



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Iztapalapa

**La Naturaleza de
las Interacciones Intermoleculares
en el Cristal de L-Cistina**

Tesis que presenta

Anaid Gabriela Flores Huerta

para obtener el grado de

Doctora en Ciencias (Química)

en el

Área de Fisicoquímica Teórica
Departamento de Química

Asesor

Dr. Marcelo Galván

Jurado

Presidente: Dr. Salvador Antonio Cruz Jiménez

Secretario: Dr. Joel Ireta Moreno

Vocal: Dra. Itzia Irene Padilla Martínez

Vocal: Dra. Margarita Isabel Bernal Uruchurtu

Vocal: Dr. Herbert Höpfl Bachner

Noviembre 2016

Índice general

Índice de Figuras	5
Índice de Tablas	7
Lista de Acrónimos	11
Agradecimientos	13
Resumen	15
1 Introducción	17
2 Antecedentes	23
2.1. Las Interacciones Intermoleculares	23
2.1.1. La Clasificación de las Interacciones Intermoleculares	25
2.1.2. La Partición del Potencial de Interacción	29
2.2. Teoría de Funcionales de la Densidad	31
2.2.1. Energía de Intercambio y Correlación	33
2.2.2. Solución de las Ecuaciones de Kohn-Sham en Sistemas Periódicos	35
2.2.3. Los Pseudopotenciales y el Método PAW	36
2.3. Funcionales de la Densidad con Contribuciones tipo Van der Waals Aplicados a Sólidos	39
2.3.1. Correcciones tipo R^6	41
2.3.2. El Método MBD	44
2.3.3. Los Efectos No-Aditivos en las Energías de Interacción	46
3 Estudio Teórico de las Interacciones Intermoleculares en el Cristal de Ácido Fórmico y en el Cristal de L-Cistina	51
3.1. Los Efectos Cooperativos en el Cristal de Ácido Fórmico	52
3.1.1. Metodología	53

3.1.1.1.	La Omisión de la Corrección por Counterpoise	54
3.1.2.	Resultados y Discusión	56
3.1.2.1.	Las Contribuciones de Dos y Tres Cuerpos en la Energía de Interacción	57
3.1.2.2.	Las Contribuciones de Cuatro Cuerpos en la Energía de Interacción	61
3.1.2.3.	Los Efectos Cooperativos en los Cúmulos de Ácido Fórmico	63
3.2.	Conclusiones	64
3.3.	Análisis de las Interacciones Intermoleculares que Estabilizan el Cristal de L-Cistina	65
3.3.1.	Metodología	71
3.3.2.	Resultados y Discusión	71
3.3.2.1.	Descomposición de la Energía de Interacción en el Cúmulo A de L-Cistina (Interacciones Tipo Cabeza-Cabeza)	72
3.3.2.2.	Descomposición de la Energía de Interacción en el cúmulo B de L-Cistina (Interacciones en la Conformación Tipo Anillo)	75
3.3.2.3.	La Magnitud de las Interacciones Intermoleculares en el Cristal de L-Cistina	77
4	Conclusiones y Perspectivas	83
A	Apéndice: La Importancia del Factor de Exacerbamiento, $F_X(x)$, en la Predicción de las Energías de Muchos cuerpos	87
	Bibliografía	97

Índice de Figuras

1.1. Molécula de L-Cistina en forma zwitteriónica.	18
1.2. Las piedras y el cristal hexagonal de L-Cistina.	20
2.1. Clasificación de las interacciones intermoleculares.	25
2.2. Interacción ion-dipolo	26
2.3. Interacción dipolo-dipolo.	27
2.4. Regiones del potencial de interacción.	30
2.5. Pseudopotenciales.	37
2.6. Escalera al cielo dispersivo de los funcionales.	40
2.7. Esquema de la partición de la energía para cuatro moléculas.	47
3.1. Cúmulos formados por cuatro moléculas de ácido fórmico.	53
3.2. Cúmulos de ácido fórmico utilizados por Thakkar	54
3.3. Los trímeros de ácido fórmico.	58
3.4. Contribuciones a la energía de interacción en los trímeros de ácido fórmico (PBE).	59
3.5. Contribuciones a la energía de interacción en los trímeros de ácido fórmico (PBE0).	60
3.6. Contribuciones a la energía de interacción en los tretrámeros de ácido fórmico.	62
3.7. El crecimiento del cristal de L-Cistina.	65
3.8. La molécula de L-CDME y su interacción con el cristal de L-Cistina.	66
3.9. La celda unitaria del cristal de L-Cistina.	67
3.10. Esquema de las interacciones dentro del cristal de L-Cistina.	68
3.11. Los tetrámeros representativos del cristal de L-Cistina.	69
3.12. Representación esquemática de los dímeros y trímeros formados en el cúmulo A.	73
3.13. Las contribuciones a la energía de interacción en el cúmulo A.	74
3.14. Representación esquemática de los dímeros y trímeros formados en el cúmulo B.	75
3.15. Las contribuciones a la energía de interacción en el cúmulo B.	76

3.16. Representación esquemática de las interacciones que la molécula de L-Cistina es capaz de establecer dentro de la estructura del cristal.	79
3.17. Esquema que representa la estructura hexagonal del cristal de L-Cistina y que ubica los planos correspondientes a cada cara del sistema.	80
A.1. Dependencia del factor de exacerbamiento con respecto al gradiente reducido de la densidad.	88
A.2. Error fraccional de la energía de intercambio de dos átomos de Helio a distintas distancias internucleares, con respecto al intercambio de HF.	89
A.3. Energía de dos y tres cuerpos en mHartrees de un dímero y un trímero de Ne como función de la separación.	90
A.4. Energía de dos y tres cuerpos en mHartrees del dímero de agua en el mínimo de energía, y un trímero de la conformación del hielo VIII, como función de la separación.	91
A.5. Energía tres cuerpos obtenida mediante el método de la expansión del potencial integrado.	92
A.6. Distribución de la densidad (eq. 2.74) y de la energía de intercambio (eq. 2.75) con respecto a $\log(n/n_0)$ en los sistemas de Ne y agua.	94

Índice de Tablas

1.1. Clasificación de los enlaces de hidrógeno	22
3.1. Energías de interacción para los cúmulos PA3 y AS2.	55
3.2. Error porcentual entre los parámetros de malla (\AA) y el volumen (\AA^3) del cristal de ácido fórmico.	56
3.3. Comparación de las propiedades geométricas del cristal de ácido fórmico.	57
3.4. Efecto cooperativo para los sistemas S1 y T1.	63
3.5. Comparación de las distancias de enlace calculadas y los valores experimentales para de la molécula de L-Cistina en el cristal.	71
3.6. Energías de interacción obtenidas con el método PBE-MBD	78

Lista de Acrónimos

- 1hbond+LR: Un enlace de hidrógeno más una interacción de largo alcance.
- 2hbond-chain: Dos enlaces de hidrógeno en cadena.
- ACFD: Teorema de la Conexión Adiabática de Disipación-Fluctuación (Adiabatic-Connection Fluctuation-Dissipation).
- ADN: Ácido Desoxirribonucleico.
- BSSE: Error por Superposición de la Base (Basis Set Superposition Error).
- BLYP: Funcional de la densidad de Becke, Lee, Yand y Parr.
- CASTEP: Código de modelado de materiales a primeros principios.
- CCSD(T): Coupled Cluster Single, Double and Triple Excitations (Cúmulos Acoplados con Simples, Dobles y Triples Excitaciones).
- cp: método de counterpoise.
- DFT: Density Functional Theory (Teoría de Funcionales de la Densidad).
- DFT-D(1,2,3): Métodos de corrección a DFT por el término de dispersión en sus distintas aproximaciones.
- D–H ··· A: Enlace de hidrógeno entre átomo donador D, hidrógeno H y el átomo aceptor A.
- GEA: Aproximación por Desarrollo de Gradientes (Gradient Expansion Approximation).
- geu: gas de electrones uniforme.
- GGA: Generalized Gradient Approximation (Aproximación por Gradientes Generalizados).

- HF: Método de Hartree-Fock.
- HK: Hohenberg y Kohn.
- hyperGGA: Funcional de la densidad que incluye efectos del intercambio exacto.
- KS: Kohn y Sham.
- L-CDME: L-Cistina Dimetiléster.
- LDA: Local Density Approximation (Aproximación de Densidad Local).
- LSDA: Aproximación de la Densidad por Espín Local (Local Spin Density Approximation).
- MBD: Many Body Dispersion (Dispersión de Muchos Cuerpos).
- metaGGA: Funcional que depende de la segunda derivada de la densidad.
- MP2: Método de Moller-Plesset con corrección a segundo orden.
- N–H···O: Enlace de hidrógeno entre los átomos de nitrógeno, hidrógeno y oxígeno.
- O–H···O: Enlace de hidrógeno entre los átomos oxígeno, hidrógeno y oxígeno.
- PAW: Método del Proyector de Ondas Aumentadas (Projected Augmented Waves).
- PBE: funcional de Perdew-Becke-Ernzerhof.
- PBEO: Funcional de Perdew-Becke-Ernzerhof corregido con el intercambio de HF.
- PPS: Pseudopotenciales.
- PW91: Funcional de la densidad de Perdew y Wang.
- QHO: Oscilador Armónico Cuántico (Quantum Harmonic Oscillators).
- revPBE: Funcional de la densidad de Zhang y Yang.
- R-LR: Interacción Repulsiva de Largo Alcance (Repulsive-Long Range Interaction).
- RMN: Resonancia Magnética Nuclear
- S···S: Interacción intermolecular entre dos átomos de azufre.
- SCS: Apantallamiento Auto-Consistente.
- TS: método Tkatchenko-Scheffler.
- TS+SCS: método Tkatchenko-Scheffler con corrección por apantallamiento auto-consistente.

- VASP: Paquete de simulación Ab initio de Vienna.
- vdW: van der Waals.
- vdW-DF: Funcional de la Densidad de van der Waals.
- xc: intercambio y correlación (exchange and correlation).

Agradecimientos

*Baila -dijo el hombre carnero-. No dejes de bailar mientras suena la música.
... no permitas que tus piernas se detengan. Por muy ridículo que parezca, no dejes de bailar.
Lograrás que lo que ya está endurecido empiece a distenderse. Todavía deberías estar a tiempo.
Utiliza todos tus recursos. Echa el resto. No tienes nada que temer.
Haruki Murakami, *Baila, Baila, Baila.**

Cuando tenía cinco años mi mamá me preguntó “¿qué quieres ser cuando seas grande?”, y yo le contesté “*quiero ser científica*”, naturalmente desconocía lo que estaba pidiendo. Este trabajo lo dedico especialmente a mi mamá, Emilia Huerta, por incentivar me a lograr mis propósitos, por enseñarme sobre el amor incondicional, por motivarme a aprender sobre toda situación y a superar mis propios límites. Gracias por hacer de mi un ser humano consciente y perseverante.

A mi papá, Juan Flores, por apoyarme durante toda mi etapa de estudiante, por la disciplina que inculcó en mi desde pequeña y por enseñarme que debo esforzarme para alcanzar mis metas.

A mis hermanos, Brenda, Diego y Ulises, por todos los buenos momentos que hemos compartido, por ayudarme y motivarme a cumplir este sueño.

A Nahum, por ser la luz al final del túnel.

A Víctor Domínguez, porque junto a ti esta travesía fue mucho más amena. Por las pláticas sobre física cuántica, por los viajes y los consejos. Gracias por hacerme mejor persona y por nunca dejarme caer, por siempre incitar mis ganas de seguir aprendiendo sobre todas las áreas del conocimiento. Gracias por ser mi mejor amigo, colega y compañero de vida.

A mi asesor el Dr. Marcelo Galván, por todo el conocimiento transmitido y generado, por estar al pendiente de mi persona, por aceptarme para trabajar en su línea de investigación y por siempre apoyarme en toda circunstancia. Gracias por el tiempo que hemos compartido durante toda mi formación académica.

Agradezco al Dr. Alexandre Tkatchenko por darme la oportunidad de trabajar con él y por todas las sugerencias para que este trabajo se concluyera.

A todos mis profesores del Departamento de Química de la UAM-I, por la formación

académica durante todo mi desarrollo en la licenciatura y el doctorado.

A mis profesores del área de Fisicoquímica Teórica por siempre estar al pendiente de mi aprendizaje y evolución durante el doctorado.

A mis sinodales por todo el tiempo invertido para revisar esta tesis, por hacerme ver mis errores y ayudarme a corregirlos, no habría podido ser mejor sin sus consejos.

A Conacyt, y a todas las personas de México que contribuyen con sus impuestos, por la beca otorgada para realizar mis estudios de doctorado.

A Tsuhi, Didi y Chipiz, por siempre sacarme una sonrisa y levantarme el ánimo.

A mis amigas y amigos por animarme a cumplir mis metas.

A mis compañeros del área de Fisicoquímica Teórica por hacer entretenida mi estadía.

Al Dr. Jorge Vázquez por la ayuda económica por parte de su proyecto con número CB-2014/237343 para terminar esta tesis.

Finalmente quiero agradecer a todas las mujeres de México que cada día hacen esfuerzos exorbitantes para salir adelante en esta sociedad, gracias a ustedes por demostrarme que no debo claudicar aunque el panorama no sea el mejor.

Resumen

En este trabajo se realizó el estudio de las interacciones intermoleculares que gobiernan la estabilidad del cristal de L-Cistina. Bajo el contexto de la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) se utilizó un funcional GGA (Aproximación por Gradientes Generalizados) con la corrección MBD (Dispersión de Muchos Cuerpos). Para calibrar el método empleado, se realizó el análisis de las contribuciones de dos, tres y cuatro cuerpos en cúmulos representativos extraídos del cristal de ácido fórmico y los resultados se compararon con cálculos CCSD(T) (Cúmulos Acoplados con Simples, Dobles y Triples Excitaciones). En este análisis se comprobó que la metodología MBD corrige los errores de tres y cuatro cuerpos en los sistemas que contienen interacciones tipo van der Waals (vdW). Para el cristal de L-Cistina se calcularon los pesos relativos de las interacciones involucradas en el sistema, utilizando una partición de la energía de interacción en contribuciones de dos, tres y cuatro cuerpos. A partir del fraccionamiento de la energía de interacción mencionada anteriormente y su aplicación en cúmulos representativos del cristal de L-Cistina, se determinó que los enlaces de hidrógeno formados dentro del cristal de L-Cistina son fuertes (13 kcal/mol, 15 kcal/mol y 19 kcal/mol) y que las redes que se forman a partir de los enlaces de hidrógeno son las que proporcionan la estructuración rígida del sistema. Se confirmó que la naturaleza de la interacción intermolecular tipo $S \cdots S$ es puramente van der Waals. Se observó que las contribuciones repulsivas de tres cuerpos son de gran magnitud en la conformación de anillo de las moléculas (en comparación con las contribuciones de dos y cuatro cuerpos) en el cristal de L-Cistina. Debido a que la sobreproducción de los cristales de L-Cistina causan una patología denominada Cistinosis, el desarrollo de moléculas inhibidoras del crecimiento es de gran importancia. Los resultados obtenidos en este trabajo justifican la idea de que el diseño de los inhibidores del crecimiento del sistema deben conservar el ambiente de puente disulfuro, para facilitar el reconocimiento natural entre moléculas y remover la capacidad de crear las redes de enlace de hidrógeno formadas dentro del cristal.

Capítulo 1

Introducción

En el arte, nada que merezca la pena se puede hacer sin genio; en la ciencia, incluso una capacidad muy modesta puede contribuir a un logro supremo.

Bertrand Russell

La naturaleza contiene un sin fin de fenómenos químicos, físicos y biológicos que cada día despiertan más interés por ser descifrados, tal es el caso de *observar* cómo se lleva a cabo una reacción o cómo una molécula establece una interacción con otra. Muchos laboratorios de investigación han utilizado el microscopio de efecto túnel para estudiar detalles de la superficie de un material y de sus reacciones,¹ o las propiedades de éstas, pero ¿qué sucede cuando lo que se desea observar no se encuentra al alcance experimental? Para los sistemas que están más allá del alcance de los experimentos, el modelado se convierte entonces en la única herramienta disponible. Una de las ventajas de modelar un sistema reside en la capacidad de permitirnos organizar los átomos de acuerdo con nuestra voluntad. Podemos explorar muchas posibilidades, por ejemplo, se pueden estudiar desde el punto de vista teórico nuevos materiales con propiedades específicas. Hay varios ejemplos en los que el modelado ha sido útil para lograr este objetivo y el futuro ofrece mejores perspectivas debido a la mejora de los algoritmos, una mayor precisión de los métodos, y al aumento en la eficiencia de las computadoras.

Las interacciones intermoleculares constituyen un factor importante para la formación y funcionalidad de ciertos materiales, como las biomoléculas y los cristales moleculares. La estructura observada de cualquier cristal molecular representa un delicado balance entre las diferentes fuerzas intermoleculares. La descripción y análisis de la estructura de los cristales moleculares representa un importante elemento de la **ingeniería de cristales**.² Desiraju describe a la ingeniería de cristales como “el entendimiento de las interacciones intermoleculares en el contexto del empaquetamiento cristalino y en la utilización de éste análisis para el diseño

de nuevos sólidos con propiedades físicas y químicas deseables”.³ El hecho de conocer las características de las interacciones intermoleculares de los materiales a partir de sus geometrías, enlaces y dependencias angulares, tiene como consecuencia directa la capacidad de idear nuevos materiales con propiedades físicas requeridas.

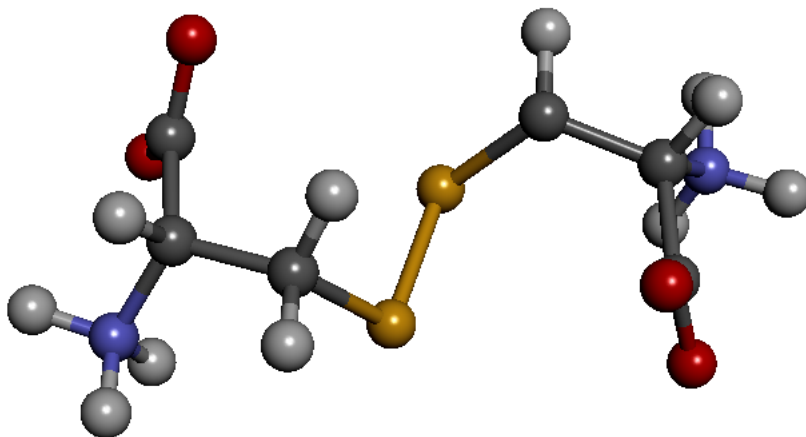


Figura 1.1: Molécula de L-Cistina en forma zwitteriónica. El código de colores se estableció: hidrógeno en color gris, nitrógeno en azul, carbono en color gris oscuro, oxígeno en rojo y azufre en color amarillo.

Las fuerzas (o interacciones) de van der Waals juegan un papel importante en la química supramolecular y de nanomateriales; son responsables de la estabilización y formación de algunos cristales moleculares, también contribuyen a estructurar las proteínas y el Ácido Desoxirribonucleico (ADN) en células vivientes. ¿Cómo es posible analizar experimentalmente las interacciones de van der Waals o los enlaces de hidrógeno?. Existen formas indirectas de determinar este tipo de interacciones, utilizando Rayos X para obtener el mapeo estructural de un sistema y saber cómo están enlazados los átomos dentro de un cristal; utilizando métodos fisicoquímicos para obtener la energía de cohesión, las entalpías de formación, etc. Recientemente se realizó un experimento en donde se midió directamente la interacción entre parejas de átomos de gases nobles (Ar–Xe, Kr–Xe y Xe–Xe), utilizando el microscopio de fuerza atómica.⁴ Desde el punto de vista teórico la cuantificación de algún tipo de interacción intermolecular para un par de moléculas pequeñas no representa dificultades, pero cuando se requiere estudiar un sistema con muchas moléculas el costo computacional crece. La determinación del orden relativo de las interacciones intermoleculares, que dominan la estructuración de un sistema, involucra el uso de metodologías teóricas específicas y es un objeto de estudio de la ingeniería de cristales.⁵

El nivel de las metodologías teóricas actuales permite cuantificar a las interacciones intermoleculares, como las fuerzas de van der Waals y los enlaces de hidrógeno (conocidas también como fuerzas o interacciones no covalentes), con buenas predicciones para sistemas simples como gases nobles o moléculas pequeñas; con la disponibilidad de hardware que se ha tenido en los últimos años, se han implementado métodos que auxilian el estudio de sistemas más grandes (cristales moleculares, biomoléculas, etc.) que son relevantes para la ciencia de materiales y la

bioquímica. Debido a la naturaleza de las fuerzas no covalentes se requiere una buena descripción de las contribuciones de dispersión, que involucran a la energía de correlación, y esto implica el desarrollo e implementación de nuevos métodos que las contengan.

Las orientaciones entre los diferentes grupos funcionales en moléculas o iones, en el estado sólido, se pueden obtener fácilmente por medio de estudios espectroscópicos y cristalográficos.⁶ Para la descripción teórica de propiedades (energías de cohesión, parámetros estructurales, etc.) de sistemas en donde las fuerzas intermoleculares dominan su comportamiento se utilizan las aproximaciones de la DFT⁷ y métodos basados en función de onda.⁸ El estudio teórico de los cristales moleculares mediante las aproximaciones de la DFT es reciente, ya que se ha demostrado que introduciendo algunas correcciones a los funcionales comunes se pueden mejorar considerablemente las descripciones teóricas de la geometría y la energética, logrando esto con un esfuerzo computacional menor al que se requiere si se emplean métodos de función de onda. En el contexto de la DFT se han desarrollado distintos esquemas que realizan mejoras en la predicción a la energía de dispersión, pero aún es un reto realizar una buena descripción. El reto se puede dividir en tres caminos: a) la búsqueda de una mejor aproximación al funcional de intercambio y correlación que incluya explícitamente los efectos de dispersión; b) la inclusión de correcciones por pares tipo R^{-6} en los funcionales GGA; c) el desarrollo de métodos que contengan contribuciones explícitas de muchos cuerpos. Estos esquemas, han ayudado a describir con mayor aproximación las interacciones de van der Waals en algunos sistemas laminados, en aminoácidos, en dímeros de gases nobles, etc.⁹ Para el primer camino, el desarrollo de funcionales de intercambio y correlación que incluyan explícitamente los efectos de dispersión, se tienen aproximaciones como vdW-DF y vdW-DF2 propuestas por Langreth et. al.,^{10,11} aquella propuesta por Vydrov y van Voorhis,¹² etc., que tienen un alto grado de dificultad al implementarse en códigos computacionales. Con respecto a las metodologías que incluyen correcciones tipo R^{-6} se pueden mencionar aquellas propuestas por Stefan Grimme¹³⁻¹⁵ (conocida como corrección de dispersión DFT-D, DFT-D2, etc.) y el método desarrollado por Alexandre Tkatchenko y Matthias Scheffler^{16,17} (TS y TS+SCS). Para incluir contribuciones explícitas de muchos cuerpos, recientemente Alexandre Tkatchenko y colaboradores desarrollaron el método MBD.¹⁸ En este estudio se utilizarán las metodologías TS, TS+SCS y MBD para realizar un análisis y una descripción de las interacciones intermoleculares que gobiernan la estabilidad del cristal de L-Cistina.

La L-Cistina es un dímero formado por dos cisteínas que forman una molécula en forma zwitteriónica (Fig. 1.1). Cuando existe una sobreproducción en el organismo de este aminoácido se forman cristales que al acumularse forman piedras del orden de milímetros y centímetros (Fig. 1.2(A)) que se depositan en los riñones, ojos, glándulas tiroideas, hígado, músculos, páncreas, cerebro, glóbulos blancos de la sangre y la médula ósea. El cristal de L-Cistina es un cristal hexagonal como se puede ver en la Fig. 1.2(B). El exceso de cistina se debe a una mutación en un gen, lo cual produce una patología denominada Cistinosis. Los tratamientos a seguir para las personas que padecen algún tipo de Cistinosis son altamente costosos y sus efectos

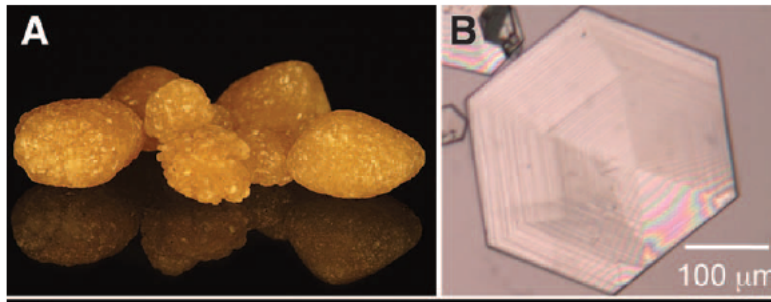


Figura 1.2: (A) Las piedras de L-Cistina obtenidas del cuerpo humano, las dimensiones son en milímetros. (B) Cristal hexagonal de L-Cistina preparado *in vitro*. Imagen tomada del artículo de Jeffrey D. Rimer y colaboradores.²¹

secundarios aún no se han reducido.^{19,20} La mayoría de los medicamentos buscan aumentar la solubilidad en agua de los cristales de L-Cistina o inhibir su crecimiento, como aquellos propuestos por Jeffrey D. Rimer y colaboradores en 2010.²¹ El estudio de esos autores reveló que las moléculas L-Cistina dimetiléster (L-CDME) reducen la velocidad de crecimiento del cristal debido a que se unen a la superficie del mismo, lo que frustra que se unan moléculas de L-Cistina y siga creciendo el cristal. El crecimiento del cristal se ha analizado *in vitro* y se sabe que tiene muy baja solubilidad en agua y es insoluble en alcohol.

En 1999 S. Dahaoui y colaboradores²² determinaron experimentalmente la distribución de la densidad electrónica en el sistema de la celda unitaria de L-Cistina de un cristal enfriado a 110 K. El análisis de la densidad de carga experimental reveló las características de la interacción $S \cdots S$; y se observó que las moléculas de L-Cistina cristalizan como zwitterión, una especie química que contiene un grupo de átomos con carga negativa y otro con carga positiva. El estudio indicó que la estructura de L-Cistina se encuentra estabilizada por enlaces de hidrógeno que se forman vía los grupos funcionales COO^- y NH_3^+ . Generalmente se podría pensar que cada enlace que existe entre dichos grupos funcionales es totalmente una interacción carga-carga, pero se han realizado estudios de la distribución de la densidad electrónica en dichas interacciones y se ha encontrado que son enlaces de hidrógeno. En 2005, Stephen A. Moggach y colaboradores,²³ determinaron nuevamente la estructura del cristal pero a distintos niveles de presión y temperatura, retomando los datos obtenidos en el trabajo de Dahaoui y colaboradores. A presión ambiente, observaron que en el cristal se forman láminas que contienen las interacciones intermoleculares tipo $S \cdots S$ y las redes de enlaces de hidrógeno. Encontraron que la dirección más compresible es el eje C, y la presión provoca que los enlaces de hidrógeno tipo $N-H \cdots O$ que se forman estén más próximos.

Los estudios teóricos encontrados en la literatura en relación con la L-Cistina, se enfocan principalmente al análisis del aminoácido dimérico; y se han calculado las entalpías de formación y de disociación²⁴ de los enlaces S-H, S-S y C-S; también se ha determinado teóricamente que la forma más estable del aminoácido en fase gas es la forma neutral de la molécula que contiene cuatro enlaces de hidrógeno intramoleculares.²⁵ Se han estudiado reacciones de éste

aminoácido y algunos de sus derivados;²⁶ también se ha realizado un análisis conformacional y de flexibilidad del mismo.²⁷

La importancia del estudio del cristal de L-Cistina, desde el punto de vista teórico, radica en que es posible conocer la magnitud de las interacciones intermoleculares involucradas en la estructuración de este mismo (enlaces de hidrógeno y la interacción $S \cdots S$) y cuál es el efecto cooperativo de las interacciones intermoleculares en sus distintas conformaciones; también es posible predecir cómo actúan las moléculas inhibidoras del crecimiento en la superficie del cristal. Este análisis aportará un conocimiento esencial a la comunidad para lograr atacar el problema del crecimiento y la descomposición de los cristales dentro del cuerpo humano. Este conocimiento no se reduce únicamente al cristal de L-Cistina sino a su aplicación a otros sistemas como los cristales de oxalatos y otros cristales de aminoácidos.

¿Por qué a pesar de ser un cristal molecular dicho sistema es tan estable? ¿Qué es lo que sucede con las interacciones dentro del cristal? Para conocer las respuestas a estas preguntas en este trabajo se analizarán las interacciones que dominan la estructuración del cristal desde la perspectiva teórica utilizando métodos de la DFT que contienen contribuciones de dispersión. ¿Por qué se deben utilizar métodos que contengan correcciones a la dispersión? Porque se sabe que los efectos de dispersión de muchos cuerpos son importantes para la buena descripción de las interacciones intermoleculares, como las tipo van der Waals y los enlaces de hidrógeno. Se determinará el orden relativo de las interacciones que dominan la estructuración y estabilidad del cristal de L-Cistina, mediante la medición del efecto cooperativo de las interacciones intermoleculares utilizando una descomposición de la energía de interacción que será descrita en el primer capítulo.

Como un estudio previo se realizará el análisis del efecto de muchos cuerpos y de las contribuciones de dispersión, en el contexto de la DFT con la inclusión de efectos de dispersión, y su comparación con cálculos Cúmulos Acoplados con Simples, Dobles y Triples Excitaciones (CCSD(T)) en un cristal molecular pequeño: el cristal de ácido fórmico. El interés de estudiar el cristal del ácido fórmico radica en que el tipo de enlaces de hidrógeno que posee en su estructuración son de naturaleza fuerte (según la clasificación de Desiraju en la tabla 1.1), como los que contiene el cristal de L-Cistina. Los enlaces de hidrógeno fuertes tienen una energía de interacción entre 4 y 15 kcal/mol con una distancia de enlace átomo donador-átomo aceptor entre 2.5 y 3 Å. Según la literatura, los enlaces de hidrógeno que se forman dentro del cristal de L-Cistina son de naturaleza fuerte de acuerdo con la clasificación de Desiraju. Este estudio permitirá validar la metodología que se utilizará para analizar el cristal de L-Cistina y ubicar qué tan fuertes son los enlaces de hidrógeno zwitteriónicos. Se podrá conocer la naturaleza de las interacciones que estructuran al cristal de L-Cistina y el efecto que causan las distintas conformaciones en las que se encuentran las interacciones intermoleculares en la energía de interacción total. Este estudio permitirá conocer también el desempeño de un método que contiene contribuciones de dos cuerpos (TS) y un método que contiene contribuciones de más de dos cuerpos (MBD), en el análisis de los enlaces de hidrógeno e interacciones de vdW. Será posible determinar el

comportamiento del método MBD en comparación con los cálculos CCSD(T) en un cristal molecular con enlaces de hidrógeno (el ácido fórmico), y la relevancia de incluir efectos de muchos cuerpos en las aproximaciones en la DFT para el estudio de sistemas que contienen interacciones intermoleculares.

Tabla 1.1: Clasificación de los enlaces de hidrógeno $D-H \cdots A$ (átomo donador D, átomo de hidrógeno H y átomo aceptor A) de acuerdo con G. R. Desiraju,³ según la energía de interacción y las características geométricas.

Propiedad	Muy fuerte	Fuerte	Débil
Energía de interacción (kcal/mol)	15-40	4-15	< 4
Ejemplos	$[F \cdots H \cdots F]^-$ $[N \cdots H \cdots N]^+$ $P-OH \cdots O=P$	$O-H \cdots O=C$ $N-H \cdots O=C$ $O-H \cdots O-H$	$C-H \cdots O$ $N-H \cdots F-C$ $O-H \cdots \pi$
Longitud del enlace $D-H(\text{Å})$	0.05-0.2	0.01-0.05	$\leq 0,01$
Rango $D \cdots A(\text{Å})$	2.2-2.5	2.5-3.0	3.0-4.5
Rango $H \cdots A(\text{Å})$	1.2-1.5	1.5-2.2	2.2-3.5
Rango de los ángulos ($^\circ$) $D-H \cdots A$	175-180	130-180	90-180
Efecto sobre el empaquetamiento	Fuerte	Distintivo	Variable
Utilidad en la ingeniería de cristales	Desconocida	Útil	Parcialmente útil
Contribución electrostática	Significativa	Dominante	Moderada

En el capítulo dos se relatarán los detalles precedentes al estudio, con una breve descripción de la clasificación de las interacciones intermoleculares y su tratamiento con las distintas particiones de la energía de interacción, así como su relación con el efecto cooperativo. La descripción de las metodologías utilizadas bajo el contexto de la DFT en condiciones periódicas también se describe en este apartado. En el capítulo tres se tratará el estudio de los cristales moleculares considerados en este trabajo. En la sección 3.1 el análisis del cristal de ácido fórmico es presentado con detalle. En la sección 3.3 se muestra el análisis de las interacciones del cristal de L-Cistina, principal sistema de estudio. En el capítulo cuatro se encuentran las conclusiones y perspectivas de este trabajo.

Capítulo 2

Antecedentes

La mente no es ningún libro que uno pueda abrir cuando se le antoje o examinarlo cuando le apetezca. Los pensamientos no están grabados dentro del cráneo para que los analice cualquier invasor. La mente es una potencia muy compleja y con muchos estratos.
Severus Snape, *Harry Potter y la Orden del Fénix*, J. K. Rowling.

2.1. Las Interacciones Intermoleculares

Un cristal es un sistema sólido cuya estructura está ordenada de forma periódica en las tres direcciones del espacio, es decir, que está formado por la repetición espacial de una celda básica idéntica de átomos, iones o moléculas. Los cristales se clasifican en: iónicos, covalentes, metálicos y moleculares. Un cristal molecular es un arreglo periódico de moléculas en donde las interacciones intermoleculares determinan su estructura estable. Los cristales moleculares presentan una energía de cohesión muy pequeña así como un bajo punto de fusión. Como ejemplos, se pueden señalar al CO_2 , NO_2 o el BN. Existe un interés reciente en este tipo de materiales debido a las diversas aplicaciones que presentan en la ingeniería de materiales (metalurgia, cerámicas, polímeros, superconductores, construcción, electrónica, etc.). Los cristales moleculares tienen propiedades químicas particulares por las que pueden tener aplicaciones como sensores, y propiedades físicas como la presencia de respuestas ópticas no-lineales en algunos sólidos orgánicos.⁵

El estudio de la ingeniería de cristales está comprendido dentro de las interacciones intermoleculares, en el contexto del empaquetamiento cristalino y de la utilización de este conocimiento en el diseño de nuevos sólidos con propiedades físicas y químicas deseadas. La ingeniería de cristales se podría dividir en tres partes: i) en el entendimiento de interacciones intermoleculares

en el contexto del empaquetamiento cristalino; ii) el desarrollo de estrategias que combinen interacciones para generar un tipo de empaquetamiento específico; iii) el perfeccionamiento de las propiedades de los cristales que brinden determinadas funciones.

En 1955, en la reunión de la American Physical Society en la Ciudad de México, Ray Pepinsky por primera vez utilizó el término ingeniería de cristales: lo más importante en esta línea de investigación es crear cristales que tengan funciones específicas, pero, para lograr llegar hasta ese punto se debe conocer la construcción sistemática de un cristal. En su legendaria plática en 1959, Richard Feynman preguntó “¿Existe un camino físico para sintetizar cualquier sustancia química?”, él continuó y dijo que, en principio, no existe una ley física que se corrompa si una molécula es ensamblada átomo por átomo. De forma similar, es posible decir que ninguna ley es violada si en un cristal se acomoda sistemáticamente molécula por molécula. Esa es la idea de la ingeniería de cristales, se desea crear cristales que tengan propiedades particulares, así como tener el control sobre las formas en que se empaquetan las moléculas. Los cristales moleculares con propiedades químicas específicas (reactividad, tautomerismo, cambios en el color) tienen aplicaciones como sensores, dispositivos, materiales sensibles a la luz y en catálisis. Las propiedades físicas (eléctricas, magnéticas, ópticas, solubilidad) son más fáciles de mencionar y la mayoría de las aplicaciones se encuentran en esta categoría. Algunos sólidos orgánicos que presentan respuestas ópticas no lineales son utilizados como guía de ondas. El control de la forma en los sólidos es importante en las industrias farmacéuticas y de explosivos. La importancia de obtener distintos arreglos del sólidos de un medicamento (polimorfo, solvatado, co-cristal) puede tener un interés médico y comercial.⁵

Como se ha mencionado anteriormente, la forma y el orden del empaquetamiento en los sólidos es indispensable para conocer y/o determinar ciertas propiedades físicas y químicas. Los distintos métodos experimentales proveen información de la geometría, la orientación de las moléculas, además de las propiedades termodinámicas de los cristales moleculares. Se han tenido avances en la mejora de los métodos computacionales y en la habilidad de las computadoras para ofrecer una mayor rapidez de cálculo. Dichas mejoras, permiten que los métodos teóricos provean valores como puntos de referencia para las energías de las interacciones intermoleculares, los efectos complicados del estado sólido o del ambiente en solución.

Dentro de un cristal molecular cada molécula interactúa con otra a través de interacciones intermoleculares, dichas interacciones pueden ser de distinta naturaleza. Los enlaces de hidrógeno y las fuerzas de van der Waals son los tipos de interacciones más comunes, pero existen algunas otras que es importante mencionar para conocer de dónde vienen y cuál es el sentido físico por el que cada una se manifiesta. En el siguiente apartado se realizará una breve descripción de las interacciones intermoleculares.

2.1.1. La Clasificación de las Interacciones Intermoleculares

Los átomos de una molécula se mantienen unidos entre sí por enlaces químicos (covalentes, iónicos o metálicos) cuya energía de enlace va de 100 a 250 kcal/mol, y existen otros tipos de interacciones, entre los átomos y/o las moléculas, más débiles llamadas fuerzas intermoleculares o interacciones intermoleculares. Por ejemplo, se requieren 395 kcal para romper 4 moles de enlaces covalentes CH_4 y separar el átomo de C y los cuatro átomos de H de todas las moléculas de 1 mol de metano. Sin embargo se requieren 2 kcal para separar 1 mol de moléculas de metano que están muy juntas en el metano líquido, a fin de evaporar el líquido y convertirlo en gaseoso. Las atracciones moleculares son más débiles que los enlaces covalentes porque no son el resultado de compartir pares de electrones entre átomos; es decir, son interacciones no covalentes.

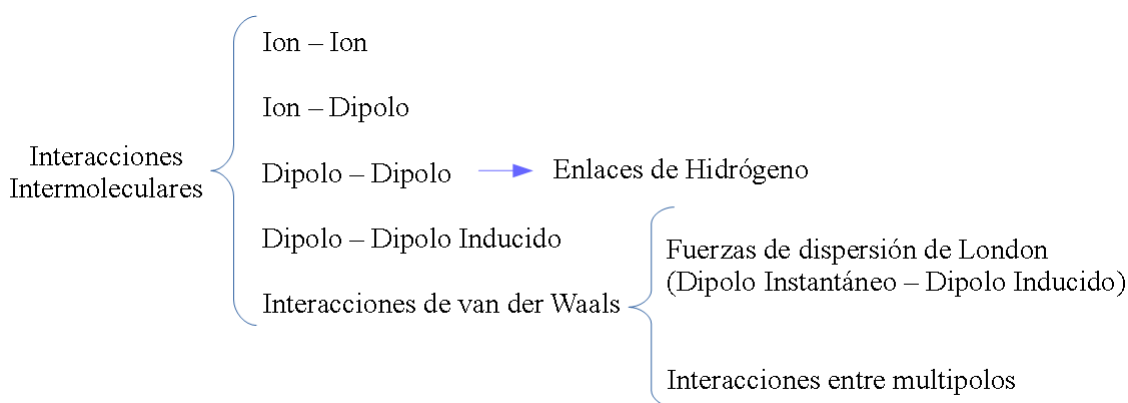


Figura 2.1: Clasificación de las interacciones intermoleculares según la naturaleza del sistema que interactúa.

Las interacciones intermoleculares pueden clasificarse según el tipo de sistema que interactúa (ver Fig. 2.1). Es decir, si tenemos dos moléculas neutras que interactúan o un ion con una molécula neutra o dipolar, dos moléculas dipolares, etc. Las interacciones intermoleculares entre los átomos y moléculas también se clasifican como de corto o de largo alcance; las interacciones de largo alcance son aquellas donde el traslape entre las distribuciones de electrones pueden ser despreciables y pueden ser tratadas mediante electrostática clásica. Las interacciones de corto alcance o repulsivas se observan normalmente entre moléculas que no interactúan químicamente, y empiezan a ser importantes cuando las nubes electrónicas se traslapan; su tratamiento es más complejo, puesto que se utiliza la mecánica cuántica para su descripción.²⁸ Las fuerzas de Van der Waals se llaman así en honor al físico holandés Johannes Van der Waals, quien fue el primero en darse cuenta de la necesidad de tomar en consideración el volumen de las moléculas y las fuerzas intermoleculares para establecer la relación entre la presión, el volumen y la temperatura de los gases y los líquidos. Estas fuerzas son las responsables de muchos fenómenos físicos y químicos como la adhesión, rozamiento, difusión, tensión superficial y la viscosidad.

Las interacciones de largo alcance se manifiestan entre dos moléculas o dos átomos cuando no se encuentran en un rango repulsivo, y puede manifestarse en sistemas neutros o no. Por ejemplo, existen muchas moléculas eléctricamente neutras que poseen una distribución de carga no homogénea, esto se debe a que los átomos que las conforman poseen distinta electronegatividad. En estas moléculas se sigue conservando la neutralidad eléctrica global, pero sobre el átomo más electronegativo hay un predominio de carga negativa mientras que sobre el átomo menos electronegativo hay un predominio de carga positiva; es decir se forma un *dipolo*.

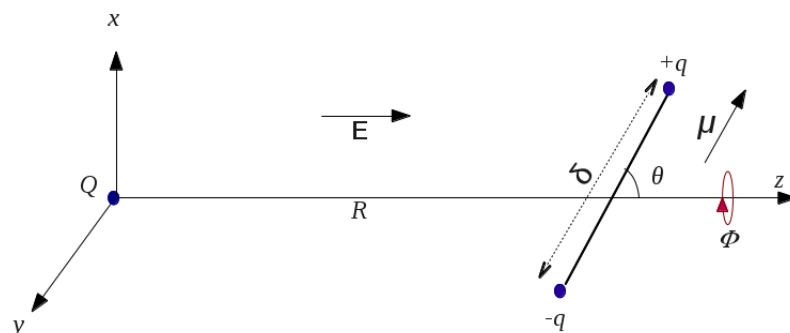


Figura 2.2: Interacción ion-dipolo, en donde Q es la carga del ion separado por una distancia R del dipolo cuyas cargas están representadas con la letra q . El campo eléctrico \vec{E} es paralelo al eje z cerca del dipolo, el cual se encuentra en una dirección θ con respecto al eje y con un momento μ

El dipolo se caracteriza por medio del *momento dipolar*, que se define por la ecuación 2.1. Las moléculas polares, incluyendo todas las diatómicas heteronucleares (HCl, CO) y algunas como H_2O y NH_3 , presentan momentos dipolares del orden de 1 Debye. Los momentos dipolares de orden superior son llamados segundo dipolo, tercer dipolo, hasta el n momento de la distribución de carga, y se conocen comúnmente como cuadrupolo eléctrico, octupolo, así hasta $2n$ -momentos. Cada momento dipolar depende de la distribución de la densidad de carga $\rho(x, y, z)$ y de la posición en el espacio de cada carga, de ahí que para una distribución continua de carga la representación del momento dipolar sea representada como²⁹

$$\vec{\mu}(x, y, z) = \int \int \int d_x d_y d_z \vec{r}(x, y, z) \rho(x, y, z) \quad (2.1)$$

La estructura de una molécula es la que determina si tiene un momento dipolar distinto de cero, cuadrupolo, o momentos de orden superior cuando se encuentra en aislamiento, es decir si tiene momentos permanentes. Por ejemplo, una distribución de carga esférica y simétrica (un átomo aislado) no tiene momentos dipolares permanentes, tampoco las moléculas diatómicas homonucleares, ya que la distribución de carga es simétrica. Las moléculas y átomos también sufren cambios en su densidad de carga, si éstos son sometidos a un campo eléctrico. A este fenómeno se le conoce como momento dipolar inducido, y se representa como

$$\vec{\mu} = \alpha \vec{E}. \quad (2.2)$$

En donde α es la polarizabilidad, y E el campo eléctrico. La polarizabilidad se considera como una medida que determina con qué facilidad es posible distorsionar una distribución de carga. Los átomos mantienen una relación con la polarizabilidad, entre mayor sea el tamaño de éstos mayor será el valor de α . Cuando las moléculas se orientan libremente en presencia de un campo eléctrico, éstas tienden a ocupar las orientaciones de más baja energía. Dependiendo del sistema que se trate, se puede decir que la energía de interacción para dos moléculas es proporcional al momento dipolar que presenten cada una de las moléculas (μ_1 y μ_2) y a la distancia R que las separa, en donde n_1 y n_2 son los órdenes de los momentos dipolares; es decir, si $n_1 = n_2 = 0$ (dos monopolos) la energía de interacción es proporcional a R^{-1} .

$$V(R) \propto \frac{|\mu_1||\mu_2|}{\epsilon_0 R^{n_1+n_2+1}}. \quad (2.3)$$

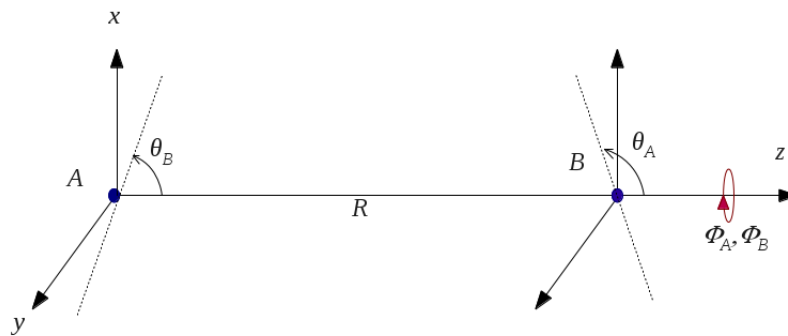


Figura 2.3: Interacción tipo dipolo-dipolo. Los puntos A y B representan los centros de dos moléculas polares. La línea punteada indica que ambos dipolos se encuentran situados a ciertos ángulos de los ejes coordenados x , y , z . La distancia intermolecular está señalada por la letra R , y los ángulos θ_A , θ_B , ϕ_A , ϕ_B definen las orientaciones de dos moléculas.

Para una interacción tipo *ion-ion*, el potencial de interacción está dado por la ley de Coulomb $V(R) = \frac{Q_1 Q_2}{4\pi\epsilon_0}$, en donde Q representa las cargas de ambos iones, pues se consideran como cargas puntuales y tienen una dependencia como R^{-1} . Si se tiene una molécula cargada que interacciona con una molécula neutra pero dipolar entonces la dependencia cambia como R^{-2} . Si consideramos una interacción *ion-dipolo*, el dipolo tendrá una distribución de carga dada por $+q$ y $-q$ (Fig. 2.2). Si suponemos que existe una distancia R que separa a la carga del ion, Q , del dipolo, entonces podemos decir que las distancias entre Q y $\pm q$ son $R \pm \frac{1}{2}\delta \cos(\theta)$, en donde δ es la distancia a la que se encuentran las dos cargas del dipolo, y la fuerza del dipolo estará dada por²⁸

$$\begin{aligned}
F_z &= F_+ + F_- = \frac{qQ}{4\pi\epsilon_0(R + \frac{1}{2}\delta \cos \theta)^2} - \frac{qQ}{4\pi\epsilon_0(R - \frac{1}{2}\delta \cos \theta)^2} \\
&= \frac{qQ}{4\pi\epsilon_0 R^2} \left[\left(1 - \frac{\delta \cos \theta}{R} + \dots \right) - \left(1 + \frac{\delta \cos \theta}{R} + \dots \right) \right] \\
&= \frac{qQ\delta \cos \theta}{2\pi\epsilon_0 R^3} = \vec{\mu} \frac{\partial \vec{E}}{\partial \vec{R}}
\end{aligned} \tag{2.4}$$

En donde $|\vec{E}| = \frac{Q}{4\pi\epsilon_0 R^2}$. Si consideramos que $F_z = \frac{\partial \vec{V}}{\partial R}$ y que $V(R, \theta) = -\vec{\mu} \cdot \vec{E}$, entonces el potencial para una interacción *ion-dipolo* se puede escribir como:

$$V(R, \theta) = \frac{Q\mu \cos \theta}{4\pi\epsilon_0 R^2}. \tag{2.5}$$

De manera análoga se estima la energía para la interacción tipo *ion-dipolo inducido*, es decir una interacción entre una molécula cargada (o átomo) con una molécula que no tiene un momento dipolar permanente, en donde éste último es provocado por la carga del ion. Como caso contrario a la interacción *ion-dipolo*, consideramos que $R \gg \delta$, entonces:

$$F_z = \vec{\mu} \cdot \frac{\partial \vec{E}}{\partial R} = \alpha \vec{E} \cdot \frac{\partial \vec{E}}{\partial R} = \frac{\alpha}{2} \frac{\partial (\vec{E} \cdot \vec{E})}{\partial R} = \frac{\alpha}{2} \frac{\partial |\vec{E}|^2}{\partial R} = -\frac{\alpha Q^2}{8\pi^2 \epsilon_0^2 R^5}. \tag{2.6}$$

En este caso μ varía con R , así que la energía de interacción a una R dada se debe integrar sobre todo el espacio ($d\vec{s}$) desde infinito a R :

$$V_{ind}(R) = - \int_{\infty}^R \vec{F} \cdot d\vec{s} = - \int_{\infty}^R \vec{\mu} \cdot \frac{\partial \vec{E}}{\partial R} d\vec{R} = - \int_{\infty}^R \alpha \vec{E} \cdot \frac{\partial \vec{E}}{\partial R} d\vec{R} = \frac{\alpha Q^2 \mu}{32\pi^2 \epsilon_0^2 R^4}. \tag{2.7}$$

Para dos dipolos permanentes A y B , es decir la interacción *dipolo - dipolo*, cada uno orientado según los ángulos θ, ϕ , relativos a un eje (ver Fig. 2.3), la energía de interacción está determinada por

$$V(R, \theta_A, \theta_B, \phi_A, \phi_B) = \frac{\mu_A \mu_B}{4\pi\epsilon_0 R^3} [-2 \cos \theta_A \cos \theta_B + \sin \theta_A \sin \theta_B \cos(\phi_B - \phi_A)]; \tag{2.8}$$

los enlaces de hidrógeno son interacciones tipo *dipolo-dipolo*.

Las interacciones de van der Waals contienen las interacciones de dispersión de London (que son las interacciones entre un dipolo instantáneo y un dipolo inducido) y las interacciones entre multipolos. Una interacción del tipo *dipolo instantáneo-dipolo inducido* se presenta entre dos moléculas A y B en donde se manifieste un dipolo instantáneo (provocado por el movimiento de la nube electrónica) y por un dipolo inducido. Si consideramos la figura 2.3 el potencial de interacción puede escribirse como

$$V(R) = -\frac{3h\nu_A \nu_B \alpha_A \alpha_B}{2(\alpha_A + \alpha_B)(4\pi\epsilon_0)^4 R^6}. \tag{2.9}$$

Este potencial es proporcional al producto de sus polarizabilidades y varía inversamente con respecto a su separación. Las frecuencias son parámetros característicos de dos moléculas y son aproximadamente igual a las frecuencias de sus transiciones electrónicas permitidas. Debe mencionarse que existen términos de orden superior, la ecuación se escribe con más términos R^{-8} , R^{-10} , etc., sin embargo puede aproximarse como C/R^6 , considerando que el valor típico para C es $5 \times 10^{-68} Jm^6$, para moléculas como Ar_2 , N_2 , O_2 . A este tipo de interacción también se le conoce como *fuerzas de dispersión* o *Fuerzas de London* y tienen una energía de 1.5 kJ/mol, aproximadamente el 0.5 % de la energía media de un enlace covalente.

En general, puede decirse que las interacciones pueden clasificarse según el sistema tratado, *ion-ion*, *ion-dipolo*, *dipolo-dipolo*, *ion-dipolo inducido*, y las fuerzas de van der Waals que engloban las fuerzas de dispersión y las fuerzas atractivas en todos los casos (entre moléculas neutras, dipolo-dipolo y todas las interacciones entre multipolos).

$$V_{vdW} = -\frac{C_6}{R^6} - \frac{C_8}{R^8} - \frac{C_{10}}{R^{10}} \dots \quad (2.10)$$

La ecuación anterior representa las contribuciones que corresponden a las fuerzas de van der Waals, es decir, el $\frac{C_6}{R^6}$ corresponde a las fuerzas de dispersión, $\frac{C_8}{R^8}$ a la interacción entre un dipolo y un cuadrupolo, y $\frac{C_{10}}{R^{10}}$ a la interacción entre dos cuadrupolos. Las interacciones intermoleculares pueden ser ubicadas en el potencial de interacción a partir de regiones, repulsivas o atractivas. Las fuerzas de van der Waals se ubican en la región del largo alcance y se consideran atractivas. En el siguiente apartado se observará con detalle la separación del potencial de interacción a partir de regiones y se ubicará la clasificación de las interacciones intermoleculares.

2.1.2. La Partición del Potencial de Interacción

Para analizar el potencial de interacción, V_{int} , entre dos especies químicas, es común separar arbitrariamente las contribuciones de acuerdo a la ecuación 2.11, considerando las contribuciones por cada región en la curva del potencial (Fig. 2.4).³⁰

$$V_{int} = V_{short} + V_{elec} + V_{ind} + V_{disp} \quad (2.11)$$

La clasificación de las interacciones intermoleculares depende de la distancia entre los sistemas interactuantes; se debe tener en mente que todos los tipos de interacciones intermoleculares tienen la misma naturaleza física: la electromagnética. En el esquema Fig. 2.4 se observa la forma clásica de separar estas interacciones a partir de las regiones de enlace. En la región I se encuentran las distancias cortas cuyo potencial de energía tiene una naturaleza repulsiva y el intercambio electrónico, debido al traslape de las capas electrónicas, domina. La región II es un rango intermedio que resulta en un balance entre las fuerzas atractivas y las repulsivas. La región III es para las distancias más grandes en donde las fuerzas intermoleculares son atractivas.

En la ecuación 2.11 V_{short} refleja las interacciones de corto alcance que corresponde al bloque I en la Fig. 2.4, V_{elec} considera las interacciones electrostáticas, es decir la energía de

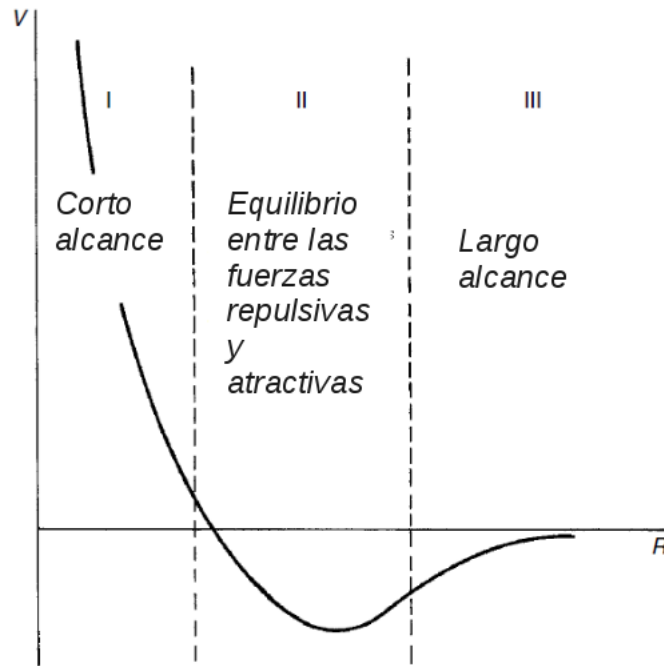


Figura 2.4: Regiones del potencial de interacción.

Coulomb de interacción entre un par de moléculas con distribuciones de carga permanentes, por ejemplo la interacción tipo *ion-ion* vista anteriormente y corresponde al área del segundo bloque de la Fig. 2.4. El término V_{ind} incluye las interacciones por inducción, pues proviene de las contribuciones de carga permanente de cada molécula que producen un momento eléctrico inducido, por ejemplo la interacción entre un ion y un dipolo inducido; este tipo de interacción se encuentra en el tercer bloque de la figura 2.4. Por último el término V_{disp} que contiene las interacciones de dispersión, es decir las fuerzas de London y las interacciones en multipolos (interacciones de van der Waals), recae de igual forma en el bloque del largo alcance en la curva del potencial de interacción.

La energía de dispersión se debe a las fuerzas atractivas en el largo alcance entre moléculas separadas que presentan ausencia de carga o momentos eléctricos. Esta contribución al potencial de interacción depende en gran medida de la correlación del movimiento de los electrones. Es por ello que esta contribución es importante en el análisis de las interacciones de van der Waals, la buena descripción de estas contribuciones contribuye a la buena cuantificación de este tipo de interacciones.

De esta forma, se puede plantear que si se conoce la función de onda exacta se podrían evaluar estas contribuciones en forma exacta. Sin embargo, cuando se recurre a modelos aproximados estos no necesariamente describen con la misma calidad las diversas contribuciones. Por ejemplo, es común suponer que si se usa la aproximación de HF⁸ se obtienen descripciones razonables a los primeros tres términos de la ecuación 2.11 pero, se produce una aproximación no útil para el término de dispersión. Tan es así, que el modelo de HF predice una curva repulsiva para la

interacción entre dos átomos de He, pero da una curva aceptable para una interacción covalente. Para obtener una mejor descripción para la contribución de dispersión, utilizando métodos de función de onda, es común recurrir a métodos que incluyen a la correlación electrónica tales como MP2 o CCSD(T) cuya utilización esta acotada a sistemas con un número reducido de átomos.

Actualmente, se ha recurrido a las aproximaciones provenientes de la DFT para la descripción de sistemas donde las interacciones tipo van der Waals juegan un papel relevante. En este caso, se considera que los cálculos de estructura electrónica, con aproximaciones al funcional de intercambio y correlación a nivel GGA (general gradient approximation) o metaGGA, incluyen aproximaciones aceptables a los primeros tres términos de la ecuación 2.11 y que es necesario incluir las contribuciones de dispersión mediante diversos esquemas que se pueden clasificar en dos grandes tipos: por un lado, se busca desarrollar funcionales que contengan términos implícitos para la energía de dispersión (es decir, se modifica la contribución a la energía de correlación); y por otra parte se pretende encontrar correcciones adicionales para describir las contribuciones de dispersión de sistemas conocidos; estas correcciones pueden incluir ajustes específicos al término de dispersión para cada funcional, por ejemplo para adicionar efectos a los funcionales GGA comunes.

En el siguiente apartado se describirá a la DFT y su adaptación al tratamiento de sistemas periódicos (que se utiliza para analizar sistemas en estado sólido). En la sección 2.3 se introducirán las metodologías que son utilizadas comúnmente en el tratamiento de las interacciones intermoleculares en las que es indispensable la contribución de dispersión, haciendo énfasis en las que se utilizan en este trabajo.

2.2. Teoría de Funcionales de la Densidad

Las distintas propiedades de los sistemas están determinadas por el comportamiento atómico y electrónico de los mismos. Desde el punto de vista teórico, existen diversas formulaciones para describir dichas propiedades siguiendo lineamientos físicos y matemáticos. Durante los últimos cincuenta años, la Teoría de Funcionales de la Densidad ha sido utilizada para describir, analizar y evaluar sistemas atómicos, moleculares y supramoleculares.

La idea original de la DFT para sistemas cuánticos proviene del método de Thomas y Fermi propuesto en 1927. A pesar de que dicha aproximación no es suficiente para los cálculos de estructura electrónica hoy en día, ilustra el camino de cómo trabaja la teoría de funcionales de la densidad. En dicho método la energía cinética de un sistema de electrones es aproximado como un funcional explícito de la densidad, idealizado como un gas homogéneo de electrones que no interactúan cuya densidad es igual a la densidad local en cualquier punto dado. El método de Thomas-Fermi no consideraba el intercambio y la correlación de los electrones, sin embargo esto fue extendido por Dirac en 1930, quien formuló la aproximación local para el intercambio.

Después, llegaron los teoremas de Hohenberg y Kohn (HK), quienes formularon a la DFT

como una teoría exacta para sistemas de muchos cuerpos. Su formulación se aplica a cualquier sistema de partículas que interactúan con un potencial externo. El primer teorema dice: *la energía del estado basal de la ecuación de Schroedinger es un funcional único de la densidad electrónica*. Este teorema dice que existe una relación uno a uno entre la función de onda del estado basal y con el potencial externo. El segundo teorema define una importante propiedad del funcional: *la densidad electrónica que minimiza al funcional de HK es la verdadera densidad electrónica que corresponde a la solución de la ecuación de Schroedinger*. Si el funcional general de la densidad fuera conocido, entonces se podría variar la densidad electrónica hasta que la energía del funcional se minimizara. Este principio variacional es utilizado en la práctica con formas que aproximan al funcional.

Un camino útil para describir los teoremas de HK es en términos de las funciones de onda de un solo electrón, $\psi_i(\vec{r})$, considerando que la densidad se define como $\rho(\vec{r}) = 2 \sum_i \psi_i^*(\vec{r})\psi_i(\vec{r})$ y en donde \vec{r} indica una posición en el espacio, el funcional de la energía puede escribirse como^{7,8,31-34}

$$E[\rho] = E_{conocido}[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (2.12)$$

en donde $E_{conocido}[\rho]$ es un funcional que se puede escribir de forma analítica simple y todo lo demás se incluye en $E_{xc}[\rho]$. Los términos conocidos incluyen las siguientes contribuciones:

$$E_{conocida}[\rho] = \frac{\hbar^2}{m} \sum_i \int \psi_i^* \nabla^2 \psi_i d^3r + \int V(\vec{r})\rho(\vec{r})d^3r + \frac{e^2}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3r d^3r' + E_{ion}. \quad (2.13)$$

Los términos de la derecha son, en el orden que corresponden, la energía cinética de los electrones, las interacciones de Coulomb entre los electrones y el núcleo, las interacciones de Coulomb de los electrones, y las interacciones de Coulomb entre los núcleos. El otro término que completa la energía del funcional, $E_{xc}[\rho]$, es el funcional de intercambio y correlación, y está definido para incluir todos los efectos de la mecánica cuántica que no están incluidos en el término del funcional conocido. Pero, ¿cómo será posible conocer a nuestro funcional $E[\rho]$ si no sabemos cómo obtener $E_{xc}[\rho]$? Esta dificultad aún no ha sido resuelta pero por Kohn y Sham (KS) propusieron un camino alternativo para encontrar la densidad electrónica resolviendo un conjunto de ecuaciones en donde cada ecuación se resuelve para un sólo electrón. Las ecuaciones de KS tienen la forma

$$\left[\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V(\vec{r}) + V_H(\vec{r}) + V_{xc}(\vec{r}) \right] \psi_i(\vec{r}) = \varepsilon_i \psi_i(\vec{r}). \quad (2.14)$$

Estas ecuaciones son para funciones de onda de un solo electrón que depende sólo de las tres variables espaciales, $\psi_i(\vec{r})$. En la parte de la derecha de la ecuación anterior se encuentran los valores propios de la ecuación, ε_i . En la parte izquierda de las ecuaciones de KS hay tres potenciales, V , V_H y V_{xc} (la letra h es la constante de Planck). El primero de estos define la

interacción que existe entre un electrón y la colección de los núcleos atómicos. El segundo es el potencial de Hartree y está definido como

$$V_H(\vec{r}) = e^2 \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3 r'. \quad (2.15)$$

Este potencial describe la repulsión de Coulomb que existe entre el electrón considerado en una de las ecuaciones de KS y la densidad electrónica total definida por todos los electrones en el problema. El potencial de Hartree incluye a la contribución de autointeracción, porque los electrones que se describen en la ecuación de KS son también parte de la densidad electrónica total, así que parte de V_H contiene a la interacción de Coulomb entre el electrón y él mismo. Por último, el potencial de intercambio y correlación V_{xc} puede ser formalmente definido como una derivada funcional de la energía de intercambio y correlación:

$$V_{xc}(\vec{r}) = \frac{\delta E_{xc}(\vec{r})}{\delta \rho(\vec{r})}. \quad (2.16)$$

Para resolver las ecuaciones de KS se necesita definir el potencial de Hartree y todo lo demás del potencial, y para definir el potencial de Hartree se necesita conocer la densidad electrónica. Pero para encontrar la densidad electrónica es necesario saber las funciones de onda de un solo electrón, y para conocer estas funciones se necesita resolver las ecuaciones de KS. Para romper este círculo vicioso, usualmente se trata este problema de forma iterativa, es decir que es un problema de solución auto-consistente.

2.2.1. Energía de Intercambio y Correlación

Si se quiere encontrar la energía del estado basal a partir de la ecuación de Shroedinger, implica resolver un problema de muchos cuerpos muy complicado. Kohn, Hohenberg y Sham mostraron que el estado basal puede ser encontrado minimizando la energía de un funcional de la energía, y que esto puede ser resuelto de forma autoconsistente a partir de un conjunto de ecuaciones que dependen de una sola partícula. Pero, existe una complicación crítica en esta formulación: para resolver las ecuaciones de KS se debe especificar el funcional de intercambio y correlación.

Generalmente el funcional de intercambio y correlación se escribe por separado en términos de las energías por partícula³⁵ de intercambio y correlación, ε_x y ε_c ,

$$E_{xc}[\rho] = E_x[\rho] + E_c[\rho] = \int \rho(r)\varepsilon_x[\rho(r)]dr + \int \rho(r)\varepsilon_c[\rho(r)]dr. \quad (2.17)$$

La exactitud del funcional de intercambio y correlación está garantizada en los teoremas de HK pero encontrarlo no es simple. Existe una forma para obtener una aproximación considerando a un gas de electrones uniforme (geu). En este caso, la densidad electrónica es constante en todos los puntos del espacio, $\rho(\vec{r}) = \text{constante}$, esto provee un camino para utilizar las ecuaciones de KS,

$$E_{xc}(\vec{r}) = E_{xc}^{geu}[\rho(\vec{r})]. \quad (2.18)$$

La energía de intercambio y correlación para un gas de electrones uniforme está dada por una simple integral sobre todo el espacio con la densidad de la energía de intercambio y correlación en cada punto asumido como el mismo, es decir como un gas de electrones homogéneo

$$\begin{aligned} E_x^{LSDA}(\rho) &= \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{xc}^{geu}(\rho_\alpha(\vec{r}), \rho_\beta(\vec{r})) d^3r \\ &= \int \rho(\vec{r}) [\varepsilon_x^{geu}(\rho_\alpha(\vec{r}), \rho_\beta(\vec{r})) + \varepsilon_c^{geu}(\rho_\alpha(\vec{r}), \rho_\beta(\vec{r}))] d^3r \end{aligned} \quad (2.19)$$

Las energías de intercambio y correlación están dadas como una suma de contribuciones entre las densidades de spin α y β . La energía cinética, la atracción núcleo-electrón y de Coulomb son términos separables en función del spin del electrón. La densidad total es la suma de las contribuciones α y β , $\rho = \rho_\alpha + \rho_\beta$, y estas son idénticas para un singulete de capa cerrada. A esta aproximación se le conoce como la Aproximación por Densidad Local de Spin, LSDA por sus siglas en inglés, también se le llama únicamente Aproximación por Densidad Local, LDA.³⁵

Después de LDA llegaron otras aproximaciones que utilizan la información de la densidad electrónica local y de su gradiente; este funcional se define como la Aproximación por Gradientes Generalizados (GGA, por sus siglas en inglés), la primera derivada de la densidad es incluida como una variable. La fórmula general para un GGA está dada por:

$$E_{xc}^{GGA}(\rho) = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{xc}^{geu}(\rho) F_{xc}(s) d^3r, \quad (2.20)$$

donde F_{xc} es un término adimensional y se escribe como una suma de las contribuciones de intercambio y correlación por separado, $F_{xc} = F_x + F_c$. El término F_c se escribe en términos de las contribuciones de intercambio y correlación para LDA. El término F_x se conoce como el factor de exacerbamiento, cada funcional posee una forma para escribir este término. Una forma en la que se encuentra el factor de exacerbamiento es la siguiente:

$$F_x^{GEA} = 1 + \frac{\mu s^2}{1 + \frac{\mu s^2}{k}}, \quad (2.21)$$

este planteamiento permite reducir la repulsión por la energía de intercambio en el corto alcance, para la variación lenta cuando las densidades son altas; el funcional utiliza un modo llamado Aproximación por Expansión de Gradientes (GEA, por sus siglas en inglés).³⁶ En dicha ecuación: $s = |\nabla\rho|/(2k_F\rho)$ y $k_F = [3\pi^2\rho]^{1/3}$. Uno de los funcionales GGA más populares que conserva este diseño del funcional de intercambio es el funcional PBE (Perdew-Burke-Ernzerhof), que fue propuesto por J. P. Perdew y colaboradores.³⁷ En este funcional $\mu = 0,2915$ para recobrar la variación de s en el límite $s \rightarrow 0$. En PBE, $k = 0,804$ para que la cota Lieb-Oxford³⁸ se cumpla. Esto garantiza que para cualquier densidad posible, incluso si el funcional no es válido en dicha densidad, la cota global Lieb-Oxford³⁸ se cumple. La energía de intercambio y correlación es una suma de ambas por separado en términos de la energía de intercambio y correlación LDA.

Los funcionales de intercambio y correlación contienen parámetros que pueden ser asignados mediante dos formas: ajustándolos a los datos experimentales o haciendo que se cumplan condiciones relacionadas con la física real de los efectos de intercambio y correlación. La calidad de los funcionales de intercambio y correlación radica en qué tan bueno es su comportamiento en la descripción de datos experimentales o cuánto se acercan a los datos obtenidos mediante métodos de función de onda (como MP2 y CCSD(T)). Algunos funcionales dependen del sistema y sus propiedades, estos resultan ser buenos descriptores en sistemas moleculares, algunos otros son desarrollados justamente para sistemas deslocalizados (periódicos), y otros también para ajustar con datos como las energías de excitación o RMN. En el caso del estudio de sistemas en donde las interacciones de vdW son importantes, la buena descripción de estos recae íntimamente en la buena descripción de la contribución de intercambio y correlación.

Aparte de los métodos LDA y GGA, existen otros tipos de aproximaciones, tales como los funcionales híbridos, los funcionales meta-GGA, funcionales hyper-GGA, entre otros. Para los fines de este trabajo únicamente se considerará a los funcionales GGA y distintas correcciones (para el estudio de interacciones de vdW y enlaces de hidrógeno), ya que son la aproximaciones a la DFT que se utilizarán para describir los sistemas de interés (cristales moleculares, es decir, cálculos en condiciones periódicas) como se mencionará en capítulos posteriores.

2.2.2. Solución de las Ecuaciones de Kohn-Sham en Sistemas Periódicos

La solución de las ecuaciones de KS para una molécula en fase gas es distinta a la de una molécula que se encuentra dentro de una supercelda. Los cálculos en este último caso implican arreglos de átomos en un espacio periódico. La celda que se repite periódicamente en el espacio esta definida por los vectores de la malla, \vec{a}_1 , \vec{a}_2 y \vec{a}_3 . Si se resuelve la ecuación de Shroedinger para un sistema mono-electrónico periódico, la solución debe satisfacer una propiedad fundamental conocida como el teorema de Bloch, el cual señala que la solución puede ser expresada como:^{33,35}

$$\phi_{\vec{k}}(\vec{r}) = e^{(i\vec{k}\cdot\vec{r})} u_{\vec{k}}(\vec{r}), \quad (2.22)$$

donde $u_{\vec{k}}(\vec{r}) = u_{\vec{k}}(\vec{r} + n_1\vec{a}_1 + n_2\vec{a}_2 + n_3\vec{a}_3)$, para cualquier entero n , o cual significa que esta función tiene la misma periodicidad que la supercelda. Esta función periódica puede desarrollarse en términos de una base de ondas planas en la forma

$$u_{i,\vec{k}}(\vec{r}) = \frac{1}{\sqrt{\Omega}} \sum_m c_{i,m}(\vec{k}) e^{i\vec{G}_m\cdot\vec{r}}. \quad (2.23)$$

En este caso Ω es el volumen periódico del sistema, $c_{i,m}$ representa a los coeficientes del desarrollo y \vec{G}_m indica el conjunto de vectores en la malla recíproca. De esta forma los orbitales quedan escritos como un desarrollo en ondas planas: $\phi_{\vec{k}}(\vec{r}) = \sum_{\vec{G}} c_{\vec{k}+\vec{G}} e^{[i(\vec{k}+\vec{G})\cdot\vec{r}]}$. De acuerdo

esta expresión, la solución de la ecuación debe evaluarse para cada punto en el espacio recíproco. Esta misma situación se presenta en las ecuaciones de Kohn-Sham que son también de naturaleza monoeléctronica. Si estas ecuaciones se mapean a la base de ondas planas adquieren la forma

$$\sum_{\vec{G}'} \left(\frac{1}{2} |\vec{k} + \vec{G}'|^2 \delta_{\vec{G}, \vec{G}'} + \tilde{V}_{(\vec{G}-\vec{G}')} \right) C_{j\vec{k}}(\vec{G}') = \varepsilon_{j\vec{k}} C_{j\vec{k}}(\vec{G}). \quad (2.24)$$

donde el potencial original ha sido sustituido por su transformada de Fourier, \tilde{V} ; con $\vec{G}' = \vec{k} + \vec{G}$ y la densidad escrita como:

$$\rho(\vec{r}) = \frac{1}{\sqrt{\Omega}} \sum_{\vec{G}} \rho(\vec{G}) e^{\vec{G} \cdot \vec{r}}, \quad (2.25)$$

cuya transformada de Fourier es

$$\rho(\vec{G}) = \int d\vec{r} \rho(\vec{r}) e^{\vec{G} \cdot \vec{r}}. \quad (2.26)$$

Es claro que en este contexto las variables a encontrar son los coeficientes de la expansión de la función de onda en la base de ondas planas. De manera similar al caso de las bases localizadas, es necesario truncar la base y con ese fin se utiliza la condición

$$|\vec{k} + \vec{G}| \leq E_{cut} \quad (2.27)$$

que claramente es dependiente de cada vector k .

La resolución de estas ecuaciones arroja un punto interesante, el hecho de tener energías de corte grandes implica que las ondas planas que se utilizan tendrían muchas oscilaciones en las regiones del espacio real a distancias cortas. Esto es problemático porque los electrones que se encuentran cercanos al núcleo en los átomos están asociados con funciones de onda que tienen exactamente el mismo comportamiento. Desde un punto de vista físico, los electrones cercanos al núcleo no tienen una importancia específica en el contexto del enlace químico o en alguna otra característica física de los materiales. Todas las propiedades que interesan en este trabajo y en muchos otros implican a los electrones de valencia. Por esta razón, se han desarrollado algunas alternativas para el tratamiento de los electrones cercanos al núcleo, una de ellas son los Pseudopotenciales (PPS) que serán descritos en el siguiente apartado.

2.2.3. Los Pseudopotenciales y el Método PAW³⁵

Cuando se evalúan las funciones de onda de valencia en una región cercana al núcleo, implica el uso de un gran número de ondas planas para representar las oscilaciones de la función en esa región; como una solución a este problema nacieron los pseudopotenciales.³⁹ La clave consiste en reemplazar los estados de más baja energía de los electrones por una función más suave cerca del núcleo. Estas pseudofunciones son funciones sin oscilaciones cerca del núcleo, por lo que el número de ondas planas necesarias para representarlo se ve reducido. Pese a que los estados

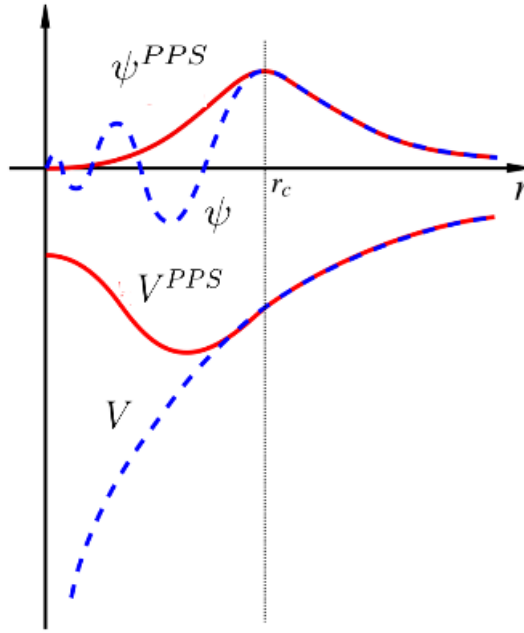


Figura 2.5: Comparación de una función de onda en el potencial de Coulomb del núcleo (línea azul) con un pseudopotencial (rojo).

de la región cerca al núcleo no son descritos explícitamente, los resultados obtenidos bajo este esquema son confiables; ya que muchas propiedades físicas y químicas dependen sólo de los electrones de valencia (estados de valencia), es decir aquellos que se encuentran más alejados del núcleo.⁴⁰

Los pseudopotenciales, V^{PPS} , son construidos para que cumplan el comportamiento de la figura 2.5. Se define una distancia al núcleo a del átomo, r_c , después de esa distancia la pseudofunción de onda ψ^{PPS} es idéntica a la función de onda real como se ve ilustrado en la Fig. 2.5. El parámetro r_c está relacionado con el número de ondas planas necesarias para representar a las pseudofunciones, mientras mayor sea el valor de r_c menor número de ondas planas son requeridas y el potencial se dice que es suave. Cuando r_c es pequeño se necesitan más ondas planas y el pseudopotencial se denomina duro. Las dos formas más comunes en las que se puede utilizar un pseudopotencial en los modernos códigos de estructura electrónica son: los pseudopotenciales con *conservación-de-norma* y los pseudopotenciales *ultrasuaves*.

Los pseudopotenciales con *conservación-de-norma* fueron propuestos por Hamman, et al.,⁴¹ en 1979. El punto de partida para definir a dicho tipo de pseudopotenciales se basa en que las pseudofunciones de valencia satisfacen las condiciones de ortonormalidad usuales, es decir:

$$\langle \psi_i^{\sigma,PPS} | \psi_j^{\sigma',PPS} \rangle = \delta_{i,j} \delta_{\sigma,\sigma'}, \quad (2.28)$$

así que las ecuaciones de KS tienen la misma forma:

$$(H_{KS}^{\sigma,PPS} - \varepsilon_i^{\sigma}) \psi_i^{\sigma,PPS}(\vec{r}) = 0 \quad (2.29)$$

Como la aproximación por pseudopotenciales anula las fuertes oscilaciones de la función de onda de los electrones cerca del núcleo, surgió la idea de reincorporar a la función de onda dicho comportamiento a partir de otro método. El método del proyector de ondas aumentadas^{42,43} (PAW, por sus siglas en inglés) provee un camino para calcular propiedades de todos los electrones desde este tipo de funciones de onda.

El método PAW define un conjunto de pseudofunciones $\tilde{\psi}_n$ que están relacionadas con el conjunto de las funciones de todos los electrones ψ_n a partir de un operador, es decir

$$|\psi_n\rangle = \hat{T}|\tilde{\psi}_n\rangle. \quad (2.30)$$

Se construyen esferas de aumento, $|\mathbf{r} - \mathbf{R}^a| < r_c^a$, alrededor de cada átomo a (es posible imaginar un molde para preparar panqués), donde r_c^a es un radio de corte, a es el índice atómico y R^a es la posición del átomo. El operador \hat{T} es el operador unidad más un operador \hat{T}_0 que vale cero fuera de una esfera centrada en el núcleo. Entonces, el operador \hat{T} se escribe como

$$\hat{T} = 1 + \sum_a T^a \quad (2.31)$$

donde T^a sólo actúa dentro de la esfera de aumento. Se escogen el conjunto completo de bases $|\phi_i^a\rangle$ (también conocidas como *ondas parciales*) dentro de la esfera y cerca del núcleo. Dentro de las esferas de aumento las pseudofunciones y las funciones de onda son representadas por una combinación lineal:

$$|\tilde{\psi}_n\rangle = \sum_i P a_{ni} |\tilde{\phi}_i^a\rangle, \quad (2.32)$$

$$|\psi_n\rangle = \sum_i P a_{ni} |\phi_i^a\rangle. \quad (2.33)$$

Ambas funciones de onda, suaves y no suaves, tienen los mismos coeficientes de expansión $P a_{ni} = \langle \tilde{p}_i^a | \tilde{\psi}_n \rangle$; en este caso $|\tilde{\psi}_n\rangle$ son funciones fijas llamadas funciones de proyección suave o proyectores. Entonces, podemos decir que la función de onda completa en todo el espacio es

$$\psi_n(r) = \tilde{\psi}_n(r) + \sum_a \sum_i [\phi_i^a(r) - \tilde{\phi}_i^a(r)] \langle \tilde{p}_i^a | \tilde{\psi}_n \rangle, \quad (2.34)$$

donde $\tilde{\psi}_n(r)$ es la pseudofunción de onda suave y el término de la suma agrega las oscilaciones de los estados de valencia, y así elimina la parte suave de la pseudofunción en la región cercana al núcleo.

La densidad electrónica en el método PAW se define como⁴⁰

$$\rho(r) = \tilde{\rho}(r) + \sum_a [\rho^a(r) - \tilde{\rho}^a(r)]. \quad (2.35)$$

El término $\tilde{\rho}(r)$ es una pseudodensidad que corre sobre todos los estados de valencia a través de una pseudodensidad del núcleo construida del tal forma que sea idéntica a la densidad nuclear

real fuera de las esferas de aumento y una continuación suave dentro de estas regiones; $\rho^a(r)$ es la densidad electrónica obtenida a través de las pseudofunciones y los coeficientes de expansión de la proyección de la pseudofunción de onda; por último, $\tilde{\rho}^a(r)$ se refiere a la pseudodensidad obtenida por las pseudofunciones de onda suaves.

Considerando lo anterior, las ecuaciones de Kohn-Sham dentro del método PAW, introduciendo las funciones de onda suaves, varían la descripción del Hamiltoniano como

$$H_{ij}^a = \langle \phi_i^a | -\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{eff} | \phi_j^a \rangle - \langle \tilde{\phi}_i^a | -\frac{1}{2}\nabla^2 + \tilde{v}_{eff} | \tilde{\phi}_j^a \rangle. \quad (2.36)$$

De esta forma el método PAW encuentra variacionalmente la densidad completa del sistema siguiendo la idea de la proyección, con lo cual es posible rescatar incluso propiedades tales como parámetros de RMN. Para comenzar se propone una función de onda de prueba con la que se calcula la densidad, después con ella se construye el hamiltoniano y se procede a resolver la ecuación de valores propios de KS. De la solución se obtienen nuevos coeficientes para desarrollar la función de onda, la energía y las fuerzas del sistema; con esta nueva función de onda se calcula una nueva densidad y el procedimiento se repite hasta que las fuerzas y la energía que se calcularon en el paso anterior y el paso actual no cambien significativamente.

En este trabajo, el método PAW y los pseudopotenciales con conservación-de-norma son utilizados para realizar los cálculos necesarios y así describir las propiedades de interés en el cristal de L-Cistina.

2.3. Funcionales de la Densidad con Contribuciones tipo Van der Waals Aplicados a Sólidos

El estudio de las interacciones intermoleculares o no-covalentes ha sido un punto clave para entender el comportamiento de sistemas moleculares más complejos, particularmente cuando se considera el ensamble de moléculas dentro de un sistema supramolecular o en materia condensada. El estudio y la predicción de la energía de cohesión en materiales moleculares recae íntimamente en el tratamiento físico de las diferentes fuerzas intermoleculares que predominan en dichos materiales. Dentro de las distintas interacciones no-covalentes existen aquellas que se producen a partir de las fluctuaciones instantáneas de electrones, las cuales son catalogadas como interacciones de dispersión o fuerzas de van der Waals (vdW). Normalmente son interacciones más débiles que las interacciones electrostáticas o los enlaces de hidrógeno, su naturaleza de largo-alcance y ubicuidad en todos los sistemas moleculares implica que juegan un papel importante en los enlaces no-covalentes.⁴⁴

Las interacciones de dispersión son de naturaleza mecanico-cuántica y forman parte de la energía de correlación de un sistema. Éstas se derivan de las inherentes fluctuaciones de los electrones en un átomo, que dan lugar a los momentos instantáneos multipolares, es decir que dependen de fenómenos físicos puramente cuánticos. Dichos momentos inducen momentos

dipolares en otros átomos, los cuales interactúan con el momento original. El orden de la contribución principal está dada por las interacciones tipo dipolo inducido-dipolo inducido, con una dependencia en la distancia como $\frac{1}{R^6}$ (como ya se vio en un apartado anterior).

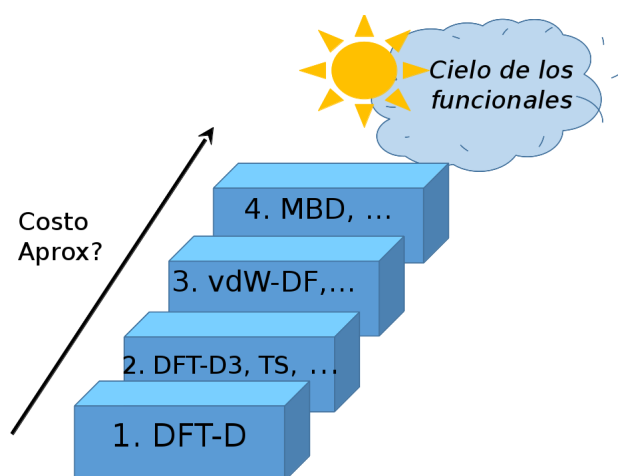


Figura 2.6: Escalera al cielo de los funcionales en términos del costo computacional y con signo de interrogación la aproximación.

La habilidad de un átomo para formar los momentos (instantáneos o inducidos) depende de su polarizabilidad. La polarizabilidad de un átomo está influenciada por su enlace químico pero también por el ambiente que lo rodea, produciendo efectos de polarización o inducción; dichos efectos resultan ser de naturaleza no-aditiva. Por lo tanto, el uso de modelos simples por pares aditivos con coeficientes de dispersión no logran captar la naturaleza no-local del ambiente, por lo que se han desarrollado modelos que toman en cuenta los efectos del ambiente.

Las descripciones por pares en las interacciones de vdW han sido probadas satisfactoriamente en numerosas aplicaciones, sin embargo, en los últimos años ha surgido el interés en desarrollar aproximaciones más sofisticadas. El reto de la predicción estructural, incluyendo el polimorfismo en cristales moleculares, ha dirigido el desarrollo de aproximaciones más reales y menos empíricas para describir las interacciones de vdW.

En el contexto de la DFT existen distintos esquemas para aproximar los funcionales de intercambio y correlación, y distintos esquemas para incluir los efectos de dispersión. En la figura 2.6 se observan las metodologías más utilizadas para describir la dispersión en interacciones intermoleculares, ordenadas de acuerdo al costo computacional. En el nivel cero se encuentran los métodos que no describen de manera adecuada las interacciones que comprenden el largo alcance (las de dispersión). En el primer nivel se muestran esquemas simples con correcciones a la energía de dispersión manteniendo los valores de C_6 constantes. En el segundo nivel se tienen correcciones y dependencia en los C_6 y su entorno en el sistema. El paso tres contiene funcionales con correcciones de largo alcance directas al funcional de correlación. En el paso cuatro se encuentran las metodologías que contienen contribuciones de muchos cuerpos, como la teoría MBD.

Se han desarrollado distintos esquemas que realizan mejoras en la predicción a la energía de dispersión, el reto se puede dividir en tres caminos: a) la búsqueda de una mejor aproximación al funcional de intercambio y correlación que incluya explícitamente los efectos de dispersión; b) la inclusión de correcciones tipo R^{-6} a los funcionales LDA y GGA; c) el desarrollo de métodos que contengan interacciones de muchos cuerpos. Los esquemas anteriormente mencionados, han ayudado a describir con mayor aproximación las interacciones de van der Waals en algunos sistemas laminados, en aminoácidos, en dímeros de gases nobles, superficies, etc. Para el primer camino, el desarrollo de funcionales de intercambio y correlación que incluyan explícitamente los efectos de dispersión, se tienen aproximaciones como vdW-DF,¹⁰ vdW-DF2,¹¹ el funcional de Becke-Johnson,^{12,45} etc., que tienen un alto grado de dificultad al implementarse en códigos computacionales. Con respecto a las metodologías que incluyen correcciones tipo R^{-6} se pueden mencionar aquellas propuestas por Stefan Grimme¹³⁻¹⁵ (conocidas como correcciones de dispersión DFT-D, DFT-D2, DFT-D3, etc.) y por Alexandre Tkatchenko y Matthias Scheffler¹⁶ (esta última conocida como corrección TS). El método mencionado en el inciso c), y de más reciente desarrollo, es el método MBD, desarrollado por Alexandre Tkatchenko y colaboradores.¹⁸

El estudio teórico de los cristales moleculares mediante las aproximaciones de la DFT con correcciones para tomar en cuenta los efectos de dispersión, pueden mejorar considerablemente las predicciones teóricas de la geometría y también de la energética para los materiales que involucran interacciones débiles; logrando esto con un esfuerzo computacional menor al que se requiere si se emplean métodos de función de onda tradicionales como MP2 y CCSD(T).

En el siguiente apartado se realizará una descripción de las metodologías con correcciones tipo R^6 , es decir descripciones de las interacciones de vdW por pares, y el modelo MBD que va más allá de las interacciones por pares.

2.3.1. Correcciones tipo R^6

El modelo por pares para las interacciones de vdW está dado por una suma de contribuciones atractivas de los multipolos localizados:

$$E_{vdW} = \sum_{ij, i>j}^N \left(-\frac{C_6^{ij}}{R_{ij}^6} - \frac{C_8^{ij}}{R_{ij}^8} - \frac{C_{10}^{ij}}{R_{ij}^{10}} - \dots \right) \quad (2.37)$$

donde R_{ij} es la separación interatómica, C_6^{ij} es el coeficiente de dispersión de la interacción dipolo-dipolo, por átomos o fragmentos i y j ; el término C_8^{ij} representa la interacción dipolo-cuadrupolo y C_{10}^{ij} es el coeficiente de dispersión que representa la interacción cuadrupolo-cuadrupolo y dipolo-octupolo. Los coeficientes de dispersión son determinados por las correspondientes polarizabilidades de los átomos o fragmentos⁴⁶

$$C_6^{ij} = \frac{3}{\pi} \int_0^\infty \alpha_i(iw) \alpha_j(iw) dw, \quad (2.38)$$

donde $\alpha(iw)$ es la polarizabilidad dipolar dependiente de la frecuencia w .

Bajo el contexto de la DFT, las correcciones dispersivas en las modalidades descritas en la introducción se introducen en forma aditiva mediante la expresión:

$$E_{DFT-D} = E_{KS-DFT} + E_{disp}, \quad (2.39)$$

donde E_{KS-DFT} es la energía de Kohn-Sham y E_{disp} la energía de dispersión. Esta energía de dispersión se puede obtener de distintas formas, todo depende del tipo de contribución a la que se quiera llegar. La mayoría de los métodos desarrollados en los últimos años, tienen una contribución dada por la siguiente definición:

$$E_{disp} = - \sum_{i,j} f_{damp}(R_{ij}, i, j) C_6^{ij} / R_{ij}^6, \quad (2.40)$$

en donde C_6 es el coeficiente de dispersión por pares de átomos, R_{ij}^6 la distancia entre los átomos i y j , f_{damp} es una función de amortiguamiento utilizada para evitar la divergencia de la contribución R^{-6} en el corto alcance. Dicha función de amortiguamiento proviene de la ecuación del potencial de Lennard-Jones, que controla el balance entre la parte atractiva de los términos de vdW y la repulsión de corto-alcance, el cual modela los efectos de repulsión. Éstas funciones de amortiguamiento son comúnmente utilizadas en la DFT y a menudo contienen uno o dos parámetros que controlan la distancia a la cual el amortiguamiento toma efecto.

Algunas aproximaciones desarrolladas en los últimos años están centradas en obtener valores de C_6 más precisos, a partir del cálculo de potenciales de ionización y polarizabilidades estáticas.¹⁴ Otro tipo de métodos sugirieron obtener valores de C_6 incluyendo efectos de entorno, tales como DFT-D3¹⁵ que considera la geometría del entorno del sistema, y TS¹⁶ que considera las deformaciones de las regiones atómicas.

En el modelo TS la energía de dispersión tiene la siguiente forma,

$$E_{disp} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \sum_L \frac{C_{6ij}}{(r^{ij,L})^6} f_{damp}(r^{ij}, L) \quad (2.41)$$

$$f_{damp}(r^{ij}, L) = \frac{1}{1 + \exp[-d(\frac{r^{ij,L}}{s_R R_{ij}^{eff}} - 1)]}$$

en donde $r^{ij,L}$ es la distancia entre los átomos i y j , y C_{6ij} son los coeficientes de dispersión para un par de átomos. La función de amortiguamiento f_{damp} contiene un parámetro s_R que controla la distancia a la cual el amortiguamiento toma efecto. El término R_{ij}^{eff} es un radio efectivo (por así llamarlo), que utiliza una partición de Hirshfeld⁴⁷ para definir un volumen atómico efectivo (V_{eff}) y el volumen del átomo libre (V_{free}); los coeficientes de dispersión, C_{6ii}^{eff} , y las polarizabilidades para así obtener los coeficientes de dispersión efectivos C_{6ii}^{eff} y las polarizabilidades efectivas α_i^{eff} se obtienen de la forma:

$$\begin{aligned}
C_{6ii}^{eff} &= \left(\frac{V_i^{eff}}{V_i^{free}} \right)^2 C_{6ii}^{free} . \\
R_{0i}^{eff} &= \left(\frac{V_i^{eff}}{V_i^{free}} \right)^{\frac{1}{3}} R_{0i}^{free} . \\
\alpha_i^{eff} &= \left(\frac{V_i^{eff}}{V_i^{free}} \right)^2 \alpha_{6ii}^{free} .
\end{aligned} \tag{2.42}$$

En la partición de Hirshfeld es posible obtener la relación del volumen del átomo dentro de la molécula con respecto al átomo libre en términos de los pesos de cada átomo; dichos pesos están definidos como ω_i , y se obtienen mediante las expresiones de la densidad electrónica del átomo libre n_i^{free} entre la suma de la densidad de todos los demás átomos libres, n_j^{free} ,

$$\begin{aligned}
\frac{V_i^{eff}}{V_i^{free}} &= \frac{\int r^3 \omega_i(r) n(r) d^3r}{\int r^3 n_i^{free}(r) d^3r} \\
\omega_i(r) &= \frac{n_i^{free}(r)}{\sum_j n_j^{free}(r)} .
\end{aligned} \tag{2.43}$$

Después de conocer como están conformados los modelos por pares para describir las interacciones de vdW, se desarrolló otro tipo de aproximación para introducir interacciones de dispersión de muchos cuerpos. La polarizabilidad dipolar es un tensor de 3x3 y es un punto importante al modelar la polarización y los efectos de inducción en materiales moleculares. El momento dipolar en términos de la polarizabilidad se describe como:

$$\mu_p = \alpha_p (\mathbf{E}_p - \sum_{q \neq p}^N \mathbf{T}_{pq} \mu_q) \tag{2.44}$$

donde μ_p es el momento dipolar del átomo p -ésimo, \mathbf{E}_p es el campo local en p , y el término entre paréntesis denota el campo eléctrico debido al acoplamiento con el dipolo del q -ésimo átomo, a través del tensor \mathbf{T}_{pq} del acoplamiento dipolo-dipolo. A pesar de que este modelo es clásico, las polarizabilidades y la definición del tensor de acoplamiento están basadas en una descripción mecanico-cuántica. Es decir, los átomos son vistos como *osciladores armónicos cuánticos* (QHO, por sus siglas en inglés) que interactúan los unos con otros dando lugar a una densidad de distribución que se expresa como $n_{QHO}(\mathbf{r}) = (\pi^{3/2} R^3)^{-1} \exp[-r^2/(2R^2)]$. El tensor de acoplamiento es normalmente definido como:

$$\mathbf{T}_{pq}^{ij} = \nabla_i \nabla_j V(\mathbf{r}_{pq}), \tag{2.45}$$

donde i y j representan las componentes cartesianas del vector que va de p a q , y V es el potencial de Coulomb.

Es posible re-arreglar esta expresión y colocar todo en una matriz, por lo que se puede definir un tensor de la polarizabilidad, y así capturar el efecto del acoplamiento entre todos los dipolos:

$$\begin{pmatrix} \mu_1 \\ \mu_2 \\ \vdots \\ \mu_N \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \alpha_1^{-1} & \mathbf{T}_{12} & \dots & \mathbf{T}_{1N} \\ \mathbf{T}_{21} & \alpha_2^{-1} & \dots & \mathbf{T}_{2N} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \mathbf{T}_{N1} & \mathbf{T}_{N2} & \dots & \alpha_N^{-1} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mathbf{E}_1 \\ \mathbf{E}_2 \\ \vdots \\ \mathbf{E}_N \end{pmatrix} \quad (2.46)$$

$$\begin{pmatrix} \mu_1 \\ \mu_2 \\ \vdots \\ \mu_N \end{pmatrix} = \mathbf{B} \begin{pmatrix} \mathbf{E}_1 \\ \mathbf{E}_2 \\ \vdots \\ \mathbf{E}_N \end{pmatrix}$$

La matriz de polarizabilidad efectiva se define entonces como la matriz \mathbf{B} de dimensiones $3N \times 3N$; entonces la polarizabilidad apantallada (*screened*), α_{SCS} , puede ser escrita en términos de una contracción de la matriz \mathbf{B} :

$$\alpha_p^{SCS} = \sum_q^N \mathbf{B}_{pq}, \quad (2.47)$$

donde \mathbf{B}_{pq} tiene una dimensión de 3×3 , el resultado es una polarizabilidad efectiva por cada átomo o fragmento. Como las polarizabilidades en TS son funcionales de la densidad local y contienen los efectos de corto-alcance más importantes de la hibridación, entonces son excelentes polarizabilidades como punto de partida para dar paso al método TS+SCS y así obtener las polarizabilidades apantalladas, y también los coeficientes C_6 , los cuales pueden ser usados en la expresión (modelo) de la energía por pares). Entonces en el método TS+SCS los coeficientes de dispersión y las polarizabilidades se obtienen por medio de las siguientes expresiones:

$$C_{6ii} = \frac{3}{\pi} \int_0^\infty \alpha_i^{SCS}(i\omega) \alpha_i^{SCS}(i\omega) d\omega \quad (2.48)$$

$$\alpha_p^{SCS}(i\omega) = \alpha_p^{TS}(i\omega) + \alpha_p^{TS}(i\omega) \sum_{q \neq p}^N \mathbf{T}_{pq} \alpha_q^{SCS}.$$

La primera expresión de la ecuación 2.38 corresponde a la ecuación de Casimir-Polder para obtener los coeficientes de dispersión para átomos de la misma naturaleza (para átomos de distinta naturaleza se utiliza la misma expresión que en el modelo TS). La aproximación por pares a la energía de vdW TS+SCS ha sido aplicada a muchos sistemas, y se ha demostrado que los efectos de apantallamiento electrodinámicos son importantes en una gran variedad de situaciones, puesto que en un cristal no se tienen dos moléculas interactuando sino una red extensa de ellos.

2.3.2. El Método MBD

La descripción de las interacciones de vdW requieren de métodos que capturen tanto el apantallamiento como los efectos de muchos cuerpos de una forma sistemática. En un cristal

molecular se tienen muchas moléculas interactuando unas con otras. El teorema de la conexión fluctuación-disipación adiabática (ACFD, por sus siglas en inglés), es una expresión exacta para la energía de correlación en términos de una función de respuesta densidad-densidad de un sistema interactuante. Dicha función de respuesta puede ser obtenida a partir de las eigenfunciones y los eigenvalores de un cálculo de estructura electrónica, pero una aproximación es requerida para obtener la función de respuesta del sistema interactuante. Dentro de la *Aproximación por Fase Aleatoria* (RPA, por sus siglas en inglés), las funciones de respuesta son aproximadas en términos de las no interactuantes. La teoría RPA comúnmente se utiliza en la DFT y en HF. Recientemente se utilizó para modelar todos los órdenes del acoplamiento dipolar en el largo-alcance. Dicho modelo contiene la contribución para la correlación de la expresión del teorema ACFD, para obtener una eficiente descripción de las interacciones de van der Waals de muchos cuerpos en el largo alcance. Esta aproximación combinada es nombrada como el *método de dispersión de muchos cuerpos*,¹⁸ MBD, donde la energía de correlación está dada por:

$$E_{c,MBD} = \frac{1}{2\pi} \int_0^\infty d\omega \text{Tr}[\ln(1 - \mathbf{A}\mathbf{T})], \quad (2.49)$$

con \mathbf{T} como un tensor para el acoplamiento dipolo-dipolo y \mathbf{A} es una matriz diagonal $3N \times 3N$, con cada bloque derivado de una distribución de la polarizabilidad: $\mathbf{A}_{lm} = -\delta_{lm}\alpha_l(i\omega)$. En esta expresión la respuesta dipolar de cada átomo está modelada a partir de un QHO; debido a la descripción localizada de las respuesta o polarizabilidad, la cual está centrada en los átomos, el método MBD es ideal para materiales o sistemas en los que el band gap es finito. La expresión dada por el teorema ACFD puede utilizarse para escribir un Hamiltoniano sencillo, el cual puede diagonalizarse usando una simple y eficiente matriz algebraica.

El correspondiente Hamiltoniano en el modelo MBD para la energía de van der Waals de un sistema de osciladores acoplados está definido como:

$$\hat{H}_{MBD} = -\sum_{p=1}^N \frac{\nabla^2 \chi_p}{2} + \sum_{p=1}^N \frac{\omega_p^2 \chi_p^2}{2} + \sum_{p>q}^N \omega_p \omega_q \sqrt{\alpha_p \alpha_q} \chi_p \mathbf{T}_{pq} \chi_q, \quad (2.50)$$

donde χ_p representa el desplazamiento del QHO desde la posición atómica p -ésima, α_p es la polarizabilidad dipolar que se introduce al principio, y ω_p representa la frecuencia del átomo p -ésimo. Los primeros dos términos en el Hamiltoniano representan la energía cinética y la energía potencial de cada QHO. El tercer término está asociado con el acoplamiento de dos-cuerpos entre QHOs debido al tensor dipolo-dipolo \mathbf{T} . La polarizabilidad y las frecuencias son calculadas a través del método SCS (visto en el apartado anterior). Entonces, se dice que la energía de interacción de vdW entre la energía de punto cero de QHOs acoplados y desacoplados se puede escribir como

$$E_{vdW} = \frac{1}{2} \sum_{q=1}^{3N} \sqrt{\lambda_q} - \frac{3}{2} \sum_{p=1}^N \omega_p, \quad (2.51)$$

en donde λ_q son los eigenvalores del Hamiltoniano de MBD (frecuencias de sistemas interactuantes) y ω_p son las frecuencias de las especies no interactuantes.

El método MBD ha sido combinado con la DFT debido al balance entre la buena descripción y el costo computacional. Sin embargo, MBD puede ser utilizada para probar modelos de correlaciones de largo alcance o dispersión en otros métodos incluyendo aproximaciones empíricas como los campos de fuerza.

Este modelo permite rescatar las contribuciones de muchos cuerpos en el largo alcance, descrito en la sección 2.3.3, las cuales son importantes cuando se tienen muchos sistemas que interactúan unos con otros manteniendo interacciones intermoleculares. Como ya es bien sabido, los cristales moleculares son sistemas que mantienen redes entre las moléculas mediante interacciones no covalentes, y la evaluación de los efectos de muchos cuerpos es importante para conocer la cooperatividad que existe en el sistema. ¿Cómo es posible cuantificar el efecto de muchos cuerpos en la energía de interacción? ¿Es posible saber si su contribución es importante? ¿Cómo se sabe realmente si la metodología que se utiliza contiene contribuciones de muchos cuerpos? Las respuestas a estas preguntas serán descritas a partir del conocimiento del concepto de cooperatividad en la energía de interacción, el cual se describe en el siguiente apartado.

2.3.3. Los Efectos No-Aditivos en las Energías de Interacción

El crecimiento de los agregados que contienen enlaces de hidrógeno se correlaciona con un aumento en la energía de interacción de los mismos, este tipo de efecto puede ser determinado a partir de una descomposición de la energía de interacción. Los efectos cooperativos han sido estudiados por medio de la descomposición de la energía de interacción en componentes a los que se les puede asignar un significado físico,⁴⁸ se puede mencionar por ejemplo el método del análisis de la descomposición de energía natural, que ha sido extendido al tratamiento de la densidad de carga por cálculos DFT.⁴⁹ Este análisis fue el resultado de la búsqueda de otros esquemas de descomposición alternativos al método de Umeyama y Morokuma,⁵⁰ para el cual ha sido reconocido que puede llevar al tratamiento de una función de onda que viola el principio de exclusión de Pauli.⁴⁹ Otro modelo es el de muchos cuerpos desarrollado por Masella y Flament⁵¹ sobre bases empíricas, que fue aplicado no solo a agregados de agua sino también a agregados de alcohol y heteroagregados alcohol/agua. En este trabajo se utilizará una forma particular de la partición de la energía de interacción³² para conocer los efectos cooperativos de los cristales de ácido fórmico y L-Cistina.

La estabilización de muchos cristales moleculares depende del tipo de interacciones intermoleculares y del tipo de conformación en la que se encuentren dentro del sistema. Las energías de interacción de los enlaces de hidrógeno son sensibles a los patrones que estas interacciones establezcan. El Prof. Herbert Höpfl⁵² y colaboradores, analizaron el efecto de las moléculas de agua dentro de distintos sistemas que contenían puentes de hidrógeno; en dicho estudio se concluyó que en aductos de ácido bórico/borónico con piridina las moléculas de agua juegan

un papel importante puesto que su incorporación en los patrones de los enlaces de hidrógeno permiten optimizar las interacciones que existen entre los anillos aromáticos de la piridina. Esto se debe al efecto cooperativo que existe ente puentes de hidrógeno y las interacciones de los anillos.

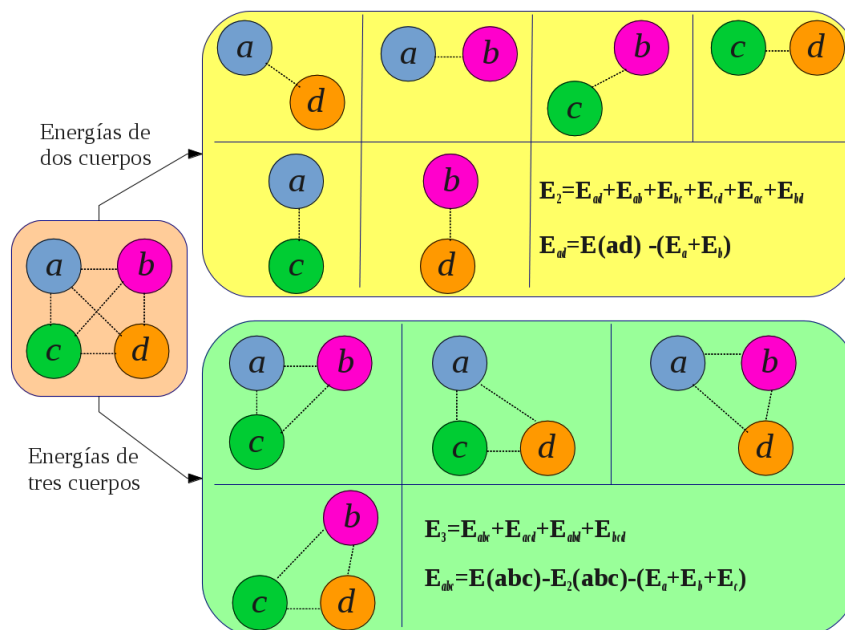


Figura 2.7: Esquema de un sistema de cuatro moléculas dividido en las contribuciones a la energía por pares y por tercias.

El efecto cooperativo en las moléculas (que se encuentran unidas por interacciones intermoleculares) es distinto para cada conformación, así como las contribuciones por dos, tres y muchos cuerpos a la energía de interacción total. Una forma de conocer estos efectos y la diferencia que existe entre una conformación u otra es a través de una descomposición de la energía de interacción. Un sistema interactuante puede ser considerado como una supermolécula. Si consideramos átomos (moléculas) interactuantes, podemos obtener una forma de calcular la energía de interacción como $E_{int} = E_{tot} - \sum_{a=1}^n E_a$, en donde E_a es la energía de los subsistemas aislados (moléculas o átomos) que tiene que ser calculada con la misma aproximación que el sistema entero. El conocimiento de la energía de interacción total no permite establecer con detalle la descripción de las interacciones de muchos cuerpos. Es posible descomponer la energía de interacción en contribuciones de varios cuerpos (dos, tres, cuatro, etc.) y cuantificar su contribución a la energía total de interacción. Para obtener dicha descomposición de la energía, en contribuciones de dos, tres y cuatro cuerpos, se partió de la siguiente ecuación³²

$$E_{int} = E_{tot} - \sum_i^m E_i \quad (2.52)$$

en donde E_{int} es la energía de interacción de la supermolécula, E_i es la energía de las moléculas aisladas y E_{tot} es la energía dada por las contribuciones a la energía del sistema en

conjunto E_1 , por pares E_2 , por tercias E_3 y por cuartetos E_4 .

$$E_{tot} = E_1 + E_2 + E_3 + E_4. \quad (2.53)$$

En este trabajo se utilizará la expansión únicamente hasta las cuartetos, porque se analizará el efecto cooperativo en cúmulos de cuatro cuerpos. En la figura 2.7 se observa un esquema de un sistema con cuatro moléculas en una conformación tipo anillo, la energía total de dos cuerpos está dada por las contribuciones de las interacciones formadas por cada uno de los pares dentro de la molécula. En la parte amarilla de la figura tenemos a todos los posibles pares formados por el sistema de cuatro moléculas , así como un ejemplo de cómo se obtiene la energía de cada par, E_{ab} , y la contribución total de la energía de dos cuerpos, E_2 . En el panel de abajo de la figura 2.7 se muestran las tercias que se pueden formar en el agregado de cuatro moléculas; la energía total de tres cuerpos, E_3 , está dada por la suma de las energías de cada una de las tercias que interactúan dentro del sistema, E_{abc} .

La energía total es una suma de cada una de las contribuciones a la energía de los sistemas individuales, de la energía de cada uno de los pares, la energía de cada una de las tercias y de las cuatro moléculas en conjunto. Es posible obtener las operaciones analíticas de manera recurrente; la contribución de dos cuerpos total se obtiene de la siguiente forma

$$E_2 = \sum_{a<b} \epsilon_{ab} = E(ab) - (E_a + E_b) = E_{ab} - E_1(ab), \quad (2.54)$$

en donde ϵ_{ab} se refiere a la energía de cada par formado dentro del sistema de cuatro moléculas (en este caso), cada uno se calcula a partir de la energía total del par $E(ab)$ y la diferencia con la suma de las energías individuales E_a y E_b .

La energía para tres cuerpos tiene la forma

$$E_3 = \sum_{a<b<c} \epsilon_{abc} = E(abc) - E_1(abc) - E_2(abc), \quad (2.55)$$

en donde ϵ_{abc} es la energía de cada una de las tercias formadas dentro del sistema de cuatro cuerpos, esta a su vez se obtiene de la diferencia entre la energía del conjunto $E(abc)$ con la energía de cada uno de los pares formados dentro de la tercia $E_2(abc)$ y la suma de las energías de cada molécula aislada $E_1(abc)$.

Por último, la contribución de cuatro cuerpos dentro del sistema está dada por la diferencia entre la energía del sistema en conjunto, la contribución de cada molécula aislada, la energía total de dos cuerpos dada por la energía de cada par y la energía total de tres cuerpos.

$$E_4 = \sum_{a<b} \epsilon_{abcd} = E(abcd) - E_1(abcd) - E_2(abcd) - E_3(abcd). \quad (2.56)$$

Este tipo de partición se utilizará en esta tesis para conocer el peso relativo de las interacciones que dominan la estructuración del cristal de L-Cistina. Con la energía de dos cuerpos será posible conocer, a través de ciertos cúmulos representativos, el valor de la energía de interacción de los

enlaces de hidrógeno y de las interacciones tipo $S \cdots S$. Con este tipo de análisis se determinará la diferencia (del efecto cooperativo) que existe entre los dos tipos de conformaciones en las que se establecen los enlaces de hidrógeno en el cristal de L-Cistina. La evaluación del cristal de ácido fórmico bajo este esquema permitirá conocer cómo se manifiesta el efecto cooperativo en este sistema al ser obtenido con métodos como TS y MBD, y su comparación con los cálculos CCSD(T). Este camino permitirá validar la metodología propuesta, así como calcular cuál es el efecto de cada contribución (por pares, tercias y la cuarteta) a la energía de interacción total del sistema cuando se obtiene para cúmulos con enlaces de hidrógeno o cúmulos con interacciones de van der Waals. También, se podrá cuantificar la contribución de dispersión (dada por TS y MBD) y su importancia en la energías total por pares, la energía total por tercias y la energía de la cuarteta. Se podrá conocer la influencia de un tercer o cuarto cuerpo que interactúa, es decir la cooperatividad y su influencia en la energía total de interacción.

Capítulo 3

Estudio Teórico de las Interacciones Intermoleculares en el Cristal de Ácido Fórmico y en el Cristal de L-Cistina

... el trabajo científico no debe considerarse desde el punto de vista de la utilidad sino por la belleza de la ciencia... siempre existe la posibilidad de que un descubrimiento científico pueda llegar a ser un beneficio para la humanidad.

Marie S. Sklodowska-Curie

Es bien sabido que las interacciones de dispersión en sistemas poliatómicos representan un conjunto de contribuciones de dos y más cuerpos. Los efectos de muchos cuerpos dependen principalmente de los efectos del ambiente entre los átomos y las moléculas. Recientemente Risthaus y Grimme⁵³ encontraron que los términos de tres cuerpos son esenciales para modelar sistemas supramoleculares, así como para describir la estabilidad de sistemas moleculares, particularmente los cristales. La metodología MBD ha probado tener buenos resultados en la determinación de energías de enlace comparadas con cálculos de CCSD(T), así como energías de la malla en cristales moleculares.⁵⁴ Muchos de estos métodos son evaluados con bases de datos para tener puntos de referencia a partir de cristales pequeños.

En el presente trabajo se analiza el efecto de tres y cuatro cuerpos en el cristal de L-Cistina, utilizando metodologías que contienen contribuciones del entorno. Como una actividad previa al estudio del cristal de L-Cistina, se realizó la descripción de los efectos de muchos cuerpos en el cristal de ácido fórmico. El cristal de ácido fórmico tiene únicamente cuatro moléculas en la celda unitaria, forma cadenas de enlaces de hidrógeno y algunas interacciones entre moléculas que se encuentran en posición de apilamiento (ver el cúmulo S3 en la Fig. 3.1).

El análisis de las interacciones intermoleculares, y de los efectos cooperativos presentes en la estructuración de los cristales estudiados, se llevó a cabo considerando cúmulos representativos de ambos sistemas (extraídos de la estructura en equilibrio del cristal), y sobre ellos se realizó un análisis de la descomposición de la energía de interacción utilizando las ecuaciones de la sección 2.3.3. Este análisis permite establecer con más detalle el peso relativo de las interacciones que aparecen en la estructuración de cada cristal, y determinar si son importantes los efectos de muchos cuerpos, así como cuál interacción por pares, tercias, etc., contribuye más a la energía de interacción. Este tipo de estudio permite también analizar el comportamiento de las aproximaciones en la DFT con correcciones a la dispersión en la determinación de interacciones de muchos cuerpos.

3.1. Los Efectos Cooperativos en el Cristal de Ácido Fórmico

La descripción de la estructuración de los cristales moleculares es un elemento importante en la ingeniería de cristales. Las orientaciones entre los diferentes grupos de moléculas o iones en el estado sólido pueden ser fácilmente obtenidas mediante las coordenadas de la estructura determinada por algún método experimental. La energética de un sistema molecular enlazado por fuerzas débiles no-covalentes normalmente no está bien descrita por las aproximaciones estándar en la teoría de funcionales de la densidad. Una importante causa de esto son las dificultades para describir los efectos de dispersión mediante los funcionales de intercambio y correlación.

Durante los últimos diez años muchas metodologías se han desarrollado para corregir los errores que las aproximaciones comunes tienen al describir los efectos de dispersión, incluyendo las interacciones por pares y de muchos cuerpos. La dependencia del intercambio en las interacciones por pares ha sido demostrada desde hace mucho tiempo.¹³ Recientemente M. Gillan⁵⁵ abordó el tema sobre los errores en las aproximaciones por gradientes conjugados con respecto a cálculos correlacionados, atribuyendo los errores de dos cuerpos y de muchos cuerpos al funcional de intercambio. Demostró que una sencilla partición de la energía como la que se describe en el apartado 2.3.3, es capaz de mostrar el patrón de los errores en las aproximaciones tipo GGA para trímeros de Ne y de agua. También, mediante este tipo de partición de la energía se pueden conocer las magnitudes relativas de las contribuciones de dos, tres y cuatro cuerpos. En este trabajo se pretende conocer el comportamiento y la magnitud de los efectos de dos, tres y cuatro cuerpos en sistemas formados por moléculas de ácido fórmico en su estado cristalino. Este análisis es muy importante porque conoceremos la capacidad de dichas metodologías para determinar contribuciones de dos, tres y cuatro cuerpos; también podremos reconocer los efectos cooperativos en los cristales moleculares.

El análisis de los cristales moleculares ha tenido un gran interés en los últimos años, y desde que se han introducido correcciones de dispersión en las aproximaciones en la DFT, la

descripción de dichos sistemas ha mejorado en la predicción de la geometría y la energía. Los distintos esquemas que se han utilizado con mayor frecuencia son las correcciones tipo R^{-6} como DFT-D3¹⁵ y TS,^{16,17} así como metodologías que contienen contribuciones de muchos cuerpos como MBD.¹⁸ En el presente trabajo se realiza la descomposición de la energía de interacción para determinar la importancia del análisis de las contribuciones de dos, tres y cuatro cuerpos en el contexto de las aproximaciones en la DFT con y sin contribuciones de dispersión.

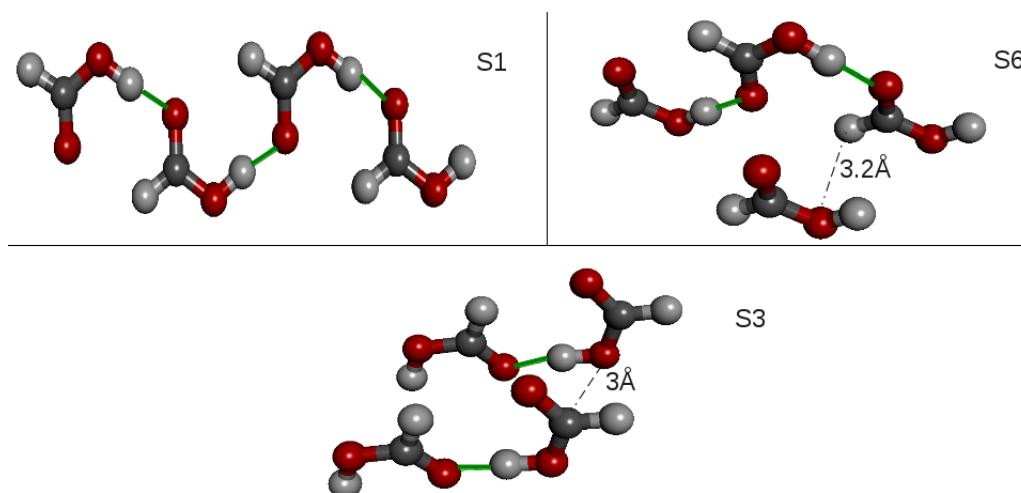


Figura 3.1: Cúmulos formados por cuatro moléculas de ácido fórmico.

El sistema utilizado esta sección para analizar el efecto de muchos cuerpos obtenido con el método MBD y los cálculos CCSD(T) es el cristal de ácido fórmico en su conformación β_1 .⁵⁶ Como se mencionó anteriormente en la introducción de esta tesis, las interacciones intermoleculares en el cristal de ácido fórmico están catalogadas como enlaces de hidrógeno fuertes y los efectos cooperativos en este cristal son un importante tema de estudio;⁵⁷⁻⁶⁰ utilizando métodos de la química cuántica se han caracterizado trímeros, tetrámeros, y pentámeros de ácido fórmico. En el estado sólido, los cristales de ácido fórmico contienen largas cadenas de enlaces de hidrógeno tipo O–H \cdots O asociadas con la estabilidad del cristal. Dentro del cristal no sólo se observan cadenas de enlaces de hidrógeno, también las interacciones de tipo apilamiento entre las moléculas están presentes. En la primera parte se estudian los cúmulos con tres moléculas de ácido fórmico utilizando las aproximaciones PBE,³⁷ PBE-TS, PBE-MBD y CCSD(T) para obtener la energía de interacción de los enlaces de hidrógeno y la contribución de dispersión por MBD. Después se analizan los efectos de cuatro cuerpos utilizando tres cúmulos con distintas conformaciones (Fig. 3.1).

3.1.1. Metodología

En este trabajo se partió de la geometría experimental de la forma β_1 de las moléculas en el cristal del ácido fórmico, los parámetros de la celda son $a=10.241\text{Å}$, $b=3.544\text{Å}$, $c=5.356\text{Å}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90$.⁵⁶ La optimización se llevó a cabo utilizando el funcional PBE y el método

PBE-TS, con el método PAW^{42,43} en el código VASP,⁶¹⁻⁶⁴ se utilizó una malla de 2x6x4 puntos k obtenidos por el método Monkhorst-Pack⁶⁵ con una energía de corte de 800eV. Para tener una comparación con el método MBD, usando el código CASTEP⁶⁶ se optimizó la estructura del cristal usando pseudopotenciales con conservación de la norma, usando 28 puntos K y 1000eV como energía de corte. Después se tomó la mejor optimización y se realizó una repetición de 2x2x2 de la celda unitaria para construir seis cúmulos representativos (Fig. 3.1) de los cuales únicamente se reportan tres. Los efectos cooperativos fueron analizados para todos los sistemas con distintos métodos pero únicamente se seleccionaron tres en este trabajo. Para los sistemas S1, S2 y S6 de la Fig. 3.1, se utilizaron superceldas de 20Å por cada lado y se realizaron cálculos de un solo punto con los métodos PBE, PBE0,⁶⁷ TS y MBD en el código CASTEP con pseudopotenciales con conservación de la norma, un sólo punto k centrado en Gamma y una energía de corte de 1000eV. Se realizó una comparación con cálculos CCSD(T) de la descomposición en la energía de interacción en dos trímeros extraídos de los sistemas S1 y S6, T1 y T2 de la Fig. 3.2, usando una base aug-cc-pVDZ sin corrección por superposición de la base⁶⁸ en el código NWChem.⁶⁹

3.1.1.1. La Omisión de la Corrección por Counterpoise

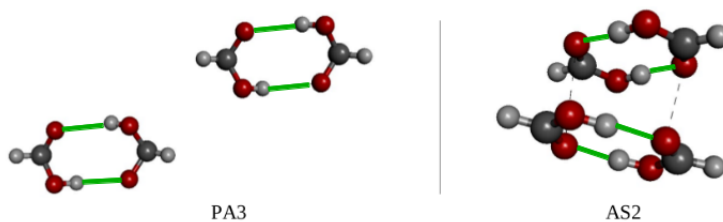


Figura 3.2: Cúmulos formados por cuatro moléculas de ácido fórmico. El cúmulo AS2 es el tetrámero considerado como mínimo global. Los enlaces de hidrógeno formados en los cúmulos se identifican por una línea sólida color verde.

El hecho de no utilizar el método de counterpoise (cp) de Boys y Bernardi,⁷⁰ para eliminar el error por superposición de la base (BSSE), radica en que existen estudios en los que se ha encontrado que la corrección subestima el valor de la energía de interacción en moléculas que contienen enlaces de hidrógeno.^{59,68,71,72} Bartkowiak y colaboradores realizaron un estudio de la energía de interacción y de algunas propiedades electrónicas de tres dímeros que contienen tres tipos de enlaces de hidrógeno: HF, $\text{NH}_3 \cdots \text{HF}$ y H_2CO ; los dos últimos sistemas tienen los dos tipos de enlaces de hidrógeno que se estudiarán en este trabajo, pues el ácido fórmico presenta los enlaces de hidrógeno tipo $\text{O}-\text{H} \cdots \text{O}$ y la L-Cistina los tipo $\text{N}-\text{H} \cdots \text{O}$, ambos clasificados como fuertes de acuerdo con la tabla de Desiraju. Ellos utilizaron ocho tipos de métodos (HF, MP2, MP2-F12, CCSD, CCSD(T), CCSD(T)-F12a, CCSD(T)-F12b y CCSD(T)-F12c; para más detalle ver la referencia⁶⁸) con ocho tipos de bases distintas (aug-cc-pVDZ, aug-cc-pVTZ, aug-cc-pVQZ, aug-cc-pV5Z, d-aug-cc-pVDZ, d-aug-cc-pVTZ, d-aug-cc-pVQZ, d-aug-cc-pV5Z)

con y sin corrección de CP para evaluar las propiedades anteriormente mencionadas. Ellos recomiendan el método CCSD(T)-F12a y la base aug-cc-pVDZ con corrección de CP para evaluar (en promedio) este tipo de enlaces de hidrógeno. En la figura 2 del artículo de Bartkowiak, en los paneles II y III que corresponden a los cálculos relacionados con los sistemas $\text{NH}_3 \cdots \text{HF}$ y H_2CO respectivamente, se observa que los cálculos CCSD(T)/aug-cc-pVDZ sin corrección por cp son muy parecidos a los obtenidos por CCSD(T)-F12a/aug-cc-pVDZ con corrección de cp. Es decir que, las diferencias entre ambos métodos son menores a 0.8 kcal/mol.

Tabla 3.1: Energías de interacción de dos cúmulos, PA3 y AS2 (Fig. 3.2), del trabajo de Karpfen y Thakkar calculadas con los métodos CCSD(T) y MP2, con y sin corrección por BSSE, comparadas con los cálculos PBE-MBD y PBE0-MBD.

Método	E_{int} PA3	E_{int} AS2
PBE-MBD/PPS	-43.58	-45.31
PBE0-MBD/PPS	-44.93	-46.66
MP2(cp)/aug-cc-pVDZ	-30.36	-31.35
MP2/aug-cc-pVDZ	-36.71	-40.29
CCSD(T)/aug-cc-pVDZ	-37.03	-40.93

Por otro lado, Karpfen y Thakkar⁵⁹ realizaron un estudio a doce tetrámeros de ácido fórmico, determinaron las energías de interacción para cada uno de los tetrámeros con los métodos B3LYP, MP2 y CCSD(T) utilizando distintas bases (aug-cc-pVDZ, aug-cc-pVTZ y aug-cc-pVQZ,) con y sin corrección por BSSE. Encontraron que el mínimo global entre los tetrámeros es una pareja de dímeros en posición de apilamiento, AS2 (ver Fig. 3.2). En esta tesis se comparan las energías obtenidas para dos de los sistemas estudiados por Thakkar, AS2 y PA3 (ver tabla 3.2), con cálculos en condiciones periódicas con el método MBD. El primer sistema, AS2, consta de un par de moléculas de ácido fórmico (que forman dos enlaces de hidrógeno) en posición de apilamiento con otro par del mismo tipo; el sistema, PA3, contiene dos dímeros de ácido fórmico que forman dos enlaces de hidrógeno separados por una distancia de 5 Å. La energía de interacción de dichos sistemas fue calculada con MBD para tener un estándar de comparación con los cálculos de CCSD(T) (sin corrección por BSSE) de Thakkar; considerando que AS2 y PA3 son similares a los cúmulos estudiados en este trabajo, y que el tetrámero AS2 tiene el mínimo global, se consideró necesario el estudio del desempeño de MBD en el análisis de la energía de interacción de estos sistemas y su comparación con los datos obtenidos por Thakkar.

En la tabla 3.1 se observan las energías de interacción para los cúmulos PA3 y AS2, calculadas con los métodos PBE-MBD y PBE0-MBD, utilizando pseudopotenciales con conservación de la norma (PPS). Como se ha señalado anteriormente, el efecto cooperativo es mayor en sistemas con condiciones periódicas ya que se forman cadenas de interacciones infinitas. Podemos observar que para AS2, la energía obtenida con el método MP2(cp)/aug-cc-pVQZ es sobreestimada por todos los demás métodos. Una vez más, se observa que la corrección por BSSE en ocasiones sobrevalora el error. La diferencia entre MP2/aug-cc-pVDZ y CCSD(T)/aug-cc-pVDZ es de 0.7

kcal/mol para ambos sistemas, y con respecto a MP2(cp)/aug-cc-pVDZ es de alrededor de 8 kcal/mol para AS2 y de 6 kcal/mol para PA3. El método PBE-MBD en AS2 presenta con una diferencia de 4 kcal/mol con respecto a CCSD(T)/aug-cc-pVDZ, y PBE0-MBD lo sobreestima con 5.73 kcal/mol. Para el agregado PA3 la tendencia es muy similar.

Por lo anterior, para los fines de este trabajo que es cuantificar los enlaces de hidrógeno y cualificar las interacciones de dos y tres cuerpos, se consideró utilizar únicamente el método CCSD(T)/aug-cc-pVDZ para analizar los cúmulos de ácido fórmico como punto de referencia y comparación con los cálculos con MBD/PPS.

3.1.2. Resultados y Discusión

La optimización del cristal de ácido fórmico fue realizada bajo condiciones periódicas con las metodologías PBE, PBE-TS y PBE-TS+SCS utilizando el método PAW, así como con PBE-MBD utilizando pseudopotenciales con conservación de la norma. La comparación de los parámetros de malla experimentales con los calculados se observan en la tabla 3.2. Los valores del experimento fueron obtenidos por rayos X a una temperatura de 98 K.⁵⁶ El funcional PBE sobreestima todos los valores; sin embargo, cuando se agrega la corrección de dispersión TS el error disminuye hasta en un 7 % al igual que en la corrección TS+SCS. Bajo las condiciones señaladas en la metodología, los datos obtenidos con MBD muestran una buena descripción, aunque en el parámetro b existe una sobreestimación.

Tabla 3.2: Error porcentual entre los parámetros de malla (\AA) y el volumen (\AA^3) del cristal de ácido fórmico. Se comparan las optimizaciones de geometría realizadas con PBE, PBE-D2, PBE-TS y PBE-TS+SCS usando el método PAW y PBE-MBD usando pseudopotenciales, para la forma β_1 del cristal de ácido fórmico. La sobreestimación se indica con /o y la subestimación con /s.

Método/Parámetro	a	b	c	Volumen
Exp/Rayos-X ⁵⁶	10.241	3.544	5.356	194.39
PBE/PAW	4.2/o	8.1/o	1.3/o	14.2/o
PBE-TS/PAW	0.2/o	1.0/o	0.6/o	1.4/o
PBE-TS-SCS/PAW	0.1/s	1.3/o	0.8/o	2.0/o
PBE-MBD/PPS	1.4/o	7.6/o	2.3/s	6.6/o

En la tabla 3.3 se muestra una comparación entre los datos experimentales obtenidos por rayos X⁵⁶ y por difracción de neutrones,⁷³ y los cálculos obtenidos para la estructura del ácido fórmico en el cristal. En el estudio de rayos X las desviaciones estándar promedio de los valores experimentales son: $X - X$ con 0.02\AA , $X - X$ con 0.02\AA , $\angle X - X - X$ con 0.2° , $\angle X - H - X$ (o $\angle X - X - H$) con 1.2° , siendo X cualquier átomo distinto al átomo de hidrógeno. El estudio realizado por So Hirata⁷⁴ revela una muy buena aproximación entre MP2 y la estructura en el

crystal, tanto en difracción de neutrones como en rayos X. Las aproximaciones en condiciones periódicas, con y sin los efectos de dispersión, sobrestiman el valor de la distancia en algunos enlaces covalentes tales como CH y OH como lo hace MP2, mientras que para C = O y CO los resultados son casi idénticos a los valores experimentales. La distancia O ··· O se encuentra subestimada por las metodologías PBE y PBE-D2, el término de dispersión en TS-SCS y MBD definen un alejamiento al valor en el cristal, esto se debe a los términos de polarización que intervienen en la determinación de los coeficientes de dispersión. Cabe mencionar que la distancia O ··· O al incluir la corrección TS llega hasta 2.55 Å. Los ángulos, en todos los casos, son sobrestimados tanto por MP2 y todos los métodos en condiciones periódicas con y sin contribuciones a la energía de dispersión.

Tabla 3.3: Comparación de las propiedades geométricas del cristal de ácido fórmico, en la forma β_1 , determinadas por las metodologías PBE, PBE-D2, PBE-TS, PBE-TS+SCS, MP2 y resultados experimentales.

Método	C = O	C–O	C–H	O–H	O ··· O	OCO \angle	COH \angle	HC – O \angle
Exp/Rayos X ⁵⁶	1.22	1.31	0.92	0.88	2.62	123	107.4	111
Exp/Neutrones ⁷³	1.23	1.36	1.02	1.04	2.65	118.6	-	111.7
MP2/aug-cc-pVDZ ⁷⁴	1.24	1.32	1.10	1.00	2.66	125.0	108.4	113.4
PBE/PAW	1.24	1.31	1.10	1.10	2.57	124.2	111.6	113.3
PBE-D2/PAW	1.24	1.31	1.10	1.10	2.55	123.5	110.5	113.9
PBE-TS/PAW	1.24	1.31	1.10	1.10	2.55	123.7	111.0	114.1
PBE-TS-SCS/PAW	1.25	1.30	1.10	1.05	2.53	123.7	111.5	114.1
PBE-MBD/PPS	1.24	1.30	1.10	1.05	2.52	123.6	111.3	114.0

Se escogió el método TS-SCS como la mejor optimización de la geometría del cristal. Después se construyó una repetición 2x2x2 de la celda unitaria para construir los cúmulos con distintas conformaciones.

3.1.2.1. Las Contribuciones de Dos y Tres Cuerpos en la Energía de Interacción

Las interacciones no-covalentes conocidas en las estructuras de los cristales moleculares son los enlaces de hidrógeno y las interacciones de van der Waals. Los enlaces de hidrógeno pueden ser clasificados como débiles, fuertes o muy fuertes según la clasificación de Desiraju³ y siempre son atractivos; en cambio las interacciones de dispersión pueden ser atractivas o repulsivas. En la estructura del cristal de ácido fórmico podemos encontrar los enlaces de hidrógeno O–H ··· O que están clasificados como fuertes y las interacciones de largo alcance C–H ··· O. En la Fig. 3.3, tres cúmulos formados a partir de una repetición 2x2x2 del cristal de ácido fórmico muestran los dos tipos de interacciones mencionadas anteriormente. El sistema S1 simula las cadenas de enlaces de hidrógeno formadas dentro del cristal (similar al cúmulo PA3 de Thakkar), y el sistema S6 mantiene una posición de apilamiento (como el cúmulo AS2 de Thakkar), formando

la interacción de largo alcance $C-H \cdots O$. El sistema S3 contiene dos pares de moléculas en aparente repulsión. Este tipo de interacciones también son encontradas en otro tipo de sistemas.

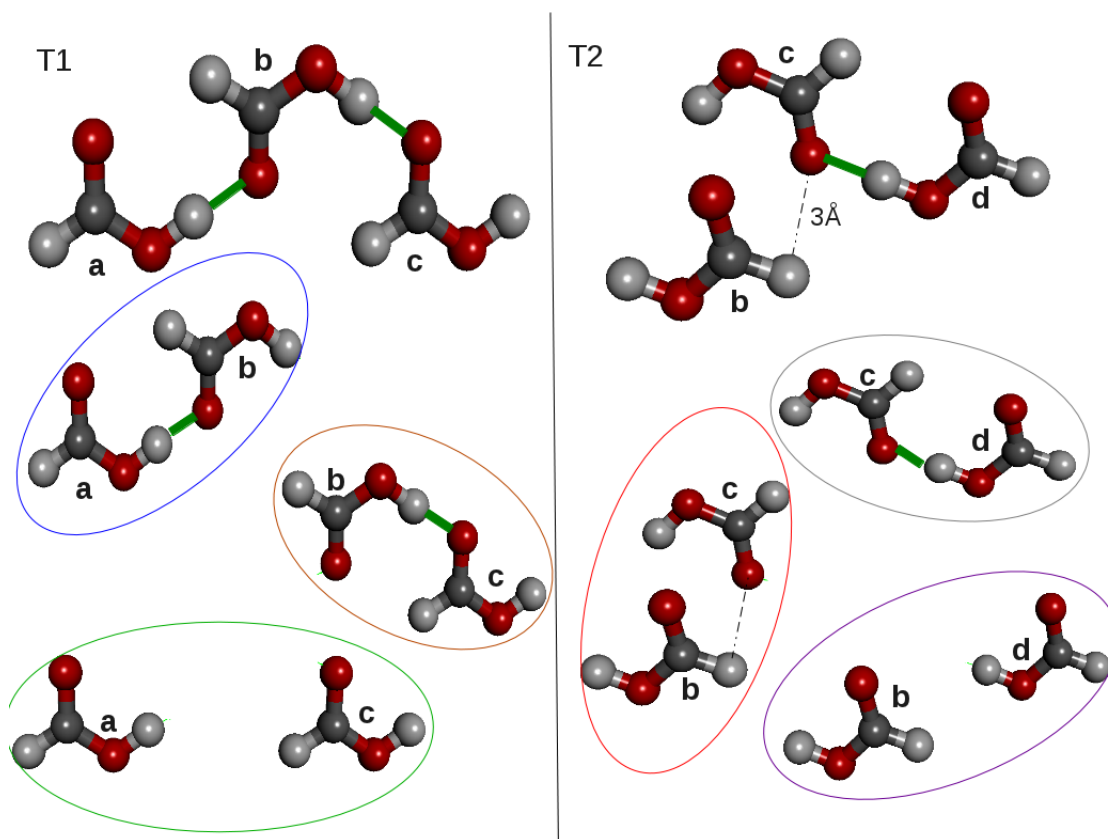


Figura 3.3: Los trímeros T1 y T2 se extrajeron de los cúmulo S1 y S6 respectivamente. Cada par en el trímero T1 y T2 se encuentran encerrados en elipses para su mejor apreciación.

Para probar cómo las contribuciones de dispersión son importantes para describir las interacciones no covalentes, en este trabajo se examinó el peso relativo de las interacciones intermoleculares dentro de cristales moleculares. En este caso se utilizó la descomposición de la energía descrita en sección 2.3.3 en dos sistemas con tres moléculas, T1 y T2 de la Fig. 3.3. La energía de interacción de esos sistemas fue comparada con cálculos CCSD(T) para establecer un mejor criterio de análisis y para determinar cómo las metodologías utilizadas se comportan al describir este tipo de efectos (enlaces de hidrógeno e interacciones de largo alcance). La terna T1 (extraída de S1 en la Fig. 3.1) contiene dos enlaces de hidrógeno en cadena (2hbond-chain), mientras que T2 contiene un sólo enlace de hidrógeno y una molécula con una interacción de largo alcance, es decir que la distancia que las separa es mayor a 3Å (1hbond+LR).

En la Fig. 3.4(a) se encuentra la información de la partición de la energía de interacción para cada par que cuenta con un enlaces de hidrógeno en ambos sistemas: los pares *ab* y *bc* en T1, el par *cd* en T2. La energía de interacción calculada para un enlaces de hidrógeno $O-H \cdots O$, dentro del cristal de ácido fórmico, tiene un valor de 12 kcal/mol. Los métodos TS y MBD sobrestiman el valor de CCSD(T) por 1 kcal/mol sin una notable diferencia entre amos

métodos de dispersión, mientras que PBE muestra una buena aproximación a dicho valor de la interacción; es decir, como M. Gillan lo había señalado anteriormente en su trabajo sobre el factor de exacerbamiento (descrito en el apéndice A), PBE no muestra una diferencia considerable en la contribución de dos cuerpos con respecto a cálculos correlacionados. Gillan prueba en su trabajo que PBE tiene un buen desempeño en el dímero del agua en el mínimo global, con el porcentaje de error más pequeño; sin embargo, otros GGA's tenían un porcentaje mayor entre 1×10^{-3} y 5×10^{-3} kcal/mol en la energía de dos cuerpos para dicho dímero. En este caso se observa que PBE presenta el menor error en la energía de dos cuerpos a pesar de que el sistema no se encuentra en el mínimo global.

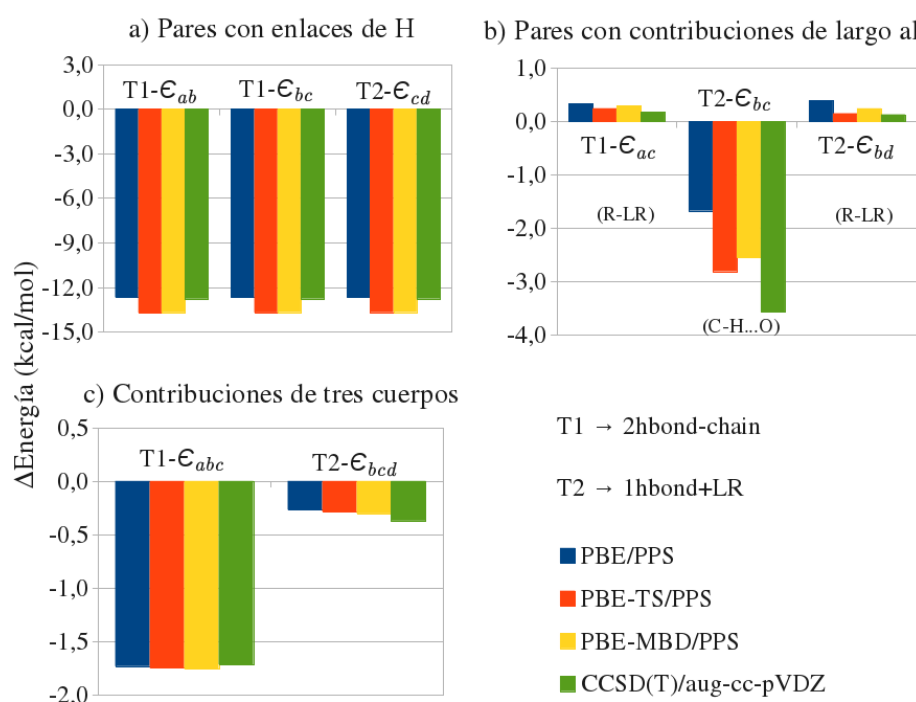


Figura 3.4: Comparación entre los cálculos con PBE/PPS y los resultados CCSD(T) results para los sistemas T1 y T2 de la Fig. 3.2. En el panel (a) se observa la contribución a la energía por cada par un enlaces de hidrógeno en T1 y T2. En el panel (b) se muestran las contribuciones a la energía de largo alcance, y las contribuciones de tres cuerpos de ambos sistemas se encuentra en el panel (c). El significado de 2hbond-chain son dos enlaces de hidrógeno en cadena; el término 1hbond+LR se refiere a un enlace de hidrógeno y una interacción de largo alcance.

En la Fig. 3.4(b) se observan los pares con contribuciones de largo alcance; en el sistema T1 el par **ac** contiene una interacción repulsiva de largo alcance (R-LR) con una energía alrededor de 0.3 kcal/mol y todos los valores de PBE, TS y MBD no presentan una diferencia considerable con el valor de CCSD(T). Lo mismo se observa en el sistema T2, en el par **bd** la interacción repulsiva de largo alcance no presenta una diferencia con el valor de CCSD(T), porque tiene un mismo comportamiento que la energía del par **ac** en T1. En el par **bc** de T2 el comportamiento

es distinto, porque es en donde se encuentra la interacción de largo alcance tipo $C-H \cdots O$, que puede ser clasificado como un enlace de hidrógeno débil. La energía de interacción CCSD(T) de dicho par se ve subestimada por las aproximaciones DFT, PBE-TS y PBE-MBD muestran el menor porcentaje de error pues corrigen en la dirección correcta.

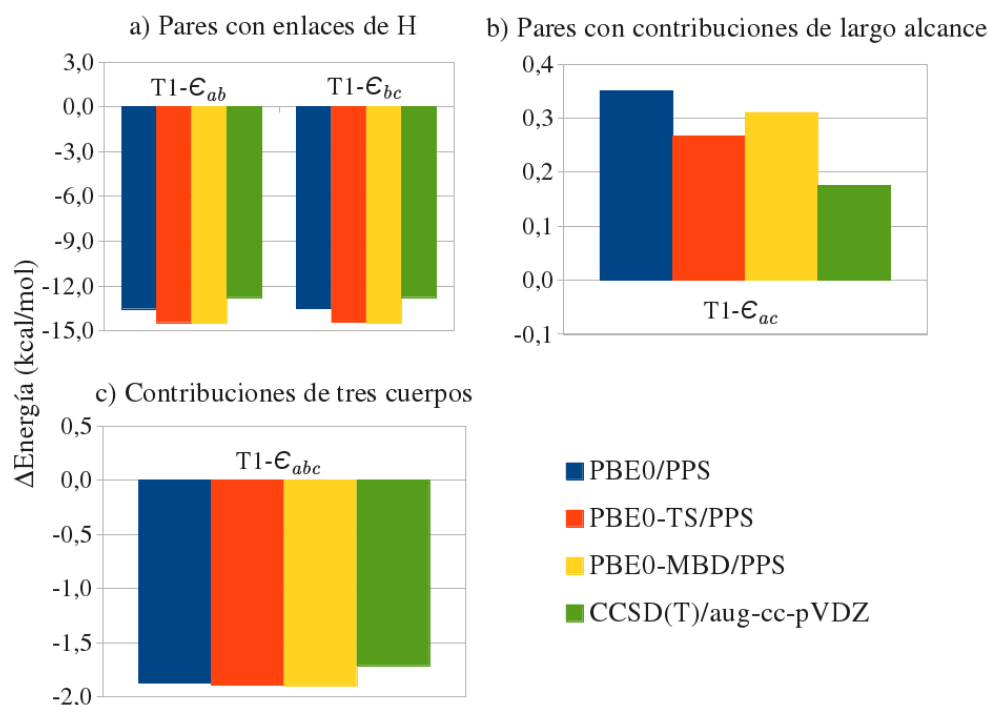


Figura 3.5: Comparación entre los resultados obtenidos con PBE0/PPS y CCSD(T) para el sistema T1 de la Fig. 3.3. En el panel (a) se observa la contribución de cada par a la energía. En el panel (b) se observa la energía del par que contiene interacciones de largo alcance; en el panel (c) se encuentra la contribución de tres cuerpos a la energía.

Como podemos encontrar en la literatura, las interacciones de muchos cuerpos son usualmente atribuidas a los efectos de la polarización (cuando se tienen enlaces de hidrógeno), con una pequeña pero significativa contribución de la correlación no-local (la dispersión). El cristal de ácido fórmico contiene enlaces de hidrógeno similares a los que se encuentran en el agua, además de una interacción $C-H \cdots O$. PBE no es capaz de hacer una buena descripción de esta interacción; la gran diferencia en los errores de PBE se debe a la naturaleza de su funcional de intercambio (ver apéndice A). La pérdida de electrones en las regiones con baja densidad incrementan la energía en los funcionales de intercambio, dando como resultado valores muy altos en los factores de exacerbamiento $F_X(x)$, es decir que el valor del gradiente reducido en esa zona es muy alto. El factor $F_X(x)$ en PBE no incrementa rápido cuando se tienen valores grandes de x ; en la región donde $x > 10$ (ver Fig. A.1 del apéndice A) ocurre el traslape de intercambio y si existe un gran incremento del factor de exacerbamiento, en esta zona el resultado sería una energía de intercambio excesivamente repulsiva.

En la Fig. 3.4(c) se encuentran las contribuciones de tres cuerpos para los sistemas T1 y T2.

Podemos apreciar que los efectos de tres cuerpos en T1 son atractivos, y no existe una diferencia notable entre las metodologías utilizadas con respecto al valor de CCSD(T). En T1 la energía de tres cuerpos es más grande que en T2, eso se debe a los efectos cooperativos, entre los enlaces de hidrógeno en la cadena. Para el trímero de agua extraído de la geometría de la estructura del hielo VIII, tres moléculas de agua formando un triángulo tipo $O \cdots O \cdots O$, el porcentaje de error de la contribución de dos y tres cuerpos con PBE tienen un valor similar (ver Fig. A.4 del apéndice A) cuando la separación entre las moléculas es menor a 3Å . El valor de CCSD(T) para la contribución de tres cuerpos en T2 está subestimada por PBE, como se observó en la interacción atractiva de largo alcance en el par *bc* de T2 (Fig. 3.3(b)); por lo contrario, el método PBE-MBD tiene un buen comportamiento porque corrige el error de PBE con la dirección correcta. Es muy importante señalar el buen comportamiento de MBD en la descripción de la energía de tres cuerpos, porque la buena descripción de la energía de tres cuerpos en cristales moleculares depende de la buena descripción de la energía de dispersión de muchos cuerpos.

Para el sistema T1 se generó una serie de resultados para comparar la aproximación PBE0, porque se ha demostrado que presenta un buen comportamiento en la descripción de algunas propiedades en los cristales moleculares.^{54,75,76} La Fig. 3.5(a) muestra que el funcional PBE0 sobreestima por 1 kcal/mol la energía de dos cuerpos de CCSD(T), y cuando se añade la contribución MBD se sobreestima hasta por 2 kcal/mol. El comportamiento de PBE0 al describir las contribuciones de largo alcance (Fig. 3.5(b)) es similar al comportamiento de PBE, pues sobreestima el valor repulsivo de CCSD(T). En la contribución de tres cuerpos, Fig. 3.5(c), PBE0 no presenta una diferencia más grande que 0.2 kcal/mol en comparación del resultado de CCSD(T); cuando se agregan las correcciones TS y MBD a dicho funcional no existe una diferencia considerable entre los resultados.

Por lo anterior, podemos decir que PBE0 mantiene el mismo comportamiento que PBE al describir las contribuciones de dos y tres cuerpos en este tipo de sistema, aunque las interacciones de enlace de hidrógeno se ven sobreestimadas en mayor medida. Resulta sorprendente que PBE sea capaz de describir las contribuciones de dos y tres cuerpos, con un error mínimo en comparación con los cálculos correlacionados. PBE subestima la descripción de la energía de dos cuerpos en las interacciones de largo alcance atractivas y sobreestima las interacciones repulsivas. Los métodos TS y MBD son capaces de corregir en la dirección correcta y reproducir una buena aproximación en las interacciones de largo alcance. Las correcciones por dispersión en la metodología MBD son capaces de corregir los errores de funcionales convencionales como PBE y establecer un buen criterio en la descripción de interacciones de dos y tres cuerpos en el largo alcance.

3.1.2.2. Las Contribuciones de Cuatro Cuerpos en la Energía de Interacción

Los cúmulos considerados en este trabajo sólo tienen cuatro moléculas, por lo que la partición de la energía de interacción sólo se consideró hasta la contribución E_4 , y utilizando los funcionales PBE y PBE0 bajo condiciones periódicas se analizó el peso relativo de las interacciones en los

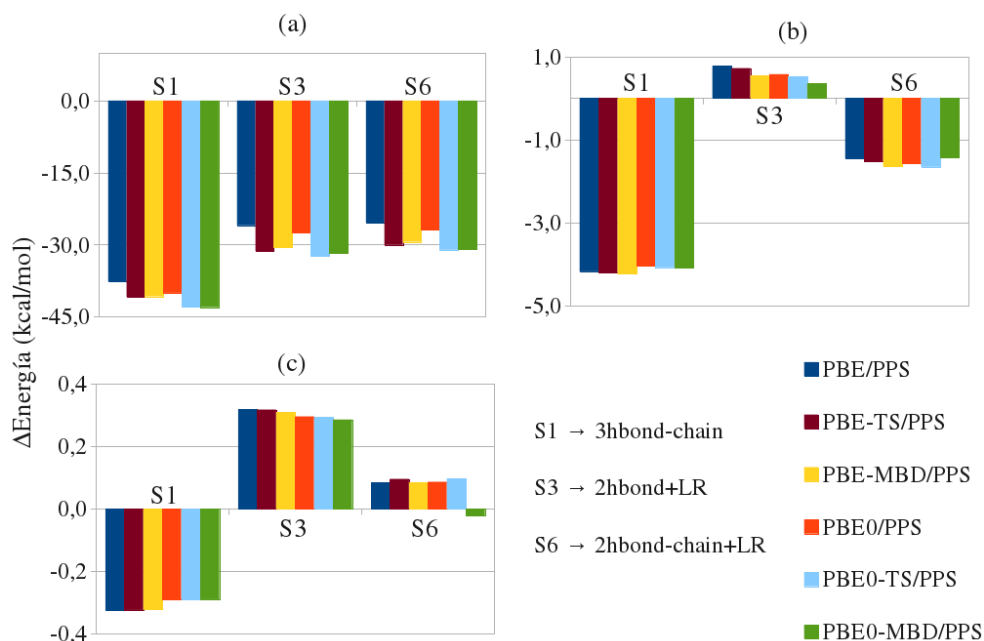


Figura 3.6: La energía total por pares de los sistemas S1, S3 y S6 se muestra en el panel (a); en el panel (b) se observa la contribución de tres cuerpos a la energía; en el panel (c) se muestra la energía total de cuatro cuerpos de cada tetrámero. Tres enlaces de hidrógeno en cadena, 3hbond-chain; dos enlaces de hidrógeno más una interacción de largo alcance, 2hbond+LR; dos enlaces de hidrógeno en cadena y una interacción de largo alcance, 2hbond-chain+LR.

sistemas de la Fig. 3.1. Como fue demostrado anteriormente PBE muestra la mejor aproximación para enlaces de hidrógeno y MBD mejora radicalmente la descripción de las interacciones de largo alcance. El sistema S1 tiene tres enlaces de hidrógeno en cadena (3hbond-chain), S3 tiene dos pares de moléculas en una aparente posición de apilamiento con un enlace de hidrógeno entre cada par (2hbond+LR), y S6 cuenta con dos enlaces de hidrógeno en cadena y una molécula con la que establece una interacción de largo alcance (2hbond-chain+LR).

En la Fig. 3.6(a) se observa la energía total por pares calculada con PBE y PBE0, así como con los métodos TS y MBD, para los sistemas S1, S3 y S6. El sistema S1 cuenta con el mayor número de enlaces de hidrógeno, entonces la energía por pares es más grande que en los otros sistemas; si se consideran los ejemplos anteriores de las Fig. 3.4(a) y Fig. 3.5(a), PBE mantiene el mejor acercamiento para la energía de dos cuerpos en el primer sistema T1, que fue extraído del sistema S1. Si observamos la Fig. 3.6(a) en las contribuciones de dos cuerpos de S1 y S3, el error decrece cuando el número de enlaces de hidrógeno aumenta. Es posible decir de la figura que TS y MD mantienen el mismo comportamiento con PBE y PBE0, ya que ambos incrementan las contribuciones atractivas en los tres sistemas y existe una diferencia entre PBE y PBE0 de 1 kcal/mol.

Las energías de tres cuerpos totales están descritas en la Fig. 3.6(b), en S1 todas las metodologías muestran efectos atractivos con un valor de 4 kcal/mol y no existe una diferencia considerable entre PBE y PBE0; observamos que, al igual que en T1, los métodos TS y MBD

sobreestiman el valor de la contribución de tres cuerpos. Para el sistema S3 el funcional PBE mantiene el valor repulsivo más grande, mientras que PBE-TS y PBE-MBD contribuyen con un término atractivo y corrigen en el camino correcto, como se observó en la Fig. 3.4(b); el mismo comportamiento se observa con PBE0-MBD, este decrece también el valor de la interacción. En el sistema S6 podemos esperar el mismo comportamiento que en S1 con PBE y PBE0 porque el sistema contiene dos enlaces de hidrógeno aunque no en cadena, la interacción de largo alcance que mantienen entre amabas moléculas incluye una repulsión que repercute en la energía final.

La información sobre la energía de cuatro cuerpos se encuentra en la Fig. 3.6(c); para el sistema S1 la contribución a la energía es atractiva y tiene un valor de 0.3 kcal/mol, y no manifiesta una diferencia considerable entre metodologías. En el sistema S3 la contribución a la energía es repulsiva y mantiene un comportamiento similar que en S1 pero inverso. En el sistema S6 la diferencia entre las metodologías es notable a pesar de ser pequeña, el único método que presenta un comportamiento distinto es PBE0-MBD porque muestra un efecto atractivo que va en la dirección opuesta a los otros métodos.

3.1.2.3. Los Efectos Cooperativos en los Cúmulos de Ácido Fórmico

La cooperatividad está a menudo descrita como un incremento en la energía que se da por la interacción entre muchos cuerpos, cuando dos o más interacciones débiles interactúan dentro de un sistema. Dichas iteracciones débiles juegan un papel importante en la estabilidad de los cristales moleculares y en algunos sistemas biológicos. El estudio de la coooperatividad dentro de un sistema es un resultado que involucra las interacciones de muchos cuerpos. En esta tesis se consideró únicamente hasta cuatro cuerpos. Estas interacciones de más alto orden pueden tener una considerable influencia en la energía total, por ejemplo en los cúmulos de agua contribuyen con más del 20 % y 4 % de la energía de interacción total.⁵⁵ La cooperatividad total, E_{coop} , está definida como la diferencia entre la energía de varios enlaces de hidrógeno y la energía de un enlace de hidrógeno,

$$E_{coop} = E_{HB} - E_{int}(dimer), \quad (3.1)$$

en donde $E_{HB} = \frac{E_{int}}{m}$, m es el número de enlaces de hidrógeno en el cúmulo. El término E_{int} está definido como,

Tabla 3.4: Efecto cooperativo (Eqs. 3.1-3.2) claculado con distintos métodos para los sistemas S1 and T1. Los valores de la energía están en kcal/mol

Sistema	S1	T1
Método	E_{coop}	E_{coop}
CCSD(T)/aug-cc-pvDZ	-	-0,76
PBE/PPS	-1,33	-0,82
PBE0/PPS	-1,24	-0,76
PBE-MBD/PPS	-1,38	-0,85
PBE0-MBD/PPS	-1,29	-0,80

$$E_{int} = E(n - mer) - nE(monomer), \quad (3.2)$$

la energía de interacción entre el n-dímero, trímero, etc., $n - mer$, y n veces la energía del monómero.⁷⁷ Este tipo de determinación de la cooperatividad es analizada para dos sistemas, S1 y T1, un resumen de los cambios de la energía está compilado en la tabla 3.4.

El sistema S1 contiene tres enlaces de hidrógeno en cadena y el sistema T1 contiene sólo dos enlaces de hidrógeno en cadena. La diferencia de la energía de interacción entre S1 y T1 se encuentra en un valor alrededor de 15 kcal/mol, la cual está en el rango de la energía de interacción de un enlace de hidrógeno. El funcional PBE presenta el mejor comportamiento con respecto a la energía de interacción de CCSD(T), y PBE0-MBD tiene la mayor diferencia con 3 kcal/mol. En T1 la energía E_{coop} es atractiva en todos los métodos, es decir que existe un efecto cooperativo en el sistema; PBE0 tiene una buena aproximación al valor de CCSD(T) y PBE-MBD presenta el error más grande con respecto al cálculo correlacionado. El valor de E_{coop} para S1 es dos veces el valor de T1, el resultado indica que la interacción de enlace de hidrógeno para los cúmulos de ácido fórmico fortalece su cooperatividad cuando incrementa el tamaño del sistema en relación al número de enlaces de hidrógeno que mantenga. El enlace de hidrógeno en el dímero de ácido fórmico no es el único que ha sido muy bien descrito por PBE, también otros sistemas como el agua o la interacción $NH_3 - H_2O$ han sido bien descritos por dichos funcional (energías de asociación) y comparados con cálculos MP2 y valores experimentales.⁷⁸

3.2. Conclusiones

La buena caracterización y descripción de las interacciones no-covalentes son de suma importancia, ya que a partir de ellas se establecen la formación y funcionalidad de muchos sistemas químicos, como es el caso del cristal de ácido fórmico. En este trabajo se observa que la metodología PBE-TS es un buen método de aproximación estructural para este tipo de sistema, puesto que en la optimización del cristal utilizando PAW la aproximación PBE-TS tuvo una muy buena aproximación geométrica, tanto en la descripción de los parámetros de malla como en las distancias de los enlaces y los ángulos que se forman entre la molécula del ácido fórmico, esto comparado con el experimento y con un cálculo realizado a nivel MP2 de una molécula en fase gas.

Como M. Gillan predijo, el comportamiento de los GGA puede extrapolarse a sistemas de más de dos cuerpos. La metodología MBD es capaz de corregir los errores en tres y cuatro cuerpos en los sistemas que contienen interacción tipo van der Waals, es decir de dispersión o de largo alcance. Los resultados anteriormente mostrados muestran que, para sistemas en donde los enlaces de hidrógeno son más importantes, el funcional PBE es capaz de realizar una buena descripción más allá de dos cuerpos. Los métodos TS y MBD sobreestiman las interacciones por pares en sistemas con enlaces de hidrógeno pero cuando las moléculas tienen interacciones de largo alcance existe un cambio considerable en el comportamiento. Cuando las

interacciones por pares son repulsivas o atractivas el método TS corrige en la dirección correcta. En las interacciones de tres cuerpos no existe una diferencia notable con las aproximaciones en la DFT y los cálculos CCSD(T) cuando el sistema tiene únicamente enlaces de hidrógeno, pero cuando el sistema tiene interacciones de largo alcance como el enlace de hidrógeno débil $C-H \cdots O$, PBE y TS no son capaces de resolver el problema; las contribuciones de dispersión en MBD llegan a corregir en la dirección correcta. Con esta información podemos decir que es posible analizar el peso relativo de las interacciones intermoleculares en el cristal de L-Cistina bajo un buen criterio, considerando las comparaciones con los cálculos CCSD(T).

3.3. Análisis de las Interacciones Intermoleculares que Estabilizan el Cristal de L-Cistina⁷⁹

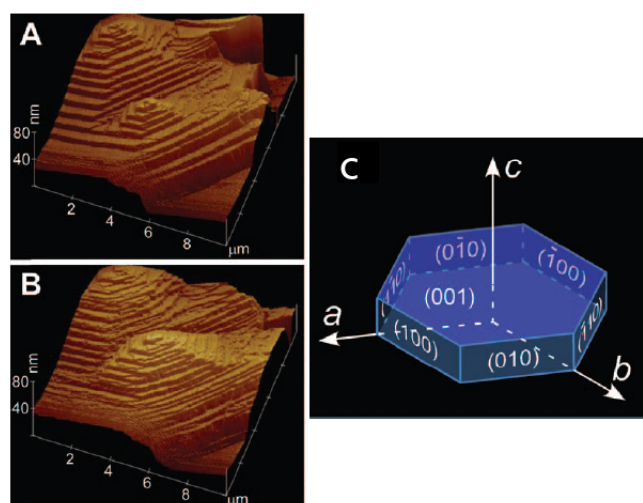


Figura 3.7: Imagen adaptada del trabajo del Prof. Ward y colaboradores en 2010.²¹ (A y B) Dos imágenes del microscopio de fuerza atómica en tiempo real del crecimiento del cristal de L-Cistina *in situ* con doce minutos de diferencia. (C) Imagen que indica los distintos planos en el cristal.

La Cistinosis es una enfermedad metabólica caracterizada por la acumulación de L-Cistina en el interior de los lisosomas de los diferentes órganos y tejidos, producido por un defecto en el transporte de salida de cistina de los lisosomas. La prevalencia se estima en una persona de cada 200000, y la más común es la cistinosis infantil.²⁰ La sobreproducción de L-Cistina provoca la formación de cristales que son depositados en todo el cuerpo humano: riñones, ojos, piel, músculos, páncreas, cerebro, y en la sangre.¹⁹ Los tratamientos actuales para controlar dicha enfermedad son costosos y sus efectos secundarios aún no han sido reducidos. En la búsqueda de nuevas estrategias para tratar el padecimiento, se han encontrado moléculas que son capaces de inhibir el crecimiento de los cristales de L-Cistina los cuales fueron propuestos por el Profesor Ward et. al en 2010.²¹ En dicho estudio se analizó el crecimiento *in situ* del cristal a través de un

microscopio de fuerza atómica, tal como se muestra en la figura 3.7; se encontró que la molécula L-Cistina dimetil éster (L-CDME) reduce la unión entre las moléculas de L-Cistina de forma drástica, en la figura 3.8 se observa la forma de la molécula (L-CDME) y en la parte de abajo de la figura el antes y después de la interacción del cristal de L-Cistina con dicha molécula. Ellos indicaron que un punto de partida para el diseño de nuevas moléculas, como candidatos para nuevos tratamientos, es tener una descripción cuantitativa de las principales fuerzas responsables de la estabilidad en la estructura del cristal y del patrón de reconocimiento involucrado en el proceso de crecimiento.

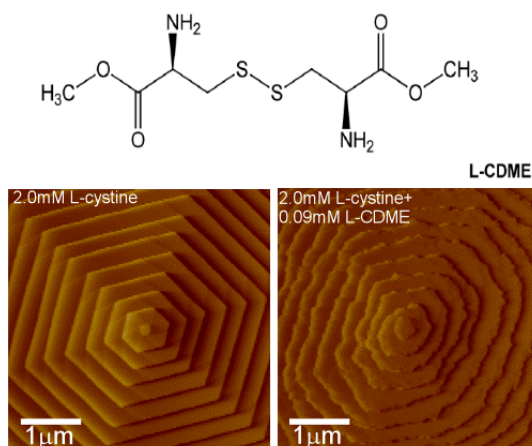


Figura 3.8: Imagen adaptada del trabajo del Prof. Ward y colaboradores en 2010.²¹ En la parte de arriba se muestra la forma de la molécula de L-Cistina dimetil éster. Las imágenes de abajo muestran un acercamiento al crecimiento del cristal de L-Cistina sin la presencia de la molécula L-CDME (derecha) y con la interacción con dicha molécula (izquierda)

El cristal de L-Cistina presenta polimorfismo, una fase hexagonal y otra tetragonal. El cristal hexagonal de L-Cistina, el único observado en condiciones fisiológicas, fue analizado por primera vez en 1959 por Oughton y Harrison;⁸⁰ ellos encontraron que la celda unitaria del cristal contiene seis moléculas organizadas a lo largo del eje *c* y forma estructuras helicoidales (Fig. 3.9). Los dos tipos de interacciones intermoleculares que se observan en el cristal son los enlaces de hidrógeno N–H···O (Fig. 3.9-I) y las interacciones tipo S···S (Fig. 3.9-II).

Los aminoácidos están unidos unos a otros a partir de un enlace covalente que se conoce como enlace peptídico, estos enlaces se forman entre el grupo carboxilo de un aminoácido y el grupo amino de otro aminoácido (Fig. 3.10). La molécula de L-Cistina se forma a partir de la reducción de dos moléculas de cisteína, que quedan enlazadas mediante un enlace disulfuro en lugar de un enlace peptídico. La molécula de L-Cistina aislada en fase gas presenta interacciones intramoleculares, las cuales fueron determinadas por Roux et. al.²⁴ a partir de ciertos conformeros, este tipo de conformaciones no existen en la estructura del cristal donde los efectos de empaquetamiento favorecen la formación de las redes mencionadas anteriormente. Dentro del cristal las moléculas de L-Cistina se encuentran en forma zwitteriónica e interactúan unas

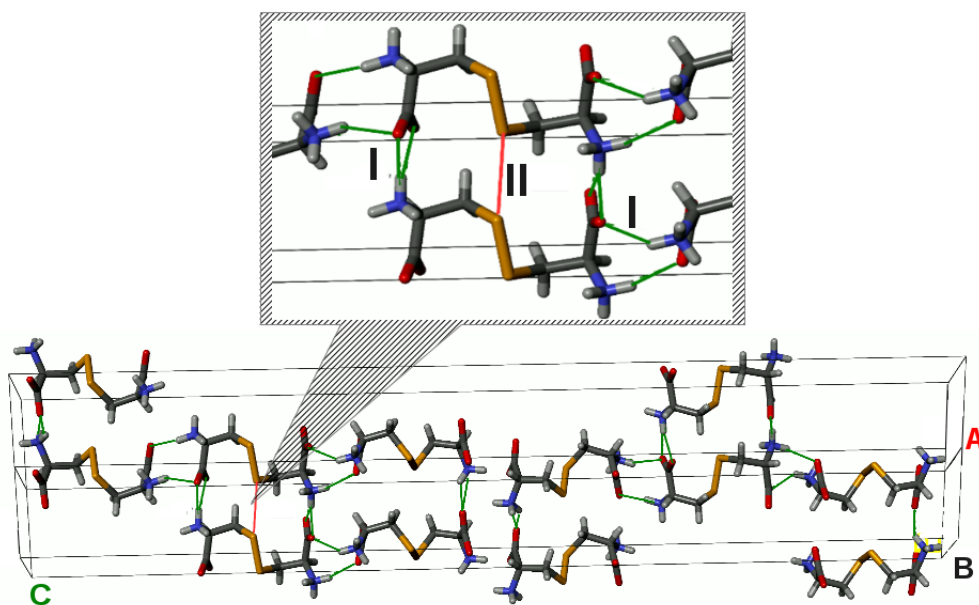


Figura 3.9: Estructura de la celda unitaria del cristal de L-Cistina. En esta figura se muestran dos celdas unitarias adyacentes a lo largo del eje a . Cada celda unitaria contiene seis moléculas de L-Cistina en forma zwitteriónica. En la zona marcada por el número I se encuentran los enlaces de hidrógeno tipo $N-H \cdots O$ y en la zona II las interacciones tipo $S \cdots S$

con otras a través de un arreglo tipo cabeza-cola⁸¹ (ver figura 3.10). Una de las principales características de los cristales de aminoácidos zwitteriónicos es la forma en la que se encuentran unidas las cadenas, la vía cabeza-cola en la que se enlazan los enlaces de hidrógeno $N-H \cdots O$ a través de los grupos terminales cargados $-COO^-$ y $-NH_3^+$.⁸² La diferencia entre la L-Cistina y los aminoácidos o dipéptidos estándar es que cada molécula de L-Cistina tiene cuatro grupos terminales para formar enlaces de hidrógeno, dos grupos carboxilo y dos grupos amino; esto le brinda la posibilidad de establecer dos tipos de redes de enlaces de hidrógeno en el cristal.²³ Además, puede formar interacciones tipo $S \cdots S$.

Las unidades moleculares exhiben enlaces de hidrógeno intermoleculares del tipo $N-H \cdots O$ con un comportamiento tipo cabeza-cola. A lo largo del eje c (Fig. 3.10 derecha) crecen redes con un tipo de interacción al que podríamos llamar cabeza-cabeza, porque la cabeza de una de las moléculas de L-Cistina interactúa con la cabeza de una segunda molécula. A través de las hélices adyacentes en el plano ab (001) (para situar el plano ver Fig. 3.7) crecen interacciones tipo cabeza-cola en patrones de cuatro moléculas que forman redes tipo anillo. Dahaoui et. al,²² mediante un análisis detallado de la densidad electrónica experimental del cristal de L-Cistina a 100 K, observó que la interacción $S \cdots S$ podría ser tipo van der Waals (porque la distancia de los átomos de azufre en los enlaces disulfuro presentan una distancia más corta que la suma de los radios de van der Waals, 3.7 \AA) y que a pesar de que la molécula dentro del cristal tiene forma zwitteriónica las condiciones de la distribución de la densidad muestran que las interacciones $N-H \cdots O$ son enlaces de hidrógeno. Desde que se realizó el primer análisis de la estructura del

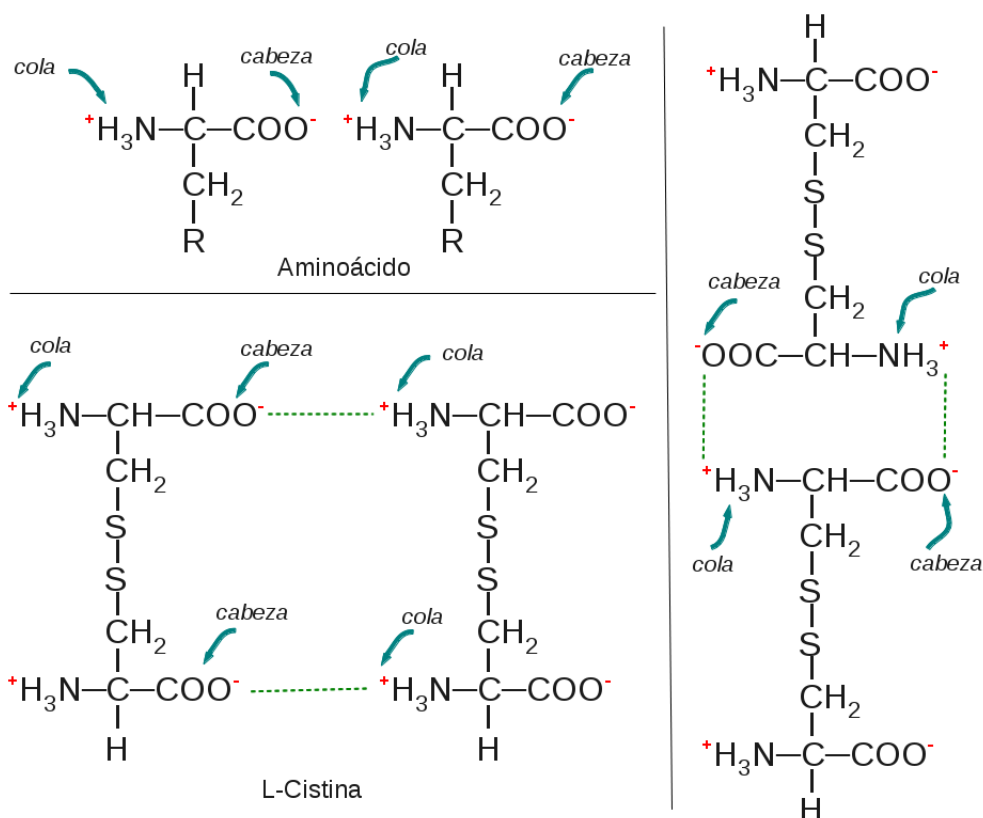


Figura 3.10: En la parte de arriba se encuentra un esquema de dos moléculas de cisteína que interactúan a través de un enlace peptídico en un arreglo tipo cabeza-cola. En la parte de abajo, dos moléculas de L-Cistina establecen sus enlaces de hidrógeno a través de un comportamiento tipo cabeza-cola como el de la cisteína. La imagen de la derecha ilustra las interacciones tipo cabeza-cabeza que se establecen a lo largo del eje c en el cristal

cristal se observó que la L-Cistina cristalizaba en forma zwitteriónica, y que la estabilidad y la baja solubilidad estaban relacionadas con las redes de enlaces de hidrógeno que se forman en el sólido. Dentro del cristal, las interacciones entre las moléculas forman cadenas a partir de un arreglo tipo cabeza-cola a lo largo del eje c , y también de los ejes a y b lo que conlleva a formar anillos de enlaces de hidrógeno.⁸³ Estas características del cristal fueron claramente descritas por Moggach et. al²³ como cadenas de enlaces de hidrógeno a lo largo del eje c (Fig. 3.11-1) y las conformaciones tipo anillo (Fig. 3.11-3). Cabe mencionar que las interacciones tipo $\text{S} \cdots \text{S}$ también son capaces de formar cadenas en un plano perpendicular al eje c .

La considerable fortaleza de los enlaces de hidrógeno que presentan los cristales de aminoácidos zwitteriónicos fue determinada recientemente para cinco cristales moleculares de aminoácidos: alpha-glycine, gamma-glycine, L-alanine, DL-serine y glycylglycine.⁸⁴ En dicho trabajo se realizó un estudio experimental y computacional del módulo de Young, el cual presenta un comportamiento distinto en cada plano del cristal, y tiene un valor muy alto en algunas direcciones particulares considerando que es un cristal molecular. Este raro comportamiento está relacionado con las redes de enlaces de hidrógeno y su orientación respecto a cada cara del

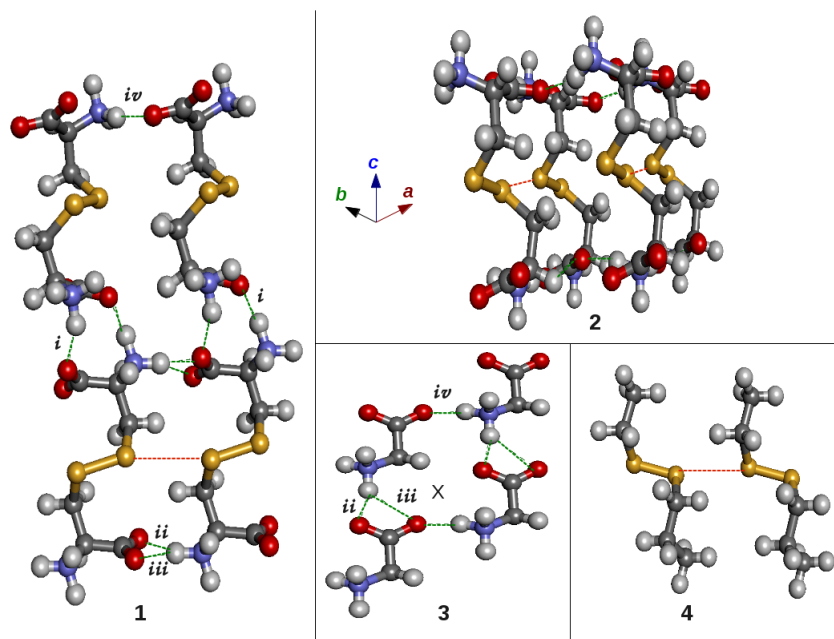


Figura 3.11: En esta figura se observan dos tetrámeros A y B, paneles 1 y 2 respectivamente, extraídos de la estructura cristalina de la L-Cistina. Los enlaces de hidrógeno son identificados por la línea de puntos en verde y la interacción $S \cdots S$ con una línea de puntos color naranja. Los ejes se representan con flechas, el eje a en rojo, c en azul y b en verde. En el panel 3 el símbolo X indica una vista perpendicular al cúmulo B, el cual muestra la estructura del anillo de que forman los enlaces de hidrógeno dentro del cristal. El panel 4 muestra una estructura de dos moléculas de L-Cistina modificadas, la cual fue construida para evaluar únicamente la interacción $S \cdots S$. Los enlaces de hidrógeno se identifican por el número de i , ii , iii o iv .

crystal. Existe la evidencia de que los cristales de alanina y glicina tienen enlaces de hidrógeno muy fuertes y un valores muy grandes de la energía de malla.⁸⁵ Con respecto a las interacciones $S \cdots S$, se ha encontrado que en moléculas que presentan contactos similares el valor de la energía de interacción es menor que 2 kcal/mol.⁸⁶

Las dos conformaciones que presentan los enlaces de hidrógeno dentro del cristal de L-Cistina implican que cada uno tiene distintas características que podrían verse reflejadas en la energía de interacción total. Los efectos cooperativos y la magnitud de las energías de interacción son dos puntos claves a estudiar para lograr responder el por qué de la estabilidad de este cristal molecular. El objetivo principal de este trabajo es analizar y evaluar las interacciones responsables de la estabilidad del cristal de L-Cistina, incluyendo sus efectos cooperativos hasta contribuciones de cuatro cuerpos. En la figura 3.11 se muestran dos cúmulos representativos que se utilizarán para el estudio de la interacciones intermoleculares dentro del cristal.

Las contribuciones de muchos cuerpos son esenciales para la buena descripción de los sistemas supramoleculares, y para analizar la estabilidad de los cristales moleculares.^{53,54} En el contexto de las metodologías de la DFT, estas interacciones son usualmente modeladas

considerando las contribuciones por pares átomo-átomo como el método TS;^{16,17} por otro lado recientemente se desarrolló un método que incluye contribuciones de muchos cuerpos, MBD.¹⁸ En particular, el método MBD toma en cuenta la respuesta electrodinámica (la modificación auto-consistente de la polarizabilidad molecular debido al campo del cristal), y los efectos de muchos cuerpos en la energía, incluyendo el término de Axilrod-Teller para tres cuerpos.⁷⁶ El método MBD ha sido probado satisfactoriamente en determinados cristales moleculares y se han comparado con datos experimentales, también cálculos de energía de enlace en moléculas con cálculos CCSD(T). El método MBD mantiene una aproximación del 1 % en la descripción de las estructuras de cristales moleculares polimorfos y de 0.2 kcal/mol en sus energías relativas. Para beta-Gly, donde las hojas de glicina están unidas por enlaces N–H ··· O bifurcados, PBE sobreestima por un 5 %. El método PBE-TS reduce esta sobreestimación a un 1 % y PBE-MBD es quien presenta una mejor descripción del valor experimental.⁷⁵ Además, se encontró que las contribuciones de tres cuerpos son esenciales para modelar sistemas supramoleculares, y para describir la estabilidad de cristales moleculares.^{75,76}

En el análisis del cristal de ácido fórmico se observó que la metodología PBE-TS es un buen método para realizar la optimización de cristales con enlaces de hidrógeno del tipo fuertes (según la clasificación de Desiraju.³ Para calcular la magnitud de la interacción tipo S ··· S en el cristal de L-Cistina es necesario utilizar el método MBD, ya que este es capaz de corregir los errores en tres y cuatro cuerpos en los sistemas que contienen interacciones tipo van der Waals, es decir de dispersión o de largo alcance, como se vio en el cúmulo T2 del cristal de ácido fórmico (ver apartado 3.1.2.1).

Utilizando el funcional PBE es posible realizar una buena descripción de los enlaces de hidrógeno de tipo fuertes como O–H ··· O en el ácido fórmico, también percibe el efecto cooperativo (hasta cuatro cuerpos) en cúmulos de ácido fórmico, y en cúmulos de agua más allá de dos cuerpos.⁵⁵ Los resultados del estudio de los cúmulos de ácido fórmico muestran que PBE con los métodos TS y MBD son buenos para analizar el efecto de muchos cuerpos en la energía de interacción de las distintas conformaciones que establecen las moléculas de L-Cistina dentro del cristal. La evaluación de las interacciones se realizará a partir de la estructura del sólido, considerando cúmulos representativos extraídos de la estructura del cristal para estudiar los efectos cooperativos en la conformación de anillo y en las cadenas tipo cabeza-cabeza. El análisis está hecho a partir de la partición estándar de muchos cuerpos que permite una separación sistemática de las contribuciones de dos, tres y cuatro cuerpos de la energía de interacción total.³² A partir de lo anterior, es posible establecer con detalle los pesos relativos de las interacciones dentro del cristal y cuantificar los efectos de muchos cuerpos; como punto final se obtuvo la estimación del efecto dispersivo en la interacción S ··· S.

3.3.1. Metodología

La optimización de los parámetros de malla y las coordenadas internas se llevó a cabo a partir de la celda unitaria experimental del cristal de L-Cistina.⁸⁰ Para dicha optimización se utilizó la base PAW^{42,43} y el método PBE-TS^{16,17} en el código VASP,⁶¹⁻⁶⁴ con cuatro puntos k (2x2x1), obtenidos por el método Monkhorst-Pack, y una energía de corte de 800eV. A partir de la construcción de una supercelda 2x2x2 se extrajeron dos tetrámeros representativos. Mediante los cúmulos fue posible realizar el cálculo de la descomposición de la energía, de acuerdo a las ecuaciones del apartado 2.3.3, usando una supercelda cúbica de 24Å por lado para el cúmulo A y una de 20Å para el cúmulo B; la descomposición de la energía fue evaluada por tres métodos: PBE,³⁷ TS y MBD.¹⁸ Para este caso se utilizaron un punto k , pseudopotenciales con conservación de la norma⁴¹(PPS) y 1000eV en la energía de corte, en el programa CASTEP.⁶⁶

3.3.2. Resultados y Discusión

La optimización de la celda unitaria del cristal de L-Cistina fue llevada a cabo utilizando como punto de partida la celda unitaria experimental:²³ $a = b = 5.27\text{Å}$ y $c = 53.55\text{Å}$, con un volumen de 1286.15Å^3 , las desviaciones estándar son 0.093, 0.214 y 1.09 respectivamente. El funcional PBE sobreestima el valor de todos los parámetros de malla, a y b tienen un error porcentual de 4 %, c de 8 % y el volumen de 17 %. El funcional PBE+TS también sobreestima los valores pero corrige en la dirección correcta: los errores porcentuales para a y b son del 3 %, para c de 5 % y el volumen un 11 %.

Tabla 3.5: Comparación de las distancias (en Å) átomo-átomo calculadas y los valores experimentales. Las longitudes de los enlaces de hidrógeno, $\text{N-H}\cdots\text{O}$, corresponden a las distancias entre átomos donador-aceptor; se observan cuatro tipos de interacciones que se ilustran en la figura: ⁱ $\text{N-H}\cdots\text{O}$ con un ángulo de 152°, ⁱⁱ $\text{N-H}\cdots\text{O}$ de 166.7°, ⁱⁱⁱ $\text{N-H}\cdots\text{O}$ de 130.1° y ^{iv} $\text{N-H}\cdots\text{O}$ de 160.8°.

Enlace o Interacción	Exp ²³	PBE-TS	PBE
S-S	2.04	2.03	2.04
S-C	1.82	1.82	1.82
C-O	1.27	1.28	1.28
C=O	1.24	1.26	1.26
C-C	1.54	1.54	1.55
C-N	1.48	1.49	1.49
S...S	3.26	3.46	3.53
ⁱ N-H...O	2.79	2.82	2.85
ⁱⁱ N-H...O	2.64	2.74	2.79
ⁱⁱⁱ N-H...O	2.97	3.23	3.28
^{iv} N-H...O	2.70	2.76	2.82

Como podemos observar en la Tabla 3.5, PBE-TS y PBE muestran un buen desempeño al describir los enlaces covalentes más importantes. En relación con las interacciones intermoleculares, PBE sobreestima las distancias y PBE-TS corrige en la dirección correcta.

Es posible distinguir tres diferentes clasificaciones: los enlaces de hidrógeno bifurcados, *ii* y *iii* (en la figura 3.11-3), los enlaces de hidrógeno tipo cabeza-cola como *i* y *iv* (Fig. 3.11-1), y las interacciones tipo $S \cdots S$. Los enlaces bifurcados y las interacciones $S \cdots S$ tienen los errores más grandes, con un máximo del 9 % para el enlace de hidrógeno $N-H \cdots O$ con el ángulo más pequeño, *iii*; los enlaces de hidrógeno estándar *iv* tienen un error máximo alrededor del 2 %. Las clasificaciones de las interacciones que se establecen dentro del cristal pueden verse en tres conformaciones, el arreglo tipo anillo (Fig. 3.11-3), el arreglo tipo cabeza-cabeza (Fig. 3.11-1) y el arreglo de las interacciones $S \cdots S$ (Fig. 3.11-4).

A partir de la descomposición de la energía de interacción (sección 2.3.3) se conocerá el efecto de muchos cuerpos en la energía total de interacción para cada cúmulo, y también se calculará la magnitud de cada una de las interacciones intermoleculares dentro del cristal. El hecho de que las interacciones intermoleculares dentro del cristal se encuentren en distintas conformaciones, causa un efecto en las contribuciones de varios cuerpos en la energía total de interacción. Para evaluar la descomposición de la energía de interacción se construyeron dos cúmulos de cuatro moléculas, A y B (Fig. 3.11-1 y Fig. 3.11-3, respectivamente); se requiere calcular la energía de interacción para todos los dímeros y trímeros dentro de cada cúmulo (ver apartados 2.3.3 y 3.1.2.1 para más información). Los cúmulos fueron seleccionados para ilustrar las interacciones más representativas relacionadas con la estabilización del cristal, las cuales fueron identificadas anteriormente.²³ En el cúmulo A (Fig. 3.11-1) las interacciones tienen la conformación tipo cabeza-cola, quienes están presentes a lo largo del eje *c* y en el plano *ab*; el tetrámero tiene nueve enlaces de hidrógeno y una interacción tipo $S \cdots S$. El cúmulo B (Fig. 3.11-2) se escogió para representar las conformaciones tipo anillo presentes en el plano *ab*; en este caso, el tetrámero tiene diez enlaces de hidrógeno y dos interacciones tipo $S \cdots S$; desde una vista perpendicular a este cúmulo, Fig. 3.11-3, claramente se muestra una estructura tipo anillo de los enlaces de hidrógeno. Estos ejemplos tipifican las diferencias entre el número y el tipo de interacciones asociadas entre dímeros y trímeros.

3.3.2.1. Descomposición de la Energía de Interacción en el Cúmulo A de L-Cistina (Interacciones Tipo Cabeza-Cabeza)

En la figura 3.12 se muestran los esquemas de los pares y tercias formados dentro del cúmulo A (Fig. 3.11-1 y Fig. 3.11-3). Los dímeros *ac* y *bd* tienen un tipo de conformación cabeza-cola, porque el grupo COO^- de la molécula *a* forma un enlace de hidrógeno con el grupo NH_3^+ de la molécula *c*; es posible decir que en estos pares se forma una interacción tipo cabeza-cabeza, porque la cabeza de la molécula *a* interactúa con la cabeza de la molécula *c*.

Las contribuciones a la energía de dos, tres y cuatro cuerpos, obtenidas para el cúmulo A (Fig. 3.11-1 y Fig. 3.11-3), se encuentran en la Fig. 3.13. En la figura 3.13(a), se observa que los dímeros *ac* y *bd* (Fig. 3.12) tienen dos enlaces de hidrógeno cada uno, la energía de interacción de cada par es de 40 kcal/mol, es decir que cada enlace de hidrógeno tiene una energía de interacción muy grande, 19 kcal/mol; en la figura 3.13(a), el dímero *ab* tiene un

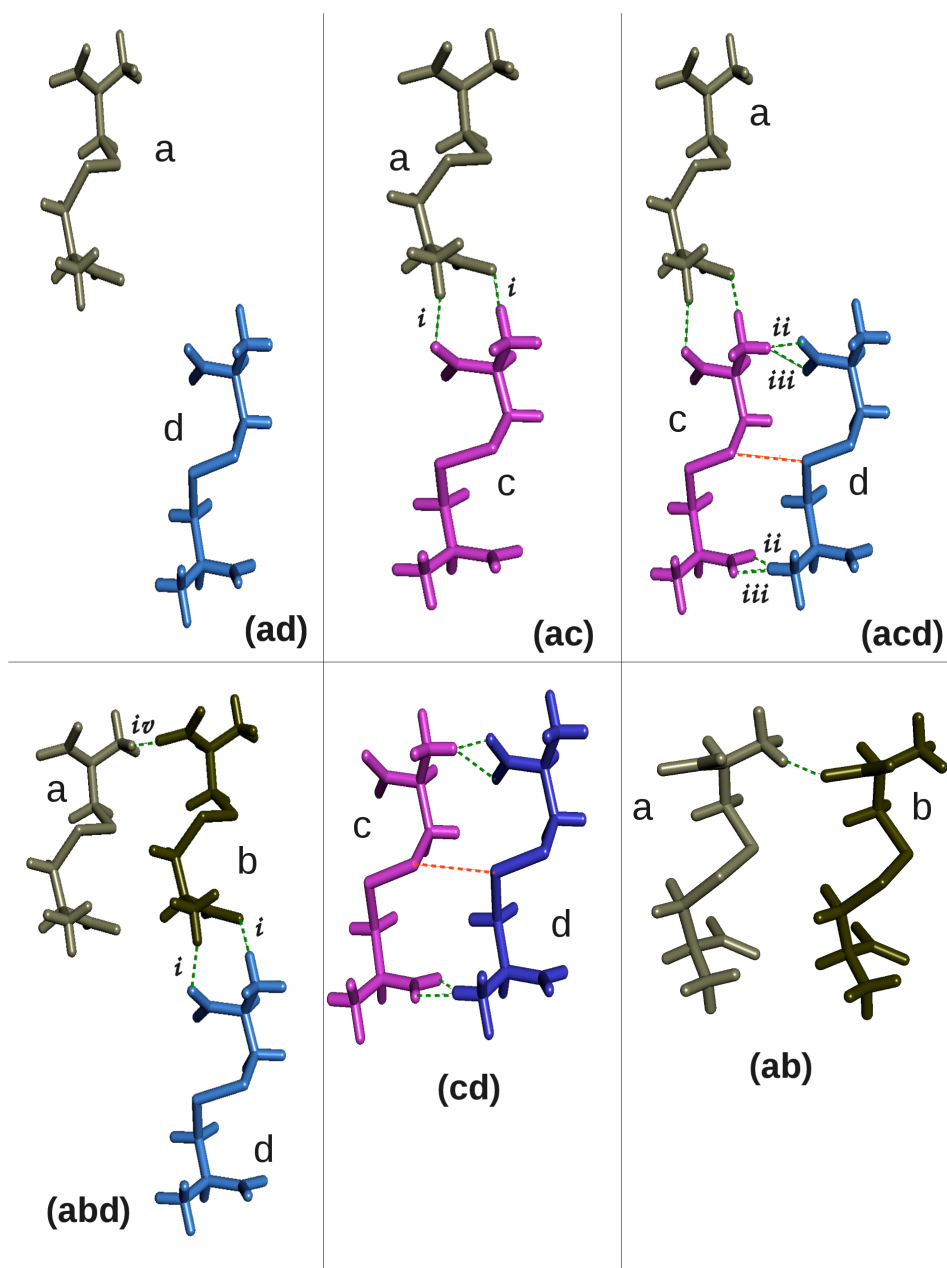


Figura 3.12: Representación esquemática de algunos dímeros y trímeros en el cúmulo A. Las distancias de los enlaces de hidrógeno D–H···A están indicadas en verde, las interacciones tipo S···S están señaladas en color naranja. El dímero (*bc*) es similar al (*ad*) y ambos tienen interacciones de largo alcance porque la distancia que los separa es mayor a 4 Å. El dímero (*ac*) es similar al (*bd*) y estos tienen dos enlaces de hidrógeno. El dímero (*cd*) tiene cuatro enlaces de hidrógeno y una interacción tipo S···S; el dímero (*ab*) tiene sólo un enlaces de hidrógeno. El trímero (*bcd*) es similar a (*acd*) y estos tienen seis enlaces de hidrógeno y una interacción S···S; por último, el trímero (*abd*) tiene tres enlaces de hidrógeno.

enlace de hidrógeno con un valor de 15 kcal/mol en la energía de interacción. Los pares *ac* y *bd* mantienen enlaces de hidrógeno (*i*) que forman redes a lo largo del eje *c*.

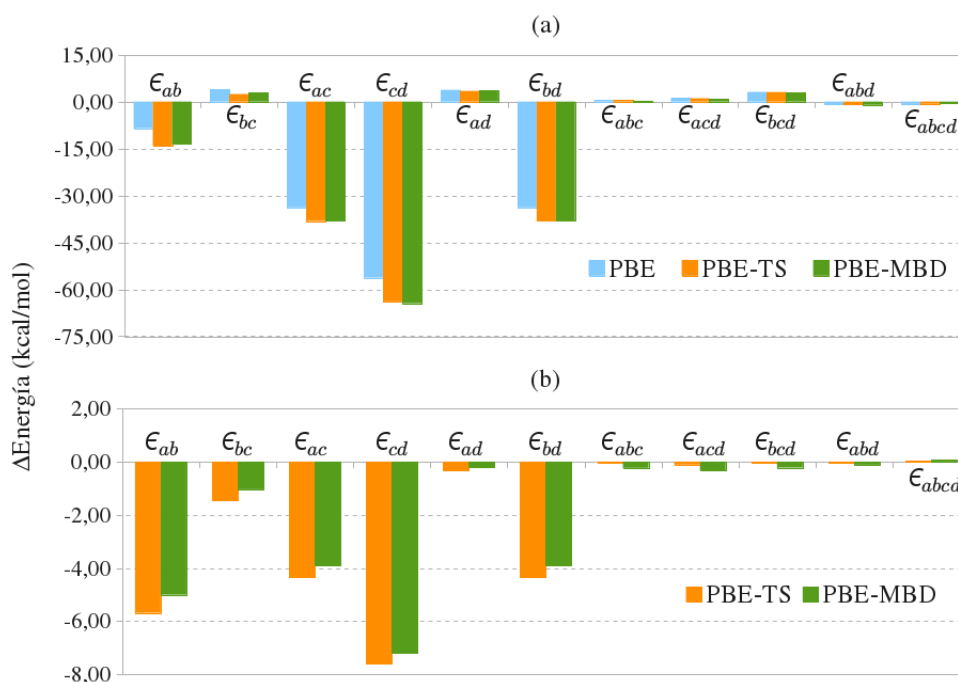


Figura 3.13: (a) Energía total por cada par, tercia y tetrámero involucrado en el cúmulo A de la Fig. 3.12. (b) Contribuciones de dispersión por cada par, tercia y tetrámero. El código de colores es: PBE en azul, PBE-TS en anaranjado, y PBE-MBD en verde.

El dímero cd presenta una energía de interacción más alta, debido a que tiene cuatro enlaces de hidrógeno, los cuales son bifurcados (ii y iii), y una interacción tipo $S \cdots S$; contrastando con lo anterior, bc y ad tienen solo interacciones de largo alcance repulsivas. Las contribuciones de tres cuerpos son repulsivas en abc , bcd y acd , pero en abd son atractivas. Es posible observar que para este tetrámero la contribución de cuatro cuerpos es atractiva. El funcional PBE describe las contribuciones de tres y cuatro cuerpos con un mínimo de diferencia con respecto a las metodologías que contienen dispersión, debido a una cancelación de errores, como es posible concluir de las discrepancias con los términos de dos cuerpos. Considerando las correcciones de dispersión, Fig. 3.13(b), los términos de dos cuerpos evaluados con el método MBD son más pequeños que los calculados con el método TS. Las contribuciones a la dispersión de tres cuerpos son atractivas y las de cuatro cuerpos son repulsivas, esto es un indicador de una primera oscilación en los términos de muchos cuerpos en este tipo de estructuras en el sólido. Sin embargo, dichas contribuciones a la dispersión no son suficientes para cambiar la naturaleza repulsiva de los términos totales de tres cuerpos y el sutil carácter atractivo del valor total de cuatro cuerpos para este tipo de estructuras.

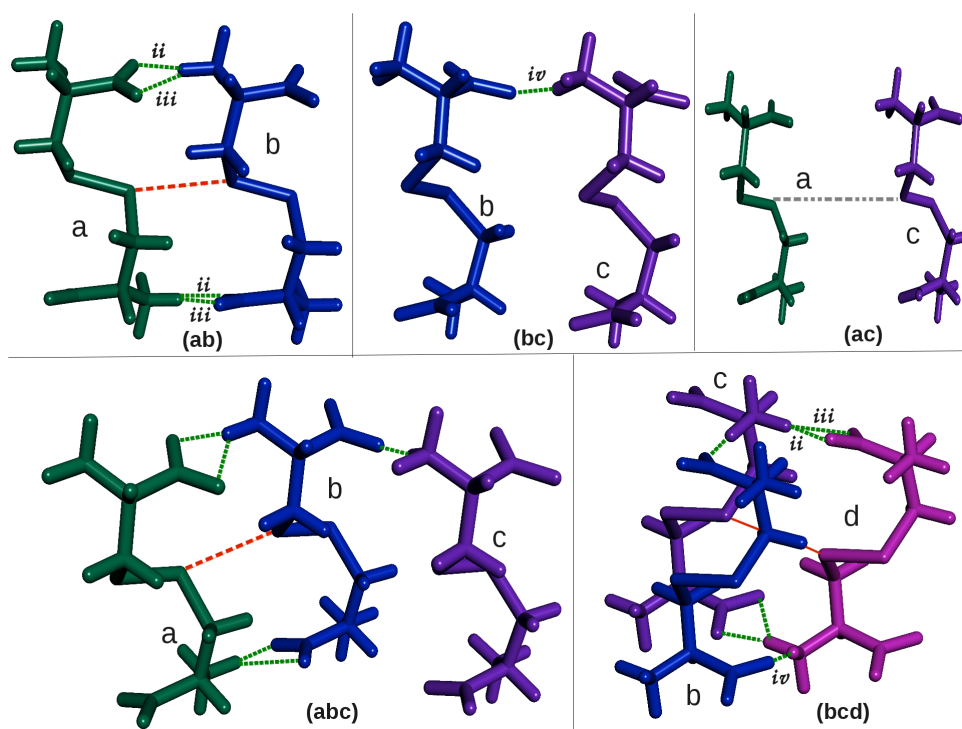


Figura 3.14: Representación esquemática de algunos dímeros y trímeros de cúmulo B. La distancia del enlace de hidrógeno D–H...A se indica en Å. Las interacciones S...S son de color naranja. El dímero *ab* es similar a *cd* y tiene cuatro enlaces de hidrógeno. El dímero *bc* tiene un enlace de hidrógeno, y es similar a *ad* y *bd*. El dímero *ac* solamente tiene interacciones de largo alcance. El trímero *abc* tiene cinco enlaces de hidrógeno y es equivalente a *acd*. El trímero *bcd* tiene seis enlaces de hidrógeno y es equivalente a *abd*. Para obtener una mejor representación del par *ac* la imagen tuvo que ser disminuida debido a que la distancia entre las moléculas es mayor a 6Å.

3.3.2.2. Descomposición de la Energía de Interacción en el cúmulo B de L-Cistina (Interacciones en la Conformación Tipo Anillo)

En la Fig. 3.14 se muestran los dímeros y trímeros formados dentro del cúmulo B (Fig. 3.11-2); las contribuciones a la energía de interacción de dos, tres y cuatro cuerpos para el cúmulo B están en la figura 3.15(a). En este punto es importante mencionar que la Fig. 3.13 corresponde a las estructuras de la Fig. 3.12 y la Fig. 3.15 corresponde a las estructuras de la Fig. 3.14, y que algunos dímeros son equivalentes a otros en ambas estructuras. El dímero *cd* de la 3.12 es equivalente a los dímeros *ab* y *cd* en la Fig. 3.14. El dímero *ac* de la figura 3.14, que presenta sólo interacciones de largo alcance, es el único diferente entre el cúmulo A y el cúmulo B; por otro lado, el dímero *ad* de la Fig. 3.12 presenta una energía de interacción total y una contribución de dispersión atractivas (Fig. 3.15). Los dímeros del tipo *ac* de la Fig. 3.14 tienen una contribución atractiva a la energía de interacción mientras que en los del tipo *ad* en la Fig. 3.12 es repulsiva. Para el tetrámero B la contribución de tres cuerpos es atractiva en los trímeros *abc* y *acd*, pero en *bc* y *abd* es un poco más repulsiva. El término de la energía de interacción

de cuatro cuerpos en B (Fig.3.15(a)) es más pequeño que en A (Fig.3.13(a)), además que este último es repulsivo.

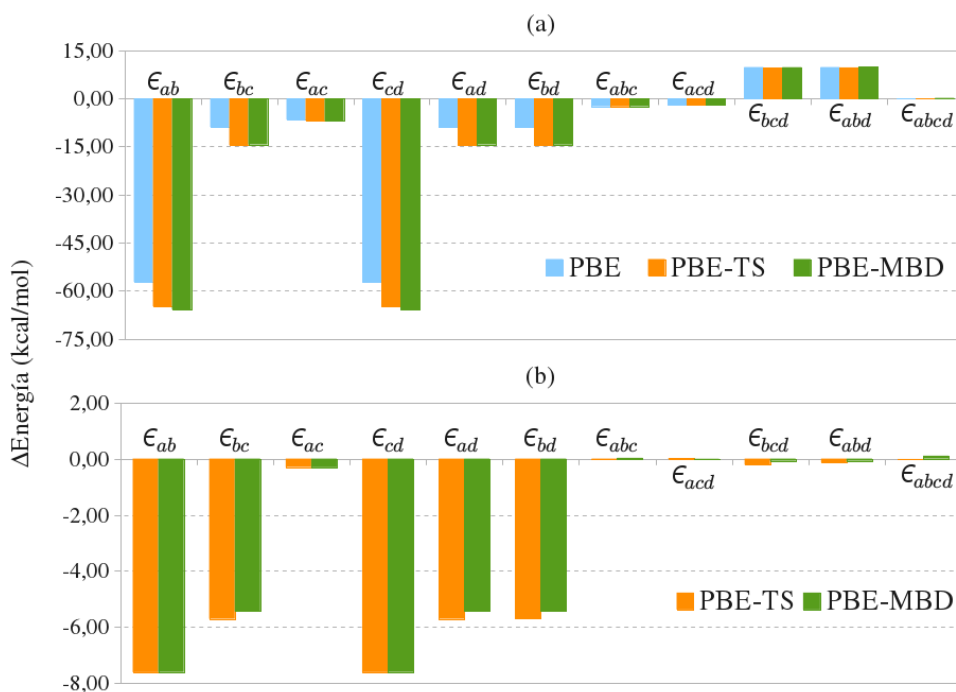


Figura 3.15: (a) Energía total por cada par, tercia y tetrámero involucrado en el cúmulo B de la Fig. 3.14.(b) Contribuciones de dispersión por cada par, tercia y tetrámero. El código de colores es: PBE en azul, PBE-TS en anaranjado, y PBE-MBD en verde.

Las contribuciones de dispersión en el cúmulo B, Fig. 3.15(b) mantienen el mismo comportamiento que A: los términos de dos cuerpos evaluados por el método MBD son más pequeños que cuando son evaluados mediante el método TS; se observa una situación opuesta en las contribuciones de tres y cuatro cuerpos. Una vez más, la descripción de las contribuciones de los tres cuerpos y cuatro cuerpos realizadas con PBE es equivalente a las obtenidas por los métodos que contienen métodos de dispersión. Cabe señalar que en el cúmulo B los trímeros *bcd* y *abd* la contribución a la energía total es repulsiva de un orden de 10 kcal/mol, pero la contribución de dispersión en ambos trímeros es atractiva y no compensa la contribución de tres cuerpos total. Este tipo de trímeros contribuirán con los términos de tres cuerpos para desestabilizar la estructura del sólido. Sin embargo, las contribuciones por pares dentro de la conformación de anillo son tan fuertes (y atractivas) que las contribuciones de tres cuerpos resultan despreciables; incluso son más atractivas que las interacciones establecidas en el cúmulo A. Esto nos dice que las interacciones que se encuentran en la conformación del anillo dominan la resistencia del cristal molecular.

3.3.2.3. La Magnitud de las Interacciones Intermoleculares en el Cristal de L-Cistina

Las interacciones que se establecen dentro del cristal presentan distintas conformaciones. Por el apartado anterior se pueden identificar cuatro tipos de enlaces de hidrógeno, a pesar de tener la misma naturaleza amino-carboxilo, la orientación y la energía de cada uno son distintas. La molécula de L-Cistina es un dipéptido enlazado por un puente disulfuro, este hecho tiene algunas consecuencias en las redes formadas por los enlaces de hidrógeno zwitteriónicos dentro del cristal, comparado con otros sólidos moleculares en los cuales los dipéptidos están enlazados a través de enlaces peptídicos: 1) en el cristal hexagonal de L-Cistina la interacción cabeza-cabeza a lo largo del eje c involucra dos enlaces de hidrógeno; dichas interacciones están separadas por un ambiente dipeptídico con el enlace de hidrógeno en medio (cinco enlaces covalentes, dos C-C, dos C-H y un S-S); 2) en el cristal de L-Cistina no hay enlace de hidrógeno asociados con el grupo donador -NH y el aceptor C=O del enlace peptídico. Las regiones de enlaces de hidrógeno zwitteriónicos dobles mencionados anteriormente están relacionados a otro hecho clave del cristal: a la formación de placas de redes de enlaces de hidrógeno en el plano ab , que es muy parecido al fenómeno ya visto en el cristal de glicina. En estudios experimentales y teóricos previos, se determinó que los planos $(10\bar{1}0)$ y $(\bar{1}010)$ tienen las energías de enlace más bajas porque están relacionadas con las interacciones tipo $S \cdots S$;^{87,88} por otro lado, los planos $(1\bar{1}00)$, $(\bar{1}\bar{1}00)$, $(0\bar{1}\bar{1}0)$ y $(01\bar{1}0)$ están relacionados con la formación de las redes tipo anillo que contienen los enlaces de hidrógeno tipo ii , iii y iv (ver Fig. 3.10). Estos resultados están de acuerdo con la información de la tabla 3.6.

Para analizar la interacción tipo $S \cdots S$ se calculó la energía de interacción de dos moléculas de L-Cistina con la geometría extraída del cristal y el ambiente zwitteriónico se reemplazó por grupos metilo (ver Fig. 3.11-4). La energía de interacción es del orden de 3.5 kcal/mol (ver Tabla 3.6) independientemente de la corrección de dispersión utilizada; como la contribución a la energía de dispersión tiene un valor de 3 kcal/mol, es posible decir que esta interacción es puramente van der Waals (tal y como se había predicho anteriormente²²). Estos resultados están de acuerdo con aquellos realizados por Carme Rovira y Juan J. Novoa,⁸⁶ quienes realizaron un análisis estadístico del arreglo geométrico de los contactos más cortos del tipo $S \cdots S$, encontrados en algunos cristales neutros basados en moléculas. En dicho estudio, la mayoría de los contactos $S \cdots S$ en los cristales neutros se encuentran dentro del rango de 3.4-4.3 angstroms, con una energía máxima de interacción a 3.93 \AA ; sus resultados *ab initio* indican que las interacciones $S \cdots S$ para las moléculas interactuantes analizadas, pueden ser tan fuertes como 1.5 kcal/mol si se seleccionan los sustituyentes apropiados. En este caso, para el dímero de la Fig. 3.11-4, el valor de la interacción es significativamente mayor calculado con los métodos PBE-MBD o con PBE-TS.

En relación al ambiente del puente disulfuro, se ha notado que los contactos cercanos a $S \cdots S$ en el cristal también forman un tipo de red a lo largo del eje a (ver la Fig. 3.8 de Moggach et

Tabla 3.6: Energías de interacción obtenidas con el método PBE-MBD

Tipo de interacción	Energía de interacción (kcal/mol)
$^i\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$	-19.02
$^{ii}\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$	$\sim-15.34^a$
$^{iii}\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$	$\sim-15.34^a$
$^{iv}\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$	-13.57
$\text{S}\cdots\text{S}$	$\sim-3.46^b$

^aEl símbolo \sim indica que el valor es un promedio estimado porque las energías de interacción de $^{ii}\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ y $^{iii}\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ no pueden ser calculadas independientemente; ^bEsta energía de interacción fue calculada a partir del dímero de L-Cistina modificado (ver Fig. 3.10-4).

al.²³). En la Tabla 3.6 se observa la energía de interacción de cada tipo de enlaces de hidrógeno, y también la estimación para la energía de interacción $\text{S}\cdots\text{S}$; todas las energías fueron evaluadas en las geometrías originarias de la estructura del cristal. Estos valores son obtenidos desde interacciones molécula-molécula y, consecuentemente, representan las estimaciones de las energías de interacción aisladas. El promedio de la energía de interacción de los enlaces de hidrógeno es de 15 kcal/mol, la distancia entre el átomo donador y el aceptor es de 2.5-3Å, y el valor del ángulo está entre 130° y 180°. De acuerdo a la naturaleza de la interacción $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$, es posible decir que los enlaces de hidrógeno *iii* y *iv* son fuertes, sin embargo, el de tipo *i* puede ser identificado como muy fuerte. En la Fig. 3.16 se muestra un resumen esquemático de las interacciones asociadas a cada molécula de L-Cistina dentro del ambiente del cristal; en total cada molécula tiene la capacidad de formar diez enlaces de hidrógeno y dos interacciones tipo $\text{S}\cdots\text{S}$.

De acuerdo al estudio realizado anteriormente sabemos que el cristal de L-Cistina está compuesto por enlaces de hidrógeno fuertes y muy-fuertes, así como de interacciones tipo $\text{S}\cdots\text{S}$. Como en otros cristales de péptidos y dipéptidos, la fortaleza de los enlaces de hidrógeno presentes en este sistema es debido a la naturaleza zwitteriónica de la molécula dentro del cristal. A pesar de que las moléculas de L-Cistina contienen cargas netas en los grupos amino y carboxilo, la descomposición de la energía indica que las repulsiones de Coulomb no son tan fuertes como ha sido determinado en otros sistemas como los cristales de croconatos.⁸⁹

Una característica notable de las consecuencias que trae el tener enlaces de hidrógeno zwitteriónicos son los términos de tres cuerpos determinados para los trímeros *bcd* y *abd* en el cúmulo B (Fig. 3.14), y el trímero *bcd* del cúmulo A (Fig. 3.12); estas contribuciones de desestabilización son del orden de 10 kcal/mol en el cúmulo B (Fig. 3.15(a)) y de 3 kcal/mol para el cúmulo A (Fig. 3.13(a)). Para todos los trímeros mencionados anteriormente la contribución de dispersión para tres cuerpos es atractiva y menor que 0.5 kcal/mol.

Analicemos los ambientes asociados a los términos más grandes de tres cuerpos; consideremos el trímero *bcd* del cúmulo B (ver Fig. 3.14). Si observamos la clasificación esquemática de la Fig. 3.16, la contribución de tres cuerpos se debe a la interacción entre las dos cabezas de la molécula que interactúan en el plano *ab* a través de dos enlaces de hidrógeno (*ii* y *iii*) y la

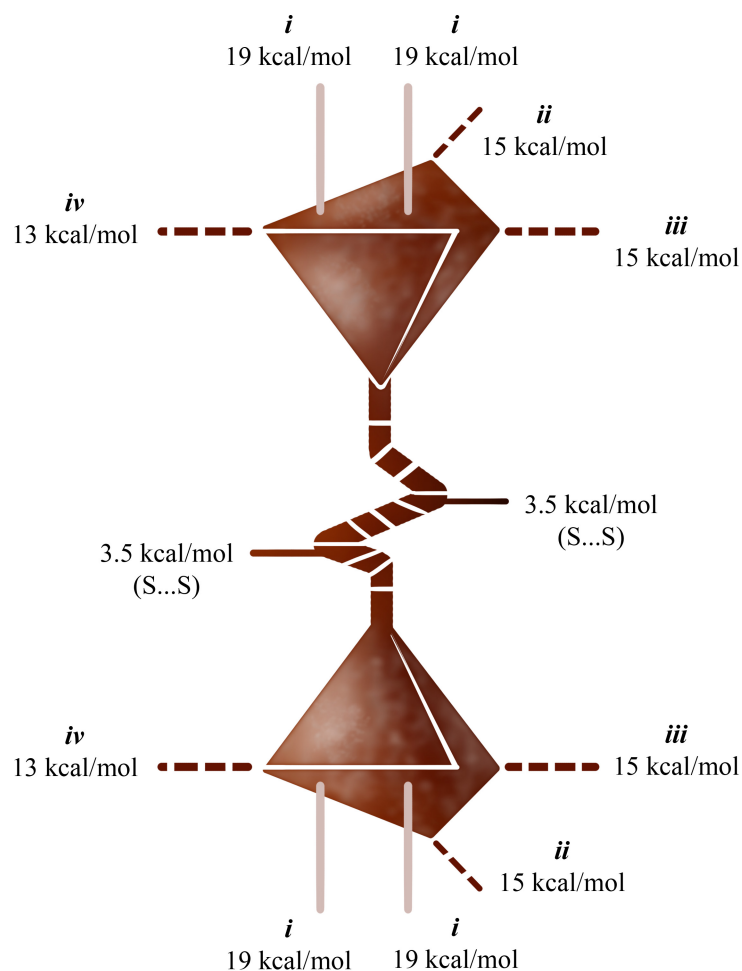


Figura 3.16: Representación esquemática de las interacciones que la molécula de L-Cistina es capaz de establecer dentro de la estructura del cristal. La naturaleza de doble-cabeza de la molécula está representada por un par de volúmenes piramidales, el puente disulfuro está representado por la forma sigmoide del centro. La línea sólida beige representa a los enlaces de hidrógeno más fuertes que corren a lo largo del eje c ; la línea punteada son los enlaces de hidrógeno presentes en el plano ab , asociado a las estructuras de anillo que se han encontrado dentro del cristal; las líneas sólidas que se encuentran en medio de la estructura representan las interacciones tipo $S \cdots S$. La nomenclatura de los enlaces de hidrógeno van de acuerdo a la Tabla 3.6.

tercer cabeza interactúa en el mismo plano pero a través de un enlace de hidrógeno tipo iv ; esta situación corresponde a la contribución repulsiva no-aditiva y que tiene un valor aproximado de 10 kcal/mol. En el caso del trímero acd en el cúmulo A (ver Fig. 3.12), el término de tres cuerpos involucra dos cabezas interactuantes sobre el plano ab a través de enlaces de hidrógeno, tipo ii y ii , y una cabeza que interactúa a lo largo del eje c con dos enlaces de hidrógeno tipo i , provocando un incremento en el término repulsivo no aditivo del orden de 3 kcal/mol.

En el caso del trímero bcd en el cúmulo A, está constituido por la parte estable del dímero

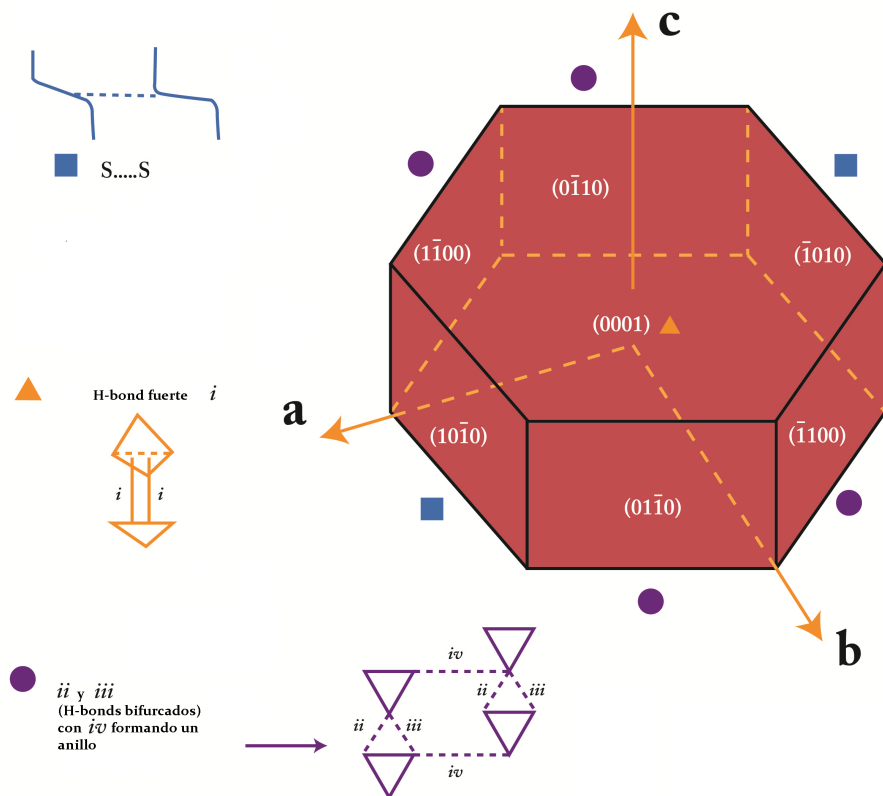


Figura 3.17: Esquema que representa la estructura hexagonal del cristal de L-Cistina y que ubica los planos correspondientes a cada cara del sistema. La simbología (cuadrado, triángulo y círculo) indica en qué cara del cristal se observa el crecimiento de cada tipo de interacción involucrada en la estabilidad del sistema. El cuadrado en color azul representa la interacción tipo $S \cdots S$. El triángulo amarillo se refiere a los enlaces de hidrógeno $N-H \cdots O$ tipo i de la Fig. 3.11-1. El círculo morado representa los enlaces de hidrógeno $N-H \cdots O$ tipo ii y iii que mantienen la conformación en anillo (ver Fig. 3.11-3).

cd e interactúa con la molécula d a lo largo del eje c . Si observamos la Fig. 3.16, el dímero cd interactúa a partir de las dos cabezas que contiene cada molécula y por una interacción $S \cdots S$ en el plano ab ; también la molécula a interactúa con la molécula d a lo largo del eje c (ver Fig. 3.12). La energía de interacción en el trímero bcd del sistema A puede ser visto como un sistema con tres cabezas que interactúan por un lado del puente disulfuro, dos en el otro lado uno con el contacto $S \cdots S$. El término de tres cuerpos podría asignarse a las tres cabezas interactuantes y que originan diferentes tipos de enlaces de hidrógeno. Consecuentemente, las dos cabezas que interactúan en el plano ab y que forman los enlaces de hidrógeno ii y iii , además que una cabeza interactúa a lo largo del eje c con dos enlaces de hidrógeno del tipo i , dan origen a los términos no-aditivos del orden de 3 kcal/mol.

Ya que se ha aclarado cómo se construyen las redes de enlaces de hidrógeno y de interacciones $S \cdots S$ dentro del cristal ahora podemos preguntarnos ¿cómo es que las moléculas inhibitoras

actúan dentro del cristal? En este trabajo no se cuenta con un estudio de la superficie, pero podemos intentar racionalizar el impacto de una molécula *impostora* dentro de la estructura; estos inhibidores son diseñados para tener un ambiente de puente disulfuro, tal como la molécula de L-Cistina, pero sin las cabezas con capacidad zwitteriónica.^{21,90} En el esquema de la Fig. 3.17 se observan los planos del cristal hexagonal y se indica el tipo de interacciones que crecen (en redes) en cada plano. Cuando una molécula inhibidora entra al medio de la superficie, las moléculas de L-Cistina se enlazan con esta evitando así la formación de los enlaces de hidrógeno zwitteriónicos que naturalmente se dan en el sistema. Esto rompe la total conectividad entre los enlaces de hidrógeno y como consecuencia resulta en la inhibición de la formación de las redes, las cuales son protagonistas en la estabilidad del sistema, por lo que el crecimiento del cristal se ve coartado. Los enlaces de hidrógeno que puede formar la molécula impostora no son tan fuertes como los que forma la molécula de L-Cistina; los enlaces de hidrógeno zwitteriónicos son tan fuertes que compensan los términos no-aditivos con una magnitud del orden de casi un enlace de hidrógeno (10 kcal/mol).

Se ha determinado que en las redes de enlaces de hidrógeno la molécula impostora crea bloques⁸⁷ que inhiben el proceso de crecimiento en el plano (0001)⁸⁸(ver Fig.3.17); los experimentos también muestran que la molécula de L-CDME se incorpora preferentemente en el lugar donde el enlace S-S es paralelo al lugar donde comienza a crecer el cristal, eso es a lo largo de donde corren las redes que forman las interacciones tipo S ··· S (Fig. 3.17). El análisis realizado anteriormente indica que, dentro del ambiente del cristal, las interacciones tipo S ··· S son más fuertes que las interacciones equivalentes entre moléculas pequeñas. Esta interacción fuerte fundamenta el hecho de que S ··· S juega un papel importante en la inclusión de la molécula L-CDME.

Las redes de enlaces de hidrógeno sobre el plano *ab* son bastante rígidas, como ya se ha visto anteriormente en el estudio efecto del cristal bajo ciertas presiones,²³ tal como las redes formadas en glicina;⁸⁴ en contraste, la flexibilidad observada a lo largo del eje *c* es un indicativo de que los enlaces de hidrógeno más fuertes, los tipo *i*, sólo contribuyen a establecer la interacción cabeza-cabeza en esa dirección. Se reconoce que las interacciones S ··· S forman redes que proporcionan la flexibilidad necesaria en eje *c* debido a que son de una naturaleza tipo van der Waals.

Capítulo 4

Conclusiones y Perspectivas

Tu enfoque determina tu realidad.

Qui-Gon Jinn a Anakin en *STAR WARS, Episodio I: La Amenaza Fantasma*.

El mundo de los electrones, los átomos y las moléculas está regido por las leyes de la mecánica cuántica. Estas determinan la interacción entre las más pequeñas partículas y su reacción con algún campo eléctrico o algunos otros factores externos. Los científicos investigan estas leyes para entender, por ejemplo, por qué los materiales conducen corriente sin resistencia y rondan sobre imanes por “arte de magia”. O por qué los materiales biológicos presentan ciertas propiedades que les hacen cumplir con tareas específicas en un sistema vivo. Los investigadores usan con frecuencia simulaciones por computadora para probar si realmente han entendido el mundo cuántico y el nanomundo correctamente. Sólo entonces tienen éxito en el diseño sistemático de nuevos materiales con propiedades específicas.

Los químicos de la actualidad destacan en el arte de transformar y enlazar moléculas a fin de fabricar sustancias con nuevas composiciones: primero usando fórmulas en papel y luego procesos de sintetización establecidos en el laboratorio. Cuando se diseñan materiales, se está empezando con otros bloques de construcción más variados que sólo moléculas. Las simulaciones por computadora nos permiten analizar y predecir las propiedades de los nuevos materiales antes de haberlas creado realmente.

En los últimos años se han desarrollado metodologías para describir y/o reproducir teóricamente las propiedades de los sistemas cristalinos. Dichas características como el módulo de bulto, la energía de malla, la reproducción de los parámetros de malla, las energías de interacción y algunas propiedades termoquímicas, han sido determinadas para cristales moleculares y sistemas supramoleculares. Estas son herramientas importantes para la ingeniería de cristales.

En el contexto de la Teoría de Funcionales de la Densidad, se tiene un gran conocimiento sobre

los pasos a seguir para realizar una determinación apropiada de alguna característica en particular. Distintas aproximaciones han sido utilizadas para determinar dichas propiedades, y algunos métodos nuevos han sido desarrollados específicamente para sistemas en donde la dispersión juega un papel importante, es decir que están constituidos por interacciones intermoleculares.

Los cristales moleculares son sistemas que contienen en su estructuración interacciones no covalentes (interacciones intermoleculares), por lo que la buena descripción de estas repercutirá en la determinación de sus propiedades. El estudio de la importancia y el rol que juegan las interacciones de van der Waals y los enlaces de hidrógeno, especialmente de naturaleza colectiva, ha incrementado sustancialmente. Se han creado un número muy grande bases de datos con moléculas que presentan interacciones no covalentes para probar los nuevos métodos desarrollados y así entender las interacciones colectivas. El rol de las contribuciones de muchos cuerpos en los líquidos, los sólidos y las soluciones no han sido del todo analizadas y descritas en todo detalle. Es por ello que muchas personas trabajan arduamente para encontrar métodos que ayuden a describir este tipo de interacciones.

Los métodos TS y MBD ofrecieron un panorama alentador para describir a dos tipos de interacciones: los enlaces de hidrógeno y las interacciones de dispersión (o de largo alcance, o de van der Waals). En el cristal de ácido fórmico se observó que el funcional PBE es suficiente para calcular la magnitud de los enlaces de hidrógeno; el método TS contiene efectos del entorno hasta dos cuerpos, por lo que el efecto de tres cuerpos únicamente fue analizado con el método MBD. Este último método es capaz de rescatar la contribución de dispersión hasta cuatro cuerpos. El efecto cooperativo de los cúmulos con enlaces de hidrógeno en cadena es más grande que aquellos que contienen contribuciones de van der Waals. En un estudio reciente, M. Gillan⁵⁵ utilizó una descomposición de la energía de interacción (similar a la que se utilizó en este trabajo) para analizar el error entre algunos funcionales GGA y cálculos correlacionados (MP2, CCSD(T)) para determinar las energías de dos y tres cuerpos de algunos sistemas. Él observó que PBE tiene un error alrededor de 1.5mHartrees en la energía de interacción del dímero de agua comparado con resultados CCSD(T). Después, él comparó dicha descomposición de la energía en cúmulos de agua y de gases nobles. Dicho estudio mostró que no importa el sistema, el comportamiento de los GGA con respecto a CCSD(T) es siempre similar en los cálculos de las contribuciones de tres cuerpos, y dicho error está asociado con la naturaleza del propio funcional. Los resultados de este trabajo muestran que PBE tiene un buen comportamiento en el análisis de los efectos cooperativos en sistemas en donde los enlaces de hidrógeno juegan un papel importante, como es el caso del cristal de ácido fórmico, pues no presenta una diferencia considerable con los cálculos CCSD(T). La aproximación PBE en las contribuciones de largo alcance atractivas no tiene un buen comportamiento, ya que subestima dichas contribuciones de dispersión debido a la naturaleza del factor de exacerbamiento. El método TS sobrestima la interacción por pares en los enlaces de hidrógeno, al igual que el método MBD. Cuando las interacciones son puramente van der Waals (de dispersión) el método MBD realiza un trabajo espectacular al describir las contribuciones de tres cuerpos con una muy buena aproximación a

los cálculos CCSD(T).

La naturaleza zwitteriónica de las moléculas de L-Cistina dentro del cristal da como resultado enlaces de hidrógeno fuertes que están relacionados con la considerable estabilidad del cristal. La descomposición de la energía realizada en este trabajo nos ofrece un panorama sobre el comportamiento de cada molécula de L-Cistina en la estructura del cristal; el patrón que rige las interacciones de la molécula se observa en la Fig. 3.11, este provee una clara diferencia sobre la fuerza de las distintas interacciones dentro del cristal. Entonces, es posible visualizar que la estructura del cristal está compuesta a partir planos con sitios tipo cabeza-cabeza, ya que la cabeza de cada molécula interactúa con la cabeza de otra molécula para formar fuertes enlaces de hidrógeno dentro del cristal (19 kcal/mol); la red formada por los sitios cabeza-cabeza, que residen en el plano ab , es una estructura rígida porque cada sitio tiene la posibilidad de formar dos enlaces de hidrógeno con magnitudes de 15 kcal/mol y 13 kcal/mol. Dichas redes están relacionadas con las energías de enlace tan fuertes en los planos $(1\bar{1}00)$, $(\bar{1}100)$, $(0\bar{1}10)$ y $(01\bar{1}0)$ de la estructura hexagonal del cristal (Fig. 3.17). Entre dos planos consecutivos cabeza-cabeza a lo largo del eje c , se pueden observar las interacciones tipo $S \cdots S$ (3.5 kcal/mol) las cuales son puramente van der Waals; estas interacciones están relacionadas con la baja energía de enlace en los planos $(10\bar{1}0)$ y $(\bar{1}010)$, así como con la flexibilidad del cristal a lo largo del eje c . Existen algunas características en el cristal que inducen contribuciones de tres cuerpos repulsivas con una magnitud de aproximadamente 10 kcal/mol (cúmulo B); estas contribuciones coexisten con los términos más pequeños de tres cuerpos de naturaleza dispersiva. Las conformaciones tipo anillo tienen la contribución de dispersión más grande a la energía de interacción. Existen importantes contribuciones de dispersión a la interacción de enlace de hidrógeno en las distintas estructuras representativas que se utilizaron del cristal. Las contribuciones de cuatro cuerpos son pequeñas y sólo el método MBD es capaz de rescatar valores significativos en dichas contribuciones. La descomposición de muchos cuerpos utilizada en este trabajo es una herramienta apropiada para examinar la naturaleza atractiva y repulsiva de las contribuciones de tres y cuatro cuerpos en la energía de interacción total para sistemas en donde los enlaces de hidrógeno y las interacciones de van der Waals juegan un papel importante. Siguiendo la misma línea, es importante mencionar que la energía de cohesión por molécula evaluada por el método MBD es del orden de 90 kcal/mol; si se compara este valor con una estimación de la energía de interacción usando una aproximación por pares de la Fig. 3.13, que tiene un valor de 97.5 kcal/mol, es posible decir que esta diferencia es congruente con el hecho de que los términos más grandes de muchos cuerpos evaluados en este trabajo son los términos repulsivos de tres cuerpos. Este tipo de descomposición de la energía también indica que, para este sistema, PBE provee una descripción razonable de los términos de tres y cuatro cuerpos. Finalmente, se determinó y corroboró que la energía de interacción tipo $S \cdots S$ es de tipo van der Waals.

La importancia del desarrollo de métodos y conceptos en la determinación de propiedades específicas como los efectos de dispersión, para modelar e incluso diseñar ciertos materiales, radica en capturar esos efectos en la colectividad del largo alcance, es decir, incluir expansiones

multipolares de un orden más alto. El método MBD tiene presente únicamente respuestas dipolares a la energía de van der Waals, e ignora los de más alto orden. Mientras que estas contribuciones son de corto alcance comparadas con el término dipolar, las contribuciones multipolares podrían ser importantes para el estudio de sistemas moleculares más grandes en altas presiones, en donde los átomos se encuentran más cerca unos de los otros. El estudio de la superficie del cristal de L-Cistina y la interacción con moléculas inhibidoras del crecimiento, es un elemento importante para la predicción del comportamiento del crecimiento cristalino y del patrón que siguen los inhibidores en la inclusión dentro del cristal. Se conoce el plano por el que las moléculas inhibidoras actúan pero no se conoce de qué forma se enlazan con las moléculas de L-Cistina. Este tipo de estudio podría realizarse con el método MBD, simulando el plano por el que se observa el reconocimiento y colocar una molécula L-CDME a ciertas distancias. Este trabajo sugiere que la colectividad juega un papel importante dentro de las redes que se establecen en el cristal; por lo que una mejora en el método MBD a partir de este criterio podría ayudar a conseguir una mejor descripción del proceso.

La contribución central de este trabajo se encuentra en el capítulo 3 y parte de ella se publicó en una revista especializada.⁷⁹ Como perspectivas a seguir, este trabajo sugiere su aplicación a sistemas que presentan una naturaleza similar al cristal de L-Cistina. La naturaleza de la estructuración de muchos sistemas de origen biológico no ha sido estudiada con el detalle como el que se presenta aquí, por lo que la transferibilidad de este estudio, para conocer la magnitud de las interacciones intermoleculares y el efecto de sus distintas conformaciones, podría predecir el comportamiento de las interacciones no covalentes dentro de un cristal molecular o un sistema supramolecular. La magnitud de las interacciones intermoleculares, los efectos en la energía total de interacción de cada tipo de fuerza intermolecular con respecto a la conformación en el estado cristalino, el efecto cooperativo de cada tipo de interacción intermolecular y otro tipo de propiedades como la energía de cohesión. La continuación de este trabajo implica el análisis de la naturaleza zwitteriónica de la molécula de L-Cistina dentro del cristal, mediante un mapeo del gradiente reducido de la densidad. También, la obtención de propiedades como el momento dipolar y la polarizabilidad es importante para completar el estudio detallado de la molécula.

Las predicciones del comportamiento en la estructuración de los sistemas ayudará a los químicos experimentales en las determinaciones de las propiedades de distintos materiales, sin la necesidad de realizar tantos experimentos. Por esta razón, el interés de este trabajo radica en describir el comportamiento de las moléculas de L-Cistina dentro del cristal, realizando un análisis de la energía de interacción como el que propone Morokuma. Por otro lado, la simulación de la superficie y su interacción con una molécula inhibidora del crecimiento será de gran interés fisiológico para el desarrollo de nuevos fármacos que permitan el tratamiento de la Cistinosis.

Apéndice A

La Importancia del Factor de Exacerbamiento, $F_X(x)$, en la Predicción de las Energías de Muchos Cuerpos

En este apéndice está basado en el trabajo realizado por M. Gillan⁵⁵ con respecto a la importancia del factor de exacerbamiento en el tratamiento de las interacciones de dispersión. Dentro de las aproximaciones de la DFT, se sigue presentando un interés en desarrollar procesos y métodos para lograr una buena descripción de las propiedades de nuevos materiales. Algunos de los métodos desarrollados emplean la energía de intercambio de Hartree-Fock (HF), mientras que otros utilizan alguna forma de la aproximación por gradientes generalizados (GGA). Los GGA se utilizan para compensar la parte en la que falla HF, y se busca mejorar a los GGA para reproducir de forma más acercada la parte del intercambio de HF.

Como ha sido señalado anteriormente por Lacks y Gordon,⁹¹ los funcionales que mejor describen la parte del largo-alcance (que es en donde yace el comportamiento de las fuerzas de dispersión) regularmente no son aquellos que presentan éxito en moléculas aisladas, un GGA apropiado puede corregir el exceso de atracción pero algunas aproximaciones sobrestiman la repulsión. Ellos notaron que en la curva de la energía de intercambio del largo-alcance, que corresponde a la región en donde existe un traslape de densidades, los valores del gradiente reducido de la densidad, $x \equiv |\nabla\rho|/\rho^{4/3}$, son muy altos; es decir que el factor de intercambio $F_X(x)$ es un elemento crucial para la descripción correcta de las interacciones de traslape en el intercambio en la región de valores de x grandes. En la Fig. A.1 podemos observar el comportamiento de tres GGA (PW91,⁹² PBE,³⁷ revPBE⁹³ y BLYP^{94,95}), todos los valores de $F_X(x)$ en los funcionales son muy parecidos cuando $x < 10$ (difieren en menos del 4%), pero

cuando $x > 10$ este comportamiento se pierde.⁵⁵

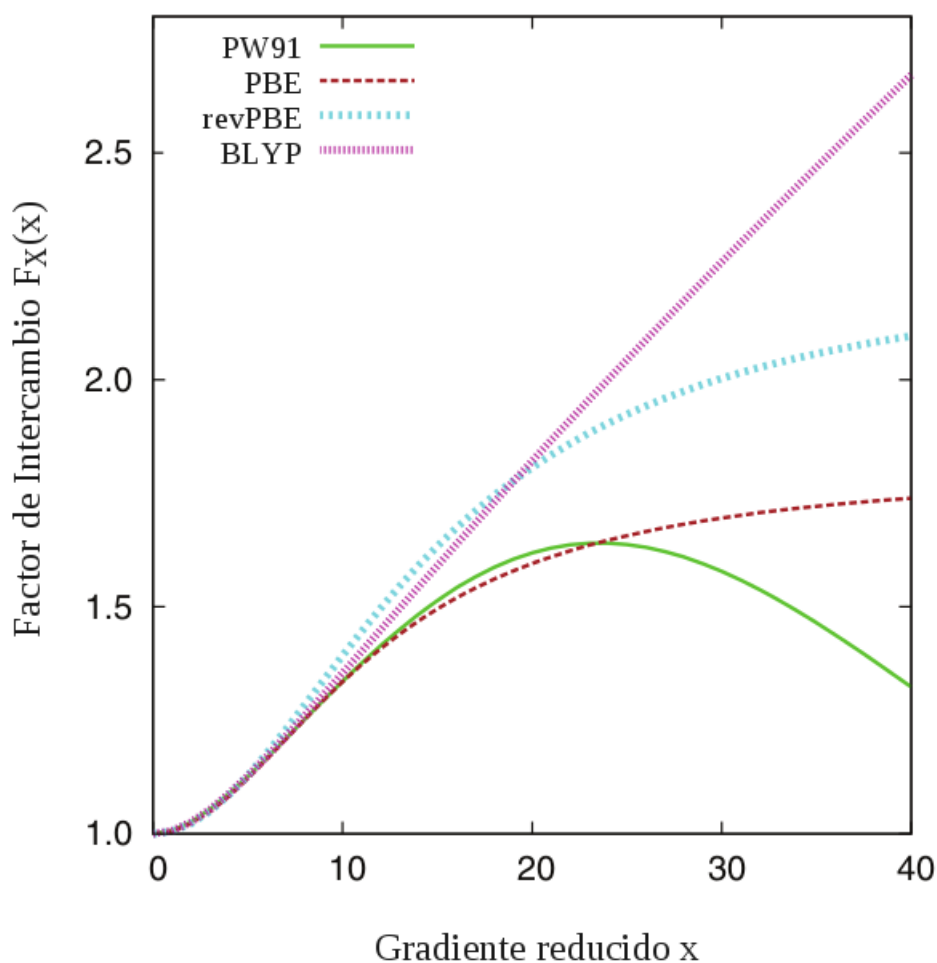


Figura A.1: Dependencia del factor de intercambio $F_X(x)$ con respecto al gradiente reducido de la densidad $x \equiv |\nabla\rho|/\rho^{4/3}$, donde ρ es la densidad electrónica, para los funcionales GGA: PW91, PBE, revPBE y BLYP. El valor del factor de intercambio en el funcional LDA es, por definición, igual a uno para todo valor de x . [Esta figura corresponde a la figura 1 tomada del artículo de Gillan, M. J. Chem. Phys. 141, 224106 (2014)]

Podríamos preguntarnos primero cómo es el comportamiento de la energía de intercambio dentro del ambiente de la DFT. Lacks y Gordon, obtuvieron el error fraccional (Fig. A.2) de la energía de intercambio de seis funcionales (PW91, PW86,⁹⁶ Becke86A,⁹⁷ Becke86B,⁹⁸ Becke88⁹⁹ y DK87¹⁰⁰) con respecto al intercambio exacto de HF para dos átomos de Helio a distintas distancias intermoleculares. El funcional PW86 es quien muestra la mayor aproximación entre los valores de distancia de 2 a 6 Å, con un error menor al 12 %. Los demás funcionales que utilizaron en su trabajo sobrepasan el 12 % de error. Cuando obtuvieron la energía de intercambio para dos átomos de Helio y de Neón observaron que PW86 y Becke86B describían mejor el valor de dicha energía en la separación internuclear. Los resultados inadecuados mostrados por los funcionales a cuando los valores de las distancias internucleares aumentan se debe a que la

energía de interacción en esas regiones está dominada por valores grandes del gradiente de la densidad. La importancia del factor de intercambio para interacciones por pares sugiere que la elección del funcional de intercambio tiene cierta influencia en la predicción de las energías de intercambio en el largo alcance en un sistema de muchos cuerpos.

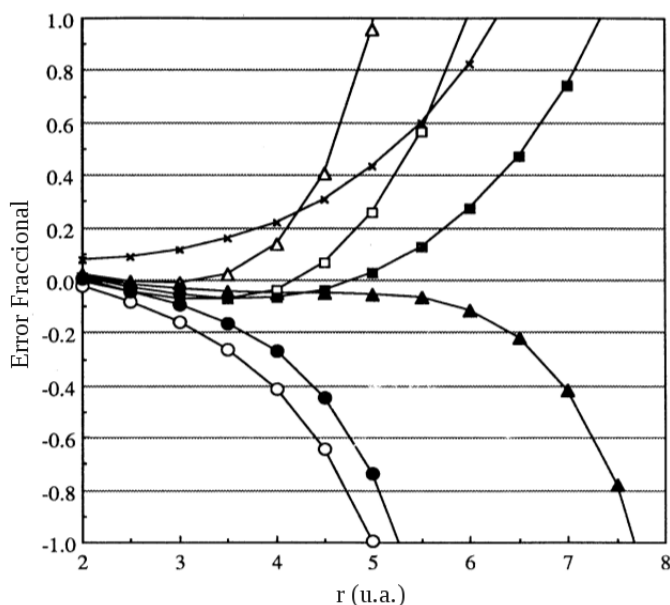


Figura A.2: Error fraccional de la energía de intercambio de dos átomos de Helio a distintas distancias internucleares, con respecto al intercambio de HF. La distribución es la siguiente: triángulo blanco=PW91, triángulo negro=PW86, cuadrado blanco=Becke86A, cuadrado negro=Becke86B, círculo blanco=Becke88, círculo negro=DK87. [Esta figura corresponde a la figura 2 tomada del artículo de Daniel J. Lacks y Roy G. Gordon, *Phys. Rev. A.* 47, 6, 4681, (1993)]

Tkatchenko y von Lilienfeld,¹⁰¹ analizaron las interacciones de tres-cuerpos en trímeros de Neón, Argón y Criptón, utilizando las aproximaciones LDA y PBE, así como funcionales híbridos y meta-GGA. Ellos observaron que el método HF daba una mejor aproximación a la energía de tres-cuerpos que cualquier aproximación en la DFT, en comparación con métodos correlacionados. Recientemente M. Gillan,⁵⁵ estudió el efecto de muchos-cuerpos y su determinación mediante distintas aproximaciones en la DFT. Comparó las energías de interacción de dímeros y trímeros de gases nobles y moléculas de agua, para obtener los errores de las aproximaciones en la DFT en las contribuciones de dos-cuerpos y tres-cuerpos, con respecto a los cálculos con métodos correlacionados y su relación con el factor de exacerbamiento del intercambio. Utilizó dos tipos de expansiones de muchos-cuerpos, es decir, dos tipos de particiones de la energía de interacción. Un tipo de partición de la energía que utilizó es la que se aplicó en este trabajo y que está descrita en la sección 2.3.3.

Las interacciones de muchos cuerpos están relacionadas con la polarizabilidad y la dispersión,

así como con el intercambio. El siguiente tipo de expansión de la energía “embebida”, provee una herramienta para conocer los errores de la DFT más allá de dos-cuerpos,¹⁰²

$$E_{tot}(1, 2, \dots, N) = \sum_i \tilde{E}^{(1)}(i) + \sum_{9 < j} (i, j) \tilde{E}^{(2)}(i, j) + \tilde{E}^{(>2)}(1, 2, \dots, N). \quad (\text{A.1})$$

Las energías $\tilde{E}^{(1)}(i)$, $\tilde{E}^{(2)}(i, j)$, etc., son obtenidas de cálculos en monómeros, dímeros, etc., dentro de campos incrustados que representan el efecto de otros monómeros sobre el sistema. Los potenciales incrustados en este esquema son sumas de Coulomb y potenciales de intercambio repulsivos generados por densidades aproximadas de monómeros, esas densidades son obtenidas por un cálculo autoconsistente para cada monómero actuando sobre el potencial incrustado de los otros monómeros. Primero se obtienen las energías de cada monómero libre usando HF, después las densidades resultantes son utilizadas para obtener los componentes del potencial incrustado, la parte electrostática y el intercambio repulsivo. Las densidades de los monómeros son entonces recalculadas con HF en presencia de los potenciales incrustados. El resultado final de los potenciales incrustados es utilizado para obtener las energías $\tilde{E}^{(1)}(i)$, $\tilde{E}^{(2)}(i, j)$, etc. La razón es que los errores más allá de dos cuerpos que aparecen en la energía $E_{>2}$, en la partición estándar de la energía, la expansión que se utilizó en este trabajo, se mueven a hora hacia $\tilde{E}^{(1)}(i)$ y $\tilde{E}^{(2)}(i, j)$ de la expansión de la energía embebida. Por ejemplo, los errores debidos a las valores de las polarizabilidades obtenidas con DFT en energías más allá de dos cuerpos, las energías $\tilde{E}^{(1)}(i)$ y $\tilde{E}^{(2)}(i, j)$ contendrán la respuesta de las energías de los monómeros y los dímeros con respecto a sus vecinos, así que absorberán los errores en la polarizabilidad.

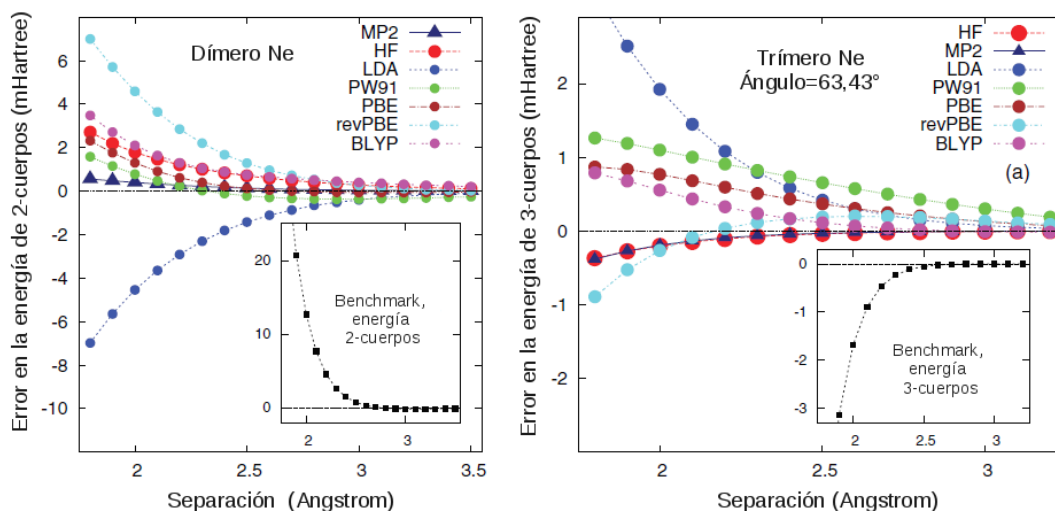


Figura A.3: Energía de dos y tres cuerpos en mHartrees de un dímtero y un trímero de Ne como función de la separación con respecto a cálculos CCSD(T); se observan las curvas de error de MP2, HF y aproximaciones de la DFT. La gráfica en negro representa los errores de CCSD(T) en los benchmarks. [Esta figura corresponde a las figuras 3 y 4 tomadas del artículo de M. Gillan, J. Chem. Phys. 141, 224106 (2014)]

Los resultados del trabajo de Gillan revelaron que para los trímeros de gases nobles y de

agua, la relación entre las interacciones de tres cuerpos y $F_X(x)$ es muy similar a la que se presenta en las interacciones de dos cuerpos pero con una dependencia inversa. En la Fig. A.3 se muestra el comportamiento de la energía de interacción con respecto a la distancia de separación entre los átomos de un dímero de Neón y un trímero que forma un triángulo isóceles con dos ángulos iguales con un valor de $63,43^\circ$. En el panel de la izquierda, para separaciones menores que 2.6\AA , el orden de los errores en DFT están dados por $\text{LDA} < \text{PW91} < \text{PBE} < \text{BLYP} < \text{revPBE}$. La gran diferencia entre revPBE y PBE es su funcional de intercambio dado que mantienen el mismo funcional de correlación. En el panel izquierdo de la Fig. A.3 podemos observar que los errores de 3-cuerpos muestran un comportamiento similar a los de 2-cuerpos pero en sentido contrario, es decir, para el trímero cuando $R < 2.3\text{\AA}$ el orden es el siguiente: $\text{revPBE} < \text{BLYP} < \text{PBE} < \text{PW91} < \text{LDA}$. Estos cálculos indican que la relación entre los errores en tres cuerpos mantienen esencialmente el mismo origen que los errores en dos cuerpos, es decir que dependen del funcional de intercambio.

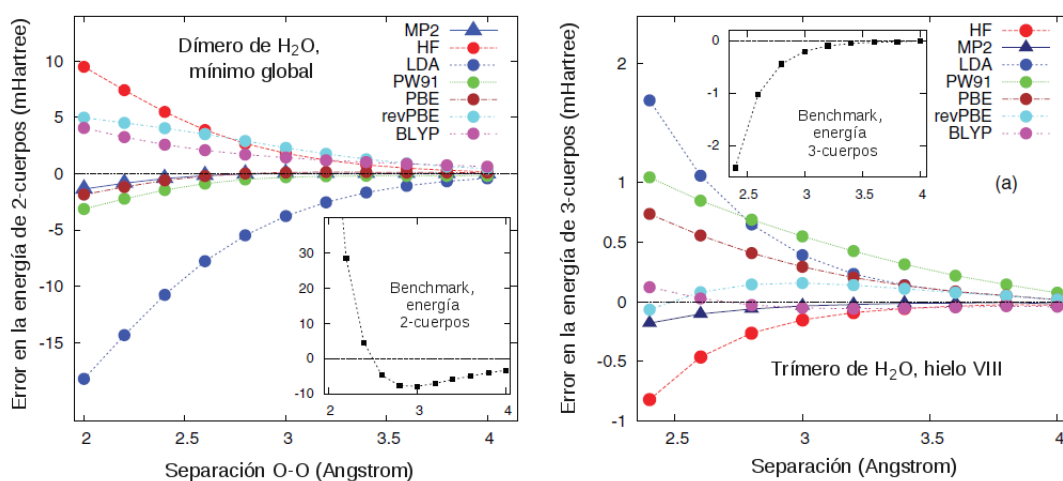


Figura A.4: Energía de dos y tres cuerpos en mHartrees del dímero de agua en el mínimo de energía, y un trímero de la conformación del hielo VIII, como función de la separación con respecto a cálculos CCSD(T); se observan las curvas de error de MP2, HF y aproximaciones de la DFT. La gráfica en negro representa los errores de CCSD(T) en los benchmarks. [Esta figura corresponde a las figuras 3 y 4 tomadas del artículo de M. Gillan, J. Chem. Phys. 141, 224106 (2014)]

La comparación de los errores de dos y tres cuerpos en los sistemas de agua revelan la misma relación entre las aproximaciones de la DFT que se observaron en los gases nobles. En la Fig. A.4 podemos observar el comportamiento para la energía de dos cuerpos en el dímero de agua (que se encuentra en el mínimo de energía) y el trímero de agua en una conformación de hielo VIII.¹⁰³ En la Fig. A.4, en el panel de la izquierda, cuando la distancia es menor a tres angstroms, solo MP2, PBE y PW91 son capaces de reproducir considerablemente los resultados en comparación con CCSD(T); con una contribución atractiva y un error menor a 4mHartrees. Por otro lado, HF, revPBE y BLYP presentan un error repulsivo de más de 5mHartrees. En contraste, el panel de la derecha revela que se invierten los papeles cuando se trata de la descripción de tres cuerpos.

MP2, revPBE y BLYP presentan un error menor a 1mHartree mientras que PW91 y LDA tienen el error más grande; PBE se mantiene con un error menor a 0.5mHartrees.

Las interacciones de muchos cuerpos en el agua usualmente están atribuidas a la polarizabilidad, con una pequeña contribución de la correlación no local. Anteriormente se mencionó que los cálculos con el potencial embebido son capaces de ayudar a separar el intercambio, la polarización y las contribuciones de dispersión en las energías de más de dos cuerpos. Las comparaciones entre los dos tipos de particiones de la energía son importantes para lograr comprender la importancia del traslape de intercambio en las interacciones de tres cuerpos. En la Fig. A.5 se muestran las energías de tres cuerpos del trímero de hielo VIII determinada por la partición del potencial integrado, con respecto a las distancias de separación entre las moléculas. Si observamos la diferencia entre el panel de la derecha de la Fig. A.4 y la Fig. A.5 podemos decir que existe un corrimiento de los errores en todas las aproximaciones y metodologías utilizadas. Los patrones que siguen ambos potenciales son los mismos, esto sugiere que las energías de tres cuerpos en este sistema no son originadas puramente de la polarización. Cabe señalar que, si observamos la Fig. A.3, las contribuciones de tres cuerpos del Ne también presentan el mismo comportamiento que en el sistema del agua.

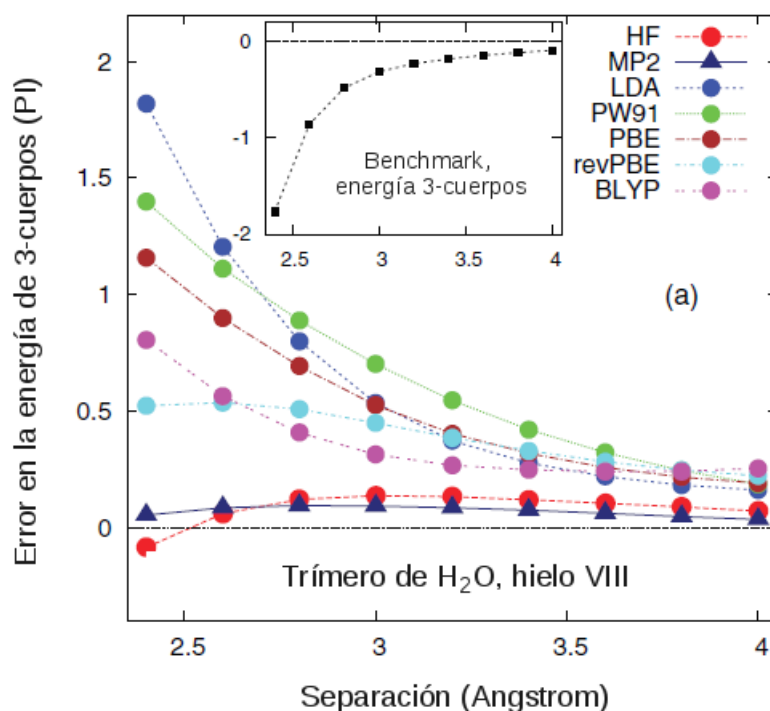


Figura A.5: Energía tres cuerpos obtenida mediante el método de la expansión del potencial integrado. La energía del trímero de agua en la conformación VIII se muestra en mHartrees como función de la separación con respecto a cálculos CCSD(T); se observan las curvas de error de MP2, HF y aproximaciones de la DFT. La gráfica en negro representa los errores de CCSD(T) en los benchmarks. [Esta figura corresponde a la figura 6 tomada del artículo de M. Gillan, J. Chem. Phys. 141, 224106 (2014)]

La razón por la que los errores de tres cuerpos, en los diferentes funcionales GGA, tienen un orden opuesto a los errores de dos cuerpos proviene del hecho de que transferencia de electrones entre altas y bajas densidades es un efecto de muchos cuerpos. En la Fig. A.6 se observan cuatro paneles, en las que se encuentran las distribuciones de la densidad y la energía de intercambio dados por el potencial integrado de la ecuación 2.72:

$$\begin{aligned}\Delta E^{(1)}(i) &= \int_0^\infty dn \varepsilon_X^0(n) \Delta H^{(1)}(i; n) \\ \Delta E^{(2)}(i, j) &= \int_0^\infty dn \varepsilon_X^0(n) \Delta H^{(2)}(i, j; n), \text{ etc...},\end{aligned}\tag{A.2}$$

en donde $\Delta H^{(1)}$, $\Delta H^{(2)}(i, j; n)$, etc., son los cambios de $H^{(1)}$, $H^{(2)}$, etc., que resultan de los cambios en $F_X(x)$. Esto significa que la variación de las curvas de la energía de enlace de dos cuerpos con un funcional de intercambio puede ser entendido como la variación asociada de la distribución de dos cuerpos $H^{(2)}(n)$; de manera similar, la variación de la energía de tres cuerpos es una variación de $H^{(3)}(n)$. Cada función $H(n)$ está definida como:

$$H(n) = \int_0^\infty dx F_X(x) h(n, x),\tag{A.3}$$

en donde n es la densidad de un gas de electrones homogéneo y $h(n) = \int \rho(r) \delta(n - \rho(r))$, por lo que su energía de intercambio está definida como $\varepsilon_X^0 = -\frac{3}{4}(3n/\pi)^{1/3}$ (que es la energía de intercambio LDA). Y en términos de la energía de intercambio, considerando que los funcionales sólo difieren en la forma de $F_X(x)$, entonces

$$E_X = \int_0^\infty dn \varepsilon_X^0(n) H(n).\tag{A.4}$$

Y como último criterio para llegar a la ecuaciones 2.18 se toma en cuenta que $\Delta E \equiv E_2 - E_1 \approx \Delta E_{xc}[\rho]$, porque E_i son las energías del gran estado de un sistema dado con un núcleo en una posición dada.

Volviendo a la Fig. A.6, en los paneles (a) y (b) de la izquierda se observan las energías de dos cuerpos para un dímero de Ne y el dímero de agua en el mínimo de energía. Las integrales $\int_0^\infty dn \varepsilon_X^0(n) \Delta H^{(2)}(i, j; n)$ de las distribuciones de la energía de intercambio son positivas cuando la densidad n presenta un valor bajo, entonces la pérdida de electrones en regiones de baja densidad incrementa la energía. Sin embargo, la energía de intercambio se vuelve más negativa cuando se incrementa n ; este cambio tan radical se observa desde las diferencias entre $F_X(x)$ en la Fig. A.1. La pérdida de electrones en las regiones de baja densidad incrementa la energía de intercambio teniendo valores de $F_X(x)$ muy grandes cuando se tiene un valor grande de x , es decir cuando el gradiente reducido de la densidad es muy alto. Esta es la razón por la que los funcionales $F_X(x)$ se incrementan en una manera volátil en valores grandes de x , resultando en energías de dos cuerpos repulsivas como ha sido señalado anteriormente en otros trabajos.

¿Qué sucede entonces con las energías de tres cuerpos? En la Fig. A.6 pero en los paneles (a) y (b) de la derecha, están las integrales de tres cuerpos para el trímero de Ne y de H_2O en la

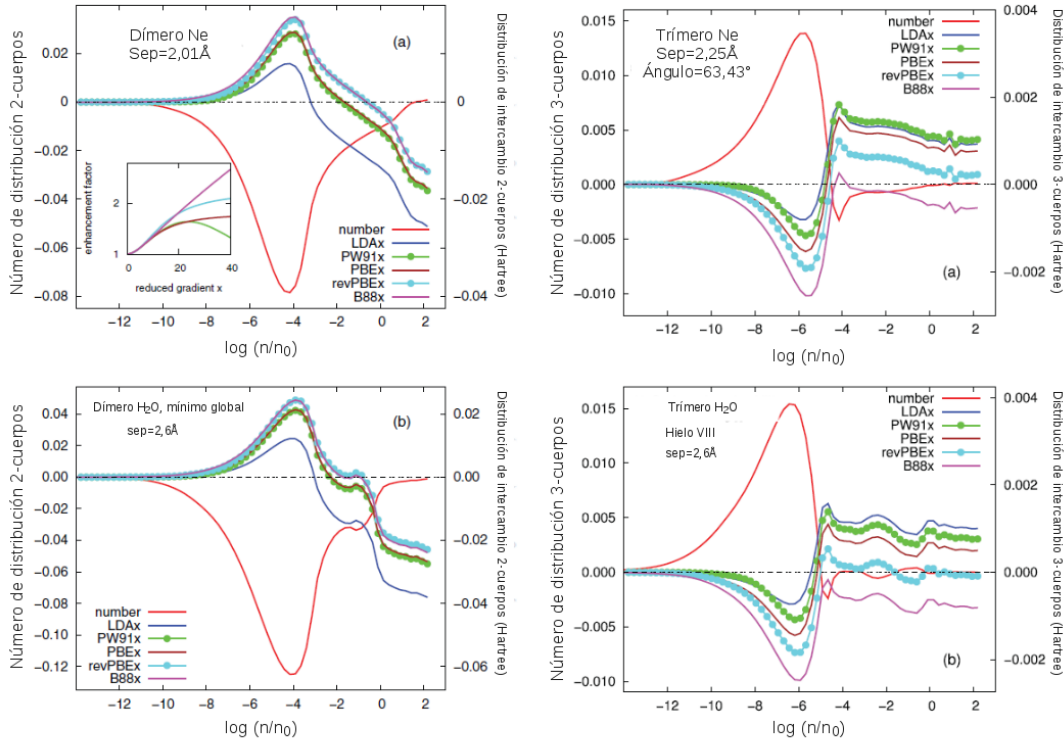


Figura A.6: Distribución de la densidad (eq. 2.74) y de la energía de intercambio (eq. 2.75) con respecto a $\log(n/n_0)$ en los sistemas de Ne y agua. [Esta figura corresponde a la figura 11 tomada del artículo de M. Gillan, J. Chem. Phys. 141, 224106 (2014)]

conformación de hielo VIII. El comportamiento de los distintos funcionales es opuesto al que se observa en la distribución para dos cuerpos. Para ambos sistemas, la integral $h^{(3)}(n)$ mantiene un pico positivo en la densidad que caracteriza la región de traslape. El significado de esto es que la transferencia de electrones desde la región de baja densidad a la región de alta densidad es menor que aquella que se obtiene de la transferencia en dos cuerpos. La transferencia de electrones inversa de regiones altas a bajas n provoca una pérdida de la energía de intercambio negativa y por lo tanto se tiene una contribución repulsiva de tres cuerpos en LDA y PW91, con un efecto similar pero más débil en PBE y revPBE, mientras que el valor alto de $F_X(x)$ en B88 resulta en una atracción de tres cuerpos débil.

Resulta sorprendente atribuir los errores más allá de dos cuerpos al intercambio, dado que la polarización es normalmente considerada como la mayor contribución a la energía en cúmulos de agua. Sin embargo, por los resultados anteriores podemos decir que no podemos atribuir dichos errores a la polarización porque el estudio en gases nobles, el trímero de Ne, revela el mismo comportamiento en la distribución de los errores de tres cuerpos.

Esta determinación resulta interesante para las próximas aplicaciones, considerando que muchos sistemas contienen interacciones de dispersión como las que están presentes en los gases nobles, y/o enlaces de hidrógeno como los que se encuentran en el agua. En este caso, el sistema

de interés contiene moléculas que presentan ambos tipos de interacciones. Las moléculas de L-Cistina se encuentran dentro del cristal, y estas no presentan la configuración del mínimo de energía que tendría la molécula aislada. Este cristal posee en su estructuración enlaces de hidrógeno e interacciones tipo $S \cdots S$. El buen tratamiento de las interacciones no-covalentes implica el uso de herramientas que contengan elementos que contribuyan a la buena descripción de la dispersión, es decir que sean capaces de rescatar los efectos de muchos cuerpos en el largo alcance. Por esta razón, se decidió realizar la partición de la energía para rescatar el efecto de dos, tres y cuatro cuerpos dentro del cristal siguiendo la idea de que PBE es capaz de rescatar los efectos de tres cuerpos en comparación con los cálculos con CCSD(T). Para corroborar dicho argumento, se probaron diversas aproximaciones GGA para examinar el comportamiento de la descripción de muchos cuerpos en cúmulos de ácido fórmico bajo condiciones periódicas, siguiendo la partición de la energía descrita en el capítulo anterior y que también fue utilizada por M. Gillan.

Bibliografía

- ¹ D. Pullman and K. Peterson. Investigating Intermolecular Interactions via Scanning Tunneling Microscopy. An Experiment for the Physical Chemistry Laboratory. *J. Chem. Edu. Dis.*, 81(4):549, 2004.
- ² J. J. McKinnon, M. A. Sparckman, and A. S. Mitchell. Novel Tools for Visualizing and Exploring Intermolecular Interactions in Molecular Crystals. *Acta Cryst. B*, B60:627–668, 2004.
- ³ G. R. Desiraju. *Crystal Engineering: The Design of Organic Solids*. Elsevier, England, 1989.
- ⁴ S. Kawai, A. S. Foster, J. Björk T. Björkman, S. Nowakkowska, F. F. Canova, L. H. Gade, T. A. Jung, and E. Meyer. Van der Waals Interactions and the Limits of Isolated Atom Models at Interfaces. *Nature Comms.*, pages 1–7, 2016.
- ⁵ G. R. Desiraju. *Perspectives in Supramolecular Chemistry Volume 7*. Wiley, England, 1 edition, 2003.
- ⁶ E. Weber. *Design of Organic Solids*. Springer, Germany, 1998.
- ⁷ R. G. Parr and W. Yang. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford University Press Inc, England, 1998.
- ⁸ A. Szabo and N. S. Outslund. *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*. Dover Publications, EUA, 1996.
- ⁹ M. A. Neumann and J. M. Perrin. Energy Ranking of Molecular Crystals Using Density Functional Theory Calculations and an Empirical van der Waals Correction. *J. Phys. Chem. B*, 109(4):15531–15541, 2005.
- ¹⁰ M. Dion, H. Rydberg, E. Schröder, D. C. Langreth, and B. I. Lundqvist. Van der Waals Density Functional for General Geometries. *Phys. Rev. Lett.*, (92), 2004.

- ¹¹ É. D. Murray, K. Lee, and D. C. Langreth. Investigation of Exchange Energy Density Functional Accuracy for Interacting Molecules. *J. Chem. Theory Comput.*, 5(10):2754–2762, 2009.
- ¹² F. Furche and T. Van Voorhis. Fluctuation-Dissipation Theorem Density-Functional Theory. *J. Chem. Phys.*, 122:164106, 2005.
- ¹³ S. Grimme. Accurate Description of van der Waals Complexes by Density Functional Theory Including Empirical Corrections. *J. Comp. Chem.*, (25), 2004.
- ¹⁴ J. Antony and S. Grimme. Density Functional Theory Including Dispersion Corrections for Intermolecular Interactions in a Large Benchmark Set of Biologically Relevant Molecules. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, (8), 2006.
- ¹⁵ S. Grimme, J. Antony, and H. Krieg. Aconsistent and Accurate ab initio Parametrization of Density Functional Dispersion Correction (dft-d) for the 94 Elements h-pu. *J. Chem. Phys.*, 132:154104, 2010.
- ¹⁶ A. Tkatchenko and M. Scheffler. Accurate Molecular van Der Waals Interactions from Ground-State Electron Density and Free-Atom Reference Data. *Phys. Rev. Lett.*, 102:073005, 2009.
- ¹⁷ T. Bučko, S. Lebègue, J. Hafner, and J. G. Ángyán. Tkatchenko-Scheffler van der Waals Correction Method with and without Self-Consistent Screening Applied to Solids. *Phys. Rev. B*, 87:064110, 2013.
- ¹⁸ A. Ambrosetti, A. M. Reilly, R. A. DiStasio Jr., and A. Tkatchenko. Long-Range Correlation Energy Calculated from Coupled Atomic Response Functions. *J. Chem. Phys.*, 140:18A508, 2014.
- ¹⁹ J. G. Thoene. Cystinosis. *J. Inher. Metab. Dis.*, 18:380–386, 1995.
- ²⁰ W. A. Gahl, J. G. Thoene, and J. A. Schneider. Cystinosis. *N. Engl. J. Med.*, 347:111–121, 2002.
- ²¹ J. D. Rimer, Z. An, Z. Zhu, M. H. Lee, D. S. Goldfarb, J. A. Wesson, and M. D. Ward. Crystal Growth Inhibitors for the Prevention of L-Cystine Kidney Stones Through Molecular Design. *Science*, 330:337–341, 2010.
- ²² A. Dahaoui, V. Pichon-Pesme, J. A. K. Howard, and C. Lecomte. CCD Charge Density Study on Crystals with Large Unit Cell Parameters: The case of Hexagonal L-Cystine. *J. Phys. Chem. A*, 103:6240–6250, 1999.
- ²³ S. A. Moggach, D. R. Allan, S. Parsons, L. Sawyerb, and J. E. Warren. The Effect of Pressure on the Crystal Structure of Hexagonal L-Cystine. *J. Synchrotron Rad.*, 12:598–607, 2005.

- ²⁴ M. V. Roux, C. Foces-Foces, R. Notario, Manuel A. V. Ribeiro da Silva, M. das D. M. C. Ribeiro da Silva, A. F. L. O. M. Santos, and E. Juaristi. Experimental and Computational Thermochemical Study of Sulfur-Containing Amino Acids: L-Cysteine, L-Cystine, and L-Cysteine-Derived Radicals. S-S, S-H, and C-S Bond Dissociation Enthalpies. *J. Phys. Chem. B*, 114:10530–10540, 2010.
- ²⁵ A. Sawicka, P. Skurski, and J. Simons. Excess Electron Attachment to Disulfide-Bridged L,L-cystine. An ab initio Study. *J. Phys. Chem.*, 108(19):4261, 2004.
- ²⁶ S. M. Bachrach and C. A. Chamberlin. Theoretical Study of Nucleophilic Substitution at the Disulfide Bridge of Cyclo-L-cystine. *J. Org. Chem.*, 68(12):4743, 2003.
- ²⁷ Z. Kriz, J. Koca, and H. P. Carlsen. Conformational Behavior and Flexibility of Terminally Blocked Cysteine and Cystine. *J. Mol. Mod.*, 2(3):51–61, 1996.
- ²⁸ J. O. Hirschfelder. *Molecular Theory of Gases and Liquids*. John Wiley and Sons, England, 1954.
- ²⁹ S. A. Rice, S. Berry, and J. Ross. *Physical Chemistry*. Oxford University Press, England, 2000.
- ³⁰ A. D. Buckingham, P. W. Fowler, and J. M. Huston. Theoretical Studies of van der Waals Molecules and Intermolecular Forces. *Chem. Rev.*, 88:963–988, 1988.
- ³¹ D. S. Sholl and J. A. Steckel. *Density Functional Theory. A Practical Introduction*. Wiley, USA, 2009.
- ³² I. G. Kaplan. *Intermolecular Interactions: Physical Picture, Computational Methods and Model Potentials*. Wiley, New York, 2006.
- ³³ F. Jensen. *Introduction to Computational Chemistry*. John Wiley and Sons, England, 2007.
- ³⁴ R. O. Jones. *Introduction to Density Functional Theory and Exchange-Correlation Energy Functionals*. Institute for Solid State Research Forschungszentrum Jülich, Germany, 2006.
- ³⁵ R. Martin. *Electronic Structure: Basic Theory and Practical Methods*. Cambridge University Press, Cambridge, 2004.
- ³⁶ P. Hohenberg and W. Kohn. Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev.*, 136:864–871, 1964.
- ³⁷ J. P. Perdew, K. Burke, and M. Ernzerhof. Generalized Gradient Approximation Made Simple. *Phys. Rev. Lett.*, 77:3865–3868, 1996.
- ³⁸ E. H. Lieb and S. Oxford. Improved Lower Bound on the Indirect Coulomb Energy. *Int. Jour. Quant. Chem.*, 19:427, 1981.

- ³⁹ P. Schwerdtfeger. The Pseudopotential Approximation in Electronic Structure Theory. *Chem. Phys. Chem.*, 12(17):3143–3155, 2011.
- ⁴⁰ C. Cuautli-Mejía. *Estudio Teórico de la Estructura del Material Tipo Hidrotalcita Mg/Al-OH*. Universidad Autónoma Metropolitana, México, 2012.
- ⁴¹ D. R. Hamann, M. Schluter, and C. Chiang. Norm-Conserving Pseudopotentials. *Phys. Rev. Lett.*, 43:1494, 1979.
- ⁴² P. E. Blöchl. Projector Augmented-Wave Method. *Phys. Rev. B.*, 50:17953–17979, 1994.
- ⁴³ G. Kresse and D. Joubert. From Ultrasoft Pseudopotentials to the Projector Augmented-Wave Method. *Phys. Rev. B*, 59(10):1758–1775, 1999.
- ⁴⁴ J. Klimes. *Towards an Accurate Theoretical Description of Surface Processes*. Department of Chemistry, University College London, London, 2011.
- ⁴⁵ E. R. Johnson and A. D. Becke. A Post-Hartree–Fock Model of Intermolecular Interactions. *J. Chem. Phys.*, (123):024101, 2005.
- ⁴⁶ H. B. Casimir and D. Polder. The Influence of Retardation on the London-van der Waals Forces. *Phys. Rev.*, 73(4):360–372, 1948.
- ⁴⁷ F. L. Hirshfeld. Bonded-atom Fragments for Describing Molecular Charge Densities. *Theor. Chem. Acc.*, 44:129–138, 1977.
- ⁴⁸ S. M. Mejía, J. F. Espinal, and F. Mondragón. Efectos Cooperativos en Heterotetrámeros (etanol)₃-agua. *Revista Colombiana de Química*, 38(1):151–167, 2009.
- ⁴⁹ E. D. Glendening. Natural Energy Decomposition Analysis: Extension to Density Functional Methods and Analysis of Cooperative Effects in Water Clusters. *J. Phys. Chem. A*, 109(51):11936–11940, 2005.
- ⁵⁰ H. Umeyama and K. Morokuma. The Origin of Hydrogen Bonding. An Energy Decomposition Study. *J. Am. Chem. Soc.*, 99(5):1316–1332, 1977.
- ⁵¹ M. Masella and J. P. Flament. A Many-Body Model for Alcohols: Applications to the Cyclic Methanol/Water Hetero Trimers, and to the (methanol)_n, (ethanol)_n and (t-butanol)_n Cyclic Clusters (n = 2-6). *Mol. Phys.*, 95(1):97–106, 1998.
- ⁵² P. Rodríguez-Cuamatzi, R. Luna-García, A. Torres-Huerta, M. I. Bernal-Uruchurtu, V. Barba and H. Höpfl. On the Organizing Role of Water Molecules in the Assembly of Boronic Acids and 4,4-Bipyridine: 1D, 2D and 3D Hydrogen-Bonded Architectures Containing Cyclophane-Type Motifs. *Cryst. Grow. Design*, 9(3):1575–1583, 2009.

- ⁵³ T. Risthaus and S. Grimme. Benchmarking of London Dispersion-Accounting Density Functional Theory Methods on Very Large Molecular Complexes. *J. Chem. Theory Comput.*, 9:1580–1591, 2013.
- ⁵⁴ A. Reilly and A. Tkatchenko. Seamless and Accurate Modeling of Organic Molecular Materials. *J. Phys. Chem. Lett.*, 4:1028–1033, 2013.
- ⁵⁵ M. J. Guilan. Many-Body Exchange-Overlap Interactions in Rare Gases and Water. *J. Chem. Phys.*, 141:224106, 2014.
- ⁵⁶ I. Nahrignbauer. A Reinvestigation of the Structure of Formic Acid (at 98 k). *Acta Crystallogr. Sect. B: Struct. Sci.*, 34:315, 1978.
- ⁵⁷ A. K. Roy and A. J. Thakkar. Structures of the Formic Acid Trimer. *Chem. Phys. Lett.*, 386:162–168, 2004.
- ⁵⁸ A. Karpfen and A. J. Thakkar. Does the Most Stable Formic Acid Tetramer have π Stacking or C–H...O Interactions. *J. Chem. Phys.*, 124:224313, 2006.
- ⁵⁹ A. J. Thakkar. Small Clusters of Formic Acid: Tests and Applications of Density Functional Theory with Dispersion-Correcting Potentials. *Chem. Phys. Lett.*, 560:71–74, 2013.
- ⁶⁰ M. A. Cato Jr., D. Majumdar, S. Roszak, and J. Leszczynski. Exploring Relative Thermodynamic Stabilities of Formic Acid and Formamide Dimers—Role of Low-Frequency Hydrogen-Bond Vibrations. *J. Chem. Theory Comput.*, 9:1016–1026, 2013.
- ⁶¹ G. Kresse and J. Hafner. Ab Initio Molecular Dynamics for Liquid Metals. *Phys. Rev. B*, 47:558–561, 1993.
- ⁶² G. Kresse and J. Hafner. Ab Initio Molecular-Dynamics Simulation of the Liquid-Metal-Amorphous-Semiconductor Transition in Germanium. *Phys. Rev. B*, 49:14251–14269, 1994.
- ⁶³ G. Kresse and J. Furthmüller. Efficiency of Ab-Initio Total Energy Calculations for Metals and Semiconductors Using a Plane-Wave Basis Set. *Comput. Mat. Sci.*, 6:15–50, 1996.
- ⁶⁴ G. Kresse and J. Furthmüller. Efficient Iterative Schemes for Ab Initio Total-Energy Calculations Using a Plane-Wave Basis Set. *Phys. Rev. B*, 54:11169–11186, 1996.
- ⁶⁵ H. J. Monkhorst and J. D. Pack. Special Points for Brillouin-Zone Integrations. *Phys. Rev. B*, 13:5188, 1976.
- ⁶⁶ S. J. Clark, M. D. Segall, C. J. Pickard, P. J. Hasnip, M. I. J. Probert, K. Refson, and M. C. Payne. First Principles Methods Using CASTEP. *Z. Kristallogr.*, 220:567–570, 2005.
- ⁶⁷ J. P. Perdew, M. Ernzerhof, and K. Burke. Rationale for Mixing Exact Exchange with Density Functional Approximations. *J. Chem. Phys.*, 105(22):9982–9985, 1996.

- ⁶⁸ A. Roztoczyńska, A. Kaczmarek-Kedziera, R. W. Góra, and W. Bartkowiak. How does the Boys and Bernardi Counterpoise Correction Scheme Affects the Calculated Interaction-Induced Electric Properties? Model Hydrogen-Bonded Systems as a Case Study. *Chemical Physics Letters*, 571:28–33, 2013.
- ⁶⁹ M. Valiev, E. J. Bylaska, N. Govind, K. Kowalski, T.P. Straatsma, H. J. J. van Dam, D. Wang, J. Nieplocha, E. Apra, T. L. Windus, and W.A. de Jong. NWChem: a Comprehensive and Scalable Open-Source Solution for Large Scale Molecular Simulations. *Comput. Phys. Commun.*, 181:1477, 2010.
- ⁷⁰ F. Boys and F. Bernardi. The Calculation of Small Molecular Interactions by the Differences of Separate Total Energies. Some Procedures with Reduced Errors. *Mol. Phys.*, 19:553, 1970.
- ⁷¹ J. P. Bowen, J. B. Sorensen, and K.Ñ. Kirschner. Calculating Interaction Energies Using First Principle Theories: Consideration of Basis Set Superposition Error and Fragment Relaxation. *Advanced Chemistry Classroom and Laboratory*, 84(70):1225–1229, 2007.
- ⁷² K S. Thanthiriwatte, E. G. Hohenstein, L. A. Burns, and C. D. Sherrill. Assessment of the Performance of DFT and DFT-D Methods for Describing Distance Dependence of Hydrogen-Bonded Interactions. *J. Chem. Theor. Comp.*, 7:88–96, 2011.
- ⁷³ A. Albinati, K. D. Rouse, and M. W. Thomas. Neutron Powder Diffraction Analysis of Hydrogen-Bonded Solids. II. Structural Study of Formic Acid at 4.5 K. *Acta Crystallogr. Sect. B: Struct. Sci.*, 34:2188, 1978.
- ⁷⁴ S. Hirata. Fast Electron-Correlation Methods for Molecular Crystals: an Application to the, 1, and 2 Modifications of Solid Formic Acid. *J. Chem. Phys.*, 129:204104, 2008.
- ⁷⁵ N. Marom, Jr. R. A. DiStasio, V. Atalla, S. Levchenko, A. M. Reilly, J. R. Chelikowsky, L. Leiserowitz, and A. Tkatchenko. Many-Body Dispersion Interactions in Molecular Crystal Polymorphism. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 52:6629–6632, 2013.
- ⁷⁶ A. M. Reilly and A. Tkatchenko. van der Waals Dispersion Interactions in Molecular Materials: Beyond Pairwise Additivity. *Chem. Sci.*, 6:3289–3301, 2015.
- ⁷⁷ L. Albrecht and R. J. Boyd. Atomic Energy Analysis of Cooperativity, Anti-Cooperativity, and Non-Cooperativity in Small Clusters of Methanol, Water, and Formaldehyde. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1053:328–336, 2015.
- ⁷⁸ J. Nochebuena, A. Ramírez, and J. Ireta. On the van der Waals Interactions and the Stability of Polypeptide Chains in Helical Conformations. *International Journal of Quantum Chemistry*, 115:1613–1620, 2015.
- ⁷⁹ A. G. Flores-Huerta, A. Tkatchenko, and M. Galván. Nature of Hydrogen Bonds and $S \cdots S$ Interactions in the L-Cystine Crystal. *J. Phys. Chem. A*, 120(24):4223–4230, 2016.

- ⁸⁰ B. M. Oughton and P. M. Harrison. The Crystal Structure of Hexagonal L-Cystine. *Acta Cryst.*, 12:396–404, 1959.
- ⁸¹ C. G. Suresh and M. Vijayan. Head-to-Tail Sequences and Other Patterns of Peptide Aggregation in the Solid State. *J. Phys. Chem. B*, 26(3):311–328, 1985.
- ⁸² E. A. Kapustin, V. S. Minkov, J. Stare, and E. V. Boldyreva. One Hydrogen Bond—Two Ways To Build a Structure. The Role of N-H...O Hydrogen Bonds in Crystal Structures of N,N-Dimethylglycine. *Cryst. Growth Des.*, 14:1851–1864, 2014.
- ⁸³ C. H. Görbitz. Structures of Dipeptides: The Head-To-Tail Story. *Acta Cryst.*, B66:84–93, 2010.
- ⁸⁴ I. Azuri, E. Meirzadeh, D. Ehre, S. R. Cohen, A. M. Rappe, M. Lahav, I. Lubomirsky, and Leeor Kronik. Unusually Large Youngs Moduli of Amino Acid Molecular Crystals. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 54:13566–13570, 2015.
- ⁸⁵ B. A. Kolesov and E. V. Boldyreva. Self-Trapped N-H Vibrational States in the Polymorphs of Glycine, L- and DL-Alanine. *J. Raman Spectrosc.*, 41:670–677, 2010.
- ⁸⁶ C. Rovira and J. J. Novoa. Strength and Directionality of the S...S Intermolecular Interactions Present in TTF-Based Molecular Crystals. A Combined Statistical and Ab Initio Study. *Chem. Eur. J.*, 5(12):3689–3697, 1999.
- ⁸⁷ A. G. Shtukenberg, Z. Zhu, Z. An, M. Bhandari, P. Song, B. Kahr, and M. D. Ward. Illusory Spirals and Loops in Crystal Growth. *PNAS*, 110:17195–17198, 2013.
- ⁸⁸ A. G. Shtukenberg, L. N. Poloni, Z. Zhu, Z. An, M. Bhandari, P. Song, A. L. Rohl, B. Kahr, and M. D. Ward. Dislocation-Actuated Growth and Inhibition of Hexagonal L-Cystine Crystallization at the Molecular Level. *Cryst. Growth Des.*, 15:921–934, 2015.
- ⁸⁹ J. D. Dunitz, A. Gavezzotti, and S. Rizzato. Coulombic Compression, a Pervasive Force in Ionic Solids. A Study of Anion Stacking in Croconate Salts. *Cryst. Growth Des.*, 14:357–366, 2014.
- ⁹⁰ T. Mandal and M. D. Ward. Determination of Specific Binding Interactions at L-Cystine Crystal Surfaces with Chemical Force Microscopy. *J. Am. Chem. Soc.*, 135:5525–5528, 2013.
- ⁹¹ D. J. Lacks and R. G. Gordon. Pair Interactions of Rare-Gas Atoms as a Test of Exchange-Energy Functionals in Regions of Large Density Gradients. *Phys. Rev. A*, 47:4681–4690, 1993.
- ⁹² P. Perdew and W. Yang. Accurate and Simple Analytic Representation of the Electron-Gas Correlation Energy. *Phys. Rev. B*, 45:13244, 1992.

- ⁹³ Y. Zhang and W. Yang. Comment on Generalized Gradient Approximation Made Simple. *Phys. Rev. Lett.*, 80:890, 1998.
- ⁹⁴ D. Becke. Density-Functional Exchange-Energy Approximation with Correct Asymptotic Behavior. *Phys. Rev. A*, 38:3098, 1988.
- ⁹⁵ C. Lee, W. Yang and R. G. Parr. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density. *Phys. Rev. B*, 37:785, 1988.
- ⁹⁶ Y. Wang and J.P. Perdew. Accurate and Simple Density Functional for the Electronic Exchange energy: Generalized gradient approximation. *Phys. Rev. B*, 33:8800, 1986.
- ⁹⁷ A. D. Becke. Density Functional Calculations of Molecular Bond Energies. *J. Chem. Phys.*, 84:4524, 1986.
- ⁹⁸ A. D. Becke. Completely Numerical Calculations on Diatomic Molecules in the Local-Density Approximation. *Phys. Rev. A*, 33:2786, 1986.
- ⁹⁹ A. D. Becke. Density-Functional Exchange-Energy Approximation with Correct Asymptotic Behavior. *Phys. Rev. A*, 38:3098, 1988.
- ¹⁰⁰ A. E. DePristo and J. D. Kress. Rational Function Representation for Accurate Exchange Energy Functionals *J. Chem. Phys.*, 86:1425, 1987.
- ¹⁰¹ A. Tkatchenko and O. A. von Lilienfeld. Popular Kohn-Sham Density Functionals Strongly Overestimate Many-Body interactions in van der waals systems. *Phys. Rev. B*, 78, 2008.
- ¹⁰² P. J. Bygrave, N. L. Allan and F. R. Manby. The Embedded Many-Body Expansion for Energetics of Molecular Crystals. *J. Chem. Phys.*, 137:164102, 2012.
- ¹⁰³ F. Petrenko and R. W. Whitworth. *Physics of Ice*. Oxford University Press, Oxford, 1999.