



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

PARTICIÓN DE LA ENERGÍA ELECTRÓNICA DE MÉTODOS SEMIEMPÍRICOS

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. HUGO SALAZAR LOZAS

TUTOR

DR. TOMÁS ROCHA RINZA
INSTITUTO DE QUÍMICA

CIUDAD DE MÉXICO, MARZO, 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

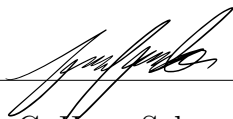
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

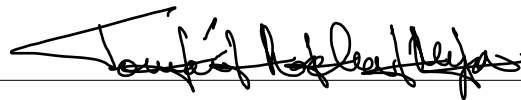
Jurado asignado:

Presidente: Dr. Juan Raúl Álvarez Idaboy
Vocal: Dr. Fernando Colmenares Landín
Vocal: Dr. Fernando Cortés Guzmán
Vocal: Dr. Marco Antonio García Revilla
Secretario: Dr. Mariano Sánchez Castellanos

El trabajo correspondiente a esta tesis se realizó en el salón 5 del Departamento de Fisicoquímica del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria.



M. en C. Hugo Salazar Lozas
Sustentante



Dr. Tomás Rocha Rinza
Asesor de Tesis

Algunos resultados de este trabajo fueron presentados en:

SIMPOSIO INTERNO DEL INSTITUTO DE QUÍMICA 2019

Partición de la energía electrónica de métodos semiempíricos

Hugo Salazar Lozas, Tomás Rocha Rinza

19 al 21 de junio de 2019, Ciudad de México, México.

SIMPOSIO INTERNO DEL INSTITUTO DE QUÍMICA 2020

Partición de la energía electrónica de métodos semiempíricos

Hugo Salazar Lozas, Tomás Rocha Rinza

3 al 5 de diciembre de 2020, Ciudad de México, México.

SIMPOSIO INTERNO DEL INSTITUTO DE QUÍMICA 2021

Partición de la energía electrónica de métodos semiempíricos

Hugo Salazar Lozas, Tomás Rocha Rinza

9 al 10 de diciembre de 2021, Ciudad de México, México.

PUBLICACIÓN DE UN ARTÍCULO EN LA REVISTA *Physical Chemistry Chemical Physics*

H. Salazar-Lozas, J. M. Guevara-Vela, A. Martín Pendás, E. Francisco, T. Rocha-Rinza, Partition of the electronic energy of the PM7 method *via* the interacting quantum atoms approach, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2022, 24, 19521-19530.

3 de agosto de 2022

ESTANCIAS DE INVESTIGACIÓN

Partición de la energía electrónica de la interacción de IRAK-4 con distintos inhibidores calculada con métodos semiempíricos

Hugo Salazar Lozas, Dr. Ángel Martín Pendás, Dr. Evelio Francisco Migueléz, Dra María Aurora Costales Castro

Universidad de Oviedo, Oviedo, España.

Mixed light-matter states in decorated nanoparticles for solar energy conversion.

Hugo Salazar Lozas, Dr. Daniel Finkelstein Shapiro, Dr. Manuel J. Llansola Portoles, Dra. Julia Contreras García

Universidad de Paris-Saclay y Universidad Pierre et Marie Curie-Sorbonne, Paris, Francia.

Índice general

	Página
Índice de figuras	8
Índice de tablas	11
Agradecimientos	12
1. Introducción	14
1.1. Química computacional	14
1.1.1. Métodos de estructura electrónica	14
1.1.2. Métodos semiempíricos	16
1.2. Esquemas de partición de energía electrónica	16
1.2.1. Átomos cuánticos interactuantes	17
2. Objetivos	20
2.1. Objetivo general	20
2.2. Objetivos particulares	20
3. Marco Teórico	22
3.1. La ecuación de Schrödinger	22
3.1.1. La aproximación Born-Oppenheimer	24
3.1.2. Método variacional	32
3.1.3. Ecuaciones de Hartree-Fock	34
3.1.4. Ecuaciones de Roothaan	37

3.1.5. Conjuntos base	51
3.2. Métodos semiempíricos	54
3.2.1. Aproximación del desprecio del traslape diferencial diatómico	55
3.2.2. Aproximación del desprecio intermedio del traslape diferencial	56
3.2.3. Aproximación del desprecio completo del traslape diferencial	57
3.2.4. Parametrización	57
3.2.5. Modelos modificados de NDDO	58
3.2.6. Desprecio del traslape diatómico modificado	60
3.2.7. Modelo Austin 1	61
3.2.8. Desprecio del traslape diatómico modificado, el método PM3	61
3.2.9. Desprecio del traslape diatómico modificado, el método PM6	62
3.2.10. Desprecio del traslape diatómico modificado, el método PM7	63
3.3. Topología químico cuántica	65
3.3.1. Átomos en moléculas y la transferibilidad de propiedades	65
3.3.2. Densidad de carga	66
3.3.3. Matrices de densidad	68
3.3.4. Átomos cuánticos interactuantes	69
4. Detalles computacionales	76
5. Resultados y discusión	79
5.1. Componentes energéticas de la partición de los métodos semiempíricos	79
5.2. Partición de la energía electrónica en moléculas pequeñas	83
5.3. Partición de la energía electrónica en cúmulos de agua pequeños	86
5.4. Partición de la energía electrónica en distintas estructuras del hexámero de agua	90
5.5. Partición de la energía electrónica en cúmulos de agua $(\text{H}_2\text{O})_n$ $n = 30, 50, 100$ y en la solvatación acuosa del anión caprilato	93
5.6. Partición de la energía electrónica en la unión de la proteína IRAK-4 con algunos de sus inhibidores	99
6. Conclusiones	105

A. Publicación

108

Referencias

120

Índice de figuras

3.1. Formas radiales $R_{ns}^{\text{STO}}(r)$ en STO (izquierda) y $R_{ns}^{\text{GTO}}(r)$ en GTO (derecha) con exponentes igualados a la unidad. Tomado de la referencia [39].	53
5.1. Cúmulos de agua pequeños utilizados para estudiar los efectos cooperativos de enlaces de hidrógeno y para ilustrar y validar la partición de energía IQA del método semiempírico PM7 propuesta en este trabajo.	86
5.2. Gráfica de $\Delta\Delta E_n$ (ecuación (5.12)) en la formación de cúmulos como función de n para diferentes métodos de estructura electrónica. Los efectos cooperativos del enlace de hidrógeno en la formación de cúmulos cíclicos $(\text{H}_2\text{O})_n$ (Figura 5.1) se observan a través de valores negativos de $\Delta\Delta E_n$. Los valores calculados con los métodos ab initio y DFT con los funcionales de intercambio-correlación señalados fueron tomados de la referencia [72].	87
5.3. Energías de deformación $E_{\text{def}}^{\mathcal{G}}$ (línea discontinua-punteada), de interacción $E_{\text{int}}^{\mathcal{GH}}$ (línea discontinua) y de formación $E_{\text{form}}^{\mathcal{GH}\cdots}$ (línea sólida) por molécula de agua como función del número de monómeros de H_2O en los cúmulos de agua cíclicos (Figura 5.1), para diferentes métodos de estructura electrónica.	89
5.4. Arriba. Diferentes estructuras del hexámero de agua investigadas en este trabajo con la numeración de moléculas de agua utilizada en la tabla de la parte inferior. Abajo. Energías de interacción (kcal/mol) calculadas a partir de la ecuación (5.16), entre pares de moléculas con enlaces de hidrógeno para las configuraciones de $(\text{H}_2\text{O})_6$ mostradas.	91

- 5.5. Formación de los isómeros, (a) libro y (b) prisma de $(\text{H}_2\text{O})_6$ como resultado de la interacción del dímero y del tetrámero de agua. Los enlaces de hidrógeno son reforzados (rojo) o debilitados (azul) debido a la formación del correspondiente hexámero. Los valores de la energía de interacción ($E_{\text{int}}^{\text{H}_2\text{O}\cdots\text{H}_2\text{O}'}$) se obtuvieron de acuerdo a la ecuación (5.16) y son reportados en kcal/mol. Los valores subrayados para (a) y (b) son calculados a través de la partición de la energía electrónica del método MP2 y fueron tomados de la referencia [26]. 92
- 5.6. Energías de interacción $E_{\text{int}}^{\text{H}_2\text{O}\cdots\text{H}_2\text{O}'}$, de acuerdo a la ecuación (5.16), entre cuatro pares de moléculas A-B, A-C, A-D y A-E. El monómero E no forma un enlace de hidrógeno a $t = 500, 600$ y 700 ps y por lo tanto no se reporta su interacción con la molécula A a esos tiempos. Las energías de interacción están dadas en kcal/mol. Los valores del tiempo a través de la simulación de DM también son reportados. . . 95
- 5.7. Energías de interacción $E_{\text{int}}^{\text{H}_2\text{O}\cdots\text{H}_2\text{O}'}$ (considerando la división del anión caprilato mostrada en la expresión (5.17)), entre la primera capa de solvatación de la parte hidrofóbica (izquierda) e hidrofílica (derecha) en la solvatación acuosa del anión caprilato. Las energías de interacción son reportadas en kcal/mol. 97
- 5.8. Esquema de la donación de carga electrónica desde el fragmento carboxilato del anión caprilato hacia las moléculas H_2O con EH circundantes al grupo funcional $-\text{COO}^-$ 98
- 5.9. (a) Izquierda. Localización del *pocket* del sitio de enlace en la proteína IRAK-4. Derecha. Acercamiento del *pocket* de la proteína interaccionando con los fármacos candidatos. (b) Ligandos con una afinidad incrementada hacia IRAK-4. Los códigos de cuatro letras se refieren al código en el Banco de Datos de Proteínas (PDB, por sus siglas en inglés). Imagen tomada de la referencia [69]. 100
- 5.10. Energías de interacción totales de cada etapa en el desarrollo de Zimlovisertib entre el ligando y la proteína IRAK-4. En azul se muestran los valores obtenidos a través de la partición de la energía electrónica desarrollado en esta tesis doctoral y en rojo los resultados de la referencia [69]. 102

5.11. Interacciones entre el fragmento carboxamida y el <i>pocket</i> de la proteína. Las flechas rojas señalan las interacciones de enlace de hidrógeno.	103
---	-----

Índice de tablas

- 5.1. Valores de la energía electrónica IQA, de energías netas, $\sum_A E_{\text{net}}^A$, de interacción, $\sum_{A<B} E_{\text{int}}^{AB}$, y total, $\sum_A E_{\text{net}}^A + \sum_{A<B} E_{\text{int}}^{AB}$, de las moléculas y los cúmulos moleculares considerados en este trabajo. La tabla también muestra los valores de las energías moleculares $E(\text{PM7})$ calculadas con MOPAC2016. Todos los valores están reportados en unidades atómicas. 84
- 5.2. Componentes de la partición de la energía electrónica PM7 con el método IQA de las moléculas y cúmulos moleculares examinados en esta tesis. Todos los valores se reportan en unidades atómicas. 85
- 5.3. Energías de interacción IQA, $E_{\text{IQA}}^{\mathcal{GH}}$ y $E_{\text{IQA}}^{\mathcal{GH}'}$ de las expresiones (3.199) y (5.16) respectivamente, entre el anión caprilato y las moléculas de agua que interaccionan directamente con el fragmento carboxilato. Los valores son reportados en kcal/mol y las etiquetas de las moléculas de agua también son indicadas. 94
- 5.4. Energías de interacción IQA, $E_{\text{IQA}}^{\mathcal{GH}'}$ calculadas con la formula (5.16) entre la primera y la segunda capa de solvatación para el anión caprilato alrededor de las partes hidrofóbica e hidrofílica de este sistema anfílico. Los valores se reportan en kcal/mol y las etiquetas de las moléculas de agua también se muestran en la tabla. 99
- 5.5. Energías de interacción IQA, $E_{\text{IQA}}^{\mathcal{GH}}$ calculadas mediante la expresión (3.199), entre fragmentos de distintos ligandos y el *pocket* de la proteína IRAK-4. Los valores se reportan como porcentajes relativos comparados con la interacción de la etapa 1 en kcal/mol. Se indican las interacciones por grupo funcional y total para el fragmento. 101

Agradecimientos

Agradezco a:

- A la Universidad Nacional Autónoma de México, por permitirme vivir la gran experiencia de realizar un posgrado en esta gran institución.
- Al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas, por la oportunidad de realizar mis estudios de Doctorado en Ciencias Químicas.
- Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca nacional para realizar mi investigación doctoral y la realización de la presente tesis. (CVU: 849140)
- A la Dirección General de Cómputo y de Tecnologías de Información y Comunicación (DG-TIC) por los recursos computacionales en la supercomputadora MIZTLI mediante el proyecto LANCAD-UNAM-DGTIC-250.
- A mi tutor el Dr. Tomás Rocha Rinza. Por todo tu apoyo y dedicación durante los 10 años que pudimos trabajar y colaborar conjuntamente. Gracias por tu tiempo y tu amistad.
- A mi comité tutor: Dr. Tomás Rocha Rinza, Dr. Emilio Orgaz Baqué y Dr. Fernando Cortés Guzmán, por su apoyo y dedicación en mi formación como Doctor en Ciencias Químicas.
- A los miembros del jurado: Dr. Juan Raúl Álvarez Idaboy, Dr. Fernando Colmenares Landín, Dr. Fernando Cortés Guzmán, Dr. Marco Antonio García Revilla y Dr. Mariano Sánchez Castellanos, por tiempo y dedicación en la lectura y corrección de la presente tesis.
- Al Dr. Ángel Martín Pendás, el Dr. Evelio Francisco Miguélez y a la Dra. Maria Aurora Costales Castro por su apoyo y amistad durante mi estancia en la Universidad de Oviedo.
- Al Dr. Daniel Finkelstein Shapiro, por la oportunidad de trabajar conjuntamente y desarrollarme académicamente en una estancia de investigación.
- Al Dr. Manuel J. Llansola Portoles por su apoyo durante mi estancia en la Universidad de

París-Saclay.

- A la Dra. Julia Contreras García por su apoyo durante mi estancia en la Universidad Pierre et Marie Curie-Sorbonne.

Capítulo 1

Introducción

1.1. Química computacional

La Química es una ciencia relacionada con la construcción, transformación y determinación de las propiedades de las moléculas. Con el desarrollo de nuevas tecnologías, la forma de abordar problemas en esta ciencia frecuentemente contempla el uso de computadoras, dando paso a una nueva disciplina: la Química computacional. Esta área se enfoca en simulaciones de sistemas químicos para abordar cuestiones como: la geometría y la energía de una molécula o de un estado de transición, la reactividad química, la obtención de espectros de IR, UV y NRM, y el cálculo de propiedades físicas de sistemas electrónicos entre otros. Luego, la Química computacional se ha vuelto coadyuvante a la Química experimental para resolver problemas con un menor costo y mayor rapidez.

1.1.1. Métodos de estructura electrónica

Los químicos computacionales cuentan con una variedad de métodos para la resolución de distintos problemas, los cuales pueden agruparse en cuatro ramas:

- Mecánica molecular: estos métodos utilizan distintos modelos como el oscilador armónico para describir la energía asociada al estiramiento, rotación y flexión de enlaces entre dos átomos. Los parámetros utilizados en dichos modelos son obtenidos a través de datos experimentales

o de cálculos con mayor precisión. Este tipo de métodos nos permite modelar moléculas grandes como proteínas o fracciones de ADN, mediante el sacrificio tanto de precisión como de la descripción de la ruptura y la formación de enlaces covalentes.

- Métodos de primeros principios: estos métodos persiguen la resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica. Debido a que esta ecuación sólo se puede resolver para moléculas con un electrón, este método realiza aproximaciones para obtener la energía y función de onda de sistemas electrónicos. A pesar de conseguir buenos resultados cuantitativos, su costo computacional sólo permite estudiar de manera rutinaria sistemas de tamaño relativamente pequeño o mediano, especialmente cuando se considera la correlación electrónica.
- Métodos semiempíricos: Estos métodos al igual que los de primeros principios consideran la ecuación de Schrödinger electrónica. La aproximación de este método se fundamenta en que ciertas integrales complicadas de los métodos de primeros principios son aproximadas u omitidas, como se discute en la sección 3.2. Para compensar los errores que resaltan de estas aproximaciones, se sustituyen dichas integrales por parámetros que han sido ajustados con el fin de obtener un buen acuerdo con datos experimentales. A pesar de estas aproximaciones, la velocidad y el bajo costo de estos métodos los hacen una excelente opción para sistemas de tamaño mediano a grande.
- Teoría del funcional de la densidad: Estos métodos tienen como variable fundamental a la densidad electrónica, y como su nombre los indica, la energía electrónica se expresa como un funcional de la densidad electrónica. La teoría del funcional de la densidad se fundamenta en dos teoremas: el primero establece que el potencial externo del Hamiltoniano electrónico está determinado hasta una constante aditiva por la densidad electrónica del estado basal, el segundo constituye un principio variacional para la energía como funcional de la densidad. Con este método se pueden obtener resultados con buena precisión, pero su costo es elevado en comparación de los métodos semiempíricos.

1.1.2. Métodos semiempíricos

El desarrollo de los métodos semiempíricos (MS) comenzó en la década de 1970 y hasta el día de hoy han surgido diversos métodos, cada uno con nuevas aproximaciones y parametrizaciones. Algunas de las aplicaciones que se les han dado a estos métodos son: el estudio de la transferencia de carga[1], de fluctuaciones de carga[2], determinación de mecanismos de reacción[3, 4], del potencial electrostático molecular[5], análisis de derivados de fulereno[6, 7] y cálculos de propiedades electrónicas en nanopartículas[8], sólidos[9] y superficies[10], así como modelado de proteínas[4, 11]. Así, los MS se han usado ampliamente a lo largo de los años, siendo notable su importancia y versatilidad en el estudio de sistemas de gran tamaño ($10^3 - 10^4$ átomos).

1.2. Esquemas de partición de energía electrónica

Con el desarrollo de métodos de la Química computacional se ha buscado una adecuada descripción de propiedades locales, por ejemplo, de grupos funcionales y enlaces químicos. Para esto, se han desarrollado esquemas de partición energética, los cuales descomponen la energía molecular electrónica en términos monoatómicos y diatómicos, los cuales a su vez se pueden dividir en más contribuciones. Algunos de estos esquemas son:

- análisis de descomposición de energía (EDA, por sus siglas en inglés)[12, 13],
- análisis de descomposición de energía natural (NEDA, por sus siglas en inglés)[14],
- funciones de onda localizadas por bloques (BLW-EDA, por sus siglas en inglés)[15],
- análisis de descomposición de energía por interacciones de pares (PIEDA, por sus siglas en inglés)[16],
- orbitales moleculares absolutamente localizados (ALMO-EDA, por sus siglas en inglés)[17],
- orbitales naturales para la valencia química (NOCV-EDA, por sus siglas en inglés)[18],
- teoría de perturbaciones adaptada por simetría (SATP, por sus siglas en inglés)[19]
- y átomos cuánticos interactuantes (IQA, por sus siglas en inglés)[20, 21].

1.2.1. Átomos cuánticos interactuantes

El método de átomos cuánticos interactuantes es una partición de la energía que divide la energía total de un sistema electrónico en una suma de energías netas y de interacción entre todos los átomos y de pares de átomos respectivamente, que conforman el sistema. Este método está basado en la partición del espacio real en cuencas disjuntas de acuerdo con la teoría cuántica de átomos en moléculas (QTAIM, por sus siglas en inglés)[22]. La metodología IQA ha sido aplicada para resolver distintos problemas en Química como:

- transferencia de carga[23],
- adsorción en grafeno[24],
- interacciones metal-ligando[25],
- efectos cooperativos y anticooperativos en cúmulos de agua[26],
- influencia de sustituyentes en mecanismos de reacción tipo Diels-Alder[27],
- análisis de mecanismo de reacción de adición oxidativa[28],
- estudio de reacciones S_N2 [29],
- efectos catalíticos en la lluvia ácida[30]
- y estados excitados[31].

En efecto, el método IQA ha demostrado ser una potente herramienta para la descripción de propiedades locales en moléculas y en cúmulos moleculares.

En la subsección 1.1.2 se mencionan las ventajas de los métodos semiempíricos en el estudio de sistemas de gran tamaño y en esta subsección, la utilidad del esquema de partición de átomos cuánticos interactuantes para la descripción detallada de interacciones interatómicas e intermoleculares. La consideración de los méritos de ambas metodologías nos permite notar una oportunidad para obtener una visión detallada de procesos en sistemas complejos como la solvatación explícita o las interacciones proteína–ligando con descripciones locales sobre los distintos contactos de átomos

o grupos funcionales, a través de la conjunción de estas dos herramientas. Así, en esta tesis se busca la implementación de la partición de la energía electrónica de métodos semiempíricos de acuerdo con el método de IQA que culminó en una herramienta útil para la descripción de propiedades locales en sistemas complejos con un bajo costo computacional.

Capítulo 2

Objetivos

2.1. Objetivo general

Realizar la partición de la energía electrónica del método semiempírico PM7 de manera consistente al esquema de partición de IQA.

2.2. Objetivos particulares

- Obtener las expresiones de las componentes energéticas intra- e interatómicas a partir del método semiempírico PM7.
- Validar la partición de la energía electrónica del método PM7 a través del cálculo de moléculas y cúmulos moleculares pequeños.
- Aplicar la partición de la energía electrónica del método PM7 a la solvatación explícita del anión caprilato y a las interacciones entre el *pocket* de la proteína Interleucina-1 Receptora Asociada a Quinasa-4 (IRAK-4, por sus siglas en inglés) y diferentes inhibidores de la misma.

Capítulo 3

Marco Teórico

En este capítulo se considerarán los principios fundamentales de los métodos químico cuánticos utilizados en este trabajo. Este marco teórico comienza con una breve descripción de la ecuación de Schrödinger y su uso para la obtención de funciones de onda y de valores esperados. Después, nos enfocaremos en el desarrollo del método de Hartree-Fock (HF), para dar paso a la descripción de los métodos semiempíricos. Finalmente, discutiremos brevemente los métodos de análisis de función de onda QTAIM e IQA que fueron fundamentales para esta investigación doctoral.

3.1. La ecuación de Schrödinger

En 1926, Schrödinger publicó su primer artículo nombrado “*Quantisierung als Eigenwertproblem*”, cuya traducción es: *Cuantización como un problema de eigenvalores*. En este artículo, Schrödinger propone una nueva ecuación a partir del concepto de ondas de materia de de Broglie, *la ecuación de Schrödinger*[32].

Este desarrollo comienza con la ecuación de onda clásica unidimensional,

$$\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} = \frac{1}{v^2} \frac{\partial^2 u}{\partial t^2}, \quad (3.1)$$

donde v es la velocidad, u la amplitud de la onda, mientras que x y t son la posición y el tiempo respectivamente.

Al aplicar la técnica de separación de variables,

$$u(x, t) = \Psi(x)f(t), \quad (3.2)$$

obtenemos:

$$f(t) \frac{d^2 \Psi(x)}{dx^2} = \frac{1}{v^2} \Psi(x) \frac{d^2 f(t)}{dt^2}. \quad (3.3)$$

Una de las soluciones para $f(t)$ es $e^{i\omega t}$. Si insertamos esta expresión de $f(t)$ en la ecuación (3.3) llegamos a la siguiente fórmula,

$$\frac{d^2 \Psi(x)}{dx^2} = \Psi(x) \left(\frac{-\omega^2}{v^2} \right). \quad (3.4)$$

La expresión (3.4) es una ecuación diferencial ordinaria, la cual describe la amplitud espacial de la onda-partícula como función de la posición x . La energía para la partícula es la suma de la energía cinética y potencial,

$$E = \frac{p^2}{2m} + V(x), \quad (3.5)$$

si resolvemos para el momento lineal tenemos

$$p = \{2m[E - V(x)]\}^{1/2}. \quad (3.6)$$

Ahora, podemos utilizar la ecuación de de Broglie ($\lambda = h/p$)[33], donde h es la constante de Planck, para obtener una expresión para la longitud de onda,

$$\lambda = \frac{h}{p} = \frac{h}{\{2m[E - V(x)]\}^{1/2}}. \quad (3.7)$$

El término ω^2/v^2 puede ser reescrito en términos de λ si notamos que $\omega = 2\pi\nu$ y $\nu\lambda = v$, donde ω es la frecuencia angular, λ es la longitud de onda y ν es la frecuencia,

$$\frac{\omega^2}{v^2} = \frac{4\pi^2\nu^2}{v^2} = \frac{4\pi^2}{\lambda^2} = \frac{2m[E - V(x)]}{\hbar^2}, \quad (3.8)$$

donde $\hbar = h/2\pi$. Si sustituimos este resultado en la ecuación (3.4), obtenemos la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo[34]:

$$\frac{d^2\Psi(x)}{dx^2} + \frac{2m}{\hbar^2}[E - V(x)]\Psi(x) = 0, \quad (3.9)$$

la cual tiene una forma más conocida como,

$$-\frac{\hbar^2}{2m} \frac{d^2\Psi(x)}{dx^2} + V(x)\Psi(x) = E\Psi(x). \quad (3.10)$$

Esta ecuación unidimensional para una sola partícula puede extenderse al caso de tres dimensiones,

$$-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2\Psi(\mathbf{r}) + V(\mathbf{r})\Psi(\mathbf{r}) = E\Psi(\mathbf{r}). \quad (3.11)$$

A su vez, la ecuación (3.11) puede tratar problemas de dos partículas si la masa m es reemplazada por la masa reducida. Las soluciones de la ecuación de Schrödinger son llamadas funciones de onda y deben satisfacer las siguientes condiciones:

- Ψ debe ser continua. La función de onda y sus derivadas deben ser continuas, salvo en saltos infinitos de la energía potencial, en las cuales Ψ no es diferenciable, pero sí continua.
- Ψ debe ser finita en todo el espacio.
- Ψ debe ser de cuadrado integrable.
- Ψ debe ser univaluada.

Las soluciones permitidas son llamadas eigenfunciones del operador Hamiltoniano, donde cada una de estas soluciones corresponden a un estado de energía definido y para sistemas monoeléctricos dichas funciones de onda se conocen como orbitales. Tales funciones monoeléctricas se usan para obtener funciones de onda aproximadas de sistemas polielectronicos, átomos, moléculas y cúmulos moleculares.

3.1.1. La aproximación Born-Oppenheimer

La descripción mecánico cuántica de sistemas cuya energía potencial no depende explícitamente del tiempo se basa en la resolución de la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo, $\hat{H}\Psi =$

$E\Psi$ donde \hat{H} es el operador de energía llamado operador Hamiltoniano y Ψ es una función propia de \hat{H} que tiene a E como eigenvalor. La ecuación es única para cada sistema porque el Hamiltoniano caracteriza al sistema mecánico cuántico en consideración. Sin embargo, la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo solamente puede ser resuelta para algunos sistemas como la partícula en una caja de potencial, el oscilador armónico y el átomo de hidrógeno. Para todos los demás casos se utilizan aproximaciones para separar la función en variables espaciales desacopladas. Una de tales aproximaciones es la aproximación Born–Oppenheimer[35].

Si consideramos al operador Hamiltoniano en unidades atómicas para un sistema de M núcleos y N electrones con los vectores de posición para núcleos y para electrones denominados como \mathbf{R}_A y \mathbf{r}_i respectivamente, tenemos,

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}, \quad (3.12)$$

donde $r_{iA} = |\mathbf{r}_{iA}| = |\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_A|$ es la distancia entre el electrón i y el núcleo A ; $r_{ij} = |\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|$ es la distancia entre los electrones i y j ; y $R_{AB} = |\mathbf{R}_A - \mathbf{R}_B|$ es la distancia entre los núcleos A y B . Además, M_A es la proporción de la masa del núcleo A respecto a la masa del electrón; Z_A es el número atómico del núcleo A , y los operadores Laplacianos ∇_i^2 y ∇_A^2 involucran la diferenciación respecto a las coordenadas del electrón i y del núcleo A . El primer término del lado derecho de la ecuación (3.12), es el operador de energía cinética de los electrones, el segundo término es el operador de la energía cinética de los núcleos, el tercer término representa la atracción coulombica entre los electrones y los núcleos y los últimos dos términos representan la repulsión entre los electrones y entre los núcleos.

En esta aproximación, si consideramos que los núcleos son mucho más masivos que los electrones, entonces aquellos se mueven mucho mas lentamente. Por ello, podemos considerar a los electrones en una molécula moviéndose en el campo de los núcleos fijos. Eso implica que la energía cinética de los núcleos es cero y la repulsión entre los núcleos es una constante. Los términos restantes de la ecuación (3.12) son llamados el Hamiltoniano electrónico[36]:

$$\hat{H}_{\text{elec}} = -\sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}}. \quad (3.13)$$

La solución de la ecuación de Schrödinger para el Hamiltoniano electrónico es,

$$\hat{H}_{\text{elec}} \Psi_{\text{elec}} = E_{\text{elec}} \Psi_{\text{elec}}. \quad (3.14)$$

En esta expresión, la función de onda electrónica,

$$\Psi_{\text{elec}} = \Psi_{\text{elec}}(\{\mathbf{r}_i\}; \{\mathbf{R}_A\}), \quad (3.15)$$

describe el movimiento de los electrones y depende explícitamente de las coordenadas electrónicas y paramétricamente de las coordenadas nucleares. La energía electrónica también depende paramétricamente de las coordenadas nucleares

$$E_{\text{elec}} = E_{\text{elec}}(\{\mathbf{R}_A\}). \quad (3.16)$$

Esta dependencia paramétrica se refiere a que para diferentes arreglos de los núcleos, Ψ_{elec} es una función diferente de las coordenadas electrónicas. Las coordenadas nucleares no aparecen de manera explícita en Ψ_{elec} . La energía total para núcleos fijos debe incluir la constante de repulsión nuclear,

$$E_{\text{tot}} = E_{\text{elec}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}. \quad (3.17)$$

Si regresamos al Hamiltoniano electrónico en la ecuación (3.13), notamos que sólo depende de las coordenadas espaciales de los electrones y por ende necesitamos especificar el espín para poder describir completamente a los electrones. Por ello, introducimos dos funciones de espín $\alpha(\omega)$ y $\beta(\omega)$ que tienen como variable la coordenada de espín ω . Las funciones $\alpha(\omega)$ y $\beta(\omega)$ forman un conjunto completo ortonormal,

$$\langle \alpha | \alpha \rangle = \langle \beta | \beta \rangle = 1, \quad (3.18)$$

y

$$\langle \alpha | \beta \rangle = \langle \beta | \alpha \rangle = 0. \quad (3.19)$$

En este formalismo, un electrón es descrito por tres coordenadas espaciales \mathbf{r} y una coordenada de espín ω . Se puede indicar de manera agrupada las cuatro coordenadas como,

$$\mathbf{x} = (\mathbf{r}, \omega). \quad (3.20)$$

La función de onda para un sistema de N electrones es función de $\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N$. A su vez, la función de onda electrónica debe ser antisimétrica con respecto al intercambio de las coordenadas \mathbf{x} de dos electrones cualesquiera:

$$\Psi_{\text{elec}}(\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_i, \dots, \mathbf{x}_j, \dots, \mathbf{x}_N) = -\Psi_{\text{elec}}(\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_j, \dots, \mathbf{x}_i, \dots, \mathbf{x}_N). \quad (3.21)$$

Esta condición es llamada el principio de antisimetría, a partir del cual se puede derivar el principio de exclusión de Pauli.

En la sección 3.1, definimos a un orbital como una función de onda para un electrón. A su vez, un orbital espacial $\psi_i(\mathbf{r})$ es función del vector posición \mathbf{r} y describe la distribución espacial de un electrón dado que $|\psi_i(\mathbf{r})|^2 d\mathbf{r}$ es la probabilidad de encontrar al electrón en un pequeño elemento de volumen $d\mathbf{r}$ centrado en \mathbf{r} . Los orbitales moleculares espaciales usualmente forman un conjunto ortonormal,

$$\int \psi_i^*(\mathbf{r}) \psi_j(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = \delta_{ij}. \quad (3.22)$$

Si el conjunto de orbitales espaciales ψ_i fuese completo, entonces cualquier función continua arbitraria $f(\mathbf{r})$ podría escribirse como:

$$f(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^{\infty} a_i \psi_i(\mathbf{r}), \quad (3.23)$$

donde a_i son coeficientes constantes. Ya habíamos mencionado que un conjunto completo para describir el espín de un electrón consiste en las funciones ortonormales $\alpha(\omega)$ y $\beta(\omega)$. La función de onda de un electrón que describe la distribución espacial y de espín es llamada espín-orbital $\chi(\mathbf{x})$. Para cada orbital espacial $\psi(\mathbf{r})$ se pueden formar dos espín-orbitales diferentes, al multiplicarlo por las funciones de espín $\alpha(\omega)$ o $\beta(\omega)$,

$$\chi(\mathbf{x}) = \begin{cases} \psi(\mathbf{r})\alpha(\omega) \\ 0 \\ \psi(\mathbf{r})\beta(\omega). \end{cases} \quad (3.24)$$

Si los orbitales espaciales son ortonormales también lo serán los espín-orbitales, resultantes de la expresión (3.24),

$$\int \chi_i^*(\mathbf{x})\chi_j(\mathbf{x})d\mathbf{x} = \langle \chi_i | \chi_j \rangle = \delta_{ij}. \quad (3.25)$$

Ahora consideramos el Hamiltoniano electrónico para un conjunto de N electrones no interactuantes,

$$\hat{H}_{\text{elec}} = \sum_i^N \hat{h}(\mathbf{x}_i), \quad (3.26)$$

donde $\hat{h}(\mathbf{x}_i)$ es el operador que describe la energía cinética y potencial del electrón i . Este operador $\hat{h}(\mathbf{x}_i)$ tiene un conjunto de eigenfunciones,

$$\hat{h}(\mathbf{x}_i)\chi_j(\mathbf{x}_i) = \epsilon_i\chi_j(\mathbf{x}_i). \quad (3.27)$$

Luego, la eigenfunción del Hamiltoniano \hat{H}_{elec} es un producto de los espín-orbitales que satisface la ecuación (3.27),

$$\Psi_{\text{elec}}(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N) = \chi_i(\mathbf{x}_1)\chi_j(\mathbf{x}_1) \cdots \chi_K(\mathbf{x}_N), \quad (3.28)$$

con un eigenvalor que es la suma de las energías de los espín-orbitales

$$E = \epsilon_i + \epsilon_j + \cdots + \epsilon_k. \quad (3.29)$$

La función de onda de la ecuación (3.28) es llamada *producto de Hartree* (PH). Los PH no satisfacen el principio de antisimetría (ecuación (3.21)). No obstante, si consideramos el caso de dos electrones que ocupan los espín-orbitales χ_i y χ_j respectivamente, tenemos que el PH se expresa

como:

$$\Psi_{12}(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) = \chi_i(\mathbf{x}_1)\chi_j(\mathbf{x}_2). \quad (3.30)$$

Al intercambiar los electrones en los espín-orbitales tenemos,

$$\Psi_{21}(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) = \chi_i(\mathbf{x}_2)\chi_j(\mathbf{x}_1). \quad (3.31)$$

Si realizamos una combinación lineal antisimétrica de las ecuaciones (3.30) y (3.31), podríamos satisfacer el principio de antisimetría teniendo una función de onda como:

$$\Psi_{\text{elec}}(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) = 2^{-1/2}(\chi_i(\mathbf{x}_1)\chi_j(\mathbf{x}_2) - \chi_j(\mathbf{x}_1)\chi_i(\mathbf{x}_2)), \quad (3.32)$$

donde $2^{-1/2}$ es un factor de normalización y el signo menos asegura que Ψ sea antisimétrica respecto al intercambio de las coordenadas electrónicas espaciales y de espín. Notamos en la ecuación (3.32) que si $i = j$ la función de onda es idénticamente cero. Este resultado conduce al principio de exclusión de Pauli, que establece que un espín-orbital en un sistema electrónico puede ser ocupado por solamente un electrón.

La función antisimétrica Ψ puede ser rescrita como un determinante,

$$\Psi_{\text{elec}}(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) = 2^{-1/2} \begin{vmatrix} \chi_i(\mathbf{x}_1) & \chi_j(\mathbf{x}_1) \\ \chi_i(\mathbf{x}_2) & \chi_j(\mathbf{x}_2) \end{vmatrix}, \quad (3.33)$$

que se conoce como un determinante de Slater (DS). Para un sistema generalizado con N electrones el DS se escribe como:

$$\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N) = (N!)^{-1/2} \begin{vmatrix} \chi_i(\mathbf{x}_1) & \chi_j(\mathbf{x}_1) & \cdots & \chi_k(\mathbf{x}_1) \\ \chi_i(\mathbf{x}_2) & \chi_j(\mathbf{x}_2) & \cdots & \chi_k(\mathbf{x}_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_i(\mathbf{x}_N) & \chi_j(\mathbf{x}_N) & \cdots & \chi_k(\mathbf{x}_N) \end{vmatrix}, \quad (3.34)$$

donde $(N!)^{-1/2}$ es el factor de normalización. Este DS tiene N electrones ocupando N espín-orbitales, donde típicamente las filas se asocian a los electrones y las columnas a los espín-orbitales. Si se intercambian las coordenadas espaciales y de espín de dos electrones cualesquiera, esto corres-

ponde a intercambiar dos filas, lo cual cambia el signo del determinante. Por último, el DS se puede reescribir de una manera más sencilla mostrando solo los espín-orbitales dentro del determinante,

$$\Psi_{\text{elec}}(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N) = |\chi_i \chi_j \cdots \chi_N\rangle. \quad (3.35)$$

Un DS no considera la correlación en el movimiento de dos electrones con espines opuestos

$$\rho^{\alpha\beta}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \rho^\alpha(\mathbf{r}_1)\rho^\beta(\mathbf{r}_2) \quad (3.36)$$

donde $\rho^{\alpha\beta}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)$ es la densidad de probabilidad de encontrar un electrón α en \mathbf{r}_1 y otro β en \mathbf{r}_2 y $\rho^\sigma(\mathbf{r})$ es la densidad probabilidad de encontrar un electrón con espín σ en \mathbf{r} . La ecuación (3.36) es una limitación para todas las aproximaciones de funciones de onda que se basan en un único DS. Para electrones de diferente espín, $\rho^{\alpha\beta}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)$ calculada con base en un DS es meramente el producto de las densidades de probabilidad del electrón α de encontrarse en \mathbf{r}_1 y el electrón β de encontrarse en \mathbf{r}_2 de manera independiente, es decir las posiciones de los electrones con espines opuestos no están correlacionadas cuando la función de onda electrónica equivale a un DS. La ausencia de la correlación en la aproximación de la función de onda como un DS es una falla, ya que los electrones se repelen entre ellos y por lo tanto la probabilidad de encontrarse dos electrones cerca uno del otro debe ser menor que la probabilidad en el movimiento no correlacionado[37].

Para electrones con un espín idéntico (por ejemplo $+\frac{1}{2}$), se describe la correlación a través de una función

$$\rho^{\alpha\alpha}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \rho^\alpha(\mathbf{r}_1)\rho^\alpha(\mathbf{r}_2) - \rho^\alpha(\mathbf{r}_2; \mathbf{r}_1)\rho^\alpha(\mathbf{r}_1; \mathbf{r}_2), \quad (3.37)$$

la cual tiende a cero cuando $\mathbf{r}_2 \rightarrow \mathbf{r}_1$, ya que los dos términos del lado derecho de la ecuación se igualan y cancelan exactamente. Este tipo especial de correlación evita que dos electrones con espín idéntico se encuentren en el mismo punto en el espacio, y aplica siempre que las partículas sean fermiones con funciones de onda antisimétricas, y se denomina como correlación de Fermi[37].

De manera general, los efectos de la correlación recurren a una definición más pragmática como lo es la “energía de correlación” definida por Löwdin[38] $E_{\text{corr}} = E_{\text{exacta}} - E_{\text{HF}}$, donde E_{HF} es la energía total óptima para un DS mientras que E_{exacta} es la energía exacta dentro de la aproximación

Born-Oppenheimer descrita en la subsección 3.1.1.

Ahora consideramos la separación del Hamiltoniano electrónico (3.13) en (i) la suma de la energía cinética de los electrones junto con las atracciones núcleo-electrón y (ii) la repulsión electrónica. El primer tipo de operador es una suma de operadores monoeléctricos que se escribe como:

$$\hat{O}_1 = \sum_{i=1}^N \hat{h}(\mathbf{x}_i), \quad (3.38)$$

donde $\hat{h}(\mathbf{x}_i)$ es cualquier operador que involucra únicamente las coordenadas del i -ésimo electrón. Estos operadores representan variables dinámicas que dependen sólo de la posición o del momento del electrón en cuestión y no de los demás electrones. El segundo tipo de operador es una sumatoria de los operadores bielectrónicos expresada como:

$$\hat{O}_2 = \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j>i}^N v(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) \equiv \sum_{i<j} v(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j), \quad (3.39)$$

donde $v(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j)$ es un operador que depende de la posición o el momento de ambos electrones i y j . La suma en la ecuación anterior corre sobre todas las parejas de electrones.

Las reglas para evaluar los elementos de matriz $\langle \Psi_K | \hat{O} | \Psi_K \rangle$ donde $|\Psi_K\rangle$ es un DS dependen de si el operador \hat{O} es una sumatoria de operadores monoeléctricos (\hat{O}_1) o de operadores bielectrónicos (\hat{O}_2).

Si escribimos el DS $|\Psi_K\rangle$ como,

$$|\Psi_K\rangle = |\cdots \chi_m \chi_n \cdots\rangle \quad (3.40)$$

el elemento de matriz para el operador monoeléctrico de la ecuación (3.38) equivale a,

$$\langle \Psi_K | \hat{O}_1 | \Psi_K \rangle = \sum_m^N [m | \hat{h} | m] = \sum_m^N \langle m | \hat{h} | m \rangle \quad (3.41)$$

donde la sumatoria corre sobre espín-orbitales ocupados y

$$[m | \hat{h} | m] = \langle k | \hat{h} | k \rangle = \int \chi_m^*(\mathbf{x}_1) h(\mathbf{x}_1) \chi_m(\mathbf{x}_1) d\mathbf{x}_1. \quad (3.42)$$

Por otro lado, para el operador bielectrónico de la repulsión interelectrónica tenemos,

$$\langle \Psi_K | \hat{O}_2 | \Psi_K \rangle = \frac{1}{2} \sum_m^N \sum_n^N [mm|nn] - [mn|nm] = \frac{1}{2} \sum_m^N \sum_n^N \langle mn || mn \rangle, \quad (3.43)$$

donde nuevamente las sumas corren sobre espín-orbitales ocupados y

$$[ij|kl] = \langle ik|jl \rangle = \int \chi_i^*(\mathbf{x}_1) \chi_j(\mathbf{x}_1) \frac{1}{r_{12}} \chi_k^*(\mathbf{x}_2) \chi_l(\mathbf{x}_2) d\mathbf{x}_1 d\mathbf{x}_2, \quad (3.44)$$

$$\langle ij || kl \rangle = \langle ij|kl \rangle - \langle ij|lk \rangle. \quad (3.45)$$

De este modo, podemos obtener una expresión para la energía electrónica de un DS $|\Psi_K\rangle$,

$$\langle \Psi_K | \hat{H}_{\text{elec}} | \Psi_K \rangle = \langle \Psi_K | \hat{O}_1 + \hat{O}_2 | \Psi_K \rangle = \sum_m^N \langle m | \hat{h} | m \rangle + \frac{1}{2} \sum_m^N \sum_n^N [mm|nn] - [mn|nm], \quad (3.46)$$

donde

$$\hat{h}(\mathbf{x}_i) = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_A \frac{Z_A}{r_{iA}}. \quad (3.47)$$

Las sumatorias en la ecuación (3.46) son sobre los espín-orbitales ocupados en $|\Psi_K\rangle$.

Los espín-orbitales que forman un DS, se determinan a través de la minimización de la energía del estado basal respecto a dichos espín-orbitales. Tal minimización se basa en el teorema variacional y es la base del método de Hartree Fock.

3.1.2. Método variacional

Consideremos que para el operador Hamiltoniano \hat{H} , existe un conjunto de soluciones exactas para la ecuación de Schrödinger, etiquetadas por el índice α :

$$\hat{H} |\Psi_\alpha\rangle = E_\alpha |\Psi_\alpha\rangle, \quad (3.48)$$

con $\alpha = 0, 1, 2, \dots$, donde las energías correspondientes cumplen $E_0 \leq E_1 \leq E_2 \leq \dots \leq E_\alpha \leq \dots$. Dado que \hat{H} es un operador Hermitiano, sus eigenvalores E_α son números reales, y sus eigenfunciones se pueden elegir como ortonormales,

$$\langle \Psi_\alpha | \Psi_\beta \rangle = \delta_{\alpha\beta}. \quad (3.49)$$

Si multiplicamos la ecuación (3.48) del lado izquierdo por $\langle \Psi_\beta |$ tenemos,

$$\langle \Psi_\beta | \hat{H} | \Psi_\alpha \rangle = E_\alpha \delta_{\alpha\beta}. \quad (3.50)$$

Además, suponemos que las eigenfunciones de \hat{H} forman un conjunto completo y por lo tanto cualquier función $|\tilde{\Psi}\rangle$ que satisface las mismas condiciones a la frontera del sistema mecánico cuántico en consideración puede ser escrita como una combinación lineal de las funciones de onda $|\Psi_\alpha\rangle$:

$$|\tilde{\Psi}\rangle = \sum_\alpha |\Psi_\alpha\rangle c_\alpha = \sum_\alpha |\Psi_\alpha\rangle \langle \Psi_\alpha | \tilde{\Psi} \rangle \quad (3.51)$$

y

$$\langle \tilde{\Psi} | = \sum_\alpha c_\alpha^* \langle \Psi_\alpha | = \sum_\alpha \langle \tilde{\Psi} | \Psi_\alpha \rangle \langle \Psi_\alpha | \quad (3.52)$$

donde se utiliza la resolución de la identidad $\sum_\alpha |\Psi_\alpha\rangle \langle \Psi_\alpha| = 1$. El teorema variacional establece si se tiene una función de onda normalizada $|\tilde{\Psi}\rangle$ que satisface las condición de ser de cuadrado integrable, entonces el valor esperado del Hamiltoniano para $|\tilde{\Psi}\rangle$ es un límite superior de la energía exacta del estado basal. En otras palabras, si

$$\langle \tilde{\Psi} | \tilde{\Psi} \rangle = 1, \quad (3.53)$$

entonces

$$\langle \tilde{\Psi} | \hat{H} | \tilde{\Psi} \rangle \geq E_0. \quad (3.54)$$

La igualdad en la relación (3.54) se mantiene solo cuando $|\tilde{\Psi}\rangle$ equivale a un múltiplo de $|\Psi_0\rangle$.

Para demostrar el teorema variacional, consideramos primero que,

$$\begin{aligned}
\langle \tilde{\Psi} | \tilde{\Psi} \rangle &= 1 = \sum_{\alpha\beta} \langle \tilde{\Psi} | \Psi_\alpha \rangle \langle \Psi_\alpha | \Psi_\beta \rangle \langle \Psi_\beta | \tilde{\Psi} \rangle = \sum_{\alpha\beta} \langle \tilde{\Psi} | \Psi_\alpha \rangle \delta_{\alpha\beta} \langle \Psi_\beta | \tilde{\Psi} \rangle \\
&= \sum_{\alpha} \langle \tilde{\Psi} | \Psi_\alpha \rangle \langle \Psi_\alpha | \tilde{\Psi} \rangle = \sum_{\alpha} |\langle \Psi_\alpha | \tilde{\Psi} \rangle|^2.
\end{aligned} \tag{3.55}$$

Tomando en cuenta las ecuaciones (3.51), (3.52) y (3.55) llegamos a

$$\langle \tilde{\Psi} | \hat{H} | \tilde{\Psi} \rangle = \sum_{\alpha\beta} \langle \tilde{\Psi} | \Psi_\alpha \rangle \langle \Psi_\alpha | \hat{H} | \Psi_\beta \rangle \langle \Psi_\beta | \tilde{\Psi} \rangle = \sum_{\alpha} E_{\alpha} |\langle \Psi_{\alpha} | \tilde{\Psi} \rangle|^2. \tag{3.56}$$

Finalmente, ya que $E_{\alpha} \geq E_0$ para toda α , entonces,

$$\langle \tilde{\Psi} | \hat{H} | \tilde{\Psi} \rangle = \sum_{\alpha} E_{\alpha} |\langle \Psi_{\alpha} | \tilde{\Psi} \rangle|^2 \geq E_0 \sum_{\alpha} |\langle \Psi_{\alpha} | \tilde{\Psi} \rangle|^2 = E_0. \tag{3.57}$$

El teorema variacional nos dice que el valor esperado de la energía de una función aproximada es siempre más alta que la energía exacta del estado basal del sistema. Así, el teorema variacional implica que una manera de obtener una aproximación a la energía y función de onda del estado basal de un sistema consiste en tomar una función de prueba $|\tilde{\Psi}\rangle$ que dependa de ciertos parámetros, y optimizar dichos parámetros hasta que el valor esperado $\langle \tilde{\Psi} | \hat{H} | \tilde{\Psi} \rangle$ sea un mínimo.

3.1.3. Ecuaciones de Hartree-Fock

Podemos trasladar los resultados del teorema variacional a la obtención de funciones de onda electrónicas aproximadas si notamos que el DS $|\Psi\rangle_{\text{elec}}$ (ecuación (3.35)) actúa como una función de prueba $|\tilde{\Psi}\rangle$ para el Hamiltoniano electrónico de un sistema con N electrones en el estado basal. De este modo, la minimización de la energía depende de la determinación de los espín-orbitales óptimos χ_a , que minimicen el valor esperado de la energía en la ecuación (3.46).

A través del método variacional, se pueden optimizar los espín-orbitales χ_a dentro de un determinante de Slater, restringiéndolos únicamente en la medida en que permanezcan ortonormales,

$$\langle \chi_a | \chi_b \rangle = \delta_{ab}, \tag{3.58}$$

hasta que la energía E_0 sea un mínimo. Tras este proceder se obtiene una ecuación que define los espín-orbitales óptimos que minimizan E_0 . Esta ecuación integro-diferencial, es la ecuación de Hartree-Fock,

$$\begin{aligned} \widehat{h}(\mathbf{x}_1)\chi_a(\mathbf{x}_1) + \sum_{b \neq a} \left[\int |\chi_b(\mathbf{x}_2)|^2 \frac{1}{r_{12}} d\mathbf{x}_2 \right] \chi_a(\mathbf{x}_1) \\ - \sum_{b \neq a} \left[\int \chi_b^*(\mathbf{x}_2) \frac{1}{r_{12}} \chi_a(\mathbf{x}_2) d\mathbf{x}_2 \right] \chi_b(\mathbf{x}_1) = \epsilon_a \chi_a(\mathbf{x}_1), \end{aligned} \quad (3.59)$$

donde $\widehat{h}(\mathbf{x}_1)$ está dado por la ecuación (3.47), las sumatorias corren sobre los espín-orbitales optimizados dentro del DS y la energía orbital del espín-orbital χ_a es ϵ_a . Los dos términos en la ecuación (3.59) que involucran la suma sobre espín-orbitales ocupados son aquellos que en la teoría de HF representan las interacciones electrón-electrón. Sin esos términos se llegaría a la ecuación

$$\widehat{h}(\mathbf{x}_1)\chi_a(\mathbf{x}_1) = \epsilon_a \chi_a(\mathbf{x}_1), \quad (3.60)$$

la cual es solamente una ecuación de Schrödinger monoeléctrica para el espín-orbital χ_a de un electrón en el campo ejercido por los núcleos. El término $\sum_{b \neq a} \left[\int |\chi_b(\mathbf{x}_2)|^2 \frac{1}{r_{12}} d\mathbf{x}_2 \right] \chi_a(\mathbf{x}_1)$, se conoce como término de Coulomb y $\sum_{b \neq a} \left[\int \chi_b^*(\mathbf{x}_2) \frac{1}{r_{12}} \chi_a(\mathbf{x}_2) d\mathbf{x}_2 \right] \chi_b(\mathbf{x}_1)$ se denomina como término de intercambio.

La interpretación del término de Coulomb en la aproximación de HF, muestra la interacción de un electrón descrito por χ_a que experimenta el potencial de Coulomb debido a resto de los electrones,

$$v_a^{\text{coul}}(\mathbf{x}_1) = \sum_{b \neq a} \int |\chi_b(\mathbf{x}_2)|^2 \frac{1}{r_{12}} d\mathbf{x}_2. \quad (3.61)$$

El potencial bielectrónico $\frac{1}{r_{12}}$ que experimenta el electrón 1 asociado con la posición instantánea del electrón 2 es reemplazado por un potencial monoeléctrico, obtenido de la interacción del electrón 1 y el electrón 2 promediada sobre todas las coordenadas espaciales y de espín, del electrón \mathbf{x}_2 y ponderada por la probabilidad $|\chi_b(\mathbf{x}_2)|^2 d\mathbf{x}_2$. Al sumar sobre todos los espín-orbitales ocupados distintos de χ_a , $\chi_b \neq \chi_a$, se obtiene el potencial promedio total actuando sobre el electrón descrito

por χ_a , que resulta de los $N - 1$ electrones que ocupan los otros espín-orbitales. A partir de esta interpretación, el operador de Coulomb se define como:

$$\mathcal{J}_b(\mathbf{x}_1) = \int |\chi_b(\mathbf{x}_2)|^2 \frac{1}{r_{12}} d\mathbf{x}_2, \quad (3.62)$$

el cual representa el potencial local en \mathbf{x}_1 que se origina de un electrón en χ_b .

El término de intercambio, surge de la naturaleza antisimétrica del determinante de Slater. El operador de intercambio $\mathcal{K}_b(\mathbf{x}_1)$ es definido por su efecto cuando opera en el espín-orbital $\chi_a(\mathbf{x}_1)$, es decir,

$$\mathcal{K}_b(\mathbf{x}_1)\chi_a(\mathbf{x}_1) = \int \chi_b^*(\mathbf{x}_2) \frac{1}{r_{12}} \chi_a(\mathbf{x}_2) d\mathbf{x}_2 \chi_b(\mathbf{x}_1). \quad (3.63)$$

La operación de $\mathcal{K}_b(\mathbf{x}_1)$ en $\chi_a(\mathbf{x}_1)$ involucra un intercambio del electrón 1 y el electrón 2 en el lado derecho de $\frac{1}{r_{12}}$ en la ecuación (3.63). A diferencia del operador de Coulomb, el operador de intercambio es no local ya que se requiere de los valores de χ_a en todo el espacio para determinar $\mathcal{K}_b\chi_a(\mathbf{x}_1)$. Para un electrón en χ_a el valor esperado de cada potencial \mathcal{J}_b y \mathcal{K}_b son las integrales en las sumatorias dobles de la ecuación (3.46):

$$\langle \chi_a(\mathbf{x}_1) | \mathcal{J}_b(\mathbf{x}_1) | \chi_a(\mathbf{x}_1) \rangle = \int \chi_a^*(\mathbf{x}_1) \chi_a(\mathbf{x}_1) \left(-\frac{1}{r_{12}} \right) \chi_b^*(\mathbf{x}_2) \chi_b(\mathbf{x}_2) d\mathbf{x}_1 d\mathbf{x}_2 = [aa|bb], \quad (3.64)$$

$$\langle \chi_a(\mathbf{x}_1) | \mathcal{K}_b(\mathbf{x}_1) | \chi_a(\mathbf{x}_1) \rangle = \int \chi_a^*(\mathbf{x}_1) \chi_b(\mathbf{x}_1) \left(-\frac{1}{r_{12}} \right) \chi_b^*(\mathbf{x}_2) \chi_a(\mathbf{x}_2) d\mathbf{x}_1 d\mathbf{x}_2 = [ab|ba]. \quad (3.65)$$

Con las definiciones de los operadores Coulombico y de intercambio (ecuaciones (3.64) y (3.65)) notamos que,

$$[\mathcal{J}_a(\mathbf{x}_1) - \mathcal{K}_a(\mathbf{x}_1)] \chi_a(\mathbf{x}_1) = 0. \quad (3.66)$$

Al añadir este término a la ecuación (3.59) se define el operador de Fock \mathcal{F} como,

$$\mathcal{F}(\mathbf{x}_1) = h(\mathbf{x}_1) + \sum_b \mathcal{J}_b(\mathbf{x}_1) - \mathcal{K}_b(\mathbf{x}_1) \quad (3.67)$$

por lo que la ecuación de HF se convierte en,

$$\mathcal{F} |\chi_a\rangle = \epsilon_a |\chi_a\rangle. \quad (3.68)$$

El operador de Fock $\mathcal{F}(\mathbf{x}_1)$ es la suma de un operador Hamiltoniano de *core* $\hat{h}(\mathbf{x}_1)$ y un operador efectivo del potencial monoeléctrico llamado el potencial de Hartree-Fock $\hat{v}^{\text{HF}}(\mathbf{x}_1)$,

$$\hat{v}^{\text{HF}}(\mathbf{x}_1) = \sum_b \mathcal{J}_b(\mathbf{x}_1) - \mathcal{K}_b(\mathbf{x}_1), \quad (3.69)$$

es decir,

$$\mathcal{F}(\mathbf{x}_1) = \hat{h}(\mathbf{x}_1) + \hat{v}^{\text{HF}}(\mathbf{x}_1). \quad (3.70)$$

Notamos que aunque no hemos resuelto la ecuación de Schrödinger electrónica exacta, la explotación del teorema variacional permite obtener una aproximación de la energía y de la función de onda exacta del estado basal electrónico. El Hamiltoniano de Hartree-Fock para un sistema con N electrones es,

$$\hat{H}_0 = \sum_{i=1}^N \mathcal{F}(\mathbf{x}_i) \quad (3.71)$$

donde $\mathcal{F}(\mathbf{x}_i)$ es un operador de Fock para el i -ésimo electrón. Además, $|\Psi_0\rangle$, el DS resultante del procedimiento de Hartree-Fock es una eigenfunción del Hamiltoniano de HF, con un eigenvalor que no es la energía de Hartree-Fock, sino la suma de las energías orbitales $\sum_a \epsilon_a$. No es complicado demostrar que cualquier determinante formado por un conjunto $\{\chi_i\}$ de eigenfunciones del operador de Fock (\mathcal{F}) es una eigenfunción de \hat{H}_0 con un eigenvalor igual a la suma de las energías orbitales de los espín-orbitales incluidos en el determinante.

3.1.4. Ecuaciones de Roothaan

Para convertir la ecuación de HF para espín-orbitales $\mathcal{F}(\mathbf{x}_1)\chi_i(\mathbf{x}_1) = \epsilon_i\chi_i(\mathbf{x}_1)$ a una ecuación de eigenfunciones espaciales para el caso particular en que cada uno de los orbitales espaciales moleculares $\{\psi_a$ con $a = 1, 2, \dots, N/2\}$ se encuentra doblemente ocupado, es necesario definir un conjunto de espín-orbitales restringidos de capa cerrada como:

$$\chi_i(\mathbf{x}) = \begin{cases} \psi_j(\mathbf{r})\alpha(\omega) \\ \mathbf{0} \\ \psi_j(\mathbf{r})\beta(\omega) \end{cases} \quad (3.72)$$

y un estado basal de capa cerrada,

$$|\Psi_0\rangle = |\chi_1\chi_2\cdots\chi_{N-1}\chi_N\rangle = |\psi_1\bar{\psi}_1\cdots\psi_a\bar{\psi}_a\cdots\psi_{N/2}\bar{\psi}_{N/2}\rangle, \quad (3.73)$$

donde,

$$\chi_1(\mathbf{x}) \equiv \psi_1(\mathbf{x}) = \psi_1(\mathbf{r})\alpha(\omega), \quad (3.74)$$

$$\chi_2(\mathbf{x}) \equiv \bar{\psi}_1(\mathbf{x}) = \psi_1(\mathbf{r})\beta(\omega), \quad (3.75)$$

con definiciones similares para χ_3, χ_4, \dots . En la ecuación de HF,

$$\mathcal{F}(\mathbf{x}_1)\chi_i(\mathbf{x}_1) = \epsilon_i\chi_i(\mathbf{x}_1), \quad (3.76)$$

el espín-orbital $\chi_i(\mathbf{x}_1)$ puede tener cualquier función de espín α o β . Si tomamos a $\alpha(\omega)$ como la función de espín tenemos,

$$\mathcal{F}(\mathbf{x}_1)\psi_j(\mathbf{r}_1)\alpha(\omega_1) = \epsilon_j\psi_j(\mathbf{r}_1)\alpha(\omega_1) \quad (3.77)$$

donde ϵ_j es la energía del orbital espacial ψ_j . Si multiplicamos la ecuación (3.77) por $\alpha^*(\omega_1)$ e integramos sobre el espín tenemos,

$$\left[\int \alpha^*(\omega_1)\mathcal{F}(\mathbf{x}_1)\alpha(\omega_1)d\omega_1 \right] \psi_j(\mathbf{r}_1) = \epsilon_j\psi_j(\mathbf{r}_1). \quad (3.78)$$

Ahora debemos de evaluar el lado izquierdo de la ecuación anterior. Para ello, escribiremos el operador de Fock como,

$$\mathcal{F}(\mathbf{x}_1) = \hat{h}(\mathbf{r}_1) + \sum_c^N \int \chi_c^*(\mathbf{x}_2) \frac{1}{r_{12}} (1 - \mathcal{P}_{12}) \chi_c(\mathbf{x}_2) d\mathbf{x}_2, \quad (3.79)$$

donde $\hat{h}(\mathbf{r}_1)$ está dado por la ecuación (3.47) y \mathcal{P}_{12} es un operador que intercambia las coordenadas de los electrones 1 y 2. Con esta consideración, podemos escribir la ecuación (3.78) como,

$$\begin{aligned} & \left[\int \alpha^*(\omega_1) \mathcal{F}(\mathbf{x}_1) \alpha(\omega_1) d\omega_1 \right] \psi_j(\mathbf{r}_1) = \left[\int \alpha^*(\omega_1) h(\mathbf{r}_1) \alpha(\omega_1) d\omega_1 \right] \psi_j(\mathbf{r}_1) \\ & + \left[\sum_c \int \alpha^*(\omega_1) \chi_c^*(\mathbf{x}_2) \frac{1}{r_{12}} (1 - \mathcal{P}_{12}) \chi_c(\mathbf{x}_2) \alpha(\omega_1) d\mathbf{x}_2 d\omega_1 \right] \psi_j(\mathbf{r}_1) = \epsilon_j \psi_j(\mathbf{r}_1). \end{aligned} \quad (3.80)$$

Si el operador de Fock para capa cerrada es,

$$\mathcal{F}(\mathbf{r}_1) = \int \alpha^*(\omega_1) \mathcal{F}(\mathbf{x}_1) \alpha(\omega_1) d\omega_1, \quad (3.81)$$

entonces,

$$\begin{aligned} \mathcal{F}(\mathbf{r}_1) \psi(\mathbf{r}_1) &= h(\mathbf{r}_1) \psi_j(\mathbf{r}_1) + \sum_c \int \alpha^*(\omega_1) \chi_c^*(\mathbf{x}_2) \frac{1}{r_{12}} \chi_c(\mathbf{x}_2) \alpha(\omega_1) \psi_j(\mathbf{r}_1) d\mathbf{x}_2 d\omega_1 \\ &\quad - \sum_c \int \alpha^*(\omega_1) \chi_c^*(\mathbf{x}_2) \frac{1}{r_{12}} \chi_c(\mathbf{x}_1) \alpha(\omega_2) \psi_j(\mathbf{r}_2) d\mathbf{x}_2 d\omega_1 = \epsilon_j \psi_j(\mathbf{r}_1). \end{aligned} \quad (3.82)$$

La suma sobre los espin-orbitales ocupados es igual a la sumas sobre los orbitales espaciales multiplicados por funciones de espín α y β ,

$$\sum_c^N \rightarrow \sum_c^{N/2} + \sum_{\bar{c}}^{N/2}, \quad (3.83)$$

donde se utiliza la notación para espín-orbitales β introducida en las ecuaciones (3.73)–(3.75).

Luego, tenemos que

$$\begin{aligned}
\mathcal{F}(\mathbf{r}_1)\psi(\mathbf{r}_1) &= h(\mathbf{r}_1)\psi(\mathbf{r}_1) \\
&+ \sum_c^{N/2} \int \alpha^*(\omega_1)\psi_c^*(\mathbf{r}_2)\alpha^*(\omega_2)\frac{1}{r_{12}}\psi_c(\mathbf{r}_2)\alpha(\omega_2)\alpha(\omega_1)\psi_j(\mathbf{r}_1)d\mathbf{r}_2d\omega_1d\omega_2 \\
&+ \sum_c^{N/2} \int \alpha^*(\omega_1)\psi_c^*(\mathbf{r}_2)\beta^*(\omega_2)\frac{1}{r_{12}}\psi_c(\mathbf{r}_2)\beta(\omega_2)\alpha(\omega_1)\psi_j(\mathbf{r}_1)d\mathbf{r}_2d\omega_1d\omega_2 \\
&- \sum_c^{N/2} \int \alpha^*(\omega_1)\psi_c^*(\mathbf{r}_2)\alpha^*(\omega_2)\frac{1}{r_{12}}\psi_c(\mathbf{r}_1)\alpha(\omega_1)\alpha(\omega_2)\psi_j(\mathbf{r}_2)d\mathbf{r}_2d\omega_1d\omega_2 \\
&- \sum_c^{N/2} \int \alpha^*(\omega_1)\psi_c^*(\mathbf{r}_2)\beta^*(\omega_2)\frac{1}{r_{12}}\psi_c(\mathbf{r}_1)\beta(\omega_1)\alpha(\omega_2)\psi_j(\mathbf{r}_2)d\mathbf{r}_2d\omega_1d\omega_2 \\
&= \epsilon_j\psi_j(\mathbf{r}_1)
\end{aligned} \tag{3.84}$$

Al integrar sobre $d\omega_1$ y $d\omega_2$ notamos que la última sumatoria es igual a cero por la ortogonalidad de las funciones α y β y que los términos coulómicos son iguales, con lo que se obtiene:

$$\begin{aligned}
\mathcal{F}(\mathbf{r}_1)\psi_j(\mathbf{r}_1) &= h(\mathbf{r}_1)\psi_j(\mathbf{r}_1) + \left[2 \sum_c^{N/2} \int \psi_c^*(\mathbf{r}_2)\frac{1}{r_{12}}\psi_c(\mathbf{r}_2)d\mathbf{r}_2 \right] \psi_j(\mathbf{r}_1) \\
&- \left[\sum_c^{N/2} \int \psi_c^*(\mathbf{r}_2)\frac{1}{r_{12}}\psi_j(\mathbf{r}_2)d\mathbf{r}_2 \right] \psi_c(\mathbf{r}_1) = \epsilon_j\psi_j(\mathbf{r}_1).
\end{aligned} \tag{3.85}$$

De esta manera, el operador de Fock para capa cerrada toma la forma,

$$\mathcal{F}(\mathbf{r}_1) = h(\mathbf{r}_1) + \sum_a^{N/2} 2J_a(\mathbf{r}_1) - K_a(\mathbf{r}_1) \tag{3.86}$$

donde los operadores Coulombico y de intercambio se definen como:

$$J_a(\mathbf{r}_1)\psi_i(\mathbf{r}_1) = \left[\int \psi_a^*(\mathbf{r}_2)\frac{1}{r_{12}}\psi_a(\mathbf{r}_2)d\mathbf{r}_2 \right] \psi_i(\mathbf{r}_1) \tag{3.87}$$

$$K_a(\mathbf{r}_1)\psi_i(\mathbf{r}_1) = \left[\int \psi_a^*(\mathbf{r}_2)\frac{1}{r_{12}}\psi_i(\mathbf{r}_2)d\mathbf{r}_2 \right] \psi_a(\mathbf{r}_1). \tag{3.88}$$

Así, la ecuación de Hatree-Fock espacial de capa cerrada puede escribirse como:

$$\mathcal{F}(\mathbf{r}_1)\psi_j(\mathbf{r}_1) = \epsilon_j\psi_j(\mathbf{r}_1). \quad (3.89)$$

donde $\mathcal{F}(\mathbf{r}_1)$ está dado por la expresión (3.86). La energía de Hartree-Fock para el determinante de capa cerrada $|\Psi_0\rangle = |\psi_1\bar{\psi}_1 \cdots \psi_a\bar{\psi}_a \cdots \psi_{N/2}\bar{\psi}_{N/2}\rangle$ es,

$$E_0 = \langle\Psi_0|\hat{H}|\Psi_0\rangle = 2 \sum_a (a|h|a) + \sum_a \sum_b 2(aa|bb) - (ab|ba), \quad (3.90)$$

donde las integrales sobre orbitales espaciales se definen como:

$$(a|h|b) = \int \psi_a^*(\mathbf{r}_1)\hat{h}(\mathbf{r}_1)\psi_b(\mathbf{r}_1)d\mathbf{r}_1, \quad (3.91)$$

$$(ab|cd) = \langle ac|bd\rangle = \int \int \psi_a^*(\mathbf{r}_1)\psi_b(\mathbf{r}_1)\frac{1}{r_{12}}\psi_c^*(\mathbf{r}_2)\psi_d(\mathbf{r}_2)d\mathbf{r}_1d\mathbf{r}_2, \quad (3.92)$$

Ya que se eliminó la dependencia de las coordenadas de espín, el cálculo de orbitales moleculares espaciales es equivalente a resolver la ecuación integro-diferencial

$$\mathcal{F}(\mathbf{r}_1)\psi_i(\mathbf{r}_1) = \epsilon_i\psi_i(\mathbf{r}_1). \quad (3.93)$$

Para resolver esta ecuación, Roothaan introdujo un conjunto de funciones de base espaciales $\{\phi_\mu(\mathbf{r})|\mu = 1, 2, \dots, K\}$, lo cual convierte la ecuación diferencial en un conjunto de ecuaciones algebraicas que se pueden resolver a través de técnicas matriciales como se discute a continuación. Los orbitales moleculares desconocidos se expresan como combinación lineal de los elementos del conjunto de funciones base,

$$\psi_i = \sum_{\mu=1}^K C_{\mu i}\phi_\mu, \quad i = 1, 2, \dots, K, \quad (3.94)$$

Si el conjunto $\{\phi_\mu\}$ fuese completo, la ecuación (3.94) sería exacta y cualquier función ψ_i podría escribirse como se indica en tal ecuación. Para cualquier conjunto base finito obtendremos orbitales moleculares los cuales son exactos sólo en el espacio abarcado por las funciones base $\{\phi_\mu\}$.

Con base en la expresión (3.94), el problema de calcular los orbitales moleculares de Hartree-

Fock se reduce a la determinación del conjunto de coeficientes de expansión $C_{\mu i}$. Empezamos con la substitución de la combinación lineal (3.94) en la ecuación de Hartree-Fock (3.93),

$$\mathcal{F}(\mathbf{r}_1) \sum_{\nu} C_{\nu i} \phi_{\nu}(\mathbf{r}_1) = \epsilon_i \sum_{\nu} C_{\nu i} \phi_{\nu}(\mathbf{r}_1). \quad (3.95)$$

Al multiplicar la ecuación anterior del lado izquierdo por $\phi_{\mu}^*(\mathbf{r}_1)$ e integrar, convertimos la ecuación integro-diferencial en una ecuación matricial,

$$\sum_{\nu} C_{\nu i} \int \phi_{\mu}^* \mathcal{F}(\mathbf{r}_1) \phi_{\nu}(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 = \epsilon_i \sum_{\nu} C_{\nu i} \int \phi_{\mu}^*(\mathbf{r}_1) \phi_{\nu}(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1. \quad (3.96)$$

Ahora definimos dos matrices:

- La matriz de traslape \mathbf{S} tiene los elementos,

$$S_{\mu\nu} = \int \phi_{\mu}^*(\mathbf{r}_1) \phi_{\nu}(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1, \quad (3.97)$$

y es una matriz hermitiana de dimensiones $K \times K$. Las funciones base $\{\phi_{\mu}\}$, aunque deben ser normalizadas y linealmente independientes, en general no son ortogonales entre sí. Por lo tanto $0 \leq |S_{\mu\nu}| \leq 1$; es decir, los elementos diagonales de \mathbf{S} son uno y los elementos fuera de la diagonal son números menores a 1 en magnitud, pero en general, distintos a cero. Los elementos de matriz fuera de la diagonal en \mathbf{S} dependen de los signos relativos de las funciones base, así como de su orientación y separación. La matriz de traslape es una matriz definida positiva.

- La matriz de Fock \mathbf{F} tiene los elementos

$$F_{\mu\nu} = \int \phi_{\mu}^*(\mathbf{r}_1) \mathcal{F}(\mathbf{r}_1) \phi_{\nu}(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1. \quad (3.98)$$

La matriz \mathbf{F} también es una matriz hermitiana de dimensiones $K \times K$. El operador de Fock $\mathcal{F}(\mathbf{r}_1)$ es un operador monoeléctrico, y cualquier conjunto de funciones monoeléctricas define una representación matricial de este operador. La matriz de Fock \mathbf{F} es la representación matricial del operador de Fock en el conjunto de funciones base $\{\phi_{\mu}\}$.

Con las definiciones de las matrices \mathbf{F} y \mathbf{S} podemos escribir la ecuación de Hartree-Fock integrada (3.96) como,

$$\sum_{\nu} F_{\mu\nu} C_{\nu i} = \epsilon_i \sum_{\nu} S_{\mu\nu} C_{\nu i}, \quad i = 1, 2, \dots, K. \quad (3.99)$$

Las expresiones (3.99) son las ecuaciones de Roothaan, las cuales pueden reescribirse de una manera mas compacta como una ecuación matricial,

$$\mathbf{FC} = \mathbf{SC}\epsilon, \quad (3.100)$$

donde \mathbf{C} es una matriz cuadrada de dimensiones $K \times K$ de los coeficientes de expansión $C_{\mu i}$,

$$\mathbf{C} = \begin{pmatrix} C_{11} & C_{12} & \cdots & C_{1K} \\ C_{21} & C_{22} & \cdots & C_{2K} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ C_{K1} & C_{K2} & \cdots & C_{KK} \end{pmatrix}, \quad (3.101)$$

y ϵ es una matriz diagonal de las energías orbitales ϵ_i ,

$$\epsilon = \begin{pmatrix} \epsilon_1 & & & \\ & \epsilon_2 & & \\ & & \ddots & \\ & & & \epsilon_K \end{pmatrix}. \quad (3.102)$$

Para determinar los orbitales moleculares de HF $\{\phi_i\}$ y las energías orbitales ϵ_i es necesario resolver la ecuación matricial $\mathbf{FC} = \mathbf{SC}\epsilon$, para lo cual debemos definir primero la matriz de densidad, como se discute a continuación. Si tenemos un electrón descrito por su función de onda espacial $\psi_a(\mathbf{r})$, la probabilidad de encontrar al electrón en el elemento de volumen $d\mathbf{r}$ en el punto \mathbf{r} es $|\psi_a(\mathbf{r})|^2 d\mathbf{r}$. La función de distribución de probabilidad (densidad de carga) es $|\psi_a(\mathbf{r})|^2$. Si tenemos una molécula de capa cerrada descrita por una función de onda determinantal con cada orbital molecular ψ_a ocupado por dos electrones, entonces la densidad de carga total es,

$$\rho(\mathbf{r}) = 2 \sum_a^{N/2} |\psi_a(\mathbf{r})|^2, \quad (3.103)$$

tal que $\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r}$ es la probabilidad de encontrar a un electrón en el elemento de volumen $d\mathbf{r}$ centrado en \mathbf{r} . La integral de esta densidad de carga es el número total de electrones,

$$\int \rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} = 2 \sum_a^{N/2} \int |\psi_a(\mathbf{r})|^2 d\mathbf{r} = 2 \sum_a^{N/2} 1 = N. \quad (3.104)$$

Esta ecuación muestra que la densidad de carga total para un DS es la suma de las densidades de carga por cada uno de los electrones.

Cuando insertamos la expresión del orbital molecular en términos de las funciones base (ecuación (3.94)) en la fórmula (3.103) para la densidad de carga obtenemos,

$$\begin{aligned} \rho(\mathbf{r}) &= 2 \sum_a^{N/2} \psi_a^*(\mathbf{r})\psi_a(\mathbf{r}) = 2 \sum_a^{N/2} \sum_\nu C_{\nu a}^* \phi_\nu^*(\mathbf{r}) \sum_\mu C_{\mu a} \phi_\mu(\mathbf{r}) \\ &= \sum_{\mu\nu} \left[2 \sum_a^{N/2} C_{\mu a} C_{\nu a}^* \right] \phi_\mu(\mathbf{r})\phi_\nu^*(\mathbf{r}) = \sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu} \phi_\mu(\mathbf{r})\phi_\nu^*(\mathbf{r}), \end{aligned} \quad (3.105)$$

donde ahora definimos la matriz de densidad o matriz de orden de enlace de densidad de carga como,

$$P_{\mu\nu} = 2 \sum_a^{N/2} C_{\mu a} C_{\nu a}^*. \quad (3.106)$$

La ecuación (3.105) implica que, si se tiene un conjunto conocido de funciones base $\{\phi_\mu\}$, la matriz \mathbf{P} especifica completamente la densidad de carga $\rho(\mathbf{r})$. Una vez descrita la densidad de carga, ahora buscamos expresar de manera explícita la matriz de Fock \mathbf{F} , la cual es la representación matricial

del operador de Fock (ecuación (3.86)) en la base $\{\phi_\mu\}$, es decir,

$$\begin{aligned} F_{\mu\nu} &= \int \phi_\mu^* \mathcal{F}(\mathbf{r}_1) \phi_\nu(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 \\ &= \int \phi_\mu^* h(\mathbf{r}_1) \phi_\nu(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 + \sum_a^{N/2} \int \phi_\mu^* [2J_a(\mathbf{r}_1) - K_a(\mathbf{r}_1)] \phi_\nu(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 \end{aligned} \quad (3.107)$$

$$= H_{\mu\nu}^{\text{core}} + \sum_a^{N/2} 2(\mu\nu|aa) - (\mu a|a\nu), \quad (3.108)$$

donde definimos los elementos de la matriz \mathbf{H}^{core}

$$H_{\mu\nu}^{\text{core}} = \int \phi_\mu^*(\mathbf{r}_1) \hat{h}(\mathbf{r}_1) \phi_\nu(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1. \quad (3.109)$$

Los elementos de la matriz Hamiltoniana del *core* son las integrales involucradas en el operador monoeléctrico $\hat{h}(\mathbf{r}_1)$. La expresión (3.47) es únicamente la definición de $\hat{h}(\mathbf{r}_1)$. Los elementos de la matriz Hamiltoniana del *core* incluyen las integrales de la energía cinética

$$T_{\mu\nu} = \int \phi_\mu^*(\mathbf{r}_1) \left[-\frac{1}{2} \nabla_1^2 \right] \phi_\nu(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1, \quad (3.110)$$

y las integrales de atracción nuclear

$$V_{\mu\nu}^{\text{nucl}} = \int \phi_\mu^*(\mathbf{r}_1) \left[-\sum_A \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{R}_A|} \right] \phi_\nu(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1, \quad (3.111)$$

y así

$$H_{\mu\nu}^{\text{core}} = T_{\mu\nu} + V_{\mu\nu}^{\text{nucl}}. \quad (3.112)$$

Dado un conjunto base $\{\phi_\mu\}$, las integrales en las matrices \mathbf{T} y \mathbf{V}^{nucl} necesitan ser evaluadas y la matriz Hamiltoniana del *core* formada. Si sustituimos la ecuación (3.94) en la expresión de la

matriz de Fock tenemos,

$$\begin{aligned}
 F_{\mu\nu} &= H_{\mu\nu}^{\text{core}} + \sum_a \sum_{\lambda\sigma}^{N/2} C_{\lambda a} C_{\sigma a}^* [2(\mu\nu|\sigma\lambda) - (\mu\lambda|\sigma\nu)] \\
 &= H_{\mu\nu}^{\text{core}} + \sum_{\lambda\sigma} P_{\lambda\sigma} \left[(\mu\nu|\sigma\lambda) - \frac{1}{2}(\mu\lambda|\sigma\nu) \right] \\
 &= H_{\mu\nu}^{\text{core}} + G_{\mu\nu},
 \end{aligned} \tag{3.113}$$

donde $G_{\mu\nu}$ es la representación matricial del potencial de Fock de la ecuación (3.69). Los elementos de matriz de \mathbf{F} tienen una parte monoeléctronica \mathbf{H}^{core} , la cual está fija para un conjunto base, y una parte bielectrónica \mathbf{G} que depende de la matriz de densidad \mathbf{P} . Debido a su gran número, la evaluación y manipulación de las integrales bielectrónicas es la mayor dificultad de un cálculo de estructura electrónica de Hartree-Fock.

Ya que la matriz de Fock depende de la matriz de densidad,

$$\mathbf{F} = \mathbf{F}(\mathbf{P}), \tag{3.114}$$

o, equivalentemente, de los coeficientes de expansión, de la ecuación (3.94),

$$\mathbf{F} = \mathbf{F}(\mathbf{C}), \tag{3.115}$$

las ecuaciones de Roothaan son no lineales, es decir,

$$\mathbf{F}(\mathbf{C})\mathbf{C} = \mathbf{S}\mathbf{C}\epsilon. \tag{3.116}$$

Luego, es necesario resolver las ecuaciones de Roothaan de manera iterativa. Ahora, discutiremos la solución de la ecuación matricial

$$\mathbf{F}\mathbf{C} = \mathbf{S}\mathbf{C}\epsilon, \tag{3.117}$$

en cada paso de las iteraciones. Si \mathbf{S} fuera la matriz unidad (es decir que $\{\phi_\mu\}$ fuese un conjunto

base ortonormal), entonces obtendríamos,

$$\mathbf{FC} = \mathbf{C}\epsilon \quad (3.118)$$

y las ecuaciones de Roothaan tendrían la forma de un problema de eigenvalores, y podríamos encontrar los eigenvectores \mathbf{C} y los eigenvalores ϵ al diagonalizar \mathbf{F} . Por lo tanto, es conveniente realizar una ortonormalización de la base.

En general, los conjuntos base utilizados en los cálculos de estructura electrónica moleculares no son ortonormales. Las funciones base son normalizadas, pero no son ortogonales entre ellas. Si tenemos un conjunto de funciones $\{\phi_\mu\}$ que no son ortogonales,

$$\int \phi_\mu^*(\mathbf{r})\phi_\nu(\mathbf{r})d\mathbf{r} = S_{\mu\nu}, \quad (3.119)$$

existe siempre la posibilidad de encontrar una matriz de transformación \mathbf{X} (no unitaria) tal que transforme el conjunto de funciones $\{\phi_\mu\}$ en otro denominado como $\{\phi'_\mu\}$ dado por

$$\phi'_\mu = \sum_\nu X_{\nu\mu}\phi_\nu, \quad \mu = 1, 2, \dots, K. \quad (3.120)$$

que es un conjunto ortonormal

$$\int \phi'_\mu{}^*(\mathbf{r})\phi'_\nu(\mathbf{r})d\mathbf{r} = \delta_{\mu\nu}. \quad (3.121)$$

Para derivar las propiedades de \mathbf{X} , sustituimos la transformación (3.120) en la relación (3.121) para obtener

$$\begin{aligned} \int \phi'_\mu{}^*(\mathbf{r})\phi'_\nu(\mathbf{r})d\mathbf{r} &= \int \left[\sum_\lambda X_{\lambda\mu}^* \phi_\lambda^*(\mathbf{r}) \right] \left[\sum_\sigma X_{\sigma\nu} \phi_\sigma(\mathbf{r}) \right] d\mathbf{r} \\ &= \sum_\lambda \sum_\sigma X_{\lambda\mu}^* \left[\int \phi_\lambda^*(\mathbf{r})\phi_\sigma(\mathbf{r})d\mathbf{r} \right] X_{\sigma\nu} \\ &= \sum_\lambda \sum_\sigma X_{\lambda\mu}^* S_{\lambda\sigma} X_{\sigma\nu} = \delta_{\mu\nu}. \end{aligned} \quad (3.122)$$

La última ecuación puede escribirse como una ecuación matricial

$$\mathbf{X}^\dagger \mathbf{S} \mathbf{X} = 1, \quad (3.123)$$

y define la relación que la matriz \mathbf{X} debe satisfacer si los orbitales transformados forman un conjunto ortonormal. Ya que \mathbf{S} es Hermitiana puede diagonalizarse mediante una matriz unitaria \mathbf{U} ,

$$\mathbf{U}^\dagger \mathbf{S} \mathbf{U} = \mathbf{s} \quad (3.124)$$

donde \mathbf{s} es una matriz diagonal que contiene a los eigenvalores de \mathbf{S} .

Una forma de ortonormalizar el conjunto base $\{\phi_\mu\}$, es a través de una ortonormalización simétrica, es decir, que \mathbf{X} equivalga al inverso de la raíz cuadrada de \mathbf{S} ,

$$\mathbf{X} \equiv \mathbf{S}^{-1/2} = \mathbf{U} \mathbf{s}^{-1/2} \mathbf{U}^\dagger. \quad (3.125)$$

Notamos que podemos formar $\mathbf{S}^{-1/2}$ al diagonalizar \mathbf{S} y tomar el inverso de la raíz cuadrada de los eigenvalores para formar la matriz $\mathbf{s}^{-1/2}$ y después realizar la acción inversa a la diagonalización para obtener la ecuación (3.125). Además, como \mathbf{S} es hermitiana, entonces $\mathbf{S}^{-1/2}$ también lo es. Sustituyendo la ecuación (3.125) en (3.123) tenemos,

$$\mathbf{X}^\dagger \mathbf{S} \mathbf{X} = \mathbf{U} \mathbf{s}^{1/2} \mathbf{U}^\dagger \mathbf{S} \mathbf{U} \mathbf{s}^{-1/2} \mathbf{U}^\dagger = \mathbf{U} \mathbf{s}^{1/2} \mathbf{S} \mathbf{s}^{-1/2} \mathbf{U}^\dagger = 1 \quad (3.126)$$

con lo que se muestra que $\mathbf{X} = \mathbf{S}^{-1/2}$ es una transformación para ortonormalizar $\{\phi_\mu\}$ en la ecuación (3.120).

Ya que se determinó el conjunto base ortonormal $\{\phi'_\mu\}$ se deben calcular todas las integrales bielectrónicas utilizando los nuevos orbitales o transformar las integrales anteriores $H_{\mu\nu}^{\text{core}}$ y $(\mu\nu|\lambda\sigma)$ a $H_{\mu'\nu'}^{\text{core}}$ y $(\mu'\nu'|\lambda'\sigma')$ respectivamente. Para resolver este problema de la manera más sencilla consideramos una nueva matriz de coeficientes \mathbf{C}' relacionada con la matriz de coeficientes anterior \mathbf{C}

como

$$\mathbf{C}' = \mathbf{X}^{-1}\mathbf{C} \quad (3.127)$$

$$\mathbf{C} = \mathbf{X}\mathbf{C}' \quad (3.128)$$

Como suponemos que es posible obtener $\{\phi'_\mu\}$ a partir de $\{\phi_\mu\}$ y viceversa, entonces \mathbf{X} debe ser invertible y en este caso se eliminan las dependencias lineales en el conjunto base. Al sustituir $\mathbf{C} = \mathbf{X}\mathbf{C}'$ en las ecuaciones de Roothaan, tenemos,

$$\mathbf{F}\mathbf{X}\mathbf{C}' = \mathbf{S}\mathbf{X}\mathbf{C}'\epsilon. \quad (3.129)$$

Al multiplicar el lado izquierdo por \mathbf{X}^\dagger , se obtiene,

$$(\mathbf{X}^\dagger\mathbf{F}\mathbf{X})\mathbf{C}' = (\mathbf{X}^\dagger\mathbf{S}\mathbf{X})\mathbf{C}'\epsilon. \quad (3.130)$$

Si definimos una nueva matriz \mathbf{F}' como

$$\mathbf{F}' = \mathbf{X}^\dagger\mathbf{F}\mathbf{X}, \quad (3.131)$$

y utilizamos la ecuación (3.123), entonces

$$\mathbf{F}'\mathbf{C}' = \mathbf{C}'\epsilon. \quad (3.132)$$

Estas son las ecuaciones de Roothaan transformadas, las cuales pueden ser resueltas para obtener \mathbf{C}' al diagonalizar \mathbf{F}' . Si tenemos \mathbf{C}' , entonces \mathbf{C} se puede obtener con la ecuación (3.128). Por lo tanto, si tenemos \mathbf{F} podemos utilizar las ecuaciones (3.131),(3.132) y (3.128) para resolver las ecuaciones de Roothaan y determina \mathbf{C} y ϵ .

Por último, y con la información sobre la solución de las ecuaciones de Roothaan, podemos describir el procedimiento de campo autoconsistente (SCF, por sus siglas en inglés) para obtener las funciones de onda de Hartree-Fock de capa cerrada para moléculas $|\Psi_0\rangle$, como se enuncia a continuación

1. Especificar una molécula a través de un conjunto de coordenadas nucleares $\{\mathbf{R}_A\}$, números atómicos $\{Z_A\}$, y un número de electrones N , así como un conjunto base $\{\phi_\mu\}$.
2. Calcular todas las integrales moleculares $S_{\mu\nu}$, $H_{\mu\nu}^{\text{core}}$ y $(\mu\nu|\lambda\sigma)$.
3. Diagonalizar la matriz de traslape \mathbf{S} y obtener la matriz de transformación \mathbf{X} a partir de las ecuaciones (3.125) y (3.124).
4. Obtener una estimación de la matriz de densidad \mathbf{P} .
5. Calcular la matriz \mathbf{G} definida implícitamente en la ecuación (3.113) para la matriz de densidad \mathbf{P} y las integrales bielectrónicas $(\mu\nu|\lambda\sigma)$.
6. Sumar \mathbf{G} al Hamiltoniano del *core* para obtener la matriz de Fock $\mathbf{F} = \mathbf{H}^{\text{core}} + \mathbf{G}$.
7. Calcular la matriz de Fock transformada $\mathbf{F}' = \mathbf{X}^\dagger \mathbf{F} \mathbf{X}$.
8. Diagonalizar \mathbf{F}' y obtener \mathbf{C}' y ϵ .
9. Calcular $\mathbf{C} = \mathbf{X} \mathbf{C}'$.
10. Formar una nueva matriz de densidad \mathbf{P} a partir de \mathbf{C} utilizando la ecuación (3.106).
11. Determinar si el procedimiento ha convergido, es decir, si la nueva matriz de densidad (paso 10) es la misma que la matriz de densidad previa dentro de un criterio numérico predeterminado. Si el procedimiento aún no converge, regresar al paso (5) con la nueva matriz de densidad.
12. Si el procedimiento llegó a converger, entonces utilizar la solución resultante, representada por \mathbf{C} , \mathbf{S} y \mathbf{F} etc., para calcular los valores esperados para distintos operadores y otras cantidad de interés.

Una vez que ha convergido el proceso de campo autoconsistente, existen diferentes maneras de utilizar la función de onda $|\Psi_0\rangle$ para analizar los resultados del cálculo. La energía electrónica, es el valor esperado $E_0 = \langle \Psi_0 | \hat{H} | \Psi_0 \rangle$ y está determinada por

$$E_0 = 2 \sum_a^{N/2} h_{aa} + \sum_a^{N/2} \sum_b^{N/2} 2J_{ab} - K_{ab}. \quad (3.133)$$

Con la definición del operador de Fock (3.86), tenemos

$$\epsilon_a = \mathcal{F}_{aa} = h_{aa} + \sum_b^{N/2} 2J_{ab} - K_{ab}, \quad (3.134)$$

y por lo tanto, la energía se escribe como:

$$E_0 = \sum_a^{N/2} (h_{aa} + \mathcal{F}_{aa}) = \sum_a^{N/2} (h_{aa} + \epsilon_a). \quad (3.135)$$

Si sustituimos la combinación lineal en el conjunto base en la ecuación (3.94) para los orbitales moleculares en la expresión (3.135), obtenemos una fórmula para la energía, la cual se evalúa fácilmente a partir de las cantidades disponibles en cualquier paso del procedimiento SCF,

$$E_0 = \frac{1}{2} \sum_{\mu} \sum_{\nu} P_{\mu\nu} (H_{\mu\nu}^{\text{core}} + F_{\mu\nu}). \quad (3.136)$$

Si E_0 es calculada mediante la ecuación (3.136) utilizando la misma matriz \mathbf{P} que se usó para formar \mathbf{F} , entonces E_0 será un límite superior de la energía exacta en cualquier paso de la iteración y convergerá monótonamente desde arriba hasta el resultado final del procedimiento SCF. Si uno añade la repulsión núcleo-núcleo a la energía E_0 , podemos obtener la energía total E_{tot} ,

$$E_{\text{tot}} = E_0 + \sum_A \sum_{B>A} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}. \quad (3.137)$$

3.1.5. Conjuntos base

Tal como se ha discutido en este capítulo, las funciones de onda estándar para Química cuántica son construidas a partir de productos antisimétricos de espín-orbitales. Dichos espín-orbitales contienen Orbitales Moleculares (OM) espaciales. Tales OM son generados por la combinación lineal de un conjunto finito de funciones analíticas, es decir, las funciones de base atómicas. La elección de estas funciones de base para un cálculo de estructura molecular es muy importante

para la calidad de la función de onda resultante.

Para sistemas poliatómicos, los OM pueden construirse mediante un enfoque algebraico mediante la combinación lineal de los elementos de un conjunto de funciones base. Esto se logra al expresar los OM $\psi_i(\mathbf{r})$ como una combinación lineal de funciones analíticas monoeléctricas:

$$\psi_i(\mathbf{r}) = \sum_{\mu} C_{\mu i} \phi_{\mu}(\mathbf{r}). \quad (3.138)$$

Para una expansión orbital adecuada, un conjunto de funciones base deben cumplir idealmente los siguientes requisitos[39]:

- La base debe ser diseñada tal que permita una extensión sistemática y ordenada que lleve hacia la completitud con respecto a funciones monoeléctricas de cuadrado integrable.
- La base debe permitir una convergencia rápida de cualquier estado electrónico molecular o atómico, requiriendo solo unos pocos términos para una descripción razonable de la distribución electrónica molecular.
- Las funciones de base deben tener una forma analítica que permita una fácil manipulación. En particular, todas las integrales moleculares sobre estas funciones deben ser fáciles de evaluar. También es deseable que las funciones base sean ortogonales o al menos que su falta de ortogonalidad no presente problemas relacionados con inestabilidad numérica.

Existe una gran variedad de funciones ϕ_{μ} que pueden utilizarse. Sin embargo, hay dos de uso común, estas son: las funciones de tipo Slater (SF, por sus siglas en inglés) y las funciones tipo gaussianas (GF, por sus siglas en inglés). Las primeras tienen la forma general siguiente,

$$\phi_{nlm}^{\text{STO}}(r, \theta, \varphi) = R_n^{\text{STO}}(r) Y_{lm}(\theta, \varphi) = \frac{(2\zeta)^{3/2}}{\sqrt{\Gamma(2n+1)}} (2\zeta r)^{n-1} \exp(-\zeta r) Y_{lm}(\theta, \varphi), \quad (3.139)$$

donde $\Gamma(n)$ es la función gamma de Bernoulli, $Y_{lm}(\theta, \varphi)$ es el armónico esférico con etiquetas l y m y ζ es un exponente orbital. La constante de normalización $R_n^{\text{STO}}(r)$ se escribe de manera que permita valores no enteros de n . Para un exponente fijo ζ , los orbitales de tipo Slater[40, 41] (STO, por sus siglas en inglés) constituyen un conjunto completo de funciones cuando los número cuánticos n , l y m tengan los mismo valores que las funciones de onda exactas del átomo de hidrógeno.

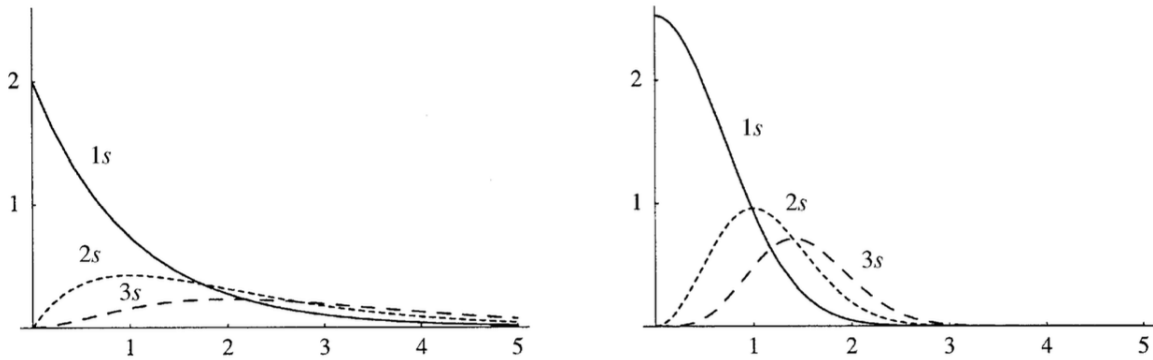


Figura 3.1: Formas radiales $R_{ns}^{\text{STO}}(r)$ en STO (izquierda) y $R_{ns}^{\text{GTO}}(r)$ en GTO (derecha) con exponentes igualados a la unidad. Tomado de la referencia [39].

Los cálculos modernos de estructura electrónica usualmente utilizan conjuntos de base con formas radiales que contengan distribuciones radiales gaussianas en vez de las formas exponenciales de los STO. Ya que las funciones de tipo STO tiene un mayor parecido a las distribuciones de carga de sistemas atómicos, se necesitan un gran número de funciones gaussianas para una representación precisa del sistema electrónico. La forma del conjunto completo constituido por las funciones de base no ortogonales de funciones Gaussianas conocido como los orbitales de tipo Gaussiano[42] (GTO, por sus siglas en inglés) es la siguiente,

$$\phi_{nlm}^{\text{GTO}}(r, \theta, \varphi) = R_{nl}^{\text{GTO}}(r)Y_{lm}(\theta, \varphi), \quad (3.140)$$

donde

$$R_{nl}^{\text{GTO}}(r) = \frac{2(2\alpha)^{3/4}}{\pi^{1/4}} \sqrt{\frac{2^{2n-l-2}}{(4n-2l-3)!!}} (\sqrt{2\alpha}r)^{2n-l-2} \exp(-\alpha r^2). \quad (3.141)$$

con un exponente orbital α . Es importante notar que los GTO de número pares de l contienen potencias pares para r y a su vez para números impares de l tiene potencias impares debido al factor $(\sqrt{2\alpha}r)^{2n-l-2}$.

La Figura (3.1) muestra la comparación de las tres primeras funciones STO y GTO de simetría s con un exponente igual a la unidad. Observamos que los STO decaen más lentamente que los GTO, debido a que $\text{STO}(\mathbf{r}) \sim \exp(-r)$ y que $\text{GTO}(\mathbf{r}) \sim \exp(-r^2)$. Además, la función $1s$ de los STO tiene una cúspide en el núcleo y el orbital $1s$ GTO es diferenciable en el origen.

3.2. Métodos semiempíricos

El costo de llevar a cabo cálculos HF escala como la cuarta potencia del número de funciones base utilizadas. Este número se eleva debido a la cantidad de integrales bielectrónicas necesarias para construir la matriz de Fock. Los métodos semiempíricos reducen el costo computacional al disminuir el número de estas integrales[43]. El primer paso es considerar solamente los electrones de valencia de manera explícita, los electrones del *core* se toman en cuenta reduciendo la carga nuclear o introduciendo funciones amortiguadas para modelar las interacciones sobre los electrones de valencia debidas al efecto combinado del núcleo y los electrones del *core*. Además, sólo se utiliza un conjunto de base mínimo (el número mínimo de funciones necesarias para acomodar los electrones en un átomo neutro) para los electrones de valencia. El hidrógeno por lo tanto solamente tiene una función base, y todos los átomos de la segunda y tercera fila de la tabla periódica tienen cuatro funciones base (una s y un conjunto de orbitales p : p_x , p_y y p_z). La gran mayoría de los métodos semiempíricos actuales utilizan solo funciones s y p , y las funciones base se consideran como orbitales de tipo Slater, es decir funciones exponenciales.

La suposición central de los métodos semiempíricos es la aproximación del *Traslape Diferencial Cero*[44] (ZDO, por sus siglas en inglés), la cual desprecia todos los productos de las funciones base que dependen de las mismas coordenadas de un electrón cuando estas funciones se localizan en átomos diferentes. Si se designa un orbital atómico en el centro del átomo A como μ_A (es habitual señalar las funciones base con letras griegas en los métodos semiempíricos), la aproximación ZDO corresponde a $\mu_A\mu_B = 0$. Es importante notar que si el producto de funciones en diferentes átomos se iguala a cero, por lo tanto la integral sobre dicho producto es cero. Este proceder tiene las siguientes consecuencias:

- La matriz de traslape \mathbf{S} es reducida a la matriz unidad.
- Las integrales monoelectrónicas que involucran tres centros (dos de las funciones base y una del operador) son igualadas a cero.
- Todas las integrales bielectrónicas de tres y cuatro centros, las cuales son por mucho las más numerosas de las integrales bielectrónicas son despreciadas.

Para compensar estas aproximaciones, las integrales restantes se igualan a ciertos parámetros, y los valores de dichos parámetros son asignados con base en resultados de cálculos más sofisticados o datos experimentales. El número de integrales despreciadas y la forma de parametrización definen a los diferentes métodos semiempíricos.

3.2.1. Aproximación del desprecio del traslape diferencial diatómico

La aproximación del *Desprecio del Traslape Diferencial Diatómico*[44] (NDDO, por sus siglas en inglés) se basa en las mismas aproximaciones que el método ZDO. Si utilizamos las letras μ y ν para indicar cualquier orbital del tipo s o p (p_x , p_y o p_z), la aproximación NDDO se define por las siguientes consideraciones. Las integrales de traslape definidas en la ecuación (3.97) se escriben como:

$$S_{\mu\nu} = \langle \mu | \nu \rangle = \delta_{\mu\nu} \delta_{AB}, \quad (3.142)$$

donde la condición $\delta_{\mu\nu}$ indica el mismo orbital y δ_{AB} indica que esta en el mismo átomo.

El operador monoeléctrico definido en la ecuación (3.47) se convierte en:

$$\hat{h}(\mathbf{r}) = -\frac{1}{2}\nabla^2 - \sum_A^{N_{\text{nucleos}}} \frac{Z'_A}{|\mathbf{R}_A - \mathbf{r}|} = -\frac{1}{2}\nabla^2 - \sum_A^{N_{\text{nucleos}}} \hat{V}_A, \quad (3.143)$$

donde Z'_A indica la carga nuclear que ha sido reducida por el número de electrones en el *core*.

Las integrales monoeléctricas en la expresión (3.109) se expresan como:

$$\langle \mu_A | \hat{h} | \nu_A \rangle = \langle \mu_A | -\frac{1}{2}\nabla^2 - \hat{V}_A | \nu_A \rangle - \sum_{B \neq A}^{N_{\text{nucleos}}} \langle \mu_A | \hat{V}_B | \nu_A \rangle, \quad (3.144)$$

$$\langle \mu_A | \hat{h} | \nu_B \rangle = \langle \mu_A | -\frac{1}{2}\nabla^2 - \hat{V}_B - \hat{V}_A | \nu_B \rangle, \quad (3.145)$$

$$\langle \mu_A | \hat{V}_C | \nu_B \rangle = 0. \quad (3.146)$$

Debido a la ortogonalidad de los orbitales atómicos, los elementos de matriz en la ecuación (3.144) son cero a menos que las dos funciones sean idénticas.

$$\langle \mu_A | -\frac{1}{2}\nabla^2 - \hat{V}_A | \nu_A \rangle = \delta_{\mu\nu} \langle \mu_A | -\frac{1}{2}\nabla^2 - \hat{V}_A | \nu_A \rangle. \quad (3.147)$$

Por último, las integrales bielectrónicas son tales que,

$$\langle \mu_A \nu_B | \lambda_C \sigma_D \rangle = \delta_{AC} \delta_{BD} \langle \mu_A \nu_B | \lambda_A \sigma_B \rangle. \quad (3.148)$$

3.2.2. Aproximación del desprecio intermedio del traslape diferencial

La aproximación del *Desprecio Intermedio del Traslape Diferencial*[45] (INDO, por sus siglas en inglés) desprecia todas las integrales bielectrónicas de dos centros que no son del tipo Coulómbico, además de las ya despreciadas por el método NDDO. Además, para preservar la invarianza rotacional (la energía total debe ser independiente de una rotación de las coordenadas del sistema), las integrales como $\langle \mu_A | \widehat{V}_A | \nu_A \rangle$ y $\langle \mu_A \nu_B | \mu_A \nu_B \rangle$ se hacen independientes del tipo de orbital (es decir, una integral con un orbital p debe ser la misma que con un orbital s). Esto tiene como consecuencia que las integrales monoelectrónicas con dos funciones diferentes en el mismo átomo y un operador \widehat{V}_A de otro átomo sean cero. El método INDO involucra las siguientes aproximaciones adicionales.

- Para las integrales monoelectrónicas, se tiene

$$\langle \mu_A | \widehat{h} | \mu_A \rangle = \langle \mu_A | -\frac{1}{2} \nabla^2 - \widehat{V}_A | \mu_A \rangle - \sum_{a \neq A}^{N_{\text{nucleos}}} \langle \mu_A | \widehat{V}_a | \mu_A \rangle, \quad (3.149)$$

$$\langle \mu_A | \widehat{h} | \nu_A \rangle = -\delta_{\mu\nu} \sum_{a \neq A}^{N_{\text{nucleos}}} \langle \mu_A | \widehat{V}_a | \mu_A \rangle. \quad (3.150)$$

- Por otro lado, las integrales bielectrónicas son aproximadas como

$$\langle \mu_A \nu_B | \lambda_C \sigma_D \rangle = \delta_{AC} \delta_{BD} \delta_{\mu\lambda} \delta_{\nu\sigma} \langle \mu_A \nu_B | \mu_A \nu_B \rangle \quad (3.151)$$

excepto las integrales de un centro $\langle \mu_A \lambda_A | \nu_A \sigma_A \rangle$.

Las integrales que son distintas de cero son comúnmente indicadas con la letra γ ,

$$\langle \mu_A \nu_A | \lambda_A \sigma_A \rangle = \langle \mu_A \mu_A | \mu_A \mu_A \rangle = \gamma_{AA}, \quad (3.152)$$

$$\langle \mu_A \nu_B | \mu_A \nu_B \rangle = \gamma_{AB}. \quad (3.153)$$

3.2.3. Aproximación del desprecio completo del traslape diferencial

En la aproximación del *Desprecio Completo del Traslape Diferencial*[46] (CNDO, por sus siglas en inglés) todas las integrales bielectrónicas del tipo Coulómbicas están sujetas a la condición impuesta por la ecuación (3.151), y son parametrizadas como en la ecuación (3.153). Las aproximaciones para las integrales monoeléctricas son las mismas que en el método INDO (ecuaciones (3.149) y (3.150)). La diferencia principal entre los métodos CNDO, INDO y NDDO se encuentra en el tratamiento de las integrales bielectrónicas. Mientras que los métodos CNDO e INDO las reducen sólo a dos parámetros (γ_{AA} y γ_{AB}), todas las integrales de uno y dos centros son conservadas en NDDO. Esta condición adquiere relevancia porque mientras para una base que contiene funciones s y p , hay solo 27 diferentes tipo de integrales de uno y dos centros, el número aumenta a mas de 500 para una base que contiene funciones s , p y d .

3.2.4. Parametrización

Para aminorar las deficiencias debidas a las aproximaciones antes mencionadas, se introducen parámetros como valores de algunas integrales. Existen tres métodos que pueden utilizarse para el cálculo de las integrales restantes en las aproximaciones CNDO, INDO y NDDO.

1. Las integrales restantes pueden ser calculadas a partir de la forma funcional de los orbitales atómicos.
2. Las integrales restantes se igualan a parámetros, los cuáles son valores asignados en base a algunos datos experimentales (usualmente atómicos).
3. Las integrales restantes se igualan a parámetros, los cuáles son valores asignados en base a datos experimentales ajustados (usualmente moleculares).

El método (2) deriva expresiones para el cálculo de propiedades atómicas específicas, como potenciales de ionización y energías de excitación, en términos de los parámetros utilizados, y haciendo uso de esos valores experimentales se asignan los parámetros. El método (3) toma los parámetros como constantes ajustables, y asigna su valores con base en un ajuste de mínimos cuadrados de un amplio conjunto de datos experimentales.

Los métodos CNDO, INDO y NDDO utilizan una combinación de los métodos (1) y (2) para la determinación de integrales. Algunas de las integrales que no son cero son calculadas a partir de la forma de los orbitales atómicos, y a otras se les asignan valores basados en potenciales de ionización y afinidades electrónicas. El grupo formado por M. J. S. Dewar ha utilizado una combinación de los métodos (2) y (3) para la asignación de los parámetros. Los datos moleculares utilizados para la parametrización son geometrías, valores de calor de formación, momentos dipolares y potenciales de ionización.

3.2.5. Modelos modificados de NDDO

Los métodos MNDO, AM1 y PM3 son parametrizaciones de NDDO, en términos de variables atómicas, es decir, las parametrizaciones hacen referencia solamente a la naturaleza de un átomo. Estos tres métodos son derivados de las mismas aproximaciones básicas de NDDO, y difieren únicamente en la forma en que se trata la repulsión *core-core*, así como la asignación de sus parámetros. Cada método considera solo las funciones de valencia *s* y *p*, las cuales son escogidas como orbitales del tipo Slater con los exponentes correspondientes ζ_s y ζ_p .

Las integrales monoeléctricas de un centro tienen un valor correspondiente a la energía de un solo electrón que experimenta la carga nuclear (ya sea U_s o U_p) sumada a los términos del potencial debido a los otros núcleos en el sistema (ecuación (3.144)). Este último potencial es parametrizado en términos de las cargas nucleares reducidas Z' y una integral bielectrónica, por lo que dichas integrales monoeléctricas de un solo centro se escriben como,

$$h_{\mu\nu} = \langle \mu_A | \hat{h} | \nu_A \rangle = \delta_{\mu\nu} U_\mu - \sum_{a \neq A}^M Z'_a \langle \mu_A \mu_A | \nu_A \nu_A \rangle \quad (3.154)$$

donde

$$U_\mu = \langle \mu_A | -\frac{1}{2} \nabla^2 - V_A | \nu_A \rangle. \quad (3.155)$$

Las integrales monoeléctricas de dos centros de la ecuación (3.145) se escriben como un producto de la integral de traslape correspondiente multiplicada por el promedio de dos parámetros atómicos de resonancia (β),

$$\langle \mu_A | h | \nu_B \rangle = \frac{1}{2} S_{\mu\nu} (\beta_\mu + \beta_\nu). \quad (3.156)$$

La integral de traslape $S_{\mu\nu}$ es calculada explícitamente (esto no es consistente con la aproximación ZDO, de ahí viene el término “modificado”). Existen solamente cinco tipos de integrales bielectrónicas de un centro que son distintas de cero en la aproximación NDDO para una base que contiene únicamente funciones s y p (ecuación (3.148)), y son,

$$\langle ss | ss \rangle = G_{ss}, \quad (3.157)$$

$$\langle sp | sp \rangle = G_{sp}, \quad (3.158)$$

$$\langle ss | pp \rangle = H_{sp}, \quad (3.159)$$

$$\langle pp | pp \rangle = G_{pp}, \quad (3.160)$$

$$\langle pp' | pp' \rangle = G_{p2}. \quad (3.161)$$

Los parámetros del tipo G son términos Coulómbicos, mientras que el parámetro H es una integral de intercambio. La integral G_{p2} involucra dos tipos diferentes de funciones p (es decir, p_x , p_y o p_z).

Existen en total 22 integrales diferentes bielectrónicas de dos centros que resultan de una base con funciones s y p y tales integrales son modeladas como interacciones entre multipolos. El electrón 1 es una integral del tipo $\langle s\mu | s\mu \rangle$, por ejemplo, es modelado como un monopolo, para una integral del tipo $\langle s\mu | p\mu \rangle$ es un dipolo y en una integral del tipo $\langle p\mu | p\mu \rangle$ es un cuadrupolo. Los momentos dipolares y cuadrupolares son generados como cargas fraccionadas localizadas en puntos específicos lejos del núcleo, donde la distancia desde los núcleos es determinada por los exponentes orbitales ζ_s y ζ_p . La razón para adaptar una serie multipolar para estas integrales fueron los recursos computacionales limitados cuando estos métodos fueron desarrollados. En resumen, todas las integrales bielectrónicas de dos centros se escriben en términos de los exponentes orbitales y los parámetros bielectrónicos de un centro de las ecuaciones (3.157)–(3.161).

El término de repulsión *core-core* es la repulsión entre las cargas nucleares, adecuadamente reducidas por el número de electrones del *core*. La expresión exacta para este término es simplemente el producto de las cargas divididas por su distancia, $\frac{Z'_A Z'_B}{R_{AB}}$. Debido a las aproximaciones propias en el método NDDO, este término no es cancelado por los términos electrón-electrón a

largas distancias, resultando en una repulsión neta entre las moléculas o átomos neutros incluso cuando sus funciones de onda no se traslapan. El término *core-core* debe ser por consecuencia modificado para generar un comportamiento adecuado a largo alcance, lo cual significa que las integrales bielectrónicas deben ser tomadas en cuenta. La forma específica depende del método particular utilizado.

Cada método MNDO, AM1 y PM3 incluyen por lo menos 12 parámetros por átomo:

- los exponentes orbitales, $\zeta_{s/p}$,
- los términos monoeléctricos: $U_{s/p}$ y $\beta_{s/p}$,
- los términos bielectrónicos: G_{ss} , G_{sp} , G_{pp} , G_{p2} , H_{sp} ,
- los parámetros utilizados en la repulsión, α para MNDO,
- el término preexponencial a para AM1 y PM3,
- y los términos exponenciales: b y c , los cuales son constantes.

3.2.6. Desprecio del traslape diatómico modificado

La repulsión *core-core* del método del *Desprecio del Traslape Diatómico Modificado*[47] (MNDO, por sus siglas en inglés) tiene la forma,

$$V_{nn}^{\text{MNDO}}(\text{A}, \text{B}) = Z'_A Z'_B \langle s_A s_A | s_B s_B \rangle (1 + \exp(-\alpha_A R_{AB}) + \exp(-\alpha_B R_{AB})). \quad (3.162)$$

Los exponentes α_A y α_B son obtenidos como parámetros ajustados.

Además, MNDO utiliza la aproximación $\zeta_s = \zeta_p$ para algunos de los elementos ligeros. Los parámetros G_{ss} , G_{sp} , G_{pp} , G_{p2} y H_{sp} en las ecuaciones (3.157)–(3.161) se obtienen de espectros atómicos, mientras que los demás son ajustados de datos moleculares. Debido a que el conjunto de entrenamiento para la parametrización incluye moléculas estables en el estado basal, MNDO ha tenido problemas tratando sistemas para los cuales, los efectos de la correlación electrónica son substancialmente diferentes de los de moléculas “normales”[48].

3.2.7. Modelo Austin 1

Debido a la existencia de errores conocidos en MNDO (como la falla en reproducir enlaces de hidrógeno, predicciones de hidrocarburos ramificados inestables, sobreestimación de la estabilidad en anillos de cuatro miembros, entre otros), el Método Austin 1[49] (AM1, por sus siglas en inglés) modifica la función de la interacción *core-core* al añadir funciones gaussianas, y reparametrizar todo el modelo. La repulsión *core-core* de AM1 tiene la forma siguiente,

$$V_{nn}^{\text{AM1}}(A, B) = V_{nn}^{\text{MNDO}}(A, B) + \frac{Z'_A Z'_B}{R_{AB}} \sum_k^K (a_{kA} \exp(-b_{kA}(R_{AB} - c_{kA})^2) + a_{kB} \exp(-b_{kB}(R_{AB} - c_{kB})^2)), \quad (3.163)$$

donde K está entre 2 y 4, dependiendo del átomo. Por otro lado, a_k , b_k y c_k son constantes atómicas, que son ajustadas a datos moleculares. De manera similar al método MNDO, los parámetros G_{ss} , G_{sp} , G_{pp} , G_{p2} y H_{sp} son obtenidos a partir de espectros atómicos.

3.2.8. Desprecio del traslape diatómico modificado, el método PM3

La parametrización de MNDO y AM1 se realizó esencialmente a mano, tomando los parámetros G_{ss} , G_{sp} , G_{pp} , G_{p2} y H_{sp} de datos atómicos y variando el resto de parámetros hasta obtener un ajuste satisfactorio con los datos moleculares. Ya que la optimización fue llevada a cabo de manera manual, solo pocos compuestos de referencia podían ser incluidos. J. J. P. Stewart realizó un proceso de optimización automático al obtener e implementar ecuaciones para la derivada de una función de error apropiada con respecto a los parámetros a optimizar[50]. Así, todos los parámetros pudieron ser optimizados simultáneamente, incluyendo los términos bielectrónicos, y un conjunto de entrenamiento significativo con varios cientos de datos empleados. En esta reparametrización, la expresión para la repulsión *core-core* (ecuación (3.163)) del método AM1 se mantuvo, excepto que solamente dos gaussianas fueron asignadas a cada átomo. El método resultante es denotado como el método del *Desprecio del Traslape Diatómico Modificado, el Método Parametrizado número 3* (MNDO-PM3 o PM3, por sus siglas en inglés), y es esencialmente AM1 con todos los parámetros totalmente optimizados. En ese sentido, es el mejor conjunto de parámetros para un conjunto dado

de datos experimentales.

3.2.9. Desprecio del traslape diatómico modificado, el método PM6

Después del método PM3, hubo un desarrollo en términos de modificaciones de las aproximaciones realizadas en MS así como en la extensión para elementos específicos o grupos de elementos, con lo cual hubo una inevitable falta de consistencia entre los métodos semiempíricos. Es por eso que el método del *Desprecio del Traslape Diatómico Modificado, el Método Parametrizado número 6*[51] (PM6, por sus siglas en inglés) se enfocó en investigar la incorporación de algunas modificaciones a la aproximación *core-core* en las metodologías basadas en NDDO. También se llevó a cabo una optimización global de parámetros para todos los elementos de los grupos principales, con énfasis en compuestos con interés bioquímico. Asimismo, se extendió la metodología para realizar una optimización restringida de parámetros para metales de transición.

En general, en los métodos semiempíricos solo existen tres posibles errores donde se puede mejorar el método:

- los datos de referencia pueden ser inadecuados o imprecisos,
- el conjunto de aproximaciones pueden incluir suposiciones no realistas o pueden ser muy flexibles,
- y el proceso de optimización de los parámetros puede ser incompleto.

La primera modificación que realizó PM6 fue utilizar un conjunto de datos de referencia experimentales más grande que los métodos anteriores. La información se obtuvo de WebBook[52] para valores de termoquímica y la base de datos estructurales de Cambridge[53] (CSD, por sus siglas en inglés) para datos estructurales. Sin embargo, para muchos complejos con metales de transición no existe tal información, por lo cual para esos datos recurrieron a resultados de cálculos con la metodología computacional B3LYP/6-31G(d) para los elementos de la tabla periódica hasta argón, y para sistemas con números atómicos más grandes se utilizó B88-PW91/DZVP. Además, se usó un conjunto de datos de referencia de entrenamiento mucho más grande en la construcción de PM3, pasando de 800 especies a cerca de 9000 sistemas. Por último, se emplearon reglas para la

optimización de parámetros para la obtención de ΔH_{form} del enlace de hidrógeno, así como en distintos sistemas con elementos de transición y átomos de gases raros.

La mayoría de las aproximaciones utilizadas en PM6 son idénticas que las realizadas en AM1 y PM3. La diferencia se basa en las interacciones *core-core* que para PM6 tiene la forma siguiente:

$$E_n(A, B) = Z_A Z_B \langle s_A s_A | s_B s_B \rangle (1 + x_{AB} \exp(-\alpha_{AB} (R_{AB} + 0.0003 R_{AB}^6))). \quad (3.164)$$

Esta ecuación tiene esencialmente el mismo comportamiento que la versión utilizada en PM3, con las diferencias de utilizar un parámetro ajustable preexponencial, y tomar en cuenta las interacciones a distancias mayores a 3 Å. Además, se tienen expresiones específicas para las interacciones *core-core* de los sistemas O–H, N–H, C–C y Si–O.

Por otro lado, para todos los elementos excepto el hidrógeno, el conjunto base consiste en un orbital *s*, tres orbitales *p* y cinco orbitales *d*. Los orbitales atómicos de Slater utilizados tienen la forma,

$$\varphi_{nlm}(r, \theta, \varphi) = \frac{(2\zeta)^{n+1/2}}{((2n)!)^{1/2}} r^{n-1} \exp(-\zeta r) Y_{lm}(\theta, \phi). \quad (3.165)$$

Por último, este método tuvo diversas correcciones a las interacciones covalentes como las interacciones de dispersión y de enlace de hidrógeno, a través de correcciones posteriores al cálculo de estructura electrónica. Los primeros intentos para llevar a cabo estas correcciones fueron desarrollados por Hobza y culminaron en el método PM6-DH[54], el cual toma en cuenta la distancia interatómica, así como un ángulo y cargas parciales de los átomos interactuantes. Poco después, este método fue mejorado y surgió PM6-DH2[55], donde se toma en cuenta distintos ángulos de torsión para el enlace de hidrógeno. A pesar de estas modificaciones, fue hasta el desarrollo de método PM6-DH+[56] que las correcciones fueron más eficientes ya que solo dependían de la geometría del sistema y ya no de las cargas parciales.

3.2.10. Desprecio del traslape diatómico modificado, el método PM7

Uno de los métodos semiempíricos más utilizados en la serie PM, es el método PM7. Este método hace dos cambios al conjunto de aproximaciones obtenidas hasta PM6: corrige errores en el formalismo de NDDO y mejora la descripción de las interacciones no covalentes.

Para la primer corrección, se modificaron las integrales bielectrónicas de dos centros, denotadas como γ_{AB} , para mejorar la descripción en sólidos, donde γ_{AB} se corrige para tomar en cuenta una convergencia suave en distancias mayores a 7 Å,

$$\gamma_{AB} = \frac{1}{R_{AB}} e^{-0.22(R_{AB}-7)^2} + \left(1 - e^{-0.22(R_{AB}-7)^2}\right) \left(R_{AB}^2 + \frac{1}{4} \left(\frac{1}{G_A} + \frac{1}{G_B}\right)^2\right)^{1/2}, \quad (3.166)$$

donde R_{AB} está dada en Å, y G_A es la integral bielectrónica de un centro para el átomo A (ecuaciones (3.157)–(3.161)).

Considerando todo el desarrollo hecho con el método PM6, se construyó un término que corresponde a la energía de corrección para el enlace de hidrógeno,

$$E_{HB} = -2.5(\cos^4 \theta) \exp((R_{AB} - 2.67)^2) \quad (3.167)$$

donde θ es el ángulo correspondiente a un sistema enlazado por enlaces de hidrógeno, por ejemplo O...H–O y R_{AB} es la distancia O...O en Å.

Por otro lado, se añadió una función de amortiguamiento para átomos separados mas de 6.5 Å, al esquema de dispersión descrito por Jurečka[57],

$$E'_{\text{disp}}{}^{AB} = E_{\text{disp}}{}^{AB} (1 - \exp(-R_{AB} - 6.5)), \quad (3.168)$$

donde $E_{\text{disp}}{}^{AB}$ se refiere a la energía de dispersión de Jurečka, calculada como la suma de todas las posibles contribuciones por pares atómicos,

$$E_{\text{disp}}{}^{AB} = - \sum_{AB} f_{\text{amo}}(r_{AB} R_{AB}^0) C_{6AB} r_{AB}^{-6}. \quad (3.169)$$

En la ecuación (3.169) r_{AB} es la distancia interatómica, R_{AB}^0 es la separación de equilibrio de van der Waals (vdW) derivada de los radios atómicos de vdW, C_{6AB} son los coeficientes de dispersión atómica correspondientes y f_{amo} es la función de amortiguamiento del tipo Grimme[58],

$$f_{\text{amo}} = 1/(1 + \exp(-d(r_{AB}/(s_R R_{AB}^0) - 1))), \quad (3.170)$$

donde d es coeficiente de amortiguación, s_R el coeficiente de escalamiento de vdW y R_{AB}^0 es el término de las radios de vdW de enlace por par de átomos similar al obtenido por Halgren[59],

$$R_{AB}^0 = (R_{AA}^{03} + R_{BB}^{03}) / (R_{AA}^{02} + R_{BB}^{02}). \quad (3.171)$$

Por último, los coeficientes C_{6AB} de la ecuación (3.169), se obtienen de acuerdo a la regla de combinación determinada por Wu y Yang[60],

$$C_{6ij} = 2 \frac{(C_{6AA}^2 C_{6BB}^2 N_{\text{eff},A} N_{\text{eff},B})^{1/3}}{((C_{6AA} N_{\text{eff},B}^2)^{1/3} + (C_{6BB} N_{\text{eff},A}^2)^{1/3})} \quad (3.172)$$

donde N_{eff} es el número de electrones efectivo de Slater-Kirkwood[59] para los átomos A y B, y C_{6XX} es el coeficiente atómico, obtenido a partir de datos de polarizabilidad atómica para el átomo X[59].

3.3. Topología químico cuántica

3.3.1. Átomos en moléculas y la transferibilidad de propiedades

La Química estudia las propiedades de sustancias y desde que éstas se han identificado y distinguido unas de otras a través de los elementos que las contienen, esta disciplina también ha estudiado la materia a nivel atómico. Sin embargo, la determinación de la existencia de los átomos en las moléculas es una consecuencia de la observación de grupos de átomos, los cuales exhiben propiedades características. En algunas series de moléculas, la variación de las propiedades es tan ligera que se puede establecer un esquema de actividad de grupo para ciertas propiedades, incluyendo la energía. Conforme la Química descriptiva avanzó, se entendió que existen propiedades asignadas de manera separada para cada tipo de átomo o grupo funcional. Así la Química está ordenada, clasificada y su entendimiento se basa en buena medida en la asignación de propiedades a átomos o grupos de átomos[22].

En el modelo atómico de Rutherford[61] todas las masas atómicas se encuentran en núcleos estables químicamente. Además, como todas las cargas positivas están en los núcleos, así se identifica cada átomo con una identidad química. Por otro lado, la fuerza atractiva núcleo-electrón es

la fuerza dominante en átomos, moléculas y cúmulos moleculares. Como consecuencia, los núcleos desempeñan un papel único, como atractores de densidad electrónica, para determinar las propiedades topológicas (topográficas en este contexto) de una distribución de carga molecular. Esta condición lleva a la definición de un átomo en el campo de la Química teórica conocido como topología químico cuántica. De esta manera, la identidad química de un átomo es impuesta por la distribución de carga electrónica[22].

La definición de la unión de un átomo en una molécula, debe ser tal que permita definir todas sus propiedades promedio. Por razones de continuidad, la definición de estas propiedades debe reducirse hasta aquellas de la mecánica cuántica de las propiedades correspondientes para un átomo aislado[22]. Los valores atómicos para un propiedad dada deben producir el promedio molecular de dicha propiedad cuando son sumados sobre todos los átomos en la molécula. Las propiedades atómicas deben ser aditivas, en el sentido de que para ciertas series de moléculas, los átomos y sus propiedades son transferibles entre moléculas. Esta condición se conoce como esquema de aditividad. Tales esquemas requieren que las propiedades consideradas sean aditivas sobre los átomos en una molécula y que los átomos sean esencialmente transferibles entre moléculas[22].

La teoría cuántica de átomos en moléculas define a los átomos a través de fraccionar el espacio real por las propiedades topológicas de la distribución de carga electrónica molecular, es decir, por su forma en el espacio real. Bajo la misma lógica para el cálculo de las propiedades de un átomo, se incluyen las contribuciones a la energía total del sistema. Es notable que cuando la distribución de carga de un átomo es la misma en dos moléculas diferentes, tal átomo tiene la misma contribución en la energía electrónica molecular[22]. Esta observación es debida a la relación directa entre la forma espacial de un átomo y sus propiedades con las que se identifica dicho átomo en diferentes sistemas[62].

3.3.2. Densidad de carga

La función de estado Ψ determina toda la información que podemos conocer de un sistema cuántico. Dicha función para un sistema molecular estacionario es una función explícita de coordenadas electrónicas y depende paramétricamente de las coordenadas nucleares como se discute en la sección 3.1.1. La función de onda se denota como $\Psi(\mathbf{x}; \mathbf{R})$, donde \mathbf{x} indica la colección de coorde-

nadas espaciales y de espín de los electrones y \mathbf{R} el conjunto de las coordenadas nucleares[22]. La probabilidad de encontrar cada uno de los N electrones en un elemento del volumen $d\mathbf{r}_i = dx_i dy_i dz_i$ con coordenadas de espín ω_i para una configuración de núcleos \mathbf{R} es,

$$\Psi^*(\mathbf{x}; \mathbf{R})\Psi(\mathbf{x}; \mathbf{R})d\mathbf{x}_1 d\mathbf{x}_2 \dots d\mathbf{x}_N \quad (3.173)$$

donde $d\mathbf{x}_i = d\mathbf{r}_i d\omega_i$. Si se lleva a cabo la integración sobre todos las coordenadas de espín y sobre las coordenadas espaciales de todos los electrones excepto una, la expresión resultante proporciona la probabilidad de encontrar un electrón en un elemento de volumen, independiente de las posiciones instantáneas de los electrones restantes, es decir,

$$\int \dots \int \Psi^*(\mathbf{x}; \mathbf{R})\Psi(\mathbf{x}; \mathbf{R})d\omega_1 d\mathbf{x}_2 d\mathbf{x}_3 \dots d\mathbf{x}_N \quad (3.174)$$

es la probabilidad de encontrar al electrón 1 dentro del elemento de volumen $d\mathbf{r}_1$, centrado en \mathbf{r}_1 .

La multiplicación de esta probabilidad por el número de electrones N equivale a la probabilidad de encontrar cualquiera de los electrones en $d\mathbf{r}_1$ en torno a \mathbf{r}_1 , esto es, la probabilidad total de encontrar un electrón en $d\mathbf{r}_1$. La correspondiente densidad de probabilidad, la probabilidad por unidad de volumen, es llamada la densidad electrónica o la densidad de carga electrónica. Esta cantidad se denota por el símbolo, $\rho(\mathbf{r})$,

$$\rho(\mathbf{r}) = N \int \dots \int \Psi^*(\mathbf{x}; \mathbf{R})\Psi(\mathbf{x}; \mathbf{R})d\omega d\mathbf{x}_2 d\mathbf{x}_3 \dots d\mathbf{x}_N, \quad (3.175)$$

Se eliminó el subíndice 1 de los lados izquierdo y derecho de la ecuación (3.175) ya que los resultados se refieren a cualquiera de los electrones que conforman el sistema.

Si se inserta un operador multiplicativo monoeléctrico $\widehat{M}(\mathbf{r})$ de alguna propiedad entre las funciones estado en la ecuación (3.175), el resultado es una función de distribución de la densidad en el espacio real para esta propiedad. Todas las propiedades atómicas son definidas en términos de sus distribuciones de densidad[22]. De este modo, los valores promedio de propiedades atómicas se obtienen de la integración de la densidad correspondiente sobre la región del espacio asignada para ese átomo. La densidad de carga es un caso especial donde la integración atómica del operador específico proporciona el número promedio de electrones para el átomo en cuestión.

Si la función de estado es aproximada con un determinante de Slater, una suma antisimetrizada del producto de espín-orbitales monoeléctricos ortonormales ψ_i , la expresión de la densidad de carga es determinada por una suma de los productos de las partes monoeléctricas correspondientes:

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_i \psi_i^*(\mathbf{r})\psi_i(\mathbf{r}). \quad (3.176)$$

Por otro lado, si la función de estado es determinada mas allá de la aproximación de Hartree-Fock, para la consideración de la correlación electrónica, se puede obtener,

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_i \lambda_i \eta_i^*(\mathbf{r})\eta_i(\mathbf{r}) = \sum_i \lambda_i |\eta_i(\mathbf{r})|^2, \quad (3.177)$$

donde los orbitales espaciales ψ_i son reemplazados por un conjunto de funciones monoeléctricas, η_i , que diagonalizan la matriz de densidad monoeléctrica de primer orden y son llamados orbitales naturales η_i . Los números de ocupación de los orbitales naturales λ_i tienen valores entre cero y uno[63].

3.3.3. Matrices de densidad

No todas las propiedades de un sistema en un estado determinado, por ejemplo, la energía cinética son definidas por la densidad de carga, por lo menos no desde una forma funcional. Algunas de estas propiedades son establecidas por la matriz de densidad monoeléctrica o la matriz de densidad reducida de primer orden $\Gamma^{(1)}(\mathbf{r}, \mathbf{r}')$ [22], la cual difiere de la densidad de carga en que guarda por separado la información de las coordenadas de un electrón para la función de onda y su conjugado,

$$\Gamma^{(1)}(\mathbf{r}, \mathbf{r}') = N \int \Psi^*(\mathbf{x}', \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N) \Psi(\mathbf{x}, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N) d\omega d\omega' d\mathbf{x}_2 d\mathbf{x}_3 \dots d\mathbf{x}_N. \quad (3.178)$$

Si expresamos la ecuación anterior en términos de orbitales naturales η_i tenemos,

$$\Gamma^{(1)}(\mathbf{r}, \mathbf{r}') = \sum_i \lambda_i \eta_i^*(\mathbf{r}')\eta_i(\mathbf{r}). \quad (3.179)$$

Cuando $\mathbf{r} = \mathbf{r}'$, la ecuación (3.179) se convierte en la ecuación (3.177) es decir, $\Gamma^{(1)}(\mathbf{r}, \mathbf{r}) = \rho(\mathbf{r})$. Por lo tanto, $\rho(\mathbf{r})$ se dice que es un elemento diagonal de $\Gamma^{(1)}(\mathbf{r}, \mathbf{r}')$. Mientras que las ecuaciones (3.177) y (3.179) son formalmente similares, sólo se puede calcular la energía cinética a partir de la ecuación (3.179), de manera que se puede hacer que el operador actúe sobre las variables no primadas y previamente a realizar la integración se igualan a \mathbf{r}' . El valor promedio de una propiedad bielectrónica multiplicativa puede ser expresada en términos de los elementos de la diagonal de la matriz de densidad de segundo orden $\Gamma^{(2)}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)$. Dicha densidad de pares se define como:

$$\Gamma^{(2)}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = N(N-1) \int \cdots \int \Psi^*(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N) \Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N) d\mathbf{x}_3 d\mathbf{x}_4 \dots d\mathbf{x}_N. \quad (3.180)$$

Al igual que el elemento de la diagonal de $\Gamma^{(1)}(\mathbf{r}, \mathbf{r}')$ proporciona la densidad total de los electrones en \mathbf{r} , $\Gamma^{(2)}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)$ equivale a la densidad total de pares en \mathbf{r}_1 y \mathbf{r}_2 . La expresión para $\Gamma^{(2)}$ obtenida a partir de una función de onda determinantal expresada en términos de orbitales espaciales ψ_i es

$$\Gamma^{(2)}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \sum_i \sum_j \psi_i^*(\mathbf{r}_1) \psi_i(\mathbf{r}_1) \psi_j^*(\mathbf{r}_2) \psi_j(\mathbf{r}_2) - \psi_i^*(\mathbf{r}_1) \psi_i(\mathbf{r}_2) \psi_j^*(\mathbf{r}_2) \psi_j(\mathbf{r}_1). \quad (3.181)$$

3.3.4. Átomos cuánticos interactuantes

Las matrices de densidad de primer orden (ecuación (3.178)) y segundo orden (ecuación (3.180)) son suficientes para calcular el valor esperado del Hamiltoniano electrónico en la aproximación de Born-Oppenheimer:

$$E_{\text{elec}} = h + V_{\text{ee}} = \int \hat{h} \Gamma^{(1)}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}'_1) d\mathbf{r}_1 + \frac{1}{2} \int \int \frac{\Gamma^{(2)}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2. \quad (3.182)$$

En esta expresión, \hat{h} es el operador monoeléctrico que contiene los operadores de energía cinética (\hat{T}) y atracción núcleo-electrón (\hat{V}), mientras que $\frac{1}{r_{12}}$ es el operador de la repulsión interelectrónica. Para obtener la energía total Born-Oppenheimer de la molécula, tenemos que incluir la repulsión internuclear, $E = E_{\text{elec}} + V_{\text{nn}}$, la cual puede ser calculada como,

$$V_{\text{nn}} = \frac{1}{2} \sum_{A \neq B} V_{\text{nn}}^{\text{AB}} = \frac{1}{2} \sum_A \sum_{B \neq A} \frac{Z_A Z_B}{r_{\text{AB}}} \quad (3.183)$$

donde Z_A y Z_B son las cargas de los núcleos de los átomos A y B, y r_{AB} es la distancia entre los mismos.

Debido a que V_{nn} tiene una partición clara de dos cuerpos, la división de E requiere que E_{elec} también se pueda dividir del mismo modo. Para ello, se utiliza la fragmentación del espacio real de QTAIM[22]. En dicha partición, las vasijas atómicas Ω son definidas como cuencas de atracción del campo gradiente de la densidad electrónica, $\nabla\rho(\mathbf{r})$. Estas cuencas atómicas están acotadas por una superficie $S(\Omega)$ de flujo cero de ese campo ($\nabla\rho(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{n}(\mathbf{r}) = 0$ para $\mathbf{r} \in S(\Omega)$, donde $\mathbf{n}(\mathbf{r})$ es un vector normal a la superficie $S(\Omega)$). Estas cuencas usualmente contiene uno y solo un núcleo y el espacio de una cuenca se puede dividir a través de la función escalonada similar a la de Heaviside,

$$\Theta_{\Omega}(\mathbf{r}_1) = \begin{cases} 1 & \text{si } \mathbf{r}_1 \in \Omega. \\ 0 & \text{en cualquier otro caso.} \end{cases}$$

Es importante notar que la partición de QTAIM es exhaustiva, por lo que $\sum_A \Theta_A(\mathbf{r}) = 1$, $\forall \mathbf{r}$. Mediante esta definición, dividimos la matriz de densidad de primer orden en contribuciones atómicas,

$$\Gamma^{(1)}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}'_1) = \sum_A \Gamma^{(1)A}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}'_1) = \sum_A \Gamma^{(1)}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}'_1) \Theta_A(\mathbf{r}'_1). \quad (3.184)$$

La ecuación (3.184) induce una partición en todas las propiedades monoeléctricas, en contribuciones de una sola cuenca.

$$\begin{aligned} O &= \int \widehat{O}\Gamma^{(1)}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}'_1) d\mathbf{x}_1 = \sum_A \int \Theta_A(\mathbf{r}_1) \widehat{O}\Gamma^{(1)}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}'_1) d\mathbf{x}_1 \\ &= \sum_A \int_{\Omega_A} \widehat{O}\Gamma^{(1)}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}'_1) d\mathbf{x}_1 = \sum_A O^A. \end{aligned} \quad (3.185)$$

En particular, para $\widehat{h} = \widehat{T} + \widehat{V}$,

$$h = \sum_A h^A = T + V = \sum_A T^A + \sum_A V^A. \quad (3.186)$$

La definición de flujo cero de las cuencas atómicas garantiza que los operadores de energía cinética $-\nabla^2/2$ y $\nabla\nabla'/2$ tengan el mismo valor esperado[64], dando una energía cinética T^A , que es transferible. Con respecto a la atracción núcleo-electrón, el operador correspondiente es:

$$\hat{V} = \sum_B \hat{V}_{\text{en}}^B = \sum_B \frac{Z^B}{r_{1B}}, \quad (3.187)$$

por lo tanto,

$$V = \sum_A V^A = \sum_A \sum_B V_{\text{en}}^{AB}, \quad (3.188)$$

donde

$$V_{\text{en}}^{AB} = \int_{\Omega_A} \hat{V}_{\text{en}}^B \Gamma^{(1)}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}'_1) d\mathbf{r}_1 = - \int_{\Omega_A} \frac{\Gamma^{(1)}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}'_1) Z^B}{r_{1B}} d\mathbf{r}_1 = \int_{\Omega_A} \frac{\rho(\mathbf{r}_1) Z^B d\mathbf{r}}{r_{1B}} \quad (3.189)$$

es la energía de interacción electrostática entre los electrones en la cuenca A y el núcleo del átomo B. Cuando $A = B$, V_{en}^{AB} es una atracción núcleo-electrón intratómica (un átomo), mientras que si $A \neq B$ es una atracción núcleo-electrón interatómica (dos átomos).

Dado que la partición para propiedades monoeléctricas $\Gamma^{(1)}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}'_1)$ no estipula en la ecuación (3.185) una división para la parte bielectrónica $\Gamma^{(2)}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)$ podemos considerar,

$$\Gamma^{(2)}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \sum_{AB} \Gamma^{(2)}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) \Theta_A(\mathbf{r}_1) \Theta_B(\mathbf{r}_2) = \sum_{AB} \Gamma^{(2)AB}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) \quad (3.190)$$

y simetrizando obtenemos,

$$\Gamma^{(2)AB}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \Gamma^{(2)}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) \cdot \left(\frac{1}{2}\right) [\Theta_A(\mathbf{r}_1) \Theta_B(\mathbf{r}_2) + \Theta_B(\mathbf{r}_1) \Theta_A(\mathbf{r}_2)], \quad (3.191)$$

para que se cumpla $\Gamma^{(2)AB}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \Gamma^{(2)BA}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)$.

Con esta partición, $\Gamma^{(2)}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \sum_{A,B} \Gamma^{(2)AB}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)$, se puede dividir la energía bielectrónica como:

$$V_{ee} = \frac{1}{2} \int \int \sum_{AB} \frac{\Gamma^{(2)AB}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 = \sum_A V_{ee}^{AA} + \frac{1}{2} \sum_A \sum_{B \neq A} V_{ee}^{AB}. \quad (3.192)$$

Por una parte definimos la repulsión total interelectrónica dentro un cuenca A,

$$V_{ee}^{AA} = \frac{1}{2} \int_{\Omega_A} \int_{\Omega_A} \frac{\Gamma^{(2)}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2, \quad (3.193)$$

y por otra parte establecemos la interacción total de la repulsión interelectrónica entre dos cuencas distintas $A \neq B$,

$$V_{ee}^{AB} = \int_{\Omega_A} \int_{\Omega_B} \frac{\Gamma^{(2)}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2. \quad (3.194)$$

Este desarrollo establece la partición de la energía total usando las cuencas atómicas definidas por una superficie de flujo cero de la densidad electrónica a través de QTAIM y la reformulación de un esquema de división de las matrices de densidad.

Ahora, las diferentes contribuciones a la energía total: T^A , V_{nn}^{AB} , V_{en}^{AB} y V_{ee}^{AB} (para $A = B$ o $A \neq B$), las reorganizaremos de acuerdo a las ideas de McWeeny[37]. Primero, tomaremos todas las contribuciones monoatómicas y a esta componente la llamaremos la energía atómica neta:

$$E_{neta}^A = T^A + V_{en}^{AA} + V_{ee}^{AA}, \quad (3.195)$$

la cual contiene todas las contribuciones de las partículas atribuidas únicamente al átomo A. Ahora, se define las energía de interacción interatómica mediante la recopilación de todas las contribuciones biatómicas

$$E_{int}^{AB} = V_{nn}^{AB} + V_{en}^{AB} + V_{ne}^{AB} + V_{ee}^{AB}, \quad (3.196)$$

para $A \neq B$. La componente E_{int}^{AB} incluye todas las interacciones de energía potencial de las partículas atribuidas al átomo A con las partículas dentro del átomo B y su simetría con respecto al intercambio de las etiquetas A y B.

Bajo la consideración de energías netas y de interacción, la energía total molecular puede

escribirse como:

$$E = \sum_A E_{\text{neta}}^A + \frac{1}{2} \sum_A \sum_{B \neq A} E_{\text{int}}^{AB}. \quad (3.197)$$

La expresión (3.197) es la ecuación principal del esquema de partición de IQA, que establece que la energía total de una molécula o cúmulo molecular puede ser dividida exactamente en contribuciones netas y de interacción.

Dada la forma de la ecuación (3.197), también se pueden agrupar distintos átomos para formar grupos funcionales. Si consideramos un sistema formado por varios grupos de átomos $\mathcal{G}, \mathcal{H}, \dots$, podemos definir la energía neta para un grupo añadiendo las energías netas de sus constituyentes y sus interacciones dentro del grupo,

$$E_{\text{neta}}^{\mathcal{G}} = \sum_{A \in \mathcal{G}} E_{\text{neta}}^A + \frac{1}{2} \sum_{A \in \mathcal{G}} \sum_{\substack{B \neq A \\ A \in \mathcal{G}}} E_{\text{int}}^{AB}. \quad (3.198)$$

Además, se puede definir la energía de interacción entre dos grupos al incluir todas las interacciones de los átomos en un grupo que tienen con los átomos del otro grupo,

$$E_{\text{int}}^{\mathcal{GH}} = \sum_{A \in \mathcal{G}} \sum_{B \in \mathcal{H}} E_{\text{int}}^{AB}. \quad (3.199)$$

De esta manera, la energía total puede recuperarse a través de la energías netas y de interacción grupales como:

$$E = \sum_{\mathcal{G}} E_{\text{neta}}^{\mathcal{G}} + \frac{1}{2} \sum_{\mathcal{G}} \sum_{\mathcal{H} \neq \mathcal{G}} E_{\text{int}}^{\mathcal{GH}}. \quad (3.200)$$

Por último, existe una manera de separar las interacciones electrón-electrón en términos que contienen una parte clásica y otra de naturaleza cuántica. Si recordamos la ecuación (3.193), ésta puede dividirse en[20],

$$V_{\text{ee}}^{\text{AB}} = V_{\text{C}}^{\text{AB}} + V_{\text{XC}}^{\text{AB}}, \quad (3.201)$$

debido a la división de $\Gamma^{(2)}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)$ en un término Coulómbico y otro de intercambio correlación,

$$\begin{aligned}\Gamma^{(2)}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) &= \rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2) + \Gamma_{xc}^{(2)}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) \\ &= \Gamma_C^{(2)}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) + \Gamma_{xc}^{(2)}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2).\end{aligned}\tag{3.202}$$

Así, se pueden juntar todos los términos electrostáticos en una energía llamada de interacción clásica,

$$V_{cl}^{AB} = V_{nn}^{AB} + V_{ne}^{AB} + V_{en}^{AB} + V_C^{AB},\tag{3.203}$$

por lo que la energía de interacción se puede escribir como,

$$E_{int}^{AB} = V_{cl}^{AB} + V_{xc}^{AB}.\tag{3.204}$$

Capítulo 4

Detalles computacionales

La metodología computacional utilizada para este trabajo es la siguiente. Para ejemplificar la partición de la energía electrónica de los MS de acuerdo con el enfoque IQA se consideraron moléculas pequeñas (H_2 , N_2 , CO , H_2O , HClO y NH_3), alcanos lineales $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$ en donde $n = 1-6$ y C_{60} , así como cúmulos pequeños de agua $(\text{H}_2\text{O})_n$ con $n = 2-6$ y diferentes estructuras del hexámero de agua. Después, se examinaron cúmulos de agua de mayor tamaño $(\text{H}_2\text{O})_{30}$, $(\text{H}_2\text{O})_{50}$ y $(\text{H}_2\text{O})_{100}$ debido a la utilidad de los MS en el cálculo de la estructura electrónica de sistemas con cientos o incluso miles de átomos. Finalmente, consideramos la solvatación acuosa del anión anfifílico caprilato con 200 moléculas de H_2O . La optimización de geometría junto con el cálculo de las funciones de onda correspondientes para los sistemas moleculares y los cúmulos $(\text{H}_2\text{O})_n$ con $n = 2-6$, fueron realizadas con el método semiempírico PM7, tal como está implementado en el programa MOPAC2016[65]. Para los cúmulos $(\text{H}_2\text{O})_{30}$, $(\text{H}_2\text{O})_{50}$ y $(\text{H}_2\text{O})_{100}$, así como la solvatación del anión caprilato, se llevaron a cabo simulaciones de Dinámica Molecular (DM) para examinar diferentes configuraciones del sistema. Utilizamos el método *Density Functional based Tight Binding* (DFTB) con la parametrización para sistemas orgánicos y biológicos[66] incluyendo la estimación de las interacciones de van der Waals de Tkatchenko y Scheffler[67] tal como están implementadas en el programa DFTB+[68] para todas las simulaciones de DM. Estos cálculos se llevaron a cabo en 1000 pasos con un tamaño de paso de 1 fs utilizando un termostato Nose-Hoover configurado a 293 K. Para la solvatación del anión caprilato, elegimos un cubo con aristas de 15 Å donde están contenidos el anión caprilato y 200 moléculas de agua. Permitimos que la geometría se relajara hasta que la

magnitud de las fuerzas entre los átomos fuese menor a 10^{-4} u.a. Utilizamos la geometría resultante como un punto inicial para las simulaciones de DM para la hidratación del anión caprilato. Por último, utilizamos el método PM7 para calcular las componentes de las energías correspondientes con ayuda del programa MOPAC2016 para las geometrías de interés. Para el trabajo realizado en la interacción de los ligandos y el *pocket* de la proteína IRAK-4, se realizaron cálculos de optimización de geometría con el método PM7 con el programa MOPAC2016, utilizando las estructuras de la referencia [69]. Dichas geometrías optimizadas se utilizaron para llevar a cabo la partición de la energía electrónica, a partir de los resultados del cálculo en el programa MOPAC2016, para cada etapa del proceso de diseño de fármacos y se obtuvieron las componentes de la energía para cada grupo funcional de cada ligando.

Capítulo 5

Resultados y discusión

Primero, se muestra la obtención de las componentes energéticas del método semiempírico PM7 de acuerdo con el esquema de partición IQA. Después, se presenta la validación de la partición energética con PM7 para distintas moléculas pequeñas, así como algunos cúmulos de agua. En particular, se analizan con más profundidad diferentes isómeros del hexámero de agua, y se comparan los efectos cooperativos y anticooperativos del enlace de hidrógeno elucidados con métodos más sofisticados. Además, se analizan cúmulos de agua más grandes, con un particular énfasis en la solvatación explícita que más adelante se muestra con el anión caprilato. Por último, se analizan las interacciones entre los grupos funcionales de distintos ligandos y el *pocket* de la proteína Interleucina-1 Receptora Asociada a Quinasa-4 (IRAK-4, por sus siglas en inglés).

5.1. Componentes energéticas de la partición de los métodos semiempíricos

Como estudiamos en la sección (3.4.4), la energía electrónica en el esquema IQA puede dividirse en dos partes: una parte intratómica (E_{neta}^A) y una parte interatómica (E_{int}^{AB}), como se indica en las ecuaciones (3.195)–(3.197). Las componentes de las energía intra- e interatómicas basadas en los MS donde el núcleo pasa a ser parte de un *core* con los electrones que no son de valencia, se componen de la siguiente manera: T^A es la energía cinética de la cuenca atómica A, mientras que V_{ne}^{AA} es la atracción *core*-electrón y V_{ee}^{AA} es la repulsión electrónica dentro de la misma cuenca A.

Por otro lado, V_{nn}^{AB} es la repulsión entre los *cores* A y B, V_{ne}^{AB} es la interacción entre el *core* del átomo A y los electrones del átomo B, y V_{ee}^{AB} representa la repulsión entre los electrones de los átomos A y B. Debido a la partición de la densidad de pares en sus contribuciones Coulómbica y de intercambio-correlación (ecuación (3.202)), las componentes intra- e interatómicas de la repulsión electrón-electrón pueden ser divididas en contribuciones Coulómbicas y de intercambio-correlación como se especifica en la ecuación (3.201), sin importar si A es igual a B o no.

La partición de la energía electrónica para los MS considerada en esta tesis doctoral, se basa en las ideas desarrolladas primeramente por Pople [44] y posteriormente por Fischer y Kollmar[70]. Para ello, empezamos con la consideración que la energía molecular total para un sistema de capa cerrada, como todos los sistemas considerados en esta tesis es,

$$E = 2 \sum_i H_{ii} + \sum_{ij} (2J_{ij} - K_{ij}) + \sum_{A<B} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}, \quad (5.1)$$

donde las sumas corren sobre los orbitales moleculares ocupados SCF, H_{ii} es el elemento de matriz diagonal para el Hamiltoniano monoeléctrico en el conjunto base de los orbitales moleculares. De manera similar, los elementos de matriz J_{ij} y K_{ij} determinan las repulsiones interelectrónicas. Finalmente, el último término de la ecuación (5.1) indica la repulsión entre núcleos. Todos estos términos son equivalentes con aquellos de la teoría de orbitales moleculares de Hartee-Fock con la diferencia que los elementos de matriz de la atracción núcleo-electrón y de resonancia para las funciones de base atómicas $|\mu\rangle$ y $|\nu\rangle$ centradas en diferentes núcleos se escribe como,

$$H_{\mu\nu} = \beta_{\mu\nu} S_{\mu\nu}, \quad |\mu\rangle \in A \text{ y } |\nu\rangle \in B, \quad (5.2)$$

donde $S_{\mu\nu}$ es el traslape de las funciones de base atómicas $|\mu\rangle$ y $|\nu\rangle$, mientras que el índice $\beta_{\mu\nu}$ es un parámetro que depende del tipo de orbitales $|\mu\rangle$ y $|\nu\rangle$ [70].

Aunque la consideración de la ecuación (5.2), no altera la expresión (3.195), la parte monoeléctrica de la fórmula (3.196), E_{mono}^{AB} con $A \neq B$, tiene que ser ligeramente modificada,

$$E_{\text{mono}}^{\text{AB}} = V_{\text{ne}}^{\text{AB}} + V_{\text{ne}}^{\text{BA}} + E_{\text{R}}^{\text{AB}}, \quad (5.3)$$

en donde,

$$E_{\text{R}}^{\text{AB}} = 2 \sum_{\mu \in \text{A}} \sum_{\nu \in \text{B}} P_{\mu\nu} \beta_{\mu\nu} S_{\mu\nu}, \quad (5.4)$$

y $P_{\mu\nu}$ denota a los elementos de la matriz de densidad en el conjunto base de orbitales atómicos $\{\mu\}$. La energía de resonancia E_{R}^{AB} es una característica relevante para los métodos semiempíricos, ya que nos da una medida del carácter covalente de la interacción entre A y B[70].

En resumen, la partición de la energía electrónica para los MS planteada en esta investigación doctoral tienen las siguientes contribuciones:

1. Componentes de la energía monoatómica ($E_{\text{net}}^{\text{A}}$):

- La energía monoeléctronica en el átomo A está determinada por,

$$T^{\text{A}} + V_{\text{ne}}^{\text{AA}} = \sum_{\mu \in \text{A}} P_{\mu\mu} V_{\mu\mu} = \sum_{\mu \in \text{A}} P_{\mu\mu} \left\langle \mu \left| -\frac{1}{2} \nabla^2 - \frac{Z_{\text{A}}}{r_{1\text{A}}} \right| \mu \right\rangle. \quad (5.5)$$

Esta contribución es igual a la suma de la energía cinética y la energía potencial *core*-electrón en el átomo A. Como se mencionó anteriormente, $P_{\mu\mu}$ es un elemento diagonal de la matriz de densidad en el conjunto base de orbitales atómicos. Del mismo modo $V_{\mu\mu}$ es un elemento diagonal de la representación del operador monoeléctronico en la base. El índice Z_{A} es la carga del *core* en el átomo A.

- Repulsión clásica interelectrónica en el átomo A,

$$V_{\text{C}}^{\text{AA}} = \frac{1}{2} \sum_{\mu \in \text{A}} \sum_{\nu \in \text{A}} P_{\mu\mu} P_{\nu\nu} \gamma_{\mu\nu}^{\text{AA}}, \quad (5.6)$$

donde $\gamma_{\mu\nu}^{\text{AA}} = \langle \mu\nu | \mu\nu \rangle$, es la integral de repulsión Coulómbica de dos electrones en el átomo A con las funciones base $|\mu\rangle$ y $|\nu\rangle$ centradas en A.

- Términos de interacción de intercambio electrónico en el átomo A,

$$V_{xc}^{AA} = -\frac{1}{4} \sum_{\mu \in A} \sum_{\nu \in A} P_{\mu\nu}^2 \gamma_{\mu\nu}^{AA}. \quad (5.7)$$

2. Componentes de la energía interatómica ($E_{\text{int}}^{\text{AB}}$):

- La energía monoeléctronica entre dos átomos considerados en la ecuación (5.3) está dada por,

$$\begin{aligned} V_{\text{ne}}^{\text{BA}} + V_{\text{ne}}^{\text{AB}} + V_{\text{R}}^{\text{AB}} &= \sum_{\mu \in A} P_{\mu\mu} \left\langle \mu \left| -\frac{Z_{\text{B}}}{r_{1\text{B}}} \right| \mu \right\rangle + \sum_{\nu \in B} P_{\nu\nu} \left\langle \nu \left| -\frac{Z_{\text{A}}}{r_{1\text{A}}} \right| \nu \right\rangle \\ &+ 2 \sum_{\mu \in A} \sum_{\nu \in B} P_{\mu\nu} \beta_{\mu\nu} S_{\mu\nu}, \end{aligned} \quad (5.8)$$

donde V_{R}^{AB} es la componente de la energía de resonancia para el enlace A–B, y las funciones base $|\mu\rangle$ y $|\nu\rangle$ están centradas en los átomos A y B respectivamente.

- La cantidad

$$V_{\text{C}}^{\text{AB}} = \sum_{\mu \in A} \sum_{\nu \in B} P_{\mu\mu} P_{\nu\nu} \gamma_{\mu\nu}^{\text{AB}}, \quad (5.9)$$

es la componente Coulómbica de la repulsión electrónica entre los átomos A y B, $\gamma_{\mu\nu}^{\text{AB}} = \langle \mu\nu | \mu\nu \rangle$ es la integral de repulsión electrónica entre los electrones de valencia, con $|\mu\rangle$ y $|\nu\rangle$ centradas en los átomos A y B respectivamente.

- Términos de interacción de intercambio electrónico entre dos átomos A y B,

$$V_{\text{xc}}^{\text{AB}} = -\frac{1}{2} \sum_{\mu \in A} \sum_{\nu \in B} P_{\mu\nu}^2 \gamma_{\mu\nu}^{\text{AB}}, \quad (5.10)$$

nuevamente con $|\mu\rangle$ y $|\nu\rangle$ centradas en los átomos A y B respectivamente.

- Energía de repulsión nuclear, la cual está determinada por,

$$V_{\text{nn}}^{\text{AB}} = Z_{\text{A}} Z_{\text{B}} \langle s_{\text{A}} s_{\text{A}} | s_{\text{B}} s_{\text{B}} \rangle (1 + x_{\text{AB}} e^{-\alpha_{\text{AB}} R_{\text{AB}}}). \quad (5.11)$$

En la ecuación (5.11), $V_{\text{nn}}^{\text{AB}}$ es la energía de repulsión entre los *cores* de los átomos A y

B de acuerdo, con Voityuk y Rösch[71] para el método PM6. Z_A y Z_B son las cargas de los *cores* de los átomos A y B, respectivamente, $\langle s_A s_A | s_B s_B \rangle$ es la integral de repulsión electrónica de dos centros y dos electrones que involucran a los orbitales s . Finalmente R_{AB} es la distancia entre los núcleos de A y B, mientras que x_{AB} y α_{AB} son parámetros para cada par de átomos A y B.

5.2. Partición de la energía electrónica en moléculas pequeñas

Consideramos primeramente la suma total de los términos intra- e interatómicos de la partición de la energía electrónica para las moléculas pequeñas H_2 , N_2 , CO , H_2O , $HClO$, NH_3 , C_nH_{2n+2} (con $n = 1-6$), C_{60} y los cúmulos de agua abordados en este trabajo. La Tabla 5.1 muestra que la suma de las componentes intra- e interatómicas reproducen apropiadamente la energía electrónica de los sistemas examinados. Los errores promedio y máximo son 0.094 y 1.311 mHa respectivamente. Estos errores se deben al número limitado de valores impresos de los archivos de salida de MOPAC2016. La Tabla 5.2 muestra las contribuciones intra e interatómicas de la energía electrónica del método PM7 para los sistemas considerados en la Tabla 5.1. La partición de la energía electrónica PM7 con el método IQA puede ayudar a entender las distintas interacciones químicas presentes en sistemas complejos. Esta situación se ilustra a continuación en los cúmulos de agua examinados en esta tesis y la solvatación del anión anfifílico caprilato así como en la interacción de distintos ligandos con la proteína IRAK-4.

Tabla 5.1: Valores de la energía electrónica IQA, de energías netas, $\sum_A E_{\text{net}}^A$, de interacción, $\sum_{A<B} E_{\text{int}}^{AB}$, y total, $\sum_A E_{\text{net}}^A + \sum_{A<B} E_{\text{int}}^{AB}$, de las moléculas y los cúmulos moleculares considerados en este trabajo. La tabla también muestra los valores de las energías moleculares $E(\text{PM7})$ calculadas con MOPAC2016. Todos los valores están reportados en unidades atómicas.

Partición de la energía electrónica PM7				
Sistema	$\sum_A E_{\text{net}}^A$	$\sum_{A<B} E_{\text{int}}^{AB}$	$\sum_A E_{\text{net}}^A + \sum_{A<B} E_{\text{int}}^{AB}$	$E(\text{PM7})$
H ₂	-0.5536	-0.4771	-1.0307	-1.0307
N ₂	-12.3627	-1.2981	-13.6608	-13.6608
CO	-14.3066	-1.0329	-15.3395	-15.3395
HCIO	-20.2967	-0.8100	-21.1067	-21.1067
NH ₃	-6.8438	-1.4892	-8.3330	-8.3330
CH ₄	-4.7088	-1.7974	-6.5062	-6.5062
C ₂ H ₆	-8.9167	-3.0991	-12.0158	-12.0158
C ₃ H ₈	-13.1104	-4.4165	-17.5269	-17.5269
C ₄ H ₁₀	-17.3062	-5.7320	-23.0382	-23.0382
C ₅ H ₁₂	-21.5025	-7.0469	-28.5494	-28.5493
C ₆ H ₁₄	-25.6987	-8.3617	-34.0603	-34.0604
C ₆₀	-258.4430	-60.1762	-318.6192	-318.6193
H ₂ O	-10.8997	-0.9585	-11.8582	-11.8582
(H ₂ O) ₂	-21.7888	-1.9304	-23.7192	-23.7192
(H ₂ O) ₃	-32.6719	-2.9142	-35.5861	-35.5861
(H ₂ O) ₄	-43.5544	-3.8983	-47.4528	-47.4528
(H ₂ O) ₅	-54.4350	-4.8822	-59.3172	-59.3172
(H ₂ O) ₆ (anillo)	-65.3201	-5.8628	-71.1829	-71.1829
(H ₂ O) ₆ (libro)	-63.3221	-5.8593	-71.1814	-71.1814
(H ₂ O) ₆ (caja)	-65.3216	-5.8579	-71.1795	-71.1795
(H ₂ O) ₆ (prisma)	-65.3227	-5.8610	-71.1837	-71.1837
(H ₂ O) ₆ (bolsa)	-65.3256	-5.8549	-71.1806	-71.1805
(H ₂ O) ₃₀	-326.6963	-29.0981	-355.7943	-355.7946
(H ₂ O) ₅₀	-544.4956	-48.3289	-592.8245	-592.8250
(H ₂ O) ₁₀₀	-1089.7584	-95.8926	-1185.6511	-1185.6524
C ₈ H ₁₅ O ₂ ⁻ +(H ₂ O) ₂₀₀	-2232.6636	-204.3525	-2437.0161	-2437.0134
Interacciones de IRAK-4 con distintos ligandos				
ETAPA-1	-411.1830	-87.0531	-498.2362	-498.2363
ETAPA-2	-426.2987	-90.9664	-517.2650	-517.2652
ETAPA-3	-465.6502	-98.1844	-563.8345	-563.8344
ETAPA-4	-475.3518	-98.4007	-573.7525	-573.7525
ETAPA-5	-492.1079	-98.2612	-590.3691	-590.3691

Tabla 5.2: Componentes de la partición de la energía electrónica PM7 con el método IQA de las moléculas y cúmulos moleculares examinados en esta tesis. Todos los valores se reportan en unidades atómicas.

Partición de la energía electrónica PM7					
Sistema	$T^A + V_{ne}^{AA}$	V_{ee}^{AA}	V_R^{AB}	V_{xc}^{AB}	V_{Cl}^{AB}
H ₂	-0.8136	0.2600	-0.3940	-0.2084	0.1253
N ₂	-19.7011	7.3384	-1.3668	-0.5597	0.6284
CO	-24.4920	10.1854	-1.0572	-0.4253	0.4497
HClO	-34.0408	13.7441	-0.8417	-0.3436	0.3754
NH ₃	-11.9770	5.1332	-1.5662	-0.6014	0.6785
CH ₄	-8.6027	3.8939	-1.7343	-0.7846	0.7214
C ₂ H ₆	-15.9997	7.0831	-3.0082	-1.3605	1.2696
C ₃ H ₈	-23.4397	10.3294	-4.2885	-1.9348	1.8068
C ₄ H ₁₀	-30.8863	13.5801	-5.5684	-2.5087	2.3451
C ₅ H ₁₂	-38.3286	16.8261	-6.8484	-3.0829	2.8844
C ₆ H ₁₄	-45.7694	20.0707	-8.1285	-3.6570	3.4238
C ₆₀	-380.5735	161.5535	-50.3777	-21.4580	20.8388
H ₂ O	-19.5864	8.6866	-0.9678	-0.3756	0.3849
(H ₂ O) ₂	-39.3018	17.5130	-1.9417	-0.7411	0.7524
(H ₂ O) ₃	-59.1844	26.5125	-2.8883	-1.0897	1.0638
(H ₂ O) ₄	-79.0097	35.4552	-3.8456	-1.4442	1.3915
(H ₂ O) ₅	-98.7984	44.3633	-4.8133	-1.8033	1.7344
(H ₂ O) ₆ (anillo)	-118.5913	53.2714	-5.7719	-2.1615	2.0706
(H ₂ O) ₆ (libro)	-118.5899	53.2678	-5.7698	-2.1603	2.0708
(H ₂ O) ₆ (caja)	-118.6352	53.3137	-5.7682	-2.1542	2.0646
(H ₂ O) ₆ (prisma)	-118.6981	53.3754	-5.7515	-2.1480	2.0385
(H ₂ O) ₆ (bolsa)	-118.5661	53.2405	-5.7684	-2.1621	2.0757
(H ₂ O) ₃₀	-592.2637	265.5675	-28.6400	-10.8140	10.3559
(H ₂ O) ₅₀	-986.6843	442.1888	-47.5738	-18.0244	17.2692
(H ₂ O) ₁₀₀	-1978.8811	889.1227	-89.8423	-35.1347	29.0844
C ₈ H ₁₅ O ₂ ⁻ +(H ₂ O) ₂₀₀	-4046.6559	1813.9923	-200.8000	-76.3732	72.8251
Interacciones de IRAK-4 con distintos ligandos					
ETAPA-1	-720.6605	309.4775	-86.9219	-36.6821	36.5515
ETAPA-2	-747.3609	321.0622	-90.9687	-38.3545	38.3569
ETAPA-3	-814.9428	349.2926	-98.3537	-41.3792	41.5487
ETAPA-4	-832.2973	356.9455	-98.4503	-41.3292	41.3794
ETAPA-5	-860.1455	368.0376	-98.0426	-41.2510	41.0326

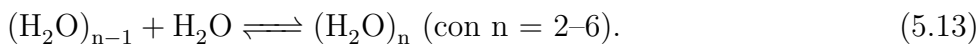
5.3. Partición de la energía electrónica en cúmulos de agua pequeños

Llevamos a cabo la partición de la energía electrónica dada por el método PM7 en cúmulos de agua y estudiamos diferentes características del enlace de hidrógeno como sus efectos no aditivos, tal como se realizó en la referencia [72] donde se consideraron una variedad de métodos de estructura electrónica como HF, MP2, CCSD así como distintos funcionales de intercambio y correlación.

Primero, discutimos los efectos cooperativos en la formación de cúmulos de agua cíclicos $(\text{H}_2\text{O})_n$ con $n = 2-6$ (Figura 5.1). Para tal propósito, consideramos la diferencia,

$$\Delta\Delta E_n = \Delta E_n - \Delta E_2, \quad (5.12)$$

en donde, ΔE_n es el cambio de la energía del sistema involucrado en el proceso



Un valor negativo de $\Delta\Delta E_n$ indica que la adición de la n -ésima molécula de agua a $(\text{H}_2\text{O})_{n-1}$

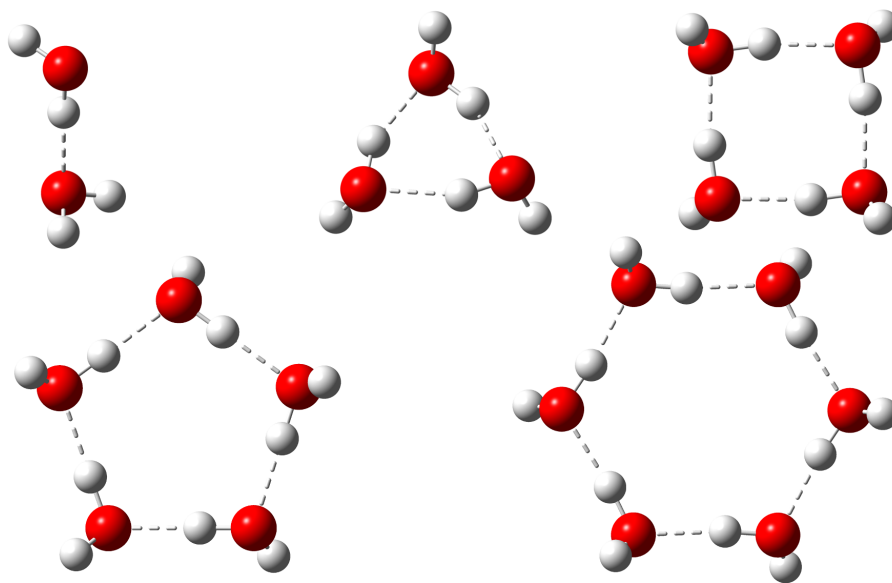


Figura 5.1: Cúmulos de agua pequeños utilizados para estudiar los efectos cooperativos de enlaces de hidrógeno y para ilustrar y validar la partición de energía IQA del método semiempírico PM7 propuesta en este trabajo.

para formar el cúmulo $(\text{H}_2\text{O})_n$ es energéticamente más favorable que la formación de un enlace de hidrógeno aislado en $(\text{H}_2\text{O})_2$. La gráfica de $\Delta\Delta E_n$ como función de n para diferentes métodos de estructura electrónica se muestra en la Figura 5.2. Esta figura también ilustra el comportamiento del método PM7 en el cálculo de $\Delta\Delta E_n$. La descripción de $\Delta\Delta E_n$ obtenida con el método PM7 como función de n es similar a la que se observa con los funcionales de intercambio-correlación y los métodos de función de onda considerados en las referencias [72] y [73]. Además, observamos un máximo y un mínimo de $\Delta\Delta E_n$ para $(\text{H}_2\text{O})_2$ y $(\text{H}_2\text{O})_4$ respectivamente, en todos los métodos de estructura electrónica considerados en la Figura 5.2 incluyendo PM7. La buena descripción de los efectos no aditivos del enlace de hidrógeno utilizando este MS también fue explotado en el estudio de cúmulos de agua más grandes como $(\text{H}_2\text{O})_{30}$, $(\text{H}_2\text{O})_{50}$ y $(\text{H}_2\text{O})_{100}$ así como en la solvatación acuosa del anión caprilato.

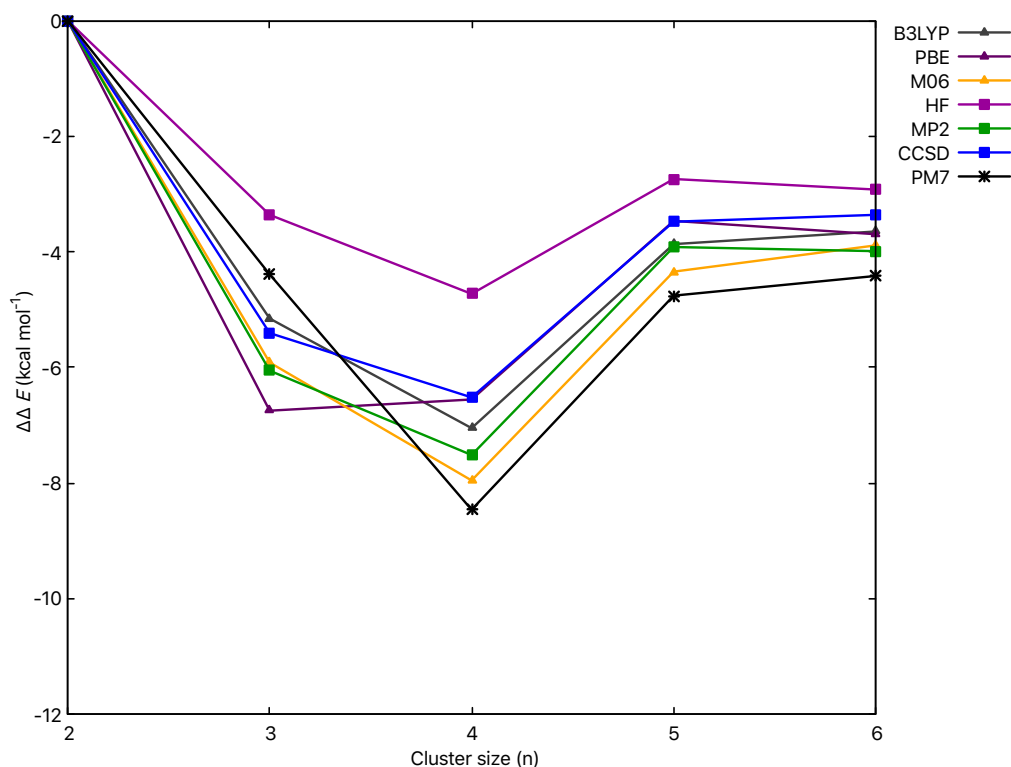


Figura 5.2: Gráfica de $\Delta\Delta E_n$ (ecuación (5.12)) en la formación de cúmulos como función de n para diferentes métodos de estructura electrónica. Los efectos cooperativos del enlace de hidrógeno en la formación de cúmulos cíclicos $(\text{H}_2\text{O})_n$ (Figura 5.1) se observan a través de valores negativos de $\Delta\Delta E_n$. Los valores calculados con los métodos ab initio y DFT con los funcionales de intercambio-correlación señalados fueron tomados de la referencia [72].

Los efectos no aditivos del enlace de hidrógeno también pueden ser examinados mediante la partición de la energía electrónica IQA. Para este propósito, consideramos (i) la energía de interacción y neta de los monómeros \mathcal{G} y \mathcal{H} ($E_{\text{int}}^{\mathcal{GH}}$) de la ecuación (3.199) y la energía neta del monómero \mathcal{G} ($E_{\text{neto}}^{\mathcal{G}}$) de la ecuación (3.198), (ii) la energía de deformación por monómero \mathcal{G} ($E_{\text{def}}^{\mathcal{G}}$) y (iii) el cambio de energía asociado a la formación de un cúmulo molecular $\mathcal{G} \cdots \mathcal{H} \cdots$, $E_{\text{form}}^{\mathcal{G} \cdots \mathcal{H} \cdots}$. El valor para $E_{\text{def}}^{\mathcal{G}}$ y $E_{\text{form}}^{\mathcal{G} \cdots \mathcal{H} \cdots}$ son calculados como,

$$E_{\text{def}}^{\mathcal{G}} = E_{\text{neto}}^{\mathcal{G}} - E_{\text{iso}}^{\mathcal{G}}, \quad (5.14)$$

$$E_{\text{form}}^{\mathcal{G} \cdots \mathcal{H} \cdots} = \sum_{\mathcal{G}} E_{\text{def}}^{\mathcal{G}} + \sum_{\mathcal{G}} \sum_{\mathcal{G} > \mathcal{H}} E_{\text{int}}^{\mathcal{GH}}, \quad (5.15)$$

respectivamente. Estas ecuaciones indican que (i) $E_{\text{def}}^{\mathcal{G}}$ es la diferencia de energía entre (a) \mathcal{G} dentro del cúmulo $\mathcal{G} \cdots \mathcal{H} \cdots$ y (b) $E_{\text{iso}}^{\mathcal{G}}$, su configuración de mínima energía cuando se encuentra aislado, y (ii) $E_{\text{form}}^{\mathcal{G} \cdots \mathcal{H} \cdots}$ puede ser calculada en términos de $E_{\text{def}}^{\mathcal{G}}$ y $E_{\text{int}}^{\mathcal{GH}}$. La Figura 5.3 muestra los resultados de la energías de formación, interacción y deformación para los cúmulos de agua $(\text{H}_2\text{O})_n$ con $n = 2 - 6$. Así como en el análisis previo de $\Delta\Delta E_n$, los valores de $E_{\text{form}}^{\mathcal{G} \cdots \mathcal{H} \cdots}$, $E_{\text{int}}^{\mathcal{GH}}$ y $E_{\text{def}}^{\mathcal{G}}$ obtenidos del cálculo PM7 son cualitativamente similares a los calculados con DFT, Hartree-Fock y el método MP2 usado para el cálculo de funciones de onda electrónicas correlacionadas[26, 72, 73].

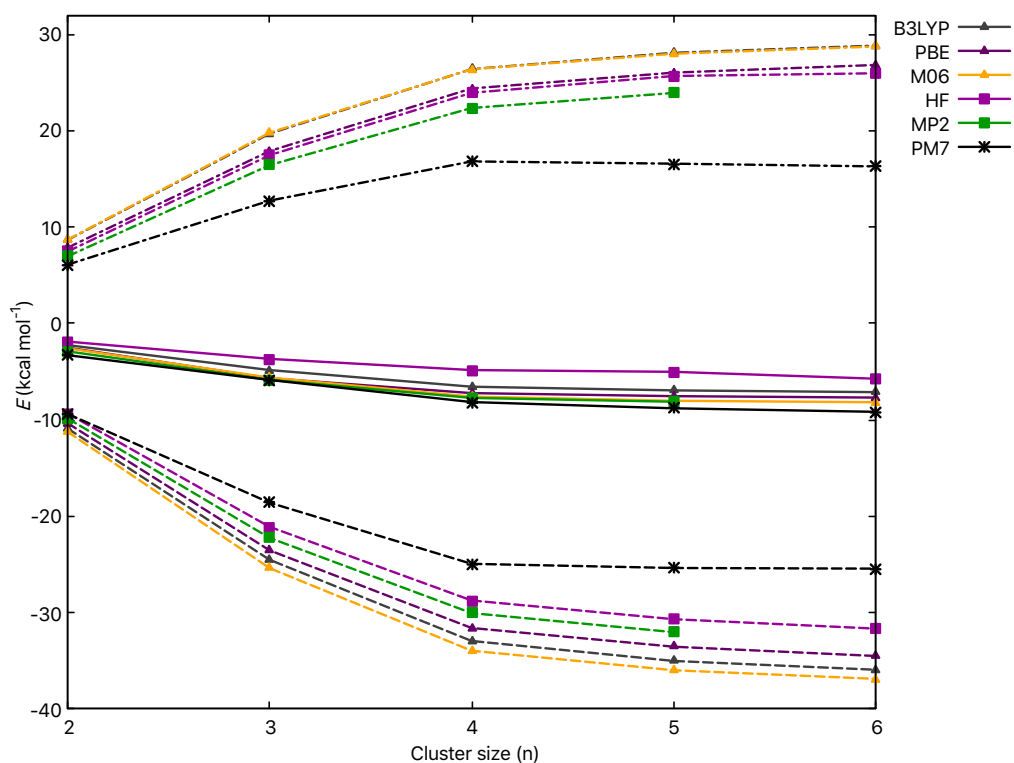


Figura 5.3: Energías de deformación $E_{\text{def}}^{\mathcal{G}}$ (línea discontinua-punteada), de interacción $E_{\text{int}}^{\mathcal{GH}}$ (línea discontinua) y de formación $E_{\text{form}}^{\mathcal{G}\cdots\mathcal{H}\cdots}$ (línea sólida) por molécula de agua como función del número de monómeros de H_2O en los cúmulos de agua cíclicos (Figura 5.1), para diferentes métodos de estructura electrónica.

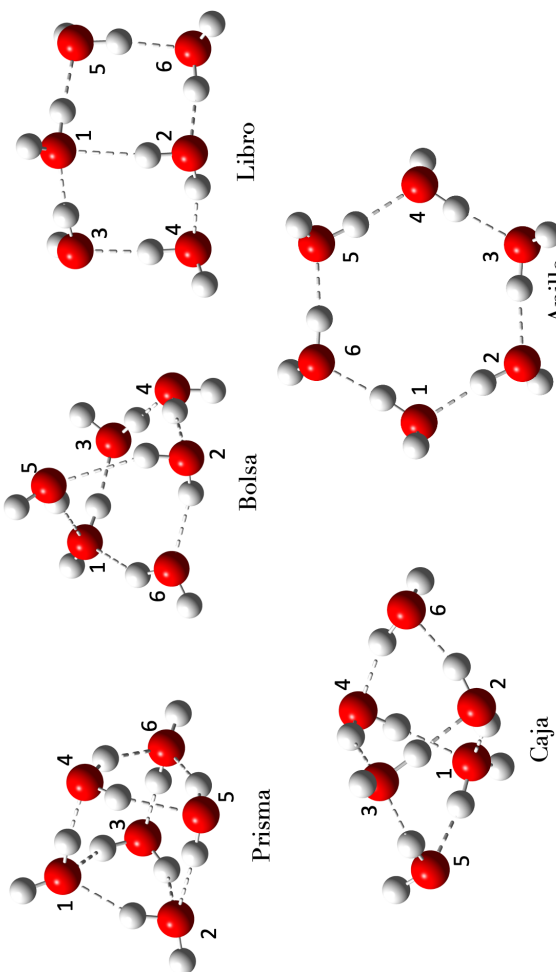
5.4. Partición de la energía electrónica en distintas estructuras del hexámero de agua

Los efectos no aditivos de los enlaces de hidrógeno pueden dar origen al reforzamiento (cooperatividad) o debilitamiento (anticooperatividad) de estas interacciones. Los cúmulos de agua se han convertido en arquetipos para el estudio de estos dos tipos de efectos. La discusión previa sobre los cúmulos de agua considera un solo anillo en el cual cada molécula actúa como un donador simple dirigido hacia un aceptor simple (Figura 5.1). Tales estructuras están asociadas con la cooperatividad del enlace de hidrógeno. Sin embargo, las moléculas de agua pueden actuar como aceptores y donadores dobles de enlace de hidrógeno, una circunstancia que resulta en efectos cooperativos y anticooperativos muy notorios[26, 74, 75].

El hexámero de agua es el cúmulo de agua más pequeño con mínimos locales en su hipersuperficie de energía potencial con monómeros que son aceptores y donadores con distintos números de coordinación. Consideramos cinco diferentes mínimos locales para $(\text{H}_2\text{O})_6$ los cuales se muestra en la Figura 5.4. Además, tomamos en cuenta una suma a pares para las energías de interacción entre los monómeros que equivale a la energía de formación del cúmulo, $E_{\text{form}}^{\mathcal{G}\dots\mathcal{H}\dots}$,

$$\begin{aligned}
 E_{\text{form}}^{\mathcal{G}\dots\mathcal{H}\dots} &= \sum_{\mathcal{G}} \sum_{\mathcal{G} > \mathcal{H}} \left(E_{\text{int}}^{\mathcal{G}\mathcal{H}} + \left(\frac{E_{\text{int}}^{\mathcal{G}\mathcal{H}}}{\sum_{\mathcal{J} \neq \mathcal{G}} E_{\text{int}}^{\mathcal{J}\mathcal{G}}} \right) E_{\text{def}}^{\mathcal{G}} + \left(\frac{E_{\text{int}}^{\mathcal{G}\mathcal{H}}}{\sum_{\mathcal{J} \neq \mathcal{H}} E_{\text{int}}^{\mathcal{J}\mathcal{H}}} \right) E_{\text{def}}^{\mathcal{H}} \right) \\
 &= \sum_{\mathcal{G}} \sum_{\mathcal{G} > \mathcal{H}} E_{\text{int}}^{\mathcal{G}\mathcal{H}}.
 \end{aligned} \tag{5.16}$$

La Figura 5.4 reporta los valores de $E_{\text{int}}^{\mathcal{G}\mathcal{H}'}$ para los pares de monómeros con enlaces de hidrógeno en las configuraciones investigadas del cúmulo $(\text{H}_2\text{O})_6$. La partición de la energía electrónica PM7 indica que los aceptores y donadores simples de enlace de hidrógeno (EH) están asociados con efectos cooperativos de EH mientras que aquellos monómeros con EH que involucran donadores y aceptores dobles están relacionados con cooperatividad y anticooperatividad en estas interacciones. Estos resultados concuerdan con aquellos basados en energías electrónicas correlacionadas [26].



Moléculas de H ₂ O	Libro	Caja	Prisma	Anillo	Bolsa	Moléculas de H ₂ O	Libro	Caja	Prisma	Anillo	Bolsa
1-2	-2.21	-4.57	-6.02	-7.98		2-6	-7.72	-5.43			-5.99
1-3	-6.47		-4.55		-8.66	3-4	-7.14	-2.11			-7.98
1-4		-5.32	-8.40			3-5		-7.14			
1-5	-8.65	-7.39			-1.93	3-6					-8.19
1-6					-7.98	4-5					-3.66
2-3		-9.36	-2.90	-7.97		4-6		-6.45			-3.57
2-4	-6.39				-8.75	5-6	-7.97				-4.14
2-5			-2.89		-4.27						-7.98

Figura 5.4: Arriba. Diferentes estructuras del hexámero de agua investigadas en este trabajo con la numeración de moléculas de agua utilizada en la tabla de la parte inferior. Abajo. Energías de interacción (kcal/mol) calculadas a partir de la ecuación (5.16), entre pares de moléculas con enlaces de hidrógeno para las configuraciones de (H₂O)₆ mostradas.

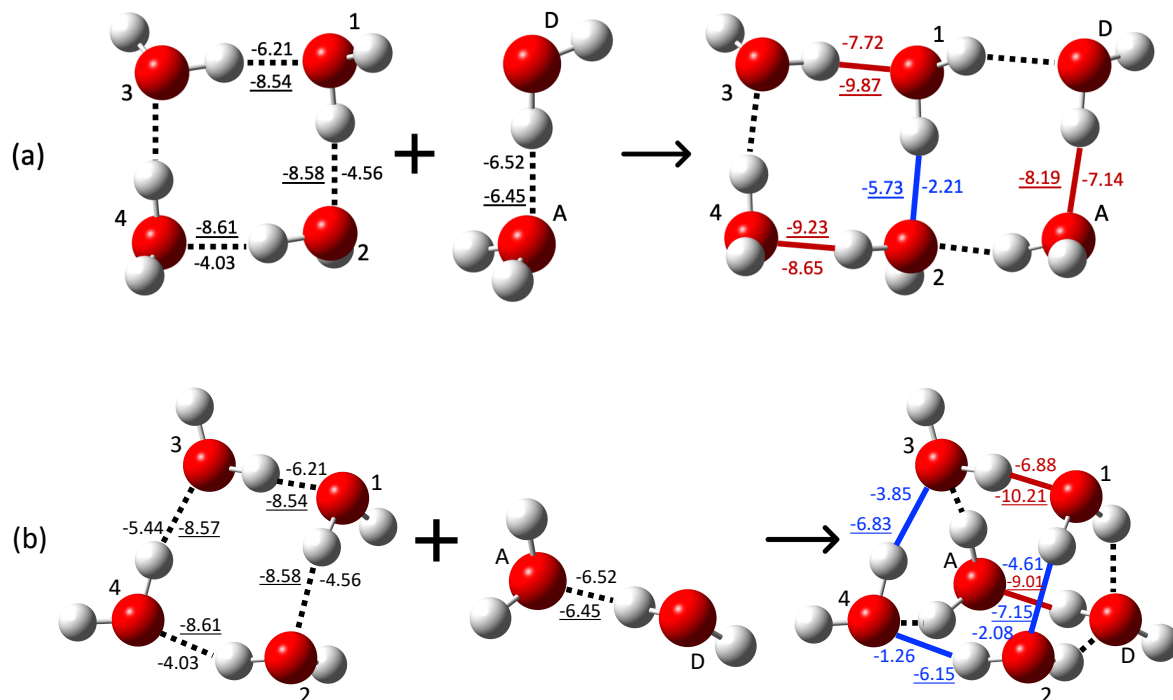


Figura 5.5: Formación de los isómeros, (a) libro y (b) prisma de $(\text{H}_2\text{O})_6$ como resultado de la interacción del dímero y del tetrámero de agua. Los enlaces de hidrógeno son reforzados (rojo) o debilitados (azul) debido a la formación del correspondiente hexámero. Los valores de la energía de interacción ($E_{\text{int}}^{\text{H}_2\text{O}\cdots\text{H}_2\text{O}'}$) se obtuvieron de acuerdo a la ecuación (5.16) y son reportados en kcal/mol. Los valores subrayados para (a) y (b) son calculados a través de la partición de la energía electrónica del método MP2 y fueron tomados de la referencia [26].

Además, consideramos el reforzamiento y debilitamiento de los EH debido a la formación de nuevas interacciones de EH. Por ejemplo, la Figura 5.5 muestra el cambio en la energía de formación de EH debido a la interacción del dímero y el tetrámero de agua que da lugar a las configuraciones de libro y prisma de $(\text{H}_2\text{O})_6$. De nuevo, observamos que las predicciones de PM7 para el reforzamiento y debilitamiento de los EH que resulta de la formación de cúmulos de agua más grandes concuerda con aquellas obtenidas mediante el análisis de funciones de onda correlacionadas [26]. Esta observación indica que la partición de la energía electrónica PM7 puede proporcionar una descripción valiosa de los efectos no aditivos del enlace de hidrógeno en cúmulos de agua. Además, esta circunstancia puede abrir la posibilidad de llevar a cabo la partición de la energía electrónica PM7 en fenómenos que sean adecuadamente descritos por este MS, por ejemplo, cooperatividad y anticooperatividad en enlaces de hidrógeno.

5.5. Partición de la energía electrónica en cúmulos de agua $(H_2O)_n$ $n = 30, 50, 100$ y en la solvatación acuosa del anión caprilato

Consideramos ahora los cúmulos de agua $(H_2O)_{30}$, $(H_2O)_{50}$ y $(H_2O)_{100}$, para ilustrar la capacidad de la partición de la energía electrónica PM7. Se realizaron simulaciones de DM para estos sistemas con un tiempo total de 1 ps con 1000 pasos de 1 fs. La Figura 5.6 muestra los valores de $E_{\text{int}}^{\mathcal{GH}'}$ calculada con la expresión (5.16) para una molécula específica dentro del cúmulo $(H_2O)_{100}$. Hacemos énfasis en que las energías de EH empíricas obtenidas por cálculos de MS son, en muchos casos, considerablemente menores que los que se podrían esperar de la superficie de energía potencial de $(H_2O)_2$, por ejemplo alrededor de -1.0 kcal/mol en promedio para $(H_2O)_{30}$. La aproximación aquí presentada mejora esta situación y presenta una descripción más adecuada de las interacciones individuales entre las moléculas de agua en el sistema a través de la ecuación (5.16). Estas mejoras se pueden ver reflejadas en el análisis de otros sistemas complejos supramoleculares a través de MS. Observamos que las interacciones entre los monómeros de agua, por ejemplo A–D en la Figura 5.6, pueden ser relativamente pequeñas en magnitud o incluso repulsivas. Esta circunstancia ocurre debido a la orientación relativa para la interacción de los monómeros, lo cual resulta a partir de los contactos con otras moléculas de H_2O en el sistema.

Ahora consideramos al anión caprilato $(C_8H_{15}O_2^-)$ solvatado por 200 moléculas de agua. Nos enfocamos primero en las energías de interacción entre el anión y su primera capa de solvatación alrededor del grupo hidrofílico $-COO^-$. La Tabla 5.3 muestra los valores de $E_{\text{IQA}}^{\mathcal{GH}}$ y $E_{\text{IQA}}^{\mathcal{GH}'}$ de las ecuaciones (3.199) y (5.16) respectivamente, donde $\mathcal{G} = C_8H_{15}O_2^-$ y \mathcal{H} es una molécula de agua que tiene directamente un enlace de hidrógeno con el fragmento carboxilato. Observamos que $|E_{\text{int}}^{\mathcal{GH}'}| \ll |E_{\text{int}}^{\mathcal{GH}}|$ para las interacciones entre el anión caprilato y su primera capa de solvatación que forma enlaces de hidrógeno con el grupo $-COO^-$. Esta diferencia substancial se debe a la alta energía de deformación del anión caprilato $E_{\text{def}}^{C_8H_{15}O_2^-} = 89$ kcal/mol. Conjeturamos que la cola hidrofóbica de este sistema anfifílico contribuye en gran medida a $E_{\text{def}}^{C_8H_{15}O_2^-}$, una condición que reduce drásticamente el valor de $E_{\text{int}}^{\mathcal{GH}'}$ en la evaluación de la interacción entre los átomos de oxígeno del grupo carboxilato cargados negativamente y las moléculas de agua circundantes. Por

lo tanto, dividimos el anión caprilato en ocho diferentes fragmentos: los grupos metilo, metileno y carboxilato,



Tabla 5.3: Energías de interacción IQA, $E_{\text{IQA}}^{\mathcal{GH}}$ y $E_{\text{IQA}}^{\mathcal{GH}'}$ de las expresiones (3.199) y (5.16) respectivamente, entre el anión caprilato y las moléculas de agua que interaccionan directamente con el fragmento carboxilato. Los valores son reportados en kcal/mol y las etiquetas de las moléculas de agua también son indicadas.

Par	$E_{\text{IQA}}^{\mathcal{GH}}$	$E_{\text{IQA}}^{\mathcal{GH}'}$
$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{COO}^- \cdots \text{H}_2\text{O}(92)$	-22.82	-3.39
$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{COO}^- \cdots \text{H}_2\text{O}(117)$	-12.91	-2.05
$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{COO}^- \cdots \text{H}_2\text{O}(180)$	-19.93	-2.53
$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{COO}^- \cdots \text{H}_2\text{O}(12)$	-16.75	-1.40
$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{COO}^- \cdots \text{H}_2\text{O}(89)$	-19.64	-0.48
$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{COO}^- \cdots \text{H}_2\text{O}(162)$	-10.48	-1.99

En efecto, la división del anión caprilato revela que más del 45% de la energía de deformación para el ion $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2^-$ (≈ 41 kcal/mol) está asociada con la cadena hidrofóbica de esta especie anfifílica. La Figura 5.7 muestra los valores de $E_{\text{IQA}}^{\mathcal{GH}}$ entre el grupo $-\text{COO}^-$ y las moléculas de agua circundantes a este fragmento. Observamos un rango considerable de energías de interacción desde -3.30 hasta -9.76 kcal/mol. Notamos efectos anticooperativos fuertes, esto es un debilitamiento mutuo en los enlaces de hidrógeno del sistema, en la interacción entre el grupo carboxilato y las moléculas de agua circundantes. Tales efectos anticooperativos se revelan tras el cálculo de la energía de formación entre el anión caprilato y una molécula de agua ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2^- \cdots \text{H}_2\text{O}$) utilizando la aproximación MP2/aug-cc-pVTZ//PBE/aug-cc-pVTZ, es decir, $\Delta E_{\text{form}}^{\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2^- \cdots \text{H}_2\text{O}} = -18.89$ kcal/mol.

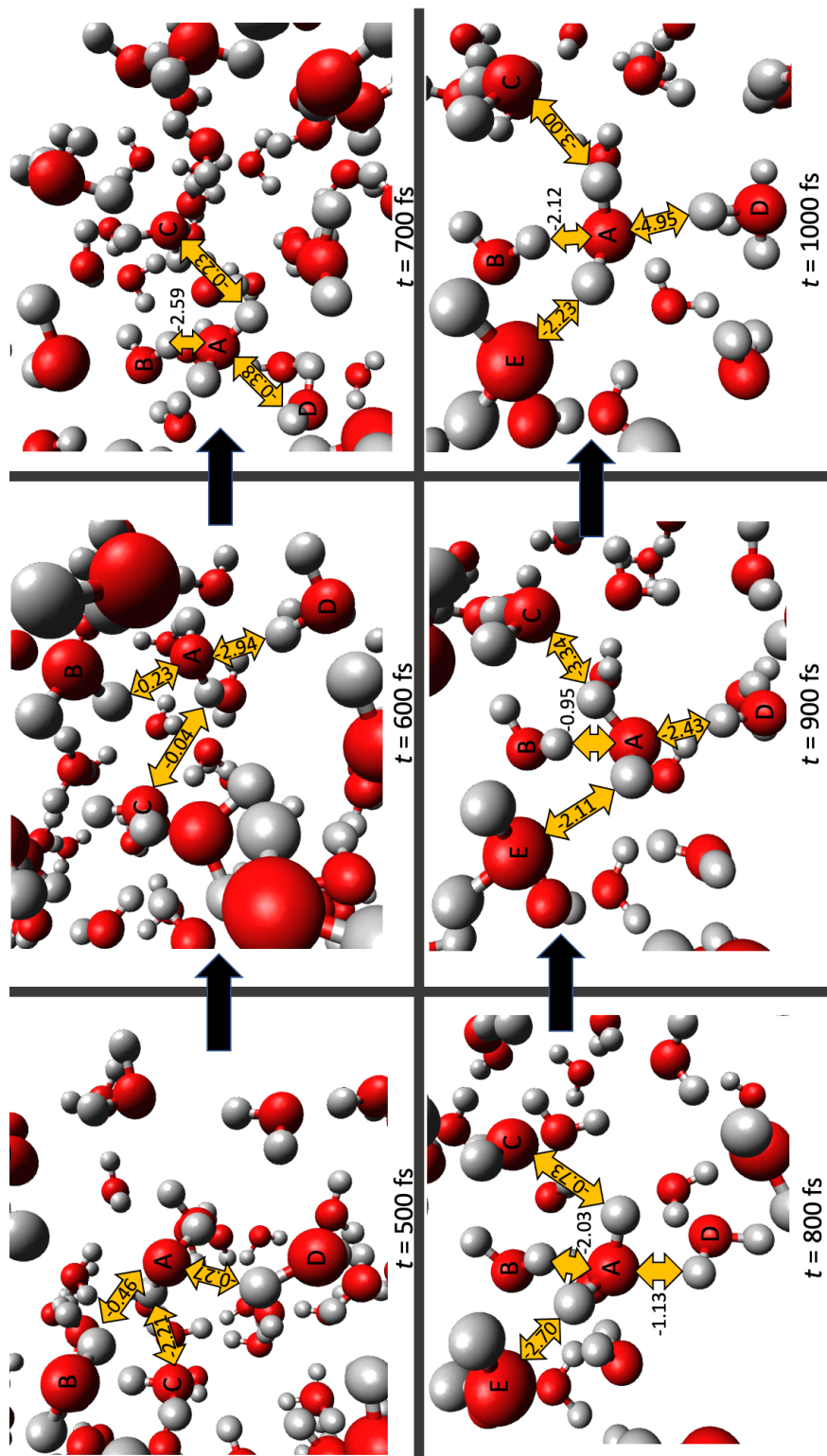


Figura 5.6: Energías de interacción $E_{\text{int}}^{\text{H}_2\text{O}\cdots\text{H}_2\text{O}'}$, de acuerdo a la ecuación (5.16), entre cuatro pares de moléculas A-B, A-C, A-D y A-E. El monómero E no forma un enlace de hidrógeno a $t = 500, 600$ y 700 ps y por lo tanto no se reporta su interacción con la molécula A a esos tiempos. Las energías de interacción están dadas en kcal/mol. Los valores del tiempo a través de la simulación de DM también son reportados.

Todos los enlaces de hidrógeno $-\text{COO}^- \cdots \text{H}_2\text{O}$ mostrados en la Figura 5.7 son menores en magnitud que $\Delta E_{\text{form}}^{\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2^- \cdots \text{H}_2\text{O}}$. Proponemos dos razones para la anticooperatividad del enlace de hidrógeno:

- la interacción de otras moléculas de agua en el sistema altera substancialmente la orientación óptima de los monómeros de H_2O en su interacción con el grupo $-\text{COO}^-$ y
- la transferencia de carga desde el carboxilato hacia las moléculas de agua debe ser compartida entre todos los donadores de EH interactuando directamente con el grupo $-\text{COO}^-$ como se describe en la Figura 5.8. De hecho, la interacción de múltiples aceptores de enlace de hidrógeno ha sido identificada como una fuente de anticooperatividad de EH[26, 74–76].

La Figura 5.7 muestra la interacción de la primera capa de solvatación con la cadena hidrocarbonada. Como es de esperarse, las interacciones individuales de las moléculas de agua con el fragmento $-\text{COO}^-$ son mayores en magnitud que aquellas que tienen interacciones con la cola hidrofóbica (desde 0.10 a 1.22 kcal/mol). Sin embargo, la partición de la energía electrónica PM7 nos permite una evaluación cuantitativa de dichas diferencias, es decir, nos da la posibilidad de examinar la interacción de distintas partes del soluto con el solvente.

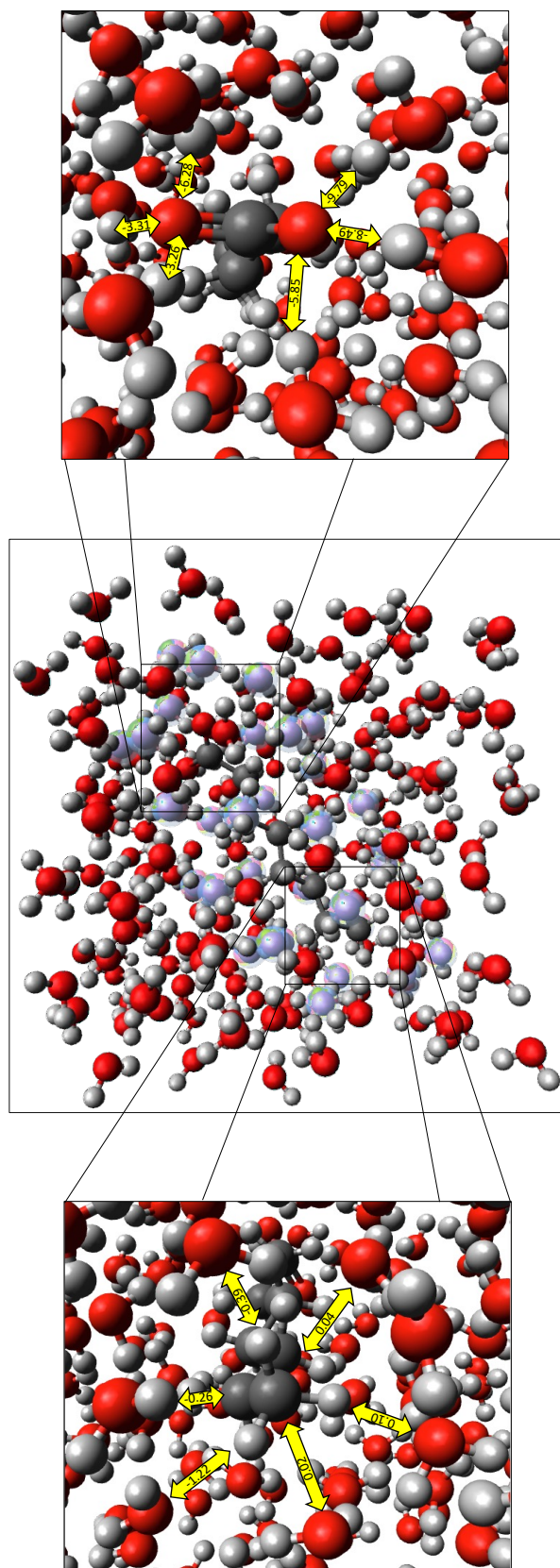


Figura 5.7: Energías de interacción $E_{int}^{H_2O \cdots H_2O'}$ (considerando la división del anión caprilato mostrada en la expresión (5.17)), entre la primera capa de solvatación de la parte hidrofóbica (izquierda) e hidrofílica (derecha) en la solvatación acuosa del anión caprilato. Las energías de interacción son reportadas en kcal/mol.

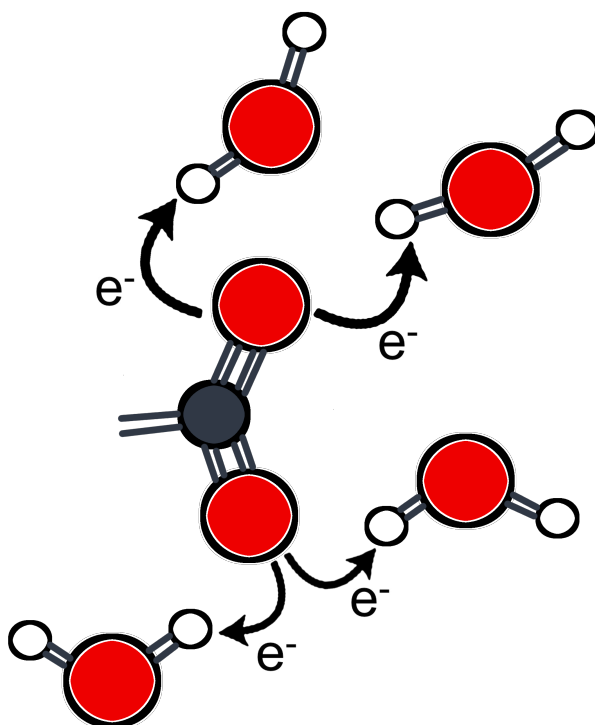


Figura 5.8: Esquema de la donación de carga electrónica desde el fragmento carboxilato del anión caprilato hacia las moléculas H₂O con EH circundantes al grupo funcional -COO⁻.

Finalmente, consideramos las interacciones entre la primera y la segunda capa de solvatación alrededor de los fragmentos hidrofóbico e hidrofílico del anión caprilato, que se reportan en la Tabla 5.4. Las energías de interacción tanto repulsivas como atractivas entre la primera y segunda capa de solvatación alrededor de la cadena hidrofóbica son de menor magnitud que los que se encuentran alrededor del grupo hidrofílico -COO⁻. Esta observación puede anticiparse debido a los efectos de polarización para el carboxilato en la primera capa de solvatación. La discusión anterior refleja la complejidad de las interacciones entre un soluto y sus capas de solvatación. Este tipo de análisis puede proveer ideas valiosas acerca de la solvatación de diferentes tipos de sistemas como biomoléculas y esperamos que resulte útil para examinar fenómenos complejos a detalle como el efecto hidrofóbico.

Tabla 5.4: Energías de interacción IQA, $E_{IQA}^{\mathcal{GH}'}$ calculadas con la formula (5.16) entre la primera y la segunda capa de solvatación para el anión caprilato alrededor de las partes hidrofóbica e hidrofílica de este sistema anfílico. Los valores se reportan en kcal/mol y las etiquetas de las moléculas de agua también se muestran en la tabla.

Fragmento hidrofílico		Fragmento hidrofóbico	
Par	$E_{IQA}^{\mathcal{GH}'}$	Par	$E_{IQA}^{\mathcal{GH}'}$
H ₂ O(92)···H ₂ O(91)	-0.66	H ₂ O(18)···H ₂ O(164)	-0.42
H ₂ O(117)···H ₂ O(120)	-2.72	H ₂ O(19)···H ₂ O(23)	-0.23
H ₂ O(180)···H ₂ O(84)	-1.82	H ₂ O(20)···H ₂ O(23)	-0.10
H ₂ O(12)···H ₂ O(9)	-1.04	H ₂ O(22)···H ₂ O(188)	-2.31
H ₂ O(89)···H ₂ O(189)	2.87	H ₂ O(153)···H ₂ O(133)	-1.10
H ₂ O(162)···H ₂ O(75)	-1.18	H ₂ O(147)···H ₂ O(40)	0.46

5.6. Partición de la energía electrónica en la unión de la proteína IRAK-4 con algunos de sus inhibidores

Recientemente, ha habido una alza en el costo de la investigación para la creación de nuevos fármacos en los últimos años, donde el uso de herramientas computacionales de la Química medicinal ha tomado gran relevancia[77]. El método de Diseño de Fármacos Basado en Fragmentos (FBDD, por sus siglas en inglés), ha sido usado en el descubrimiento de al menos dos fármacos aprobados por la FDA y otros cuantos están en fase de pruebas[78]. Este método considera los aminoácidos más relevantes de una proteína que se unen a diferentes partes de un fármaco buscando incrementar la especificidad y la potencia del fármaco objetivo.

Por otra parte, las quinasas relacionadas con el receptor de interleucina-1 (IRAK-1, por sus iniciales en inglés) son componentes clave de la transducción de señales para el receptor interleucina-1 (IL-1R, por sus siglas en inglés). De los cuatro miembros de la familia IRAK en mamíferos, IRAK-4 es indispensable para la señalización con IL-1R y con los receptores tipo Toll[79]. Distintos experimentos han demostrado que IRAK-4 juega un papel importante en procesos inflamatorios, donde la modulación de la actividad quinasas en IRAK-4 presenta una alternativa terapéutica para el tratamiento de enfermedades inflamatorias como sucede en la neumonía causada por COVID-19. Esta modulación requiere un fármaco inhibidor, como lo es Zimlovisertib, en el cual nos enfocaremos para observar las interacciones que se presentan en cada etapa de su diseño FDBB con la proteína

objetivo.

Se procedió a investigar las interacciones de diferentes ligandos, los cuales se dividieron por grupos funcionales, con una fracción de 160 átomos (*pocket*) de la proteína IRAK-4 (Figura 5.9). Tales grupos funcionales son:

- 5UIQ: benceno, isopropil-éter y carboxamida,
- Compuesto 10: naftaleno, isopropil-éter y carboxamida,
- 5UIS: quinoleína, piperidin-éter, isopropil-éter y carboxamida,
- 5UIT: isoquinoleína, gamma lactama-éter, isopropil-éter, carboxamida,
- 5UIU: isoquinoleína, gamma lactama-éter, metil-éter, carboxamida, etilo y flúor.

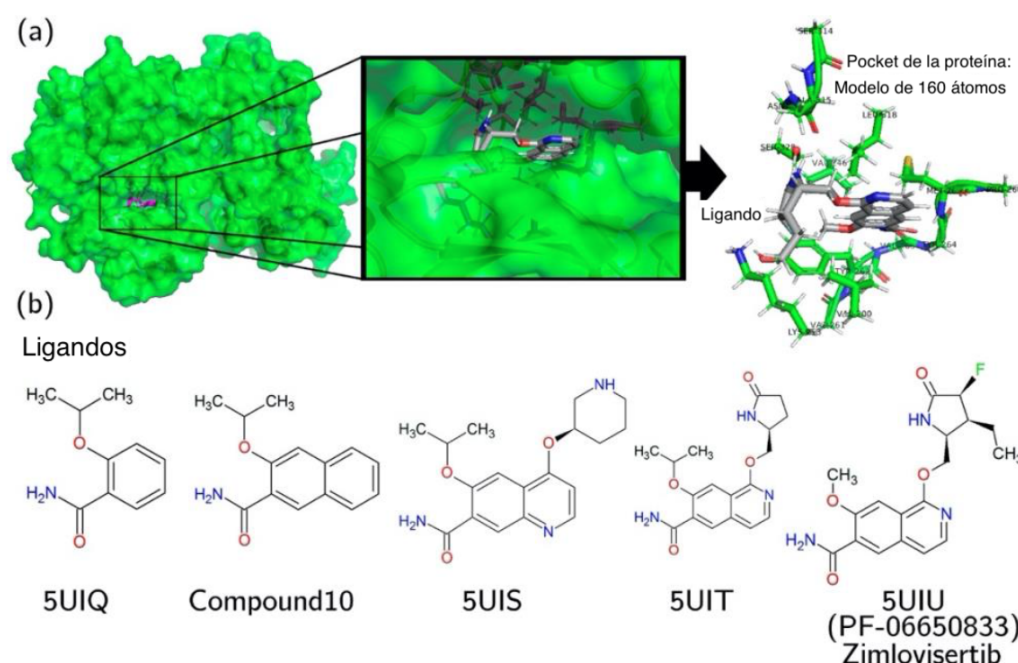


Figura 5.9: (a)Izquierda. Localización del *pocket* del sitio de enlace en la proteína IRAK-4. Derecha. Acercamiento del *pocket* de la proteína interaccionando con los fármacos candidatos. (b) Ligandos con una afinidad incrementada hacia IRAK-4. Los códigos de cuatro letras se refieren al código en el Banco de Datos de Proteínas (PDB, por sus siglas en inglés). Imagen tomada de la referencia [69].

La división de la energía electrónica se hizo con el propósito de compararla con la hecha con la aproximación M06-2X/6-31G(d,p)[69]. Para una mejor descripción de las interacciones se modificó el código del programa para la partición de la energía electrónica desarrollado en esta tesis doctoral, considerando las energías de dispersión por pares de átomos. De esta manera, tendríamos dos correcciones a la energía electrónica, que corresponde a las energía de dispersión y a los enlaces de hidrógeno. Aprovechamos las estructuras de mínima energía de la referencia [69] para realizar cálculos de punto simple con el método PM7 con ayuda del programa MOPAC2016. Con los resultados, nos enfocamos en las energías de interacción entre los grupos funcionales de cada fragmento del ligando con el *pocket* de la proteína. La Tabla 5.5 muestra los valores de la energía $E_{IQA}^{\mathcal{GH}}$, obtenida a partir de la ecuación 3.199 donde \mathcal{G} se refiere al pocket de la proteína y \mathcal{H} es el fragmento del ligando en cada caso.

Tabla 5.5: Energías de interacción IQA, $E_{IQA}^{\mathcal{GH}}$ calculadas mediante la expresión (3.199), entre fragmentos de distintos ligandos y el *pocket* de la proteína IRAK-4. Los valores se reportan como porcentajes relativos comparados con la interacción de la etapa 1 en kcal/mol. Se indican las interacciones por grupo funcional y total para el fragmento.

Etapa 1	Benceno	Isopropil-éter	Carboxamida				Total
	13.21	42.34	44.45				100
Etapa 2	Naftaleno	Isopropil-éter	Carboxamida				Total
	19.24	41.56	55.90				117.93
Etapa 3	Quinoleína	Piperidin-éter	Isopropil-éter	Carboxamida			Total
	8.03	11.98	37.87	60.03			117.91
Etapa 4	Isoquinoleína	Gamma lactama-éter	Isopropil-éter	Carboxamida			Total
	10.43	76.13	35.15	52.27			173.98
Etapa 5	Isoquinoleína	Gamma lactama-éter	Metil-éter	Carboxamida	Etilo	Flúor	Total
	12.50	66.68	14.75	53.98	4.39	23.10	175.40

En comparación con los resultados obtenidos por Zapata-Acevedo y colaboradores[69] observamos que el comportamiento es similar como se puede observar en la figura (5.10). En esta gráfica se muestra como las distintas etapas del desarrollo de Zimlovisertib a lo largo del proceso FBDD tienen mayor afinidad por la proteína. Las interacciones entre el grupo central, el cual es un anillo aromático de benceno, naftaleno o quinoleína tienen una contribución pequeña, con un valor máximo de 19.24% en comparación con el valor total de la energía de interacción de la etapa 1. En otras palabras, los anillos aromáticos sirven como base estructural para los demás grupos funcionales, que tienen una interacción mayor con el *pocket* de IRAK-4. El fragmento de los ligandos que se encuentra en todas las etapas y que tiene contribuciones importantes es la carboxamida, la cual tiene dos interacciones de enlace de hidrógeno con el *pocket* de la proteína (Figura 5.11), con valores que rondan el 50% de la energía de interacción total.

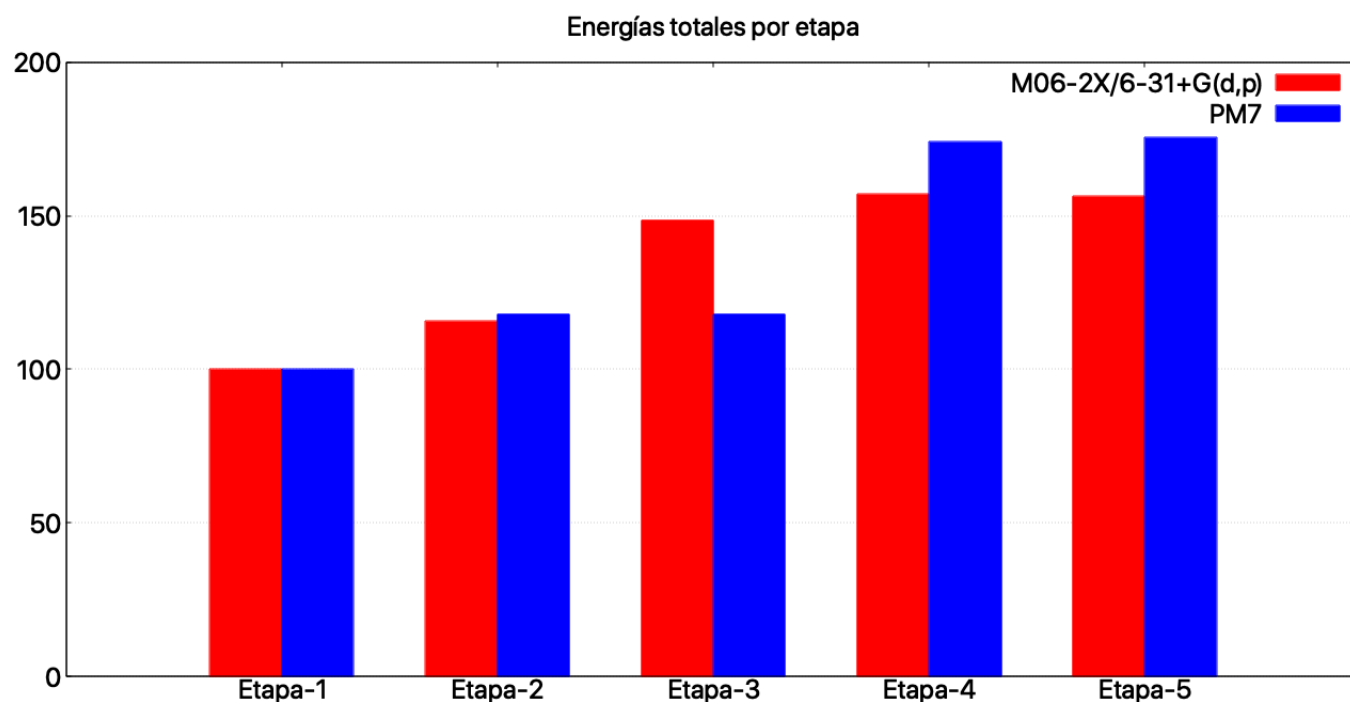


Figura 5.10: Energías de interacción totales de cada etapa en el desarrollo de Zimlovisertib entre el ligando y la proteína IRAK-4. En azul se muestran los valores obtenidos a través de la partición de la energía electrónica desarrollado en esta tesis doctoral y en rojo los resultados de la referencia [69].

Por otro lado, el segundo fragmento con mayor interacción es el isopropil-éter, con valores cercanos a 40% de la energía de interacción total. A su vez, los anillos nitrogenados encontrados

como gama lactama-éter en las etapas 4 y 5 respectivamente, tiene interacciones similares a las obtenidas en la referencia [69]. Aún sigue en proceso de estudio las interacciones de los fragmentos de inhibidores con la proteína IRAK-4. Con este tipo de análisis podemos obtener información importante sobre las interacciones intermoleculares entre fármacos objetivo y proteínas con un costo computacional muy reducido.

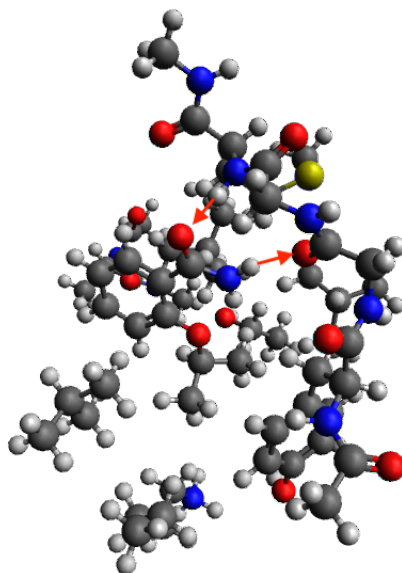


Figura 5.11: Interacciones entre el fragmento carboxamida y el *pocket* de la proteína. Las flechas rojas señalan las interacciones de enlace de hidrógeno.

Capítulo 6

Conclusiones

Esta tesis doctoral presenta la partición de la energía electrónica del método PM7 de acuerdo al formalismo del enfoque IQA de análisis de función de onda. Para este caso, se dividió la energía electrónica total de PM7 en términos intra e interatómicos, los cuales al sumarse recuperan el valor total de la energía electrónica. Se ilustró la partición de la energía electrónica a través de moléculas orgánicas e inorgánicas pequeñas, así como cúmulos de agua con enlaces de hidrógeno conteniendo hasta 100 monómeros interactuantes. Además, consideramos la solvatación del anión anfifílico caprilato con 200 moléculas de H₂O. Acerca de los cúmulos de agua pequeños, nuestra partición describe los efectos cooperativos y anticooperativos del enlace de hidrógeno en consistencia con aproximaciones más sofisticadas de la función de onda electrónica y diferentes funcionales de intercambio-correlación. La consideración de los cúmulos de agua más grandes muestra como diferentes interacciones entre las moléculas individuales pueden ser calculadas a lo largo de simulaciones de dinámica molecular, permitiendo examinar cambios energéticos intra- e interatómicos en tiempos cortos de la simulación. Precisando los resultados de la solvatación acuosa del anión caprilato, notamos la capacidad de la partición de la energía electrónica para definir energías intermoleculares para la primera y segunda capa de solvatación a primeros vecinos; y entendimos la complejidad debido a la geometría y las interacciones multidireccionales en los enlaces de hidrógeno en la solvatación explícita. Por otro lado, se analizaron las interacciones entre el *pocket* de la proteína IRAK-4 a través del método FDBB para la creación de nuevos fármacos, utilizando diferentes ligandos en cada etapa del método. Se observó un comportamiento similar a los resultados obte-

nidos por métodos de partición de la energía electrónica basados en la teoría del funcional de la densidad. Estos resultados abren la posibilidad de explotar nuestra metodología en una gran variedad de sistemas del tipo fármaco-proteína. Tenemos la expectativa de que el método de análisis presentado aquí resultara útil en la exploración de interacciones donde los métodos semiempíricos den una descripción adecuada de sistemas químicos y biológicos con miles o decenas de miles de átomos.

Apéndice A

Publicación



Partition of the electronic energy of the PM7 method *via* the interacting quantum atoms approach†

Hugo Salazar-Lozas,^a José Manuel Guevara-Vela,^b Ángel Martín Pendás,^c Evelio Francisco^c and Tomás Rocha-Rinza^{*,a}

Cite this: *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2022, **24**, 19521

Partitions of the electronic energy such as that provided by the Interacting Quantum Atoms (IQA) approach have given valuable insights for numerous chemical systems and processes. Unfortunately, this kind of analysis may involve the integration of scalar fields over very irregular volumes, a condition which leads to a large and often prohibitive computational effort. These circumstances have limited the use of these energy partitions to systems comprising a few tens of atoms at most. On the other hand, semiempirical methods have proved useful in the study of systems of several thousands of atoms. Therefore, the goal of this work is to carry out partitions of the semiempirical method PM7 in compliance with the IQA approach. For this purpose, we computed one- and two-atomic energetic contributions whose sum equals the PM7 electronic energy. We illustrate how one might exploit the partition of electronic energies computed *via* the PM7 method by considering small organic and inorganic molecules and the energetics of individual hydrogen bond interactions within several water clusters which include (H₂O)₃₀, (H₂O)₅₀ and (H₂O)₁₀₀. We also considered the solvation of the amphiphilic caprylate anion to exemplify how to exploit the energy partition proposed in this paper. Overall, this investigation shows how the approach put forward herein might give further insights of the interactions occurring within complex systems in physical and biological chemistry.

Received 3rd May 2022,
Accepted 21st July 2022

DOI: 10.1039/d2cp02013k

rsc.li/pccp

Introduction

The use of rapid methods of quantum chemistry is essential to investigate the electronic structure of systems comprising hundreds or even thousands of atoms. There are nowadays very accurate methodologies to address medium-sized electronic systems ($\sim 10^2$ atoms) such as those based on *ab initio* wave function methods such as coupled cluster theory. One can also find reported DFT calculations which address systems with several thousands of atoms. Nevertheless, the computational investigation of large molecular clusters relies often on the exploitation of molecular dynamics simulations and Semiempirical Methods (SM). SM¹ entail a simple strategy: they start from the formalism of Hartree-Fock (HF) theory and introduce assumptions to increase the speed of the underlying

calculations. These considerations generally involve the omission of certain terms from the equations that define the HF method. In order to compensate for the errors inherent to these approximations, SM incorporate empirical parameters which are fit to experimental or highly accurate theoretical data.

The most widely used SM are variants of the Modified Neglect of Diatomic Overlap (MNDO)² model, which is based on the Neglect of Differential Diatomic Overlap (NDDO)³ approximation for two-electron integrals. These MNDO-type methods include the AM1,⁴ PM3,⁵ PM6⁶ and PM7⁷ approximations among others. A common characteristic of these approaches is that they all pursue to improve the precision of the resulting electronic structure calculations *via* an extensive parameterisation which might include modifications of the nuclear repulsion functions. SM have been used in a large number of systems and processes to obtain molecular properties such as energetic gaps in fullerenes,⁸ prediction of protein structures⁹ and modelling of catalytic mechanisms of enzymes,¹⁰ among other applications.^{11–13}

On the other hand, the computation of local properties such as atomic charges and interatomic interaction energies in molecules and molecular clusters has always been a challenge in physical chemistry. Some of the most popular electronic energy partitioning schemes used in chemistry include: (i) the

^a Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán C.P. 04510, Ciudad de México, Mexico. E-mail: trocha@iquimica.unam.mx

^b MDEA Materials Institute, C/Eric Kandel 2, 28906 - Getafe, Madrid, Spain

^c Departamento de Química Física y Analítica, Universidad de Oviedo, Julián Clavería 8, 33006, Oviedo, Spain

† Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: <https://doi.org/10.1039/d2cp02013k>

Energy Decomposition Analysis (EDA)¹⁴ which has as a variant (ii) the Natural Energy Decomposition Analysis (NEDA),¹⁵ (iii) the Natural Bonding Orbitals (NBO) Analysis¹⁶ and (iv) Quantum Chemical Topology (QCT).¹⁷ The domain of QCT includes the Quantum Theory of Atoms in Molecules¹⁸ and the Interacting Quantum Atoms (IQA) energy partition.¹⁹ The last-mentioned methodology has several attractive features such as its theoretical soundness, its quantification of the energetics of chemical interactions regardless of their nature and its rationalisation of the transferability of atoms, functional groups and the interactions among them.^{20–23} Furthermore, this energy partition has found many successful applications in physical chemistry.^{24–30} The IQA approach has been exploited to gain valuable insights about different topics such as halogen and hydrogen bonds, steric repulsions, bond energies, chemical potentials and the nature of functional groups.^{31–39} Notwithstanding, the computational cost of the IQA analyses is considerably high even for relatively small systems (~ 100 atoms).^{40,41}

Due to the advantages that SM offer for the quantum chemical investigation of large electronic systems and the chemical insight provided by the IQA energy partition, we are interested in the coupling of SM with the IQA method of wave function analysis. This possibility would provide a tool to increase our understanding of intricate energetic interplays which take place in complex systems. Overall, our investigation shows how the IQA theoretical framework can be exploited to further understand different features of large systems suitably described by SM, in particular the quantification of the energetics of the chemical interactions occurring within them which ultimately govern their behaviour.

Theoretical background

The electronic energy in the IQA approach is divided in intra- (E_{net}^A), and inter-atomic ($E_{\text{int}}^{\text{AB}}$) contributions:

$$E = \sum_A E_{\text{net}}^A + \frac{1}{2} \sum_{A \neq B} E_{\text{int}}^{\text{AB}}, \quad (1)$$

in which

$$E_{\text{net}}^A = T^A + V_{\text{ne}}^{\text{AA}} + V_{\text{ee}}^{\text{AA}}, \quad (2)$$

$$E_{\text{int}}^{\text{AB}} = V_{\text{nn}}^{\text{AB}} + V_{\text{ne}}^{\text{AB}} + V_{\text{ne}}^{\text{BA}} + V_{\text{ee}}^{\text{AB}}. \quad (3)$$

The components to the intra- and inter-atomic energies are as follows. T^A denotes the kinetic energy within atomic basin A while $V_{\text{ne}}^{\text{AA}}$ is the core-electron attraction and $V_{\text{ee}}^{\text{AA}}$ is the electronic repulsion inside the same basin A. On the other hand, $V_{\text{nn}}^{\text{AB}}$ is the repulsion between the cores A and B, $V_{\text{ne}}^{\text{AB}}$ is the interaction between core A and the electrons of atom B, and $V_{\text{ee}}^{\text{AB}}$ represents the repulsions between electrons in atoms A and B. Due to the partition of the pair density into Coulombic and exchange–correlation contributions,

$$\begin{aligned} \rho_2(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) &= \rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2) - \rho_2^{\text{xc}}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) \\ &= \rho_2^{\text{J}}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) - \rho_2^{\text{xc}}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2), \end{aligned} \quad (4)$$

both the intra- and inter-atomic electron–electron components can be split into Coulombic and exchange–correlation contributions

$$V_{\text{ee}}^{\text{AB}} = V_{\text{J}}^{\text{AB}} + V_{\text{xc}}^{\text{AB}}, \quad (5)$$

regardless whether A equals B or not.

The electronic energy partition according to the IQA approach (equation (1)) can be rewritten to compute the net and interaction energies among different molecules or more generally groups of atoms $\mathcal{G}, \mathcal{H}, \mathcal{I}, \dots$. Thus, the energy of the collection of atoms \mathcal{G} reads,

$$E_{\text{net}}^{\mathcal{G}} = \sum_{A \in \mathcal{G}} E_{\text{net}}^A + \frac{1}{2} \sum_{A \in \mathcal{G}} \sum_{\substack{B \in \mathcal{G} \\ A \neq B}} E_{\text{int}}^{\text{AB}}. \quad (6)$$

On the other hand, the interaction energy between the groups of atoms \mathcal{G} and \mathcal{H} is given by,

$$E_{\text{int}}^{\mathcal{GH}} = \sum_{A \in \mathcal{G}} \sum_{B \in \mathcal{H}} E_{\text{int}}^{\text{AB}}, \quad (7)$$

so that the electronic energy can be written as,

$$E = \sum_{\mathcal{G}} E_{\text{net}}^{\mathcal{G}} + \frac{1}{2} \sum_{\mathcal{G} \neq \mathcal{H}} E_{\text{int}}^{\mathcal{GH}}. \quad (8)$$

The partition of the electronic energy of SM exploited herein rely on ideas developed firstly by Pople³ and afterwards by Fischer and Kollmar.⁴² These workers realized how the total molecular energy E can be partitioned from the CNDO theory according to Equation (1) in intra- and inter-atomic terms respectively.

Hereof, the total molecular energy for a closed shell system is:

$$E = 2 \sum_i H_{ii} + 2 \sum_{ij} J_{ij} - \sum_{ij} K_{ij} + \sum_{A < B} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}, \quad (9)$$

where the summations run over occupied i, j, \dots SCF molecular orbitals. H_{ii} is a diagonal matrix element of the mono-electronic Hamiltonian in the molecular orbital basis set. Likewise, the matrix elements J_{ij} and K_{ij} denote the interelectronic repulsion. Finally, the last term in the RHS of eqn (9) indicates the repulsion among nuclei. All these terms are virtually equivalent to those in Hartree-Fock molecular orbital theory with the difference that the matrix elements for atomic basis functions $|\mu\rangle$ and $|\nu\rangle$ centred on different nuclei reads,

$$H_{\mu\nu} = \beta_{\mu\nu} S_{\mu\nu}, \quad |\mu\rangle \in A \text{ and } |\nu\rangle \in B, \quad (10)$$

wherein $S_{\mu\nu}$ is the overlap of the atomic basis functions μ and ν and the index $\beta_{\mu\nu}$ is a parameter which depends on the types of orbitals μ and ν .⁴²

Although the consideration of equation (10), does not alter expression (2), the mono-electronic part of the RHS of formula (3), $E_{\text{mono}}^{\text{AB}}$, has to be slightly modified,

$$E_{\text{mono}}^{\text{AB}} = V_{\text{ne}}^{\text{AB}} + V_{\text{ne}}^{\text{BA}} + E_{\text{R}}^{\text{AB}}, \quad (11)$$

in which,

$$E_{\text{R}}^{\text{AB}} = 2 \sum_{\mu \in A} \sum_{\nu \in B} P_{\mu\nu} \beta_{\mu\nu} S_{\mu\nu} \quad (12)$$

wherein $P_{\nu\mu}$ are the elements of the density matrix in the atomic basis set $\{\mu\}$. The resonance energy is a relevant feature of the energetics of the covalency of the interaction between A and B in semiempirical methods.⁴²

In summary, the partition of the electronic energy yielded by SM utilised herein has the following contributions:

1. Monoatomic energy components (E_{net}^A):

- The monoatomic energy in atom A is given by,

$$T^A + V_{\text{nc}}^{\text{AA}} = \sum_{\mu \in A} P_{\mu\mu} U_{\mu\mu} = \sum_{\mu \in A} P_{\mu\mu} \left\langle \mu \left| -\frac{1}{2} \nabla^2 - \frac{Z_A}{r_{1A}} \right| \mu \right\rangle. \quad (13)$$

This contribution equals the sum of the kinetic and the nucleus–electron potential energy within atom A. As implied above, $P_{\mu\mu}$ is a diagonal element of the density matrix in the atomic basis set. Ditto for $U_{\mu\mu}$ and the monoatomic Hamiltonian. The index Z_A is the core charge of atom A.

- Classical interelectronic repulsion within atom A,

$$V_{\text{J}}^{\text{AA}} = \frac{1}{2} \sum_{\mu \in A} \sum_{\nu \in A} P_{\mu\mu} P_{\nu\nu} \gamma_{\mu\nu}^{\text{AA}}, \quad (14)$$

wherein $\gamma_{\mu\nu}^{\text{AA}} = \langle \mu\nu | \mu\nu \rangle$, is the Coulomb repulsion integral of two electrons in atom A with the basis functions $|\mu\rangle$ and $|\nu\rangle$ centred in A.

- Term of electronic exchange interaction in atom A,

$$V_{\text{xc}}^{\text{AA}} = -\frac{1}{4} \sum_{\mu \in A} \sum_{\nu \in A} P_{\mu\nu}^2 \gamma_{\mu\nu}^{\text{AA}}. \quad (15)$$

2. Interatomic energy components ($E_{\text{int}}^{\text{AB}}$):

• The monoatomic energy between two atoms considered in Equation (11) is given by

$$\begin{aligned} V_{\text{nc}}^{\text{BA}} + V_{\text{nc}}^{\text{AB}} + V_{\text{R}}^{\text{AB}} &= \sum_{\mu \in A} P_{\mu\mu} \left\langle \mu \left| -\frac{Z_B}{r_{1B}} \right| \mu \right\rangle + \sum_{\nu \in B} P_{\nu\nu} \left\langle \nu \left| -\frac{Z_A}{r_{1A}} \right| \nu \right\rangle \\ &+ 2 \sum_{\mu \in A} \sum_{\nu \in B} P_{\mu\nu} \beta_{\mu\nu} S_{\mu\nu}, \end{aligned} \quad (16)$$

where V_{R}^{AB} is the component of the resonance energy for the bond A–B, and the basis functions $|\mu\rangle$ and $|\nu\rangle$ are centred on atoms A and B respectively.

- The quantity

$$V_{\text{J}}^{\text{AB}} = \sum_{\mu \in A} \sum_{\nu \in B} P_{\mu\mu} P_{\nu\nu} \gamma_{\mu\nu}^{\text{AB}}, \quad (17)$$

is the electronic Coulombic repulsion between atoms A and B, $\gamma_{\mu\nu}^{\text{AB}} = \langle \mu\nu | \mu\nu \rangle$ is the electronic repulsion integral between valence electrons, with $|\mu\rangle$ and $|\nu\rangle$ centred on atoms A and B respectively.

• Term of electronic exchange interaction among two atoms A and B,

$$V_{\text{xc}}^{\text{AB}} = -\frac{1}{2} \sum_{\mu \in A} \sum_{\nu \in B} P_{\mu\nu}^2 \gamma_{\mu\nu}^{\text{AB}}. \quad (18)$$

- Nuclear repulsion energy, which is given by,

$$V_{\text{nn}}^{\text{AB}} = Z_A Z_B \langle s_A s_A | s_B s_B \rangle (1 + x_{\text{AB}} e^{-\alpha_{\text{AB}} R_{\text{AB}}}), \quad (19)$$

i.e., the repulsion energy between the cores of atoms A and B as Voityuk as Rösch represent.⁴³ Z_A and Z_B are the core charges of atoms A and B, respectively. $\langle s_A s_A | s_B s_B \rangle$ is the two-center two-electron repulsion integral involving s orbitals, R_{AB} is the interatomic distance and x_{AB} and α_{AB} are parameters for each pair of atoms A and B.

Finally, we point out that the above formalism is valid for the partition energy of a variety of SM as shown below.

Computational details

We illustrate first the partition of the electronic energy computed with SM by considering small molecules (H_2 , N_2 , CO , H_2O , HClO and NH_3), the linear alkanes $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$ in which $n = 1-6$ and C_{60} as well as the small water clusters $(\text{H}_2\text{O})_n$ with $n = 2-6$ (Fig. 1) and different structures of the water hexamer. Secondly, we examine the larger water clusters $(\text{H}_2\text{O})_{30}$, $(\text{H}_2\text{O})_{50}$ and $(\text{H}_2\text{O})_{100}$ because of the utility of SM to deal with large systems. Finally, we consider the aqueous solvation of the amphiphilic caprylate anion. The geometry optimisations together with the computation of the corresponding wave functions of the molecular systems and the clusters $(\text{H}_2\text{O})_n$ with $n = 2-6$, were performed with the semiempirical method PM7 as implemented in the package MOPAC2016.⁴⁴ Concerning the clusters $(\text{H}_2\text{O})_{30}$, $(\text{H}_2\text{O})_{50}$ and $(\text{H}_2\text{O})_{100}$, as well as the solvation of the caprylate anion, we carried out Molecular Dynamics (MD) simulations in order to examine different configurations of the system. We used density functional tight binding with the third-order parameterisation for organic and biological systems⁴⁵ including the Tkatchenko and Scheffler estimation of van der Waals interactions⁴⁶ as implemented in the DFTB+ program⁴⁷ for every MD simulation considered herein. These calculations ran for 1000 steps with a step size of 1 fs using a Nose–Hoover thermostat set at 293 K. For the hydration of the caprylate anion, we set a cube with edges of 15 Å containing the anion and 200 water molecules. We let the geometry relax until the magnitude of the forces between atoms became smaller than 10^{-4} a.u. We used the resulting geometry as an initial point for the MD simulations for the hydration of the caprylate anion. Finally, we used the PM7 method to compute the

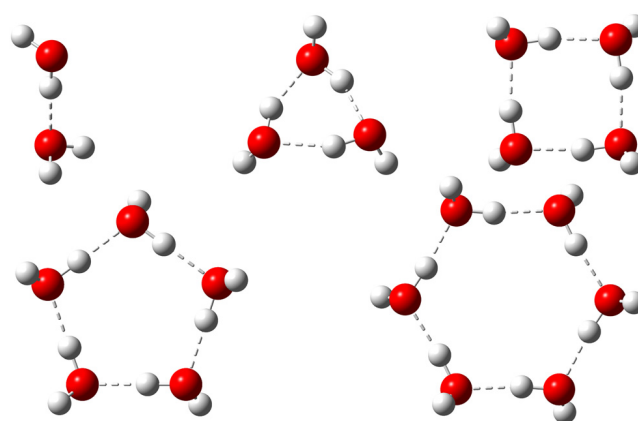


Fig. 1 Small water clusters used to assess cooperative effects of hydrogen-bonding and the partition energy of the semiempirical method PM7.

corresponding energies by dint of the software MOPAC2016 for geometries of interest.

Results and discussion

We consider first the total sum of the intra- and inter-atomic terms of the partition of the electronic energy for the small molecules H_2 , N_2 , CO , H_2O , $HClO$, NH_3 , C_nH_{2n+2} (with $n = 1-6$), C_{60} and the water clusters addressed herein. Table 1 shows that the sum of the net and interatomic components reproduce suitably the electronic energy of the examined systems. The average and maximum errors are 6.9×10^{-2} and 3.5×10^{-3} mHa respectively. These small errors give us confidence about the correctness of the implementation of the partition of the electronic energy of SM put forward in this paper. Table 2 shows the intra- and inter-atomic contributions of the electronic energy of the PM7 method for the systems considered in Table 1. Tables S1 and S2 (ESI[†]) report the IQA partition for other SM such as MNDO, MNDO-D, AM1, PM3, PM6, PM6-D3, PM6-DH+, PM6-DH2, PM6-DH2X, PM6-D3H4, PM6-D3H4X and RM1 for the small molecules H_2 , N_2 , CO , NH_3 and $HClO$. In the rest of the paper, we will focus exclusively on the partition of PM7 interaction energies, which can give valuable physical insights about different interactions in complex systems. This circumstance is illustrated below

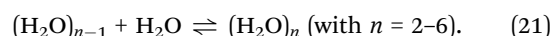
in the addressed water clusters and the solvation of the amphiphilic caprylate anion.

Partition of the PM7 electronic energy in small water clusters

We carried out the partition of the electronic energy yielded by the PM7 method and examined different features of hydrogen bonding as it is done in ref. 48 which considered several different electronic structure methods such as HF, MP2, CCSD and several exchange–correlation functionals. First, we discuss H-bond cooperative effects in the formation of cyclic water clusters $(H_2O)_n$ $n = 2-6$. For that purpose, we consider the difference,

$$\Delta\Delta E_n = \Delta E_n - \Delta E_2, \quad (20)$$

in which ΔE_n is the change of energy of the system involved in the process



A negative value of $\Delta\Delta E_n$ indicates that the addition of the n -th water molecule to $(H_2O)_{n-1}$ to form the cluster $(H_2O)_n$ is energetically more favourable than the generation of the single hydrogen bond within $(H_2O)_2$. The plot of $\Delta\Delta E_n$ as a function of n for different electronic structure methods is shown in Fig. 2. This figure also illustrates that the description of PM7 for $\Delta\Delta E_n$ as n increases, *i.e.*, throughout the sequential formation of

Table 1 Values of IQA net, $\sum_A E_{\text{net}}^A$, interaction, $\sum_{A < B} E_{\text{int}}^{AB}$, and total, $\sum_A E_{\text{net}}^A + \sum_{A < B} E_{\text{int}}^{AB}$, electronic energies of the molecules and molecular clusters considered herein. The chart also displays the values of the molecular energies $E(\text{PM7})$ computed with MOPAC2016. All values are reported in atomic units

Partition of the PM7 electronic energy

System	$\sum_A E_{\text{net}}^A$	$\sum_{A < B} E_{\text{int}}^{AB}$	$\sum_A E_{\text{net}}^A + \sum_{A < B} E_{\text{int}}^{AB}$	$E(\text{PM7})$
H_2	−0.553643	−0.477064	−1.030707	−1.030707
N_2	−12.362719	−1.298088	−13.660807	−13.660807
CO	−14.306646	−1.032851	−15.339498	−15.339498
$HClO$	−20.296703	−0.809985	−21.106689	−21.106689
NH_3	−6.843848	−1.489168	−8.333016	−8.333016
CH_4	−4.708801	−1.797418	−6.506219	−6.506219
C_2H_6	−8.916656	−3.099126	−12.015783	−12.015783
C_3H_8	−13.110386	−4.416533	−17.526919	−17.526919
C_4H_{10}	−17.306186	−5.732017	−23.038204	−23.038203
C_5H_{12}	−21.502493	−7.046837	−28.549330	−28.549330
C_6H_{14}	−25.698685	−8.361733	−34.060418	−34.060418
C_{60}	−219.019950	−50.996964	−270.016914	−270.016912
H_2O	−10.899740	−0.958503	−11.858243	−11.858243
$(H_2O)_2$	−21.788798	−1.930412	−23.719210	−23.719210
$(H_2O)_3$	−32.671935	−2.914201	−35.586136	−35.586136
$(H_2O)_4$	−43.554457	−3.898346	−47.452802	−47.452803
$(H_2O)_5$	−54.435036	−4.882160	−59.317196	−59.317196
$(H_2O)_6(\text{ring})$	−65.320046	−5.862899	−71.182945	−71.182946
$(H_2O)_6(\text{bag})$	−65.325607	−5.854867	−71.180475	−71.180474
$(H_2O)_6(\text{book})$	−65.322057	−5.859326	−71.181384	−71.181384
$(H_2O)_6(\text{cage})$	−65.321617	−5.857867	−71.179484	−71.179484
$(H_2O)_6(\text{prism})$	−65.322639	−5.861055	−71.183694	−71.183694
$(H_2O)_{30}$	−326.792138	−29.069024	−355.861162	−355.861163
$(H_2O)_{50}$	−544.641464	−48.443449	−593.084913	−593.084919
$(H_2O)_{100}$	−1089.266148	−96.886464	−1186.152611	−1186.152626
$C_8H_{15}O_2^- + H_2O_{200}$	−2232.663668	−204.352315	−2437.015983	−2437.016052

Table 2 Components of the partition of the PM7 electronic energy. All values are reported in atomic units

Partition of the PM7 electronic energy					
System	$T^A + V_{nc}^{AA}$	V_{ee}^{AA}	V_R^{AB}	V_{xc}^{AB}	V_{CI}^{AB}
H ₂	-0.813638	0.259995	-0.393976	-0.208388	0.125300
N ₂	-19.701129	7.338410	-1.366801	-0.559711	0.628423
CO	-24.492035	10.185389	-1.057182	-0.425338	0.449669
HClO	-34.040849	13.744146	-0.841737	-0.343650	0.375402
NH ₃	-11.977021	5.133173	-1.566223	-0.601435	0.678491
CH ₄	-8.602671	3.893870	-1.734276	-0.784556	0.721414
C ₂ H ₆	-15.999712	7.083056	-3.008191	-1.360549	1.269613
C ₃ H ₈	-23.439748	10.329362	-4.288481	-1.934818	1.806767
C ₄ H ₁₀	-30.886254	13.580067	-5.568416	-2.508685	2.345084
C ₅ H ₁₂	-38.328624	16.826131	-6.848422	-3.082848	2.884433
C ₆ H ₁₄	-45.769387	20.070702	-8.128494	-3.657050	3.423810
C ₆₀	-380.573491	161.553541	-50.377675	-21.458050	20.838762
H ₂ O	-19.586379	8.686639	-0.967809	-0.375629	0.384935
(H ₂ O) ₂	-39.301856	17.513058	-1.941702	-0.741114	0.752405
(H ₂ O) ₃	-59.184396	26.512461	-2.888312	-1.089704	1.063815
(H ₂ O) ₄	-79.009699	35.455242	-3.845640	-1.444203	1.391498
(H ₂ O) ₅	-98.798313	44.363277	-4.813267	-1.803264	1.734371
(H ₂ O) ₆ (ring)	-118.591376	53.271330	-5.771972	-2.161513	2.070585
(H ₂ O) ₆ (bag)	-118.566124	53.240517	-5.768390	-2.162111	2.075634
(H ₂ O) ₆ (book)	-118.589941	53.267884	-5.769872	-2.160286	2.070831
(H ₂ O) ₆ (cage)	-118.635095	53.313478	-5.768260	-2.154266	2.064659
(H ₂ O) ₆ (prism)	-118.698376	53.375737	-5.751626	-2.147954	2.038525
(H ₂ O) ₃₀	-591.329206	264.537068	-28.592474	-10.941929	10.465379
(H ₂ O) ₅₀	-986.276668	441.635204	-47.426054	-18.156074	17.138680
(H ₂ O) ₁₀₀	-1972.653558	883.387411	-94.767897	-36.289509	34.170943
C ₈ H ₁₅ O ₂ ⁻ + (H ₂ O) ₂₀₀	-4046.655376	1813.991708	-200.801459	-76.375977	72.825121

water clusters, is similar to those already reported for different exchange–correlation functionals and wave function methods considered in references⁴⁸ and⁴⁹. Furthermore, we observe a maximum and a minimum of $\Delta\Delta E_n$ for (H₂O)₂ and (H₂O)₄ respectively, in all the addressed methods of electronic structure considered in Fig. 2 including PM7. The good description of non-additive effects of hydrogen bonding using the last-mentioned method will be further exploited to study the larger water clusters (H₂O)₃₀, (H₂O)₅₀ and (H₂O)₁₀₀ and the aqueous solution of the caprylate anion.

Non-additive effects of hydrogen bonding can also be examined *via* partitions of the electronic energy. For this purpose, we consider (i) the interaction energy between monomers \mathcal{G} and \mathcal{H} ($E_{int}^{\mathcal{GH}}$) in eqn (7), (ii) the deformation energy of monomer \mathcal{G} ($E_{def}^{\mathcal{G}}$) and (iii) the change of energy associated to the formation of a molecular cluster $\mathcal{G}\cdots\mathcal{H}\cdots$, $E_{form}^{\mathcal{G}\cdots\mathcal{H}\cdots}$. The value of $E_{def}^{\mathcal{G}}$ and $E_{form}^{\mathcal{G}\cdots\mathcal{H}\cdots}$ can be computed as,

$$E_{def}^{\mathcal{G}} = E_{net}^{\mathcal{G}} - E_{iso}^{\mathcal{G}}, \quad (22)$$

$$E_{form}^{\mathcal{G}\cdots\mathcal{H}\cdots} = \sum_{\mathcal{G}} E_{def}^{\mathcal{G}} + \sum_{\mathcal{G} > \mathcal{H}} \sum_{\mathcal{H}} E_{int}^{\mathcal{GH}}. \quad (23)$$

These equations indicate that (i) $E_{def}^{\mathcal{G}}$ is the difference of energy of \mathcal{G} within the cluster $\mathcal{G}\cdots\mathcal{H}\cdots$ and its isolated equilibrium configuration, $E_{iso}^{\mathcal{G}}$, and (ii) $E_{form}^{\mathcal{G}\cdots\mathcal{H}\cdots}$ can be calculated in terms of

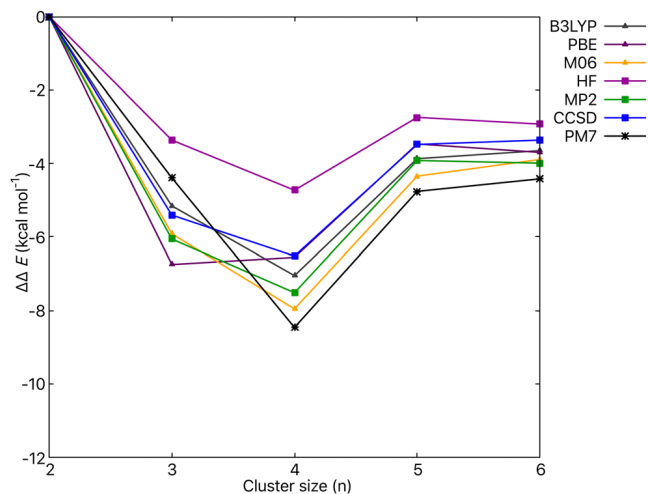


Fig. 2 Plot of $\Delta\Delta E_n$ (eqn (20)) as a function of n for different electronic structure methods. The cooperative effects of hydrogen bond in the formation of clusters (H₂O) _{n} are evidenced through negative values of $\Delta\Delta E_n$. The data computed with *ab initio* methods and DFT exchange correlation functionals were taken from ref. 48.

$E_{def}^{\mathcal{G}}$ and $E_{int}^{\mathcal{GH}}$. Fig. 3 shows the results for the formation, interaction and deformation energies for the water clusters (H₂O) _{n} with $n = 2-6$. Likewise the previous analysis of $\Delta\Delta E_n$, the

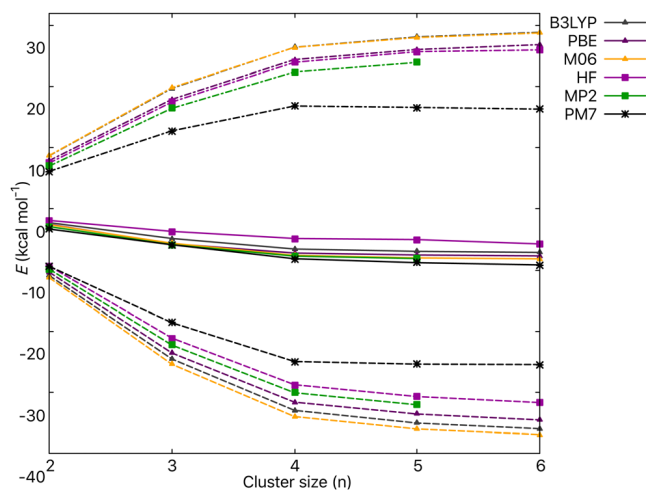


Fig. 3 Deformation energies (dashed-dotted line), interaction energies (dashed line) and formation energies (solid line) per molecule for the different water clusters shown in Fig. 1. Several different methods of electronic structure theory are considered in the figure.

values for $E_{\text{form}}^{\mathcal{G}\dots\mathcal{H}\dots}$, $E_{\text{int}}^{\mathcal{G}\mathcal{H}}$ and $E_{\text{def}}^{\mathcal{G}}$ obtained from PM7 calculations are qualitatively similar to these computed with exchange-correlation calculations as well as with Hartree-Fock and correlated approximations to electronic wave functions.^{26,48,49}

Partition of the PM7 electronic energy in different structures of the water hexamer

Non-additivity of hydrogen bonding can lead to both strengthening (cooperativity) or weakening (anticooperativity) of these interactions. Water clusters have become an archetype for the study of these two kinds of effects. The previously discussed water clusters comprise one single ring in which every single molecule acts as a single donor and a single acceptor (Fig. 1). These motifs are associated with hydrogen bond cooperativity. Nevertheless, water molecules can act as double acceptors and donors, a circumstance which results in notorious cooperative and anticooperative effects as examined below. The water hexamer is the smallest H_2O cluster whose potential energy hypersurface has local minima with monomers which are acceptors and donors with different coordination numbers. We consider here five different local minima of $(\text{H}_2\text{O})_6$ shown in Fig. 4. We also take into account a pairwise sum of interaction energies between monomers which equals the formation energy of the cluster, $E_{\text{form}}^{\mathcal{G}\dots\mathcal{H}\dots}$,

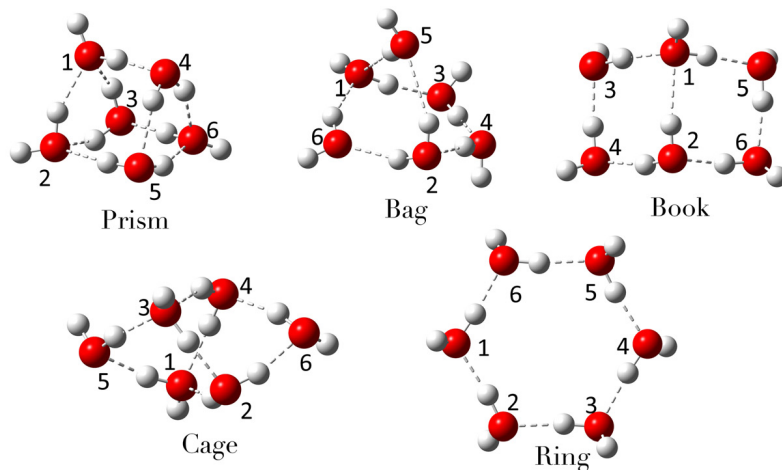
$$\begin{aligned}
 E_{\text{form}}^{\mathcal{G}\dots\mathcal{H}\dots} &= \sum_{\mathcal{G}} \sum_{\mathcal{G} > \mathcal{H}} \left(E_{\text{int}}^{\mathcal{G}\mathcal{H}} + \left(\frac{E_{\text{int}}^{\mathcal{G}\mathcal{H}}}{\sum_{\mathcal{J} \neq \mathcal{G}} E_{\text{int}}^{\mathcal{J}\mathcal{G}}} \right) E_{\text{def}}^{\mathcal{G}} + \left(\frac{E_{\text{int}}^{\mathcal{G}\mathcal{H}}}{\sum_{\mathcal{J} \neq \mathcal{H}} E_{\text{int}}^{\mathcal{J}\mathcal{H}}} \right) E_{\text{def}}^{\mathcal{H}} \right) \\
 &= \sum_{\mathcal{G}} \sum_{\mathcal{G} > \mathcal{H}} E_{\text{int}}^{\mathcal{G}\mathcal{H}'}.
 \end{aligned}
 \tag{24}$$

Fig. 4 reports the values of $E_{\text{int}}^{\mathcal{G}\mathcal{H}'}$ for pairs of hydrogen-bonded monomers in the investigated configurations of $(\text{H}_2\text{O})_6$. The partition of the PM7 electronic energy indicates that single Hydrogen Bond (HB) acceptors and donors are

associated to HB cooperative effects while those HB monomers which involve double donors and acceptors are related to both cooperative and anticooperative effects of hydrogen bonding. These results are in agreement with those based on the division of correlated electronic energies.²⁶ We also considered the strengthening and weakening of HBs due to the formation of new hydrogen bond interactions. For example, Fig. 5 shows the change in HB formation energy by virtue of the interaction of the water dimer and tetramer to generate the book and prism configurations of the water hexamer. Once again, we note that the PM7 prediction of the strengthening or weakening of hydrogen bonds due to the formation of larger clusters agree qualitatively with those yielded by the wave function analyses of correlated wave functions.²⁶ This observation indicates that the partition of the PM7 electronic energy can give valuable insights about H-bond non-additive effects in water clusters. Furthermore, they open up the possibility to perform the partition of the PM7 electronic energy in phenomena that are suitably described by SM (*e.g.* hydrogen bond cooperativity and anticooperativity). We conclude this section by pointing out that there are other effects due to non-covalent interactions with similar interpretation yielded by the partition of the electronic energy of (i) semiempirical methods on one hand and (ii) *ab initio* approximations on the other. One example of this statement is the *trans* effect in the staggered conformation of ethane, in which *trans* hydrogens have a more attractive interaction energy than those with a dihedral angle $\phi = 60$ as a result of the different covalent contributions to the electronic energy in these pairs of atoms.⁴²

Partition of the PM7 electronic energy in the water clusters $(\text{H}_2\text{O})_n$, $n = 30, 50, 100$ and the aqueous solvation of the caprylate anion

We consider now the water clusters $(\text{H}_2\text{O})_{30}$, $(\text{H}_2\text{O})_{50}$ and $(\text{H}_2\text{O})_{100}$, to further illustrate the capabilities of the PM7 electronic energy put forward herein. We consider molecular dynamics simulations of these systems for a total time of 1 ps in steps of 1 fs. Fig. 6 shows the values of $E_{\text{int}}^{\mathcal{G}\mathcal{H}'}$ for a specific water molecule inside the cluster $(\text{H}_2\text{O})_{100}$. Tables S3–S9 in the ESI,[†] report the interaction energies associated to hydrogen-bonded molecules within $(\text{H}_2\text{O})_{30}$, $(\text{H}_2\text{O})_{50}$ and $(\text{H}_2\text{O})_{100}$. The last-mentioned figure and tables exemplify how the approach presented herein can be exploited along MD calculations. We stress that the empirical HB energies yielded by SM are in many cases far smaller than those that could be expected from the potential energy surface of $(\text{H}_2\text{O})_2$, *e.g.* around $-1.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ in average for $(\text{H}_2\text{O})_{30}$. The approach addressed here ameliorates this situation and presents a better assessment of the individual interactions between water molecules in the system *via* eqn (24). We expect that these improvements would be also observed in the examination of other complex supramolecular systems examined *via* SM. We note that the interaction between water monomers, *e.g.*, A–D in Fig. 6, can be relatively small in magnitude or even repulsive. This circumstance occurs due to the relative orientation of the interacting monomers which is the result of the contacts with other H_2O molecules in the system.



Pairs of H ₂ O molecules	Book	Cage	Prism	Ring	Bag
1-2	-2.21	-4.57	-6.02	-7.98	
1-3	-6.47		-4.55		-8.66
1-4		-5.32	-8.40		
1-5	-8.65	-7.39			-1.93
1-6				-7.98	-6.58
2-3		-9.36	-2.90	-7.97	
2-4	-6.39				-8.75
2-5			-2.89		-4.27

Pairs of H ₂ O molecules	Book	Cage	Prism	Ring	Bag
2-6	-7.72	-5.43			-5.99
3-4	-7.14	-2.11		-7.98	-8.04
3-5		-7.14			
3-6			-8.19		
4-5			-3.66	-7.97	
4-6		-6.45	-3.57		
5-6	-7.97		-4.14	-7.98	

Fig. 4 Top. Different structures of the water hexamer addressed herein. Bottom. Interaction energies (kcal mol⁻¹), $E_{\text{int}}^{\text{GH}'}$ in eqn (24), among pairs of hydrogen-bonded molecules within these configurations of (H₂O)₆.

Now, we consider the caprylate anion (C₈H₁₅O₂⁻) solvated by 200 H₂O molecules. We address first the interaction energies $E_{\text{int}}^{\text{GH}'}$ between the C₈H₁₅O₂⁻ anion and its first solvation shell around its hydrophilic -COO⁻ group. Table 3 shows the values of $E_{\text{IQA}}^{\text{GH}}$ and $E_{\text{IQA}}^{\text{GH}'}$ in eqn (7) and (24) respectively wherein $\mathcal{G} =$

C₈H₁₅O₂⁻ and \mathcal{H} is a water molecule which is directly H-bonded to the carboxylate moiety. We note that $|E_{\text{int}}^{\text{GH}'}| \ll |E_{\text{int}}^{\text{GH}}|$ for the interactions between the caprylate anion and its first solvation shell forming hydrogen bonds with the -COO⁻ group. This substantial difference is due to the very large deformation energy of the caprylate anion $E_{\text{def}}^{\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2^-} = 89$ kcal mol⁻¹. We

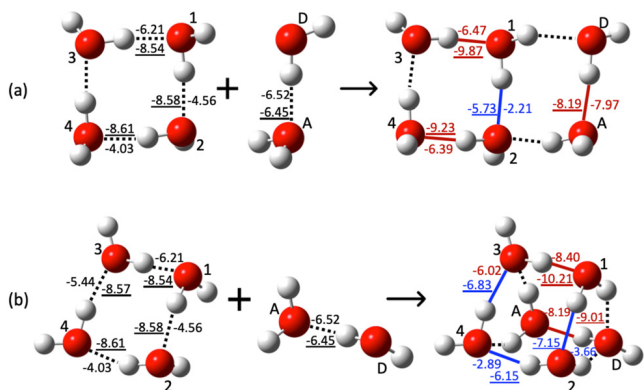


Fig. 5 Formation of the (a) book, along with (b) the prism structures of (H₂O)₆ as a result of the interaction of smaller water clusters. The hydrogen bonds which are strengthened or weakened due to the formation of the corresponding hexamer are shown in red and blue respectively. The values of the interaction energies ($E_{\text{int}}^{\text{H}_2\text{O}\cdots\text{H}_2\text{O}'}$ according to eqn (24)) are reported in kcal mol⁻¹. The underlined values of (a) and (b) were computed *via* the partition of MP2 electronic energies and are taken from ref. 26.

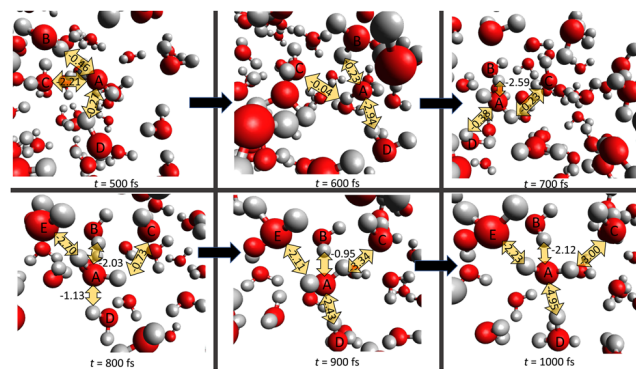
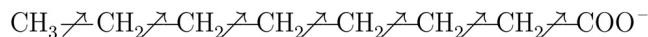


Fig. 6 Interaction energies, $E_{\text{int}}^{\text{H}_2\text{O}\cdots\text{H}_2\text{O}'}$, according to eqn (24), among four pairs of water molecules A-B, A-C, A-D and A-E. The H₂O monomer E is not visible at $t = 500, 600$ and 700 ps and hence we do not report its interaction with molecule A at those times. The interaction energies are reported in kcal mol⁻¹. The time throughout the molecular dynamics simulation is indicated as well.

conjectured that the hydrophobic tail of the caprylate anion contributes largely to $E_{\text{def}}^{\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2^-}$, a condition which reduces drastically the value of $E_{\text{int}}^{\text{GH}}$ in the assessment of the interaction between the negatively charged oxygens of the carboxylate group and the surrounding water molecules. Therefore, we further divide the caprylate anion in eight different fragments: the methyl, the methylene and the carboxylate groups:



Indeed, this division of the caprylate anion reveals that more than 45% of the deformation energy of the $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2^-$ ion ($\approx 41 \text{ kcal mol}^{-1}$) is associated to the hydrocarbon chain of this amphiphilic species. Fig. 7 reveals the values of $E_{\text{IQA}}^{\text{GH}}$ between the $-\text{COO}^-$ group and the water molecules surrounding this moiety. We observe a fairly wide range of interactions energies ranging roughly from -3.26 to $-9.79 \text{ kcal mol}^{-1}$. We note strongly anticooperative effects, *i.e.* the mutual weakening of H-bonds, in the interactions between the carboxylate group and the water molecules surrounding it. We computed the formation energy between a caprylate anion and a water molecule ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2^- \cdots \text{H}_2\text{O}$) using the approximation MP2/aug-cc-pVTZ//PBE/aug-cc-pVTZ, that is to say, $\Delta E_{\text{form}}^{\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2^- \cdots \text{H}_2\text{O}} = -18.89 \text{ kcal mol}^{-1}$. All the hydrogen bonds $-\text{COO}^- \cdots \text{H}_2\text{O}$ shown in Fig. 7 have smaller interaction energies than $\Delta E_{\text{form}}^{\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2^- \cdots \text{H}_2\text{O}}$. We put forward two reasons for such H-bond anticooperativity:

- The occurrence of other water molecules in the system substantially alters the optimal orientation of the H_2O monomers for their interaction with $-\text{COO}^-$ and.
- The electronic charge transfer from the carboxylate to the water molecules should be shared among all the hydrogen-bond donors interacting directly with the $-\text{COO}^-$ group as described in Fig. 8. Indeed, the occurrence of multiple hydrogen bond acceptors has been identified as a source of H-bond anticooperativity^{26,50–52}

Fig. 7 shows the interactions of the first solvation shell with the hydrocarbon chain. As expected, the individual interactions of the water molecules with the $-\text{COO}^-$ moiety are larger in magnitude than those with the hydrocarbon chain (from 0.10 to $-1.22 \text{ kcal mol}^{-1}$). Nevertheless, the partition of the PM7 electronic energy allows us to quantitatively evaluate such

Table 3 IQA interaction energies, $E_{\text{IQA}}^{\text{GH}}$ and $E_{\text{IQA}}^{\text{GH}'}$ in expressions (7) and (24) respectively, between the complete caprylate anion and the water molecules interacting directly with the carboxylate moiety. The values are reported in kcal mol^{-1} and the labels of the water molecules are also displayed

Pair	$E_{\text{IQA}}^{\text{GH}}$	$E_{\text{IQA}}^{\text{GH}'}$
$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{COO}^- \cdots \text{H}_2\text{O}(92)$	-22.82	-3.39
$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{COO}^- \cdots \text{H}_2\text{O}(117)$	-12.91	-2.05
$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{COO}^- \cdots \text{H}_2\text{O}(180)$	-19.93	-2.53
$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{COO}^- \cdots \text{H}_2\text{O}(12)$	-16.75	-1.40
$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{COO}^- \cdots \text{H}_2\text{O}(89)$	-19.64	-0.48
$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{COO}^- \cdots \text{H}_2\text{O}(162)$	-10.48	-1.99

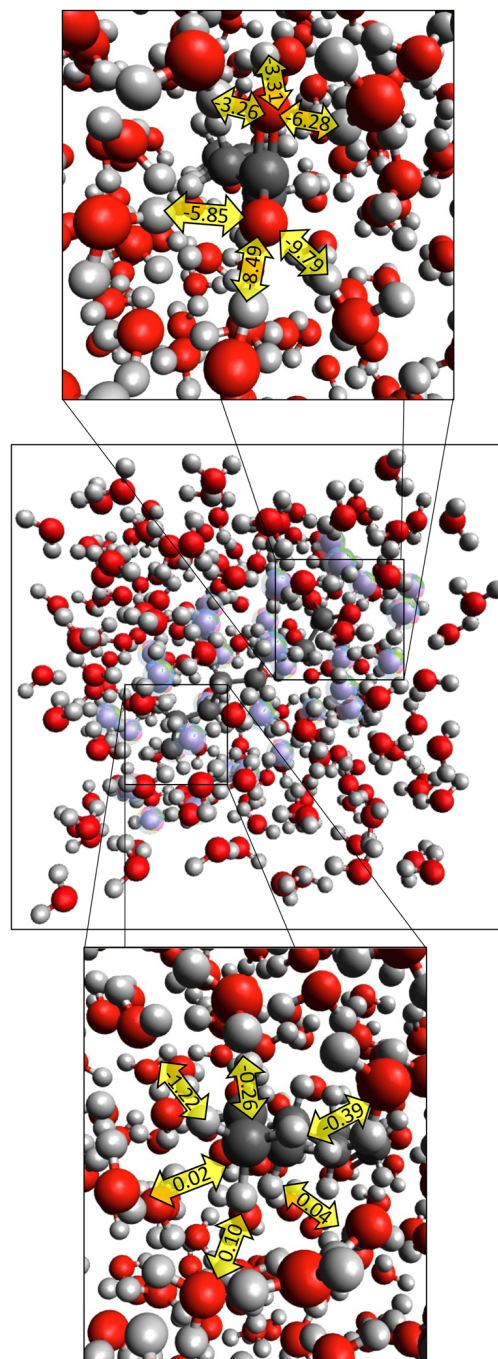


Fig. 7 Interaction energies, $E_{\text{int}}^{\text{H}_2\text{O}-\text{H}_2\text{O}'}$ according to eqn (24), between the first solvation shell of the hydrophilic (top) and hydrophobic (bottom) of the caprylate anion in the aqueous solvation of this species. The interaction energies are reported in kcal mol^{-1} .

differences, *i.e.*, allows to examine the interaction of distinct parts of the solute with the solvent.

Finally, we consider the interactions between the first and the second solvation shells around the hydrophobic and the hydrophilic moieties around the caprylate anion in Table 4. The individual H-bonds between the first and the second solvation shell around the hydrophobic chain are weaker than they are around the $-\text{COO}^-$ hydrophilic group. This observation could

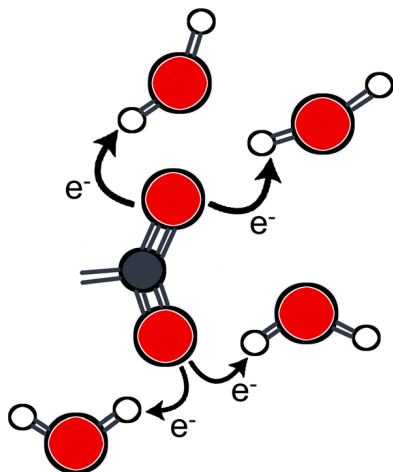


Fig. 8 Schematisation of the electron charge donation from the carboxylate moiety of the caprylate anion to the hydrogen-bonding H_2O molecules surrounding the $-\text{COO}^-$ functional group.

naturally been anticipated in virtue of the polarising effects of the carboxylate on the first solvation shell. All these observations reveal the complexity of the interaction between a solute and its solvation shells. This type of analysis could provide valuable insights about the solvation of different sorts of systems such as biomolecules and we expect it would prove useful to examine complex phenomena in detail as the hydrophobic effect.

Conclusions

We have presented herein a partition of the electronic energy of the PM7 method according to the formalism of the IQA method of wave function analysis. For this endeavour, we split these electronic energies E in intra- and inter-atomic terms whose sums recover the total value of E . We illustrated the partition of the electronic energy put forward herein in small organic and inorganic molecules as well as hydrogen-bonded clusters containing until 100 interacting monomers. We also considered the solvation of the amphiphilic caprylate anion by 200 H_2O molecules. Concerning the smallest clusters, our partition described both cooperative and anticooperative H-bond effects in consistency with more sophisticated approximations of electronic wave functions and different exchange–correlation

Table 4 IQA interaction energies, $E_{\text{IQA}}^{\text{GH}}$ in formula (24) between the first and second solvation shells for the caprylate anion around the hydrophilic and hydrophobic parts of this amphiphilic system. The values are reported in kcal mol^{-1} and the labels of the water molecules are also displayed

Hydrophilic moiety		Hydrophobic moiety	
Pair	$E_{\text{IQA}}^{\text{GH}}$	Pair	$E_{\text{IQA}}^{\text{GH}}$
$\text{H}_2\text{O}(92) \cdots \text{H}_2\text{O}(91)$	−0.66	$\text{H}_2\text{O}(18) \cdots \text{H}_2\text{O}(164)$	−0.42
$\text{H}_2\text{O}(117) \cdots \text{H}_2\text{O}(120)$	−2.72	$\text{H}_2\text{O}(19) \cdots \text{H}_2\text{O}(23)$	−0.23
$\text{H}_2\text{O}(180) \cdots \text{H}_2\text{O}(84)$	−1.82	$\text{H}_2\text{O}(20) \cdots \text{H}_2\text{O}(23)$	−0.10
$\text{H}_2\text{O}(12) \cdots \text{H}_2\text{O}(9)$	−1.04	$\text{H}_2\text{O}(22) \cdots \text{H}_2\text{O}(188)$	−2.31
$\text{H}_2\text{O}(89) \cdots \text{H}_2\text{O}(189)$	2.87	$\text{H}_2\text{O}(153) \cdots \text{H}_2\text{O}(133)$	−1.10
$\text{H}_2\text{O}(162) \cdots \text{H}_2\text{O}(75)$	−1.18	$\text{H}_2\text{O}(147) \cdots \text{H}_2\text{O}(40)$	0.46

functionals. The consideration of the larger clusters show how different interactions among individual molecules can be computed throughout molecular dynamics simulations. This kind of analysis could be exploited in other situations of biological and chemical interest, such as conformational equilibria or drug-protein interactions. Altogether, we expect that the method of analysis presented herein will prove useful in the exploration of interactions wherein semiempirical methods might be useful, for example, in chemical and biological systems comprised of hundreds or even thousands of atoms.

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

Acknowledgements

HSL gratefully acknowledges CONACYT–MEXICO for financial support (scholarship 849140). We are also thankful to DGTIC–UNAM (grant LANCAD–UNAM–DGTIC 250) for computer time. JMGV acknowledges the support of the Spanish Ministry of Science and Innovation through the Juan de la Cierva–Formation fellowship FJC2020–044053–I funded by MCIN/AEI/10.13039/501100011033. AMP and EF acknowledge the Spanish MICINN for financial support (grant No. PGC2018–095953–B–100) and the FICYT (grant No. IDI–2021–000054).

References

- J. A. Pople and D. Beveridge, *Approximate Molecular Orbital Theory*, McGraw-Hill, Interamericana, 1970, pp. 57–83.
- M. J. S. Dewar and W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, **99**, 4899–4907.
- J. A. Pople, D. P. Santry and G. A. Segal, *J. Chem. Phys.*, 1965, **43**, S129–S135.
- M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy and J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 3902–3909.
- J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, 1988, **10**, 209–220.
- J. J. P. Stewart, *J. Mol. Model.*, 2007, **13**, 1173–1213.
- J. J. P. Stewart, *J. Mol. Model.*, 2013, **19**, 1–32.
- C. Sikorska and T. Puzyn, *Nanotechnology*, 2015, **26**, 455702.
- B. P. Martin, C. J. Brandon, J. J. P. Stewart and S. B. Braunschweig, *Proteins*, 2015, **83**, 1427–1435.
- J. J. P. Stewart, *J. Mol. Model.*, 2017, **23**, 154.
- H. M. Senn, J. Kastner, J. Breidung and W. Thiel, *Can. J. Chem.*, 2009, **87**, 1322–1337.
- M. A. Thompson and G. K. Schenter, *J. Phys. Chem.*, 1995, **99**, 6374–6386.
- I. Polyak, M. T. Reetz and W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **87**, 1322–1337.
- M. V. Hopffgarten and G. Frenking, *Comput. Mol. Sci.*, 2012, **2**, 43–62.
- E. D. Glendening and A. Streitwieser, *Spectrochim. Acta, Part A*, 1994, **100**, 2900–2909.

- 16 D. Sajana, L. Josepha, N. Vijayanb and M. Karabacak, *Spectrochim. Acta, Part A*, 2011, **81**, 85–98.
- 17 C. F. Matta and J. B. Russell, *The Quantum Theory of Atoms in Molecules: From Solid State to DNA, Drug Design*, Wiley-VCH, 2007, pp. 1–16.
- 18 R. Bader, *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*, Oxford University Press, 1990.
- 19 M. A. Blanco, A. Martín Pendás and E. Francisco, *J. Chem. Theory Comput.*, 2005, **1**, 1096–1109.
- 20 I. Alkorta, I. Mata, E. Molins and E. Espinosa, *Chem. – Eur. J.*, 2016, **22**, 9226–9234.
- 21 O. J. Backhouse, J. C. R. Thacker and P. L. A. Popelier, *ChemPhysChem*, 2019, **20**, 555–564.
- 22 M. Aarabi, S. Gholami and S. J. Grabowski, *ChemPhysChem*, 2020, **21**, 1653–1664.
- 23 S. Li, A. Azizi, S. R. Kirk and S. Jenkins, *Int. J. Quantum Chem.*, 2020, **120**, e26361.
- 24 O. A. Syzgantseva, V. Tognetti and L. Joubert, *J. Phys. Chem. A*, 2013, **117**, 8969–8980.
- 25 A. Martín Pendás, M. A. Blanco and E. Francisco, *J. Chem. Phys.*, 2006, **125**, 184112.
- 26 J. M. Guevara-Vela, E. Romero-Montalvo, V. A. Mora-Gómez, R. Chávez-Calvillo, M. García-Revilla, E. Francisco, A. Martín Pendás and T. Rocha-Rinza, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2016, **18**, 19485–19978.
- 27 K. Eskandari and C. V. Alsenoy, *J. Comput. Chem.*, 2014, **35**, 1883–1889.
- 28 E. Francisco, A. Martín Pendás and M. A. Blanco, *J. Chem. Theory Comput.*, 2005, **2**, 90–102.
- 29 I. Alkorta, J. C. R. Thacker and P. L. A. Popelier, *J. Comput. Chem.*, 2018, **39**, 546–556.
- 30 M. García-Revilla, E. Francisco, P. L. A. Popelier and A. Martín, Pendás, *ChemPhysChem*, 2013, **14**, 1211–1218.
- 31 I. Alkorta, C. Martín-Fernández, M. M. Montero-Campillo and J. Elguero, *J. Phys. Chem. A*, 2018, **122**, 1472–1478.
- 32 G. Sánchez-Sanz, C. Trujillo, I. Alkorta and J. Elguero, *ChemPhysChem*, 2020, **21**, 2557–2563.
- 33 V. Tognetti and L. Joubert, *Theor. Chem. Acc.*, 2016, **135**, 124.
- 34 M. Yahia-Ouahmed, V. Tognetti and L. Joubert, *Comput. Theor. Chem.*, 2015, **1053**, 254–262.
- 35 J. R. Lane, J. Contreras-García, J.-P. Piquemal, B. J. Miller and H. G. Kjaergaard, *J. Chem. Theory Comput.*, 2013, **9**, 3263–3266.
- 36 C. F. Matta, A. A. Arabi and T. A. Keith, *J. Phys. Chem. A*, 2007, **111**, 8864–8872.
- 37 I. Mata, E. Molins, I. Alkorta and E. Espinosa, *J. Phys. Chem. A*, 2014, **119**, 183–194.
- 38 L. Wang, A. Azizi, T. Xu, S. R. Kirk and S. Jenkins, *Chem. Phys. Lett.*, 2019, **730**, 206–212.
- 39 L. Guillaumes, P. Salvador and S. Simon, *J. Phys. Chem. A*, 2014, **118**, 1142–1149.
- 40 J. M. Guevara-Vela, E. Francisco, T. Rocha-Rinza and A. Martín Pendás, *Molecules*, 2020, **25**, 4028.
- 41 S. J. Davie, P. I. Maxwell and P. L. A. Popelier, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2017, **19**, 20941–20948.
- 42 H. Fischer and H. Kollmar, *Theor. Chim. Acta*, 1970, **16**, 163–174.
- 43 A. A. Voityuk and N. Rösch, *J. Phys. Chem. A*, 2000, **104**, 4089–4094.
- 44 J. P. Stewart, MOPAC2016, <https://OpenMOPAC.net>.
- 45 M. Gaus, A. Goetz and M. Elstner, *J. Chem. Theory Comput.*, 2012, **9**, 338–354.
- 46 A. Tkatchenko and M. Scheffler, *Phys. Rev. Lett.*, 2009, **102**, 073005.
- 47 B. Hourahine, B. Aradi, V. Blum, F. Bonafé, A. Buccheri, C. Camacho, C. Cevallos, M. Y. Deshayé, T. Dumitrică, A. Dominguez, S. Ehlert, M. Elstner, T. van der Heide, J. Hermann, S. Irle, J. J. Kranz, C. Köhler, T. Kowalczyk, T. Kubař, I. S. Lee, V. Lutsker, R. J. Maurer, S. K. Min, I. Mitchell, C. Negre, T. A. Niehaus, A. M. N. Niklasson, A. J. Page, A. Pecchia, G. Penazzi, M. P. Persson, J. Řezáč, C. G. Sánchez, M. Sternberg, M. Stöhr, F. Stuckenberg, A. Tkatchenko, V. W. Z. Yu and T. Frauenheim, *J. Chem. Phys.*, 2020, **152**, 124101.
- 48 F. Jimenez-Gravalos, J. L. Casals-Sainz, E. Francisco, T. Rocha-Rinza, A. Martín Pendas and J. M. Guevara-Vela, *Theor. Chem. Acc.*, 2020, **139**, 5.
- 49 J. M. Guevara-Vela, R. Chávez-Calvillo, M. García-Revilla, J. Hernández-Trujillo, O. Christiansen, E. Francisco, A. Martín Pendás and T. Rocha-Rinza, *Chem. – Eur. J.*, 2013, **19**, 14304–14315.
- 50 V. M. Castor-Villegas, J. M. Guevara-Vela, W. E. Vallejo-Narvaez, A. Martín Pendas, T. Rocha-Rinza and A. Fernandez-Alarcon, *J. Comput. Chem.*, 2020, **41**, 2266.
- 51 A. S. de la Vega, T. Rocha-Rinza and J. M. Guevara-Vela, *ChemPhysChem*, 2021, **22**, 1269–1285.
- 52 T. Steiner, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, **41**, 48–76.

Referencias

- [1] G. Nadig, L. C. Van Zant, S. L. Dixon, and K. M. Merz. Charge-transfer interactions in macromolecular systems: a new view of the protein/water interface. *J. Am. Chem. Soc.*, 120(22):5593–5594, 1998.
- [2] J. Khandogin and D. M. York. Quantum mechanical characterization of nucleic acids in solution: a linear-scaling study of charge fluctuations in DNA and RNA. *J. Phys. Chem. B*, 106(31):7693–7703, 2002.
- [3] M. C. Hutter and V. Helms. The mechanism of phosphorylation of natural nucleosides and anti-HIV analogues by nucleoside diphosphate kinase is independent of their sugar substituents. *ChemBioChem*, 3(7):643–651, 2002.
- [4] J. J. P. Stewart. An investigation into the applicability of the semiempirical method PM7 for modeling the catalytic mechanism in the enzyme chymotrypsin. *J. Mol. Model.*, 23(5):154, 2017.
- [5] A. A. Bliznyuk, A. P. Rendell, T. W. Allen, and S. Chung. The potassium ion channel: Comparison of linear scaling semiempirical and molecular mechanics representations of the electrostatic potential. *J. Phys. Chem. B*, 105(50):12674–12679, 2001.
- [6] C. Sikorska and T. Puzyn. The performance of selected semi-empirical and DFT methods in studying C₆₀ fullerene derivatives. *Nanotechnology*, 26(45):455702, 2015.
- [7] Z. Chen and W. Thiel. Performance of semiempirical methods in fullerene chemistry: relative energies and nucleus-independent chemical shifts. *Chem. Phys. Lett.*, 367(1-2):15–25, 2003.

- [8] J. R. Reimers and N. S. Hush. The need for quantum-mechanical treatment of capacitance and related properties of nanoelectrodes. *J. Phys. Chem. B*, 105(37):8979–8988, 2001.
- [9] K. Jug and G. Geudtner. Binding energies and bond distances of ion crystal clusters. *Chem. Phys. Lett.*, 208(5-6):537–540, 1993.
- [10] P. Persson, A. Stashans, R. Bergström, and S. Lunell. Periodic INDO calculations of organic adsorbates on a TiO_2 surface. *Int. J. Quantum Chem.*, 70(4-5):1055–1066, 1998.
- [11] Zsolt Bikadi and Eszter Hazai. Application of the PM6 semi-empirical method to modeling proteins enhances docking accuracy of AutoDock. *J. Cheminform.*, 1(15), 2009.
- [12] K. Morokuma. Molecular orbital studies of hydrogen bonds. III. $\text{C}=\text{O}\cdots\text{H}-\text{O}$ hydrogen bond in $\text{H}_2\text{CO}\cdots\text{H}_2\text{O}$ and $\text{H}_2\text{CO}\cdots 2\text{H}_2\text{O}$. *J. Chem. Phys.*, 55(3):1236–1244, 1971.
- [13] T. Ziegler and A. Rauk. On the calculation of bonding energies by the Hartree Fock Slater method. *Theor. Chim. Acta*, 46(1):1–10, 1977.
- [14] E. D. Glendening and A. Streitwieser. Natural energy decomposition analysis: an energy partitioning procedure for molecular interactions with application to weak hydrogen bonding, strong ionic, and moderate donor–acceptor interactions. *Spectrochim. Acta A*, 100(4):2900–2909, 1994.
- [15] Y. Mo, J. Gao, and S. D. Peyerimhoff. Energy decomposition analysis of intermolecular interactions using a block-localized wave function approach. *J. Chem. Phys.*, 112(13):5530–5538, 2000.
- [16] D. G. Fedorov and K. Kitaura. Pair interaction energy decomposition analysis. *J. Comput. Chem.*, 28(1):222–237, 2006.
- [17] R. Z. Khaliullin, E. A. Cobar, R. C. Lochan, A. T. Bell, and M. Head-Gordon. Unravelling the origin of intermolecular interactions using absolutely localized molecular orbitals. *J. Phys. Chem. A*, 111(36):8753–8765, 2007.

- [18] M. P. Mitoraj, A. Michalak, and T. Ziegler. A combined charge and energy decomposition scheme for bond analysis. *J. Chem. Theory Comput.*, 5(4):962–975, 2009.
- [19] B. Jeziorski, R. Moszynski, and K. Szalewicz. Perturbation theory approach to intermolecular potential energy surfaces of van der waals complexes. *Chem. Rev.*, 94(7):1887–1930, 1994.
- [20] M. A. Blanco, A. Martín Pendás, and E. Francisco. Interacting quantum atoms: a correlated energy decomposition scheme based on the quantum theory of atoms in molecules. *J. Chem. Theory Comput.*, 1(6):1096–1109, 2005.
- [21] J. M. Guevara-Vela, E. Francisco, T. Rocha-Rinza, and A. Martín Pendás. Interacting quantum atoms. A review. *Molecules*, 25(17):4028, 2020.
- [22] R.F.W. Bader. *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*. Oxford University Press, 1990.
- [23] A. Martín Pendás, E. Francisco, and M. A. Blanco. Charge transfer, chemical potentials, and the nature of functional groups: answers from quantum chemical topology. *Faraday Discuss.*, 135:423–438, 2006.
- [24] N. Javadi, M. Najafi, and S. Yourdkhani. On the role of substituents in noncovalent functionalization of graphene and organophosphor recognition: IQA and SAPT perspective. *Int. J. Quantum Chem.*, 117(13):e25379, 2017.
- [25] D. Tiana, E. Francisco, M. A. Blanco, P. Macchi, Angelo Sironi, and A. Martín Pendás. Bonding in classical and nonclassical transition metal carbonyls: The interacting quantum atoms perspective. *J. Chem. Theory Comput.*, 6(4):1064–1074, 2010.
- [26] J. M. Guevara-Vela, E. Romero-Montalvo, V. A. Mora-Gómez, R. Chávez-Calvillo, M. García-Revilla, E. Francisco, A. Martín Pendás, and T. Rocha-Rinza. Hydrogen bond cooperativity and anticooperativity within the water hexamer. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 18(29):19485–19978, 2016.
- [27] L. Jouanno, V. Di Mascio, V. Tognetti, L. Joubert, C. Sabot, and P. Renard. Metal-free decarboxylative hetero-Diels–Alder synthesis of 3-hydroxypyridines: A rapid access to *N*-fused bicyclic hydroxypiperidine scaffolds. *J. Org. Chem.*, 79(3):1303–1319, 2014.

- [28] J. Munarriz, E. Velez, M. A. Casado, and V. Polo. Understanding the reaction mechanism of the oxidative addition of ammonia by (PXP)Ir(I) complexes: The role of the X group. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 20(2):1105–1113, 2018.
- [29] I. Alkorta, J. C. R. Thacker, and P. L. A. Popelier. An interacting quantum atom study of model S_N2 reactions ($X^- CH_3X$, $X = F, Cl, Br, \text{ and } I$). *J. Comput. Chem.*, 39(10):564–556, 2018.
- [30] E. Romero-Montalvo, J. M. Guevara-Vela, W. E-Vallejo-Narváez, A. Costales, A. Martín Pendás, M. Hernández-Rodríguez, and T. Rocha-Rinza. The bifunctional catalytic role of water clusters in the formation of acid rain. *Chem. Comm.*, 53(25):3516–3519, 2017.
- [31] J. Jara-Cortés, J. M. Guevara-Vela, A. Martín Pendás, and J. Hernández-Trujillo. Chemical bonding in excited states: energy transfer and charge redistribution from a real space perspective. *J. Comput. Chem.*, 38(13):957–970, 2017.
- [32] E. Schrödinger. An undulatory theory of the mechanics of atoms and molecules. *Phys. Rev.*, (28):1049–1070, 1926.
- [33] L. de Broglie. *Recherche sur la Theorie des Quanta*. PhD thesis, 1924.
- [34] R. Resnick R. Eisberg. *Quantum Physics of Atoms, Molecules, Solids, Nuclei, and Particles*. Wiley, 1985.
- [35] M. Born and W. Heisenberg. Zur quantentheorie der molekeln. In *Original Scientific Papers Wissenschaftliche Originalarbeiten*. Springer Berlin Heidelberg, 1985.
- [36] A. Szabo and N.S. Ostlund. *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*. Dover Books on Chemistry. Dover Publications, 1996.
- [37] R. McWeeney. *Methods of Molecular Quantum Mechanics*. Academic Press, 1978.
- [38] Per-Olov Löwdin. Quantum theory of many-particle systems. III. Extension of the Hartree-Fock scheme to include degenerate systems and correlation effects. *Phys. Rev.*, 97(6):1509–1520, 1955.

- [39] T. Helgaker, P. Jørgensen, and J. Olsen. *Molecular Electronic-Structure Theory*. Wiley, 2000.
- [40] J. C. Slater. Atomic shielding constants. *Phys. Rev.*, 36(1):57–64, 1930.
- [41] J.C. Slater. *Quantum Theory Of Atomic Structure [Vol 1-2]*. Number v. 11 in International series in pure and applied physics. McGraw-Hill, 1960.
- [42] S. F. Boys. Electronic wave functions - I. A general method of calculation for the stationary states of any molecular system. *Proc. R. Soc. Lond. A*, 200(1063):542–554, 1950.
- [43] K.B. Lipkowitz and D.B. Boyd. *Reviews in Computational Chemistry, Volume 2*. Wiley, 1996.
- [44] J. A. Pople, D. P. Santry, and G. A. Segal. Approximate self-consistent molecular orbital theory. I. Invariant procedures. *J. Chem. Phys.*, (43)(10):S129–S135, 1965.
- [45] J. A. Pople, D. L. Beveridge, and P. A. Dobosh. Approximate self-consistent molecular-orbital theory. V. Intermediate neglect of differential overlap. *J. Chem. Phys.*, 47(6):2026–2033, 1967.
- [46] J. A. Pople and G. A. Segal. Approximate self-consistent molecular orbital theory. II. Calculations with complete neglect of differential overlap. *J. Chem. Phys.*, 43(10):S136–S151, 1965.
- [47] M. J. S. Dewar and W. Thiel. Ground states of molecules. 38. The MNDO method. Approximations and parameters. *J. Am. Chem. Soc.*, 99(15):4899–4907, 1977.
- [48] F. Jensen. *Introduction to Computational Chemistry*. Wiley, 2017.
- [49] M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, and J. J. P. Stewart. Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: A new general purpose quantum mechanical molecular model. *J. Am. Chem. Soc.*, 107(13):3902–3909, 1985.
- [50] J. J. P. Stewart. Optimization of parameters for semiempirical methods. I. Method. *J. Comput. Chem.*, (10):209–220, 1988.
- [51] J. J. P. Stewart. Optimization of parameters for semiempirical methods. V: Modifications to the NDDO approximations and applications to 70 elements. *J. Mol. Model.*, 13(12):1173–1213, 2007.

- [52] Peter Linstrom. NIST chemistry WebBook, NIST standard reference database 69, 1997.
- [53] Frank H. Allen. The Cambridge structural database: a quarter of a million crystal structures and rising. *Acta. Crystallogr. B Struct. Sci.*, 58(3):380–388, 2002.
- [54] J. Řezáč, J. Fanfrlík, D. Salahub, and P. Hobza. Semiempirical quantum chemical PM6 method augmented by dispersion and H-bonding correction terms reliably describes various types of noncovalent complexes. *J. Chem. Theory Comput.*, 5(7):1749–1760, 2009.
- [55] M. Korth, M. Pitoňák, J. Řezáč, and P. Hobza. A transferable H-bonding correction for semiempirical quantum-chemical methods. *J. Chem. Theory Comput.*, 6(1):344–352, 2009.
- [56] M. Korth. Third-generation hydrogen-bonding corrections for semiempirical QM methods and force fields. *J. Chem. Theory and Comp.*, 6(12):3808–3816, 2010.
- [57] P. Jurečka, J. Černý, P. Hobza, and D. R. Salahub. Density functional theory augmented with an empirical dispersion term. interaction energies and geometries of 80 noncovalent complexes compared with *ab initio* quantum mechanics calculations. *J. Comput. Chem.*, 28(2):555–569, 2007.
- [58] S. Grimme. Accurate description of van der waals complexes by density functional theory including empirical corrections. *J. Comput. Chem.*, 25(12):1463–1473, 2004.
- [59] T. A. Halgren. The representation of van der waals (vdW) interactions in molecular mechanics force fields: potential form, combination rules, and vdW parameters. *J. Am. Chem. Soc.*, 114(20):7827–7843, 1992.
- [60] Q. Wu and W. Yang. Empirical correction to density functional theory for van der waals interactions. *J. Chem. Phys.*, 116(2):515–524, 2002.
- [61] E. E. Salpeter. Models and modelers of hydrogen. *Am. J. Phys.*, 65(9):933–934, 1997.
- [62] R. F. W. Bader and P. M. Beddall. Virial field relationship for molecular charge distributions and the spatial partitioning of molecular properties. *J. Chem. Phys.*, 56(7):3320–3329, 1972.

- [63] P. Löwdin. Quantum theory of many-particle systems. I. Physical interpretations by means of density matrices, natural spin-orbitals, and convergence problems in the method of configurational interaction. *Phys. Rev.*, 97(6):1474–1489, 1955.
- [64] R. F. W. Bader and P. M. Beddall. Virial field relationship for molecular charge distributions and the spatial partitioning of molecular properties. *J. Chem. Phys.*, 56(7):3320–3329, 1972.
- [65] J. P. Stewart. MOPAC2016. <http://OpenMOPAC.net>.
- [66] M. Gaus, A. Goez, and M. Elstner. Parametrization and benchmark of DFTB3 for organic molecules. *J. Chem. Theory Comput.*, 9(1):338–354, 2012.
- [67] A. Tkatchenko and M. Scheffler. Accurate molecular van der waals interactions from ground-state electron density and free-atom reference data. *Phys. Rev. Lett.*, 102(7):073005, 2009.
- [68] B. Hourahine, B. Aradi, V. Blum, F. Bonafé, A. Buccheri, C. Camacho, C. Cevallos, M. Y. Deshayé, T. Dumitrică, A. Dominguez, S. Ehlert, M. Elstner, T. van der Heide, J. Hermann, S. Irle, J. J. Kranz, C. Köhler, T. Kowalczyk, T. Kubař, I. S. Lee, V. Lutsker, R. J. Maurer, S. K. Min, I. Mitchell, C. Negre, T. A. Niehaus, A. M. N. Niklasson, A. J. Page, A. Pecchia, G. Penazzi, M. P. Persson, J. Řezáč, C. G. Sánchez, M. Sternberg, M. Stöhr, F. Stuckenberg, A. Tkatchenko, V. W. z. Yu, and T. Frauenheim. DFTB+, a software package for efficient approximate density functional theory based atomistic simulations. *J. Chem. Phys.*, 152(12):124101, 2020.
- [69] César A. Zapata-Acevedo, José Manuel Guevara-Vela, Paul L. A. Popelier, and Tomás Rocha-Rinza. Binding energy partition of promising IRAK-4 inhibitor (Zimlovisertib) for the treatment of COVID-19 pneumonia. *ChemPhysChem*, 23(24), 2022.
- [70] H. Fischer and H. Kollmar. Energy partitioning with the CNDO method. *Theoret. Chim. Acta*, 16(3):163–174, 1970.
- [71] A. A. Voityuk and N. Rösch. AM1/d parameters for molybdenum. *J. Phys. Chem. A*, 104(17):4089–4094, 2000.

- [72] F. Jimenez-Gravalos, J. L. Casals-Sainz, E. Francisco, T. Rocha-Rinza, A. Martín Pendas, and J. M. Guevara-Vela. DFT performance in the IQA energy partition of small water clusters. *Teor. Chem. Acc.*, 139(1):5, 2020.
- [73] J. M. Guevara-Vela, R. Chávez-Calvillo, M. García-Revilla, J. Hernández-Trujillo, O. Christiansen, E. Francisco, A. Martín Pendás, and T. Rocha-Rinza. Hydrogen-bond cooperative effects in small cyclic water clusters as revealed by interacting quantum atoms approach. *Chem. Eur. J.*, 19(42):14304–14315, 2013.
- [74] A. Sauza de-la Vega, T. Rocha-Rinza, and J. M. Guevara-Vela. Cooperativity and anticooperativity in ion-water interactions: implications for the aqueous solvation of ions. *ChemPhysChem*, 22(12):1269–1285, 2021.
- [75] V. M. Castor-Villegas, J. M. Guevara-Vela, W. E. Vallejo-Narvaez, A. Martín Pendas, T. Rocha-Rinza, and A. Fernandez-Alarcón. On the strenght of hydrogen bonding within water clusters on the coordination limit. *J. Comput. Chem.*, 41(26):2266, 2020.
- [76] T. Steiner. The hydrogen bond in the solid state. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41(1):48–76, 2002.
- [77] J. A. DiMasi, H. G. Grabowski, and R. W. Hansen. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J. Health Econ.*, 47:20–33, 2016.
- [78] B. Lamoree and R. E. Hubbard. Current perspectives in fragment-based lead discovery (FBLD). *Essays Biochem.*, 61(5):453–464, 2017.
- [79] D. Chaudhary, S. Robinson, and D. L. Romero. Recent advances in the discovery of small molecule inhibitors of interleukin-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4) as a therapeutic target for inflammation and oncology disorders. *J. Med. Chem.*, 58(1):96–110, 2014.