en N-densidades de orbitales (*ec. 65*). El orbital de un electrón puede, por ejemplo, ser utilizado para calcular precisamente la energía cinética vía un procedimiento SCF (*ec. 66*). Estos orbitales son funciones propias del Hamiltoniano KS efectivo de un electrón (*ec. 67*) que incluye, ahora, el término  $v_{eff}(\mathbf{r})$  (*ec. 68*). En este orden de ideas, la ecuación de valores propios emplea su Hamiltoniano KS y sus orbitales  $\psi_i$  (*ec. 69*).

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N |\psi_i(\mathbf{r})|^2 \quad (65)$$

$$T_s[\rho] = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \langle \psi_i | \nabla^2 | \psi_i \rangle \quad (66)$$

$$\hat{H}_{KS} = -\frac{1}{2} \nabla^2 + v_{eff}(\mathbf{r}) \quad (67)$$

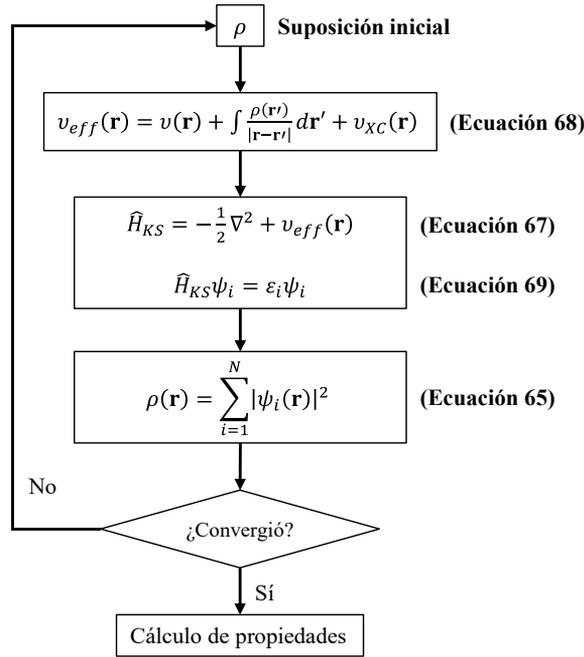
$$\begin{aligned} v_{eff}(\mathbf{r}) &= v(\mathbf{r}) + \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' + v_{XC}(\mathbf{r}) \\ v_{XC}(\mathbf{r}) &= \frac{\delta E_{XC}[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \end{aligned} \quad (68)$$

$$\hat{H}_{KS} \psi_i = \varepsilon_i \psi_i \quad (69)$$

El esquema Kohn-Sham autoconsistente (KS-SCF) involucra las ecuaciones que hemos mencionado en el párrafo anterior. Como el potencial efectivo,  $v_{eff}(\mathbf{r})$ , depende de la densidad electrónica,  $\rho(\mathbf{r})$ , las ecuaciones de Kohn-Sham son resueltas a través de un procedimiento de autoconsistencia (SCF) (*Esquema 2*).<sup>[3]</sup> El esquema KS permite calcular la densidad electrónica del estado fundamental. Todas las otras propiedades del sistema pueden ser

calculadas una vez que los funcionales de la densidad electrónica apropiados son conocidos. La energía del sistema, por ejemplo, se puede calcular utilizando el funcional de energía que incluye la función  $G[\rho]$  (ec. 63) o mediante la sumatoria de las energías de orbitales,  $\varepsilon_i$  (ec. 70), que se obtienen de la ecuación de valores propios KS.

$$E = \sum_{i=1}^N \varepsilon_i - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}' + E_{XC}[\rho] - \int v_{XC}(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (70)$$



Esquema 2. Diagrama de flujo general para cálculos DFT.

Las ecuaciones Kohn-Sham mejoran la aproximación de Hartree-Fock y, además, ofrecen una gran ventaja: el potencial de intercambio-correlación es local. En la práctica esto significa que las integrales de cuatro centros del método Hartree-Fock usadas para calcular el término de intercambio (que es un operador no local) no requieren ser calculadas, reduciéndose de esta forma el costo computacional.

La parte más difícil para resolver las ecuaciones KS es determinar el funcional de intercambio-correlación (XC) debido a que la forma exacta analítica del potencial,  $v_{XC}(\mathbf{r})$ , no es conocida. Muchos trabajos han sido

dedicados al desarrollo y prueba de diferentes aproximaciones a los funcionales de XC.

Ahora bien, lo primero que se hizo para aproximarse al funcional exacto fue pensar en un local: aproximación de la densidad local (LDA, por sus siglas en inglés).<sup>[55]</sup> Esta aproximación utiliza el término  $\varepsilon_{XC}^{LDA}(\rho)$  (ec. 71) que indica la energía de intercambio-correlación por partícula de un gas electrónico uniforme de densidad  $\rho$ . En este punto, se consideró que la energía XC tenía una fracción de intercambio y otra de correlación ( $\varepsilon_{XC}(\rho) = \varepsilon_X(\rho) + \varepsilon_C(\rho)$ ),<sup>[56]</sup> sugiriendo a esta última mucho más pequeña con respecto a la fracción de intercambio, por tanto, era razonable pensar en despreciarla (condición Lieb-Oxford). Así surgió el funcional de intercambio  $X_\alpha$  (ec. 72) que, sin embargo, no fue lo mejor y propició volver a considerar la parte de correlación.<sup>[57, 58]</sup>

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}^{LDA}(\rho) dr \quad (71)$$

$$E_{X_\alpha}^{LDA}[\rho] = -\frac{9}{8} \alpha \left(\frac{3}{\pi}\right)^{\frac{1}{3}} \int \rho^{\frac{4}{3}}(r) dr \quad (72)$$

Los siguientes esfuerzos se desarrollaron bajo la idea de tomar en cuenta las densidades de espín para mejorar el cálculo; hoy se conoce como aproximación de la densidad de espín local (LSDA, por sus siglas en inglés).<sup>[55, 59, 60]</sup> Esta aproximación es un análogo de la LDA, escribe el término  $\varepsilon_{XC}^{LSDA}(\rho)$  (ec. 73) y las densidades  $\alpha$  ( $\rho_\uparrow$ ) y  $\beta$  ( $\rho_\downarrow$ ). La energía XC se intentó separar nuevamente donde, para la fracción de intercambio, se consideró un parámetro de polarización de espín,  $\zeta$  (ec. 74).<sup>[18]</sup> Aunque la LSDA dio muy buenos resultados, no eran lo suficientemente fiables.

$$\begin{aligned} E_{XC}^{LSDA}[\rho_\uparrow, \rho_\downarrow] &= \int \rho(r) \varepsilon_{XC}^{LSDA}(\rho_\uparrow, \rho_\downarrow) dr \\ E_{XC}^{LSDA}[\rho_\uparrow, \rho_\downarrow] &= E_X^{LSDA}[\rho_\uparrow, \rho_\downarrow] + E_C^{LSDA}[\rho_\uparrow, \rho_\downarrow] \end{aligned} \quad (73)$$

$$\begin{aligned} E_X^{LSDA}[\rho_\uparrow, \rho_\downarrow] &= \int \rho(r) \varepsilon_X^{LSDA}(\rho, \zeta) dr \\ \varepsilon_X^{LSDA}(\rho, \zeta) &= -\frac{3}{8} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{\frac{1}{3}} \rho^{\frac{1}{3}} \left[ (1 + \zeta)^{\frac{4}{3}} + (1 - \zeta)^{\frac{4}{3}} \right] \\ \zeta &= \frac{\rho_\uparrow - \rho_\downarrow}{\rho_\uparrow + \rho_\downarrow} \end{aligned} \quad (74)$$

En 1981 y 1983, Langreth y Mehl escribieron un par de trabajos en los que reportaron una fórmula para la energía de XC (ec. 75).<sup>[61, 62]</sup> En esta fórmula, la energía ya no solo dependía de la densidad electrónica sino también de su gradiente ( $\nabla\rho$ ). De este modo, se gestó lo que Perdew llamó *aproximación del gradiente generalizado* (GGA, por sus siglas en inglés).<sup>[63]</sup> En esta aproximación, el término  $\varepsilon_{XC}^{GGA}$  (ec. 76) no tiene una forma definida, dando lugar a diversos trabajos donde se proponen muchas formas.<sup>[64-66]</sup>

$$E_{XC}^{LM}[\rho] = E_{XC}^{LDA} + 2.14 \times 10^{-3} \int \frac{|\nabla\rho|^2}{\rho^3} \left[ 2e^{-0.26\frac{|\nabla\rho|}{\rho^6}} - \frac{7}{9} \right] dr \quad (75)$$

$$E_{XC}^{GGA}[\rho_{\uparrow}, \rho_{\downarrow}] = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}^{GGA}(\rho_{\uparrow}, \rho_{\downarrow}, \nabla\rho_{\uparrow}, \nabla\rho_{\downarrow}) dr \quad (76)$$

Existen otras aproximaciones a la energía de intercambio-correlación, como la llamada meta-GGA (meta- tiene una connotación griega referida a “después de”).<sup>[67-70]</sup> Tal estimación requiere información semi-local adicional como los Laplacianos de las densidades de espín y/o las densidades de energía cinética orbitálicas (ec. 77). Asimismo, existen funcionales híbridos que combinan un funcional GGA con una fracción de energía de intercambio exacta (definida en el método Hartree-Fock) (ec. 78).<sup>[70, 71]</sup>

$$E_{XC}^{\text{meta-GGA}}[\rho_{\uparrow}, \rho_{\downarrow}] = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}^{\text{meta-GGA}}(\rho_{\uparrow}, \rho_{\downarrow}, \nabla\rho_{\uparrow}, \nabla\rho_{\downarrow}, \nabla^2\rho_{\uparrow}, \nabla^2\rho_{\downarrow}, \tau_{\uparrow}, \tau_{\downarrow}) dr \quad (77)$$

$$\tau_{\sigma}(r) = \frac{1}{2} \sum_i^{\text{ocupados}} |\nabla\varphi_{i\sigma}(r)|^2$$

$$E_{XC}^{\text{híbrido}}[\rho_{\uparrow}, \rho_{\downarrow}] = a(E_X^{\text{HF}} - E_X^{\text{GGA}}) + E_{XC}^{\text{GGA}} \quad (78)$$

Recientemente se habla de funcionales con una construcción distinta que le confiere niveles de precisión más altos, según la analogía de la escalera de Jacob señalada por Perdew.<sup>[72]</sup> Estos funcionales son los *hyper-GGA*, que mezclan la energía de intercambio exacta Hartree-Fock con funcionales meta-GGA;<sup>[73]</sup> y meta-GGA doblemente híbrido, incluyendo de nuevo la energía de intercambio Hartree-Fock, pero adiciona la energía XC según la teoría *ab initio*: *Scaling All Correlation* (SAC).<sup>[74]</sup>

Los funcionales desarrollados dentro de la DFT guardan cierta especificidad. El uso de aprendizaje automático (ML, por sus siglas en inglés) ha sido implementado a cálculos computacionales DFT, creando un

funcional prueba que, a partir de pequeños conjuntos de moléculas, es aplicable a sistemas de primera y segunda fila de la tabla periódica.<sup>[75]</sup> Esto representa un esfuerzo hacia el desarrollo de un funcional universal para el cálculo de diversas propiedades de los sistemas químicos posibles.

## 1.5 Tipos y nomenclatura de conjuntos base

Un conjunto base es un grupo de funciones usadas para representar los orbitales de un átomo. Hay dos tipos de funciones base comúnmente usadas en cálculos de estructura electrónica: Orbitales Tipo Slater (STO, por sus siglas en inglés) (*ec. 79*)<sup>[76]</sup> y Orbitales Tipo Gaussianas (GTO, por sus siglas en inglés) (*ec. 80*), estas últimas poseen también una forma escrita en coordenadas cartesianas (*ec. 81*).<sup>[77]</sup>

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \varphi) = NY_{l,m}(\theta, \varphi)r^{n-1}e^{-\zeta r} \quad (79)$$

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \varphi) = NY_{l,m}(\theta, \varphi)r^{(2n-2-l)}e^{-\zeta r} \quad (80)$$

$$\chi_{\zeta,l_x,l_y,l_z}(x, y, z) = Nx^{l_x}y^{l_y}z^{l_z}e^{-\zeta r^2} \quad (81)$$

Las funciones base STO y GTO incluyen la función de esféricos armónicos ( $Y_{l,m}$ ) que brinda al orbital la simetría correcta (*s*, *p*, *d* y *f*); y el exponente  $\zeta$ , que se conoce como exponente del orbital Slater o Gaussiano, según sea el caso. Nótese que la expresión para GTO en coordenadas cartesianas no incluye la función de esférico armónico, por lo que el tipo de orbital se indica mediante los exponentes  $l_x$ ,  $l_y$ ,  $l_z$ .

Una diferencia entre los STO y GTO es su comportamiento cerca del núcleo, mientras los GTO tienen pendiente cero cerca de esta región, los STO presentan una “cúspide” que deriva en una mejor representación del orbital molecular en esa zona. Aún más, los GTO se desvanecen más rápido al alejarse del núcleo que los STO, en consecuencia, estas últimas reproducen mejor la “cola” de la función de onda.<sup>[3]</sup>

En términos de costos computacionales es preferible utilizar GTO con respecto a STO.<sup>[18]</sup> Esto se debe a que los STO tienen un alto costo computacional para la evaluación de integrales de tres y cuatro centros en

comparación a los GTO. Además, cada orbital Slater se puede simular muy bien usando al menos tres de tipo Gaussiano. Estas ideas conducen a que las funciones gaussianas sean más populares para los cálculos mecanocuánticos.

Combinar funciones gaussianas para lograr la precisión de los STO se conoce como contracción.<sup>[18]</sup> Esto es, si combinamos un conjunto completo de funciones base ( $\phi_i^{GF}$ ) a través de una combinación lineal, se obtendrá un conjunto más pequeño de funciones gaussianas contraídas (CGF, por sus siglas en inglés) (*ec.* 82). La contracción es útil, especialmente para los orbitales que describen a los electrones internos, y reducir el número de funciones para esta región (sin perder exactitud) es clave en el tiempo de cálculo.

$$\phi_{\mu}^{CGF} = \sum_i^k a_{i\mu} \phi_i^{GF} \quad (82)$$

Existen dos formas diferentes de contraer un conjunto de GTO primitivos: contracción general y segmentada (*Figura 2*).<sup>[78]</sup> La contracción general se realiza contrayendo el conjunto completo de funciones en un número reducido del mismo. Por su lado, la contracción segmentada se realiza por partes, al tomar varias funciones base del conjunto, de modo que se resume el número de ellas.

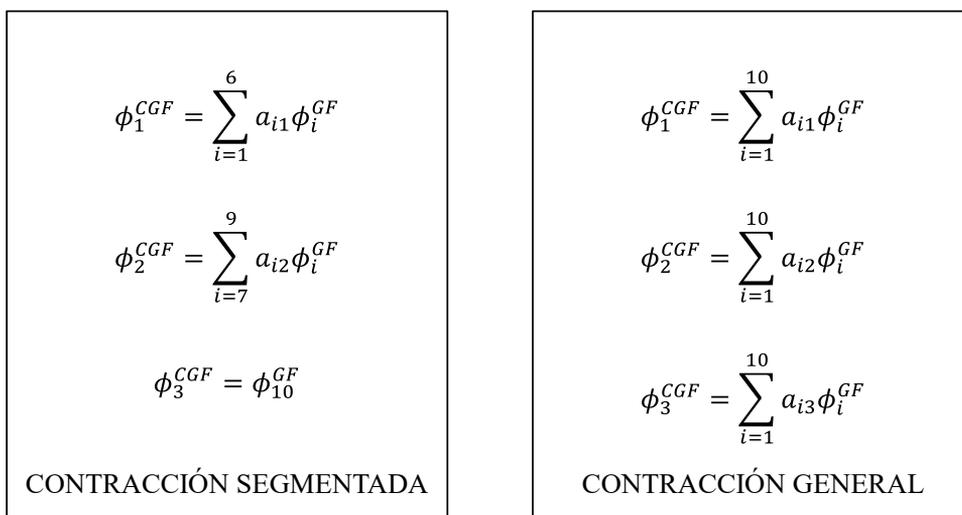


Figura 2. Diferencias entre formas de contracción de 10 GTO a 3 CGF.

### 1.5.1 Conjuntos base estilo Pople

El conjunto base mínimo más popular de este estilo es el conjunto STO-3G, o sea, cada orbital atómico ocupado se aproxima a la forma de un STO usando una contracción particular de tres GTO (una contracción para cada orbital). La nomenclatura de esta base es STO- $n$ G, donde  $n$  es el número de GTO usadas en cada contracción, desde 2-6.<sup>[79]</sup> Usar más de tres gaussianas primitivas no mejora el cálculo, por lo que STO-3G es el más utilizado.<sup>[18]</sup>

Existen los conjuntos base tipo  $k$ - $nlm$ G, en donde  $k$  señala los GTO primitivos que se usarán para representar los orbitales de electrones internos, y  $nlm$  indica cómo serán divididas las funciones de los orbitales de valencia ( $nl$  para valencia dividida y  $nlm$  para valencia dividida triple). Usando la base 6-31G cada orbital de los electrones internos se describe por una contracción particular de seis GTO primitivos, la parte interna de los orbitales de valencia es una contracción de tres GTO y la parte externa se representa mediante un GTO.<sup>[80]</sup> Otros ejemplos son 3-21G, 4-22G, 6-311G.

Los conjuntos base de Pople admiten funciones de polarización al agregar hasta dos asteriscos después de la G.<sup>[81]</sup> El primer asterisco significa que un conjunto de funciones  $d$  primitivas se adicionaron para los átomos diferentes al hidrógeno; un segundo asterisco implica que se añadieron funciones  $p$  primitivas para el hidrógeno. Naturalmente, este tipo de funciones permiten representar los enlaces en más direcciones en el espacio y deben considerarse cuando se utiliza un método mecanocuántico con correlación electrónica.<sup>[82, 83]</sup>

Dentro de los conjuntos base con polarización existe una excepción: la base 3-21G\*. En este caso particular, las funciones  $d$  se agregan solo a los átomos del segundo periodo en el bloque  $p$ , o sea, del aluminio al argón. A veces para indicar esta diferencia con mayor claridad se escribe el conjunto base como 3-21G(\*).

Además de las funciones de polarización, los conjuntos base de Pople admiten funciones difusas.<sup>[81]</sup> Este tipo de funciones se indican con hasta dos signos + antes de la G, un primer signo indica que se agregaron funciones a los átomos diferentes del hidrógeno; un segundo signo + precisa funciones difusas para el hidrógeno. En general, las funciones difusas introducen la

forma de la función de onda lejos del núcleo, que son relevantes para descripción de aniones e interacciones de Van der Waals.

### 1.5.2 Conjuntos base estilo Dunning-Huzinaga (DH)

En su artículo de 1965, Huzinaga determinó conjuntos base no contraídos hasta (10s,6p) para los elementos del primer periodo,<sup>[84]</sup> mismo que después fueron extendidos hasta (18s,13p) por Partridge.<sup>[85]</sup> En 1971, Dunning usó los GTO primitivos de Huzinaga para derivar varios esquemas de contracción: conjuntos base Dunning-Huzinaga (DH).<sup>[86]</sup> McLean y Chandler desarrollaron un conjunto de funciones base contraídas, a partir del conjunto optimizado de primitivas de Huzinaga, para los elementos del segundo período.<sup>[87]</sup>

Los conjuntos base DH tienen una nomenclatura muy flexible: D95, conjunto base creado por Dunning con nueve y cinco primitivas  $s$  y  $p$ , respectivamente; D95V, igual que el D95, donde la V indica un esquema de contracción particular para los orbitales de valencia; (6s,5p)/(1s,3p) es una notación poco precisa, refiere contracción e indica que seis y cinco primitivas  $s$  y  $p$ , respectivamente, se contraen en una  $s$  y tres  $p$ . También se pueden encontrar acrónimos del tipo TZV (valencia triple zeta, por sus siglas en inglés), que indican tres contracciones de valencia; o SZ y DZ para “una zeta” y “doble zeta”, respectivamente; una P en la notación indica el uso de funciones de polarización.

En 1980, Tatewaki y Huzinaga optimizaron conjuntos base mínimos para elementos del segundo periodo de la tabla periódica, con la forma MINI- $i$  ( $i = 1 - 4$ ) en la que todos utilizan tres GTO primitivos para el orbital  $2s$  y entre tres a cuatro GTO primitivos para el  $1s$  o  $2p$ .<sup>[88]</sup> Luego, se diseñaron otros conjuntos base: MIDI- $i$ , que es igual al MINI- $i$  sin contraer la función de valencia externa; y MAXI- $i$ , que no es mínimo, emplea cuatro primitivos para el GTO  $2s$  contraído y entre cinco a siete primitivos para los  $1s$  o  $2p$ .

Existen otros conjuntos base de orbitales naturales atómicos (ANO, por sus siglas en inglés) que contraen un conjunto grande de GTO primitivos en un número bastante pequeño de GTO contraídas. El esquema de contracción para los ANO utiliza los orbitales naturales de un cálculo correlacionado para cada átomo, típicamente a nivel CISD.<sup>[89, 90]</sup>

Los conjuntos base consistentes en correlación (cc, por sus siglas en inglés y minúsculas) son muy utilizados e indican que las funciones utilizadas fueron optimizadas para una mejor realización con cálculos correlacionados.<sup>[91-93]</sup> Un ejemplo de este tipo es el aug-cc-pVDZ: aug indica que se incluyen funciones difusas; cc que es una base “consistente en correlación”; p hace referencia a las funciones de polarización para todos los átomos; y VDZ para “valencia doble zeta”, cuyo acrónimo señala que los orbitales de valencia se describen por dos contracciones. Este tipo de nomenclatura fue introducida también por DH.

## 1.6 Inclusión de los electrones internos: Potenciales Efectivos Nucleares (ECP)

En el proceso de formación de una molécula son primordialmente importantes los electrones de valencia. Este hecho ha sido la base del desarrollo de métodos mecanocuánticos aproximados *ab initio* para moléculas y sólidos, pues tan solo calculan explícitamente las funciones de onda y energías de los electrones de valencia, los cuales tienen influencia del núcleo, electrones internos y otros campos externos. El efecto de los electrones internos se puede simular mediante los potenciales efectivos nucleares (ECP, por sus siglas en inglés), es decir, con métodos ECP.<sup>[18]</sup>

Los métodos ECP se basan en la Aproximación del Núcleo Congelado y se dividen en dos familias: (1) Pseudopotenciales (PP), los cuales utilizan una transformación en los orbitales llamada transformación del pseudoorbital y están relacionados con la ecuación de Phillips-Kleinman,<sup>[94]</sup> y (2) Potencial Modelo (PM), este tratamiento no utiliza la transformación de los PP y se relaciona con la ecuación Huzinaga-Cantu.<sup>[95, 96]</sup>

Explicar la base de los métodos ECP demanda considerar un Hamiltoniano no relativista multielectrónico de una molécula dada con  $N_c + N_v$  electrones (*ec. 83*),  $N_c$  indica los electrones internos y  $N_v$  los electrones de valencia. El caso más sencillo en el cual se utiliza el operador Hamiltoniano referido es en un cálculo HF de capa cerrada, donde se establece la ecuación de valores propios (*ec. 84*) mediante el operador de Fock (análogo al Hamiltoniano), orbitales y energías como eigenvalores (sección 1.2).

$$\hat{H}(1, \dots, N_c, \dots, N_v) \equiv \sum_{i=1}^{N_c+N_v} \left\{ -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{\mu} \frac{Z_{\mu}}{r_{i\mu}} \right\} + \sum_{j>i=1}^{N_c+N_v} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{\mu>v} \frac{Z_{\mu}Z_v}{|R_{\mu}-R_v|} \quad (83)$$

$$\left\{ -\frac{1}{2} \nabla^2 - \sum_{\mu} \frac{Z_{\mu}}{|r-R_{\mu}|} + \sum_c (2\hat{J}_c - \hat{K}_c) + \sum_v (2\hat{J}_v - \hat{K}_v) \right\} |x_a\rangle = \varepsilon_a |x_a\rangle \quad (84)$$

Los orbitales moleculares que se eligen para el cálculo HF son, desde luego, arbitrarios, en los métodos ECP se considera oportunamente a estos como orbitales internos. En este punto se aproxima a cero traslape la superposición de orbitales internos atómicos, resultando en que los operadores de intercambio y coulombico internos moleculares se pueden expresar como una suma de operadores internos atómicos (*ec. 85*). En este orden de ideas, se puede reescribir la ecuación de valores propios HF en la ecuación Hartree-Fock ECP molecular (*ec. 86*), al considerar a la suma de los operadores de intercambio y coulombico como un potencial del *core* efectivo del átomo  $\mu$  ( $V_{\mu}^{ECP}$ ) y un número atómico ( $Z_{\mu}^{eff}$ ) que resulta de sustraer los electrones internos ( $Z_{\mu}^{eff} = Z_{\mu} - N_{\mu}^{eff}$ ).

$$\sum_c (2\hat{J}_c - \hat{K}_c) \cong \sum_{\mu} \sum_{c_{\mu} \in \mu} (2\hat{J}_{c\mu} - \hat{K}_{c\mu}) \quad (85)$$

$$\left\{ -\frac{1}{2} \nabla^2 - \sum_{\mu} \frac{Z_{\mu}^{eff}}{|r-R_{\mu}|} + \sum_{\mu} V_{\mu}^{ECP} + \sum_v (2\hat{J}'_v - \hat{K}'_v) \right\} |x'_v\rangle = \varepsilon'_v |x'_v\rangle \quad (86)$$

$$-\frac{Z_{\mu}}{|r-R_{\mu}|} + \sum_{c_{\mu} \in \mu} (2\hat{J}_{c\mu} - \hat{K}_{c\mu}) = -\frac{Z_{\mu}^{eff}}{|r-R_{\mu}|} + V_{\mu}^{ECP}$$

Incorporar la correlación electrónica para los ECP, usando otros métodos de cálculo (como Teoría de los Funcionales de la Densidad) basados en los orbitales de valencia ocupados y orbitales virtuales resultantes de los cálculos *ab initio*, se logra al modificar la ecuación Hartree-Fock ECP molecular mediante el uso del Hamiltoniano multielectrónico de valencia efectivo (*ec. 87*).

$$\hat{H}^{ECP}(1, \dots, N_v) \equiv \sum_{i=1}^{N_v} \left\{ -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + \sum_{\mu} \left[ -\frac{Z_{\mu}^{eff}}{|r-R_{\mu}|} + V_{\mu}^{ECP} \right] \right\} + \sum_{j>i=1}^{N_v} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{\mu>v} \frac{Z_{\mu}^{eff} Z_v^{eff}}{|R_{\mu}-R_v|} \quad (87)$$

### 1.6.1 Ecuación de Phillips-Kleinman y los métodos de pseudopotenciales

Todos los métodos de pseudopotenciales (PP) se derivan de la ecuación de Phillips-Kleinman mediante una inversión de la ecuación.<sup>[97-99]</sup> Explicar este proceso requiere plantear una ecuación de valores propios con un operador hermitiano,  $\hat{O}$  (ec. 88), y funciones propias: de valencia ( $|x_v\rangle$ ) e internas ( $|x_c\rangle$ ), todas ortonormales.

$$\begin{aligned}\hat{O}|x_v\rangle &= \varepsilon_v|x_v\rangle \\ \hat{O}|x_c\rangle &= \varepsilon_c|x_c\rangle\end{aligned}\quad (88)$$

A partir de las funciones propias de valencia e internas se puede construir una función arbitraria como una combinación lineal de ambas (ec. 89). Esta nueva función se llama pseudoorbital de Phillips-Kleinman (PK) en el caso de operadores monoeléctricos ( $\tilde{x}_v$ ). Esta función  $\tilde{x}_v$  se multiplica a la izquierda por  $\langle x_c|$ , y mediante las condiciones de ortonormalidad, se reescribe la función PK según  $a_c = \langle x_c|\tilde{x}_v\rangle$  (ec. 90).

$$|\tilde{x}_v\rangle = a_v|x_v\rangle + \sum_c a_c|x_c\rangle \quad (89)$$

$$\langle x_c|\tilde{x}_v\rangle = a_v\langle x_c|x_v\rangle + \sum_c |x_c\rangle\langle x_c|\tilde{x}_v\rangle \quad (90)$$

La ecuación de valores propios PK (ec. 91) se conoce como ecuación de Phillips-Kleinman, la cual se construye al reescribir y combinar las ecuaciones de valencia e internas en términos de  $\tilde{x}_v$ . Esta es la consecuencia de que las funciones propias de  $\hat{O}$  sean también funciones propias del operador  $\hat{F}^{PK}$ , en donde las soluciones  $|x_v\rangle$  y  $|x_c\rangle$  son degeneradas con valor propio  $\varepsilon_v$ . El término adicional a  $\hat{O}$  es el pseudopotencial de PK.

$$\hat{F}^{PK}|\tilde{x}_v\rangle \equiv \{\hat{O} + \sum_c(\varepsilon_v - \varepsilon_c)|x_c\rangle\langle x_c|\}|\tilde{x}_v\rangle = \varepsilon_v|\tilde{x}_v\rangle \quad (91)$$

El pseudopotencial de Phillips-Kleinman, junto a los potenciales de Coulomb y de intercambio de los electrones internos, se sustituyen por un solo operador llamado "el pseudopotencial",  $\hat{V}_\mu^{PP}$  (ec. 92). Los pseudoorbitales usados en la obtención de pseudopotenciales no son explícitamente combinaciones lineales sino arbitrarios.

$$\left\{ -\frac{1}{2}\nabla^2 - \frac{z_{\mu}^{eff}}{r} + \hat{V}_{\mu}^{PP} + \sum_v (2\hat{f}'_v - \hat{K}'_v) \right\} |\tilde{x}'_v\rangle = \varepsilon'_v |\tilde{x}'_v\rangle \quad (92)$$

Una aproximación adicional es que los códigos computacionales de aplicación de pseudopotenciales requieren desarrollos analíticos truncados de  $\hat{V}_{\mu}^{PP}$  y  $|\tilde{x}_v\rangle$ . Conviene especificar que en las ecuaciones finales de pseudopotenciales se utiliza la nomenclatura de tildes ( $\tilde{\phantom{x}}$ ), la cual en operadores bielectrónicos indica que se construyeron con pseudoorbitales de valencia y en  $|\tilde{x}_v\rangle$  refiere que son funciones truncadas.

Para utilizar pseudopotenciales en sistemas moleculares es necesario tener en cuenta la simetría esférica de los átomos, de forma que realizar una integración angular sea viable y que los pseudoorbitales de valencia arbitrarios incluyan una función radial (*ec. 93*), donde  $|l, m_l\rangle$  son los armónicos esféricos, y  $\tilde{P}_{nl}(r)$  una función con  $\varepsilon_{nl}$  como valores propios (*ec. 94*). Esta ecuación contiene al operador  $\tilde{V}_{val}$ , que es la integración angular de los operadores bielectrónicos construidos con pseudoorbitales.

$$\begin{aligned} |\tilde{x}_v\rangle &= \tilde{R}_{nl}(r)|l, m_l\rangle \\ \tilde{P}_{nl}(r) &= r\tilde{R}_{nl}(r) \end{aligned} \quad (93)$$

$$\left\{ -\frac{1}{2}\frac{d^2}{dr^2} + \frac{l(l+1)}{2r^2} - \frac{z^{eff}}{r} + V_{nl}^{PP}(r) + \tilde{V}_{val} \right\} \tilde{P}_{nl}(r) = \varepsilon_{nl}\tilde{P}_{nl}(r) \quad (94)$$

Existen diversas formas de calcular  $V_{nl}^{PP}(r)$  y  $\tilde{R}_{nl}(r)$  (apéndice),<sup>[100-103]</sup> pero en general los pseudopotenciales numéricos se ajustan a conjuntos base (*ec. 95*), obteniendo los coeficientes por mínimos cuadrados.<sup>[104]</sup> El resto de los términos que se incluyen en las ecuaciones (potencias y número de términos para las expansiones de pseudoorbitales y pseudopotenciales radiales) se acoplan previo al proceso de coeficientes.

$$\begin{aligned} V_{nl}^{PP}(r) &= \sum_{k=1}^{K_V} A_k^{(l)} r^{n_k} e\left(-\alpha_k^{(l)} r^2\right) \\ \tilde{R}_{nl}(r) &= \sum_{k=1}^{K_R} C_k^{(l)} r^{l_k} e\left(-\zeta_k^{(l)} r^2\right) \end{aligned} \quad (95)$$

## 1.7 Algoritmos usados en la optimización de geometrías

La optimización es un término general para indicar la búsqueda de puntos estacionarios de una función, o sea, puntos donde la primera derivada es cero. Un punto estacionario se puede caracterizar como un mínimo o un máximo según el signo de su segunda derivada. En la mayoría de los casos el punto estacionario deseado es un mínimo, es decir, en el que todas las segundas derivadas sean positivas.

En esencia, todos los métodos de optimización usados en la Química Computacional suponen que, al menos, la primera derivada (gradiente  $g$ ) de la función (energía total) con respecto a todas las variables (coordenadas de los núcleos) puede ser calculada analíticamente, esto es, directamente y no por diferenciación numérica sobre cada variable.<sup>[105-109]</sup> Algunos métodos también requieren calcular la matriz Hessiano ( $H$ ).

La función por optimizar y su(s) derivada(s), se calculan con una precisión finita que depende de la implementación computacional. Un punto estacionario no puede ser localizado exactamente, su gradiente solo puede ser reducido hasta cierto valor cercano a cero. En la práctica, la optimización se considera convergida si el gradiente se reduce a un número debajo de un valor límite aceptado. A este límite se le conoce como criterio de convergencia.

Hay cuatro clases de métodos de optimización comúnmente utilizados para encontrar mínimos: (1) descenso pronunciado (*Steepest Descent*);<sup>[110]</sup> (2) método del gradiente conjugado (*Conjugate Gradient*);<sup>[111]</sup> (3) método Newton-Raphson;<sup>[112]</sup> y (4) DIIS (*Direct Inversion in the Iterative Subspace*).<sup>[113]</sup> Cada tratamiento presenta ventajas y desventajas en función de, por ejemplo, la cercanía al punto de solución, costo computacional, etc.

El algoritmo del descenso pronunciado (*Figura 3*) fue diseñado para realizar evaluaciones a la función a minimizar, calculando su vector gradiente y siguiendo la dirección opuesta. El negativo del gradiente nos asegura llegar a un mínimo ( $d = -g$ ), toda vez que la función comienza a incrementarse se puede determinar un mínimo, por ejemplo, interpolando entre los últimos tres puntos. En este punto interpolado se calcula un nuevo gradiente y se usa para la dirección de búsqueda. Un inconveniente de este procedimiento es que, al acercarse a un mínimo, el radio de convergencia tiende a ralentizarse.

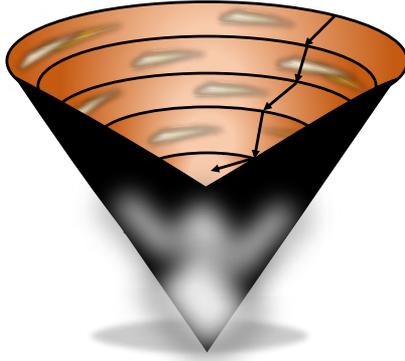


Figura 3. Minimización por descenso pronunciado.

El *Steepest Descent* oscila demasiado debido a que solo guarda información del paso inmediato anterior y no considera el historial de los pasos “más antiguos”. El procedimiento del gradiente conjugado soluciona este aspecto a través de “conjugar” el gradiente de cada paso con la dirección de búsqueda anterior (ec. 96). La dirección anterior se acompaña de  $\beta$ , para la cual existen diferentes formas de cálculo: Fletcher-Reeves (ec. 97),<sup>[114]</sup> Polyak-Polak-Ribière (ec. 98)<sup>[115, 116]</sup> y Hestenes-Stiefel (ec. 99).<sup>[117]</sup>

$$d_i = -g_i + \beta_i d_{i-1} \quad (96)$$

$$\beta_i^{FR} = \frac{\vec{g}_i^t \vec{g}_i}{\vec{g}_{i-1}^t \vec{g}_{i-1}} \quad (97)$$

$$\beta_i^{PR} = \frac{\vec{g}_i^t (\vec{g}_i - \vec{g}_{i-1})}{\vec{g}_{i-1}^t \vec{g}_{i-1}} \quad (98)$$

$$\beta_i^{HS} = \frac{\vec{g}_i^t (\vec{g}_i - \vec{g}_{i-1})}{d_i^t (\vec{g}_i - \vec{g}_{i-1})} \quad (99)$$

Newton-Raphson (NR) es un algoritmo basado en segundas derivadas. Este tratamiento desarrolla la función objetivo mediante series de Taylor hasta lograr una función de segundo orden alrededor de un punto  $x_0$  (ec. 100). Cada paso de iteración (ec. 101) surge del requerimiento de que el gradiente sea igual a cero.

$$f(x_0 + \Delta x) \approx f(x_0) + g^t \Delta x + \frac{1}{2} \Delta x^t H \Delta x \quad (100)$$

$$\Delta x = (x - x_0) = -\frac{g}{H} = -H^{-1}g \quad (101)$$

El método NR converge más rápido en puntos cercanos a la solución, contrario a lo que sucede en los tratamientos descenso pronunciado o gradiente conjugado. Existen algoritmos que combinan más de un método de optimización, inicialmente se desempeñan bajo el esquema de descenso pronunciado o gradiente conjugado para continuar la solución a través del esquema NR. Estas combinaciones se conocen como cuasinewton, siendo el algoritmo de Berny uno de los más usados.<sup>[118]</sup>

Dentro de los Newton-Raphson existen tratamientos que involucran un parámetro de control para la longitud total y dirección de cada iteración.<sup>[119]</sup> Tal parámetro de control es  $\lambda$  y conduce al método de seguimiento del eigenvector (*Eigenvector Following*) y de aproximación cuadrática (*Quadratic Approximation*).<sup>[120]</sup> Estos sistemas también utilizan un término R para referirse al radio de convergencia de la hiperesfera asociada a los alrededores de un punto en la superficie de energía potencial (PES, por sus siglas en inglés).

Una desventaja relevante de los algoritmos Newton-Raphson es su costo computacional para el cálculo del Hessiano (H). Por tanto, los métodos que emplean el Hessiano toman como valor inicial una matriz unitaria, y conforme el cálculo avanza se utilizan los gradientes calculados para aproximar más la matriz al valor verdadero de H. Algunos esquemas para aproximar el Hessiano son Davidon-Fletcher-Powell (DFP), Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (BFGS), Powell, etc.<sup>[108]</sup> Otros esquemas toman un Hessiano calculado a un nivel de teoría bajo para explorar la PES hacia puntos estacionarios, las constantes de fuerza resultantes se usan para comenzar la optimización a un nivel de teoría más alto.<sup>[107,121]</sup> Estos últimos tratamientos se conocen como pseudonewton.

Algunos sistemas presentan dificultades para lograr la optimización geométrica y el uso de los métodos descritos hasta ahora podría resultar ineficiente. De ser así, es aconsejable emplear la Inversión Directa en el Subespacio Iterativo (DIIS, por sus siglas en inglés), donde cada parámetro geométrico se expresa respecto a un valor inicial (*ec. 102*). En estas expresiones

se encuentra el vector de error ( $E_i$ ) que debe ser encontrado, el cual puede escribirse como combinación lineal (ec. 103) de los vectores error encontrados en primeras iteraciones convencionales ( $e_{ij}$ ) acompañados de sus coeficientes ( $c_j$ ). Los coeficientes mencionados deben minimizar la expresión de los vectores  $g_k$  (ec. 104). Los vectores de coordenadas y gradiente que se obtienen mediante la DIIS se utilizan en una iteración *Steepest Descent*, o bien, se utiliza un Hessiano aproximado.

$$X_i = X_{ref} + E_i \quad (102)$$

$$E_i = \sum_j^N c_j e_{ij} \quad (103)$$

$$\langle g_k | g_k \rangle = \sum_{ij}^N c_i c_j \langle e_{ik} | e_{jk} \rangle \quad (104)$$

En todos los métodos descritos de optimización de geometría es imprescindible contar con geometrías iniciales cercanas a la realidad. Estas geometrías iniciales suelen calcularse a niveles de teoría menores como semiempíricos (sección 1.3), mediante tratamientos no cuánticos como la mecánica molecular (apéndice), a través de datos experimentales o con ayuda de la intuición química propiciada por conocimientos previos.

## 1.8 El método del tránsito síncrono para localizar estructuras de estados de transición

Mapear un mecanismo de reacción contempla optimizar los reactivos y productos, encontrar el estado de transición (ET) y seguir la ruta de la reacción que conecta a todos ellos. Un ET, o punto silla de primer orden, es un punto en la PES que debe cumplir con cuatro condiciones: (1) debe ser de gradiente cero, es decir, un punto estacionario; (2) la matriz de constantes de fuerza solamente debe presentar un eigenvalor negativo; (3) conectando reactivos y productos debe ser el punto de más alta energía; y (4) debe cumplir con las tres condiciones anteriores siendo el punto de menor energía, es decir, un máximo de energía en una dirección y un mínimo en todas las otras.<sup>[122]</sup> En la práctica, los estados de transición pueden ser difíciles de ubicar, por ello se han desarrollado estrategias específicas.

Existen varios tratamientos para la búsqueda de estados de transición, su optimización en todos los casos está basada en interpolaciones entre reactivos y productos. Algunos esquemas para ubicar ETs son: método de la optimización silla (*Saddle*),<sup>[123]</sup> método de la cadena,<sup>[124]</sup> técnica de la optimización de la esfera,<sup>[125]</sup> camino autopenalizado,<sup>[126]</sup> etc.

Así, el método del tránsito síncrono lineal (LST, por sus siglas en inglés) forma el vector interpolado de las geometrías del reactivo y producto, y localiza la estructura de más alta energía a lo largo de esta línea recta que, sin embargo, es un mínimo.<sup>[127]</sup> Este procedimiento supone que todas las variables cambian en la misma medida sobre la ruta de reacción, tal aproximación y el método LST tienen buenos resultados para sistemas simples.

Una alternativa al LST es el método del tránsito síncrono cuadrático (QST, por sus siglas en inglés), donde se aproxima la ruta de reacción por una parábola (*Figura 4*). Después de encontrar la estructura de máxima energía sobre la trayectoria LST, el QST se genera al minimizar la energía en las direcciones perpendiculares a la ruta LST. El máximo, a partir del trazo QST, es relativamente fácil de hallar.

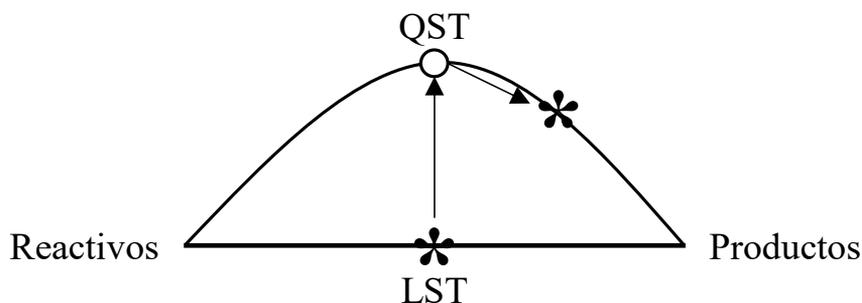


Figura 4. Trayectorias para los métodos LST y QST. Mínimos y máximos energéticos denotados con \* y o, respectivamente.

En 1993 surgió una variación del QST llamado cuasinewton guiado por tránsito síncrono (STQN, por sus siglas en inglés).<sup>[128]</sup> El método STQN usa un arco círculo para la interpolación y, además, la tangente al círculo para guiar la búsqueda hacia la región del ET. Cuando la suposición del estado de transición está “suficientemente cerca” del verdadero ET, la optimización cambia a un método cuasinewton que tiene una convergencia más rápida y exacta (sección 1.7). La expresión “suficientemente cerca” implica que el Hessiano deberá tener

exactamente un solo eigenvalor negativo y el eigenvector necesitará estar en la dirección correcta, esto es, sobre la coordenada de reacción.

En general, para los métodos LST o QST es importante escoger coordenadas internas por encima de coordenadas cartesianas, pues a veces el uso de estas últimas hace diferir el cálculo y, además, la coordenada de reacción se puede seguir más fácil. Por ejemplo, un sistema de rearrreglo HNC a HCN (*Figura 5*) en coordenadas cartesianas buscará mantener la linealidad, mientras que en coordenadas internas el H se “mueve por fuera” del fragmento N-C, lo cual tiene mucho más sentido químico.

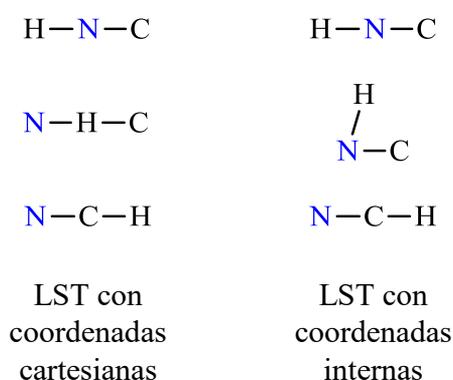


Figura 5. Trayectoria LST para el sistema de rearrreglo HNC a HCN en diferentes coordenadas.

## 1.9 Coordenada intrínseca de reacción: ¿cómo seguir el camino hacia los puntos críticos mínimos?

Toda vez que un estado de transición se ha localizado, deberá verificarse que en efecto conecte a los mínimos de interés químico (reactivo y producto). En un ET, la coordenada normal de vibración asociada a la frecuencia imaginaria es lo que conocemos como coordenada de reacción; verificar los movimientos atómicos puede sugerir, en gran medida, que se ha ubicado el ET correcto.

Para tener una evidencia contundente de que se ha ubicado un verdadero estado de transición debe localizarse la ruta de energía mínima (MEP, por sus siglas en inglés), la cual conecta al ET con sus correspondientes mínimos. Determinar la MEP utilizando coordenadas de masa ponderada (*mass-weighted*)

permite establecer la ruta de la coordenada de reacción intrínseca (IRC, por sus siglas en inglés), que puede definirse como una ecuación diferencial de las coordenadas con respecto a la longitud del “camino” (ec. 105).<sup>[129]</sup>

$$\frac{dx}{ds} = -\frac{g}{|g|} = v \quad (105)$$

Establecer la ruta de IRC requiere resolver su ecuación diferencial, comenzando con una geometría ligeramente desplazada con respecto al estado de transición, según la coordenada normal de la frecuencia imaginaria. El tratamiento Euler es el más sencillo para integrar la diferencial de la IRC (ec. 106).<sup>[130]</sup> En este método se toman una serie de pasos fijos ( $\Delta s$ ) en la dirección opuesta al gradiente normalizado, similar al esquema *Steepest Descent* (sección 1.7). Es necesario un  $\Delta s$  pequeño para seguir la IRC con escrúpulo.

$$x_{n+1} = x_n + \Delta s v(x_n) \quad (106)$$

Un tratamiento más avanzado para trazar la IRC es el método Runge-Kutta (RK), este se basa en generar pasos intermedios para mejorar la estimación de geometría siguiente.<sup>[131]</sup> Existen dos variantes relevantes del método RK: segundo orden (RK2) y cuarto orden (RK4) (Figura 6), ambos combinan gradientes calculados a partir del punto medio del paso anterior. El RK2 mezcla dos gradientes, mientras que el RK4 trabaja con cuatro gradientes.

$$\begin{aligned} \mathbf{k}_1 &= \Delta s \mathbf{v}(x_n) \\ \mathbf{k}_2 &= \Delta s \mathbf{v}\left(x_n + \frac{1}{2}\mathbf{k}_1\right) \\ \mathbf{x}_{n+1} &= \mathbf{x}_n + \mathbf{k}_2 \\ \text{RK2} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \mathbf{k}_1 &= \Delta s \mathbf{v}(x_n) \\ \mathbf{k}_2 &= \Delta s \mathbf{v}\left(x_n + \frac{1}{2}\mathbf{k}_1\right) \\ \mathbf{k}_3 &= \Delta s \mathbf{v}\left(x_n + \frac{1}{2}\mathbf{k}_2\right) \\ \mathbf{k}_4 &= \Delta s \mathbf{v}\left(x_n + \frac{1}{2}\mathbf{k}_3\right) \\ \mathbf{x}_{n+1} &= \mathbf{x}_n + \frac{1}{6}(\mathbf{k}_1 + \mathbf{k}_4) + \frac{1}{3}(\mathbf{k}_2 + \mathbf{k}_3) \\ \text{RK4} \end{aligned}$$

Figura 6. Ecuaciones para los métodos RK de segundo y cuarto orden.

En 1991, González y Schlegel desarrollaron un sistema para seguir la IRC prescindiendo de la integración.<sup>[132]</sup> Este tratamiento genera puntos sobre la IRC a través de varias optimizaciones restringidas (*Figura 7*). Los puntos que constituyen la IRC se generan, primero, al establecer un punto de expansión en la dirección objetivo, con desplazamiento  $\frac{1}{2}\Delta s$ ; después se minimiza la energía en una hiperesfera, con radio  $\frac{1}{2}\Delta s$ , localizada en el punto de expansión. Este método garantiza que la tangente es correcta en cada punto de la IRC.

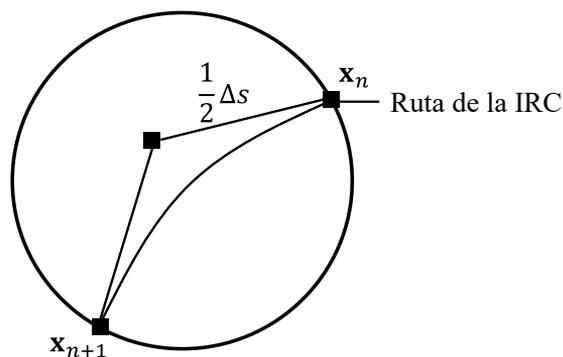


Figura 7. Método de la optimización restringida para seguimiento de IRC, por González-Schlegel.<sup>[131]</sup>

Una comparativa entre los métodos comentados para la IRC debe incluir que, aunque el RK4 es más estable y preciso que el método Euler, este último puede manejar desplazamientos cuatro veces más pequeños por el mismo costo computacional. Del mismo modo, el tratamiento González-Schlegel es el método más empleado en la actualidad para seguir la ruta de reacción; a menudo su uso es combinado con esquemas que ubican ET.<sup>[133, 134]</sup>

## 1.10 Análisis de cargas atómicas

Las cargas atómicas son un parámetro de reactividad muy importante, por ejemplo, puede servirnos como índice de ionicidad de un enlace químico. Sin embargo, el problema en determinar cargas atómicas es que no existe un operador de carga atómico. Afrontar esta dificultad sugiere el uso de dos esquemas basados en: (1) la función de onda molecular mediante la

aproximación de combinación lineal de orbitales atómicos (LCAO, por sus siglas en inglés); y (2) la densidad electrónica como una función espacial.

En 1955, Mulliken publicó diversos trabajos respecto a las cargas atómicas, constituyendo lo que hoy se conoce como análisis poblacional de Mulliken.<sup>[134-138]</sup> Bajo este esquema, el número total de electrones (*ec. 107*) se representa a través de las definiciones de densidad electrónica, al mismo tiempo que puede escribirse en términos de la matriz densidad y la integral de traslape.

$$N_e = \sum_{i=1}^N n_i \int |\phi_i(\mathbf{r})|^2 d\mathbf{r} = \sum_{\alpha} \sum_{\beta} \sum_{i=1}^N n_i c_{\alpha i} c_{\beta i} \int \phi_{\alpha}^*(\mathbf{r}) \phi_{\beta}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = \sum_{\alpha} \sum_{\beta} C_{\alpha\beta} S_{\alpha\beta}$$

(107)

La población de Mulliken se divide en neta y bruta, ambas se generan respecto a las funciones base  $\phi_{\alpha}$  y  $\phi_{\beta}$ . La parte neta de Mulliken se representa mediante los elementos diagonales  $C_{\alpha\beta} S_{\alpha\beta}$ , mientras que la colectividad bruta se obtiene al agregar la mitad de cada población de traslape total a la función base correspondiente (*ec. 108*); la otra mitad se agrega a la función base respectiva del átomo enlazado.

$$Q_{\alpha} = C_{\alpha\alpha} S_{\alpha\alpha} + \sum_{\beta \neq \alpha} \frac{1}{2} (C_{\alpha\beta} S_{\alpha\beta} + C_{\beta\alpha} S_{\beta\alpha}) \quad (108)$$

Siguiendo con el esquema de Mulliken, la carga atómica  $A$  (*ec. 109*) se obtiene al sumar las poblaciones brutas ( $Q_{\alpha}$ ) para todas las funciones base  $\phi_{\alpha}$  centradas en ese átomo ( $\alpha \in A$ ) y restándolas de la correspondiente carga nuclear ( $Z_A$ ).

$$Q_A^{Mulliken} = Z_A - \sum_{\alpha \in A} Q_{\alpha} \quad (109)$$

El análisis poblacional de Mulliken presenta ciertas fragilidades, por lo que diversos autores dedicaron esfuerzos que, desafortunadamente, no consiguieron mejoras importantes.<sup>[139, 140]</sup> En este sentido surgió el análisis poblacional natural (NPA, por sus siglas en inglés), tratamiento desarrollado por Reed et al.<sup>[141-143]</sup>

NPA es un método basado en la función de onda electrónica molecular, que inicia su propuesta con la obtención de preorbitales naturales de alta

ocupación y orbitales de base natural Rydberg; cada grupo es diagonalizado para conseguir los orbitales naturales, a partir de los cuales se puede lograr la población electrónica de un átomo en específico.

En 1977, Hirshfeld publicó su trabajo para el cálculo de cargas atómicas que, en contraparte a Mulliken y Reed et al., no se basa en los orbitales atómicos.<sup>[144]</sup> Por su parte, el esquema de Hirshfeld emplea la densidad electrónica de la molécula y una promolécula ficticia. La promolécula se puntualiza como la sumatoria de todas las densidades atómicas en el estado fundamental (*ec. 110*).

$$\rho_{pro}(r) = \sum_i \rho_i^{at}(r) \quad (110)$$

En el tratamiento de Hirshfeld existe una función de partición (*ec. 111*) definida como el cociente entre la densidad del átomo  $i$  y la densidad total de la promolécula. Naturalmente, la sumatoria de todas las funciones de partición resulta en la unidad. Así, la importancia de la función de partición radica en que permite expresar la densidad del átomo  $i$  enlazado, introduciendo la densidad de la molécula real (*ec. 112*). La carga atómica del átomo (*ec. 113*) se obtiene de su carga nuclear menos la integral de  $\rho_i^{b.a.}(r)$ .

$$w_i(r) = \frac{\rho_i^{at}(r)}{\rho_{pro}(r)} \quad (111)$$

$$\rho_i^{b.a.}(r) = w_i(r)\rho_{mol}(r) \quad (112)$$

$$q_i = Z_i - \int \rho_i^{b.a.}(r)dr \quad (113)$$

Similar al esquema de cargas Hirshfeld, el método de la densidad de deformación Voronoi (VDD, por sus siglas en inglés) provee resultados cuantitativos con un significado químico inmediato.<sup>[145, 146]</sup> Ambos sistemas monitorean el flujo de carga respecto a la periferia del núcleo, desde los átomos individuales hasta que se forma la molécula.

El tratamiento VDD tiene algunas ventajas respecto a otros esquemas, sea: (1) no depende de las funciones base; (2) el dominio atómico de cada átomo en la molécula se representa con la región del espacio más cercana a dicho átomo sin considerar otro átomo (poliedro de Voronoi),<sup>[146]</sup> y (3) usa la densidad de deformación, es decir, el cambio en la densidad, yendo de la

promolécula a la densidad molecular ( $\Delta\rho(\mathbf{r}) = \rho_{mol}(\mathbf{r}) - \rho_{pro}(\mathbf{r})$ ). La carga atómica VDD se escribe al considerar la integral del cambio de la densidad y la función de partición del esquema Voronoi (*ec. 114*).

$$Q_A^{VDD} = - \int w_A^{Voronoi}(\mathbf{r})\Delta\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (114)$$

Se pueden ubicar tratamientos similares al de Voronoi, tal como el realizado por Politzer et al., que utiliza una región atómica determinada con átomos neutros en la promolécula (*ec. 115*),<sup>[147-149]</sup> o el de Van Alsenoy et al., empleando la partición en regiones atómicas determinadas por el radio de Van deer Waals (*ec. 116*).<sup>[150]</sup>

$$Q_A^{Politzer} = Z_A - \int \rho_{r.at.}(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (115)$$

$$Q_A^{Van Alsenoy} = Z_A - \int \rho_{r.at.}(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (116)$$

Existe un método que utiliza la topología de la densidad electrónica, se conoce como átomos en moléculas (AIM, por sus siglas en inglés) y fue desarrollado por R. Bader.<sup>[151]</sup> Este esquema hace uso de puntos críticos de enlace (bcps, por sus siglas en inglés), los cuales tienen densidad de carga mínima a lo largo de una ruta de enlace y un máximo en su dirección normal. Los bcps se usan para determinar las superficies de flujo cero, dividiendo a la molécula en regiones atómicas. La carga atómica se obtiene con la carga nuclear menos la integral de la densidad electrónica de una región atómica (*ec. 117*).

$$Q_A^{AIM} = Z_A - \int \rho_{r.at.}(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (117)$$

## 1.11 Estudio ultravioleta-visible y resonancia magnética nuclear mediante cálculos DFT

La espectrometría constituye una de las herramientas más poderosas para la caracterización de compuestos químicos. Históricamente, los químicos eva-

luaban diferentes sustancias mediante su punto de fusión, solubilidad, densidad, etc., hasta que surgieron las técnicas instrumentales que hoy conocemos.

Uno de los métodos de caracterización relevante en el estudio químico es la espectrometría ultravioleta-visible (UV-Vis). Experimentalmente, este esquema se basa en las transiciones electrónicas producidas por absorciones de luz, prestando especial atención a la longitud de onda y la fuerza del oscilador correspondiente.<sup>[152]</sup>

La metodología computacional para UV-Vis transcurre bajo cálculos de energía de estados excitados. En principio se pueden obtener diferentes propiedades como la absorción (*ec. 118*), fluorescencia (*ec. 119*) y fosforescencia (*ec. 120*). El esquema para la absorción requiere cálculos de energía a partir de las geometrías optimizadas del estado basal; la fluorescencia y fosforescencia utilizan la geometría del estado excitado con multiplicidad singlete y triplete, respectivamente. El cálculo más común es la absorción.<sup>[153]</sup>

$$E^{abs} = E^{EE}(R^{GS}) - E^{GS}(R^{GS}) \quad (118)$$

$$E^{flu} = E^{EE}(R^{EE}) - E^{GS}(R^{EE}) \quad (119)$$

$$E^{fosf} = E^{EE}(R^{EE}) - E^{GS}(R^{EE}) \quad (120)$$

El enfoque de la DFT para el cálculo computacional de espectros UV-Vis emplea una variante dependiente del tiempo (TDDFT, por sus siglas en inglés). La metodología TDDFT para UV-Vis puede representarse como una pequeña perturbación a la molécula en estado basal mediante un campo de potencial oscilatorio (*ec. 121*). Teniendo en cuenta lo anterior, se puede escribir la ecuación dependiente del tiempo KS (*ec. 122*).<sup>[154]</sup>

$$\rho(r, t) = \rho^0(r) + d\rho(r, t) \quad (121)$$

$$\begin{pmatrix} A & B \\ B^* & A^* \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X \\ Y \end{pmatrix} = \omega \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X \\ Y \end{pmatrix} \quad (122)$$

La ecuación KS dependiente del tiempo se advierte en una notación matricial compacta. Las matrices A y B son el Hessiano de la energía electrónica que

contiene la diferencia energética entre los orbitales implicados en la excitación y las integrales de dos electrones antisimetrizadas, respectivamente. Los eigenvalores  $\omega$ , que constituyen la energía de excitación, y los vectores de transición  $|XY\rangle$ , representan el cambio en la densidad inicial.

Dentro de las componentes de las matrices A (ec. 123) y B (ec. 124), para un funcional de intercambio-correlación híbrido, se puede notar el coeficiente  $c_{HF}$  referido como un parámetro que define la “participación” Hartree-Fock.<sup>[155]</sup> Cuando  $c_{HF}$  es igual a la unidad, la TDDFT se reduce a Hartree-Fock dependiente del tiempo (TDHF, por sus siglas en inglés). Entre ambos esquemas se han registrado mejores resultados para la TDDFT dado que los orbitales, virtuales y ocupados, así como sus energías, tienen aproximaciones más cercanas. En los últimos términos de las matrices A y B,  $f_{xc}$  es la derivada del potencial de intercambio-correlación respecto a la densidad (ec. 125).<sup>[156]</sup>

$$A_{ia,jb} = \delta_{ab}\delta_{ij}(\varepsilon_a - \varepsilon_i) + \langle ja|ib\rangle - c_{HF}\langle ji|ab\rangle + (1 - c_{HF})\langle ja|f_{xc}|ib\rangle \quad (123)$$

$$B_{ia,jb} = \langle ja|bi\rangle - c_{HF}\langle jb|ai\rangle + (1 - c_{HF})\langle ja|f_{xc}|bi\rangle \quad (124)$$

$$f_{xc}(1,2) = \frac{dv_{xc}(1)}{d\rho(2)} = \frac{d^2E_{xc}}{d\rho(2)d\rho(1)} \quad (125)$$

Las frecuencias de las bandas que se observan en los espectros simulados pertenecen a aquellas que generan la resonancia entre los respectivos orbitales. Otro valor común es la fuerza del oscilador, que se calcula a partir de los momentos dipolares mediante una relación que incluye diferentes constantes y la banda de la excitación correspondiente,  $\tilde{\nu}_i$  (ec. 126). Con base en estos parámetros se pueden graficar espectros UV-Vis teóricos. En general, algunos programas de visualización permiten generar automáticamente estas curvas, sin embargo, los valores son exportables para representarse en cualquier hoja de cálculo.

$$\begin{aligned} f_i &= \frac{8\pi^2\tilde{\nu}_i m_e c}{3he^2} D_i \\ m_e &= 9.10938 \times 10^{-31} \text{ kg} \\ c &= 29979245800.0 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1} \\ h &= 6.62606876 \times 10^{-30} \text{ kg} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1} \\ e &= 4.803204 \times 10^{-10} \text{ esu} \end{aligned} \quad (126)$$

Se ha demostrado que los cálculos TDDFT son más sensibles al nivel de teoría que los DFT.<sup>[153]</sup> En este sentido, se recomienda bastante utilizar como mínimo un funcional híbrido; CAM-B3LYP y B3LYP han registrado menor error absoluto.<sup>[157]</sup> Con respecto al conjunto base, se sugiere el uso de Pople triple zeta (idealmente incluyendo funciones difusas); además, tenga en cuenta que la optimización geométrica para un estado excitado puede requerir una base más grande con respecto al estado basal, esto porque la superficie de energía potencial en estados excitados tiende a ser más plana.<sup>[158]</sup>

La química computacional permite la construcción de espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Experimentalmente, la RMN constituye una técnica instrumental muy utilizada para conocer la estructura de diferentes moléculas. De modo muy general, el principio de la RMN es la interacción de los núcleos con un campo electromagnético fuerte, sin embargo, los núcleos con un momento angular de spin igual a cero no son susceptibles a las perturbaciones magnéticas. En este sentido, los experimentos RMN se llevan a cabo con cierto tipo de átomos, como <sup>13</sup>C, <sup>1</sup>H, <sup>15</sup>N, <sup>19</sup>F, entre otros.<sup>[159]</sup>

Los desplazamientos químicos se pueden obtener a través del apantallamiento absoluto o tensores de apantallamiento ( $\sigma$ ).<sup>[160]</sup> Uno de los métodos para calcular dichos tensores es el orbital atómico independiente gauge (GIAO, por sus siglas en inglés), el cual ha demostrado ser útil cualitativamente con esquemas semiempíricos. Para lograr valores cuantitativos confiables son necesarios niveles de teoría más altos.<sup>[161]</sup>

Dentro del GIAO-SCF se puede definir el tensor de apantallamiento como la segunda derivada de la dicha energía de un electrón con respecto al campo magnético externo y al momento magnético nuclear (*ec. 127*). En la ecuación del tensor de apantallamiento se puede advertir  $h$  como la matriz del operador de un electrón; y  $D$  refiriéndose a la matriz densidad reducida de primer orden (*ec. 128*) donde  $p$  y  $q$  son índices de orbitales atómicos.<sup>[161]</sup> Los superíndices  $a$  y  $b$  atienden a la derivación respecto a las direcciones espaciales ( $x$ ,  $y$ ,  $z$ );  $a$  corresponde al campo externo y  $b$  al momento magnético nuclear.

$$\sigma^{ab} = \frac{d^2 E_1}{dB_a d\mu_b} = Tr[Dh^{ab}] + Tr[D^a h^{0b}] \quad (127)$$

$$D_{pq} = 2 \sum_i C_{pi} C_{qi} \quad (128)$$

La evaluación de los elementos matriciales  $h$  pasa por las integrales, considerando a los orbitales atómicos  $p$  y  $q$  dependiendo explícitamente solo del campo magnético externo (ec. 129-131).<sup>[162, 163]</sup> Cada uno de los operadores de un electrón utilizados para escribir las integrales de los orbitales se definen con las coordenadas (ec. 132) y el inverso de la velocidad de la luz ( $\alpha = \frac{1}{137.035989}$  a. u.) (ec. 133 y ec. 134).<sup>[161, 162]</sup>

$$(h^a)_{pq} = \langle p | \hat{h}^a | q \rangle + \langle p^a | \hat{h} | q \rangle + \langle p | \hat{h} | q^a \rangle \quad (129)$$

$$(h^{0b})_{pq} = \langle p | \hat{h}^{0b} | q \rangle \quad (130)$$

$$(h^{ab})_{pq} = \langle p | \hat{h}^{ab} | q \rangle + \langle p^a | \hat{h}^{0b} | q \rangle + \langle p | \hat{h}^{0b} | q^a \rangle \quad (131)$$

$$\hat{h}^a = -\frac{i}{2} r \times \nabla \quad (132)$$

$$\hat{h}^{0b} = -i\alpha \frac{[(r-R) \times \nabla]_b}{|r-R|^3} \quad (133)$$

$$\hat{h}^{ab} = \frac{\alpha^2 [r \times (r-R) \delta_{ab} - r_a \times (r-R)_b]}{2 |r-R|^3} \quad (134)$$

La derivación de la matriz densidad de primer orden,  $D^a$ , demanda incluir la matriz de traslape de orbitales atómicos, los coeficientes de orbitales ocupados y virtuales, y la matriz de Fock (ec. 135).<sup>[162]</sup> Dado que la matriz de Fock depende de  $D^a$  (ec. 136), la matriz densidad debe resolverse iterativamente. Es importante realizar una precisión adicional con respecto a la matriz F. Para los cálculos DFT se debe contabilizar el término de intercambio-correlación (ec. 137).<sup>[161]</sup>

$$D^a = -\frac{1}{2} DS^a D + \sum_{iv} (\varepsilon_i - \varepsilon_v)^{-1} C_i^T (F^a - \varepsilon_i S^a) C_v [C_i C_v^T - C_v C_i^T] \quad (135)$$

$$F_{pq}^a = h_{pq}^a + \sum_{rs} (D_{rs}^a g_{pqrs} + D_{rs} g_{pqrs}^a) \quad (136)$$

$$V_{pq}^a = \int (\chi_p^{a*} \chi_q + \chi_p^* \chi_q^a) V_{xc} d\tau \quad (137)$$

Utilizando grandes conjuntos base y el mejor nivel de teoría disponible existirán diferencias entre los resultados teóricos y experimentales. Estas discrepancias se basan sobre todo en los efectos ambientales ignorados en los cálculos teóricos. Es importante el uso de referencias para los desplazamientos, una opción es el tetrametilsilano (TMS).

## 1.12 Modelos para la inclusión de efectos del disolvente

Los cálculos computacionales casi siempre consideran que el sistema de estudio se encuentra aislado o en fase gas, ello implica que muchas de las interacciones (de largo alcance, electrostáticas, etc.), que tienen un rol importante en la química, debido al disolvente podrían ser ignoradas resultando en conclusiones erróneas. Con el fin de superar este obstáculo, en la práctica se aplican diferentes esquemas para incluir dichos efectos, algunos de ellos son modelo de la supermolécula, modelo continuo y sistema completamente solvatado.

El modelo de la supermolécula se aborda al construir un sistema aislado compuesto por la molécula de interés (soluto) rodeada de un número finito y controlado de moléculas de disolvente. Este esquema tiene la ventaja de representar explícitamente las moléculas de disolvente y mostrar interacciones intermoleculares que pueden repercutir en la estabilización de estados de transición e intermediarios,<sup>[164-166]</sup> sin embargo, este tratamiento es deficiente para considerar interacciones de largo alcance.

Uno de los esquemas mayormente efectivos para la consideración de las interacciones de largo alcance es el modelo continuo. Estos tratamientos se basan en posicionar al soluto en una cavidad rodeada de un medio continuo caracterizado por propiedades como la permitividad dieléctrica. La variación en la energía libre respecto al sistema aislado se debe a tres principales contribuciones: (1) la energía de repulsión-dispersión entre el soluto y las moléculas del disolvente, la cual siempre es una contribución negativa; (2) el incremento del área libre por la formación de la cavidad en el volumen del líquido, esta es una variación positiva; y (3) la polarización del disolvente por la distribución de carga del soluto.<sup>[167-169]</sup>

Dentro de los enfoques de medio continuo se encuentra el modelo de solvatación basado en la densidad (SMD en inglés). Este esquema hace una

partición de la energía libre de solvatación (*ec. 138*) al considerar las componentes electrónicas, nucleares y de polarización ( $\Delta G_{ENP}$ ), así como la cavidad, dispersión y cambios probables en la estructura del disolvente ( $G_{CDS}$ ). También se debe incluir el cambio en la energía libre causado por la variación de la concentración en fase gas y fase líquida ( $\Delta G_{conc}^o$ ).<sup>[170]</sup> Generalmente, al no existir cambios en la concentración, este último término se omite.

$$\Delta G_S^o = \Delta G_{ENP} + G_{CDS} + \Delta G_{conc}^o \quad (138)$$

Respecto al término  $\Delta G_{ENP}$  es importante precisar que, si la geometría en fase gas y en fase disolvente es igual, la componente nuclear de relajación (letra N en el subíndice del término  $\Delta G_{ENP}$ ) se considera cero.<sup>[170]</sup> Por tanto, solamente se toman en cuenta las componentes electrónicas y de polarización ( $\Delta G_{EP}$ ). Para calcular  $\Delta G_{EP}$  se procede con el método del campo de reacción autoconsistente (SCRf, por sus siglas en inglés), donde se emplea la ecuación no homogénea de Poisson (*ec. 139*). A partir de aquí, el potencial eléctrico llamado campo de reacción ( $\varphi$ ) es usado para el cálculo de  $\Delta G_{EP}$  (*ec. 140*).

$$\nabla \cdot (\epsilon \nabla \Phi) = -4\pi \rho_f \quad (139)$$

$$\Delta G_{EP} = \left\langle \Psi \left| H^{(0)} - \frac{e}{2} \varphi \right| \Psi \right\rangle + \frac{e}{2} \sum_k Z_k \varphi_k - \langle \Psi^{(0)} | H^{(0)} | \Psi^{(0)} \rangle \quad (140)$$

La ecuación no homogénea de Poisson incluye algunos términos que conviene señalar, tal como la permitividad relativa ( $\epsilon$ ) y el potencial total ( $\Phi$ ), el cual se relaciona con el campo de reacción ( $\varphi$ ) bajo una diferencia con el potencial en fase gas (*ec. 141*).<sup>[171]</sup> Por su parte, los términos que se advierten para calcular la variación de energía libre debido a las componentes eléctricas y de polarización son: carga en unidades atómicas ( $e$ ), campo de reacción evaluado en el átomo k ( $\varphi_k$ ), número atómico del átomo k ( $Z_k$ ), Hamiltoniano y función de onda electrónicos del soluto en fase gas ( $H^{(0)}$  y  $\Psi^{(0)}$ , respectivamente, y función de onda electrónica del soluto polarizado en solución ( $\Psi$ ).

$$\varphi = \Phi - \Phi^{(0)} \quad (141)$$

La energía libre  $G_{CDS}$  (ec. 142) incluye la tensión de superficie atómica para el átomo  $k$  ( $\sigma_k$ ) (ec. 143) y tensión de superficie molecular ( $\sigma^{[M]}$ ); otros términos que se pueden advertir son el área de superficie accesible para el disolvente (SASA, por sus siglas en inglés) del átomo  $k$  ( $A_k$ ), geometría del soluto ( $R$ ), un conjunto de todos los radios atómicos de van der Waals ( $\{R_{Z_k}\}$ ) y radio de disolvente ( $r_s$ ). Para el modelo SMD el valor del radio de disolvente es  $0.4 \text{ \AA}$ .<sup>[170]</sup>

$$G_{CDS} = \sum_k^{\text{átomos}} \sigma_k A_k(R, \{R_{Z_k} + r_s\}) + \sigma^{[M]} \sum_k^{\text{átomos}} A_k(R, \{R_{Z_k} + r_s\}) \quad (142)$$

$$\sigma_k = \tilde{\sigma}_{Z_k} + \sum_k^{\text{átomos}} \tilde{\sigma}_{Z_k Z_{k'}} T_k(\{Z_{k'}, R_{kk'}\}) \quad (143)$$

La construcción de la tensión de superficie atómica (ec. 144) anota parámetros específicos para el número atómico de los átomos  $k$  y  $k'$  ( $\tilde{\sigma}_{Z_k}$  y  $\tilde{\sigma}_{Z_k Z_{k'}}$  representados como  $\tilde{\sigma}_i$ ) que dependen de un conjunto de descriptores del disolvente, tal como el índice de refracción ( $n$ ) y acidez y basicidad de Abraham para el hidrógeno en el solvente ( $\alpha$  y  $\beta$ , respectivamente).<sup>[172-175]</sup> La tensión superficial molecular (ec. 145) contiene parámetros de tensión superficial macroscópica del disolvente ( $\gamma$  y  $\gamma_0$ ) en unidades de  $\text{cal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{\AA}^{-2}$ , fracción de átomos de carbono aromáticos en el disolvente ( $\phi$ ), fracción de átomos F, Cl y Br en el disolvente ( $\psi$ ) y basicidad de Abraham para el hidrógeno. Los términos  $\tilde{\sigma}_i^{[n]}$ ,  $\tilde{\sigma}_i^{[\alpha]}$  y  $\tilde{\sigma}_i^{[\beta]}$  son empíricos y dependen del átomo  $i$ ;  $\tilde{\sigma}^{[\gamma]}$ ,  $\tilde{\sigma}^{[\phi^2]}$ ,  $\tilde{\sigma}^{[\psi^2]}$  y  $\tilde{\sigma}^{[\beta^2]}$  son empíricos e independientes del soluto.

$$\tilde{\sigma}_i = \tilde{\sigma}_i^{[n]} n + \tilde{\sigma}_i^{[\alpha]} \alpha + \tilde{\sigma}_i^{[\beta]} \beta \quad (144)$$

$$\sigma^{[M]} = \tilde{\sigma}^{[\gamma]} (\gamma/\gamma_0) + \tilde{\sigma}^{[\phi^2]} \phi^2 + \tilde{\sigma}^{[\psi^2]} \psi^2 + \tilde{\sigma}^{[\beta^2]} \beta^2 \quad (145)$$

Los tratamientos de sistemas solvatados por completo representan una alternativa para entender los efectos del disolvente a través de una muestra representativa. En este enfoque, el sistema de interés se coloca dentro de una región delimitada donde se hallan miles de moléculas de disolvente. En tales tipos de cálculos se pueden evaluar las diferentes conformaciones que pueden tener los sistemas en fase líquida.<sup>[176]</sup>

### 1.13 Termoquímica computacional

La reactividad de muchos sistemas químicos puede predecirse en función de sus valores termodinámicos, por ejemplo, algunas reacciones se consideran exergónicas o endergónicas en función del cambio negativo o positivo, respectivamente, en su energía libre de Gibbs. Resultados como energías de reacción o barreras energéticas se pueden obtener, con buena precisión, a partir de la termodinámica calculada computacionalmente.

En principio, debe tenerse en cuenta que existe una energía térmica interna ( $E_{tot}$ ) resultado de las contribuciones traslacionales ( $E_t$ ), electrónicas ( $E_e$ ), rotacionales ( $E_r$ ) y vibracionales ( $E_v$ ) (ec. 146).<sup>[177-179]</sup> Cada una de las aportaciones a la energía térmica interna puede escribirse usando una función de partición o sus derivadas. La función de partición es una ecuación adimensional que expresa propiedades estadísticas de un sistema termodinámico empleando variables de estado, como volumen ( $V$ ) o temperatura ( $T$ ).<sup>[180]</sup>

$$E_{tot} = E_t + E_e + E_r + E_v \quad (146)$$

La función de partición para la traslación ( $q_t$ ) contiene las variables de estado como temperatura y volumen, además de la constante de Boltzmann ( $k_B$ ), constante de Planck ( $h$ ) y masa de la molécula ( $m$ ) (ec. 147).<sup>[177,179]</sup> Para expresar la contribución energética de traslación es necesario derivar  $q_t$  con respecto a  $T$ , incluyendo la constante de Avogadro ( $N_A$ ) y gas ideal ( $R$ ) (ec. 148).

$$q_t = \left( \frac{2\pi mk_B T}{h^2} \right)^{\frac{3}{2}} V \quad (147)$$

$$E_t = N_A k_B T^2 \left( \frac{d \ln q_t}{dT} \right)_V = \frac{3}{2} RT \quad (148)$$

Respecto a las aportaciones electrónicas, la función de partición ( $q_e$ ) puede reducirse considerablemente si se asume que el primer estado excitado, y posteriores, son inaccesibles energéticamente. Así,  $q_e$  es igual a la multiplicidad de espín de la molécula en cuestión ( $\omega_0$ ) que al derivarse con respecto a  $T$  resulta en cero (ec. 149).<sup>[177,179]</sup>

$$\left(\frac{d \ln q_e}{dT}\right)_V = 0 \quad (149)$$

La energía debida a los movimientos rotacionales muestra una dependencia al arreglo molecular, es decir, pueden encontrarse diferentes funciones de partición en consonancia con la geometría y composición del sistema. Los casos que se abordan son moléculas poliatómicas lineales, poliatómicas no lineales y átomos individuales.

Para moléculas lineales, la función de partición ( $q_r$ ) incluye el número de simetría ( $\sigma_r$ ) y temperatura característica de rotación ( $\Theta_r$ ), la cual advierte  $I$  como el momento de inercia (ec. 150).<sup>[179]</sup> La derivación de  $q_r$  respecto a  $T$  constituye parcialmente  $E_r$  (ec. 151). Las moléculas no lineales engloban una función de partición bastante similar a las lineales (ec. 152), sin embargo, difieren en la temperatura característica de rotación, pues es preciso seccionarla en los planos espaciales; su derivación es bastante similar al caso de moléculas lineales (ec. 153). Los átomos individuales o únicos no tienen aportación rotacional a la energía térmica interna ( $q_r = 1$ ).

$$q_r = \frac{1}{\sigma_r} \left(\frac{T}{\Theta_r}\right) \quad (150)$$

$$\Theta_r = \frac{h^2}{8\pi^2 I k_B}$$

$$E_r = RT^2 \left(\frac{d \ln q_r}{dT}\right)_V = RT \quad (151)$$

$$q_r = \frac{\pi^{\frac{1}{2}}}{\sigma_r} \left(\frac{T^{\frac{3}{2}}}{(\Theta_{r,x}\Theta_{r,y}\Theta_{r,z})^{\frac{1}{2}}}\right) \quad (152)$$

$$E_r = RT^2 \left(\frac{d \ln q_r}{dT}\right)_V = \frac{3}{2} RT \quad (153)$$

Antes de precisar las ecuaciones para la inclusión de efectos vibracionales resulta conveniente mencionar algunas cuestiones. Esta contribución es un cúmulo de diferentes modos vibracionales ( $K$ ), una molécula puede tener varios ( $3n_{\text{átomos}} - 6$ ) y a cada uno le corresponde una temperatura característica vibracional que incluye la frecuencia vibracional ( $\nu_k$ ) (Ecuación 154).<sup>[177-179]</sup> La función de partición ( $q_v$ ), utilizada en *Gaussian*, contempla como punto de energía cero (punto donde persiste la vibración aún a 0 K) el

fondo del pozo de energía potencial internuclear (BOT, por sus siglas en inglés) (ec. 155). Por tanto, la contribución energética vibracional anota una sumatoria de sus modos (ec. 156).<sup>[181]</sup>

$$\Theta_{r,K} = \frac{h\nu_K}{k_B} \quad (154)$$

$$q_v = \prod_K \frac{e^{-\frac{\Theta_{v,K}}{2T}}}{1 - e^{-\frac{\Theta_{v,K}}{T}}} \quad (155)$$

$$E_v = R \sum_K \Theta_{v,K} \left( \frac{1}{2} + \frac{1}{e^{\frac{\Theta_{v,K}}{T}} - 1} \right) \quad (156)$$

Similar a la energía térmica interna, también se puede construir una expresión para la entropía que recibe contribuciones traslacionales, electrónicas, rotacionales y vibracionales (ec. 157).<sup>[177, 179]</sup> Cada una de estas aportaciones se originan en la función de partición correspondiente (ec. 158-161). Nótese que la entropía rotacional varía según la linealidad (o no) de la molécula en cuestión.

$$S_{tot} = S_t + S_e + S_r + S_v \quad (157)$$

$$S_t = R \left( \ln(q_t e) + T \left( \frac{3}{2T} \right) \right) \quad (158)$$

$$S_e = R(\ln q_e) \quad (159)$$

$$\begin{aligned} S_{r\text{-lineal}} &= R(\ln q_r + 1) \\ S_{r\text{-no lineal}} &= R \left( \ln q_r + \frac{3}{2} \right) \end{aligned} \quad (160)$$

$$S_v = R \sum_K \left( \frac{\frac{\Theta_{v,K}}{T}}{e^{\frac{\Theta_{v,K}}{T}} - 1} - \ln \left( 1 - e^{-\frac{\Theta_{v,K}}{T}} \right) \right) \quad (161)$$

Toda vez que se obtenga la energía térmica interna ( $E_{tot}$ ) y la entropía ( $S_{tot}$ ) se pueden calcular valores de importancia química, como las correcciones de entalpía ( $H_{corr}$ ) (ec. 162) y energía libre de Gibbs ( $G_{corr}$ ) (ec. 163). En este sentido, a partir de un *output* de cálculos computacionales se puede recoger la entalpía ( $H$ ) y energía libre de Gibbs ( $G$ ), basados en la corrección a la energía electrónica total ( $\epsilon_0$ ) (ec. 164).<sup>[178]</sup>

$$H_{corr} = E_{tot} + k_B T \quad (162)$$

$$G_{corr} = H_{corr} - TS_{tot} \quad (163)$$

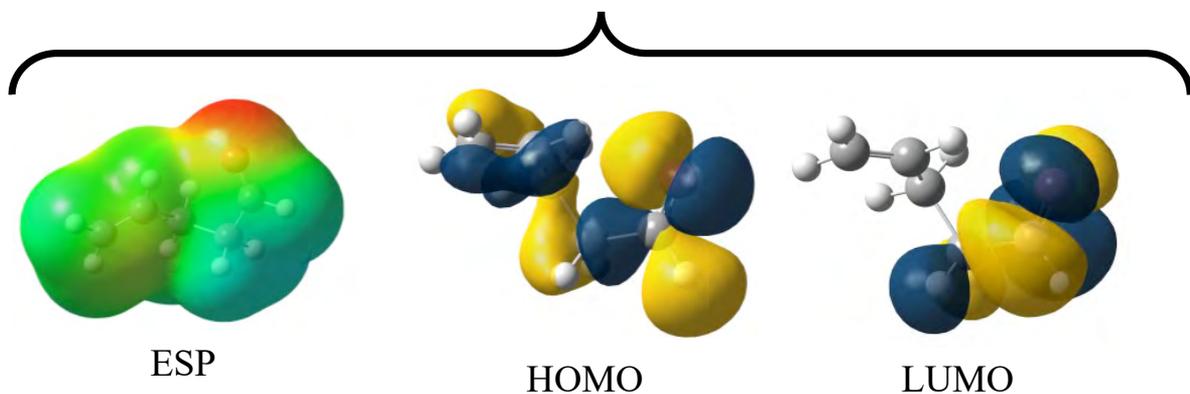
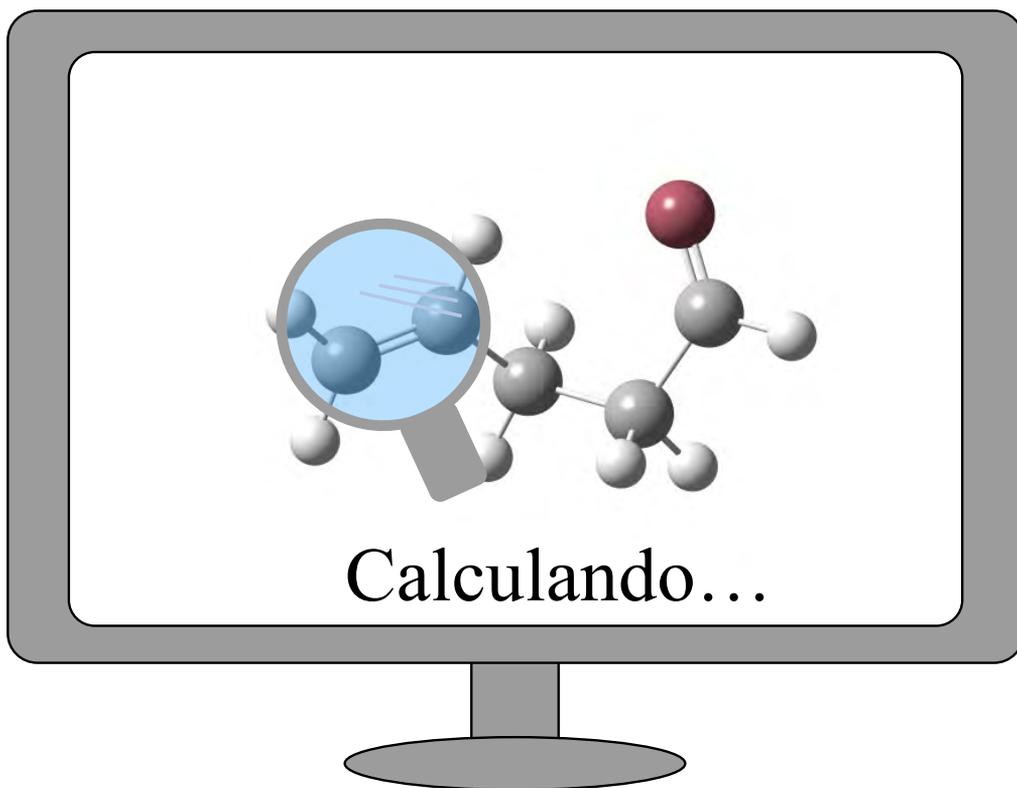
$$H/G = \varepsilon_0 + H_{corr}/G_{corr} \quad (164)$$

La entalpía, así como la energía libre de Gibbs, *per se* no implica ningún tipo de información útil, sin embargo, cuando se evalúa el cambio en estos valores termodinámicos para construir un mecanismo de reacción, o simplemente una energía de reacción, se logra exponer y predecir la reactividad de determinados sistemas. De modo general, esto se alcanza aplicando sumatorias y diferencias (*ec. 165*).<sup>[178, 182]</sup>

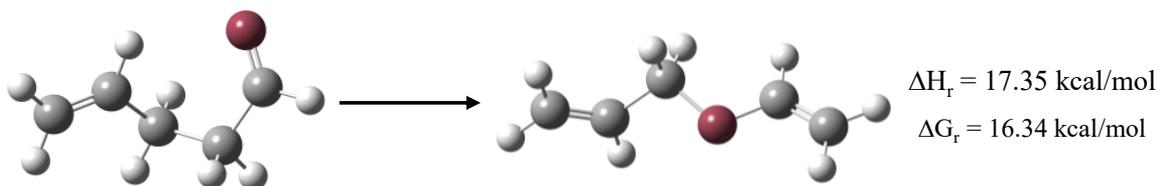
$$\Delta H_r/G_r (298 K) = \sum_{productos} (\varepsilon_0 + H_{corr}/G_{corr}) - \sum_{reactivos} (\varepsilon_0 + H_{corr}/G_{corr}) \quad (165)$$



# | Capítulo 2 |



## ENERGÍAS DE REACCIÓN





## 2.1 Práctica 1: orbitales frontera y potencial electrostático de famosos alcaloides estimulantes

Desde una perspectiva bioquímica, los estimulantes son sustancias que activan temporalmente la función, total o parcial, de un organismo; los efectos físicos se observan como un aumento de actividad motriz y cognitiva.<sup>[183]</sup> El origen de los estimulantes es principalmente vegetal (alcaloides), aunque también pueden obtenerse a través de reacciones químicas controladas; su uso por lo general es médico y recreativo. Algunos de los estimulantes más populares son la cafeína, nicotina y taurina (Figura 8).

La cafeína es una molécula perteneciente a las xantinas, fue descubierta en 1819 por el químico alemán F. F. Runge, su actividad repercute en el sistema nervioso central (SNC), despeja la somnolencia e incrementa los niveles de alerta.<sup>[184, 185]</sup> Aún más, la cafeína posee propiedades diuréticas importantes en consumidores infrecuentes.

En diferentes especies vegetales como el tomate, berenjena y pimientos se han encontrado trazas de nicotina, la mayor presencia de este alcaloide se ubica en plantas de tabaco (*Nicotiana tabacum*).<sup>[186]</sup> Los efectos de la nicotina son aumento de la concentración y mejora de aprendizaje, lo que favorece su alta adicción en los consumidores.<sup>[187]</sup> Este alcaloide es líquido a temperatura ambiente, además es polar y soluble en agua.

Contrario a la cafeína y la nicotina antes descritas, la taurina no se halla en especies vegetales sino en el reino animal. La taurina tiene propiedades como antioxidante y osmoregulador, sin embargo, algunos efectos adversos descritos son hipertensión, dolor torácico, disfunción renal, anomalías del crecimiento y artritis.<sup>[188]</sup>

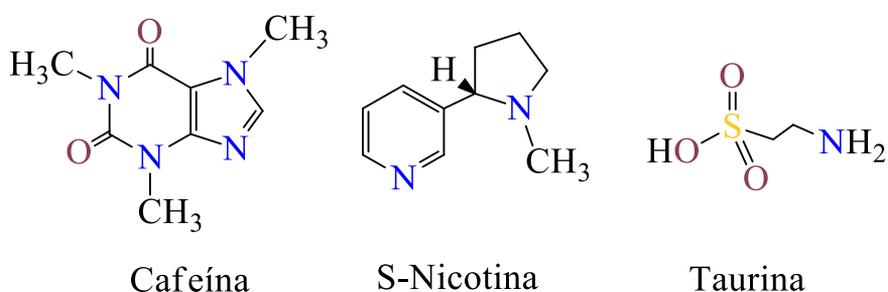


Figura 8. Famosos alcaloides estimulantes.

En la Química Computacional existen formas de predecir sitios reactivos, una de ellas es mediante el uso de orbitales frontera: orbital molecular ocupado más alto (HOMO, por sus siglas en inglés) y orbital molecular desocupado más bajo (LUMO, por sus siglas en inglés); otra es el mapeo de potencial químico sobre la densidad electrónica, la cual permite ubicar sitios donde se concentra más la carga y definir la viabilidad de ataques nucleofílicos y electrofílicos.<sup>[189, 190]</sup>

### Metodología

1. Dibujar las moléculas (*Figura 8*) en *GaussView* y construir los archivos de entrada al *Gaussian09*. Guarde las estructuras en coordenadas cartesianas y utilice un archivo .chk para cada una. Si alguna molécula tiene simetría, úsela como primera opción.
2. Realizar optimización de geometrías de cada molécula y, a continuación, un cálculo de frecuencias (IR sin Raman, *keyword*: freq=norm) a nivel de teoría PM3.
3. Comprobar en *GaussView* que cada molécula tenga todas las frecuencias positivas (esto es un indicativo de que tenemos mínimo locales/globales y no estados de transición o punto silla de orden alto). En caso de que exista alguna frecuencia negativa, debe moverse la molécula ligeramente en dirección del movimiento de la(s) frecuencia(s) negativa(s) y crear un nuevo archivo de entrada. Repetir paso 2.

### Discusión

1. Obtenga los orbitales HOMO y LUMO de cada compuesto (*Figura 9*), así como el potencial químico mapeado sobre la densidad electrónica. Reporte sus resultados en una hoja de Word con un pequeño análisis en función de sus conocimientos químicos.

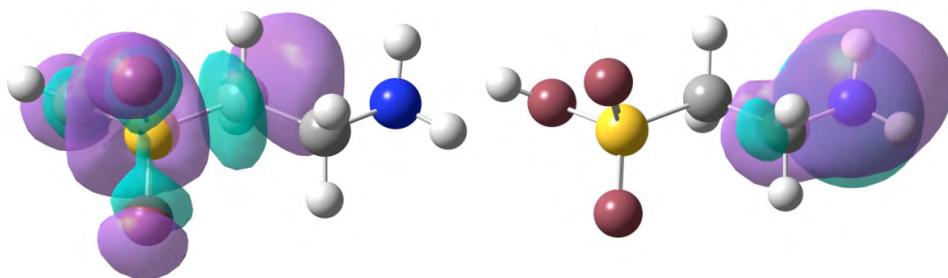


Figura 9. Ejemplo ilustrativo del HOMO (der.) y LUMO (izq.) para la molécula de Taurina.

## 2.2 Práctica 2: análisis de cargas y orbitales naturales de ciertos neurotransmisores y derivados

Los neurotransmisores son biomoléculas producidas por las neuronas que tienen la capacidad de incidir en otras de ellas mediante un proceso conocido como sinapsis.<sup>[191]</sup> A menudo, cuando el proceso de comunicación no es exclusivo entre células nerviosas, nos referimos a estas sustancias como hormonas. En cualquier caso, debe tenerse en cuenta que el fin último de los neurotransmisores es regular las funciones celulares. La serotonina y melatonina, así como el derivado mexamina (*Figura 10*), son neurotransmisores populares.

El descubrimiento de la serotonina incluye varios nombres propios. Quizá el personaje más importante sea Maurice Rapport, quien entre 1948-1949 aisló y determinó la molécula de 5-hidroxitriptamina, es decir, la serotonina.<sup>[192]</sup> Esta sustancia química tiene un importante rol en el control del ánimo, emociones y conductas sexuales, por lo que a menudo se le conoce como “hormona del humor” u “hormona del placer”. Los niveles de serotonina se ven repercutidos por la abundancia de triptófano en nuestro organismo.

Un derivado interesante de la serotonina es la melatonina, que es sintetizada por las enzimas N-acetiltransferasa e hidroxilindol-O-metiltransferasa. La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) es una hormona segregada en la glándula pineal, retina, piel, etc., y tiene como principal función la regulación del ciclo del sueño.<sup>[193]</sup> Aún más, la melatonina tiene efectos positivos en el sistema inmunológico, lo que constituye su propuesta como adyuvante en terapias contra el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).<sup>[194]</sup>

A partir de la melatonina se forma la mexamina (5-metoxitriptamina) mediante un proceso de desacetilación. Esta hormona prevalece en funciones del sistema nervioso central y es utilizada, principalmente, como sedante y agente radioprotector.<sup>[195]</sup>

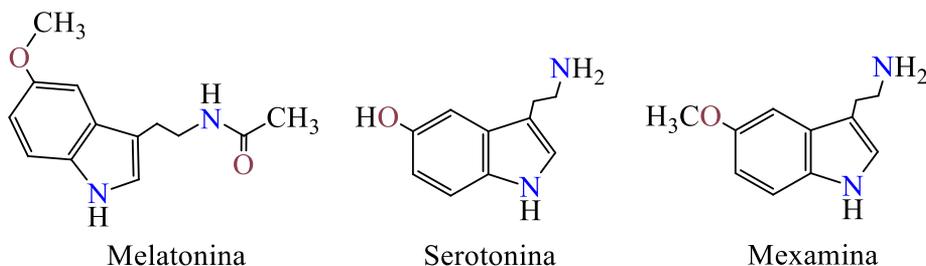


Figura 10. Famosos neurotransmisores y el derivado mexamina.

### Metodología

1. Dibujar las moléculas (Figura 10) en *GaussView* y construir los archivos de entrada al *Gaussian09*, siguiendo las mismas indicaciones que en la práctica 1 (sección 2.1).
2. Realizar optimización de geometría a cada molécula y a continuación un cálculo de frecuencias (IR sin Raman) a nivel de teoría HF/3-21G. Compruebe en *GaussView* que cada molécula tenga todas las frecuencias positivas.
3. Con la melatonina, realizar otros cálculos de optimización de geometría y frecuencias (como en el paso 2) a nivel de teoría HF/6-31G.
4. Hacer un cálculo *single point* separado usando la geometría optimizada de las cuatro especies calculadas hasta el momento y las siguientes *keywords*: `pop=(nboread,orbitals=5) guess=read density=check`. Es importante que en la última línea del archivo de entrada se escriba: `$nbo bndidx $end`. El nivel de teoría para este paso se mantendrá como en el paso 2 y 3.
5. Analizar cargas Mulliken y orbitales naturales (NBO, por sus siglas en inglés) para ambas optimizaciones de geometría de la melatonina,

de acuerdo con sus conocimientos. Compare los tres compuestos con cargas NBO.

### Discusión

1. Para la melatonina, escriba en una tabla las cargas Mulliken de cada átomo con el cálculo a nivel HF/3-21G y HF/6-31G (*Tabla 1*). ¿Qué tanto cambian respecto a la electronegatividad de cada átomo?, describa la influencia del conjunto base.
2. Escriba en una tabla las cargas Mulliken y NBO de la melatonina, serotonina y mexamina (*Tabla 2*). ¿Qué esquema de cargas es más confiable?
3. Escriba la configuración electrónica natural (*Figura 11*) de algunos átomos cualesquiera, usando las poblaciones naturales calculadas de los orbitales internos, valencia y Rydberg.
4. Basado en el análisis NBO, dibuje las 3 moléculas de acuerdo con su orden de enlace. Con base en sus conocimientos químicos, ¿está de acuerdo con sus resultados?
5. Describa las interacciones orbitálicas más importantes basado en las energías por teoría de perturbaciones de segundo orden en las tres moléculas.

Tabla 1. Cargas Mulliken y NBO para la molécula melatonina a nivel de teoría HF.

| No.<br>Secuencia | Átomo | Cargas Mulliken |          |
|------------------|-------|-----------------|----------|
|                  |       | HF/3-21G        | HF/6-31G |
| 1                |       |                 |          |
| 2                |       |                 |          |
| 3                |       |                 |          |
| 4                |       |                 |          |
| 5                |       |                 |          |
| ...              |       |                 |          |

Se sugiere acompañar esta tabla con la estructura correspondiente usando las etiquetas de secuencia y tipo de átomo. Para su discusión, tenga en cuenta que los conjuntos base 3-21G y 6-31G difieren en el número de funciones usadas para su construcción (sección 1.5).

Tabla 2. Cargas NBO para las moléculas melatonina, serotonina y mexamina a nivel de teoría HF.

| No. Secuencia | Átomo | Melatonina |          | Serotonina HF/3-21G | Mexamina HF/3-21G |
|---------------|-------|------------|----------|---------------------|-------------------|
|               |       | HF/3-21G   | HF/6-31G |                     |                   |
| 1             |       |            |          |                     |                   |
| 2             |       |            |          |                     |                   |
| 3             |       |            |          |                     |                   |
| 4             |       |            |          |                     |                   |
| 5             |       |            |          |                     |                   |
| ...           |       |            |          |                     |                   |

Se sugiere acompañar esta tabla con la estructura correspondiente usando las etiquetas de secuencia y tipo de átomo. Considere que puede seccionar la tabla para cada molécula.

```

*****Gaussian NBO Version 3.1
*****
NATURAL ATOMIC ORBITAL AND
NATURAL BOND ORBITAL ANALYSIS
*****Gaussian NBO Version 3.1
*****

/RESON / : Allow strongly delocalized NBO set
/BNDIDX / : Print bond indices based on the NAO density
matrix

Analyzing the SCF density

Job title: Cálculo NBO de Serotonina

Storage needed:      61684 in NPA,      80581 in NBO ( 33552529
available)

NATURAL POPULATIONS: Natural atomic orbital occupancies

  NAO Atom No lang Type(AO)  Occupancy  Energy
-----

```

Figura 11. Ejemplo de *output* donde podrá encontrar la información para discutir los puntos referentes a NBO, la sección se indica con verde. Se recomienda el uso de un editor de texto para que su visualización sea más sencilla.

### 2.3 Práctica 3: equilibrio conformacional axial-ecuatorial en el 2,4,6-trifluoro-1,3,5-trioxano

Las estructuras cíclicas como el ciclohexano tienen la posibilidad de intercambiarse a temperatura ambiente entre dos conformaciones: axial y ecuatorial (*Figura 12*). Para entender la disposición axial o ecuatorial hay que considerar al anillo como un plano de referencia, las posiciones axiales son aquellas por encima y debajo, mientras que las ecuatoriales se refieren a los arreglos de sustituyentes casi paralelos al ciclo de carbonos. Se sabe que los sustituyentes en los ciclohexanos tienden a orientarse en posiciones ecuatoriales porque reduce la repulsión estérica y, por tanto, esta sería la geometría más estable.<sup>[196]</sup>

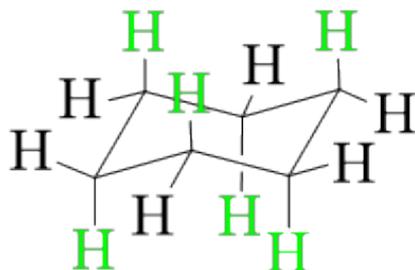


Figura 12. En el ciclohexano, los hidrógenos pueden orientarse en axial (verde) o ecuatorial (negro).

Algunos otros sistemas derivados del ciclohexano que incluyen heteroátomos en el anillo (y como sustituyentes), además de las interacciones estéricas, tienen contribuciones de tipo electrónico, esto se conoce como efectos estereoelectrónicos. En sistemas como el 2,4,6-trifluoro-1,3,5-tritiano se ha encontrado que la geometría más estable es la axial (10.1 kcal/mol por debajo de la ecuatorial), con cambios en diferentes distancias de enlace, lo que sugiere una fuerte hiperconjugación  $n(S) \rightarrow \sigma^*(C-F)_{\text{antiperiplanar}}$ .<sup>[197]</sup>

Otro sistema heterocíclico susceptible de estudio es el 2,4,6-trifluoro-1,3,5-trioxano (*Figura 13*). Esta molécula puede tener conformaciones axial y ecuatorial, así como cambios en sus distancias de enlace, similar al caso del 2,4,6-trifluoro-1,3,5-tritiano.

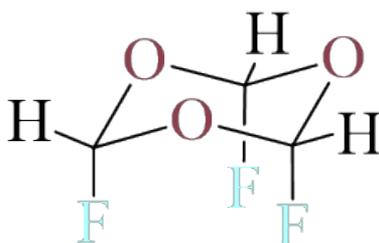


Figura 13. Estructura del 2,4,6-trifluoro-1,3,5-trioxano con los sustituyentes flúor en posición axial.

### Metodología

1. Dibujar la molécula de 2,4,6-trifluoro-1,3,5-trioxano (Figura 13) en *GaussView* y construir el archivo de entrada para el *Gaussian09*, como en prácticas anteriores.
2. Realizar optimización de geometría (opt) y cálculo de frecuencias (IR sin Raman) (freq=noraman), usando el funcional  $\omega$ B97X-D con el conjunto base 3-21G\*. Compruebe en *GaussView* que cada molécula tenga todas las frecuencias positivas.
3. Hacer un cálculo *single point* para la molécula del 2,4,6-trifluoro-1,3,5-trioxano manteniendo el nivel de teoría y nombre del archivo .chk. Incluya las siguientes *keywords*: pop=nbo geom=check guess=read.
4. Repita los pasos 1-3 para el conformero ecuatorial del 2,4,6-trifluoro-1,3,5-trioxano.
5. Extraiga los resultados NBO para cada conformero (Figura 14).
6. Organice sus resultados teniendo en cuenta las variaciones en las distancias de enlace, energías relativas tomando como referencia uno de las estructuras y energías de interacción, E(2) (Tabla 3-5).

### Discusión

1. Con base en sus resultados, ¿cuál es el conformero más estable para el 2,4,6-trifluoro-1,3,5-trioxano?
2. ¿Usted esperaría estos resultados con base en sus cursos de Química?  
¿Por qué?

3. El 1,3,5-trifluorociclohexano es 3.6 kcal/mol más estable en su conformación ecuatorial. Según lo revisado hasta ahora: ¿cómo explicaría esta situación?

Tabla 3. Distancias de enlace (Å) para cada conformero del 2,4,6-trifluoro-1,3,5-trioxano.

| Enlace            | Conformero |            |
|-------------------|------------|------------|
|                   | Axial      | Ecuatorial |
| C-F <sub>ax</sub> |            | -          |
| C-F <sub>eq</sub> | -          |            |
| C-O               |            |            |

Omita las distancias de enlace carbono-flúor axial para el conformero ecuatorial y viceversa.

Tabla 4. Energía libre de Gibbs (kcal/mol) para el 2,4,6-trifluoro-1,3,5-trioxano.

| Conformero | $E_{\text{elec}} + G_{\text{corr}}$ | $\Delta G_0^{298}$ |
|------------|-------------------------------------|--------------------|
| Axial      |                                     |                    |
| Ecuatorial |                                     |                    |

Recuerde que estos resultados son en fase gas.

Tabla 5. Energías de interacción para cada conformero del 2,4,6-trifluoro-1,3,5-trioxano.

| Interacción  | E(2) (kcal/mol) |            |
|--|-----------------|------------|
|  | Axial           | Ecuatorial |
| $n(\text{O}) \rightarrow \sigma^*(\text{C-F}_{\text{ax}})$ |                 | -          |
| $n(\text{O}) \rightarrow \sigma^*(\text{C-F}_{\text{eq}})$ | -               |            |

Nótese que las interacciones axiales tienen lugar en una posición antiperiplanar.

```

Second Order Perturbation Theory Analysis of Fock Matrix in NBO
Basis

Threshold for printing: 0.50 kcal/mol

E(2) E(j)-E(i) F(i,j)
      Donor NBO (i)      Acceptor NBO (j)
kcal/mol a.u. a.u.

=====
within unit 1
  1. BD ( 1) C 1 - H 5 / 79. BD*( 1) C 1 - F
11 0.87 0.93 0.026
  1. BD ( 1) C 1 - H 5 / 81. BD*( 1) C 2 - O
 7 3.40 0.96 0.052
  1. BD ( 1) C 1 - H 5 / 86. BD*( 1) C 3 - O
 9 3.40 0.96 0.052
  2. BD ( 1) C 1 - O 7 / 37. RY*( 1) C 1
0.59 1.78 0.029
  2. BD ( 1) C 1 - O 7 / 41. RY*( 1) C 2
1.51 1.78 0.046
  2. BD ( 1) C 1 - O 7 / 78. BD*( 1) C 1 - O
 9 1.75 1.26 0.043
  2. BD ( 1) C 1 - O 7 / 79. BD*( 1) C 1 - F
11 2.05 1.22 0.046

```

Figura 14. Ejemplo ilustrativo de *output*. Se marca en magenta la sección donde podrá localizar los resultados de interés para las energías de interacción.

## 2.4 Práctica 4: cálculo de resonancia magnética nuclear para la aspirina

La industria de los fármacos es un mundo en constante crecimiento e innovación, sin embargo, hay determinados medicamentos que fueron un parteaguas y, hasta la fecha, siguen teniendo una gran funcionalidad. Un ejemplo de estos fármacos es el ácido acetilsalicílico (*Figura 15*), el cual tiene propiedades analgésicas y antipiréticas.

El ácido acetilsalicílico tiene una historia que se remonta desde los egipcios hasta la cultura oriental y americana, cerca del 4000 a. c., donde se conseguía de la corteza del sauce (*Salix spp*). Fue hasta 1852 cuando este analgésico se sintetizó por primera vez por el químico francés F. Gerhardt, con ciertas impurezas y efectos secundarios.<sup>[198]</sup>

En 1897 F. Hoffmann, químico de la firma farmacéutica Bayer, logró sintetizar el ácido acetilsalicílico con un gran porcentaje de pureza y redujo sus efectos secundarios.<sup>[199]</sup> El ácido acetilsalicílico fue nombrado aspirina en 1899 para su venta, consolidándose como el primer antiinflamatorio no esteroideo.

La síntesis de aspirina engloba un proceso de esterificación sobre el ácido salicílico. La esterificación se lleva a cabo con anhídrido acético y catálisis ácida ( $H_2SO_4$  o  $H_3PO_4$ ). Este proceso de síntesis es considerado una de las mayores ventajas del fármaco, ya que es de bajo costo y, consecuentemente, permite comercializar la aspirina a precios accesibles.

Recientes esfuerzos han señalado que el uso prolongado del ácido acetilsalicílico reduce la incidencia de ciertos tipos de cáncer, como colorrectal y pulmonar.<sup>[198]</sup> Otras investigaciones apuntan que la aspirina puede reducir la formación de cataratas en diabéticos y el deterioro cerebral en personas mayores.<sup>[200, 201]</sup>

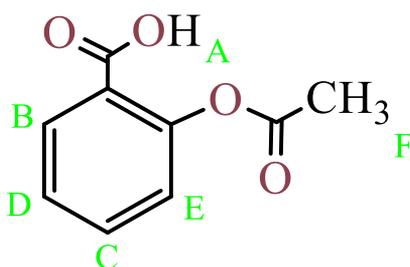


Figura 15. Estructura del ácido acetilsalicílico.  
En verde las etiquetas de sus protones.

## Metodología

1. Dibujar la molécula de aspirina en *GaussView* y construir los archivos de entrada al *Gaussian09* siguiendo las mismas indicaciones que en la práctica 1 (sección 2.1).
2. Realizar optimización de geometría y cálculo de frecuencias (IR sin Raman) mediante el funcional B3LYP con los siguientes conjuntos base: STO-3G, 4-31G, 6-31G (efectúe a esta última un *single point* con la base 6-311G\*). Compruebe en *GaussView* que la molécula de aspirina tenga todas las frecuencias positivas.

3. Repita el paso anterior con el tetrametilsilano (TMS) como compuesto de referencia.
4. Llevar a cabo el cálculo de resonancia magnética nuclear. Para esto, generar nuevos *inputs* manteniendo el nombre de los archivos .chk de los pasos 2 y 3 reemplazando las *keywords* opt freq=noraman por NMR=SpinSpin geom=check guess=read. Nota: la opción SpinSpin es para calcular las constantes de acoplamiento  $J$ .
5. Obtener las señales para cada tipo de protón de la aspirina con la fórmula  $\delta = \sigma_R - \sigma$ , donde  $\sigma_R$  y  $\sigma$  se refieren al desplazamiento isotrópico de protón del TMS (compuesto de referencia) y la aspirina, respectivamente. Toda la información se puede localizar en el *output* correspondiente (Figura 16).

### Discusión

1. Compare los resultados obtenidos para cada cálculo con las señales experimentales (Tabla 6), ¿cuál se aproxima más?, ¿por qué?

Tabla 6. Datos teóricos y experimentales para señales RMN protón de la aspirina.

| Tipo de protón | Señal experimental | B3LYP/STO-3G | B3LYP/4-31G | B3LYP/6-311G*<br>//B3LYP/6-31G |
|----------------|--------------------|--------------|-------------|--------------------------------|
| A              | 11.44              |              |             |                                |
| B              | 8.05               |              |             |                                |
| C              | 7.53               |              |             |                                |
| D              | 7.29               |              |             |                                |
| E              | 7.07               |              |             |                                |
| F              | 2.30               |              |             |                                |

El tipo de protón para la aspirina se indica en verde dentro de su estructura (Figura 15).

```

Calculating GIAO nuclear magnetic shielding tensors.
SCF GIAO Magnetic shielding tensor (ppm):
1 C Isotropic = 121.0512 Anisotropy = 143.0275
XX= 50.7384 YX= -9.6153 ZX= -28.1874
XY= -9.0534 YY= 101.8356 ZY= -13.7550
XZ= -27.4152 YZ= -12.3587 ZZ= 210.5796
Eigenvalues: 43.7814 102.9694 216.4029
2 C Isotropic = 116.7729 Anisotropy = 146.5301
XX= 75.6998 YX= 32.8834 ZX= -18.7582
XY= 32.3613 YY= 64.0697 ZY= -11.3868
XZ= -18.9534 YZ= -7.4888 ZZ= 210.5493
Eigenvalues: 36.6066 99.2526 214.4597
3 C Isotropic = 121.3833 Anisotropy = 136.3457
XX= 99.6316 YX= -18.9779 ZX= -19.1861
XY= -16.5065 YY= 55.6359 ZY= -19.4267
XZ= -13.4811 YZ= -10.8909 ZZ= 208.8825
Eigenvalues: 46.9412 104.9284 212.2804
4 C Isotropic = 95.0018 Anisotropy = 109.2337
XX= 60.2714 YX= -6.6837 ZX= -17.1547
XY= 7.2170 YY= 61.0802 ZY= -9.4644
XZ= -17.4957 YZ= -14.7200 ZZ= 163.6538
Eigenvalues: 56.5628 60.6183 167.8243
5 C Isotropic = 118.8909 Anisotropy = 130.5650
XX= 81.6819 YX= 22.8748 ZX= -21.5270

Total nuclear spin-spin coupling J (Hz):
1 2 3 4
5
1 0.000000D+00
2 0.440867D+02 0.000000D+00
3 -0.658476D+01 0.453706D+02 0.000000D+00
4 0.835757D+01 -0.578467D+01 0.479183D+02 0.000000D+00
0.000000D+00
5 -0.613896D+01 0.766574D+01 -0.400402D+01 0.463440D+02
0.000000D+00
6 0.453589D+02 -0.642366D+01 0.787304D+01 -0.533706D+01
0.453473D+02
7 0.136218D+03 -0.339418D+01 0.526497D+01 -0.264324D+01
0.547780D+01
8 -0.364676D+01 0.134431D+03 -0.341632D+01 0.626591D+
01 -0.270749D+01
9 0.529354D+01 -0.405917D+01 0.134571D+03 -0.486745D+01
0.447970D+01
10 -0.365742D+01 0.569314D+01 -0.264901D+01 0.591033D+
01 -0.333806D+01
11 0.300816D+01 -0.171599D+01 0.264766D+01 -0.183776D+01
0.449157D+02
12 0.575483D+00 -0.770905D+00 0.559387D+00 -0.102258D+01
0.754153D+00
13 -0.318688D+00 0.207510D+00 -0.161106D+00 0.667796D+

```

Figura 16. Ejemplo ilustrativo de *output* para un cálculo RMN. En amarillo se resalta la sección donde se encuentran los valores importantes para desplazamientos químicos. Las constantes de acoplamiento (J) se pueden localizar en la sección marcada con rojo.

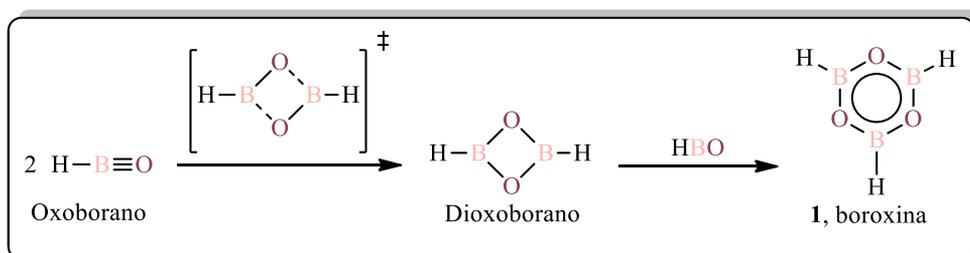
## 2.5 Práctica 5: mecanismos de reacción I.

### Obtención de la boroxina a partir del oxoborano

La boroxina (1,3,5-trioxa-2,4,6-triborinano o ciclotriboroxano), 1 (*Esquema 3*), es un compuesto heterocíclico, plano trigonal, isoelectrónico al benceno y aromático (gracias al orbital *p* vacío del boro). La estructura de la boroxina fue señalada en 1936,<sup>[202]</sup> se produce a partir de los respectivos ácidos borónicos por deshidratación o por secado a un alto vacío.

Es posible formar redes planas de anillos de boroxina que, por lo general, son materiales porosos de baja densidad. Gracias a ello, este compuesto tiene una gran aplicación en nanotubos, nanotapas y como pieza de ensamblaje a otras moléculas aromáticas. Los nanotubos resultantes de boroxina tienen una amplia gama de utilidades en la medicina.

En 2007, H. Bettinger publicó un artículo sugiriendo que la formación de estructuras tipo  $(RBO)_3$  involucran un intermediario dimérico,  $(RBO)_2$ , específicamente con metil(oxo)borano.<sup>[203]</sup> ¿Es posible, para los sistemas con oxoborano, un mecanismo que incluya al dímero  $(HBO)_2$ ? Para esto, es necesario calcular la primera etapa (*Esquema 3*).



Esquema 3. Mecanismo de reacción propuesto por etapas para la boroxina.

## Metodología

1. Dibujar las moléculas de dioxoborano y oxoborano en *GaussView* y construir el archivo de entrada para el *Gaussian09*, como en prácticas anteriores.
2. Realizar optimización de geometría y cálculo de frecuencias (IR sin Raman) usando el funcional  $\omega B97X-D$  con el conjunto base 3-21G\*. Compruebe en *GaussView* que cada molécula tenga todas las frecuencias positivas.
3. Crear un archivo de entrada con las *keywords* `opt=modredundant` `freq=noraman`, usando una geometría modificada del dioxoborano y el mismo nivel de teoría. Genere la geometría modificada a partir de la geometría optimizada del dioxoborano, rompiendo dos enlaces B-O pertinentes y alejándolos 0.5 Å, siempre manteniendo la estructura del ciclo. Congele las distancias de enlace colocando la siguiente línea al final de las coordenadas: B X X F, donde X es el número para

identificar cada átomo. Compruebe en *GaussView* que existe una frecuencia negativa correspondiente al movimiento esperado del estado de transición. En caso contrario, o si todas las frecuencias son positivas, modifique la estructura y repita el cálculo.

4. Preparar un nuevo archivo de entrada sin coordenadas (xyz), conservando el nombre del archivo .chk del paso 3 e incluyendo las siguientes *keywords*: `opt=(nofreeze,ts,rcfc,noeigentest) freq=noraman geom=check guess=read`. Verifique en *GaussView* que solo exista una frecuencia negativa; de no ser así, modifique ligeramente la estructura del estado de transición en la dirección de las frecuencias negativas excedentes y repita el cálculo con las siguientes *keywords*: `opt=(ts,calcfc,noeigentest) freq=noraman` y el mismo nivel de teoría.
5. Calcular la barrera de energía (energía del estado de transición menos dos veces la energía del oxoborano) para entalpías ( $\Delta H$ ) y energías libres ( $\Delta G$ ) en  $\frac{kcal}{mol}$ . Las energías proporcionadas por *Gaussian09* están en unidades atómicas, siendo el factor de conversión:  $1 a.u. = 1 hartree = 627.51 \frac{kcal}{mol} = 2627.26 \frac{kJ}{mol}$ .

### Discusión

1. Registre los datos termodinámicos para las especies calculadas (*Tabla 7 y 8*), ¿la propuesta mecanicista, con base en el trabajo de Bettinger, se puede llevar a cabo para la formación del dímero correspondiente?, ¿a qué temperatura de reacción?

Tabla 7. Datos de entalpías (kcal/mol) para el oxoborano, dioxoborano y su ET.

| Molécula             | $E_{elec} + H_{corr}$ | $\Delta H_0^{298}$ |
|----------------------|-----------------------|--------------------|
| Oxoborano            |                       |                    |
| Estado de transición |                       |                    |
| Dioxoborano          |                       |                    |

Recuerde que estos resultados son en fase gas, sin considerar efecto del disolvente en la reacción.

Tabla 8. Datos de energía libre de Gibbs (kcal/mol) para el oxoborano, dioxoborano y su ET.

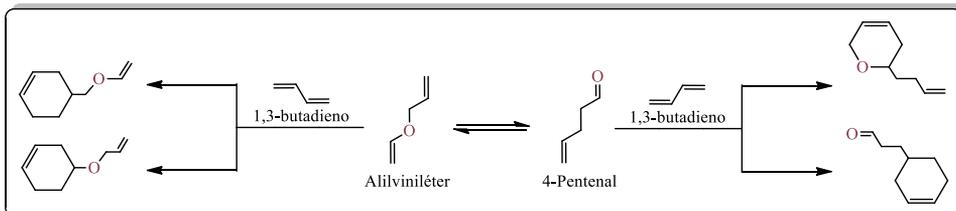
| Molécula             | $E_{\text{elec}} + G_{\text{corr}}$ | $\Delta G_0^{298}$ |
|----------------------|-------------------------------------|--------------------|
| Oxoborano            |                                     |                    |
| Estado de transición |                                     |                    |
| Dioxoborano          |                                     |                    |

Recuerde que estos resultados son en fase gas, sin considerar efecto del disolvente en la reacción.

## 2.6 Práctica 6: mecanismos de reacción II. Reacciones Diels-Alder en el equilibrio alilviniléter – 4-pentalen

Para abordar la práctica 6 tenga en mente el siguiente caso ficticio: el profesor Ken Mamon del Instituto de Tecnología de California (CalTech) quiere hacer una colaboración con los alumnos del DMAC de la Universidad de Guanajuato. El Prof. Mamon está muy interesado en estudiar la reacción Diels-Alder entre el 1,3-butadieno y el 4-pentalen, su intención es que su grupo realice la síntesis con base en lo que los detectives de moléculas planteen como mecanismos de reacción plausibles. Este trabajo buscará ser publicado en una revista de alto prestigio internacional donde se incluirá a todos los que hagan cálculos teóricos. El profesor Ken espera los resultados lo más pronto posible.

En principio, hay que tomar en cuenta el equilibrio que existe entre el 4-pentalen y su isómero: alilviniléter, a través del reordenamiento de Claisen (*Esquema 4*).<sup>[204]</sup> Aún más, en cada isómero hay dos posibilidades donde se puede llevar a cabo la reacción Diels-Alder, por lo que, en total, se deberán estudiar cuatro rutas de reacción. Una vez construidas las vías de reacción posibles, se puede discernir sobre cuál es la más probable de ocurrir y qué producto (o mezcla) habría de obtenerse experimentalmente.



Esquema 4. Rutas de reacción posibles a partir del alilviniléter, 4-pentenal y 1,3-butadieno.

## Metodología

1. Dibujar las moléculas del alilviniléter y el 4-pentenal en *GaussView* y construir el archivo de entrada para el *Gaussian09*, como en prácticas anteriores.
2. Realizar optimización de geometría y cálculo de frecuencias (IR sin Raman) usando el funcional BLYP con el conjunto base 3-21G\*. Compruebe en *GaussView* que cada molécula tenga todas las frecuencias positivas.
3. Elaborar un estimado del estado de transición en *GaussView* y guardar un archivo de entrada con el objetivo de obtener las coordenadas cartesianas. Modificar este archivo o hacer otro, a mano, con la *keyword* `opt=QST3`. Recuerde utilizar las geometrías optimizadas del reactivo, producto (ambos del paso 2) y el estimado del estado de transición, colocados en ese orden, cuidando que los átomos estén listados en el mismo orden en las tres estructuras.
4. Para los estados de transición de las cicloadiciones [4+2], realizar los cálculos con la metodología de la práctica 4 (sección 2.4), es decir, usar las *keywords* `opt=(ts,calcfc,noeigentest)`.

## Discusión

1. Registre los datos de energías libres de Gibbs para calcular la energética de cada paso de reacción (*Tabla 9*).
2. Construya un perfil energético en Excel (*Figura 17*). Tenga presente que el perfil energético debe construirse con energías relativas, pueden escribirse respecto a una molécula cualquiera, por ejemplo,

4-pentenal. Dentro de este caso ficticio suponga que sus resultados serán enviados como reporte al Prof. Mamón para publicarse en el prestigioso *Journal of the American Chemical Society*.

3. Responda los siguientes cuestionamientos: a 25 °C, ¿cuál es el isómero más estable: alilviniléter o 4-pentenal?, ¿cuál es el producto de reacción más favorecido?, ¿existe una mezcla de productos?

Tabla 9. Datos de energía libre de Gibbs (kcal/mol) para el alilviniléter, 4-pentenal y su ET.

| Molécula   | $E_{elec} + G_{corr}$ | $\Delta G_0^{298}$ |
|--|-----------------------|--------------------|
| Alilviniléter                                      |                       |                    |
| Estado de transición del reordenamiento de Claisen |                       |                    |
| 4-Pentenal   |                       |                    |

Recuerde que estos resultados son en fase gas, sin considerar efecto del disolvente en la reacción. Construya cuantas tablas necesite para representar los resultados de las diferentes vías obtenidas.

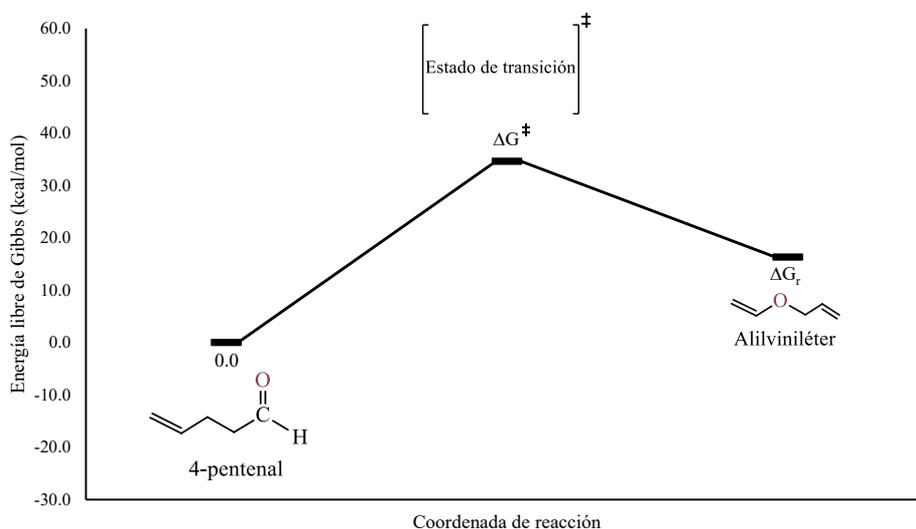


Figura 17. Ejemplo ilustrativo de un perfil energético para el reordenamiento de Claisen.

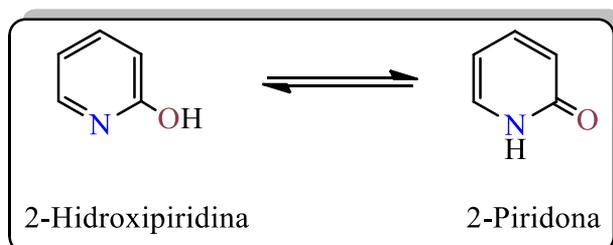
## 2.7 Práctica 7: efecto del disolvente en el equilibrio tautomérico ceto-enol

El equilibrio tautomérico es un proceso dinámico en el que participan dos o más estructuras lábiles conocidas como tautómeros, los cuales presentan un rearrreglo intra- o intermolecular. La conversión entre tautómeros consiste en una ruptura heterolítica que conduce a la migración de un átomo o grupo de átomos. En este sentido, la tautomería puede ser catalogada como prototrópica, cationotrópica o anionotrópica.<sup>[205]</sup>

La tautomería más común entre los heterociclos es la prototrópica, en la que un protón es el átomo migrante en el equilibrio. A menudo, la tautomería recibe el nombre de los grupos funcionales involucrados en el proceso, por ejemplo: imina-enamina, ceto-enólica, etc.

En particular, para la tautomería ceto-enol se establece que un ciclo aromático pasa de su grupo enólico al grupo ceto a través de estabilización por resonancia.<sup>[206]</sup> Un ejemplo de este tipo de tautomería es el equilibrio entre 2-hidroxipiridina y 2-piridona (*Esquema 5*), donde esta última es la forma ceto, más estable, que favorece la reacción de sustitución nucleofílica; por su lado, la 2-hidroxipiridina se ve más favorecida en disolventes hidroxílicos. Cabe mencionar que los disolventes hidroxílicos se diferencian de los polares por contener grupos OH disponibles para la formación de puentes por hidrógeno.

Las moléculas 2-hidroxipiridina y 2-piridona son derivadas de la piridina, uno de los heterociclos más comunes, por lo que comparten varias aplicaciones como: disolventes, herbicidas, colorantes, saborizantes, explosivos y fungicidas.<sup>[207]</sup> La piridona tiene grandes aplicaciones farmacéuticas, donde resalta su uso como inhibidor del virus anti-hepatitis B (HBV) y en el tratamiento preventivo antifibrótico para implantes mamarios.<sup>[208, 209]</sup>



Esquema 5. Equilibrio tautomérico entre 2-hidroxipiridina y 2-piridona.

Los cálculos computacionales, en general, se realizan en fase gas. Sin embargo, es importante para la buena práctica que se involucren los efectos por disolvente, donde se incluyen las interacciones electrostáticas. Uno de los tratamientos para incluir al disolvente es el modelo continuo, donde destaca el modelo de solvatación basado en la densidad (SMD, por sus siglas en inglés), desarrollado por Truhlar et al.<sup>[170]</sup> SMD considera la contribución electrostática proveniente del campo de reacción autoconsistente (SCRF, por sus siglas en inglés); e interacciones de corto alcance del soluto con la primera capa de solvatación. El modelo SMD toma en cuenta una solvatación implícita, por tanto, en esta práctica prescindiremos de las interacciones de puente por hidrógeno.

### Metodología

1. Dibujar las moléculas (*Esquema 5*) en *GaussView* y construir el archivo de entrada para el *Gaussian09*, como en prácticas anteriores. Utilice la simetría más alta posible.
2. Realizar optimización de geometría y cálculo de frecuencias (IR sin Raman) usando el funcional B3LYP con el conjunto base 6-31G\*. Compruebe en *GaussView* que cada molécula tenga todas las frecuencias positivas.
3. Crear dos archivos de entrada nuevos utilizando la *keyword* `scrf=(smd,solvent=name)` para incluir al disolvente, usando como disolventes agua (*water*) y tolueno (*toluene*). Las coordenadas para cada uno de estos nuevos archivos de entrada deben ser las geometrías optimizadas obtenidas en el paso anterior.

### Discusión

1. Registre los datos de entalpías en fase gas (*Tabla 10*). Para la fase del disolvente, registre las entalpías y las correcciones de energía por solvatación (*Tabla 11 y 12*).
2. Responda los siguientes cuestionamientos: ¿cuál es el tautómero de más baja energía en fase gas?, ¿cómo afecta la inclusión del efecto de cada disolvente en los cálculos?

3. OPCIONAL: repita la práctica ahora con 4-hidroxipiridina y 4-piridona.

Tabla 10. Datos de entalpías (kcal/mol) para 2-hidroxipiridina y 2-piridona (fase gas).

| Molécula          | $H^{298}$ | $\Delta H^{298}$ |
|-------------------|-----------|------------------|
| 2-Hidroxipiridina |           |                  |
| 2-Piridona        |           |                  |

Recuerde que estos resultados no incluyen el efecto del disolvente.

Tabla 11. Datos de entalpías y correcciones de energía (kcal/mol) para 2-hidroxipiridina y 2-piridona (fase disolvente agua).

| Molécula          | $E_{\text{solv}}$ (agua) | $H^{298} + E_{\text{solv}}$ | $\Delta H_{\text{solv}}^{298}$ |
|-------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 2-Hidroxipiridina |                          |                             |                                |
| 2-Piridona        |                          |                             |                                |

Estos resultados incluyen el efecto del disolvente agua.

Tabla 12. Datos de entalpías y correcciones de energía (kcal/mol) para 2-hidroxipiridina y 2-piridona (fase disolvente tolueno).

| Molécula          | $E_{\text{solv}}$ (tolueno) | $H^{298} + E_{\text{solv}}$ | $\Delta H_{\text{solv}}^{298}$ |
|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 2-Hidroxipiridina |                             |                             |                                |
| 2-Piridona        |                             |                             |                                |

Estos resultados incluyen el efecto del disolvente tolueno.

## 2.8 Práctica 8: cálculo del espectro UV-VIS en ciertos colorantes orgánicos

Un colorante (o pigmento) es una sustancia capaz de absorber determinada longitud de onda y de fijarse a una superficie en específico para proporcionarle nuevas propiedades fisicoquímicas. Los colorantes deben tener determinados grupos funcionales, además de contar con un cromóforo, que permitan la absorción de radiación en el espectro; y un auxócromo, el cual altera las

propiedades del cromóforo. Los auxócromos causan cambios de absorción hacia longitudes de onda mayor (batocrómico) o menor (hipsocrómico).<sup>[210]</sup>

Los pigmentos se pueden clasificar en función de su estructura química, pueden ser ácidos, donde el colorante recae sobre la parte aniónica, por ejemplo, eosinato de sodio; básicos, porque la propiedad de tinción se deposita en el catión, como el cloruro de metiltionina; o neutros, que se obtienen por un precipitado formado a partir de soluciones acuosas de cromóforos ácidos y básicos, es el caso de la tinción de Giemsa. Algunos colorantes muy populares son el índigo, alizarina y tartrazina (*Figura 18*).<sup>[211]</sup>

El índigo se define como uno de los colorantes más famosos, es un compuesto orgánico de tinte azul extraído de plantas como *Indigofera tinctoria* o *Isatis tinctoria*. El uso de este colorante se remonta a civilizaciones antiguas, como Mesopotamia, Grecia y Mesoamérica. Actualmente, el índigo natural se ha reemplazado por su forma sintética, logrado por primera vez en 1880 por Adolf von Baeyer; se utiliza en alimentos, pruebas de laboratorio y tintes de ropa (*blue jeans*). El procedimiento químico para sintetizar índigo es la unión alcalina de ácido anilino acético o ácido fenilglicina *o*-carboxílico.

La alizarina es un pigmento aplicado en pinturas artísticas (*rose madder*, carmín alizarina, etc.), como tinte para el cabello y en colorimetría, para determinar la presencia de calcio y carbonatos en células y minerales, respectivamente. Este pigmento fue descubierto por P. Robiquet en 1826 y se obtiene naturalmente de las raíces de *Rubia tinctorum*, su síntesis química se logra a partir del antraceno.

Existe una familia de pigmentos conocida como colorantes azoicos,<sup>[211]</sup> donde resalta la tartrazina, que es un polvo soluble en agua que tiende a una coloración amarillo-anaranjada. Este colorante contiene un grupo azo (-N=N-) responsable de su aplicación en alimentos como helados, caramelos, gelatinas, bebidas alcohólicas y carbonatadas, frituras, entre otros. El uso de tartrazina ha sido sumamente cuestionado por presuntos efectos adversos a la salud, como déficit de atención por hiperactividad en niños o cuadros de urticaria. Se han señalado reacciones alérgicas 1/10000. Consecuentemente, es necesario advertir de este pigmento en los productos con la etiqueta: E102 (Europa) o amarillo-5 (EUA); en Noruega está prohibido.

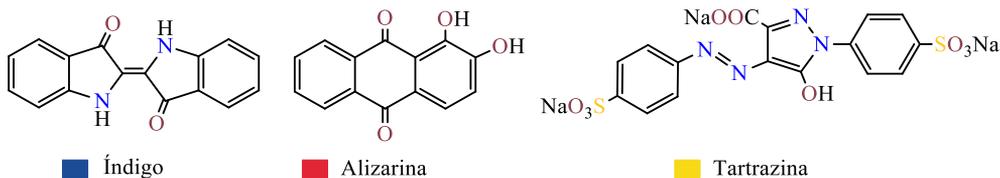


Figura 18. Estructura molecular de algunos colorantes orgánicos.

## Metodología

1. Dibujar las moléculas de los colorantes (*Figura 18*) en *GaussView* y construir el archivo de entrada para el *Gaussian09*, como en prácticas anteriores. En el caso de la tartrazina, sustituya los átomos de Na por H. Utilice la simetría más alta posible.
2. Realizar optimización de geometría y cálculo de frecuencias (IR sin Raman) usando el método Hartree–Fock con el conjunto base 3-21G\*. Compruebe en *GaussView* que cada molécula tenga todas las frecuencias positivas.
3. Preparar nuevos archivos de entrada usando las geometrías optimizadas en el paso anterior e incluya, para calcular los espectros UV-Vis, las siguientes *keywords* y nivel de teoría: CAM-B3LYP/3-21G TD=(NStates=3,50-50) guess=read geom=check. Las *keywords* NStates=3 y 50-50 hacen referencia al número de estados excitados y al cálculo de estados singuletes y tripletes, respectivamente.

## Discusión

1. Registre sus resultados (*Tabla 13*) incluyendo energía de excitación, fuerza del oscilador, transición electrónica y  $\lambda_{max}$  calculada para cada molécula.
2. Copie el espectro UV-Vis teórico, si es posible, y sobre él dibuje los OM involucrados en la transición electrónica de  $\lambda_{max}$  para cada molécula (*Figura 19*).

Tabla 13. Datos espectrales UV-Vis para índigo, alizarina y tartrazina.

| Molécula   | Máxima absorción ( $\lambda_{max}$ , nm) |         | Energía de excitación (eV) | Fuerza del oscilador | Transición electrónica |
|------------|--|---------|----------------------------|----------------------|------------------------|
|            | Experimental                             | Teórica |                            |                      |                        |
| Índigo     | 613                                      |         |                            |                      |                        |
| Alizarina  | 430                                      |         |                            |                      |                        |
| Tartrazina | 425                                      |         |                            |                      |                        |

Comparar los datos teóricos con los valores de  $\lambda_{max}$  determinados experimentalmente es siempre una buena forma de evaluar la fiabilidad de dichos resultados.

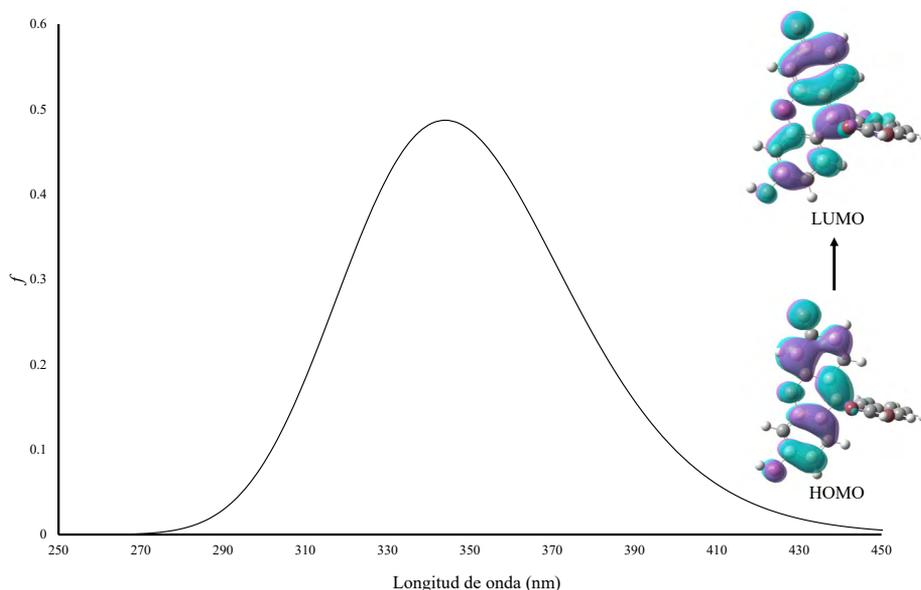


Figura 19. Ejemplo ilustrativo de espectro UV-Vis para una molécula prueba.

## 2.9 Práctica 9: cálculo de propiedades que dependen de E y $\Psi$ de vitaminas del complejo B

Las vitaminas del complejo B son compuestos hidrosolubles, con un limitado almacenamiento en el organismo. Es común que las vitaminas del complejo B se expresen como B1-9 (Figura 20) y B12, descartando la B4 (adenina) y B8 (inositol) ya que no se consideran formalmente vitaminas. El consumo de complejo B es muy importante en los organismos, los niveles bajos de cualesquiera pueden repercutir negativamente en la salud.<sup>[212]</sup>

Tiamina es la vitamina B1 y está relacionada con el funcionamiento de impulsos nerviosos; B2 (riboflavina) está implicada en la producción de glóbulos rojos, crecimiento y síntesis de carbohidratos; B3 (niacina) tiene actividad sobre el sistema digestivo; B5 (ácido pantoténico) se encarga de la descomposición de carbohidratos, proteínas y grasas; B6 (piridoxina) juega un papel importante para el sistema inmunológico y la hemoglobina; B7 (biotina) ayuda al cabello, piel y uñas, además metaboliza la glucosa; B9 (ácido fólico), su rol principal es la salud y correcto crecimiento del feto en el embarazo; B12 (cobalamina) se encarga del desarrollo del SNC, su ausencia se asocia a daños del ADN.

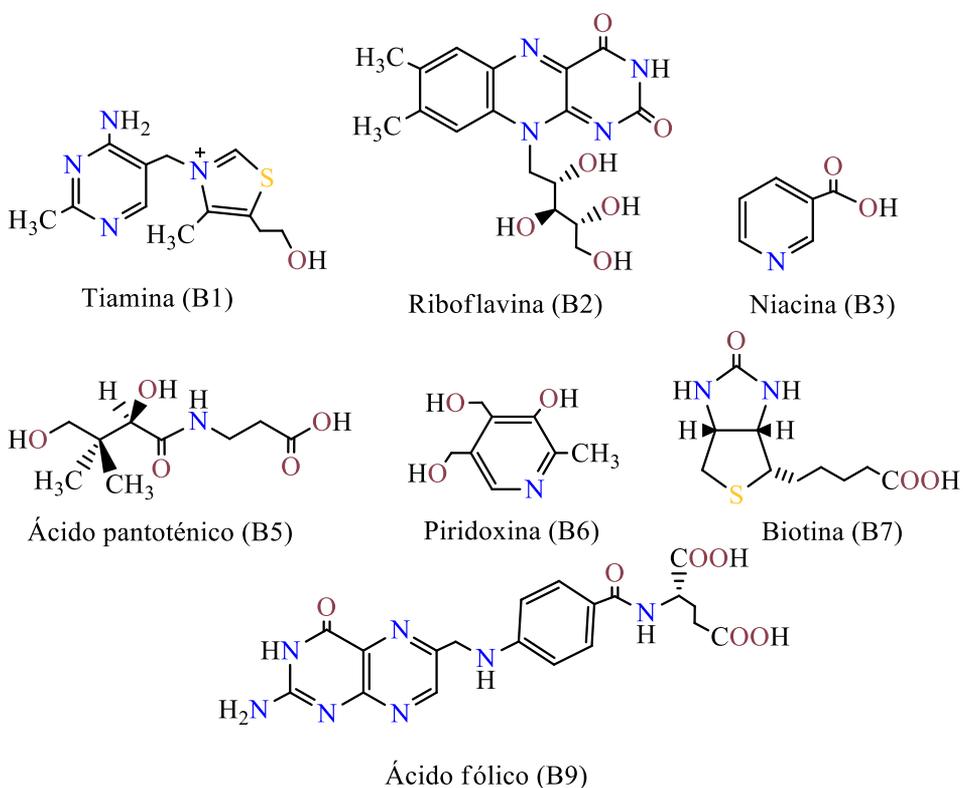


Figura 20. Vitaminas del complejo B (1-9).

En los sistemas moleculares hay propiedades que dependen de la energía (E) y pueden aproximarse mediante cálculos teóricos,<sup>[213]</sup> siendo la energía de ionización (EI) (*ec. 166*), la cual es necesaria para sustraer un electrón;

afinidad electrónica (AE) (*ec. 167*), que es la energía para introducir un electrón; energía de disociación ( $D_e$ ) (*ec. 168*), referida a la energía que requieren dos fragmentos moleculares para unirse (sección 2.10); electronegatividad ( $\chi$ ) (*ec. 169*), que precisa la capacidad de un sistema para atraer electrones; y dureza ( $\eta$ ) (*ec. 170*), como índice global de reactividad que mide la resistencia de una molécula al flujo electrónico, por ende, una molécula “dura” es muy estable (poco reactiva) y viceversa.

$$EI = E_{\text{cación}} - E_{\text{neutro}} \quad (166)$$

$$AE = E_{\text{anión}} - E_{\text{neutro}} \quad (167)$$

$$D_e = E_{\text{molécula}} - \sum E_{\text{fragmentos}} \quad (168)$$

$$\chi = -\frac{E_{\text{LUMO}} + E_{\text{HOMO}}}{2} = \frac{EI + AE}{2} \quad (169)$$

$$\eta = \frac{E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}}{2} = \frac{EI - AE}{2} = -\chi + EI \quad (170)$$

Algunas cualidades de un sistema molecular dependen de la función de onda y pueden leerse en el *output* de Gaussian (*Figura 21*), por ejemplo: momento dipolar, referente a la medida del campo magnético dipolar con dirección de sus polos magnéticos; momento cuadrupolo, es un parámetro que describe efectivamente la elipsoide de distribución de carga; y polarizabilidad, que es la tendencia relativa de una distribución de cargas, como en la nube electrónica de una molécula, al ser distorsionada de su forma normal por un campo eléctrico externo que puede ser causado por la presencia de un ion cercano o dipolo.<sup>[18]</sup>

```

Sum of APT charges= 0.00000
Electronic spatial extent (au): <R**2>= 63.9071
Charge= 0.0000 electrons
Dipole moment (field-independent basis, Debye):
X= -1.8500 Y= 1.4668 Z=
0.0000 Tot= 2.3609
Quadrupole moment (field-independent basis, Debye-Ang):
XX= -12.1595 YY= -9.9688
ZZ= -10.8828
XY= -0.0704 XZ= 0.0000 YZ=
0.0000
Traceless Quadrupole moment (field-independent basis, Debye-
Ang):
XX= -1.1558 YY= 1.0349 ZZ=
0.1209

ZZZY= 0.0000 XXYX= -11.3209
XXZZ= -7.9210 YYZZ= -8.0766
XXYZ= 0.0000 YYXZ= 0.0000 ZZXY=
2.4311
N-N= 2.128147742536D+01 E-N=-2.776034436985D+02 KE=
9.917293728135D+01
Exact polarizability: 13.506 -4.454 11.427 0.000 0.000
7.890
Approx polarizability: 17.195 -8.431 13.247 0.000 0.000
6.562
Calling FoFJK, ICntrl= 100127 FMM=F ISym2X=0 IICent= 0
IopClX= 0 NMat=1 NMatS=1 NMatT=0.
FoFJK: IHMeth= 1 ICntrl=100127 DoSepK=T KAlg= 1 IICent= 0
FoldK=F
Full mass-weighted force constant matrix:

```

Figura 21. En azul se marca la sección donde se localizan los datos del momento dipolar; el color magenta indica la sección para el momento cuadrupolo, es un tensor e interesa recopilar las componentes X, Y y Z, es decir, los valores de XX, YY y ZZ, respectivamente; la polarizabilidad se indica con rojo, nuevamente este es un tensor, los datos relevantes son las componentes X (primer término), Y (tercer término) y Z (sexto término). Este ejemplo de *output* Gaussian fue abierto en un procesador de texto, lo cual se sugiere para facilitar la búsqueda de estos datos.

## Metodología

1. Dibujar las moléculas de las vitaminas B (Figura 20) en *GaussView* y construir archivos de entrada para el *Gaussian09*, como en prácticas anteriores. En el caso de la tiamina (B1) contemple que su carga es +1. Utilice la simetría más alta posible.

2. Realizar optimización de geometría y cálculo de frecuencias (IR sin Raman) usando el método semiempírico PM3. Compruebe en *GaussView* que cada molécula tenga todas las frecuencias positivas.
3. Obtener la EI, AE,  $\chi$  y  $\eta$  para todas las vitaminas conforme a las ecuaciones correspondientes. Para el cálculo de las energías del anión y catión de cada molécula, se obtienen únicamente con un *single point*, sin optimizar.
4. Calcular los momentos dipolar y cuadrupolar, y la polarizabilidad solo para la niacina (B3), optimizando y calculando frecuencias, de nuevo, a nivel B3LYP/3-21G.

### Discusión

1. Registre sus resultados (*Tabla 14 y 15*) para cada vitamina del complejo B calculada.
2. Compare la reactividad entre las estructuras de las vitaminas con base en sus propiedades (índices de reactividad).
3. Investigue qué información, específicamente, obtenemos al evaluar el momento dipolar y polarizabilidad de una molécula.

Tabla 14. Diferentes propiedades que dependen de E en vitaminas del complejo B.

| Molécula               | EI (kcal/mol) | AE (kcal/mol) | $\chi$ (eV) | $\eta$ (eV) |
|------------------------|---------------|---------------|-------------|-------------|
| Tiamina (B1)           |               |               |             |             |
| Rivoflavina (B2)       |               |               |             |             |
| Niacina (B3)           |               |               |             |             |
| Ácido pantoténico (B5) |               |               |             |             |
| Piridoxina (B6)        |               |               |             |             |
| Biotina (B7)           |               |               |             |             |
| Ácido fólico (B9)      |               |               |             |             |

Aunque la energía de disociación ( $D_e$ ) es una propiedad que depende de la energía (E), no se enlista en esta tabla. Un análisis de esta propiedad se realiza en la práctica siguiente (sección 2.10).

Tabla 15. Diferentes propiedades que dependen de  $\Psi$  en vitaminas del complejo B.

| Molécula               | Momento dipolar | Momento cuadrupolo |    |    | Polarizabilidad |    |    |
|------------------------|-----------------|--------------------|----|----|-----------------|----|----|
|                        |                 | XX                 | YY | ZZ | XX              | YY | ZZ |
| Tiamina (B1)           |                 |                    |    |    |                 |    |    |
| Rivoflavina (B2)       |                 |                    |    |    |                 |    |    |
| Niacina (B3)           |                 |                    |    |    |                 |    |    |
| Ácido pantoténico (B5) |                 |                    |    |    |                 |    |    |
| Piridoxina (B6)        |                 |                    |    |    |                 |    |    |
| Biotina (B7)           |                 |                    |    |    |                 |    |    |
| Ácido fólico (B9)      |                 |                    |    |    |                 |    |    |

El momento dipolar y cuadrupolo se escribe en unidades debye y debye-ang, respectivamente. Las unidades para la polarizabilidad describen volumen (bohr<sup>3</sup>).

## 2.10 Práctica 10: error de superposición del conjunto base en las energías de enlace y disociación

En la industria farmacéutica actual existen múltiples opciones para los males que aquejan a la sociedad, algunos medicamentos son muy nuevos, otros, por el contrario, han permanecido en el mercado durante mucho tiempo, por ejemplo, el pepto-bismol y la aspirina (*Figura 22*), ambos derivados del ácido salicílico.

La aspirina (sección 2.4), o ácido acetilsalicílico, es un analgésico y antipirético sintetizado por primera vez en 1853 y perfeccionado en 1897; recientes investigaciones la señalan para disminuir la incidencia de ciertos tipos de cáncer y retrasar el deterioro cerebral en personas de edad avanzada.<sup>[198, 199]</sup>

El subsalicilato de bismuto, mejor conocido como pepto-bismol, es un medicamento indicado para la diarrea y acidez; su mecanismo de acción transcurre por disminuir el flujo de líquidos y electrolitos hacia las heces, inhibir la prostaglandina para combatir la inflamación intestinal y actuar como bactericida por efecto oligodinámico. Algunas sensaciones secundarias de este producto son: lengua y heces de color negro, zumbidos en el oído, somnolencia, mareos, dolor de cabeza, sed y temblores.

La ascendencia del pepto-bismol tiene su punto más relevante en 1900 (Nueva York), cuando un médico generó una mezcla que contenía subsalicilato de bismuto para tratar la diarrea infantil provocada por cólera.<sup>[214]</sup> Poco tiempo después, la fórmula de esta mixtura fue adquirida por la farmacéutica Norwich Eaton. En 1982, Procter & Gamble compró Norwich Eaton, convirtiéndose en los comercializadores del pepto-bismol hasta el día de hoy.

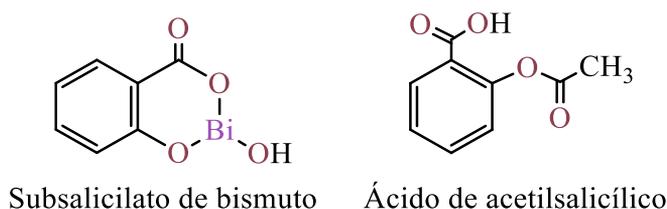


Figura 22. Estructura molecular del pepto-bismol (izq.) y aspirina (der.).

Cuando se calculan energías de disociación es importante considerar el error de superposición del conjunto base (BSSE, por sus siglas en inglés), que se describe como la inconsistencia en los resultados debido a que se opera con un conjunto base incompleto.<sup>[18]</sup> Uno de los métodos para corregir este error es el *counterpoise*, donde se atiende la energía de disociación nominal más las correcciones de cada fragmento de la molécula.<sup>[215]</sup>

### Metodología

1. Dibujar las moléculas de pepto-bismol y aspirina (*Figura 22*) en *GaussView* y construir el archivo de entrada para el *Gaussian09*, como en prácticas anteriores. Utilice la simetría más alta posible.
2. Realizar optimización de geometría y cálculo de frecuencias (IR sin raman) usando el funcional PBE (*keyword* PBE/PBE) con el conjunto base 3-21G (todos los átomos, excepto Bi) y el pseudopotencial (PP) (sección 1.6) LANL2DZ para el átomo de Bi. Compruebe en *GaussView* que cada molécula tenga todas las frecuencias positivas.
3. Borrar el hidroxilo para cada molécula, del fragmento resultante calcule: a) *single point*; y b) optimización de geometría y frecuencias con carga positiva. Del hidroxilo calcule a) y b) considerando su carga

negativa. Todos los cálculos realizados en este punto deben conservar el nivel de teoría indicado en el paso anterior.

4. Calcular la corrección del *Basis Set Superposition Error* (BSSE,  $\delta$ ) para el pepto-bismol y la aspirina, teniendo en cuenta que debe especificar los fragmentos y con las *keyword* counterpoise=(número de fragmentos) guess=always. Considere los fragmentos cargados positiva y negativamente definidos en el punto anterior.
5. Repetir todos los cálculos de los puntos 2, 3 y 4 utilizando el conjunto base 6-311G (para todos los átomos excepto Bi) y LANL08 para el átomo de Bi. El siguiente enlace le servirá en caso de requerir algún conjunto base o PP: [www.basissetexchange.org](http://www.basissetexchange.org). Recuerde que en esos casos es necesario incluir la *keyword* gen=filename y especificar al final del *input* la designación del conjunto base o PP.

### Discusión

1. Calcule la energía de enlace (*ec. 171*) y energía de disociación (*ec. 168*). Para el cálculo de la energía de enlace, la energía de cada fragmento corresponde a los cálculos *single point*; la energía de disociación usa los resultados de la optimización completa de cada fragmento (entalpía o energía libre de Gibbs).

$$EE = E(\text{molécula})_{opt} - \sum E(\text{fragmentos})_{sp} \quad (171)$$

2. Registre sus resultados (*Tabla 16 y 17*) para cada molécula, incluya energía de enlace, energía de disociación, BSSE y las correspondientes correcciones.
3. Responda el siguiente cuestionamiento: ¿cuál es el efecto del tamaño del conjunto base en las energías de enlace y de disociación?

Tabla 16. Valores de energía (kcal/mol) para cada molécula calculados a PBE/(3-21G,LANL2DZ).

| Molécula     | Energía de enlace (EE) | Energía de disociación ( $D_e$ ) | BSSE ( $\delta$ ) | EE corregida <sup>a</sup> | $D_e$ corregida <sup>b</sup> |
|--------------|------------------------|----------------------------------|-------------------|---------------------------|------------------------------|
| Pepto-bismol |                        |                                  |                   |                           |                              |
| Aspirina     |                        |                                  |                   |                           |                              |

Expresa la energía de disociación en entalpías. <sup>a</sup> $EE_{corregida} = EE + \delta$ ; <sup>b</sup> $D_{e\text{ corregida}} = D_e + \delta$

Tabla 17. Valores de energía (kcal/mol) para cada molécula calculados a PBE/(6-311G,LANL08).

| Molécula     | Energía de enlace (EE) | Energía de disociación ( $D_e$ ) | BSSE ( $\delta$ ) | EE corregida <sup>a</sup> | $D_e$ corregida <sup>b</sup> |
|--------------|------------------------|----------------------------------|-------------------|---------------------------|------------------------------|
| Pepto-bismol |                        |                                  |                   |                           |                              |
| Aspirina     |                        |                                  |                   |                           |                              |

Expresa la energía de disociación en entalpías. <sup>a</sup> $EE_{corregida} = EE + \delta$ ; <sup>b</sup> $D_{e\text{ corregida}} = D_e + \delta$

## 2.11 Práctica 11: cálculo del índice magnético de aromaticidad (NICS) en una serie de heterociclos

La aromaticidad es una propiedad de moléculas cíclicas, conjugadas y que cumplen con la regla de Hückel; este tipo de moléculas tienen electrones deslocalizados. Existen escalas o índices propuestos para cuantificar la aromaticidad, los cuales se hallan divididos en criterios estructurales, energéticos, magnéticos y electrónicos.<sup>[216-218]</sup> Un índice magnético considera la presencia de un campo magnético inducido donde existe diamagnetismo o paramagnetismo, lo cual es posible observar con experimentos de RMN.

El cambio químico independiente del núcleo (NICS, por sus siglas en inglés) es un índice magnético ampliamente utilizado.<sup>[219]</sup> Este criterio se define como el valor negativo del bloqueo magnético efectuado por un sistema cíclico, usualmente es calculado en el centro del anillo o 1 Å por encima; la clasificación de compuestos es: aromáticos (NICS negativo), no aromáticos (NICS cercano a cero) o antiaromáticos (NICS positivo).

Algunos heterociclos útiles para ejemplificar la utilidad del NICS son pirrol, fosfol, arsol, furano, tiofeno y selenofeno (*Figura 23*). El pirrol se obtiene por tratamiento del furano con amoniaco y catálisis ácida; fosfol es el análogo fosforado del pirrol, se emplea como ligando de metales de transición y precursor de organofosforados; arsol es el análogo “arsenado” del pirrol, es un excelente ligando aromático; furano, además de servir para sintetizar pirrol, tiene uso en lacas, disolventes, farmacéuticos y productos agrícolas; tiofeno es el semejante azufrado del furano, está naturalmente en el petróleo; y selenofeno, es un compuesto heterocíclico parecido “selenado” del furano.

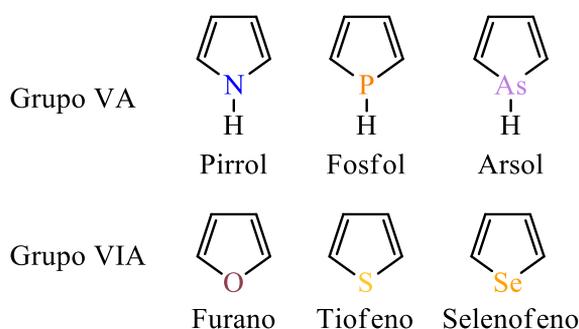


Figura 23. Series de compuestos heterocíclicos de cinco miembros.

### Metodología

1. Dibujar las moléculas de heterociclos (*Figura 23*) en *GaussView* y construir el archivo de entrada para el *Gaussian09*, como en prácticas anteriores. Utilice la simetría más alta posible.
2. Realizar optimización de geometría y cálculo de frecuencias (IR sin raman) usando el funcional PBE (*keyword* PBE/PBE) con el conjunto base 6-31G(d) (todos los átomos, excepto As y Se) y el pseudopotencial (PP) (sección 1.6) LANL2DZ para los átomos As y Se. Compruebe en *GaussView* que cada molécula tenga todas las frecuencias positivas.
3. Construir manualmente un cálculo NMR para cada molécula (sección 2.4). Al final del listado de las coordenadas cartesianas, coloque un átomo “fantasma” (número atómico cero) en el centro del anillo

usando *GaussView* (señalados, usualmente, como X o Bq). Opcional: localice un segundo átomo “fantasma” a 1 Å del primero.

- Realizar los cálculos del punto anterior y obtenga los índices de aromaticidad NICS para cada sistema cíclico.

### Discusión

- Registre los resultados (*Tabla 18*) de NICS(0) y NICS(1) para cada molécula. Ordene los compuestos de cada serie de acuerdo con su aromaticidad.
- Calcule el porcentaje de aromaticidad (*ec. 172*) de los heterociclos por grupo, donde  $NICS_{max}$  es el valor NICS(0) o NICS(1) del compuesto más aromático.

$$\% \text{ aromaticidad} = \frac{NICS}{NICS_{max}} \times 100 \quad (172)$$

Tabla 18. NICS de diferentes heterociclos calculados a PBE/(6-31G(d),LANL2DZ).

| Serie        | Molécula   | NICS(0) | NICS(1) <sup>a</sup> |
|--------------|------------|---------|----------------------|
| Grupo<br>VA  | Pirrol     |         |                      |
|              | Fosfol     |         |                      |
|              | Arsol      |         |                      |
| Grupo<br>VIA | Furano     |         |                      |
|              | Tiofeno    |         |                      |
|              | Selenofeno |         |                      |

Los cálculos de NICS(1) consideran el punto de referencia a 1 Å por encima del anillo; es opcional.

## 2.12 Práctica 12: funciones Fukui en la búsqueda de sitios electrofílicos y nucleofílicos del aspartamo

En 1965 J. M. Schlatter descubrió, por serendipia, uno de los edulcorantes más usados: aspartamo o N-(L- $\alpha$ -aspartil)-L-fenilalanina-1-metil-éster (*Figura 24*).<sup>[220]</sup> Este endulzante es un polvo blanco, cristalino y sin olor, derivado del ácido

aspártico y fenilalanina, es 200 veces más dulce que el azúcar convencional y de bajo nivel energético. En la actualidad es comercializado por el nombre Canderel, Natreen y Nutrasweet, se puede encontrar en gelatinas, bebidas, gomas de mascar, farmacéuticos y productos *light*.

La fundación Ramazzini advirtió en 2005 sobre la relación del aspartamo con enfermedades como cáncer, epilepsia, esclerosis múltiple, infertilidad y lupus. Sin embargo, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, en inglés), tras rigurosos análisis, descartó totalmente la posibilidad planteada por la fundación Ramazzini.<sup>[221]</sup> Actualmente el consumo de aspartamo alcanza un 80% de los alimentos.

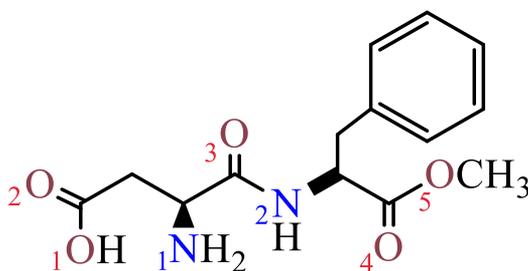


Figura 24. Estructura del aspartamo. En azul, numeración para los átomos de nitrógeno; en rojo, numeración para los átomos de oxígeno.

Entre 1952-1954, el químico japonés Kenichi Fukui et al., desarrollaron las denominadas funciones Fukui (*ec. 173*), derivadas evaluables por la izquierda, derecha y total que permiten aproximar sitios de reactividad hacia diferentes especies (*Figura 25*).<sup>[222, 223]</sup> A partir de las funciones Fukui, se logra su forma condensada usando integración aproximada sobre cada átomo que, al final, se puede calcular como diferencia de cargas (*Figura 25*). En 1981, Fukui ganó, junto a Roald Hoffmann, el Premio Nobel de Química gracias a sus contribuciones independientes sobre las reacciones químicas.

$$f(r) = \left[ \frac{\delta\mu}{\delta v(r)} \right]_N = \left[ \frac{\delta\rho(r)}{\delta N} \right]_v \quad (173)$$

#### FUNCIONES FUKUI

$f^+(\mathbf{r}) \approx \rho_{LUMO}(\mathbf{r})$  – mide la reactividad hacia un agente nucleofílico

$f^-(\mathbf{r}) \approx \rho_{HOMO}(\mathbf{r})$  – mide la reactividad hacia un agente electrofílico

$f^0(\mathbf{r}) \approx \frac{1}{2}[\rho_{HOMO}(\mathbf{r}) + \rho_{LUMO}(\mathbf{r})]$  – mide la reactividad hacia una especie radical

#### FUNCIONES FUKUI CONDENSADAS

$f_a^+ = q_a(N + 1) - q_a(N)$  – sitio para un ataque nucleofílico

$f_a^- = q_a(N) - q_a(N - 1)$  – sitio para un ataque electrofílico

$f_a^0 = \frac{1}{2}[q_a(N + 1) - q_a(N - 1)]$  – sitio para un ataque radicalario

Figura 25. Funciones Fukui y Fukui condensadas para estimación de sitios reactivos.

### Metodología

1. Dibujar la molécula del edulcorante (*Figura 24*) en *GaussView* y construir el archivo de entrada para *Gaussian09*, como en prácticas anteriores. Utilice la simetría más alta posible.
2. Realizar optimización de geometría y cálculo de frecuencias (IR sin Raman) usando el funcional BP86 con conjunto base 3-21G(d). Compruebe en *GaussView* que la molécula tenga todas las frecuencias positivas.
3. Llevar a cabo un segundo cálculo para obtener las cargas NBO (sección 2.2).
4. Construir dos archivos de entrada, usando la geometría optimizada del aspartamo, con carga +1 (doblete) y carga -1 (doblete), respectivamente. Realice un cálculo *single point* para ambos archivos recién creados. También en estos dos cálculos es necesario obtener cargas NBO.

### Discusión

1. Registre sus resultados (*Tabla 19*) considerando las funciones Fukui por átomo.
2. Dibuje el HOMO y LUMO de la molécula de aspartamo.

3. Responda los cuestionamientos: ¿cuál es el sitio electrofílico del edulcorante?, ¿cuál es el sitio nucleofílico?, ¿dónde puede ocurrir un ataque radicalario?

Tabla 19. Funciones Fukui condensadas para el aspartamo calculadas a BP86/3-21G(d).

| Átomo         | $f^+$ | $f^-$ | $f^0$ |
|---------------|-------|-------|-------|
| 1 (Oxígeno)   |       |       |       |
| 2 (Oxígeno)   |       |       |       |
| 3 (Oxígeno)   |       |       |       |
| 4 (Oxígeno)   |       |       |       |
| 5 (Oxígeno)   |       |       |       |
| 1 (Nitrógeno) |       |       |       |
| 2 (Nitrógeno) |       |       |       |

Las cargas utilizadas para las funciones Fukui condensadas han sido obtenidas con el esquema NBO. La numeración de átomos se puede corroborar en la molécula de aspartamo (Figura 24).

### 2.13 Práctica 13: obtención de geometrías de las vitaminas A, E y K<sub>1</sub> usando un esquema QM/MM (ONIOM)

El cuerpo humano es un organismo complejo que requiere de diversas moléculas para su correcto funcionamiento; existen los carbohidratos, capaces de brindar energía para desempeñar diferentes actividades; proteínas, con una extensa funcionalidad reguladora, transporte, catálisis, entre otras; vitaminas como las del complejo B (sección 2.9) y otras muy destacables, como vitamina A, K<sub>1</sub> y E (Figura 26).

La vitamina A, también conocida como retinol o antixerofáltmica, es liposoluble, se forma mayormente a partir del betacaroteno y se almacena en el hígado.<sup>[224]</sup> La importancia del retinol reside en su incidencia en la visión, al generar pigmentos de la retina, y en la formación y mantenimiento de tejidos nerviosos, dientes, huesos y mucosas. La ingesta diaria recomendada es de 1000 µg en hombres y 800 µg en mujeres.

En las verduras verdes y hojas se puede encontrar la vitamina K<sub>1</sub> (filoquinona), que es liposoluble, de fácil almacenamiento y con incidencia

en la formación de huesos, glóbulos rojos y en la coagulación de la sangre.<sup>[225]</sup> Su ingesta diaria recomendada es de 120  $\mu\text{g}$ ; también está indicada como tratamiento para la intoxicación por warfarina, medicamento anticoagulante usado en casos de trombosis venosa.

Dentro de los aceites vegetales, semillas, nueces y hortalizas de hoja verde se puede encontrar al tocoferol (vitamina E), la cual es liposoluble, antioxidante, encargada de mantener en óptimas condiciones el sistema inmunitario y equilibra el sistema circulatorio (en conjunto con la vitamina  $\text{K}_1$ ).<sup>[226]</sup> La vitamina E también se puede hallar en su forma sintética, cuyas principales aplicaciones son como suplemento alimenticio y cosméticos.

Muchas de las estructuras de interés biológico, como las vitaminas, a menudo se estudian con ONIOM, este es un método computacional híbrido que permite combinar tratamientos de mecánica cuántica (QM, por sus siglas en inglés) y mecánica molecular (MM en inglés) (apéndice).<sup>[227]</sup> Los esquemas QM/MM en general están seccionados en dos: capa alta (*high*), donde se utilizan métodos basados en QM con mayor precisión; y capa baja (*low*), correspondiente al análisis MM con menor escrutinio.



Figura 26. Estructura molecular la vitamina A (retinol),  $\text{K}_1$  (filoquinona) y E ( $\alpha$ -tocoferol). El sombreado color azul (capa alta) y amarillo (capa baja) se añaden en referencia al método ONIOM.

## Metodología

1. Dibujar las moléculas de las vitaminas (Figura 26) en GaussView y construir el archivo de entrada para Gaussian09. La designación de capas ONIOM será dos: alta y baja (Figura 26). Para la elección de capa

alta o baja, según sea el caso, puede proceder en *GaussView*, toda vez que haya construido su sistema de interés, a través del menú *edit > atom groups.. > atom group class: oniom layer*.

2. Realizar optimización de geometría y cálculo de frecuencias con los siguientes criterios: capa alta (sistema modelo), funcional B3LYP con el conjunto base 6-31G(d); capa baja (sistema real), método PM3. Corrobore que el *input* incluya la *keyword* *oniom(niveldeteoría1:niveldeteoría2)*. Luego del cálculo, compruebe en *GaussView* que la molécula tenga todas las frecuencias positivas.

### Discusión

1. Escriba en una hoja de Word un breve comentario respecto a sus resultados; incluya una respuesta al siguiente cuestionamiento: ¿qué criterio usaría para designar las capas del método ONIOM en un sistema químico?, ¿por qué?



# Apéndice

## Pseudopotenciales Relativistas

La mayoría de los tratamientos ECP incluyen las contribuciones de los efectos relativistas más importantes dentro del potencial efectivo. Como parte de los métodos ECP figuran los pseudopotenciales construidos a partir de pseudoorbitales (sección 1.6); esta es una manera de incorporar efectos relativistas. La elaboración de un pseudopotencial conlleva el uso de diversas expresiones matemáticas, como la de Phillips-Kleinman (*ec. 91*) o la ecuación de valores propios que engloba la transferibilidad de los pseudopotenciales atómicos a moléculas (*ec. 94*), donde se incluyen las funciones  $V_{nl}^{PP}(r)$  y  $\tilde{R}_{nl}(r)$  cuyo desarrollo de cálculo debe ser explicado en extenso.

En 1979, Christiansen et al. propusieron escoger a los pseudoorbitales de valencia como aquellos que coincidan con los orbitales que representan a todos los electrones a distancias mayores que  $r_m$ , esto basándose en los trabajos de Durand y Barthelat, y Kahn et al.<sup>[100, 101 y 104]</sup> Así,  $V_{nl}^{PP}(r)$  puede escribirse invirtiendo la ecuación de valores propios de  $\tilde{P}_{nl}(r)$  (*ec. I*), esto se puede hacer solo con un pseudoorbital que no tenga nodos y restringe el tratamiento a un orbital de valencia con número cuántico de momento angular  $l$ , permitiendo que se omita el índice  $n$  y definiendo  $V_l^{PP}(r) \equiv V_{nl}^{PP}(r)$ .

$$V_{nl}^{PP}(r) = \varepsilon_{nl} + \frac{z^{eff}}{r} - \frac{l(l+1)}{2r^2} + \frac{\left(\frac{1}{2} \frac{d^2}{dr^2} \tilde{v}_{val}\right) \tilde{P}_{nl}(r)}{\tilde{P}_{nl}(r)} \quad (I)$$

El pseudopotencial interno ( $\hat{V}_\mu^{PP}$ ) se puede obtener por una proyección angular que conduce a un pseudopotencial local (*ec. II*), lo cual garantiza que  $V_l^{PP}$  actúa solo sobre  $\tilde{R}_{nl}$ , de forma que la integración angular de la ecuación HF ECP molecular (*ec. 86*), después de usar la factorización que incluye la función radial (*ec. 93*), produzca la ecuación de valores propios  $\varepsilon_{nl}$  (*ec. 94*).

$$\hat{V}_\mu^{PP} = \sum_{l=0}^{\infty} V_l^{PP}(r) \sum_{m_l=-l}^{+l} |l, m_l\rangle \langle l, m_l| \quad (II)$$

La proyección angular que conduce al pseudopotencial local se puede rearrreglar (*ec. III*): (1) observando que estos pseudopotenciales de alguna forma describen las interacciones de intercambio internos-valencia (pequeñas comparadas con las interacciones coulómbicas, en especial para valores de  $l$  grandes); y (2) definiendo  $L = l_{max}^{core} + 1$ .

$$\hat{V}_{\mu}^{PP} = V_L^{PP}(r) + \sum_{l=0}^{L-1} [V_l^{PP}(r) - V_L^{PP}(r)] \sum_{m_l=-l}^{+l} |l, m_l\rangle \langle l, m_l| \quad (\text{III})$$

Existen varios procedimientos para optimizar pseudopotenciales para cada átomo,<sup>[228-232]</sup> uno de ellos comienza con adoptar una función radial del pseudoorbital (*ec. IV*) que incluye coeficientes  $a_i$ , mismos que se determinan bajo ciertos requerimientos de ortonormalidad, entre otros (*ec. V*). Cabe mencionar que la cota  $r_m$  se escoge como el máximo externo de  $P_{nl}(r)$  y que: (1)  $P_{nl}(r)$  no tenga nodos; (2)  $P_{nl}(r)$  tenga solo dos puntos de inflexión ( $P_{nl}'' = 0$ ); y (3)  $P_{nl}''$  presente tan solo tres puntos críticos. Luego, se calculan los componentes de  $V_l(r)$  (*ec. III*) mediante la inversión de la ecuación de valores propios de  $\tilde{P}_{nl}(r)$  (*ec. I*), y se ajustan los pseudopotenciales y pseudoorbitales radiales numéricos a la forma analítica de conjuntos base (*ec. 95*), usando la ecuación Hartree-Fock ECP molecular (*ec. 86*).

$$\tilde{R}_{nl}(r) = \begin{cases} R_{nl}(r) & (r \geq r_m) \\ r^{l+2}(a_0 + a_1 r + a_2 r^2 + a_3 r^3 + a_4 r^4) & (r < r_m) \end{cases} \quad (\text{IV})$$

$$\begin{aligned} \langle \tilde{R}_{nl} | \tilde{R}_{nl} \rangle &= 1 \\ \tilde{R}_{nl}(r_m) &= R_{nl}(r_m) \\ \left( \frac{d^k \tilde{R}_{nl}}{dr^k} \right)_{r=r_m} &= \left( \frac{d^k R_{nl}}{dr^k} \right)_{r=r_m} \quad (k = 1, 2, 3) \end{aligned} \quad (\text{V})$$

Adaptar el tratamiento anterior al método relativista de Cowan y Griffin produce los correspondientes pseudopotenciales relativistas de espín libre.<sup>[233]</sup> Esta proximidad no es más que la incorporación de términos relativistas en el Hamiltoniano no relativista (*ec. 87*) para lograr el Hamiltoniano de Breit-Pauli (*ec. VI*).<sup>[234]</sup> En este nuevo Hamiltoniano se han agregado el término de Darwin, masa-velocidad y la contribución espín-órbita, en ese orden. Si solo se agregan los términos de Darwin y masa-velocidad (la forma del Hamiltoniano de Pauli), la ecuación invertida de valores propios de  $\tilde{P}_{nl}(r)$  (*ec. I*) incorpora implícitamente los efectos de los

electrones internos y conduce a la forma natural de representación de dos componentes para el espín (espinor, en términos relativistas).

$$\hat{H}_{BP} = \hat{H}^{ECP} + \hat{H}_D + \hat{H}_{MV} + \hat{H}_{SO} \quad (VI)$$

En 1985, Hay y Wadt publicaron una serie de trabajos en los que realizaron el ajuste de pseudopotenciales no relativistas con el procedimiento de optimización de PP para cada átomo, además de la incorporación del Hamiltoniano de Pauli.<sup>[102, 235 y 103]</sup> De este modo se consiguió generar potenciales efectivos internos relativistas (RECPs, por sus siglas en inglés), que servirían para aplicaciones en metales de transición.

Una base mínima en el ajuste de conjuntos base para  $V_{nl}^{PP}$  y  $\tilde{R}_{nl}(r)$  (ec. 95, pág. 43) confecciona el pseudopotencial LANL1MB (Laboratorio Nacional de Los Álamos #1 Base Mínima) y, en el caso de usar la base D95 (para los elementos ligeros) o doble zeta, el ajuste del PP es llamado LANL2DZ (Laboratorio Nacional de Los Álamos #2 Doble Zeta).<sup>[234]</sup>

## Mecánica Molecular

La mecánica molecular (MM) es un gran método para el estudio de sistemas químicos, está confeccionada mediante distintos conceptos de la teoría mecanoclásica y no considera Hamiltoniano, densidad electrónica o función de onda. En la MM se piensa que una molécula es un conjunto de esferas (átomos), con masa y carga definidas, unidas por pequeños resortes (enlaces); la predicción de geometrías y energías relativas transita por minimizar una función de potencial,  $V(x, y, z)$  (ec. VII).<sup>[3]</sup>

$$V = V^{alarg} + V^{def} + V^{dfp} + V^{tor} + V^{cruz} + V^{vdw} + V^{elec} \quad (VII)$$

La función de potencial de la mecánica molecular se construye a partir de diferentes términos que indican alargamiento del enlace ( $V^{alarg}$ ), deformación del ángulo de enlace ( $V^{def}$ ), deformación fuera del plano ( $V^{dfp}$ ), torsión ( $V^{tor}$ ), términos cruzados ( $V^{cruz}$ ), atracción y repulsión de Van der Waals entre átomos no enlazados ( $V^{vdw}$ ), e interacciones electrostáticas ( $V^{elec}$ ). Las fórmulas analíticas, así como constantes de parametrización para cada término de la función potencial, demarcan lo que se conoce como campo de fuerzas.<sup>[18, 236 y 237]</sup>

Un campo de fuerzas se puede diferenciar por el proceso de parametrización, número de términos para la función potencial y asignación de códigos para tipos de átomos. Los códigos para diferentes tipos de átomos (Tabla I) se asignan debido a, por ejemplo, hibridación ( $sp^3$ ,  $sp^2$  o  $sp$ , para el carbono) o conectividad, es decir, si están enlazados directamente (relación 1-2) o si les separa más de un enlace (relación 1-3, 1-4, etc.). Algunos de los campos de fuerzas más famosos son los MM3, AMBER, UFF, entre otros (Tabla II).

Tabla I. Tipo de átomos en los campos de fuerzas MM2 y MM3.

| Código | Tipo de átomo | Descripción                          |
|--------|---------------|--------------------------------------|
| 1      | C             | Carbono $sp^3$                       |
| 2      | C             | Carbono $sp^2$ (alquenos)            |
| 5      | H             | Hidrógeno, excepto enlazado a N u O. |
| 7      | O             | Oxígeno $sp^2$ (carbonílico)         |
| 15     | S             | Azufre (sulfuro, $R_2S$ )            |
| 17     | S             | Azufre (sulfóxido, $R_2SO$ )         |
| 18     | S             | Azufre (sulfona, $R_2SO_2$ )         |

MM2 y MM3 forman parte de los campos de fuerza *Molecular Mechanics*, siendo MM3 altamente recomendado para sistemas de polipéptidos y proteínas. El MM2 y MM3 fueron desarrollados en 1977 y 1989 respectivamente, por Allinger et al.<sup>[238, 239]</sup>

Tabla II. Campos de fuerzas más populares.

| Campo de fuerzas  |
|---|
| MM2 ( <i>Molecular Mechanics 2</i> ). <sup>[238]</sup>                            |
| MM3 ( <i>Molecular Mechanics 3</i> ). <sup>[239]</sup>                            |
| MM4 ( <i>Molecular Mechanics 4</i> ). <sup>[240]</sup>                            |
| AMBER ( <i>Assisted Model Building with Energy Refinement</i> ). <sup>[241]</sup> |
| OPLS ( <i>Optimized Potentials for Liquid Simulations</i> ). <sup>[242]</sup>     |
| DREIDING. <sup>[243]</sup>  |
| QMFF ( <i>Quantum Mechanical Force Field</i> ). <sup>[244]</sup>                  |
| CFF93 ( <i>Consistent Force Field 93</i> ). <sup>[245]</sup>                      |
| MMFF94 ( <i>Merck Molecular Force Field 94</i> ). <sup>[246]</sup>                |
| CHARMM ( <i>Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics</i> ). <sup>[247]</sup> |
| UFF ( <i>Universal Force Field</i> ). <sup>[248]</sup>                            |
| SHAPES. <sup>[249]</sup>  |
| VALBOND. <sup>[250]</sup>   |
| YETI. <sup>[251]</sup>  |

El número que acompaña a los campos de fuerza *Molecular Mechanics* hace referencia a la generación dentro de esa familia. En otros casos, suele señalar el año en que se desarrolló.

El primer término que se advierte en la función de potencial  $V(x, y, z)$  es  $V^{alarg}$ , que describe la tensión sobre un enlace de la molécula; la variación de tensión se puede explicar adecuadamente con el potencial de Morse (ec. VIII).<sup>[252]</sup> Esta ecuación no resulta apropiada para el cálculo computacional, por ende,

la mayoría de los campos de fuerzas consideran inicialmente solo una aproximación armónica (*ec. IX*).

$$V_l = D_e [1 - e^{-\alpha(l-l_e)}]^2 \quad (\text{VIII})$$

$$V_l = \frac{1}{2} k_l (l - l_e)^2 \quad (\text{IX})$$

Introducir un término cubico en la tensión, que corresponde a la anarmonicidad, evidencia que la representación de un enlace resulta errónea cuando la geometría inicial está muy alejada del equilibrio. Este error se solventa mediante una función de mayor orden (*ec. X*), similar al campo de fuerzas MM3. Las ecuaciones de potencial de tensión incluyen los parámetros: constante de fuerza ( $k_l$ ) y longitud de enlace en el equilibrio ( $l_e$ ), que dependen del tipo de átomos enlazados y se obtienen del proceso de parametrización; la longitud de enlace “actual” se escribe como  $l$ .

$$V_l^{MM3} = 71.94 k_l (l - l_e)^2 \left[ 1 - 2.55(l - l_e) + \frac{7}{12} 2.55(l - l_e)^2 \right] \quad (\text{X})$$

Dentro de la función de potencial para la mecánica molecular también se escribe el término  $V^{def}$  que representa el movimiento de flexión entre tres átomos (*ec. XI*). La mayoría de los campos de fuerzas actuales usan una función (*ec. XII*), que incluye la constante de fuerza de flexión ( $k_\theta$ ) y el ángulo de enlace en el equilibrio ( $\theta_e$ ); estos dependen del tipo de átomos implicados y deberán calcularse en el proceso de parametrización.

$$V_\theta = \frac{1}{2} k_\theta (\theta - \theta_e)^2 \quad (\text{XI})$$

$$V_\theta^{MM3} = a k_\theta (\theta - \theta_e)^2 [1 - b(\theta - \theta_e) + c(\theta - \theta_e)^2 - d(\theta - \theta_e)^3 + e(\theta - \theta_e)^4]$$

$$\begin{aligned} a &= 0.021914 \\ b &= 0.014 \\ c &= 5.6 \times 10^{-5} \\ d &= 7.0 \times 10^{-7} \\ e &= 9.0 \times 10^{-10} \end{aligned}$$

(XII)

El término  $V^{dfp}$  se refiere a la deformación fuera del plano, esto es, sistemas con centros trigonales donde un átomo se desplaza por encima o por debajo del eje de referencia. Este tipo de flexión se puede considerar bajo tres enfoques: (1) diedro de Wilson, Decius y Cross (*ec. XIII*), es el ángulo entre cualquier enlace que se extiende hacia fuera y los enlaces restantes; (2) piramidalidad del átomo central (*ec. XIV*), es la distancia desde ese átomo al plano formado por los otros tres átomos unidos al central ( $\chi'$ ); y (3) diedro impropio (*ec. XV*), se precisa como el ángulo formado por dos planos que contienen al átomo central y a los otros dos átomos. En cualquier enfoque  $k_\chi$  se debe parametrizar.

$$V_\chi = \frac{1}{2}k_\chi\chi^2 \quad (\text{XIII})$$

$$V_\chi = \frac{1}{2}k_\chi\chi'^2 \quad (\text{XIV})$$

$$V_\chi = k_\chi(1 - \cos 2\chi'') \quad (\text{XV})$$

La torsión del enlace es el potencial  $V^{tor}$ , este se representa por una expansión de Fourier en serie de cosenos (*ec. XVI*), donde se emplea  $\omega$  como ángulo diedro; la periodicidad de las funciones coseno crea los múltiples pozos de energía potencial que se requieren para la correcta explicación de la torsión. El número de términos utilizados en la expansión de Fourier depende del ángulo considerado y del campo de fuerzas; MM2 y MM3 consideran tres términos de la expansión.

$$V_\omega = \sum_{n=1}^N \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\omega - \delta)] \quad (\text{XVI})$$

El quinto término que se divide en la función de potencial es  $V^{cruz}$ , la energía debida a los términos cruzados, es decir, aquellos parámetros que se ven afectados a causa de otros (tensión/flexión). Aunque los términos cruzados en ocasiones pueden resultar despreciables, es importante considerarlos si se pretende reproducir correctamente las frecuencias vibracionales; la mayoría de los campos de fuerzas para sistemas biológicos los omiten.

Las fuerzas de Van der Waals ( $V^{vdw}$ ) son interacciones no enlazantes evaluadas con el potencial de Lennard-Jones (LJ) 12-6 (*ec. XVII*).<sup>[253]</sup> La parte repulsiva del potencial LJ no describe adecuadamente las interacciones entre átomos a elevadas distancias, por tanto, los campos de fuerzas MM2 y MM3

utilizan el potencial de Hill derivado del potencial de Buckingham (ec. XVIII), con un exponencial que describe el término repulsivo.<sup>[254]</sup>

$$V^{vdw} = \varepsilon_{ij} \left[ \left( \frac{r_{ij}^*}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left( \frac{r_{ij}^*}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (\text{XVII})$$

$$V_{vdw}^{MM3} = \varepsilon_{ij} \left[ -2.25 \left( \frac{r_{ij}^*}{r_{ij}} \right)^6 + 1.84 \times 10^5 e^{-12.0 \left( \frac{r_{ij}^*}{r_{ij}} \right)} \right] \quad (\text{XVIII})$$

El potencial de Hill tiende a fallar con interacciones de corta distancia, por lo que se utiliza una expresión que únicamente considera un término repulsivo (ec. XIX). Para las interacciones de Van der Waals (con potencial Lennard-Jones o Hill),  $\varepsilon_{ij}$  se calcula a partir de la media geométrica de valores individuales, mientras que  $r_{ij}^*$  se obtiene como la suma de los radios de Van der Waals de los átomos implicados.

$$V^{vdw} = 336.176 \varepsilon_{ij} \left( \frac{r_{ij}^*}{r_{ij}} \right)^6 \rightarrow \frac{r_{ij}^*}{r_{ij}} > 3.31 \quad (\text{XIX})$$

El último término de la función de potencial es la contribución electrostática ( $V^{elec}$ ) que se explica usando la aproximación dipolar, de acuerdo con la expresión de Jeans (ec. XX). La aproximación dipolar consiste en asignar dipolos puntuales a enlaces entre diferentes tipos de átomos ( $\mu_{AB}, \mu_{CD}$ ) y calcular la energía electrostática usando otros parámetros como ángulo diedro ( $\chi$ ), distancia entre sus puntos medios ( $r$ ), ángulos entre los enlaces y la línea que une sus puntos medios ( $\alpha_{AB}, \alpha_{CD}$ ), y constante dieléctrica efectiva ( $D$ ).

$$V^{elec} = \mu_{AB} \mu_{CD} \frac{\cos \chi - 3 \cos \alpha_{AB} \alpha_{CD}}{D r_{ij}^3} \quad (\text{XX})$$

Otro esquema para calcular la contribución electrostática optó por usar cargas atómicas parciales localizadas sobre cada átomo. La ecuación matemática para este tratamiento es la expresión de Coulomb (ec. XXI). Algunos campos de fuerzas introducen interacciones electrostáticas de segundo orden para cálculos de polarizabilidad.

$$V^{elec} = \frac{q_i q_j}{D r_{ij}} \quad (\text{XXI})$$

Los términos descritos de la función potencial son muy importantes para la precisión de un campo de fuerzas, sin embargo, el punto más delicado en el desarrollo de un campo de fuerzas es la parametrización, cuyo proceso requiere inicialmente la definición de un conjunto de moléculas y algunas propiedades moleculares (*Tabla III*). A pesar de todo, la energía obtenida por un campo de fuerzas no tiene ninguna definición clásica de energía, por lo que solamente es válida como energía relativa y no en términos absolutos.

Tabla III. Tipos de datos experimentales usuales en los campos de fuerzas.

| Tipo                        | Obtención   |
|-----------------------------|---|
| Estructuras en fase gas     | Espectros de microondas o difracción de electrones      |
| Estructuras cristalinas     | Rayos X y medidas de dispersión inelástica de neutrones |
| Frecuencias vibracionales   | Espectros IR y Raman                                    |
| Barreras de torsión         | Bandas RMN y tiempos de relajación                      |
| Energías conformacionales   | Datos espectroscópicos y termoquímicos                  |
| Interacciones no enlazantes | Constantes de red cristalina                            |

Algunos campos de fuerza utilizan este tipo de datos para ciertos átomos en su parametrización, lo cual permite delimitar la aplicación de algunos métodos.

Cada aspecto descrito de la MM hasta este punto puede ejemplificarse con el MMFF94, campo de fuerzas desarrollado por Halgren en 1996.<sup>[246]</sup> Este tratamiento fue diseñado principalmente para el estudio de interacciones receptor-ligando (sistemas bioquímicos). El MMFF94 fue parametrizado a partir de datos *ab initio*, incluye parametrización inicial para iones OH, Zn, Ca, Cu y Fe, en sus estados de oxidación más usuales. La expresión de energía del MMFF94 contiene siete términos (*ec. XXII*).

$$E_{total} = \sum_{alarg} E_l + \sum_{def} E_\theta + \sum_{tor} E_\omega + \sum_{vdw} E_{vdw} + \sum_{elec} E_{elec} + \sum_{dfp} E_\chi + \sum_{cruz} E_{l\theta}$$

(XXII)

Las contribuciones a la expresión de energía del MMFF94 tienen diferente construcción matemática entre ellas. Los términos de alargamiento y deformación usan una función de cuarto orden y una expansión cúbica,

respectivamente; la componente de torsión se resuelve con una serie de Fourier (*ec. XVI*); la deformación fuera del plano se aborda a través de una expresión armónica análoga al diedro de Wilson, Decius y Cross (*ec. XIII*); el término cruzado incluye la interacción de alargamiento y deformación de enlace (*Ecuación XXIII*); las interacciones de Van der Waals y electrostáticas tienen una formulación matemática propia del MMFF94 (*ec. XXIV* y *ec. XXV*).

$$E_{l\theta} = 2.51118k_{l\theta}[(l - l_e) + (l' - l'_e)](\theta - \theta_e) \quad (\text{XXIII})$$

$$E_{vdw}^{MMFF94} = \varepsilon_{ij} \left( \frac{1.07r_{ij}^*}{r_{ij} + 0.07r_{ij}^*} \right)^7 \left( \frac{1.12r_{ij}^{*7}}{r_{ij}^7 + 0.12r_{ij}^{*7}} - 2 \right) \quad (\text{XXIV})$$

$$E_{elec}^{MMFF94} = 332.0716 \frac{q_i q_j}{D(r_{ij} + \delta)^n} \quad (\text{XXV})$$

Las interacciones no enlazantes de Van der Waals en el MMFF94 se resuelven usando valores de distancias de enlace y de la energía del potencial en el mínimo de la curva. Estos parámetros se obtienen a partir de reglas de combinación que incluyen polarizabilidad atómica y un factor de escala que, normalmente, no varía para elementos de un mismo período en la tabla periódica. Por su lado, las interacciones electrostáticas dentro del mismo campo de fuerzas contemplan cargas parciales atómicas ( $q_i$ ), calculadas a partir de la suma de la carga atómica formal ( $q_i^0$ ) y las contribuciones derivadas de los incrementos de carga. Estos incrementos de carga describen la polaridad de los enlaces formados entre el átomo  $i$  y el resto enlazados a él, y se determinan mediante ajustes al momento dipolar HF/6-31G\*.

Diversas teorías se han construido sobre los cimientos de propuestas anteriores, otras tantas se han combinado para obtener buenos resultados a costos accesibles. La Mecánica Molecular no es la excepción, aunque no puede competir en certeza con métodos DFT o post-HF, sí constituye una vía útil para conseguir geometrías iniciales que den lugar a cálculos más robustos. También ha mostrado ser productiva en el diseño de fármacos y bioquímica, dado que permite trabajar con moléculas de gran tamaño sin elevar tanto la demanda de recursos computacionales, ante lo cual representa una ventaja para diferentes grupos de investigación.

## Citas

- [1] Schrödinger, E. An Undulatory Theory of the Mechanics of Atoms and Molecules. *Phys. Rev.* 1926, 28 (6), 1049-1070. DOI: 10.1103/PhysRev.28.1049
- [2] Levine, I. N. *Quantum Chemistry*; Pearson, 2013.
- [3] Cuevas, G.; Cortés, F. *Introducción a la Química Computacional*; Fondo de Cultura Económica, 2003.
- [4] Szabo, A.; Ostlund, N. S. *Modern Quantum Chemistry. Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*; McGraw-Hill, 1989.
- [5] Tilly, J.; Chen, H.; Cao, S.; Picozzi, D.; Setia, K.; Li, Y.; Grant, E.; Wossnig, L.; Rungger, I.; Booth, G. H.; Tennyson, J. The Variational Quantum Eigensolver: A review of methods and best practices. *Phys. Rep.* 2022, 986 (1), 1-128. DOI: 10.1016/j.physrep.2022.08.003
- [6] Moshinsky, M.; Kittel, C. How Good is the Born-Oppenheimer Approximation? *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1968, 60 (4), 1110-1113. DOI: 10.1073/pnas.60.4.1110
- [7] Hartree, D. R.; Hartree, W. Self-Consistent Field, with Exchange, for Beryllium. *Proc. R. Soc. Lond. A* 1935, 150 (869), 9-33. DOI: 10.1098/rspa.1935.0085
- [8] Fock, V. Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems. *Z. Phys.* 1930, 61 (1-2), 126-148. DOI:10.1007/BF01340294
- [9] Slater, J. C. A Simplification of the Hartree-Fock Method. *Phys. Rev.* 1951, 81 (3), 385-390. DOI: 10.1103/PhysRev.81.385
- [10] Keith, J. A.; Vassilev-Galindo, V.; Cheng, B.; Chmiela, S.; Gastegger, M.; Müller, K. -R.; Tkatchenko, A. Combining Machine Learning and Computational Chemistry for Predictive Insights into Chemical Systems. *Chem. Rev.* 2021, 121 (16), 9816-9872. DOI: 10.1021/acs.chemrev.1c00107
- [11] McQuarrie, D. A. *Quantum Chemistry*; University Science Books, 2008.
- [12] McWeeny, R. *Methods of Molecular Quantum Mechanics*; Academic Press, 1992.
- [13] Simons, J. An Experimental Chemist's Guide to ab Initio Quantum Chemistry. *J. Phys. Chem.* 1991, 95 (3), 1017-1029. DOI: 10.1021/j100156a002
- [14] Pople J. A.; Beveridge D. *Approximate Molecular Orbital Theory*; McGraw-Hill, 1970.
- [15] Simons, J.; Nichols, J. *Quantum Mechanics in Chemistry*; Oxford University Press, 1997.

- [16] Hehre, W. J.; Radom, L.; Pople, J. A.; Schleyer, P. v.R. *Ab initio Molecular Orbital Theory*; Wiley-Interscience, 1986.
- [17] Roothaan, C. C. J. New Developments in Molecular Orbital Theory. *Rev. Mod. Phys.* 1951, 23 (2), 69-89. DOI: 10.1103/RevModPhys.23.69
- [18] Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry*; John Wiley & Sons Inc., 1999.
- [19] Pople, J.; Nesbet, R. Self-Consistent Orbitals for Radicals. *J. Chem. Phys.* 1954, 22 (3), 571-572. DOI: 10.1063/1.1740120
- [20] Bartlett, R. J.; Stanton, J. F. Applications of Post-Hartree-Fock Methods: A Tutorial. En *Reviews in Computational Chemistry, Volume 5*; Lipkowitz, K. B., Boyd, D. B., Eds.; Reviews in Computational Chemistry; Wiley-VCH, 1994; pp 65-169. DOI: 10.1002/9780470125823.ch2
- [21] Crawford, T. D.; Schaefer III, H. F. An Introduction to Coupled Cluster Theory for Computational Chemists. En *Reviews in Computational Chemistry, Volume 14*; Lipkowitz, K. B., Boyd, D. B., Eds.; Reviews in Computational Chemistry; Wiley-VCH, 2000; pp 33-136. DOI: 10.1002/9780470125915.ch2
- [22] Chen, Y.; Zhang, L.; Wang, H.; Weinan, E. Ground State Energy Functional with Hartree-Fock Efficiency and Chemical Accuracy. *J. Phys. Chem. A.* 2020, 124 (35), 7155-7165. DOI: 10.1021/acs.jpca.0c03886
- [23] Parr, R. G. A Method for Estimating Electronic Repulsion Integrals Over LCAO MO'S in Complex Unsaturated Molecules. *J. Chem. Phys.* 1952, 20 (9), 1499-1500. DOI: 10.1063/1.1700802
- [24] Pariser, R. An Improvement in the  $\pi$ -Electron Approximation in LCAO MO Theory. *J. Chem. Phys.* 1953, 21 (3), 568-569. DOI: 10.1063/1.1698963
- [25] Pople, J. A.; Santry, D. P.; Segal, G. A. Approximate Self-Consistent Molecular Orbital Theory. I. Invariant Procedures. *J. Chem. Phys.* 1965, 43 (10), S129-S135. DOI: 10.1063/1.1701475
- [26] Pople, J. A.; Beveridge, D. L.; Dobosh, P. A. Approximate Self-Consistent Molecular-Orbital Theory. V. Intermediate Neglect of Differential Overlap. *J. Chem. Phys.* 1967, 47 (6), 2026-2033. DOI: 10.1063/1.1712233
- [27] Pople, J. A.; Segal, G. A. Approximate Self-Consistent Molecular-Orbital Theory. II. Calculations with Complete Neglect of Differential Overlap. *J. Chem. Phys.* 1965, 43 (10), S136-S151. DOI: 10.1063/1.1701476
- [28] Pople, J. A.; Segal, G. A. Approximate Self-Consistent Molecular-Orbital Theory. III. CNDO Results for AB<sub>2</sub> and AB<sub>3</sub> Systems. *J. Chem. Phys.* 1966, 44 (9), 3289-3296. DOI: 10.1063/1.1727227

- [29] Kotzian, M.; Rösch, N.; Zerner, M. C. Intermediate Neglect of Differential Overlap Spectroscopic Studies on Lanthanide Complexes. *Theoret. Chim. Acta* 1992, 81 (4-5), 201-222. DOI: 10.1007/BF01118562
- [30] Nanda, D. N.; Jug, K. SINDO1. A Semiempirical SCF MO Method for Molecular Binding Energy and Geometry I. Approximations and Parametrization. *Theoret. Chim. Acta* 1980, 57 (2), 95-106. DOI: 10.1007/BF00574898
- [31] Pariser, R. On the Origins of the PPP Method. *Int. J. Quantum Chem.* 1990, 37 (4), 319-325. DOI: 10.1002/qua.560370406
- [32] Dewar, M. J. S. *A Semiempirical Life (Profiles, Pathways, and Dreams)*; American Chemical Society, 1992.
- [33] Baird, N. C.; Dewar, M. J. S. Ground States of  $\sigma$ -Bonded Molecules. IV. The MINDO Method and Its Application to Hydrocarbons. *J. Chem. Phys.* 1969, 50 (3), 1262-1274. DOI: 10.1063/1.1671186
- [34] Haselbach, E.; Dewar, M. J. S. Ground States of  $\sigma$ -Bonded Molecules. IX. The MINDO/2 Method. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92 (3), 590-598. DOI: 10.1021/ja00706a029
- [35] Bingham, R. C.; Dewar, M. J. S.; Lo, D. H. Ground States of Molecules. XXVI. MINDO/3 Calculations for Hydrocarbons. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97 (6), 1294-1301. DOI: 10.1021/ja00839a002
- [36] Dewar, M. J. S.; Thiel, W. Ground States of Molecules. 38. The MNDO Method. Approximations and Parameters. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99 (15), 4899-4907. DOI: 10.1021/ja00457a004
- [37] Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. Development and Use of Quantum Mechanical Molecular Models. 76. AM1: A New General Purpose Quantum Mechanical Molecular Model. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107 (13), 3902-3909. DOI: 10.1021/ja00299a024
- [38] Thiel, W. The MNDOC Method, a Correlated Version of the MNDO. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103 (6), 1413-1420. DOI: 10.1021/ja00396a021
- [39] Stewart, J. J. P. Optimization of Parameters for Semiempirical Methods II. Applications. *J. Comput. Chem.* 1989, 10 (2), 221-264. DOI: 10.1002/jcc.540100209
- [40] Stewart, J. J. P. MOPAC: A Semiempirical Molecular Orbital Program. *J. Computer-Aided Mol. Des.* 1990, 4 (1), 1-103. DOI: 10.1007/BF00128336
- [41] Dewar, M. J. S.; Jie, C.; Yu, J. SAM1; the First of a New Series of General Purpose Quantum Mechanical Molecular Models. *Tetrahedron* 1993, 49 (23), 5003-5038. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)81868-8

- [42] Drude, P. Zur Elektronentheorie der Metalle. *Ann. Phys.* 1900, 306 (3), 566-613. DOI: 10.1002/andp.19003060312
- [43] Drude, P. Zur Elektronentheorie der Metalle; II. Teil. Galvanomagnetische und Thermomagnetische Effecte. *Ann. Phys.* 1900, 308 (11), 369-402. DOI: 10.1002/andp.19003081102
- [44] Sommerfeld, A. Zur Elektronentheorie der Metalle. *Naturwissenschaften* 1927, 15 (41), 825-832. DOI: 10.1007/BF01505083
- [45] Thomas, L. H. The Calculation of Atomic Fields. *Math. Proc. Camb. Philos. Soc.* 1927, 23 (5), 542-548. DOI: 10.1017/S0305004100011683
- [46] Solovej, J. P. A New Look at Thomas-Fermi Theory. *Mol. Phys.* 2015, 114 (7-8), 1036-1040. DOI: 10.1080/00268976.2015.1130273
- [47] Dirac, P. A. M. Note on Exchange Phenomena in the Thomas Atom. *Math. Proc. Camb. Philos. Soc.* 1930, 26 (3), 376-385. DOI: 10.1017/S0305004100016108
- [48] Hohenberg, P.; Kohn, W. Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev.* 1964, 136 (3B), B864-B871. DOI: 10.1103/PhysRev.136.B864
- [49] Parr, R. G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press, 1989.
- [50] Dreizler, R. M.; Gross, E. K. U. *Density Functional Theory. An approach to the Quantum Many-Body Problem*; Springer, 1990.
- [51] Gilbert, T. L. Hohenberg-Kohn Theorem for Nonlocal External Potentials. *Phys. Rev. B*, 1975, 12 (6), 2111-2120. DOI: 10.1103/PhysRevB.12.2111
- [52] Levy, M. Universal Variational Functionals of Electron Densities, First-order Density Matrices, and Natural Spin-orbitals and Solution of the  $v$ -Representability Problem. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 1979, 76 (12), 6062-6065. DOI: 10.1073/pnas.76.12.6062
- [53] Levy, M. Electron Densities in Search of Hamiltonians. *Phys. Rev. A* 1982, 26 (3), 1200-1208. DOI: 10.1103/PhysRevA.26.1200
- [54] Kohn, W.; Sham, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.* 1965, 140 (4A), A1133-A1138. DOI: 10.1103/PhysRev.140.A1133
- [55] Gunnarsson, O.; Lundqvist, B. I. Exchange and Correlation in Atoms, Molecules, and Solids by the Spin-Density-Functional Formalism. *Phys. Rev. B*, 1976, 13 (10), 4274-4298. DOI: 10.1103/PhysRevB.13.4274
- [56] Ceperley, D. M.; Alder, B. J. Ground State of the Electron Gas by a Stochastic Method. *Phys. Rev. Lett.* 1980, 45 (7), 566-569. DOI: 10.1103/PhysRevLett.45.566

- [57] Slater, J. C. Statistical Exchange-Correlation in the Self-Consistent Field. En *Advances in Quantum Chemistry, Volume 6*; Löwdin, P. -O., Ed.; Advances in Quantum Chemistry; Academic Press, 1972; pp 1-92. DOI: 10.1016/S0065-3276(08)60541-9
- [58] Conolly, J. W. D. The  $X_\alpha$  Method. En *Semiempirical Methods of Electronic Structure Calculation. Part A: Techniques*; Segal, G. A., Ed.; *Modern Theoretical Chemistry*, Vol. 7; Springer, 1977; pp 105-132. DOI: 10.1007/978-1-4684-2556-7\_4
- [59] Barth, U. v.; Hedin, L. A Local Exchange-Correlation Potential for the Spin Polarized Case. I. *J. Phys. C: Solid State Phys.* 1972, 5 (13), 1629-1642. DOI: 10.1088/0022-3719/5/13/012
- [60] Oliver, G. L.; Perdew, J. P. Spin-density Gradient Expansion for the Kinetic Energy. *Phys. Rev. A* 1979, 20 (2), 397-403. DOI: 10.1103/PhysRevA.20.397
- [61] Langreth, D. C.; Mehl, M. J. Easily Implementable Nonlocal Exchange-Correlation Energy Functional. *Phys. Rev. Lett.* 1981, 47 (6), 446-450. DOI: 10.1103/PhysRevLett.47.446
- [62] Langreth, D. C.; Mehl, M. J. Beyond the Local-Density Approximation in Calculations of Ground-State Electronic Properties. *Phys. Rev. B* 1983, 28 (4), 1809-1834. DOI: 10.1103/PhysRevB.28.1809
- [63] Perdew, J. P.; Yue, W. Accurate and Simple Density Functional for the Electronic Exchange Energy: Generalized Gradient Approximation. *Phys. Rev. B* 1986, 33 (12), 8800-8802. DOI: 10.1103/PhysRevB.33.8800
- [64] Grüning, M.; Gritsenko, O. V.; Gisbergen, S. J. A. v.; Baerends, E. J. The Failure of Generalized Gradient Approximations (GGAs) and Meta-GGAs for the Two-Center Three-Electron Bonds in  $\text{He}_2^+$ ,  $(\text{H}_2\text{O})_2^+$ , and  $(\text{NH}_3)_2^+$ . *J. Phys. Chem. A* 2001, 105 (40), 9211-9218. DOI: 10.1021/jp011239k
- [65] Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. *Phys. Rev. Lett.* 1996, 77 (18), 3865-3868. DOI: 10.1103/PhysRevLett.77.3865
- [66] Perdew, J. P.; Burke, K.; Wang, Y. Generalized Gradient Approximation for the Exchange-Correlation Hole of a Many-Electron System. *Phys. Rev. B* 1996, 54 (23), 16533-16539. DOI: 10.1103/PhysRevB.54.16533
- [67] Kurth, S.; Perdew, J. P.; Blaha, P. Molecular and Solid-State Tests of Density Functional Approximations: LSD, GGAs, and Meta-GGAs. *Int. J. Quantum Chem.* 1999, 75 (4-5), 889-909. DOI: 10.1002/(SICI)1097-461X(1999)75:4/5<889::AID-QUA54>3.0.CO;2-8

- [68] Grüning, M.; Gritsenko, O. V.; Baerends, J. Improved Description of Chemical Barriers with Generalized Gradient Approximations (GGAs) and Meta-GGAs. *J. Phys. Chem. A* 2004, 108 (20), 4459-4469. DOI: 10.1021/jp031227u
- [69] Filatov, M.; Thiel, W. Exchange-Correlation Density Functional Beyond the Gradient Approximation. *Phys. Rev. A* 1998, 57 (1), 189-199. DOI: 10.1103/PhysRevA.57.189
- [70] Schmider, H. L.; Becke, A. D. Density Functionals from the Extended G2 Test Set: Second-Order Gradient Corrections. *J. Chem. Phys.* 1998, 109 (19), 8188-8199. DOI: 10.1063/1.477481
- [71] Adamo, C.; Barone, V. Toward Reliable Density Functional Methods without Adjustable Parameters: The PBE0 Model. *J. Chem. Phys.* 1999, 110 (13), 6158-6170. DOI: 10.1063/1.478522
- [72] Perdew, J. P.; Schmidt, K. Jacob's Ladder of Density Functional Approximations for the Exchange-Correlation Energy. *AIP Conf. Proc.* 2001, 577 (1), 1-20. DOI: 10.1063/1.1390175
- [73] Jaramillo, J.; Scuseria, G. E.; Ernzerhof, M. Local Hybrid Functionals. *J. Chem. Phys.* 2003, 118 (3), 1068-1073. DOI: 10.1063/1.1528936
- [74] Zhao, Y.; Lynch, B. J.; Truhlar, D. G. Doubly Hybrid Meta DFT: New Multi-Coefficient Correlation and Density Functional Methods for Thermochemistry and Thermochemical Kinetics. *J. Phys. Chem. A* 2004, 108 (21), 4786-4791. DOI: 10.1021/jp049253v
- [75] Nagai, R.; Akashi, R.; Sugino, O. Completing Density Functional Theory by Machine Learning Hidden Messages from Molecules. *npj Comput. Mater.* 2020, 6 (43), 1-8. DOI: 10.1038/s41524-020-0310-0
- [76] Slater, J. C. Atomic Shielding Constants. *Phys. Rev.* 1930, 36 (1), 57-64. DOI: 10.1103/PhysRev.36.57
- [77] Boys, S. F. Electronic Wave Functions – I. A General Method of Calculation for the Stationary States of Any Molecular System. *Proc. R. Soc. Lond. A* 1950, 200 (1063), 542-554. DOI: 10.1098/rspa.1950.0036
- [78] Raffanetti, R. C. General Contraction of Gaussian Atomic Orbitals: Core, Valence, Polarization, and Diffuse Basis Sets; Molecular Integral Evaluation. *J. Chem. Phys.* 1973, 58 (10), 4452-4458. DOI: 10.1063/1.1679007
- [79] McArdle, S.; Endo, S.; Aspuru-Guzik, A.; Benjamin, S. C.; Yuan, X. Quantum Computational Chemistry. *Rev. Mod. Phys.* 2020, 92 (1), 015003-015014. DOI: 10.1103/RevModPhys.92.015003

- [80] Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian-Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules. *J. Chem. Phys.* 1972, 56 (5), 2257-2261. DOI: 10.1063/1.1677527
- [81] Frisch, M. J.; Pople, J. A.; Binkley, J. S. Self-Consistent Molecular Orbital Methods 25. Supplementary Functions for Gaussian Basis Sets. *J. Chem. Phys.* 1984, 80 (7), 3265-3269. DOI: 10.1063/1.447079
- [82] Klopper, W.; Kutzelnigg, W. Gaussian Basis Sets and the Nuclear Cusp Problem. *J. Mol. Struct. Theochem* 1986, 135 (1), 339-356. DOI: 10.1016/0166-1280(86)80068-9
- [83] Kutzelnigg, W.; Morgan III, J. D. Rates of Convergence of the Partial-Wave Expansions of Atomic Correlation Energies. *J. Chem. Phys.* 1992, 96 (6), 4484-4508. DOI: 10.1063/1.462811
- [84] Huzinaga, S. Gaussian-Type Functions for Polyatomic Systems. I. *J. Chem. Phys.* 1965, 42 (4), 1293-1302. DOI: 10.1063/1.1696113
- [85] Partridge, H. Near Hartree-Fock Quality GTO Basis Sets for the First- and Third-Row Atoms. *J. Chem. Phys.* 1989, 90 (2), 1043-1047. DOI: 10.1063/1.456157
- [86] Dunning, T. H. Gaussian Basis Functions for Use in Molecular Calculations. III. Contraction of (10s6p) Atomic Basis Sets for the First-Row Atoms. *J. Chem. Phys.* 1971, 55 (2), 716-723. DOI: 10.1063/1.1676139
- [87] McLean, A. D.; Chandler, G. S. Contracted Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations. I. Second Row Atoms, Z=11-18. *J. Chem. Phys.* 1980, 72 (10), 5639-5648. DOI: 10.1063/1.438980
- [88] Tatewaki, H.; Huzinaga, S. A Systematic Preparation of New Contracted Gaussian-Type Orbital Sets. III. Second-Row Atoms from Li through Ne. *J. Comput. Chem.* 1980, 1 (3), 205-228. DOI: 10.1002/jcc.540010302
- [89] Almlöf, J.; Taylor, P. R. General Contraction of Gaussian Basis Sets. II. Atomic Natural Orbitals and the Calculation of Atomic and Molecular Properties. *J. Chem. Phys.* 1990, 92 (1), 551-560. DOI: 10.1063/1.458458
- [90] Almlöf, J.; Taylor, P. R. Atomic Natural Orbital (ANO) Basis Sets for Quantum Chemical Calculations. En *Advances in Quantum Chemistry, Volume 22*; Löwdin, P. -O., Zerner, M. C., Eds.; *Advances in Quantum Chemistry*; Academic Press, 1991; pp 301-373. DOI: 10.1016/S0065-3276(08)60366-4
- [91] Dunning, T. H. Gaussian Basis Sets for Use in Correlated Molecular Calculations. I. The Atoms Boron through Neon and Hydrogen. *J. Chem. Phys.* 1989, 90 (2), 1007-1023. DOI: 10.1063/1.456153

- [92] Wilson, A. K.; Mourik, T. v.; Dunning, T. H. Gaussian Basis Sets for Use in Correlated Molecular Calculations. VI. Sextuple Zeta Correlation Consistent Basis Sets for Boron through Neon. *J. Mol. Struct. Theochem* 1996, 388 (1), 339-349. DOI: 10.1016/S0166-1280(96)80048-0
- [93] Kendall, R. A.; Dunning, T. H.; Harrison, R. J. Electron Affinities of the First-Row Atoms Revisited. Systematic Basis Sets and Wave Functions. *J. Chem. Phys.* 1992, 96 (9), 6796-6806. DOI: 10.1063/1.462569
- [94] Phillips, J. C.; Kleinman, L. New Method for Calculating Wave Functions in Crystals and Molecules. *Phys. Rev.* 1959, 116 (2), 287-294. DOI: 10.1103/PhysRev.116.287
- [95] Huzinaga, S.; Cantu, A. A. Theory of Separability of Many-Electron Systems. *J. Chem. Phys.* 1971, 55 (12), 5543-5549. DOI: 10.1063/1.1675720
- [96] Huzinaga, S.; McWilliams, D.; Cantu, A. A. Projection Operators in Hartree-Fock Theory. En *Advances in Quantum Chemistry, Volume 7*; Löwdin, P. -O., Ed.; *Advances in Quantum Chemistry*; Academic Press, 1973; pp 187-220. DOI: 10.1016/S0065-3276(08)60562-6
- [97] Krauss, M.; Stevens, W. J. Effective Potentials in Molecular Quantum Chemistry. *Annu. Rev. Phys. Chem.* 1984, 35 (1), 357-385. DOI: 10.1146/annurev.pc.35.100184.002041
- [98] Frenking, G.; Antes, I.; Böhme, M.; Dapprich, S.; Ehlers, A. W.; Jonas, V.; Neuhaus, A.; Otto, M.; Stegmann, R.; Veldkamp, A.; Vyboishchikov, S. F. Pseudopotential Calculations of Transition Metal Compounds: Scope and Limitations. En *Reviews in Computational Chemistry, Volume 8*; Lipkowitz, K. B., Boyd, D. B., Eds.; *Reviews in Computational Chemistry*; Wiley-VCH, 1996; pp 63-144. DOI: 10.1002/9780470125854.ch2
- [99] Cundari, T. R.; Benson, M. T.; Lutz, M. L.; Sommerer, S. O. Effective Core Potential Approaches to the Chemistry of the Heavier Elements. En *Reviews in Computational Chemistry, Volume 8*; Lipkowitz, K. B., Boyd, D. B., Eds.; *Reviews in Computational Chemistry*; Wiley-VCH, 1996; pp 145-202. DOI: 10.1002/9780470125854.ch3
- [100] Christiansen, P. A.; Lee, Y. S.; Pitzer, K. S. Improved *Ab Initio* Effective Core Potentials for Molecular Calculations. *J. Chem. Phys.* 1979, 71 (11), 4445-4450. DOI: 10.1063/1.438197
- [101] Durand, P.; Barthelat, J. -C. A Theoretical Method to Determinate Atomic Pseudopotentials for Electronic Structure Calculations of Molecules and Solids. *Theoret. Chim. Acta* 1975, 38 (4), 283-302. DOI: 10.1007/BF00963468

- [102] Hay, P. J.; Wadt, W. R. *Ab Initio* Effective Core Potentials for Molecular Calculations. Potentials for the Transition Metal Atoms Sc to Hg. *J. Chem. Phys.* 1985, 82 (1), 270-283. DOI: 10.1063/1.448799
- [103] Hay, P. J.; Wadt, W. R. *Ab Initio* Effective Core Potentials for Molecular Calculations. Potentials for K to Au Including the Outermost Core Orbitals. *J. Chem. Phys.* 1985, 82 (1), 299-310. DOI: 10.1063/1.448975
- [104] Kahn, L. R.; Baybutt, P.; Truhlar, D. G. *Ab Initio* Effective Core Potentials: Reduction of All-Electron Molecular Structure Calculations to Calculations Involving Only Valence Electrons. *J. Chem. Phys.* 1976, 65 (10), 3826-3853. DOI: 10.1063/1.432900
- [105] Schlick, T. Optimization Methods in Computational Chemistry. En *Reviews in Computational Chemistry, Volume 3*; Lipkowitz, K. B., Boyd, D. B., Eds.; *Reviews in Computational Chemistry*; Wiley-VCH, 1992; pp 1-71. DOI: 10.1002/9780470125809
- [106] Schlegel, H. B. Optimization of Equilibrium Geometries and Transition Structures. En *Advances in Chemical Physics: Ab initio Methods in Quantum Chemistry Part I, Volume 67*; Lawley, K. P., Ed.; *Advances in Chemical Physics*; Wiley-Interscience, 1987; pp 249-286. DOI: 10.1002/9780470142936.ch4
- [107] Schlegel, H. B. Geometry Optimization on Potential Energy Surfaces. En *Modern Electronic Structure Theory. Part I*; Yarkony, D. R., Ed.; *Advanced Series in Physical Chemistry*; World Scientific Publishing Co., 1995; 459-500. DOI: 10.1142/9789812832108\_0008
- [108] Fletcher, R. *Practical Methods of Optimizations*; Wiley-Interscience, 2000.
- [109] McKee, M. L.; Page, M. Computing Reaction Pathways on Molecular Energy Surfaces. En *Reviews in Computational Chemistry, Volume 4*; Lipkowitz, K. B., Boyd, D. B., Eds.; *Reviews in Computational Chemistry*; Wiley-VCH, 1993; pp 35-65. DOI: 10.1002/9780470125816.ch2
- [110] Meza, J. C. Steepest descent. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Stat.* 2010, 2 (6), 719-722. DOI: 10.1002/wics.117
- [111] Nazareth, J. L. Conjugate Gradient Method. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Stat.* 2009, 1 (3), 348-353. DOI: 10.1002/wics.13
- [112] Bunday, B. D. *Basic Optimisation Methods*; Edward Arnold Press, 1984.
- [113] Hamilton, T. P.; Pulay, P. Direct Inversion in the Iterative Subspace (DIIS) Optimization of Open-Shell, Excited-State, and Small Multiconfiguration SCF Wave Functions. *J. Chem. Phys.* 1986, 84 (10), 5728-5734. DOI: 10.1063/1.449880

- [114] Fletcher, R.; Reeves, C. M. Function Minimization by Conjugate Gradients. *Comput. J.* 1964, 7 (2), 149-154. DOI: 10.1093/comjnl/7.2.149
- [115] Polyak, B. T. The Conjugate Gradient Method in Extremal Problems. *USSR Comput. Math. & Math. Phys.* 1969, 9 (4), 94-112. DOI: 10.1016/0041-5553(69)90035-4
- [116] Grippo, L.; Sciandrone, M. Conjugate Direction Methods. En *Introduction to Methods for Nonlinear Optimization*; UNITEXT, Vol. 152; Springer Cham, 2023; pp 249-274. DOI: 10.1007/978-3-031-26790-1\_12
- [117] Hestenes, M. R.; Stiefel, E. Methods of Conjugate Gradients for Solving Linear Systems. *J. Res. Natl. Bur. Stand. (U. S.)* 1952, 49 (6), 409-435. DOI: 10.6028/jres.049.044
- [118] Grippo, L.; Sciandrone, M. Quasi-Newton Methods. En *Introduction to Methods for Nonlinear Optimization*; UNITEXT, Vol. 152; Springer Cham, 2023; pp 325-336. DOI: 10.1007/978-3-031-26790-1\_15
- [119] Banerjee, A.; Adams, N.; Simons, J.; Shepard, R. Search for Stationary Points on Surfaces. *J. Phys. Chem.* 1985, 89 (1), 52-57. DOI: 10.1021/j100247a015
- [120] Culot, P.; Dive, G.; Nguyen, V. H.; Ghuysen, J. M. A Quasi-Newton Algorithm for First-Order Saddle-Point Location. *Theoret. Chim. Acta* 1992, 82 (3-4), 189-205. DOI: 10.1007/BF01113251
- [121] Peng, C.; Ayala, P. Y.; Schlegel, H. B.; Frisch, M. J. Using Redundant Internal Coordinates to Optimize Equilibrium Geometries and Transition States. *J. Comput. Chem.* 1996, 17 (1), 49-56. DOI: 10.1002/(SICI)1096-987X(19960115)17:1<49::AID-JCC5>3.0.CO;2-0
- [122] Lluch, J. M. Dinámica de las Reacciones Químicas II: Teoría del Estado de Transición. En *Química Teórica y Computacional*, 1ª ed.; Universitat Jaume I, 2000; pp 314-321.
- [123] Dewar, M. J. S.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. Location of Transition States in Reaction Mechanism. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2* 1984, 80 (3), 227-233. DOI: 10.1039/F29848000227
- [124] Liotard, D. A. Algorithmic Tools in the Study of Semiempirical Potential Surfaces. *Int. J. Quantum Chem.* 1992, 44 (5), 723-741. DOI: 10.1002/qua.560440505
- [125] Abashkin, Y.; Russo, N. Transition State Structures and Reaction Profiles from Constrained Optimization Procedure. Implementation in the Framework of Density Functional Theory. *J. Chem. Phys.* 1994, 100 (6), 4477-4483. DOI: 10.1063/1.466278

- [126] Czermanski, R.; Elber, R. Self-Avoiding Walk Between Two Fixed Points as a Tool to Calculate Reaction Paths in Large Molecular Systems. *Int. J. Quantum Chem.* 1990, 38 (S24), 167-185. DOI: 10.1002/qua.560382419
- [127] Halgren, T. A.; Lipscomb, W. N. The Synchronous-Transit Method for Determining Reaction Pathways and Locating Molecular Transition States. *Chem. Phys. Lett.* 1977, 49 (2), 225-232. DOI: 10.1016/0009-2614(77)80574-5
- [128] Peng, C.; Schlegel, H. B. Combining Synchronous Transit and Quasi-Newton Methods to Find Transition States. *Isr. J. Chem.* 1993, 33 (4), 449-454. DOI: 10.1002/ijch.199300051
- [129] Fukui, K. The Path of Chemical Reactions – the IRC Approach. *Acc. Chem. Res.* 1981, 14 (12), 363-368. DOI: 10.1021/ar00072a001
- [130] Page, M.; McIver, J. W. On Evaluating the Reaction Path Hamiltonian. *J. Chem. Phys.* 1988, 88 (2), 922-935. DOI: 10.1063/1.454172
- [131] Brasseur, G. P.; Jacob, D. J. *Modeling of Atmospheric Chemistry*; Cambridge University Press, 2017.
- [132] González, G.; Schlegel, H. B. Improved Algorithms for Reaction Path Following: Higher-Order Implicit Algorithms. *J. Chem. Phys.* 1991, 95 (8), 5853-5860. DOI: 10.1063/1.461606
- [133] Ayala, P. Y.; Schlegel, H. B. A Combined Method for Determining Reaction Paths, Minima, and Transition State Geometries. *J. Chem. Phys.* 1997, 107 (2), 375-384. DOI: 10.1063/1.474398
- [134] Malick, D. K.; Petersson, G. A.; Montgomery, J. A. Transition States for Chemical Reactions I. Geometry and Classical Barrier Height. *J. Chem. Phys.* 1998, 108 (14), 5704-5713. DOI: 10.1063/1.476317
- [135] Mulliken, R. S. Electronic Population Analysis on LCAO-MO Molecular Wave Functions. I. *J. Chem. Phys.* 1955, 23 (10), 1833-1840. DOI: 10.1063/1.1740588
- [136] Mulliken, R. S. Electronic Population Analysis on LCAO-MO Molecular Wave Functions. II. Overlap Populations, Bond Orders, and Covalent Bond Energies. *J. Chem. Phys.* 1955, 23 (10), 1841-1846. DOI: 10.1063/1.1740589
- [137] Mulliken, R. S. Electronic Population Analysis on LCAO-MO Molecular Wave Functions. III. Effects of Hybridization on Overlap and Gross AO Populations. *J. Chem. Phys.* 1955, 23 (12), 2338-2342. DOI: 10.1063/1.1741876
- [138] Mulliken, R. S. Electronic Population Analysis on LCAO-MO Molecular Wave Functions. IV. Bonding and Antibonding in LCAO and Valence-Bond Theories. *J. Chem. Phys.* 1955, 23 (12), 2343-2346. DOI: 10.1063/1.1741877

- [139] Jug, K.; Fasold, E.; Gopinathan, M. S. A Concept of Charge and Valence for *Ab Initio* Wave Functions. *J. Comput. Chem.* 1989, 10 (8), 965-974. DOI: 10.1002/jcc.540100802
- [140] Christoffersen, R. E.; Baker, K. A. Electron Population Analysis. Gross Atomic Charges in Molecules. *Chem. Phys. Lett.* 1971, 8 (1), 4-9. DOI: 10.1016/0009-2614(71)80561-4
- [141] Reed, A. E.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F. A. Natural Population Analysis. *J. Chem. Phys.* 1985, 83 (2), 735-746. DOI: 10.1063/1.449486
- [142] Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. Intermolecular Interactions from a Natural Bond Orbital, Donor-Acceptor Viewpoint. *Chem. Rev.* 1988, 88 (6), 899-926. DOI: 10.1021/cr00088a005
- [143] Reed, A. E.; Weinhold, F. Natural Localized Molecular Orbitals. *J. Chem. Phys.* 1985, 83 (4), 1736-1740. DOI: 10.1063/1.449360
- [144] Hirshfeld, F. L. Bonded-Atom Fragments for Describing Molecular Charge Densities. *Theoret. Chim. Acta* 1977, 44 (2), 129-138. DOI: 10.1007/BF00549096
- [145] Fonseca, C.; Handgraaf, J. -W.; Baerends, E. J.; Bickelhaupt, F. M. Voronoi Deformation Density (VDD) Charges: Assessment of the Mulliken, Bader, Hirshfeld, Weinhold, and VDD Methods for Charge Analysis. *J. Comput. Chem.* 2003, 25 (2), 189-210. DOI: 10.1002/jcc.10351
- [146] Stasyuk, O. A.; Szatyłowicz, H.; Krygowski, T. M.; Fonseca, C. How Amino and Nitro Substituents Direct Electrophilic Aromatic Substitution in Benzene: An Explanation with Kohn-Sham Molecular Orbital Theory and Voronoi Deformation Density Analysis. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2016, 18 (17), 11624-11633. DOI: 10.1039/C5CP07483E
- [147] Politzer, P.; Harris, R. R. Properties of Atoms in Molecules. I. Proposed definition of the Charge on an Atom in a Molecule. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92 (22), 6451-6454. DOI: 10.1021/ja00725a011
- [148] Politzer, P.; Stout, E. W. Properties of Atoms in Molecules. The position of the Center of Electronic Charge of an Atom in a Molecule. *Chem. Phys. Lett.* 1971, 8 (6), 519-522. DOI: 10.1016/0009-2614(71)80081-7
- [149] Politzer, P. Properties of Atoms in Molecules. III. Atomic Charges and Centers of Electronic Charge in Some Heteronuclear Diatomic Molecules. *Theoret. Chim. Acta* 1971, 23 (2), 203-207. DOI: 10.1007/BF00526433
- [150] Rousseau, B.; Peeters, A.; Alsenoy, C. v. Atomic Charges from Modified Voronoi Polyhedra. *J. Mol. Struct. Theochem* 2001, 538 (1-3), 235-238. DOI: 10.1016/S0166-1280(00)00692-8

- [151] Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules. A Quantum Theory*; Oxford University Press, 1990.
- [152] Förster, H. UV/Vis Spectroscopy. En *Characterization I*; Karge, H. G.; Weitkamp, J. Eds.; Molecular Sieves; Springer, 2004; pp 337-426. DOI: 10.1007/b94239
- [153] Adamo, C.; Jacquemin, D. The Calculations of Excited-State Properties with Time-Dependent Density Functional Theory. *Chem. Soc. Rev.* 2013, 42 (3), 845-856. DOI: 10.1039/C2CS35394F
- [154] Furche, F.; Ahlrichs, R. Adiabatic Time-Dependent Density Functional Methods for Excited State Properties. *J. Chem. Phys.* 2002, 117 (16), 7433-7447. DOI: 10.1063/1.1508368
- [155] Benedetta, M. The Simulation of UV-Vis Spectroscopy with Computational Methods. En *Computational Spectroscopy: Methods, Experiments and Applications*; Wiley-VHC, 2010; pp 151-171.
- [156] Aryasetiawan, F.; Gunnarsson, O. Exchange-Correlation Kernel in Time-Dependent Density Functional Theory. *Phys. Rev. B* 2002, 66 (16), 165119-1-165119-7. DOI: 10.1103/PhysRevB.66.165119
- [157] Jacquemin, D.; Wathélet, V.; Perpète, E.; Adamo, C. Extensive TD-DFT Benchmark: Single-Excited States of Organic Molecules. *J. Chem. Theory Comput.* 2009, 5 (9), 2420-2435. DOI: 10.1021/ct900298e
- [158] Jacquemin, D.; Planchat, A.; Adamo, C.; Mennucci, B. TD-DFT Assessment of Functionals for Optical 0-0 Transitions in Solvated Dyes. *J. Chem. Theory Comput.* 2012, 8 (7), 2359-2372. DOI: 10.1021/ct300326f
- [159] Hatada, K.; Kitayama, T. Introduction to NMR Spectroscopy. En *NMR Spectroscopy of Polymers*, 1<sup>a</sup> ed.; Springer Laboratory; Springer, 2004; pp 1-42. DOI: 10.1007/978-3-662-08982-8\_1
- [160] Alkorta, I.; Elguero, J. Computational NMR Spectroscopy. En *Computational Spectroscopy: Methods, Experiments and Applications*, 1<sup>a</sup> ed.; Wiley-VHC, 2010; pp 37-61.
- [161] Magyarfalvi, G.; Wolinski, K.; Hinton, J.; Pular, P. Shielding Calculations: GIAO Methods, ver. 2. En *Encyclopedia of Magnetic Resonance*; John Wiley & Sons, 2011. Actualizado 21 de diciembre, 2011. DOI: 10.1002/9780470034590.emrstm0501.pub2
- [162] Wolinski, K.; Hinton, J. F.; Pulay, P. Efficient Implementation of the Gauge-Independent Atomic Orbital Method for NMR Chemical Shift Calculations. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112 (23), 8251-8260. DOI: 10.1021/ja00179a005

- [163] Pulay, P.; Hinton, J. F.; Wolinski, K. Efficient Implementation of the GIAO Method for Magnetic Properties: Theory and Applications. En *Nuclear Magnetic Shielding and Molecular Structure*; Tossell, J. A., Ed.; Nato Science Series C; Springer, 1993; pp 243-262. DOI: 10.1007/978-94-011-1652-7\_12
- [164] Ferrari, E.; Saladini, M.; Pignedoli, F.; Spagnolo, F.; Benassi, R. Solvent Effect on Keto-Enol Tautomerism in a New  $\beta$ -diketone: A Comparison Between Experimental Data and Different Theoretical Approaches. *New J. Chem.* 2011, 35 (12), 2840-2847. DOI: 10.1039/C1NJ20576E
- [165] Catak, S.; Monard, G.; Aviyente, V.; Ruiz-López, M. Deamidation of Asparagine Residues: Direct Hydrolysis versus Succinimide-Mediated Deamidation Mechanisms. *J. Phys. Chem. A* 2009, 113 (6), 1111-1120. DOI: 10.1021/jp808597v
- [166] Martínez-Valencia, D. Efecto del Aducto de Lewis en el Mecanismo de la Reacción de Grignard. Analogía Isolobal con la Química del Dialano. Tesis de Maestría, Universidad de Guanajuato, Guanajuato, México, 2022. <http://repositorio.ugto.mx/handle/20.500.12059/7642> (revisado 02 de agosto de 2023).
- [167] Marenich, A.; Cramer, C.; Truhlar, D. Uniform Treatment of Solute-Solvent Dispersion in the Ground and Excited Electronic States of the Solute Based on a Solvation Model with State-Specific Polarizability. *J. Chem. Theory Comput.* 2013, 9 (8), 3649-3659. DOI: 10.1021/ct400329u
- [168] Curutchet, C.; Orozco, M.; Luque, F. J.; Mennucci, B.; Tomasi, J. Dispersion and Repulsion Contributions to the Solvation Free Energy: Comparison of Quantum Mechanical and Classical Approaches in the Polarizable Continuum Model. *J. Comput. Chem.* 2006, 27 (15), 1769-1780. DOI: 10.1002/jcc.20480
- [169] Luque, F.; Curutchet, C.; Muñoz-Muriedas, J.; Bidon-Chanal, A.; Sorietas, I.; Morreale, A.; Gelpi, J.; Orozco, M. Continuum Solvation Models: Dissecting the Free Energy of Solvation. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2003, 5 (18), 3827-3836. DOI: 10.1039/B306954K
- [170] Marenich, A.; Cramer, C.; Truhlar, D. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *J. Phys. Chem. B* 2009, 113 (18), 6378-6396. DOI: 10.1021/jp810292n
- [171] *Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Potentials*, 1<sup>a</sup> ed.; Politzer, P., Truhlar, D., Eds.; Springer, 1981. DOI: 10.1007/978-1-4757-9634-6

- [172] Abraham, M.; Grellier, P.; Prior, D.; Duce, P.; Morris, J.; Taylor, P. Hydrogen Bonding. Part 7. A Scale of Solute Hydrogen-Bond Acidity Based on Log K Values for Complexation in Tetrachloromethane. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 2 1989, 6, 699-711. DOI: 10.1039/P29890000699
- [173] Abraham, M. Scales of Solute Hydrogen-Bonding: Their Construction and Application to Physicochemical and Biochemical Processes. *Chem. Soc. Rev.* 1993, 22 (2), 73-83. DOI: 10.1039/CS9932200073
- [174] Abraham, M. Hydrogen Bonding. 31. Construction of a Scale of Solute Effective or Summation Hydrogen-Bond Basicity. *J. Phys. Org. Chem.* 1993, 6 (12), 660-684. DOI: 10.1002/poc.610061204
- [175] Abraham, M. New Solute Descriptors for Linear Free Energy Relationships and Quantitative Structure-Activity Relationships. En *Quantitative Treatment of Solute/Solvent Interactions*, 1<sup>a</sup> ed.; Elsevier Science, 1994; pp 83-135.
- [176] *Handbook of Computational Chemistry*, 2<sup>a</sup> ed.; Leszczynski, J., Kaczmarek-Kedziera, A., Puzyn, T., Papadopoulos, M., Reis, H., Shukla, M., Eds.; Springer, 2017. DOI: 10.1007/978-3-319-27282-5
- [177] McQuarrie, D.; Simon, J. *Molecular Thermodynamics*; University Science Books: 1999.
- [178] Foresman, J.; Frisch, Æ. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*; Gaussian Inc.: 1996.
- [179] Sources of Components for Thermodynamic Quantities. *Thermochemistry in Gaussian*. Gaussian Inc., 2000. <https://gaussian.com/thermo/> (revisado 09 de agosto de 2023).
- [180] Francis, A.; Zhu, D.; Alderete, C.; Johri, S.; Xiao, X.; Freericks, J.; Monroe, C.; Linke, N.; Kemper, A. Many-Body Thermodynamics on Quantum Computers Via Partition Function Zeros. *Sci. Adv.* 2021, 7 (34), 1-6. DOI: 10.1126/sciadv.abf2447
- [181] Alecu, I.; Zheng, J.; Zhao, Y.; Truhlar, D. Computational Thermochemistry: Scale Factor Databases and Scale Factors for Vibrational Frequencies Obtained from Electronic Model Chemistries. *J. Chem. Theory Comput.* 2010, 6 (9), 2872-2887. DOI: 10.1021/ct100326h
- [182] Ruscic, B.; Bross, D. Thermochemistry. En *Mathematical Modelling of Gas-Phase Complex Reaction Systems: Pyrolysis and Combustion*; Faravelli, T., Manenti, F., Ranzi, E., Eds.; Computer Aided Chemical Engineering, Vol. 45; Elsevier, 2019; pp 3-114. DOI: 10.1016/B978-0-444-64087-1.00001-2

- [183] Stohs, S. J.; Badmaev, V. A Review of Natural Stimulant and Non-Stimulant Thermogenic Agents. *Phytother. Res.* 2016, 30 (5), 732-740. DOI: 10.1002/ptr.5583
- [184] Smith, A. Effects of Caffeine on Human Behavior. *Food Chem. Toxicol.* 2002, 40 (9), 1243-1255. DOI: 10.1016/S0278-6915(02)00096-0
- [185] Hackett, P. H. Caffeine at High Altitude: Java at Base Camp. *High Alt. Med. Biol.* 2010, 11 (1), 13-17. DOI: 10.1089/ham.2009.1077
- [186] Domino, E. F.; Hornbach, E.; Demana, T. The Nicotine Content of Common Vegetables. *N. Engl. J. Med.* 1993, 329 (6), 437. DOI: 10.1056/NEJM199308053290619
- [187] Rezvani, A. H.; Levin, E. D. Cognitive Effects of Nicotine. *Biol. Psychiatry* 2001, 49 (3), 258-267. DOI: 10.1016/S0006-3223(00)01094-5
- [188] Marcinkiewicz, J.; Kontny, E. Taurine and Inflammatory Diseases. *Amino Acids* 2012, 46 (1), 7-20. DOI: 10.1007/s00726-012-1361-4
- [189] Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*; Wiley-Interscience, 1976.
- [190] Murray, J. S.; Politzer, P. Electrostatic Potentials of Some Dibenzo-p-dioxins in Relation to their Biological Activities. *Theoret. Chim. Acta* 1987, 72 (5-6), 507-517. DOI: 10.1007/BF01192239
- [191] Hyman, S. E. Neurotransmitters. *Curr. Biol.* 2005, 15 (5), R154-R158. DOI: 10.1016/j.cub.2005.02.037
- [192] Whitaker-Azmitia, P. M. The Discovery of Serotonin and its Role in Neuroscience. *Neuropsychopharmacology* 1999, 21 (2), 2-8. DOI: 10.1016/S0893-133X(99)00031-7
- [193] Poza, J. J.; Pujol, M. Ortega-Albás, J. J.; Romero, O. Melatonin in Sleep Disorders. *Neurología* 2018, 37 (7), 575-585. DOI: 10.1016/j.nrleng.2018.08.004
- [194] Maestroni, G. J. M. The Immunoneuroendocrine Role of Melatonin. *J. Pineal Res.* 1993, 14 (1), 1-10. DOI: 10.1111/j.1600-079X.1993.tb00478.x
- [195] Vasin, M. V.; Antipov, V. V.; Komarova, S. N.; Semenova, L. A.; Galkin, A. A. Radioprotective Properties of Indralin Combined with Cystamine and Mexamine. *Biophysics* 2011, 56 (5), 914-916. DOI: 10.1134/S000635091105023X
- [196] McMurry, J. *Química Orgánica*; Cengage Learning, 2008.
- [197] Juaristi, E.; Notario, R. Theoretical Evidence for the Relevance of  $n(\text{F}) \rightarrow \sigma^*(\text{C-X})$  ( $\text{X} = \text{H, C, O, S}$ ) Stereoelectronic Interactions. *J. Org. Chem.* 2016, 81 (3), 1192-1197. DOI: 10.1021/acs.joc.5b02718

- [198] Rezabakhsh, A.; Mahmoodpoor, A.; Soleimanpour, H. Historical Perspective of Aspirin: A Journey from Discovery to Clinical Practice Ancient and Modern History. *J. Cardiovasc. Thorac. Res.* 2021, 13 (2), 179-180. DOI: 10.34172/jcvtr.2021.28
- [199] Desborough, M. J. R.; Keeling, D. M. The Aspirin Story – from Willow to Wonder Drug. *Br. J. Haematol.* 2017, 177 (5), 674-683. DOI: 10.1111/bjh.14520
- [200] Christen, W. G.; Manson, J. E.; Glynn, R. J.; Ajani, U. A.; Schaumberg, D. A.; Sperduto, R. D.; Buring, J. E. Low-Dose Aspirin and Risk of Cataract and Subtypes in a Randomized Trial of U.S. Physicians. *Ophthalmic Epidemiol.* 1998, 5 (3), 133-142. DOI: 10.1076/oep.5.3.133.8368
- [201] Kern, S.; Skoog, I.; Östling, S.; Kern, J.; Börjesson-Hanson, A. Does Low-Dose Acetylsalicylic Acid Prevent Cognitive Decline in Women with High Cardiovascular Risk? A 5-Year Follow-Up of a Non-Demented Population-Based Cohort of Swedish Elderly Women. *BMJ Open*, 2012, 2 (5), e001288. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001288
- [202] Kinney, C. R.; Pontz, D. F. The Structure of the Organoboron Oxides. *J. Am. Chem. Soc.* 1936, 58 (2), 197. DOI: 10.1021/ja01293a005
- [203] Bettinger, H. F. Reversible Formation of Organyl(oxo)boranes (RBO) ( $R = C_6H_5$  or  $CH_3$ ) from Boroxins ((RBO)<sub>3</sub>): A Matrix Isolation Study. *Organometallics* 2007, 26 (25), 6263-6267. DOI: 10.1021/om061057i
- [204] Martín, A. M. Claisen Rearrangement over the Past Nine Decades. *Chem. Rev.* 2004, 104 (6), 2939-3002. DOI: 10.1021/cr020703u
- [205] Raczyńska, E. D.; Kosińska, W.; Ośmiałowski, B.; Gawinecki, R. Tautomeric Equilibria in Relation to Pi-Electron Delocalization. *Chem. Rev.* 2005, 105 (10), 3561-3612. DOI: 10.1021/cr030087h
- [206] Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms*; Springer, 2000.
- [207] Kaiser, J. P.; Feng, Y.; Bollag, J. M. Microbial Metabolism of Pyridine, Quinoline, Acridine, and their Derivatives Under Aerobic and Anaerobic Conditions. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 1996, 60 (3), 483-498. DOI: 10.1128/mr.60.3.483-498.1996
- [208] Lv, Z.; Sheng, C.; Wang, T.; Zhang, Y.; Liu, J.; Feng, J.; Sun, H.; Zhong, H.; Niu, C.; Li, K. Design, Synthesis, and Antihepatitis B Virus Activities of Novel 2-Pyridone Derivatives. *J. Med. Chem.* 2010, 53 (2), 660-668. DOI: 10.1021/jm901237x

- [209] Gancedo, M.; Ruiz-Corro, L.; Salazar-Montes, A.; Rincón, A.; Armendáriz-Borunda, J. Pirfenidone Prevents Capsular Contracture After Mammary Implantation. *Aesthetic Plast. Surg.* 2008, 32 (1), 32-40. DOI: 10.1007/s00266-007-9051-4
- [210] Gürses, A.; Açıkıldız, M.; Güneş, K.; Gürses, M. *Dyes and Pigments*; Springer, 2016.
- [211] Affat, S. Classifications, Advantages, Disadvantages, Toxicity Effects of Natural and Synthetic Dyes: A Review. *J. Sci.* 2021, 8 (1), 130-135. DOI: 10.32792/utq/utjsci/v8/1/21
- [212] Truswell, S. The B vitamins. En *Essentials of Human Nutrition*, 4a ed.; Oxford University Press, 2012; pp 217-235.
- [213] Dong, X.; Oganov, A. R.; Cui, H.; Zhou, X. -F.; Wang, H. -T. Electronegativity and Chemical Hardness of Elements Under Pressure. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2022, 119 (10), e2117416119. DOI: 10.1073/pnas.2117416119
- [214] Bierer, D. W. Bismuth Subsalicylate: History, Chemistry, and Safety. *Clin. Infect. Dis.* 1990, 12 (S1), 53-58. DOI: 10.1093/clinids/12.Supplement\_1.S3
- [215] Davidson, E. R.; Chakravorty, S. J. A Possible Definition of Basis Set Superposition Error. *Chem. Phys. Lett.* 1994, 217 (1-2), 48-54. DOI: 10.1016/0009-2614(93)E1356-L
- [216] Pedersen, J.; Mikkelsen, K. V. A Benchmark Study of Aromaticity Indices for Benzene, Pyridine and the Diazines – I. Ground State Aromaticity. *RSC Adv.* 2022, 12 (5), 2830-2842. DOI: 10.1039/D2RA00093H
- [217] Edim, M. M.; Enudi, O. C.; Asuquo, B. B.; Louis, H.; Bisong, E. A.; Agwupuye, J. A.; Chioma, A. G.; Odey, J. O.; Joseph, I.; Bassey, F. I. Aromaticity Indices, Electronic Structural Properties, and Fuzzy Atomic Space Investigations of Naphthalene and its Aza-derivatives. *Heliyon* 2021, 7 (2), e06138. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e06138
- [218] Krygowski, T. M.; Cyranski, M. K.; Czarnocki, Z.; Häfelinger, G.; Katritzky, A. R. Aromaticity: A Theoretical Concept of Immense Practical Importance. *Tetrahedron* 2000, 56 (13), 1783-1796. DOI: 10.1016/S0040-4020(99)00979-5
- [219] Jiménez-Halla, J. O. C.; Matito, E.; Robles, J.; Solà, M. Nucleus-Independent Chemical Shift (NICS) Profiles in a Series of Monocyclic Planar Inorganic Compounds. *J. Organomet. Chem.* 2006, 691 (21), 4359-4366. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2006.01.038
- [220] Mazur, R. H. Aspartame—a Sweet Surprise. *J. Toxicol. Environ. Health* 1976, 2 (1), 243-249. DOI: 10.1080/15287397609529429

- [221] EFSA (European Food Safety Authority). Updated Opinion on a Request from the European Commission Related to the 2nd ERF Carcinogenicity Study on Aspartame, Taking into Consideration Study Data Submitted by the Ramazzini Foundation in February 2009. *EFSA J.* 2009, 7 (4), 1015:1-18. DOI: 10.2903/j.efsa.2009.1015
- [222] Fukui, K.; Yonezawa, T.; Shingu, H. A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons. *J. Chem. Phys.* 1952, 20 (4), 722-725. DOI: 10.1063/1.1700523
- [223] Fukui, K.; Yonezawa, T.; Nagata, C.; Shingu, H. Molecular Orbital Theory of Orientation in Aromatic, Heteroaromatic, and Other Conjugated Molecules. *J. Chem. Phys.* 1954, 22 (8), 1433-1442. DOI: 10.1063/1.1740412
- [224] Thurnham, D. I. Vitamin A and carotenoids. En *Essentials of Human Nutrition*, 4<sup>a</sup> ed.; Oxford University Press, 2012; pp 197-217.
- [225] Damon, M.; Zhang, N. Z.; Haytowitz, D. B.; Booth, S. L. Phyloquinone (Vitamin K<sub>1</sub>) Content of Vegetables. *J. Food Compos. Anal.* 2005, 18 (8), 751-758. DOI: 10.1016/j.jfca.2004.07.004
- [226] Niki, E.; Traber, M. G. A History of Vitamin E. *Ann. Nutr. Metab.* 2012, 61 (3), 207-212. DOI: 10.1159/000343106
- [227] Chung, L. W.; Sameera, W. M. C.; Ramozzi, R.; Page, A. J.; Hatanaka, M.; Petrova, G. P.; Harris, T. V.; Li, X.; Ke, Z.; Liu, F.; Li, H. -B.; Ding, L.; Morokuma, K. The ONIOM Method and its Applications. *Chem. Rev.* 2015, 115 (12), 5678-5796. DOI: 10.1021/cr5004419
- [228] Melius, C. F.; Goddard III, W. A. *Ab Initio* Effective Potentials for use in Molecular Quantum Mechanics. *Phys. Rev. A* 1974, 10 (5), 1528-1540. DOI: 10.1103/PhysRevA.10.1528
- [229] Huzinaga, S.; Seijo, L.; Barandiarán, Z.; Klobukowski, M. The *Ab Initio* Model Potential Method. Main Group Elements. *J. Chem. Phys.* 1987, 86 (4), 2132-2145. DOI: 10.1063/1.452111
- [230] Fernández, L.; Christiansen, P. A. *Ab Initio* Relativistic Effective Potentials with Spin-Orbit Operators. I. Li through Ar. *J. Chem. Phys.* 1985, 82 (6), 2664-2671. DOI: 10.1063/1.448263
- [231] Hurley, M. M.; Fernández, L.; Christiansen, P. A.; Ross, R. B. *Ab Initio* Relativistic Effective Potentials with Spin-Orbit Operators. II. K through Kr. *J. Chem. Phys.* 1986, 84 (12), 6840-6853. DOI: 10.1063/1.450689
- [232] LaJohn, L. A.; Christiansen, P. A.; Ross, R. B.; Atashroo, T.; Erm-ler, W. C. *Ab Initio* Relativistic Effective Potentials with Spin-Orbit Op-

- erators. III. Rb through Xe. *J. Chem. Phys.* 1987, 87 (5), 2812-2824. DOI: 10.1063/1.453069
- [233] Cowan, R. D.; Griffin, D. C. Approximate Relativistic Corrections to Atomic Radial Wave Functions. *J. Opt. Soc. Am.* 1976, 66 (10), 1010-1014. DOI: 10.1364/JOSA.66.001010
- [234] Balasubramanian, K. *Relativistic Effects in Chemistry. Part A: Theory and Techniques*; Wiley-Interscience, 1997.
- [235] Wadt, W. R.; Hay, P. J. *Ab Initio* Effective Core Potentials for Molecular Calculations. Potentials for Main Group Elements Na to Bi. *J. Chem. Phys.* 1985, 82 (1), 284-298. DOI: 10.1063/1.448800
- [236] Bowen, J. P.; Allinger, N. L. Molecular Mechanics: The Art and Science of Parameterization. En *Reviews in Computational Chemistry, Volume 2*; Lipkowitz, K. B., Boyd, D. B., Eds.; Reviews in Computational Chemistry; Wiley-VCH, 1991; pp 81-97. DOI: 10.1002/9780470125793.ch3
- [237] Leach, A. *Molecular Modelling: Principle and Applications*; Prentice Hall, 2001.
- [238] Allinger, N. L. Conformational Analysis. 130. MM2. A Hydrocarbon Force Field Utilizing V1 and V2 Torsional Terms. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99 (25), 8127-8134. DOI: 10.1021/ja00467a001
- [239] Allinger, N. L.; Yuh, Y. H.; Lii, J. -H. Molecular Mechanics. The MM3 Force Field for Hydrocarbons. 1. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111 (23), 8551-8566. DOI: 10.1021/ja00205a001
- [240] Allinger, N. L.; Chen, K.; Lii, J. -H. An Improved Force Field (MM4) for Saturated Hydrocarbons. *J. Comput. Chem.* 1996, 17 (5-6), 642-668. DOI: 10.1002/(SICI)1096-987X(199604)17:5/6<642::AID-JCC6>3.0.CO;2-U
- [241] Weiner, S. J.; Kollman, P. A.; Case, D. A.; Singh, C.; Ghio, C.; Alagona, G.; Profeta, S.; Weiner, P. A New Force Field for Molecular Mechanical Simulation of Nucleic Acids and Proteins. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106 (3), 765-784. DOI: 10.1021/ja00315a051
- [242] Jorgensen, W. L.; Tirado-Rives, J. The OPLS [Optimized Potentials for Liquid Simulations] Potential Functions for Proteins, Energy Minimizations for Crystals of Cyclic Peptides and Crambin. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110 (6), 1657-1666. DOI: 10.1021/ja00214a001
- [243] Mayo, S. L.; Olafson, B. D.; Goddard, W. A. DREIDING: A Generic Force Field for Molecular Simulations. *J. Phys. Chem.* 1990, 94 (26), 8897-8909. DOI: 10.1021/j100389a010

- [244] Maple, R.; Hwang, M. -J.; Stockfish, T. P.; Dinur, U.; Waldman, M.; Ewig, C. S.; Hagler, A. T. Derivation of Class II Force Field. I. Methodology and Quantum Force Field for the Alkyl Functional Group and Alkane Molecules. *J. Comput. Chem.* 1994, 15 (2), 162-182. DOI: 10.1002/jcc.540150207
- [245] Hwang, M. -J.; Stockfish, T. P.; Hagler, A. T. Derivation of Class II Force Field. 2. Derivation and Characterization of a Class II Force Field, CFF93, for the Alkyl Functional Group and Alkane Molecules. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116 (6), 2515-2525. DOI: 10.1021/ja00085a036
- [246] Halgren, T. A. Merck Molecular Force Field. I. Basis, Form, Scope, Parameterization, and Performance of MMFF94. *J. Comput. Chem.* 1996, 17 (5-6), 490-519. DOI: 10.1002/(SICI)1096-987X(199604)17:5/6<490::AID-JCC1>3.0.CO;2-P
- [247] Brooks, B. R.; Bruccoleri, R. E.; Olafson, B. D.; States, D. J.; Swaminathan, S.; Karplus, M. CHARMM: A Program for Macromolecular Energy, Minimization, and Dynamics Calculations. *J. Comput. Chem.* 1983, 4 (2), 187-217. DOI: 10.1002/jcc.540040211
- [248] Rappe, A. K.; Casewit, C. J.; Colwell, K. S.; Goddard, W. A.; Skiff, W. M. UFF, a Full Periodic Table Force Field for Molecular Mechanics and Molecular Dynamics Simulations. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114 (25), 10024-10035. DOI: 10.1021/ja00051a040
- [249] Allured, V. S.; Kelly, C. M.; Landis, C. R. SHAPES Empirical Force Field: New Treatment of Angular Potentials and its Application to Square-Planar Transition-Metal Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113 (1), 1-12. DOI: 10.1021/ja00001a001
- [250] Root, D. M.; Landis, C. R.; Cleveland, T. Valence Bond Concepts Applied to the Molecular Mechanics Description of Molecular Shapes. 1. Application to Nonhypervalent Molecules of the P-Block. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115 (10), 4201-4209. DOI: 10.1021/ja00063a043
- [251] Vedani, A.; Huhta, D. W. A New Force Field for Modeling Metalloproteins. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112 (12), 4759-4767. DOI: 10.1021/ja00168a021
- [252] Morse, P. M. Diatomic Molecules According to the Wave Mechanics. II. Vibrational Levels. *Phys. Rev.* 1929, 34 (1), 57-64. DOI: 10.1103/PhysRev.34.57
- [253] Jones, J. E. On the Determination of Molecular Fields. -II. From the Equation of State of a Gas. *Proc. R. Soc. Lond. A* 1924, 106 (738), 463-477. DOI: 10.1098/rspa.1924.0082

[254] Hill, T. L. Steric Effects. I. Van der Waals Potential Energy Curves. *J. Chem. Phys.* 1948, 16 (4), 399-404. DOI: 10.1063/1.1746902

# Universidad de Guanajuato

Dra. Claudia Susana Gómez López  
*Rectora General*

Dr. Salvador Hernández Castro  
*Secretario General*

Dr. José Eleazar Barboza Corona  
*Secretario Académico*

Dra. Graciela Ma. de la Luz Ruiz Aguilar  
*Secretaria de Gestión y Desarrollo*

Dr. Martín Picón Núñez  
*Rector del Campus Guanajuato*

Dr. Agustín Ramón Uribe Ramírez  
*Director de la División de Ciencias Naturales y Exactas*

*Aplicaciones de la química computacional  
al diseño molecular asistido por computadora*  
de Verónica Luna Martínez,  
Darien Isaac Martínez Valencia  
y José Oscar Carlos Jiménez Halla  
terminó su tratamiento editorial  
en el mes de junio de 2024.

En su composición se utilizó la fuente tipográfica  
Crimson Text de 10, 10.5, 12.5, 14, 18 y 24 puntos.

El cuidado de la edición estuvo a cargo  
de Heidi Luciana Hernández Pérez.