

**Efectos relativistas y de correlación
electrónica sobre los parámetros
magnéticos de sistemas moleculares con
enlaces de hidrógeno**



Marcos D. A. Montero

Departamento de Física
Universidad Nacional del Nordeste

Tesis dirigida por el Dr. Gustavo Aucar para el obtener el título de
DOCTOR EN CIENCIAS FÍSICAS DE LA UNNE

Diciembre 2018

Agradecimientos

Sería egoísta considerar la culminación de una etapa de la vida, como lo constituye la finalización de un doctorado, como un logro personal. Esta tesis es más bien el resultado del esfuerzo mancomunado de varias personas que me han acompañado a crecer tanto en el ámbito personal como profesional.

En primer lugar agradezco a Dios por haberme iluminado en aquellos momentos donde la angustia y la desmotivación invadían mi día a día, por fortalecer mi corazón, iluminar mi mente y darme la posibilidad de ser valiente para superar las adversidades. Además ha puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todos estos años.

Quiero agradecer a mi familia por estar presentes siempre. Gracias a mis padres Violeta y Roberto pude llegar tan lejos en la vida. Ellos son mi ejemplo número 1 y, a pesar de que nunca lograron comprender a qué me dedico con exactitud, siempre apoyaron cada una de las decisiones que he tomado y los caminos que he recorrido. Nunca voy a olvidar aquel 31 de enero de 2005 cuando todo comenzó; mi papá me acompañó a la universidad en mi primer día de estudiante, cuando empezaba a dar los primeros pasos de adulto y a formarme como profesional. Todo esto en una provincia diferente a aquella donde crecí. Por otro lado mi mamá con su enorme coraje y valentía me inspiró a nunca bajar los brazos y a levantarme luego de cada caída. Gracias a mis hermanos que, a pesar de ser menores y a su manera, me han acompañado a vivir los días con alegría y felicidad.

Por supuesto incluyo un agradecimiento especial a mi novia Valeria que con su amor y perseverancia me motivó a pelear por lo que más quiero. Me ayudó a levantarme después de cada tropiezo y, con su alegría característica, iluminó cada uno de mis días aún cuando la negatividad me cegaba y estancaba en un sentimiento de tristeza. Mi amor, te considero un ejemplo de superación y valentía.

Gracias a mi director Gustavo, quien con sus consejos y eternas charlas me ayudó a encontrar respuestas no solamente en mi vida académica sino que también en mi vida personal. A pesar de algunas diferencias y retos siempre me acompañó con su sabiduría y humildad y me ha impulsado alcanzar las metas que me propuse en estos 13 años de formación. Lógicamente siempre quedan algunos pendientes, pero la vida sigue y me quedo con sus enseñanzas.

Los amigos también forman parte del camino de la vida, son aquellos confidentes que tropezan con uno, se levantan con uno y se ensucian con la misma tierra con el fin de dejar en claro que no estamos solos. Entre ellos menciono a Fernando y Agustín. Con Fer hemos tenido tantos momentos de charlas, risas, chistes, viajes y desahogos en el balcón de la FaCENA que no me alcanzarían los números para contabilizarlos. Gracias chamigo por el tremendo aguante y la cantidad de consejos que me has dado. Sos de fierro y la vida misma quiso que cerremos esta etapa juntos. Ahora espero que esta amistad perdure más allá de los caminos que elijamos seguir. Por otro lado está el Agus, el Doctor Agustín, un amigo de la vida que supo sobreponeerse a muchas situaciones siempre con su alegría particular y su eterna paciencia. Gracias viejo por las discusiones, por decirme las cosas “sin pelos en la lengua” y por confiarme una amistad muy valiosa que me ha permitido crecer un poco más y encontrar la luz donde había oscuridad.

No me quiero olvidar de Leo, Tere, Pato y Charly (antes que te vayas tan lejos), grandes personas que formaron parte de la pequeña-gran familia formada en la oficina de los becarios del instituto IMIT. Ellos también han colaborado como soporte y contención en aquellos momentos donde el ambiente no era el mejor y en todos los cursos de posgrado donde luchábamos por ese certificado que nos permita seguir avanzando en nuestra formación.

Gracias a las secretarias, Mabel, Euge y Caro, que con su excelente predisposición y paciencia me han ayudado en todos los trámites administrativos y papeleos tediosos.

Quiero agradecer particularmente al CONICET por haber confiado en mis capacidades y haberme otorgado la beca que fué parte indispensable en mi evolución como profesional.

Resumen

Los enlaces de hidrógeno, EH, son intensamente estudiados en la actualidad. Aún no existe una definición adecuada de los mismos dado que sus características más fundamentales son aún desconocidas o no existe consenso en la comunidad científica involucrada sobre las mismas.

Esta tesis doctoral aporta resultados novedosos sobre descriptores espectroscópicos que contribuirán al entendimiento de algunas características de los EH intramoleculares. En particular: i) la determinación de su fortaleza, ii) los mecanismos electrónicos que definen si estos enlaces son asistidos por resonancia o por carga, iii) la relación entre los parámetros espectroscópicos de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y estas propiedades de los EH, y iv) la influencia de efectos relativistas sobre los mismos.

Se seleccionó el malonaldehído y algunos de sus derivados para estos estudios debido a su simpleza estructural y a su enorme campo de aplicación tecnológica. Se utilizaron diferentes modelos teóricos y niveles de aproximación: propagadores de polarización al segundo orden de aproximación y la teoría de funcionales de la densidad, DFT.

Entre los resultados más importantes de esta tesis se puede mencionar la posibilidad de determinar la energía de enlace de los EH a partir del conocimiento del apantallamiento magnético del protón del enlace y, además, la relación entre dicha energía con los parámetros de Limbach, q_1 y q_2 . Se encontró una excelente correlación lineal entre estos parámetros y también que se pueden utilizar los mecanismos electrónicos de acoplamiento electrón-núcleo de los acoplamientos indirectos entre espines nucleares para determinar si los enlaces de hidrógeno son asistidos por resonancia o por carga.

Se incluye un estudio de la transferencia de protones en sistemas con enlaces de hidrógeno intramolecular, utilizando un modelo de transferencia diseñado en nuestro grupo de trabajo. Otro de los resultados remarcables de esta tesis es el hecho de que el costo energético para transferir el protón y el apantallamiento magnético $\sigma(H)$ dependen de los sustituyentes utilizados en el malonaldehído. Además, se determinó que la importancia de los efectos de resonancia, debido al fenómeno de conjugación extendida, es mayor conforme aumenta la simetría del sistema molecular al desplazar el protón hacia el centro del camino de transferencia. Por otro lado, se demostró que los apantallamientos $\sigma(H)$ calculados utilizando el método *ab*

initio de propagadores de polarización a segundo orden de aproximación (SOPPA), son muy sensibles a los sustituyentes introducidos en el malonaldehído, a la descripción del sistema molecular y a la simetría del mismo, cuando se comparan con aquellos valores obtenidos a nivel DFT. Este hecho se explica porque los mecanismos que fortalecen el EH en el malonaldehído son diferentes.

Otro resultado novedoso y muy significativo de esta tesis se relaciona con la determinación de la importancia de los efectos relativistas sobre las características de los EHs. Se reemplazaron los átomos de oxígeno dadores y aceptores del malonaldehído, por átomos de selenio, y se estudiaron los parámetros espectroscópicos en este compuesto. Se encontró que el efecto relativista sobre el apantallamiento del protón del EH es de tipo HALA (efecto del átomo pesado sobre el átomo liviano) y en el caso del apantallamiento del átomo de selenio, el efecto es de tipo HAAA (efecto del átomo pesado sobre sí mismo). Además, al hacer un estudio no-relativista del mismo sistema molecular, se encontró que el enlace de hidrógeno está fortalecido por un gran efecto de resonancia debido a la conjugación extendida de electrones en orbitales tipo π en el sistema molecular.

Índice de contenidos

Resumen	V
Índice de figuras	XI
Índice de tablas	XIII
Introducción	1
1. Fundamentos teóricos generales	7
1.1. Resonancia Magnética Nuclear	7
1.1.1. Fundamentos teóricos del fenómeno de la RMN	8
1.1.2. Parámetros espectroscópicos de la RMN	12
1.2. Aproximación de Hartree-Fock	18
1.3. Aproximación de Möeller-Plesset	20
1.4. Aproximación de coupled-cluster (CC)	21
1.5. Teoría del funcional de la densidad (DFT)	21
1.6. Propagadores de polarización	23
1.6.1. Definición	24
1.6.2. Niveles de aproximación: RPA y SOPPA	25
1.7. Base de funciones	26
1.7.1. Funciones de Pople y de Dunning	28
1.8. Orbitales moleculares	29
1.8.1. Tipos de orbitales moleculares	31
2. Fundamentos teóricos sobre el enlace de hidrógeno	35
2.1. Enlaces químicos	35
2.2. Enlace de hidrógeno	38
2.2.1. Enlaces de hidrógeno inter e intra-moleculares	39
2.3. Propiedades energéticas de los EH	40

2.4.	Descriptores estructurales y espectroscópicos de los EH	42
2.5.	Descriptores teóricos y computacionales de EH	43
2.5.1.	Electrostáticos	43
2.5.2.	Topológicos de densidad electrónica	43
2.5.3.	Transferencia de carga y resonancia basada en NBO	45
2.6.	Correlación mutua entre métricas teóricas y experimentales. Redefinición propuesta por Weinhold y Klein	45
2.7.	Enlace de hidrógeno fuerte	46
2.8.	Enlace de hidrógeno asistido por resonancia (RAHB)	48
2.8.1.	Sistemas homonucleares del tipo $X-H\cdots X$	50
2.8.2.	Sistemas heteronucleares del tipo $X-H\cdots Y$	51
2.8.3.	Sistemas con EH intermolecular	52
2.9.	Enlace de hidrógeno asistido por carga (CAHB)	52
2.10.	Transferencia de protones en sistemas moleculares con EH	54
2.11.	Efectos relativistas en enlaces de hidrógeno	57
3.	Naturaleza magnética del enlace de hidrógeno en el malonaldehído y sus derivados	59
3.1.	Detalles computacionales	60
3.1.1.	Propuesta e hipótesis	63
3.2.	Resultados y Discusión	63
3.2.1.	Energía de enlace y fortaleza de los EH	63
3.2.2.	Caracterización de los EH a partir de los acoplamientos indirectos $J(XY)$	67
3.2.3.	Estudio complementario de los acoplamientos $J(OO)$ para los compuestos VI, VII, VIII, IX y X	71
3.2.4.	Efectos de la rotación de sustituyentes y de restricciones geométricas sobre los parámetros magnéticos	72
3.3.	Conclusiones	80
4.	Mecanismos de transferencia del protón intramolecular	83
4.1.	Detalles computacionales	83
4.2.	Resultados y discusión	85
4.2.1.	Análisis de estabilidad y energía electrónica	85
4.2.2.	Apantallamiento magnético del átomo de oxígeno dador	88
4.2.3.	Mecanismos electrónicos de los acoplamientos indirectos $J(OO)$	89
4.2.4.	Estudio del apantallamiento magnético del protón transferido a nivel SOPPA	94

4.2.5. Apantallamientos a nivel SOPPA y a nivel SOPPA-CCSD	99
4.3. Conclusiones	100
5. Efectos relativistas en sistemas con enlaces de hidrógeno	101
5.1. Detalles computacionales	102
5.2. Resultados y Discusión	103
5.2.1. Dependencia del valor de $\sigma(\text{H})$ según la posición del protón en la transferencia	103
5.2.2. Acoplamientos indirectos $J(\text{XY})$	105
5.3. Conclusiones	110
Conclusiones generales y perspectivas	113
Referencias Bibliográficas	117

Índice de figuras

1.1. Espectro RMN de ^1H de cloroquina en DMSO	11
1.2. Combinación de orbitales atómicos	30
1.3. Orbitales enlazante tipo σ a partir de la combinación de orbitales p y s	31
1.4. Orbitales antienlazante tipo σ a partir de la combinación de orbitales p y s	31
1.5. Orbitales tipo σ a partir de la combinación de orbitales p	32
1.6. Orbitales moleculares enlazantes tipo π	32
1.7. Orbitales moleculares antienlazantes tipo π	33
2.1. EH intra-moleculares	40
2.2. Metodología para estimar la energía de un EH	42
2.3. Mapa de relieve de densidad electrónica para el malonaldehído	44
2.4. Pozos de potencial indicadores de la intensidad del EH	46
2.5. RAHB en Dibenzoil-metano	49
2.6. Parámetros geométricos para detectar RAHB	51
2.7. Efectos de resonancia en el malonaldehído	52
2.8. Doble transferencia de protones entre bases nitrogenadas	52
2.9. CAHB en pentaclorofenol-p-toluidina	53
2.10. (-)CAHB en ácido carboxílico	54
2.11. Mecanismos involucrados en una transferencia de protones	55
3.1. Esquema del malonaldehído	60
3.2. Esquema del ácido salicílico y naftaleno	61
3.3. Compuestos estudiados en esta tesis doctoral	62
3.4. Comportamiento del parámetro q_2 según la energía del EH	65
3.5. Comportamiento del parámetro q_1 según la energía del EH	66
3.6. Correlación entre la energía del EH y el apantallamiento $\sigma(\text{H})$	67
3.7. Nitromalonamida y Boro-Malonamida	70
3.8. Restricciones geométricas en la nitromalonamida	74

4.1. Modelo de transferencia del protón. Los puntos intermedios vienen indicados por las letras a, b, c y d. El protón se transfiere a cada punto optimizándose parcialmente la geometría y manteniendo fijas las distancias X–H y H···Y.	84
4.2. Curvas de energía electrónica normalizadas en el malonaldeido y derivados	85
4.3. Transferencia del protón en la nitromalonamida con sustituyentes rotados	87
4.4. Transferencia del protón en la boro-malonamida con sustituyentes rotados	87
4.5. Apantallamiento magnético $\sigma(O_4)$ vs la distancia $d(O_4H)$	88
4.6. Acoplamiento $J(OO)$ como función de la distancia $d(OH)$	89
4.7. J^{FC} y J^{SD+PSO} vs la distancia $d(OH)$ en el Malonaldeido y sus derivados	92
4.8. Comportamiento de $\sigma(H)$ durante la transferencia del protón en el malonaldeido sin sustituir	96
4.9. Esquema de la Nitromalonamida.	97
4.10. Comportamiento de $\sigma(H)$ durante la transferencia del protón en la nitromalonamida	99
5.1. Seleno-malonaldeido	102
5.2. Valores relativistas y NR de $J(SeH)$ durante la transferencia del protón	106
5.3. Contribución de los mecanismos electrónicos de $J(SeSe)$ en el régimen no-relativista	109
5.4. Valores relativistas y NR de $J(SeSe)$ durante la transferencia del protón	109

Índice de tablas

2.1. Tipos de interacciones desde el punto de vista energético	41
3.1. Malonaldehído y derivados utilizados en esta Tesis	61
3.2. Parámetros de Limbach y energía de los EH en el malonaldehído y derivados	64
3.3. $J(XY)$ para configuraciones planas del malonaldehído y algunos derivados	68
3.4. Variación de $J(OO)$ con sustituyentes de alta electronegatividad	71
3.5. Energía de los EH vs restricciones geométricas	72
3.6. Efecto de las restricciones geométricas sobre los acoplamientos $J(XY)$	76
3.7. Variación de la energía del EH y $\sigma(H)$ con la rotación de sustituyentes en la boro-malonamida	78
3.8. Valores de $J(XY)$ para la boro-malonamida con rotación de sustituyentes	79
4.1. Valores de $J(OO)$ durante el proceso de transferencia del protón para el malonaldehído sin sustituir	90
4.2. Valores de $J(OO)$ durante el proceso de transferencia del protón para la nitromalonamida	91
4.3. Valores de $J(OO)$ durante el proceso de transferencia del protón para el compuesto Π_{α}	91
4.4. Valores de $J(OO)$ durante el proceso de transferencia del protón para el compuesto III	93
4.5. Valores de $J(OO)$ durante el proceso de transferencia del protón para la boro-malonamida	93
4.6. Valores de $\delta(X)$ teóricos y experimentales para la nitromalonamida	94
4.7. $\sigma(H)$ a nivel SOPPA para el malonaldehído	95
4.8. $\sigma(H)$ a nivel SOPPA en la nitromalonamida	97
4.9. $\sigma(H)$ a nivel DFT y SOPPA con bases optimizadas en la nitromalonamida	98
4.10. $\sigma(H)$ a nivel SOPPA y SOPPA-CCSD en la nitromalonamida	99
5.1. Valores de $\sigma(H)$ y sus contribuciones ee y pp	104

5.2. Valores de $\sigma(\text{Se})$ y sus contribuciones paramagnéticas y diamagnéticas	104
5.3. Valores de $J(\text{SeH})$ a nivel relativista y en el límite $c = 20c_0$ durante la transferencia del átomo de hidrógeno	105
5.4. Valores de $J(\text{SeH})$ a nivel no relativista durante la transferencia del protón . .	107
5.5. Contribución de los mecanismos electrónicos $J^{ee}(\text{SeSe})$ y $J^{pp}(\text{SeSe})$	107
5.6. Valores de $J(\text{SeSe})$ a nivel no relativista durante la transferencia del protón . .	108
5.7. Valores del acoplamiento $K(\text{XY})$ en la transferencia del átomo de hidrógeno .	110

Introducción

“Es el enlace de hidrógeno el que determina la magnitud y la naturaleza de las interacciones mutuas entre moléculas de agua, siendo el responsable de las maravillosas propiedades de esta sustancia única e importante...”

Linus Pauling

La química tradicional considera fundamentalmente las fuerzas electromagnéticas que se manifiestan entre los núcleos atómicos cargados positivamente y las nubes electrónicas que los rodean, las cuales están cargadas negativamente. Las otras tres fuerzas fundamentales de la Naturaleza, las interacciones nucleares fuertes o débiles que actúan sobre los protones y neutrones, y la fuerza gravitatoria, no tienen ningún rol en la química. Las fuerzas nucleares son mucho más fuertes que las fuerzas electromagnéticas y como consecuencia de esto los niveles de energía nuclear son 10^6 veces más grandes que los atómicos. Esto implica que, para los fines propios de la química, los núcleos pueden ser considerados en su estado fundamental. Por otro lado, la fuerza gravitatoria es varios órdenes de magnitud más débil que la electromagnética, por lo que su influencia sobre los niveles de energía atómicos y moleculares es despreciable. Por este motivo, las unidades elementales de la química son los átomos, constituidos por un núcleo cargado positivamente y una nube electrónica negativa, cuya descripción precisa es uno de los objetivos más importantes de la así llamada química cuántica.

Si bien los átomos están constituidos por un arreglo entre electrones y núcleos que obedecen ciertas leyes, éstos no constituyen necesariamente la configuración más estable. Por ejemplo, dos átomos de hidrógeno pueden combinarse para dar lugar a una molécula de hidrógeno (H_2), donde ambos núcleos son atraídos por una nueva configuración de sus nubes electrónicas en las que los electrones tienen espines opuestos. Como consecuencia, los protones tienen una separación bien definida. Esta configuración es más estable que aquella definida por los dos átomos de hidrógeno no interactuantes e infinitamente separados. Esta re-configuración de las cargas genera lo que se denomina interacción covalente, la cual da origen a las moléculas. Cabe destacar que los enlaces químicos, involucran fundamentalmente a los estados electrónicos más externos de los átomos.

La mayoría de las sustancias que encontramos en la Naturaleza están formadas por átomos enlazados. Las interacciones que los mantienen unidos se denominan enlaces químicos.

Los átomos se mantienen unidos porque, al estar juntos, poseen mayor estabilidad, lo que permite que puedan existir en la Naturaleza. Esta configuración de mayor estabilidad suele darse cuando el número de electrones que poseen los átomos en su capa de valencia es igual a ocho, estructura que coincide con la de los gases nobles (regla del octeto).^[1]

Es altamente improbable que los gases nobles formen compuestos moleculares y con frecuencia se encuentran en la Naturaleza como átomos aislados. Poseen, con excepción del helio, ocho electrones en su capa de valencia. Esta configuración electrónica es extremadamente estable por lo que su reactividad es muy pobre, lo que hace muy difícil encontrarlos unidos a otros átomos.

Cabe destacar que las propiedades de las sustancias dependen, en gran medida, de la naturaleza de los enlaces que unen sus átomos.

De los enlaces químicos, los denominados como enlaces de hidrógeno (EH) son un tipo de interacción muy importante para diferentes procesos físico-químicos y biológicos. Por ejemplo, son los responsables de las características únicas del agua y son el nexo entre pares de bases nitrogenadas de las moléculas de ADN. En la actualidad, los estudios de los EH constituyen un extenso campo de investigación dentro del cual estos aún no están bien definidos ni caracterizados de manera completa. Las diferentes metodologías teórico-experimentales permiten establecer criterios para identificar los EH en diferentes sustancias de la naturaleza y su participación en diferentes fenómenos.^[2]

El concepto de enlace de hidrógeno surge en los comienzos del siglo XX, y desde entonces ha necesitado algún tiempo para ser aceptado como tal. Lippert^[3] y Jeffrey^[4] publicaron la evolución histórica de la interacción tipo EH, en la que mencionan que fue en 1902 el químico suizo Alfred Werner^[5] el primero en describir la interacción que hoy conocemos como EH, proponiendo que el amonio hidratado NH_4OH debería escribirse como $\text{H}-\text{O}-\text{H} \cdots \text{NH}_3$. Werner denominó a esta interacción *Nebenvalenzbindung*, que se traduce como enlace de valencia secundario. Años más tarde, en 1910, Hantzsch^[6] encontró la presencia de tales interacciones en ácido acetoacético, mientras que Moore y Winmill^[7] en 1912, descubrieron una unión débil entre aminas y agua con las mismas características. En 1920, Latimer y Rodebush,^[8] que eran dos estudiantes de Lewis, postularon que si un átomo de hidrógeno se ubica entre dos octetos electrónicos, aparece un enlace débil. Esta interacción fue de las primeras que parecía violar la sagrada regla del octeto. Al mismo tiempo estos enlaces comenzaban a ser reconocidos como responsables de las propiedades anómalas del agua. La denominación de enlaces de hidrógeno y sus primeras definiciones aparecieron recién en años posteriores a 1930.^[4] Pauling, en su famoso libro *Naturaleza del Enlace Químico*,^[9] hizo conocida la denominación

para los químicos de la época. A partir de ese momento se comenzaron a desarrollar técnicas que permitieron detectar y observar los EH. Entre ellas, la espectroscopía infrarroja (IR) se consideró como el método más eficiente, a tal punto que hoy día sigue siendo la herramienta más precisa y sensible para observar los EH.^[10] En los años siguientes a 1950 se había progresado de tal forma en el conocimiento de los EH, que mediante técnicas de rayos X y luego de difracción de neutrones, se estableció una propiedad fundamental en estas interacciones: la direccionalidad.^[10] No fue sino hasta después de 1990 que la ubicuidad de los enlaces de hidrógeno fue claramente apreciada, en particular en el agua, que es la única sustancia con la capacidad de desarrollar redes hiperdensas de EH. Aún hoy se conoce poco al respecto.^[11]

Es así que el conocimiento sobre la importancia fundamental de los enlaces de hidrógeno en procesos directamente vinculados a la vida, toma fuerza casi cien años después de haber sido detectados por primera vez. Algunos autores consideran que los EH podrían contener algún aspecto fundamental aún desconocido.^[10] Esto indica que se requiere lograr un conocimiento más preciso de sus propiedades físicas y dinámicas y de esta manera aportar al conocimiento sobre cómo surgiría la vida desde una perspectiva molecular.

En la actualidad el enlace de hidrógeno es una interacción muy estudiada y su caracterización constituye uno de los tópicos de mayor desarrollo en la comunidad científica que trabaja en áreas diversas como la química, bioquímica, medicina, etc. A pesar de la gran cantidad de información recopilada a lo largo de los años en base a los descriptores utilizados para caracterizar los EH, sigue siendo un tema de enorme interés el determinar su naturaleza y clasificarlos.^[12-16]

Actualmente los enlaces de hidrógeno se clasifican en fuertes, moderados y débiles, según los descriptores utilizados, tales como la energía de enlace, la entalpía de disociación, la distancia entre el grupo donador y el protón, $d(X-H)$, y la distancia entre el protón y el grupo aceptor, $d(H \cdots Y)$.^[14] Por otro lado, según la espectroscopía infrarroja, los corrimientos hacia el rojo o el azul de la frecuencia vibracional del enlace $X-H$ se pueden vincular directamente con la distancia de enlace $d(X-H)$ para detectar la presencia de un EH. Asimismo, se encontró una relación entre los parámetros de Resonancia Magnética Nuclear y la misma distancia de enlace $d(X-H)$.^[17-21] Otra clasificación se basa en la posición del protón durante la formación del enlace de hidrógeno. Esto es, los EH pueden ser clasificados en tradicionales del tipo $X-H-Y$, donde el protón es compartido por las especies A y B, y por otro lado, EH de transferencia del protón $X^- - H^+ - Y$.^[22,23] Además, los EH pueden ser clasificados según los mecanismos que lo fortalecen como enlaces de hidrógeno asistidos por carga (CAHB, según sus siglas en inglés), en donde los grupos donador y aceptor tienen un exceso de carga con signos opuestos; y enlaces de hidrógeno asistidos por resonancia (RAHB, por sus siglas en inglés) o de cooperación tipo π , ya que el grupo donador y el grupo aceptor están conectados

mediante fragmentos conjugados¹ de electrones tipo π .^[24] Cabe acotar aquí que existe otro tipo de EH el cual es asistido por polarización (PAHB, por sus siglas en inglés). Este puede ser un enlace cooperativo o anti-cooperativo y está formado por cadenas de grupos hidroxilo.^[25] Una clasificación diferente considera a los enlaces de hidrógeno en simétricos y “cortos” o de barrera baja, donde ingresan como sub-clasificación los CAHB descritos anteriormente.^[26–29] También se pueden mencionar los denominados enlaces de hidrógeno no convencionales que incluyen al átomo de carbono como donador o aceptor ($C-H \cdots Y$ o $X-H \cdots C$), o cadenas tipo π como aceptor formando enlaces de la forma $X-H-\pi$. Finalmente, también se incluyen los enlaces de hidrógeno dobles representados como $H-H$.^[30–36]

Teniendo en cuenta lo mencionado en la reseña histórica, y el enorme desarrollo de la química cuántica tanto desde el punto de vista teórico como experimental, es natural preguntarse si nos encontramos actualmente en condiciones de responder al interrogante sobre qué es un enlace de hidrógeno. Por otro lado, ¿es posible visualizarlo realmente? ¿Cómo se diferencia de las demás interacciones? ¿Son enlaces electrostáticos, covalentes o una mezcla de ambos? Responder a estas preguntas constituye un enorme desafío para la comunidad científica que trabaja en la química cuántica.

La RMN es una técnica utilizada para caracterizar los enlaces de hidrógeno y los mecanismos electrónicos involucrados en su formación. Actualmente existen estudios en los cuales se pueden determinar los parámetros espectroscópicos de la RMN de manera muy precisa, a través de experimentos o mediante cálculos teóricos, lo que permite establecer criterios que indiquen la existencia de los EH.^[2]

Uno de los objetivos de esta Tesis doctoral estuvo relacionado con la búsqueda de un posible vínculo entre los mecanismos electrónicos involucrados en el fortalecimiento de los enlaces de hidrógeno y los parámetros espectroscópicos de la RMN. Nos hemos propuesto encontrar una forma sistemática de caracterizar la naturaleza de estas interacciones según el balance de los distintos mecanismos electrónicos que contribuyen a los parámetros espectroscópicos de la RMN. En particular, se estudió el enlace de hidrógeno intramolecular en el malonaldehído y algunos de sus derivados para los cuales se calcularon los apantallamientos magnéticos del protón $\sigma(H)$ del EH y algunos acoplamientos indirectos $J(XY)$. Se encontró una muy buena correlación lineal entre la energía estimada para los enlaces de hidrógeno intramoleculares y los apantallamientos magnéticos $\sigma(H)$, lo que permite predecir la energía de un EH (que no puede ser determinada experimentalmente) mediante la medición del apantallamiento magnético del átomo de hidrógeno involucrado en el EH. Además, el valor relativo de los mecanismos electrónicos que contribuyen al acoplamiento indirecto $J(OO)$

¹Se dice que un sistema está conjugado cuando los átomos están unidos mediante enlaces covalentes simples y múltiples alternados (por ejemplo, $C=C-C=C-C$), con influencia mutua para producir una región llamada de deslocalización electrónica.

es un descriptor adecuado para detectar si el enlace de hidrógeno es asistido por resonancia o por carga.

Otro de los objetivos tuvo que ver con el estudio de la transferencia de protones en sistemas con enlaces de hidrógeno intramoleculares. Esto permitió dilucidar algunas cuestiones relacionadas con la importancia de la simetría en lo que respecta al fortalecimiento de las interacciones. Se encontró que, en el malonaldehído, los efectos de resonancia que fortalecen el enlace de hidrógeno intramolecular son más importantes cuando el protón se encuentra en la posición de máxima simetría. Lo contrario ocurre en la nitromalonamida, en la cual el enlace de hidrógeno es asistido por carga; esto es, la simetría no influye en los mecanismos que fortalecen el EH. Además, el apantallamiento magnético de uno de los átomos de oxígeno del EH presenta un ajuste diferente según la naturaleza del EH cuando es correlacionado con la distancia entre el átomo donador y el átomo de hidrógeno, $d(\text{OH})$; es decir, para aquellos sistemas que poseen RAHB el ajuste es cúbico y para los sistemas que poseen CAHB, el ajuste es lineal.

Finalmente se presentan en esta tesis resultados novedosos acerca de la relación entre los enlaces de hidrógeno y los efectos relativistas producidos por la presencia de átomos del selenio en malonaldehído. Esto último representa un tópico también muy novedoso pues no existen en la literatura estudios relacionados con efectos relativistas sobre parámetros de RMN en compuestos con enlaces de hidrógeno intramoleculares. Se observó que existen efectos relativistas que modifican el apantallamiento magnético del átomo de hidrógeno y, por otro lado, el balance de los mecanismos electrónicos de transmisión del acoplamiento indirecto $J(\text{SeSe})$ indica que los átomos de selenio potencian las características de RAHB del malonaldehído y que el efecto de resonancia es no-relativista (NR).

Se aplicaron varios esquemas teóricos con diferentes niveles de aproximación, tales como la teoría de la Funcional de la Densidad (DFT, por sus siglas en inglés)^[37-39] y el método *ab initio* de Propagadores de Polarización a segundo orden de aproximación (SOPPA, por sus siglas en inglés).^[40-49] Ambas metodologías permitieron obtener resultados consistentes y comparables con los valores experimentales tomados de la bibliografía.

La redacción de esta tesis se estructuró de tal forma que al principio se presentan los fundamentos teóricos necesarios acerca de los métodos utilizados. A continuación se presenta un capítulo dedicado a los enlaces de hidrógeno y sus descriptores teóricos-experimentales. Finalmente se incluyen tres capítulos en los que se detallan los resultados novedosos que fueron alcanzados en el desarrollo esta Tesis doctoral.

Capítulo 1

Fundamentos teóricos generales

En este capítulo se incluyen los conceptos y técnicas utilizadas en el desarrollo de esta Tesis. En primer lugar se presentan los fundamentos de la RMN y de sus parámetros espectroscópicos. A continuación se desarrollan los conceptos básicos de las aproximaciones de Hartree-Fock, DFT y propagadores de polarización, entre otras, con una reseña acerca de las bases de funciones y de cómo obtener orbitales moleculares a partir de la combinación lineal de orbitales atómicos. Luego se presentan los fundamentos de los enlaces químicos y, en particular, los enlaces de hidrógeno con sus respectivos descriptores. Además, se incluyen los efectos que fortalecen un EH y los mecanismos de transmisión de protones en un EH. Finalmente se incluye una sección donde se describe la relación entre los EH y los efectos relativistas.

1.1. Resonancia Magnética Nuclear

La RMN es una técnica que proporciona una gran cantidad de información estructural y estereoquímica. No es destructiva y tiene aplicaciones en todas las áreas de la química, en algunas de la biología, en las industrias farmacéutica, agroalimentaria y petroquímica y en física molecular. Disponiendo de accesorios adecuados permite la observación de tejidos para el posterior diagnóstico de patologías, y su precisión la hace una herramienta de gran utilidad en medicina.^[50,51]

El desarrollo de nuevas técnicas experimentales permitió el uso de la RMN de estado sólido para el estudio de estructuras de sustancias poco solubles, como polímeros, vidrios, cerámicas, resinas, etc., siendo una alternativa muy adecuada para materiales de baja cristalinidad que no pueden ser estudiados mediante otras técnicas, como la de difracción.^[52-54] Existen, además, gran número de estudios realizados sobre materiales biológicos: virus, mo-

lécúlas fibrilares (seda, colágeno, celulosa), proteínas, carbohidratos o compuestos con fines farmacéuticos (estudio de polimorfos).^[55-59]

1.1.1. Fundamentos teóricos del fenómeno de la RMN

El experimento de RMN consiste en la medición de la energía absorbida por un ensemble de núcleos inmersos en dos campos magnéticos diferentes. Esto es, los núcleos poseen un momento magnético asociado, el cual tiende a alinearse según las posibles proyecciones del espín nuclear cuando el ensemble es sometido a un campo magnético uniforme. Mediante la aplicación de un segundo campo magnético calibrado para oscilar con frecuencias de radio y, bajo ciertas reglas de selección, es posible que los núcleos absorban energía, lo que permite que puedan acceder a sus estados cuánticos permisibles relacionados a las proyecciones del espín nuclear. Esta absorción es la que genera un espectro de RMN. Estos efectos fueron detectados por primera vez por Purcell, Torrey y Pound^[60] y Bloch, Hansen y Packard^[61] usando materiales simples como parafina sólida y agua.

Los espines nucleares son utilizados como sondas que permiten investigar los efectos magnéticos locales en el seno de un sistema molecular. Estos efectos en la cercanía de un determinado núcleo dependerán en gran medida del ambiente químico en el que está inmerso, el cual está caracterizado por un número de factores que incluyen la polarización de partes remotas de la muestra, momentos magnéticos nucleares y electrónicos de moléculas vecinas y efectos intramoleculares debidos a otros núcleos y electrones en la misma molécula.

Esta espectroscopía es por lo tanto de gran valor potencial para resolver problemas relacionados con las estructuras moleculares y efectos del medio ambiente químico en el que está inmersa la muestra.

Propiedades magnéticas de los núcleos

Los núcleos se pueden clasificar según sea su momento angular de espín. De acuerdo a los principios generales de la mecánica cuántica, la componente máxima medible del momento angular de cualquier sistema (en este caso un núcleo) debe ser un número entero o semientero múltiplo de la constante de Planck reducida $\hbar = \frac{h}{2\pi}$. Para el caso de un núcleo, la componente máxima se denomina número cuántico de espín y se le asigna la letra I . Se encuentra que un dado núcleo tendrá $2I + 1$ estados distintos en los cuales las componentes del espín nuclear asumirán los valores

$$m = I, I - 1, I - 2, \dots, -I + 2, -I + 1, -I. \quad (1.1)$$

En ausencia de un campo externo \vec{B} todos estos estados poseen la misma energía, es decir, están degenerados.

Todos los datos acerca de las propiedades magnéticas de los núcleos son consistentes con la hipótesis de que los momentos magnéticos dipolares, μ , son nulos si $I = 0$ y que si I es no-nulo, el momento es siempre paralelo al vector momento angular. Entonces se puede escribir:

$$\mu = \gamma \hbar I, \quad (1.2)$$

siendo γ la razón giromagnética nuclear que viene dada por:

$$\gamma = \frac{ge\hbar}{2M_p c}, \quad (1.3)$$

donde g es el factor de Lande adimensional, e es la carga elemental, M_p es la masa del protón y c es la velocidad de la luz en el vacío.

Para identificar los núcleos magnéticos es necesario tener en cuenta que:

- Si el número másico A es impar, el espín nuclear va a ser semientero.
- Si el número másico A y el número atómico Z son pares, el espín será nulo.
- Si el número másico A es par y el número atómico Z es impar, el espín será entero.

Cabe destacar que los núcleos con espín nulo no pueden producir un espectro de resonancia magnética.

Niveles de energía nucleares en un campo magnético

Si un núcleo con un momento magnético no nulo es introducido en el seno de un campo magnético uniforme \vec{B} en la dirección z , su energía vendrá dada por:

$$E = -\mu_z B. \quad (1.4)$$

Aquí, μ_z puede asumir $2I + 1$ valores distintos que están separados entre ellos de la siguiente manera

$$-\mu B, -\frac{I-1}{I}\mu B, -\frac{I-2}{I}\mu B, \dots, \frac{I-1}{I}\mu B, \frac{I-2}{I}\mu B, \mu B. \quad (1.5)$$

Estos niveles están igualmente espaciados siendo la separación entre ellos igual a $\frac{\mu B}{I}$. Este fenómeno se denomina efecto Zeeman nuclear.

La base de los experimentos de RMN es generar transiciones entre estos niveles energéticos por absorción o emisión de un cuanto de energía. Para una transición entre niveles vecinos

la frecuencia ν que se requiere del campo magnético oscilante se encuentra a partir de la condición de frecuencias de Bohr

$$\hbar\nu = \frac{\mu B}{I}. \quad (1.6)$$

Reemplazando la expresión para μ la condición de resonancia será

$$\nu = \frac{\gamma B}{2\pi}. \quad (1.7)$$

Finalmente, suponiendo la ausencia de todos los efectos medioambientales y residuales, la frecuencia de resonancia es proporcional al módulo del campo aplicado constante B y a la razón giromagnética nuclear γ . Sustituyendo valores típicos; $\mu = 1.42 \times 10^{-23}$ erg/gauss y $B = 10.000$ gauss, se encuentra que la frecuencia apropiada es de alrededor de 42.6 MHz, la cual se ubica dentro del rango de radiofrecuencias en el espectro electromagnético.

Experimento básico de RMN

Se lleva a cabo en cuatro etapas bien definidas:

- **Magnetización permanente:** la muestra que se desea analizar se coloca bajo el campo magnético uniforme de intensidad muy alta.
- **Excitación de la muestra con un pulso de radiofrecuencia:** una vez que la muestra alcanzó el equilibrio bajo el campo magnético uniforme, se excita con un pulso de radiofrecuencia.
- **Adquisición de datos:** inmediatamente después de la finalización de la transmisión del pulso, se recoge con una pequeña antena la respuesta de la muestra a la excitación. La forma de la respuesta depende de la composición de la muestra.
- **Procesado de señal y presentación de resultados:** la señal recogida se procesa adecuadamente y se presenta un resultado al usuario en forma de espectro como lo indica la Figura 1.1.

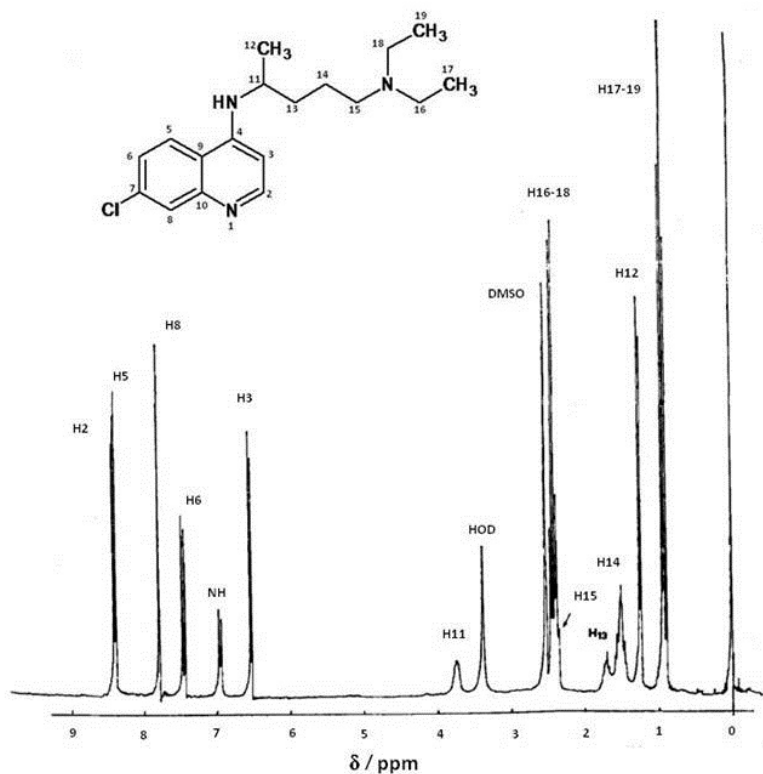


Fig. 1.1: Espectro RMN de ¹H de cloroquina en DMSO (tomado de Ref. 62).

Finalmente, el espectro de la señal de respuesta puede ser sencillo de interpretar si las técnicas utilizadas para su obtención y procesamiento son adecuadas. La ubicación de los picos de resonancia y la separación relativa entre ellos se usa para determinar qué compuestos están presentes en la muestra. La complejidad del espectro está ligada a la composición de la muestra. Por ejemplo, la presencia de un pico espectral aislado indica que la muestra contiene un elemento con un determinado espín. La frecuencia a la que aparece el pico permite deducir de qué elemento se trata. Si la muestra posee una composición variada, los picos no tienden a estar bien definidos y se requieren técnicas especializadas para poder determinar a qué elemento pertenecen.

Un espectrómetro con una resolución baja puede mostrar un sólo pico donde debería haber dos o más, lo que puede provocar que se pase por alto la presencia de determinadas sustancias. Entonces, dependiendo de la importancia y del presupuesto del experimento que se lleva a cabo, se decide utilizar un espectrómetro con mayor o menor resolución.

Por otra parte, también es posible determinar la cantidad aproximada de cada sustancia en la muestra. Este valor es directamente proporcional al área cubierta por el pico asociado a la misma.

1.1.2. Parámetros espectroscópicos de la RMN

Para estudiar la estructura electrónica molecular mediante los parámetros espectroscópicos de la RMN es necesario considerar la respuesta de la interacción entre los núcleos y los electrones del sistema molecular con un campo magnético externo.

Al aplicar la aproximación de Born-Oppenheimer¹ al hamiltoniano molecular se obtiene^[63]

$$\hat{H} = \sum_k \left\{ \frac{1}{2m} \left(-i\hbar \vec{\nabla}_k + e\vec{A}(r_k) \right)^2 - e^2 \sum_X \frac{Z_X}{r_{kX}} + \sum_{j \neq k} \frac{e^2}{r_{kj}} + e^2 \sum_{X \neq Y} \frac{Z_X Z_Y}{R_{XY}} \right\} \quad (1.8)$$

donde el primer término representa la energía cinética del electrón k sometido a un campo magnético externo y al campo magnético debido a los momentos magnéticos nucleares. El segundo término representa la interacción entre los núcleos X con los electrones k ; el tercer término representa la interacción entre electrones y el último representa la interacción entre núcleos. Por otro lado, e es la carga del electrón, \hbar es la constante de Plank reducida y

$$\vec{A}(r_k) = \frac{1}{2} \left(\vec{B} \wedge \vec{r}_k \right) + \sum_X \frac{\vec{\mu}_X \wedge \vec{r}_{kX}}{r_{kX}^3} \quad (1.9)$$

es el potencial vector que describe el campo magnético externo y el campo debido a los momentos magnéticos nucleares.

Los parámetros espectroscópicos de la RMN son tensores de rango 2 que se obtienen a partir del desarrollo de la ecuación 1.8. Esto es

$$\hat{H}^{RMN} = - \sum \gamma_X \hbar \vec{B} \left(\overset{\leftrightarrow}{1} - \overset{\leftrightarrow}{\sigma}_X \right) \vec{I}_X + \sum_{X < Y} \gamma_X \gamma_Y \hbar^2 \vec{I}_X \left(\overset{\leftrightarrow}{D}_{XY} + \overset{\leftrightarrow}{K}_{XY} \right) \vec{I}_Y \quad (1.10)$$

Este es el hamiltoniano de RMN. Aquí $\overset{\leftrightarrow}{\sigma}_X$ es el tensor de apantallamiento magnético del núcleo X ; $\overset{\leftrightarrow}{D}_{XY}$ es el tensor de acoplamiento directo espín-espín entre los núcleos X e Y ; $\overset{\leftrightarrow}{K}_{XY}$ es el tensor de acoplamiento reducido indirecto espín-espín entre los núcleos X e Y , el cual está mediado por los electrones del sistema molecular. En fase gaseosa el acoplamiento $\overset{\leftrightarrow}{D}_{XY}$ se promedia a cero debido a la agitación y rotación molecular. Finalmente, se obtiene el acoplamiento indirecto $\overset{\leftrightarrow}{J}_{XY}$ a partir de $\overset{\leftrightarrow}{K}_{XY}$ mediante la expresión:

$$\overset{\leftrightarrow}{J}_{XY} = \gamma_X \gamma_Y \hbar^2 \overset{\leftrightarrow}{K}_{XY} \quad (1.11)$$

siendo γ_X y γ_Y las razones giromagnéticas de los núcleos X y Y respectivamente.

¹La Aproximación de Born-Oppenheimer permite estudiar la estructura electrónica de un sistema molecular considerando el movimiento nuclear despreciable.

Los parámetros espectroscópicos de la RMN se pueden obtener de manera teórica a partir de la aplicación de la teoría de perturbaciones independiente del tiempo sobre el Hamiltoniano de RMN. Como consecuencia se obtiene

$$\overset{\leftrightarrow}{\sigma}_X = 1 + \frac{1}{\hbar\gamma_X} \frac{d^2E}{d\vec{B}d\vec{I}_X} \quad (1.12)$$

$$\overset{\leftrightarrow}{D}_{XY} + \overset{\leftrightarrow}{K}_{XY} = \frac{1}{\hbar^2\gamma_X\gamma_Y} \frac{d^2E}{d\vec{I}_Xd\vec{I}_Y} \quad (1.13)$$

Usualmente se considera el valor isotrópico de los parámetros espectroscópicos de RMN que vienen dados por

$$\sigma_{iso} = \frac{1}{3}Tr(\overset{\leftrightarrow}{\sigma}) = \sigma \quad (1.14)$$

$$J_{iso} = \frac{1}{3}Tr(\overset{\leftrightarrow}{J}) = J \quad (1.15)$$

El *apantallamiento magnético* σ surge como consecuencia de la presencia de los electrones en torno al seno de un núcleo dado, que generan un efecto sobre el medioambiente magnético del mismo. Esto es, si un átomo o molécula está embebido en un campo magnético, será poseedor de un momento diamagnético en virtud del movimiento orbital inducido en los electrones. Este movimiento genera corrientes eléctricas efectivas dentro de la molécula y/o átomo generando a su vez un campo magnético secundario que también tendrá influencia sobre los núcleos. Ahora, ya que la corriente es proporcional al campo \vec{B} también lo será el campo inducido. Finalmente el campo magnético local sobre cada núcleo en una determinada posición vendrá dado por

$$\vec{B}_{local} = \vec{B}(1 - \sigma_X) \quad (1.16)$$

La magnitud de σ va desde 10^{-5} para átomos de hidrógeno hasta 10^{-2} para átomos pesados.

Como consecuencia del apantallamiento magnético, los estados de energía se acercan entre ellos. Por ejemplo para el caso de un sistema de núcleos con espín $I = 1/2$ la energía de cada estado viene dada por

$$E_{1/2} = -\mu B; E_{-1/2} = \mu B. \quad (1.17)$$

Por lo tanto la diferencia de energía entre ambos será $\Delta E = 2\mu B$. Si ahora se considera el efecto del apantallamiento la expresión tendrá la forma

$$\Delta E = 2\mu B(1 - \sigma), \quad (1.18)$$

quedando de manifiesto el acercamiento entre estados de espín. El resultado de este hecho es que la energía requerida para la resonancia será menor, por lo que la frecuencia del campo oscilante deberá ser inferior que al considerar al núcleo desnudo. Por otro lado, si se realiza el experimento fijando la frecuencia del campo oscilante y variando B hasta alcanzar la resonancia se encontrará que es necesario un campo mayor que el caso donde el núcleo se encuentra desnudo.

Si se examina un espectro de RMN para una dada especie de núcleos pero en diferentes medioambientes electrónicos, ya sea en diferentes moléculas o posiciones químicas en la misma molécula, se encontrarán diferentes valores de apantallamientos produciendo resonancias en diferentes sectores del espectro de frecuencias. Este desplazamiento de la señal para los diferentes entornos electrónicos se debe a variaciones en el apantallamiento magnético y se denomina *corrimiento químico*.

Por ejemplo el alcohol etílico $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ tiene tres clases de protones: los pertenecientes al grupo metilo (3), los pertenecientes al grupo metileno (2) y el caso del protón en el grupo oxidrilo (1). Como consecuencia se obtiene para los seis protones tres líneas de resonancia distintas ya que los núcleos tienen diferentes entornos electrónicos; por lo tanto diferentes constantes de apantallamiento producen líneas en distintas posiciones del espectro. La distancia entre ellas da una medida del corrimiento químico. Experimentalmente, estas separaciones pueden ser expresadas en término de unidades de frecuencias o de campos magnéticos. La conversión entre ambas se consigue fácilmente mediante la condición $\nu = \gamma B/2\pi$. El problema de expresar el corrimiento químico en estas unidades es que la magnitud de este parámetro depende así del campo magnético. Para superar este inconveniente se lo adimensionaliza utilizando un valor de referencia. Entonces

$$\delta = \frac{B - B_r}{B_r}, \quad (1.19)$$

siendo B el campo resonante medido a una frecuencia fija y B_r es el correspondiente campo resonante para el mismo núcleo pero en un compuesto de referencia.

El corrimiento químico también puede expresarse en términos de la constante de apantallamiento. Así

$$\delta = \frac{\sigma - \sigma_r}{1 - \sigma_r}. \quad (1.20)$$

Aquí σ_r se corresponde al valor del apantallamiento de un dado núcleo en un compuesto de referencia y es muy pequeño comparado con la unidad, por lo que podemos aproximar

$$\delta \simeq \sigma - \sigma_r. \quad (1.21)$$

El espectro de resonancia más simple consiste en una sola señal, como en el caso de los núcleos equivalentes. Por ejemplo en el caso de los tres protones del grupo metilo en el alcohol etílico. Ahora, cuando las moléculas tienen dos grupos de núcleos equivalentes, el espectro puede llegar a ser considerablemente complejo dado que en este caso es posible distinguir para cada una de las dos señales una subdivisión en diferentes componentes de estructura fina con distinta intensidad. Esto sucede debido a la interacción espín-espín entre los núcleos no-equivalentes.

La interacción entre los espines nucleares se transmite de manera indirecta a través de los electrones. El caso más simple es aquel en el cual se tiene una molécula de HD, siendo D un átomo de deuterio. El modo más simple de entender esta interacción es considerar que uno de los núcleos interactúa con su correspondiente electrón haciendo que su espín se ubique antiparalelamente respecto al propio. A su vez, el electrón perteneciente al otro núcleo alinea su espín paralelamente (condición típica del enlace covalente), por lo que finalmente el espín propio de este núcleo se alinea antiparalelamente respecto al primero. La combinación de estos efectos de acoplamiento dan una medida de la interacción de espines entre ambos núcleos. La magnitud se denomina *acoplamiento indirecto* y se la simboliza mediante J_{HD} .

El acoplamiento es independiente de la temperatura y del campo B aplicado, por lo que es una magnitud intrínseca a la molécula. Sus unidades se expresan en ciclos/segundo o Hertz (Hz). Retomando el ejemplo de la molécula de HD y con el fin de aclarar ideas, se pueden dar más detalles en cuanto a la obtención de las señales en el espectro de resonancia. Esto es, la molécula HD posee dos núcleos no-equivalentes. El número de componentes de estructura fina para la señal del protón es igual a tres. Esto se debe a que el deuterón posee un espín nuclear neto $I = 1$, por lo que cada una de las $2I + 1$ proyecciones interactúan con el espín nuclear del protón. Similarmente, la señal de resonancia del deuterón posee dos picos de estructura fina debido a las dos proyecciones posibles del espín del protón que es igual a $I = 1/2$. La separación entre picos da una medida del acoplamiento indirecto J_{HD} .

Evidentemente las medidas experimentales de estructura fina de una variedad de moléculas más complejas se hacen más complicadas por la gran cantidad de acoplamientos entre espines generando, como consecuencia, un *splitting* múltiple que hace más complejo el espectro de resonancia.

Mecanismos electrónicos subyacentes a $J(XY)$ y $\sigma(X)$

La teoría no-relativista de los parámetros de RMN, J y σ fué desarrollada por Norman Ramsey.^[64–66] Propuso cuatros mecanismos electrónicos como fuente de los acoplamientos J y dos para los apantallamientos magnéticos σ . Cada mecanismo tiene su origen en diferentes tipos de interacción entre los espines nucleares y los electrones.

El acoplamiento indirecto J tiene en cuenta la interacción de un momento magnético nuclear X con los electrones que lo rodean. Esta información es transmitida a la molécula entera como una perturbación que modifica la interacción entre los electrones y otro momento magnético nuclear Y de interés. Esta interacción electrón-núcleo puede depender del espín y de la posición de los electrones, o también de un flujo de corriente generada por estos cerca de los núcleos acoplados. Mediante estos efectos se obtiene información acerca de la estructura electrónica local y global del sistema molecular en el cual uno está interesado. Por otro lado, los apantallamientos magnéticos dan información de sectores más localizados dentro de la molécula.

El acoplamiento escalar J (la traza del tensor), entre los núcleos X y Y , se escribe según la teoría de Ramsey mediante la suma de cuatro términos:

$$J_{XY} = J_{XY}^{FC} + J_{XY}^{SD} + J_{XY}^{PSO} + J_{XY}^{DSO} \quad (1.22)$$

Los primeros dos términos son dependientes del espín electrónico. El Hamiltoniano perturbativo correspondiente al contacto de Fermi (FC) depende de la interacción electrón-núcleo en el sitio de ambos núcleos acoplados. Se transmite principalmente a través del esqueleto electrónico de tipo σ .

El término espín-dipolar (SD) tiene su origen en la interacción del momento magnético dipolar debido al espín nuclear con los campos magnéticos externos fuera de los núcleos acoplados. La deslocalización electrónica es importante para la transmisión de las contribuciones de tipo SD y también para las FC.

Los términos espín-orbital paramagnético y espín-orbital diamagnético (PSO y DSO, respectivamente) son independientes del espín electrónico. Surgen debido a las corrientes orbitales inducidas en el sistema electrónico. El primero depende de dos operadores de momento angular electrónico. El término DSO es de primer orden. Esto significa que se obtiene como un valor promedio del mismo en el estado fundamental de su hamiltoniano perturbativo. Este operador tiene la misma forma funcional que el término diamagnético correspondiente en el apantallamiento magnético. La diferencia está en el hecho de que el término DSO depende de dos operadores electrón-núcleo y la componente diamagnética del apantallamiento depende solo de uno de esos operadores y de su distancia al origen de gauge. El término DSO es

grande en sectores de alta densidad y, usualmente, es mucho más pequeño que la componente PSO.

Ambos términos son dominantes cuando el esqueleto electrónico de tipo π es importante para la transmisión de la interacción entre los espines nucleares.

La expresión de Ramsey para los apantallamientos magnéticos nucleares σ se divide en dos términos, uno paramagnético y otro diamagnético. Esto es

$$\sigma(X) = \sigma_d + \sigma_p \quad (1.23)$$

Parámetros de RMN a nivel relativista

El hamiltoniano de Dirac en unidades atómicas,² que incluye la interacción del sistema molecular con campos magnéticos, viene dado por^[67]

$$\hat{H} = c \cdot \vec{\alpha}(-i\hbar\vec{\nabla} + e\vec{A}) + \vec{\beta}mc^2 - e\phi \quad (1.24)$$

siendo

$$\vec{\alpha} = \begin{pmatrix} \mathbf{0}_2 & \vec{\sigma}_k \\ \vec{\sigma}_k & \mathbf{0}_2 \end{pmatrix} \quad \beta = \begin{pmatrix} \mathbf{I}_2 & \mathbf{0}_2 \\ \mathbf{0}_2 & \mathbf{I}_2 \end{pmatrix}$$

donde $\vec{\sigma}_k$ representa las matrices de Pauli y $\mathbf{0}_2$ e \mathbf{I}_2 representan las matrices nula e identidad, respectivamente. Por otro lado ϕ representa los potenciales coulómicos de interacción electrón-núcleo, núcleo-núcleo y electrón-electrón. \vec{A} es el potencial vector representado por la ecuación 1.8.

Al desarrollar la ecuación 1.24 se obtiene

$$\hat{H} = c\vec{\alpha}\vec{p} - \frac{ce}{2}\vec{B}(\vec{\alpha} \times \vec{r}) - \frac{ce\mu_0\hbar}{4\pi} \sum_X \frac{\gamma_X \vec{I}_X (\vec{\alpha} \times \vec{r}_X)}{r_X^3} + \vec{\beta}mc^2 - e\phi \quad (1.25)$$

Aplicando teoría de perturbaciones se obtiene que

²En unidades atómicas $\hbar = e = m = 1$; $c \sim 137$

$$E^{(2)} = \sum_{k \neq 0} \left[\langle 0 | \frac{ce}{2} \vec{B}(\vec{\alpha} \times \vec{r}) + \frac{ce\mu_0\hbar}{4\pi} \sum_X \frac{\gamma_X \vec{I}_X (\vec{\alpha} \times \vec{r}_X)}{r_X^3} | k \rangle \right] / (E_0 - E_k) \\ \times \left[\langle k | \frac{ce}{2} \vec{B}(\vec{\alpha} \times \vec{r}) + \frac{ce\mu_0\hbar}{4\pi} \sum_X \frac{\gamma_X \vec{I}_X (\vec{\alpha} \times \vec{r}_X)}{r_X^3} | 0 \rangle \right] / (E_0 - E_k)$$

La suma de estados incluye aquellos de energía negativa. Finalmente, luego de aplicar las operaciones correspondientes, se obtiene que

$$\vec{\alpha}_X = 1 + \frac{\gamma_X c^2 e^2 \mu_0 \hbar}{4\pi} \sum_{k \neq 0} \left[\langle 0 | (\vec{\alpha} \times \vec{r}) | k \rangle \langle k | \frac{(\vec{\alpha} \times \vec{r}_X)}{r_X^3} | 0 \rangle \right] / (E_0 - E_k) \\ + \sum_{k \neq 0} \left[\langle 0 | \frac{(\vec{\alpha} \times \vec{r}_X)}{r_X^3} | k \rangle \langle k | (\vec{\alpha} \times \vec{r}) | 0 \rangle \right] / (E_0 - E_k)$$

$$\vec{D}_{XY} + \vec{K}_{XY} = \frac{\gamma_X \gamma_Y c^2 e^2 \mu_0^2 \hbar^2}{8\pi^2} \sum_{k \neq 0} \left[\langle 0 | \frac{(\vec{\alpha} \times \vec{r}_X)}{r_X^3} | k \rangle \langle k | \frac{(\vec{\alpha} \times \vec{r}_Y)}{r_Y^3} | 0 \rangle \right] / (E_0 - E_k) \\ + \sum_{k \neq 0} \left[\langle 0 | \frac{(\vec{\alpha} \times \vec{r}_Y)}{r_Y^3} | k \rangle \langle k | \frac{(\vec{\alpha} \times \vec{r}_X)}{r_X^3} | 0 \rangle \right] / (E_0 - E_k)$$

Ambas ecuaciones pueden dividirse en dos partes: una contribución de las excitaciones hacia estados de energía negativa denominados con los supraíndices pp , es decir, σ^{pp} y K^{pp} , y otra contribución debida a las excitaciones hacia estados de energía positiva y denominadas con los supraíndices ee , es decir, σ^{ee} y K^{ee} . Ambas tienen el mismo orden de magnitud, por lo tanto se espera que las contribuciones pp jueguen un rol muy importante a la hora de calcular los parámetros de la RMN en el formalismo relativista. En el caso de σ , la contribución tipo ee tiende a la componente paramagnética en el marco no relativista, mientras que la contribución tipo pp tiende a la componente diamagnética del marco no relativista.

1.2. Aproximación de Hartree-Fock

El método Hartree-Fock (HF)^[68,69] es usado en general como la aproximación de menor orden a la función de onda. Es la más simple dentro de la teoría de la estructura electrónica molecular y constituye un pilar fundamental en la química cuántica. Por otro lado, es el punto de partida de la mayoría de los métodos que introducen los efectos de correlación.

En la aproximación de Hartree-Fock, la función de onda N-electrónica viene representada por una única configuración de espines-orbitales,³ es decir, un único determinante de Slater y la energía se optimiza con respecto a la variación de los espines-orbitales iniciales. En segunda cuantización la función de onda de Hartree-Fock se escribe como^[70]

$$|\mathbf{k}\rangle = \exp(-\hat{\kappa})|0\rangle \quad (1.26)$$

donde $|0\rangle$ es un estado de referencia y $\exp(-\hat{\kappa})$ es un operador de transformación unitaria entre espines-orbitales. Los operadores $\hat{\kappa}$ son anti-hermíticos y monoeléctricos y se definen como

$$\hat{\kappa} = \sum_{i>j} \kappa_{ij} (E_{ij} - E_{ji}) \quad (1.27)$$

Aquí, los subíndices i y j se relacionan con los espines-orbitales ϕ_i y ϕ_j .

La función de onda del estado fundamental de Hartree-Fock se obtiene minimizando la energía con respecto a los parámetros κ_{ij} utilizando el principio variacional y los multiplicadores indeterminados de Lagrange y la restricción de que los orbitales monoeléctricos son ortonormales $\langle \phi_i(\vec{x}_i) | \phi_j(\vec{x}_j) \rangle = \delta_{ij}$. Además, dada la dependencia no lineal de las ecuaciones de HF con los parámetros $\hat{\kappa}$, se recurre a un procedimiento autoconsistente (SCF, por sus siglas en inglés) para poder determinar la función de onda fundamental de Hartree-Fock.

Esto transforma la ecuación N-electrónica en ecuaciones de Schrödinger monoeléctricas de la forma

$$\hat{f}_i \phi_i(\vec{x}_i) = \varepsilon_i \phi_i(\vec{x}_i) \quad (1.28)$$

donde $\hat{f}_i = -\nabla^2/2 + V^{ext}(\vec{x}_i) + V^{Hartree}(\vec{x}_i) + V^{Exchange}(\vec{x}_i)$ es el operador hamiltoniano monoeléctrico de Fock en unidades atómicas.

Los primeros dos términos representan, respectivamente, la energía cinética de los N electrones independientes y el potencial externo coulombico debido a la interacción de cada electrón con todos los núcleos del sistema. Los últimos dos términos dan cuenta de manera aproximada de las interacciones entre electrones. $V^{Hartree}$ es el potencial de interacción de cada electrón con la densidad electrónica asociada a los demás electrones. Finalmente, $V^{Exchange}$ es el potencial de intercambio, y viene asociado al caracter antisimétrico de la función de onda; además, no tiene un análogo clásico.

En el espacio de Fock, la solución exacta de la ecuación de Schrödinger es una autofunción del espín total y proyectado. No ocurre lo mismo con la función de onda de Hartree-Fock, ya

³Los espines-orbitales son funciones de onda atómicas o moleculares que constituyen una base y se definen como $\phi_i(\vec{x}_i)$ en primera cuantización. La variable \vec{x}_i incluye las variables espaciales y de espín.

que no es una autofunción del Hamiltoniano exacto. Por lo tanto las simetrías de espín de la solución exacta deben ser impuestas en la solución.

Finalmente, se remarca que la aproximación HF no incluye la correlación electrónica, que es un efecto asociado a funciones de onda que pueden ser representadas por más de un determinante de Slater. Para un dado estado electrónico, se define la energía de correlación como la diferencia entre la solución exacta no relativista y la energía de Hartree-Fock del sistema electrónico descrito con una base completa. Es decir:

$$E_{corr} = E_{exacta} - E_{HF} \quad (1.29)$$

1.3. Aproximación de Möeller-Plesset

Al aplicar la teoría de perturbaciones al estado de Hartree-Fock se puede mejorar de manera sistemática el nivel de aproximación incluyendo correlación electrónica. En la forma de Møller-Plesset, el hamiltoniano electrónico viene dado por

$$\hat{H} = \hat{f} + \hat{\Phi} + h_{nuc} \quad (1.30)$$

\hat{f} es el operador de Fock, Φ es el potencial de fluctuación y h_{nuc} es el término de repulsión nuclear. El potencial de fluctuación representa la diferencia entre el potencial de repulsión electrónico \hat{g} del hamiltoniano molecular y el potencial de Fock monoeléctrico efectivo \hat{V} del operador de Fock. Entonces

$$\hat{\Phi} = \hat{H} - \hat{f} - h_{nuc} = \hat{g} - \hat{V} \quad (1.31)$$

En la teoría de perturbaciones de Möeller-Plesset^[71] el operador de Fock representa el orden cero de aproximación y el potencial de fluctuación es la perturbación. La energía de Hartree-Fock viene dada por

$$E_{HF} = \langle HF | \hat{H} | HF \rangle = E_{MP}^0 + E_{MP}^1 + h_{nuc} \quad (1.32)$$

y al agregar el segundo orden se tiene la aproximación MP2. Entonces

$$E_{HF} = E_{MP}^0 + E_{MP}^1 + E_{MP}^2 + h_{nuc} = E_{HF} - \sum_{A>B, I>J} \frac{|g_{AIBJ} - g_{AJBI}|^2}{\epsilon_A + \epsilon_B - \epsilon_I - \epsilon_J} \quad (1.33)$$

La aproximación MP2 es ampliamente utilizada por su buena relación entre el costo computacional y la precisión debido a la inclusión de correlación. Mejora en muchos aspectos los

resultados obtenidos en cálculos de estructura electrónica respecto a HF.^[72,73] Además permite obtener geometrías mejoradas y comparables con resultados experimentales.^[74]

1.4. Aproximación de coupled-cluster (CC)

Este método fué introducido en la química cuántica por Čížek y Paldus en 1960.^[75,76] Consiste en una de las aproximaciones más confiables de la teoría de estructura electrónica a la hora de realizar cálculos precisos de la energía electrónica y la función de onda.

La función de onda CC puede escribirse como

$$|CC\rangle = \exp(\hat{T}) |HF\rangle \quad (1.34)$$

donde \hat{T} es un operador anti-hermítico que viene dado por

$$\hat{T} = \hat{T}_1 + \hat{T}_2 + \hat{T}_3 + \dots \quad (1.35)$$

siendo \hat{T}_i operadores de excitación de orden i . Es decir, cuando $i = 1$ el operador es de excitaciones simples, cuando $i = 2$ las excitaciones serán dobles, etc.

Al igual que en la teoría CI (*configuration-interaction theory*), se introducen diferentes niveles de aproximación según el truncamiento en \hat{T} . Es decir, cuando solamente se incluyen excitaciones simples y dobles tenemos la aproximación CCSD la cual será utilizada en la presente Tesis.

1.5. Teoría del funcional de la densidad (DFT)

La información del estado de un sistema cuántico está contenida en la función de onda $\Psi(\vec{r})$ que lo representa y para poder encontrarla debemos resolver la ecuación de Schrödinger a nivel no relativista o la ecuación de Dirac a nivel relativista. Esto nos permitirá extraer información de parámetros y magnitudes de interés en el sistema que se está estudiando. La complejidad del problema viene dada por el hecho de que $\Psi(\vec{r})$ no es medible y además depende de $4N$ variables, siendo N el número de electrones del sistema.

Por otro lado, existe un camino alternativo y viene dado por el estudio de la densidad electrónica $\rho(\vec{r})$, la cual es medible experimentalmente y a partir de la cual también es posible extraer información del sistema. Cabe destacar que $\rho(\vec{r})$ depende siempre de tres variables sin importar cuántos electrones tenga el sistema. Esto hace a que la teoría DFT sea muy versátil a la hora de trabajar con sistemas grandes constituidos por cientos o miles de átomos. Es por

ello que esta metodología es ampliamente usada en estructura electrónica, en particular en el área de materia condensada.

Teniendo en cuenta que cada uno de los términos del Hamiltoniano puede ser escrito en función de $\rho(\vec{r})$, Hohenberg-Kohn^[37] propusieron a mediados de la década del 60⁴ que la energía puede escribirse como

$$E[\rho] = T[\rho] + E_{Ne}[\rho] + E_{ee}[\rho] = \int \rho(\vec{r}) V_{Ne}(\vec{r}) d\vec{r} + F[\rho] \quad (1.36)$$

donde $F[\rho] = T[\rho] + E_{ee}[\rho]$ es la funcional clave en la teoría DFT. Si fuese conocida, se podría encontrar la solución exacta del problema. Por otro lado

$$E_{ee}[\rho] = \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r}_1)\rho(\vec{r}_2)}{r_{12}} d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 + E_{ncl} = J[\rho] + E_{ncl}[\rho] \quad (1.37)$$

Aquí $E_{ncl}[\rho]$ es la contribución no-clásica de la interacción electrón-electrón: corrección de auto-interacción, intercambio y correlación de Coulomb.

Entonces, encontrar la forma explícita de $T[\rho]$ y $E_{ncl}[\rho]$ es el mayor desafío de DFT.

Kohn-Sham^[77] introdujeron la siguiente separación para la funcional de la densidad $F[\rho]$. Esto es

$$F[\rho] = T_S[\rho] + J[\rho] + E_{XC}[\rho] \quad (1.38)$$

donde $T_S[\rho]$ es la energía cinética de un sistema de referencia no-interactuante pero con la misma densidad electrónica que el real interactuante. Por otro lado, $E_{XC}[\rho]$ es la energía de intercambio y correlación y contiene todo lo que es desconocido. Se define como

$$E_{XC}[\rho] = (T[\rho] - T_S[\rho]) + (E_{ee}[\rho] - J[\rho]) \quad (1.39)$$

Finalmente, la funcional de la energía viene dada por

$$E[\rho] = T_S[\rho] + J[\rho] + E_{XC}[\rho] + E_{Ne}[\rho] \quad (1.40)$$

donde si fuese posible conocer el valor de $E_{XC}[\rho]$ se podría obtener la solución exacta del problema. Es por ello que existen diferentes funcionales que se adaptan para reproducir diferentes parámetros en un sistema dado, pero fallan a la hora de reproducir otros. En esta tesis doctoral se han utilizado las funcionales híbridas⁵ B3LYP^[78-81] y PBE0.^[82,83] La primera de

⁴Los primeros antecedentes de la teoría DFT yacen en lo que se denomina teorema de Hellmann-Feynman^[38,39], propuesto y demostrado en los años treinta.

⁵Las funcionales híbridas son aquellas que incorporan una cierta cantidad de intercambio exacto de HF. Representan un híbrido entre funcionales de densidad puras y el intercambio exacto de HF. Se las suele denominar funcionales del método de conexión adiabática (ACM, por sus siglas en inglés).

ellas tiene tres parámetros determinados a partir de un ajuste teórico-experimental para controlar la mezcla entre el intercambio de HF y el intercambio y correlación del funcional de la densidad. B3LYP no es muy buena para describir propiedades de los metales pero si es muy popular para el cálculo de propiedades termoquímicas y de RMN^[84]. Por otro lado, la funcional PBE0 es otra funcional muy utilizada. Aquí el número 0 indica que no incluye parámetros optimizados empíricamente. Además posee 50% de intercambio de HF. La funcional PBE0 también es muy utilizada para reproducir parámetros espectroscópicos de la RMN.^[84,85]

1.6. Propagadores de polarización

Una herramienta muy adecuada para el estudio de los parámetros de RMN es la teoría de perturbaciones. Los operadores que describen las interacciones de un sistema de N electrones sometidos a campos magnéticos externos, son operadores de un cuerpo. Matemáticamente estos representan operaciones sobre las variables de un solo electrón. Entonces, uno se pregunta si es posible definir un objeto matemático que permita hacer un seguimiento del efecto de pequeñas perturbaciones (generadas por la interacción entre un electrón con un campo externo), sobre la energía, las amplitudes de probabilidad, etc. La respuesta es afirmativa y tiene que ver con los propagadores de polarización (PP). Esto es, para un sistema de N electrones, el punto de partida es el estado fundamental a partir del cual, luego de perturbarlo, se puede obtener información del mismo o de su interacción con fuentes externas.

Dependiendo de la forma en la que el sistema se perturba, uno podría obtener determinada información. En el caso de los parámetros de RMN, las perturbaciones están directamente asociadas a campos magnéticos externos. El término que describe cómo se genera una perturbación magnética sobre la estructura electrónica se denomina “perturbador”. Este puede ser “local” o bien “no local”, dependiendo de la proximidad de los espines-orbitales respecto al lugar donde la perturbación interacciona con el sistema electrónico. Cuando ésta se “enciende”, el sistema abandona su estado fundamental y evoluciona según su Hamiltoniano no perturbado. Luego, la energía de interacción se puede analizar mediante el uso de un segundo campo externo, es decir, la contribución al parámetro espectroscópico del perturbador definido por la excitación $j \rightarrow b$. Este ejemplo refleja la interpretación básica del significado del propagador de polarización y es un equivalente a la función de Green de doble-tiempo $G(t, t')$.^[86,87] La razón para utilizar este nombre es debido a la forma en la que la perturbación se propaga en el sistema desde el tiempo t al tiempo t' .

1.6.1. Definición

A partir del propagador se puede obtener la amplitud de probabilidad de que un estado polarizado debido a una perturbación $\hat{H}_Q(t')$ aplicada en un tiempo t' sobre el estado fundamental $|\Psi_0\rangle$, evolucione a otro estado polarizado $\hat{H}_P(t)|\Psi_0\rangle$ en un tiempo t diferente. Esto es

$$\hat{H}_Q(t')|\Psi_0\rangle \rightarrow \hat{H}_P(t)|\Psi_0\rangle \quad (1.41)$$

Entonces, a partir de esta expresión se define el propagador de polarización causal como

$$\langle\langle\hat{P}(t); \hat{Q}(t')\rangle\rangle = -i\hbar\theta(t-t')\langle\Psi_0|\hat{P}(t)\hat{Q}(t')|\Psi_0\rangle - i\hbar\theta(t'-t)\langle\Psi_0|\hat{Q}(t')\hat{P}(t)|\Psi_0\rangle \quad (1.42)$$

siendo $\theta(t-t')$ la función Heaviside. Se puede observar que los hamiltonianos perturbativos \hat{H}_P y \hat{H}_Q son reemplazados por los operadores \hat{P} y \hat{Q} con el fin de poder construir propagadores diferentes y más generales que permitan un análisis perturbativo de cualquier perturbación externa en términos de una única matriz. [88,89]

La interpretación física del propagador se obtiene directamente por la forma en la que es construido. Por ejemplo consideremos el caso donde $t > t'$. En primer lugar, el sistema se encontrará en el estado fundamental $|\Psi_0\rangle$ del Hamiltoniano \hat{H}_0 . En un tiempo t' se aplica la perturbación $\hat{H}_Q(t')$ la cual provoca una variación puntual que se propaga a todo el sistema y que se observa en un tiempo posterior t . En este momento el sistema se encontrará en una combinación lineal de autoestados sin perturbar.

Para un tratamiento sencillo de perturbaciones independientes del tiempo, es útil cambiar la representación temporal del propagador de polarización a la representación de energía, mediante el uso de la transformada de Fourier de la ecuación 1.42 y usando la base de autoestados $|\Psi_n\rangle$ de \hat{H}_0 . [90] Esto es

$$\langle\langle\hat{P}; \hat{Q}\rangle\rangle_E = \int_{-\infty}^{\infty} d(t-t') \langle\langle\hat{P}(t); \hat{Q}(t')\rangle\rangle \exp[iE(t-t')] \quad (1.43)$$

Lo que implica

$$\langle\langle\hat{P}; \hat{Q}\rangle\rangle_E = \sum_n \frac{\langle\Psi_0|\hat{P}|\Psi_n\rangle\langle\Psi_n|\hat{Q}|\Psi_0\rangle}{E_0 - E_n + \hbar\omega + i\eta} + \frac{\langle\Psi_0|\hat{Q}|\Psi_n\rangle\langle\Psi_n|\hat{P}|\Psi_0\rangle}{E_n - E_0 + \hbar\omega - i\eta} \quad (1.44)$$

El factor de convergencia infinitesimal η es siempre positivo y asegura la existencia de la integral de Fourier 1.43, a la hora de hacer la transformación. Por otro lado, se puede observar

que los valores correspondientes a los polos de la ecuación 1.44 son $E = \pm(E_n - E_0)$, y están en línea con las energías de excitación del sistema si $|\Psi_0\rangle$ es el estado fundamental.

A partir de la ecuación de movimiento para el propagador en la representación de interacciones, se puede obtener una expresión compacta en el formalismo de superoperadores,^[91] la cual permite obtener soluciones a diferentes órdenes de aproximación según el estado que se tome como referencia. Esto es, la solución exacta de la ecuación de movimiento del propagador viene dada por

$$\langle\langle\hat{P};\hat{Q}\rangle\rangle_E = (\hat{P}^\dagger|\tilde{\mathbf{h}})(\mathbf{h}|E\hat{I} - \hat{H}_0|\tilde{\mathbf{h}})^{-1}(\mathbf{h}|\hat{Q}) \quad (1.45)$$

donde $\mathbf{h} = \{\mathbf{h}_2, \mathbf{h}_4, \mathbf{h}_6, \dots\}$ es un arreglo completo de operadores de excitación. Esto significa que cuando \mathbf{h} actúa sobre un estado de referencia $|\Psi_0\rangle$ se obtienen todos los estados excitados posibles $\{|\Psi_n\rangle\}$ del sistema. Por otro lado, $(\mathbf{h}|E\hat{I} - \hat{H}_0|\tilde{\mathbf{h}})^{-1}$ representa el propagador principal y $(\hat{P}^\dagger|\tilde{\mathbf{h}})$, $(\mathbf{h}|\hat{Q})$ son los perturbadores.

1.6.2. Niveles de aproximación: RPA y SOPPA

Cuando introducimos la expansión de \mathbf{h} en la ecuación de movimiento del propagador (ec. 1.45) y descomponemos el hamiltoniano \hat{H}_0 como^[89]

$$\hat{H}_0 = \hat{f} + \hat{\Phi} \quad (1.46)$$

donde \hat{f} es el operador de Fock y $\hat{\Phi}$ es el potencial de fluctuaciones, se obtiene^[46]

$$\langle\langle\hat{P};\hat{Q}\rangle\rangle_E = ((\hat{P}|\tilde{\mathbf{h}}_2), (\hat{P}|\tilde{\mathbf{h}}_4), \dots) \begin{pmatrix} \mathbf{M}_{22}(E) & \mathbf{M}_{24}(E) & \dots \\ \mathbf{M}_{42}(E) & \mathbf{M}_{44}(E) & \dots \\ \dots & \dots & \dots \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} (\mathbf{h}_2|\hat{Q}) \\ (\mathbf{h}_4|\hat{Q}) \\ \dots \end{pmatrix} \quad (1.47)$$

Aquí $\mathbf{M}_{ij}(E) = (\mathbf{h}_i|E\hat{I} - \hat{f} - \hat{\Phi}|\tilde{\mathbf{h}}_j)$, con $i, j = 2, 4, \dots$,

La aproximación de primer orden de los PP se denomina RPA (*Random Phase Approximation*). Se obtiene cuando el estado de referencia es un estado de Hartree Fock $|HF\rangle$ y $\mathbf{h} = \{\mathbf{h}_2\}$, es decir, se incluyen solamente las excitaciones simples. Entonces, a partir del desarrollo perturbativo sobre el estado de referencia

$$|\mathbf{0}\rangle = C(|HF\rangle + |\mathbf{0}^1\rangle + |\mathbf{0}^2\rangle + \dots) \quad (1.48)$$

se obtienen los diferentes órdenes perturbativos. C es una constante de normalización. Finalmente la expresión del propagador a primer orden es

$$\langle\langle\hat{P};\hat{Q}\rangle\rangle_E^{RPA} = (\hat{P}|\tilde{\mathbf{h}}_2)^0 \mathbf{M}_{22}^{(1)}(E)^{-1} (\mathbf{h}_2|\hat{Q})^0 \quad (1.49)$$

siendo

$$(\hat{P}|\tilde{\mathbf{h}}_2)^0 = \langle HF | [\hat{P}; \tilde{\mathbf{h}}_2] | HF \rangle \quad y \quad (\mathbf{h}_2|\hat{Q})^0 = \langle HF | [\mathbf{h}_2; \hat{Q}] | HF \rangle \quad (1.50)$$

La aproximación RPA permite obtener las propiedades de respuesta lineal corregida a primer orden en el potencial de fluctuación.^[92]

En el segundo orden (SOPPA) se incluyen las excitaciones dobles $\mathbf{h} = \{\mathbf{h}_2, \mathbf{h}_4\}$ donde se incorporan efectos de correlación. Esto es

$$\langle\langle\hat{P};\hat{Q}\rangle\rangle_E^{SOPPA} = \mathbf{T}(\hat{P}, E) \mathbf{P}^{-1}(E) \tilde{\mathbf{T}}(\hat{Q}, E) + (\hat{P}|\tilde{\mathbf{h}}_4) \mathbf{M}_{44}^{-1} (\mathbf{h}_4|\hat{Q}) \quad (1.51)$$

donde

$$\mathbf{T}(\hat{P}, E) = (\hat{P}|\tilde{\mathbf{h}}_2) - (\hat{P}|\tilde{\mathbf{h}}_4) \mathbf{M}_{44}^{-1} \mathbf{M}_{42} \quad y \quad \mathbf{P}(E) = \mathbf{M}_{22} - \mathbf{M}_{24} \mathbf{M}_{44}^{-1} \mathbf{M}_{42} \quad (1.52)$$

El nivel de aproximación SOPPA es una extensión de RPA donde se evalúan las propiedades de respuesta a segundo orden en la teoría de perturbaciones.^[46]

1.7. Base de funciones

En esta sección se introduce el concepto de base de funciones y su utilidad en cálculos de estructura electrónica y propiedades.

Esta herramienta es muy importante en lo que respecta a la solución numérica de la ecuación de Schrödinger. Esencialmente, casi todos los métodos y técnicas utilizados en estructura electrónica en la actualidad describen las funciones de onda en términos de un conjunto de base de funciones. En principio, cualquier grupo de funciones puede utilizarse como base; por ejemplo exponenciales, gaussianas, polinomios, ondas planas, orbitales tipo Slater, etc. Sin embargo, para detectar la mejor opción es necesario tener en cuenta algunas cuestiones tales como la relación entre la precisión del resultado requerido con el costo computacional para llevar a cabo el cálculo. Por otro lado, es necesario que la base de funciones se ajuste idealmente a la física del problema. Por ejemplo, para representar sistemas atómicos o moleculares

es conveniente que las funciones tiendan a cero conforme aumenta la distancia entre núcleos y electrones.

Los orbitales centrados en los átomos, con las funciones gaussianas, han sido y son muy populares en cálculos de diferentes propiedades moleculares.

Entre ellas se encuentran dos tipos de funciones que son muy utilizadas en la actualidad:

- Orbitales tipo Slater (STO)

Durante los primeros años de la química computacional, los orbitales tipo Slater (STO) eran utilizados como base de funciones por su similitud a las soluciones obtenidas para el átomo de hidrógeno. Estos tienen la forma

$$\chi_i(\zeta, n, l, m, r, \theta, \phi) = Nr^{n-1}e^{-\zeta r}Y_{lm}(\theta, \phi) \quad (1.53)$$

donde N es una constante de normalización y $Y_{lm}(\theta, \phi)$ son los armónicos esféricos. n , l y m son los números cuánticos principal, de momento angular y magnético respectivamente y ζ es el exponente de la función.

La dependencia exponencial de la distancia refleja la característica típica de los orbitales tipo hidrogenoide. Sin embargo, esto trae como consecuencia que los cálculos sean extremadamente lentos, por lo que normalmente estas funciones se utilizan en sistemas atómicos o en moléculas diatómicas.

- Orbitales tipo gaussiano (GTO)

Cuando se trabaja con funciones gaussianas, los cálculos de las integrales bi-electrónicas son mucho más rápidos que los que utilizan funciones tipo Slater. Es por esta razón que las funciones gaussianas se han convertido en la base de funciones más popular de la física molecular. Existen numerosos códigos computacionales que emplean estas funciones para realizar numerosos tipos de cálculos.

Una función tipo gaussiana tiene la forma en coordenadas cartesianas

$$g(\zeta, l_x, l_y, l_z, x, y, z) = Ne^{-\zeta r^2}x^{l_x}y^{l_y}z^{l_z} \quad (1.54)$$

En este caso l_x , l_y y l_z son parámetros. La suma de ellos es $L = l_x + l_y + l_z$ y constituye el momento angular para átomos. Es decir, cuando $L = 0$, la función describe orbitales tipo s ; cuando $L = 1$, la función describe orbitales tipo p , etc. Finalmente, la ecuación 1.54 se conoce como función gaussiana primitiva. A veces, es común agrupar una serie de funciones GTO para dar lugar a una única función denominada GTO contraída. Esto es,

$$g(c) = \sum_i a_i g_i(p) \quad (1.55)$$

donde los subíndices c y p indican función contraída y primitiva, respectivamente. Al llevar a cabo el proceso de contracción, los cálculos reducen su costo computacional de manera considerable aunque, como es natural, pierden precisión ya que durante el proceso se pierde algo de información. Es por ello que en la práctica se requiere cierta experiencia para decidir cuál es la mejor opción para el sistema estudiado.

La mínima cantidad de funciones a utilizar coincide con la cantidad de orbitales atómicos en el sistema. Por ejemplo, para describir el átomo de hidrógeno es necesario utilizar solo una función tipo s . Para describir los elementos de la primera fila de la Tabla Periódica, necesitamos al menos dos funciones tipo s y un conjunto de tres funciones tipo p ($2p_x, 2p_y, 2p_z$). Naturalmente, para la mayoría de los problemas, esta descripción denominada *minimal* es inadecuada o insuficiente para describir el sistema.

La siguiente mejora consiste en duplicar toda la base de funciones del conjunto minimal (utilizando diferentes exponentes ζ), lo que genera las bases tipo doble- ζ (DZ). Por ejemplo, para el átomo de hidrógeno tendríamos cuatro funciones tipo s ($1s, 1s', 2s, 2s'$), y seis funciones tipo p ($2p, 2p'$). Cuando tenemos tres funciones por cada orbital, estamos en presencia de las funciones triple- ζ (TZ), etc.

Como veremos a continuación, para la última mejora es necesario distinguir entre los electrones del “core”, o en orbitales de energía más baja, y aquellos de valencia. En el primer caso, se agregan más funciones a la base para la descripción de los orbitales atómicos más internos siguiendo algún criterio determinado, y para los electrones en orbitales de valencia se agregan funciones denominadas de polarización o difusas. Esto último resulta útil para describir correctamente el comportamiento de los electrones a grandes distancias respecto al núcleo. Por ejemplo, las funciones difusas resultan importantes para la descripción de aniones, los cuales poseen electrones débilmente ligados al núcleo. Suelen tener exponentes ζ pequeños típicamente en el orden que va desde los 0.01 a 0.1.

1.7.1. Funciones de Pople y de Dunning

Para el desarrollo de esta Tesis doctoral se han utilizado principalmente dos tipos de bases de funciones gaussianas: las de Pople^[93–96] y las consistentes con correlación de Dunning y colaboradores.^[97–99] Para comprender mejor la notación de las bases de Pople conviene recurrir a un ejemplo. Consideremos la base tipo 6-31G que describe los orbitales del core con una función contraída a partir de seis gaussianas primitivas. Los orbitales de valencia consisten en dos gaussianas contraídas; la primera de ellas contiene tres gaussianas primitivas y la segunda consiste de una sola primitiva. Otro ejemplo típico son las funciones 6-311G, la cual conserva la misma distribución de funciones para el core. Sin embargo, la descripción de

la valencia se realiza mediante tres funciones, las cuales resultan de contracciones de tres, una y una gaussianas primitivas, respectivamente.

Normalmente las funciones de la base se obtienen a partir de cálculos atómicos a nivel HF.^[100] Ahora, cuando se trata de cálculos en sistemas moleculares, la cantidad de funciones de la base pueden ser aumentadas con funciones de polarización, las cuales son útiles para la descripción de la distorsión de los estados atómicos en un entorno molecular. Sin embargo, no existe un forma bien definida de alcanzar una mejora sistemática con el aumento del número de funciones. Entonces, la convergencia no se alcanza fácilmente y la elección de la base depende casi siempre de la experiencia del investigador.

La base de funciones consistentes con correlación fueron propuestas por el grupo de Dunning.^[97-99] Estas fueron diseñadas para recuperar la energía de correlación de manera sistemática con el aumento de la cantidad de funciones y de manera independiente al tipo de función considerada. Por ejemplo, la contribución de los orbitales $2d$ y $1f$ es similar por lo que pertenecen al mismo grupo. De esta forma Dunning propone una serie de funciones consistentes con la correlación electrónica, cc-pVDZ ($3s, 2p, 1d$), cc-pVTZ ($4s, 3p, 2d, 1f$), cc-pVQZ ($5s, 4p, 3d, 2f, 1g$) y cc-pV5Z ($6s, 5p, 4d, 3f, 2g, 1h$), donde el número de funciones gaussianas contraídas vienen indicadas entre paréntesis. Estas bases pueden ser aumentadas con funciones difusas adicionales, las cuales tienen exponentes más pequeños para cada momento angular. Esto viene indicado con el prefijo “aug” y estas funciones son cruciales para describir sistemas moleculares débilmente ligados. Entonces, la clave de estas bases es su mejora sistemática con el aumento de la cantidad de funciones.

1.8. Orbitales moleculares

El método que permite obtener orbitales moleculares como combinación lineal de orbitales atómicos (LCAO, por sus siglas en inglés), fue introducido en 1929 por Lennard-Jones, aunque había sido utilizado con anterioridad por Pauling para la molécula de hidrógeno ionizada H_2^+ .^[101,102] Consiste en la superposición lineal de de funciones de onda atómicas para obtener funciones de onda moleculares. El número de orbitales generados siempre es igual al número de orbitales iniciales y, cuando se combinan funciones de onda en el mismo átomo, se generan orbitales atómicos híbridos, los cuales definen la geometría de los enlaces.

Teniendo esto presente, los orbitales moleculares son funciones matemáticas que representan el comportamiento ondulatorio de los electrones dentro de las moléculas. Cuando los átomos interactúan, sus orbitales atómicos pierden su individualidad y se transforman en orbitales moleculares, que son orbitales que dejan de pertenecer a un solo núcleo para pasar a

depender de dos o más núcleos. Estas funciones se usan para hallar propiedades fisicoquímicas del sistema.

De acuerdo a la forma en la que se pueden combinar los orbitales atómicos, se pueden obtener orbitales enlazantes y antienlazantes. Esto es:

- *Orbitales Enlazantes*: tienen menor energía que la que poseen los orbitales atómicos que contribuyeron a su formación. Debido a la forma en la que se dispone espacialmente la nube de electrones en este tipo de orbital molecular, los núcleos de carga eléctrica positiva experimentan fuerzas electrostáticas de repulsión atenuadas. Entre ambos núcleos hay una distancia que se conoce como longitud de enlace.

El orbital enlazante ψ_E es el resultado de la suma $\Phi_1 + \Phi_2$ de los dos orbitales atómicos.

- *Orbitales Antienlazantes*: Poseen mayor energía que los orbitales atómicos que contribuyeron a su formación y, como consecuencia, que los orbitales moleculares enlazantes. En esta configuración electrónica se favorece la repulsión entre núcleos. La formación del orbital antienlazante ψ_A es el resultado de la otra combinación posible, la diferencia $\Phi_1 - \Phi_2$.

En la Figura 1.2 se esquematiza un diagrama de energías relativas de los orbitales atómicos tipo 1s de los átomos de hidrógeno antes y después de la combinación lineal. Se obtienen dos orbitales moleculares para la molécula de hidrógeno así como también una disminución de la energía alcanzada por el sistema.

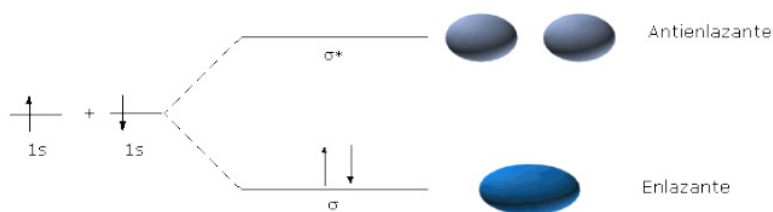


Fig. 1.2: Combinación de orbitales tipo s en la molécula de H_2 .

Tal como se muestra en la Figura 1.2, y de acuerdo con el principio de exclusión de Pauli, los electrones que se sitúan en el orbital molecular enlazante deben tener espines opuestos. Asimismo, en este orbital, la máxima probabilidad de encontrar los electrones se encuentra en la zona entre los núcleos, donde pueden ser atraídos electrostáticamente de manera más eficiente por ambos núcleos, disminuyendo así la energía del sistema. Los electrones situados en un orbital enlazante tienden a mantener unidos los dos núcleos de los átomos a los que pertenecen.

Por el contrario, en el orbital antienlazante la probabilidad de encontrar los electrones entre los dos núcleos es mínima, llegando a cero en el plano nodal. Como consecuencia de ello, la atracción electrostática entre electrones y núcleos disminuye al mismo tiempo que aumenta la repulsión entre los núcleos. La energía del sistema es superior a la de los dos átomos aislados y los electrones que puedan situarse en el orbital antienlazante tienden a separar los átomos.

1.8.1. Tipos de orbitales moleculares

Orbitales moleculares de tipo σ

El orbital molecular enlazante generado para la molécula de hidrógeno tiene forma elipsoidal (simétrico respecto al eje de unión de los dos núcleos, como se observa en la Fig. 1.2), y recibe el nombre de orbital molecular σ . Análogamente el orbital molecular antienlazante correspondiente recibe usualmente el nombre de orbital σ^* .

Mediante el solapamiento o interacción de dos orbitales atómicos de tipo s se forman siempre orbitales moleculares de tipo σ . Pero también a partir de orbitales p se pueden formar orbitales o enlaces σ (Figs. 1.3 y 1.4). Así, por ejemplo, cuando un orbital p interacciona con un orbital s se obtienen sendos orbitales moleculares σ , uno enlazante:

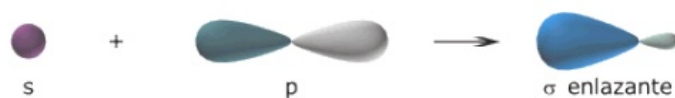


Fig. 1.3: Orbital molecular enlazante de tipo σ obtenido a partir de la combinación de un orbital atómico p y un orbital atómico s .

y otro antienlazante con una zona nodal entre los núcleos de los dos átomos:



Fig. 1.4: Orbital molecular antienlazante de tipo σ obtenido a partir de la combinación de un orbital atómico p y un orbital atómico s .

Como en el caso de la combinación de dos orbitales s , en el orbital enlazante formado a partir de un orbital s y otro p , debido a la sensible disminución de densidad electrónica que experimenta el lóbulo del orbital p no implicado en el solapamiento, la mayor densidad

electrónica se encuentra entre los dos núcleos y el orbital molecular resultante tiene prácticamente simetría elipsoidal respecto al eje que une los dos núcleos. Se trata pues de un orbital molecular σ similar al de la molécula de hidrógeno.

También la interacción frontal de dos orbitales p da origen a dos orbitales moleculares de tipo σ , uno enlazante y otro antienlazante:

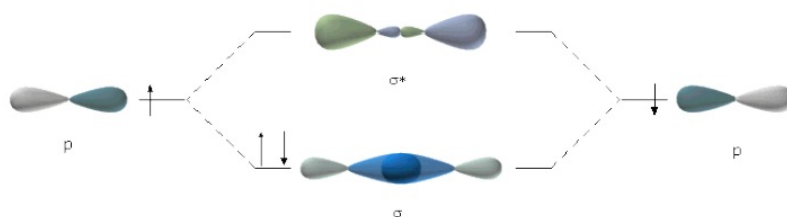


Fig. 1.5: Combinación entre dos orbitales atómicos de tipo p para obtener dos orbitales moleculares de tipo σ .

Como en los casos anteriores, en el orbital enlazante, al disminuir considerablemente los lóbulos posteriores y poseer simetría elipsoidal, la máxima probabilidad de encontrar los electrones está entre los dos núcleos.

Orbitales moleculares de tipo π

A partir de dos orbitales atómicos p puede originarse otro tipo de orbitales moleculares. En efecto, el solapamiento o interacción entre los dos orbitales atómicos p puede tener lugar lateralmente para dar lugar a dos orbitales moleculares del tipo π , uno enlazante y otro antienlazante como se puede observar en la Figura 1.6.

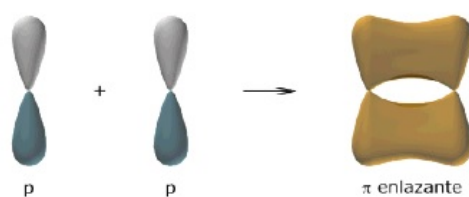


Fig. 1.6: Orbitales moleculares tipo π enlazantes.

Esto es, los dos orbitales atómicos p se pueden orientar de tal manera que sus lóbulos del mismo signo queden al mismo lado de su plano nodal reforzándose mutuamente (situación enlazante) o en lados opuestos (situación antienlazante).

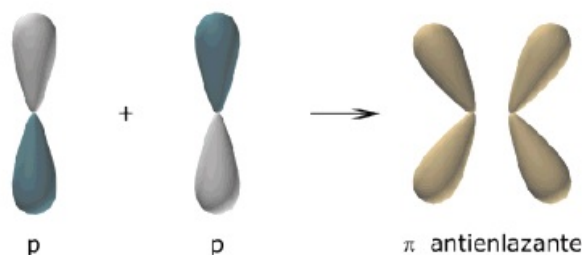


Fig. 1.7: Orbitales moleculares tipo π antienlazantes.

En la Figura 1.7 se observa el caso donde los lóbulos del mismo signo de los orbitales p quedan en posiciones opuestas respecto al plano nodal. En este caso los orbitales moleculares tipo π también poseen zonas de distinto signo separadas por un plano nodal. El orbital molecular π enlazante está formado por dos lóbulos de distinto signo en donde la probabilidad de encontrar a los electrones es máxima, separados por un plano nodal que pasa por los dos núcleos. Es decir, en el orbital enlazante, los dos núcleos de los átomos quedan unidos por dos zonas o nubes π , una superior y otra inferior de distinto signo. En el orbital antienlazante, las zonas nodales son dos, la del plano que pasa por los dos núcleos y la de un plano perpendicular al primero que hace que las zonas superior e inferior queden divididas a su vez en dos partes de distinto signo.

A partir del método LCAO se pueden describir distintos tipos de enlaces desde el punto de vista químico. Entre ellos aparecen los enlaces: iónicos o electrostáticos, covalentes, metálicos y los de hidrógeno. Cada uno de ellos con diferencias marcadas, aunque la naturaleza del enlace de hidrógeno no está bien definida en la actualidad.

Capítulo 2

Fundamentos teóricos sobre el enlace de hidrógeno

Este capítulo contiene los fundamentos conceptuales de los enlaces de hidrógeno. En primer lugar se desarrolla una introducción acerca de los tipos de enlaces químicos. A continuación se presentan algunas de las primeras definiciones de los enlaces de hidrógeno y su clasificación según su naturaleza inter o intramolecular y su energía. Luego se mencionan los descriptores utilizados en la comunidad científica para caracterizarlos y clasificarlos y además se menciona una redefinición de la interacción propuesta por Weinhold y Klein. Se incluyen además secciones en las cuales se describen los mecanismos por los cuales los enlaces de hidrógeno pueden fortalecerse y los diferentes mecanismos involucrados en la transferencia de protones. Finalmente se presenta una breve sección en donde se incluyen algunos estudios recientes en donde se vinculan los enlaces de hidrógeno y los efectos relativistas.

2.1. Enlaces químicos

Un enlace químico es el mecanismo responsable de las interacciones atractivas entre átomos y moléculas, lo que le da estabilidad a la materia. La explicación de tales fuerzas atractivas se desarrolla en el marco de la física molecular. Walter Heitler y Fritz London dieron la primera explicación exitosa de un enlace químico, en concreto para estudiar la molécula de H_2 en 1927.^[103]

En general, el enlace químico está asociado con el hecho de que los átomos participantes comparten electrones, teniendo en cuenta que las cargas opuestas se atraen, ya que al estar unidas, adquieren una situación más estable (de menor energía) que cuando están separadas. Esta situación de mayor estabilidad suele darse cuando el número de electrones que poseen

los átomos en su nivel energético más alto es igual a ocho, estructura que coincide con la de los gases nobles.

La configuración más estable del núcleo y los electrones es aquella en la que estos últimos pasan la mayor parte del tiempo en la región ubicada entre los núcleos que en otro lugar del espacio. Esto hace a que los núcleos se atraigan mutuamente.

Según su naturaleza, los enlaces químicos se pueden clasificar como:

- *Enlaces Iónicos*:^[104] es un tipo de interacción electrostática que se produce entre átomos que tienen una gran diferencia de electronegatividad¹. En otras palabras, un enlace iónico es aquel en el que los elementos involucrados aceptan o pierden electrones.

Poseen las siguientes características:

- Se produce entre metales y no metales.
- Los compuestos que se forman son sólidos cristalinos con puntos de fusión elevados.
- Se da por transferencia de electrones: un átomo los pierde y el otro los gana.
- Se forman iones (cationes y aniones).

En una visión simplificada de un enlace iónico, los electrones que participan del mismo no son compartidos sino que son transferidos. En este tipo de enlaces, el orbital atómico más externo de un átomo tiene una ocupación tal que permite la adición de uno o más electrones. Estos electrones recientemente agregados ocupan potencialmente un estado de menor energía (más cerca al núcleo debido a la alta carga nuclear efectiva), respecto a lo que ocurriría en un tipo diferente de átomo. En consecuencia, un núcleo ofrece una posición de unión más fuerte a un electrón de lo que lo hace el otro núcleo. Esta transferencia hace que un átomo asuma una carga neta positiva, y que el otro asuma una carga neta negativa. Las entalpías de estas interacciones es comparable a aquellas correspondientes a los enlaces covalentes, aunque contrariamente a estas últimas, los enlaces iónicos son interacciones de largo alcance; esto es, cuando dos átomos ionizados están separados por una distancia R , tienden asintóticamente a una interacción tipo coulombica $1/R^2$, a diferencia de los enlaces covalentes que se debilitan rápidamente con la distancia. Por otro lado, los enlaces iónicos no son direccionales.^[10]

¹La electronegatividad es la capacidad que tiene un átomo de atraer electrones dentro de una molécula. Es una cantidad adimensional. En la escala de Pauling la electronegatividad varía entre 0.65 para el francio y 4 para el flúor.

- *Enlaces Covalentes*:^[1,105] en este caso, las moléculas están constituidas por átomos que pueden compartir uno o más pares de electrones, los cuales ocupan el espacio entre los dos núcleos atómicos. En ese lugar los electrones negativamente cargados son atraídos por las cargas positivas de ambos núcleos, en vez de sólo su propio núcleo. Esto vence la repulsión entre los dos núcleos de los átomos positivamente cargados. Esta atracción es tan grande que mantiene a los dos núcleos en una configuración estable relativamente fija, aunque aún vibrarán en torno a la posición de equilibrio.

Los átomos que forman este tipo de enlace son de carácter no metálico; esto es, se presenta entre los elementos con poca diferencia de electronegatividad, es decir cercanos en la tabla periódica o bien, entre átomos del mismo elemento para formar moléculas diatómicas. En este último caso la diferencia de electronegatividad es nula.

Las interacciones covalentes son de corto alcance y altamente direccionales. Por ejemplo, en el caso de la molécula de agua, la energía de enlace está en el orden de -4.5 eV cuando la distancia entre los protones de los átomos de hidrógeno es de alrededor de 0.8 Å, y decae muy rápidamente conforme esta distancia aumenta.^[10]

Los enlaces covalentes pueden ser simples cuando se comparte un solo par de electrones, dobles al compartir dos pares de electrones, triples cuando comparten tres pares de electrones, o cuádruples cuando comparten cuatro pares de electrones.

- *Interacciones del tipo de van de Waals*:^[104] los dipolos instantáneos y los dipolos inducidos o fuerzas de London, son las interacciones más débiles, pero también las más comunes entre todas las sustancias químicas.

Supongamos un átomo determinado tal que en cualquier instante la nube electrónica que lo rodea puede estar ligeramente desbalanceada, con más carga negativa momentánea en un lado que en el otro. Como consecuencia se genera un dipolo instantáneo. Este dipolo, puede atraer o repeler a los electrones unidos a otros átomos que se encuentren próximos, estableciendo un nuevo dipolo (dipolo inducido). Los dos átomos se atraerán por un instante antes que la carga se redistribuya nuevamente y los átomos se separen.

- *Enlace Metálico*: en este caso los electrones del enlace están deslocalizados en una estructura de núcleos fijos vibrando en una escala de tiempo diferente. Existen teorías como el modelo de Drude y la teoría de Sommerfeld que explican estos comportamientos.^[106–108] Debido a la deslocalización o el libre movimiento de los electrones aparecen las propiedades metálicas de conductividad, ductilidad y dureza.

Para comprender la naturaleza de los enlaces químicos existen teorías que implican conocimientos mecano-cuánticos.

2.2. Enlace de hidrógeno

El enlace de hidrógeno es una interacción especial, versátil y ubicua, involucrada en muchos procesos químicos, físicos y bioquímicos. Da lugar a las características extraordinarias del agua^[109] y forma parte de algunas reacciones bioquímicas complicadas,^[110] entre otros fenómenos.

Existe una enorme bibliografía acerca de este fenómeno, en la que se caracterizan y establecen criterios para identificar a los enlace de hidrógeno. Sin embargo, todavía no existe una definición clara, precisa y aceptada por la comunidad científica. Entre otras se citan:

- Lewis,^[111] uno de los pioneros en la descripción de esta interacción, expresó: “un átomo de hidrógeno que puede estar ligado a la vez a dos pares de electrones de dos átomos diferentes, actúa como un puente entre estos”. Representó las fórmulas estructurales mediante X:H:Y
- Pauling^[112] planteó que “bajo ciertas condiciones un átomo de hidrógeno es atraído por fuerzas intensas entre dos átomos, en lugar de solo uno, tal que se lo considera como un puente o nexo entre ellos”. Esta fue una de las primeras definiciones del enlace de hidrógeno. Pauling también afirmó que el enlace de hidrógeno se forma solamente entre los átomos más electronegativos y que el segundo átomo más débilmente ligado al átomo de hidrógeno interacciona con éste mayormente de manera electrostática.
- Definición IUPAC:^[104] “el enlace de hidrógeno es una forma de asociación entre un átomo electronegativo y un átomo de hidrógeno ligado a su vez a un segundo átomo relativamente electronegativo. Es mejor considerarlo como una interacción electrostática, potenciada por el tamaño pequeño del átomo de hidrógeno, el cual permite un acercamiento efectivo para que se produzcan interacciones tipo dipolo-dipolo. Ambos átomos electronegativos son usualmente de la primera fila de la tabla periódica (nitrógeno, fluor, oxígeno). Los EH pueden ser intermoleculares o intramoleculares. Las energías asociadas están en el orden de 4 kcal/mol a 6 kcal/mol”.
- Pimentel y McClellan^[113] propusieron la definición: “Un enlace de hidrógeno existe entre un grupo funcional X–H y un átomo o grupo de átomos Y en la misma o en diferentes moléculas cuando, i) existe evidencia sobre la formación de un enlace y, ii) existe evidencia de que este nuevo enlace X–H y Y involucre específicamente al átomo de hidrógeno que ya tiene un nexo con X”.

Se puede observar que esta última definición involucra cualquier sistema con un mínimo de tres átomos en el cual el átomo de hidrógeno se ubica entre ellos. Por lo tanto se amplía el espectro de posibilidades.

Se encuentran también otras interacciones que pueden ser atribuidas a los enlaces de hidrógeno. Por ejemplo la transferencia electrónica desde un sistema aceptor a un sistema donante como un efecto de complejación.^[114]²

La designación simbólica del enlace de hidrógeno a menudo está dada por $X-H \cdots Y$, donde $X-H$ es un enlace covalente o polar donante del protón, mientras que $H \cdots Y$ es la interacción débil mencionada anteriormente, siendo Y la unidad aceptora del protón. Esta última debe tener al menos un par de electrones libres.

Normalmente la distancia $H \cdots Y$ debería ser más corta que la suma de los correspondientes radios de Van der Waals (del átomo de hidrógeno y del átomo Y). Esta condición a menudo se utiliza como primer criterio para identificar la existencia de un enlace de hidrógeno en estructuras cristalinas.^[2]

Cabe destacar que otra característica comúnmente mencionada como efecto formador de enlaces de hidrógeno, es el alargamiento de la distancia en el sistema donante del protón $X-H$. En espectroscopía vibracional este efecto se corresponde con un corrimiento de las frecuencias hacia el rojo, por lo que naturalmente se establece como criterio de existencia del EH.^[2]

El origen de los enlaces de hidrógeno es complejo ya que no puede ser descrito por una única fuerza.^[115] Por otro lado, suelen denominarse interacciones tipo “camaleón”, pues su fortaleza, orientación molecular específica y otras propiedades, tienden a cambiar en función de los átomos donores y aceptores. Inclusive, pensar que la intensidad del enlace se ubica en un punto intermedio entre los enlaces covalentes y las interacciones de van der Waals, es incorrecto, ya que se han encontrado EH más fuertes que el enlace covalente más débil.^[116]

En definitiva, existen diferentes propuestas en cuanto a la definición de un enlace de hidrógeno y no se puede establecer una única que sea universal, lo que lo hace casi subjetivo.^[117] Es por ello que su estudio es de enorme interés actual ya que se destinan grandes esfuerzos con el fin de unificar conceptos y caracterizar al EH de manera precisa.

2.2.1. Enlaces de hidrógeno inter e intra-moleculares

La mayoría de los EH se forman entre dos moléculas independientes, una conteniendo el grupo $X-H$ y la otra el grupo Y . Estos se denominan enlaces de hidrógeno intermoleculares. Sin embargo, existe otra categoría denominada enlaces de hidrógeno intramoleculares, donde ambos grupos $X-H$ e Y pertenecen a la misma molécula. A pesar de representar la minoría, los EH intramoleculares incluyen una gran variedad de clases de EH; por ejemplo, los que se muestran en las Figuras 2.1a y 2.1b.

²Los iones complejos se forman cuando un anión (base de Lewis) reacciona con un catión metálico (ácido de Lewis).

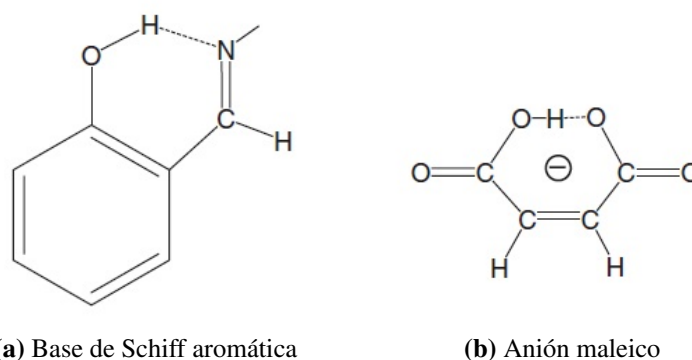


Fig. 2.1: Ejemplos típicos de enlaces de hidrógeno intra-moleculares.

El EH intramolecular está relacionado con una sola molécula cuya estructura se ve modificada cuando el enlace no forma parte de la misma. En cambio, los EH intermoleculares vinculan moléculas que existen de manera independiente aún si el enlace no está presente. Como consecuencia, estos últimos establecen interacciones relativamente fuertes entre moléculas en un líquido y están directamente relacionadas con su punto de ebullición. Como ejemplo se puede mencionar las particulares características del agua. Esto no ocurre para los EH intramoleculares, los cuales no pueden modificar las interacciones entre moléculas, las cuales se mantienen debido a las fuerzas de van der Waals. En un gas, los EH intermoleculares generan una desviación del comportamiento predicho por la ley de los gases perfectos y, por otro lado, la posición relativa de los grupos donores X–H y los grupos aceptores Y, está gobernada por la interacción misma. Lo contrario ocurre para un EH intramolecular, donde la posición relativa de los tres átomos que componen los enlaces O–H···N o O–H···O, está directamente influenciada por los enlaces covalentes a su alrededor, los cuales son predominantes e imponen sus propias condiciones estéricas (Figuras 2.1a y 2.1b). Esto genera problemas a la hora de estimar la energía de los enlaces de hidrógeno, como se verá en la siguiente sección.

2.3. Propiedades energéticas de los EH

Desde el punto de vista energético existen diferentes rangos establecidos para los EH. Jeffrey^[4] considera enlaces de hidrógeno débiles a aquellos cuya energía se encuentra en el intervalo de 1-4 Kcal.mol⁻¹ (Tabla 2.1); para enlaces de hidrógeno moderados las energías se encuentran en el intervalo 4-15 Kcal.mol⁻¹ y finalmente, los más fuertes se ubican entre 15-40 Kcal.mol⁻¹

Tabla 2.1: Tipos de interacciones desde el punto de vista energético (tomado de Ref. 114).

Tipo de interacción	Energía/Kcal mol ⁻¹
Interacción van der Waals	~ 10 ⁻² -10 ⁻¹
Enlaces de hidrógeno	~ 10 ⁰ -10 ¹
EH débiles	~ 1-4
EH moderados	~ 4-15
EH fuertes	~ 15-40
Enlaces covalentes	~ 10 ²

Analizando la clasificación anterior se puede observar que no existen límites bien definidos para distinguir entre un EH débil y una interacción de Van der Waals ni por otro lado, para distinguir un EH fuerte de un enlace covalente. La fortaleza de los EH depende de la distancia H···Y, la geometría del ángulo diedro X–H···Y–Z, la naturaleza del entorno químico y el grado de coincidencia de los valores de p*K_a* entre el donador y el aceptor.^[118]

La estimación de la energía de estabilización en sistemas conjugados con enlaces de hidrógeno intramoleculares puede usarse como una medida de la intensidad del enlace. Existen pocos métodos para llevar a cabo el cálculo de la energía del EH. La principal dificultad radica en el hecho de que no es posible encontrar dos estructuras moleculares que difieran solamente en un enlace de hidrógeno manteniendo fijas las demás propiedades.^[119,120]

Lo que se hace usualmente es calcular la diferencia entre las energías de la configuración cerrada (con EH) y la configuración abierta (sin EH). Para obtener esta última, en esta tesis se procedió a rotar 90° el grupo X–H (donante del protón) respecto del enlace C–X, manteniendo fija la geometría del resto de la molécula. La figura 2.2 muestra el proceso sobre el malonaldehído. En el Capítulo 4 se presentará un estudio realizado siguiendo esta línea de procedimiento con resultados remarcables.

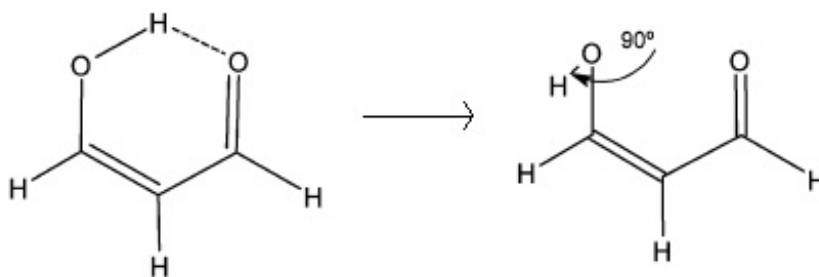


Fig. 2.2: Rotación del grupo O-H en 90° para romper el EH intramolecular en el malonaldeído (tomado de Ref. 121).

2.4. Descriptores estructurales y espectroscópicos de los EH

Los primeros criterios que se utilizan para evaluar la existencia de un EH consisten en el uso de algún rango de distancias y ángulos en la interacción $X-H \cdots Y$. En general, la evidencia estructural promueve arreglos “lineales”, en donde el enlace $X-H$ forma un ángulo de casi cero grados con el enlace $H \cdots Y$. Históricamente, los valores de los radios de van der Waals para los átomos $H \cdots Y$, se utilizaron para determinar si es posible el enlace $X-H \cdots Y$.^[2]

En la actualidad, se utilizan límites angulares para caracterizar un EH. Cuanto más corta es la distancia $d(XY)$, más lineal será el ángulo $\theta(XHY)$ para el enlace de hidrógeno efectivo. Algunos autores consideran $0^\circ \leq \theta(XHY) \leq 90^\circ$ como enlace de hidrógeno. Desiraju y Steiner^[122] sugirieron 110° - 120° como límite superior. El uso del radio de Van der Waals es solamente adecuado para EH débiles del tipo $C-H \cdots O$.

Estudios llevados a cabo con la técnica de espectroscopía infrarroja permitieron concluir que los corrimientos hacia el rojo de la frecuencia ν_{XH} pueden ser considerados como una señal característica de la existencia de enlaces de hidrógeno.^[10] Por otro lado, utilizando los parámetros espectroscópicos la RMN se observó que algunos corrimientos químicos δ en los complejos moleculares sufren cambios remarcables cuando se forman enlaces de hidrógeno, por lo tanto son indicadores para identificar la presencia de esta interacción.^[123,124] Además, se encontró una correlación lineal entre $\delta(^1H)$ y las distancias $d(OO)$ y $d(H \cdots O)$ en enlaces del tipo $O-H \cdots O$. Estas distancias fueron obtenidas a partir de datos estructurales recolectados mediante espectroscopía de rayos-X y difracción de neutrones, siendo esta última sustancialmente más precisa.^[125-132] Por último, se utilizan también valores característicos en los acoplamientos indirectos $J(HY)$ y $J(XY)$ como indicadores de la existencia de un EH.^[133]

2.5. Descriptores teóricos y computacionales de EH

2.5.1. Electrostáticos

La esencia de los modelos electrostáticos para especies neutras X–H···Y radica en la interacción dipolo-dipolo^[2]

$$E_{dip-dip} = \frac{|\vec{\mu}_Y||\vec{\mu}_{XH}|}{R^3}. \quad (2.1)$$

Esta interacción se considera dominante en los enlaces de hidrógeno debido al tamaño pequeño del átomo de hidrógeno que permite una aproximación y alineamiento favorable. En algunos casos, inclusive, pueden presentarse términos multipolares de orden superior.

Sin importar la dependencia angular o radial, la energía $E_{dip-dip}$ se mantiene proporcional a $|\vec{\mu}_Y||\vec{\mu}_{XH}|$.

2.5.2. Topológicos de densidad electrónica

Entre los descriptores más utilizados a la hora de estudiar los EH se encuentran los topológicos. Estos son muy útiles ya que los criterios geométricos no son suficientes para decidir sobre la existencia de un EH.

La información que aporta la densidad electrónica $\rho(r)$ se usa a menudo para describir ciertas interacciones dentro de sistemas tales como: agregados moleculares, dímeros, estructuras cristalinas, etc. También pueden describir los enlaces de hidrógeno. La teoría de Bader^[134] de Átomos en Moléculas (AIM, por sus siglas en inglés) se basa en el análisis de la distribución electrónica y es útil para establecer criterios de existencia de EH. El análisis de puntos críticos en la densidad electrónica parece ser fructífero en estudios de interacciones interatómicas tales como los enlaces covalentes, así como también los contactos intermoleculares no-ligados tales como el EH.

Los puntos críticos surgen de considerar nulo el gradiente de $\rho(r)$. Esto es

$$\nabla\rho(r_c) = 0 \quad (2.2)$$

Los puntos críticos pueden corresponder a un máximo (atractores; casi siempre asociados a los núcleos), a puntos de ensilladura (asociados a enlaces o anillos de puntos críticos) o

finalmente, a mínimos locales. Se pueden distinguir entre ellos cuando se evalúa la segunda derivada de la densidad electrónica. De esta manera se forma la matriz Hessiana

$$A(r_c) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} \end{pmatrix} \quad (2.3)$$

Basándose en la teoría AIM, Koch y Popelier introdujeron criterios para detectar y caracterizar EH.^[135,136] Estos pueden resumirse en los siguientes:

- Existe una superposición entre los radios de van der Waals del átomo de hidrógeno y el átomo aceptor.
- Existe una pérdida de carga en el átomo de hidrógeno.
- Existe una desestabilización energética en el átomo de hidrógeno.
- Disminución de la polarización del átomo de hidrógeno.
- Merma en el volumen efectivo del átomo de hidrógeno.

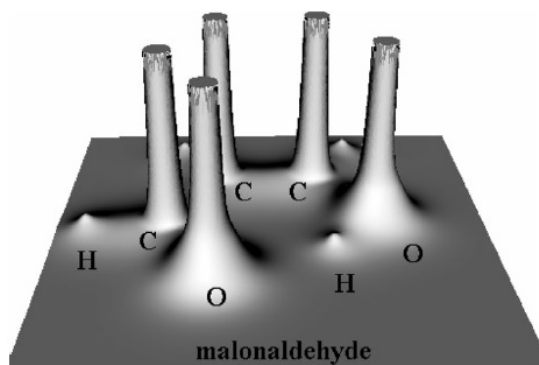


Fig. 2.3: Mapa de relieve de densidad electrónica para la molécula de malonaldeído (tomado de Ref. 114).

La figura 2.3 muestra un mapa de relieve de la densidad electrónica para la molécula de malonaldeído. Se puede observar claramente la región O–H···O. Allí aparece un máximo relacionado con la posición del átomo de hidrógeno cerca del máximo correspondiente al átomo de oxígeno donador. En el otro extremo se ubica el máximo correspondiente al otro átomo de oxígeno involucrado en el enlace de hidrógeno (aceptor).

La posible naturaleza covalente del enlace de hidrógeno es un tópico investigado de manera creciente con el paso de los años. La covalencia parece estar relacionada con los EH fuertes. De acuerdo a la teoría de Bader un valor negativo del laplaciano de la densidad electrónica en el enlace protón-aceptor indica covalencia del EH.

2.5.3. Transferencia de carga y resonancia basada en NBO

El método de orbitales naturales de enlace (NBO, por sus siglas en inglés) permite el análisis de la función de onda *ab initio* o con métodos de funcionales de densidad.^[137] Según estos descriptores, la clave para la formación del enlace X–H···Y, es la deslocalización y transferencia de electrones desde un NBO donador ocupado y de alta energía de la especie Y (par libre n_Y), hacia un NBO aceptor desocupado y de alta energía de la especie XH próxima (orbital antienlazante σ_{XH}^*). Entonces, esta transición representada por $n_Y \rightarrow \sigma_{XH}^*$, genera una estabilización en la energía del complejo molecular con el enlace de hidrógeno formado.^[2]

El nivel de precisión tan elevado de los métodos computacionales modernos para reproducir los aspectos significantes de los enlaces de hidrógeno, da una gran confianza en los descriptores derivados de estos cálculos.

2.6. Correlación mutua entre métricas teóricas y experimentales. Redefinición propuesta por Weinhold y Klein

Weinhold y Klein^[2] correlacionaron linealmente los parámetros teóricos y experimentales que se sabe de antemano son indicadores de EH. Entonces, como primera aproximación buscaron una dependencia lineal entre ellos. El objetivo fue encontrar el mejor ajuste para determinar parámetros nuevos en función de otros antiguos. Estas correlaciones también permitieron asignar un rango de posibles valores para los parámetros descriptores de EH. Esto es, valores para los cuales el EH está presente y en diferentes “intensidades de enlace”. Además, debido a la amplia variación de este último factor y de los tipos de enlaces de hidrógeno que fueron comparados y, por otro lado, la variabilidad de especies químicas tratadas, no se han podido establecer correlaciones con buen ajuste estadístico entre los parámetros obtenidos mediante la utilización de diferentes descriptores. Como consecuencia, el EH representa un fenómeno mecano-cuántico variable, sin un corte arbitrario que lo delimite de manera precisa. Cada metodología arroja sus propios valores límites para la detección de EH. Por lo tanto su caracterización exacta aún no ha sido desarrollada. Se espera que los nuevos avances en técnicas experimentales permitan alcanzar un mejor entendimiento del fenómeno.

En el trabajo de Weinhold y Klein^[2] se redefine el EH de la siguiente manera:

“Es un enlace químico fraccional de coordinación tipo ácido-base de Lewis $X-H \cdots Y$, asociado con la resonancia parcial intermolecular $X-H \cdots Y \rightleftharpoons X \cdots H-Y$ (se comparten protones entre tres centros y cuatro electrones) que comúnmente se origina en la interacción donador-aceptor $n_Y \rightarrow \sigma_{XH}^*$ entre el par libre n_Y de la base de Lewis y el ion hidruro antienlazante σ_{XH}^* del ácido de Lewis”.

Esta definición aún sigue siendo acotada, pues fue desarrollada a partir de los resultados obtenidos para descriptores determinados del análisis NBO. Sin embargo, constituye un paso importante en cuanto a la inclusión, en la definición, de un nivel de detalle específico relacionado con los mecanismos electrónicos involucrados en la interacción de orbitales moleculares característicos que surgen a partir del vínculo entre las especies químicas que dan origen al EH. Estos mecanismos constituyen una condición necesaria, pero no suficiente para que se genere el enlace.

2.7. Enlace de hidrógeno fuerte

Usualmente se considera que los EH más fuertes son los que tienen distancias cortas en el enlace $X-H$.^[138] Por otro lado, si la distancia donador-aceptor ($X \cdots Y$) se ubica entre $2.4 \text{ \AA} - 2.55 \text{ \AA}$ para sistemas del tipo $O-H \cdots O$; en el orden de $2.5 \text{ \AA} - 2.6 \text{ \AA}$ para sistemas del tipo $N-H \cdots O$ y en el orden de $2.6 \text{ \AA} - 2.7 \text{ \AA}$ para el caso de $N-H \cdots N$, se considera que el enlace de hidrógeno es fuerte.^[138] Estas interacciones usualmente se denominan *enlaces de hidrógeno de barrera baja* (LBHBs, por sus siglas en inglés), ya que se corresponden con sistemas que tienen un único pozo de potencial para el proceso de transferencia del protón entre los átomos donores y aceptores (Fig. 2.4).

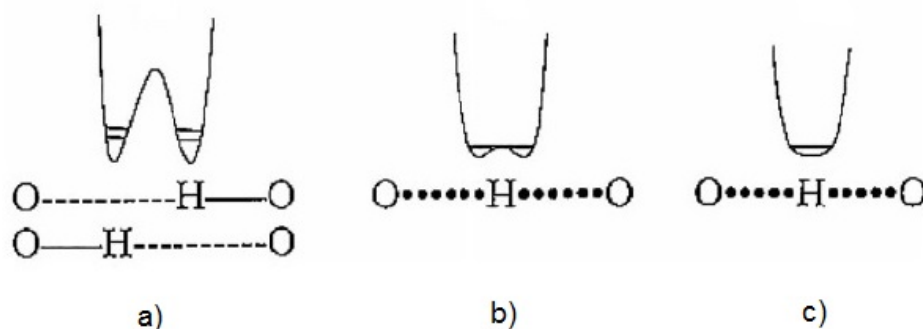


Fig. 2.4: Pozos de potencial indicadores de la intensidad del EH. a) Doble pozo de potencial indicador de EH débiles. b) y c) Pozos de potencial de barrera baja o nula. Estos corresponden a los EH más fuertes, ya que los grupos X e Y atraen al protón con una fuerza similar.

El término *enlaces de hidrógeno cortos y fuertes* (SSHB, por sus siglas en inglés), es a menudo utilizado para indicar la presencia de EH fuertes. Sugiere que ellos se caracterizan por distancias cortas entre el átomo de hidrógeno y el grupo aceptor del protón ($H \cdots Y$), aunque estos valores son arbitrarios y dependen del nivel de aproximación utilizado para medir o calcular la magnitud. Se puede afirmar entonces que es difícil clasificar las interacciones EH utilizando solamente parámetros geométricos o energéticos.

De esta clasificación surgen las siguientes preguntas: i) ¿Qué condiciones o criterios determinan que la longitud del enlace $X-H \cdots Y$ sea reducida y consecuentemente la intensidad del EH aumente? Por otro lado, ii) ¿Qué tipos de enlaces de hidrógeno se clasifican como fuertes? Aparentemente existe una respuesta para la segunda pregunta ya que se ha presentado en varias publicaciones una clasificación criteriosa de los EH fuertes. Jeffrey propuso que los LBHBs se forman cuando un protón es compartido por dos bases fuertes como en el ión $[FHF]^-$, o entre iones y moléculas si existe una deficiencia de densidad electrónica sobre el grupo donador o un exceso de densidad electrónica sobre el grupo aceptor.^[4] Jeffrey considera estas interacciones como enlaces de hidrógeno iónicos.

Desiraju plantea que los enlaces de hidrógeno son un conglomerado de fuerzas del tipo electroestáticas (ácido-base), de polarización y de van der Waals (dispersión y repulsión), y de covalencia.^[122]

Remer y Jensen^[139] propusieron como necesarios los siguientes requerimientos para la formación del EH:

- Una distancia relativamente corta entre dos hetero-átomos, usualmente menor a 2.5 \AA , para sistemas del tipo $O-H \cdots N$
- Un medioambiente químico relativamente no polar ya que la intensidad de los enlaces de hidrógeno fuertes decrece conforme aumenta la polaridad del medio.
- Idéntica pK_a o afinidad de protones en fase gaseosa de las dos moléculas unidas mediante el enlace de hidrógeno.

Por otro lado, Gilli y otros plantearon el modelo del EH covalente-electroestático (ECHBM, por sus siglas en inglés) que menciona las siguientes definiciones:^[140]

- Los EH débiles son interacciones electroestáticas que llegan a ser covalentes si su intensidad aumenta.
- Los EH muy fuertes son enlaces de tres centros con cuatro electrones involucrados en enlaces covalentes.

- Los EH más intensos deberían ser homonucleares y simétricos, dado que en tales casos hay dos formas resonantes isoenergéticas que pueden mezclarse de manera efectiva.

Además plantearon que hay tres maneras de fortalecer un enlace de hidrógeno: agregando un electrón a la interacción (enlace de hidrógeno asistido por carga negativa, CAHB(-)), quitando uno (enlace de hidrógeno asistido por carga positiva, CAHB(+)) o mediante deslocalización de electrones tipo π (enlace de hidrógeno asistido por resonancia, RAHB).^[24,141,142] El RAHB está vinculado al fenómeno de conjugación extendida y, según Jeffrey, constituye un efecto cooperativo de tipo π .³ Sin embargo, existe otro tipo de cooperatividad indicada por Jeffrey como tipo σ , en la cual se consideran cadenas continuas o ciclos con grupos funcionales unidos mediante EH que poseen características donoras yceptoras a la vez.^[4]

2.8. Enlace de hidrógeno asistido por resonancia (RAHB)

Los RAHB son de gran interés en el campo de la química-física. Esto condujo a la aparición de numerosas publicaciones teóricas^[143-145] y experimentales^[146,147] en las que se estudia la naturaleza de este fenómeno. El RAHB fue utilizado para describir interacciones intermoleculares en sistemas relevantes de la química y la biología tales como aquellas presentes en las cadenas de ADN^[148-150] y en proteínas.^[14]

El RAHB tiene un papel muy importante como fuerza conductora de procesos tales como síntesis y coordinación de compuestos orgánicos.^[151-153] Por otro lado constituye una herramienta práctica en la activación de enlaces covalentes y transformaciones sintéticas.^[153,154]

Según el estudio realizado por Gilli y colaboradores en fragmentos moleculares del tipo HO $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$, este fenómeno se describe cualitativamente como un proceso sinérgico de resonancia entre el efecto de conjugación extendida (deslocalización de electrones tipo π), y un enlace de hidrógeno incluido en el sistema el cual, como consecuencia, se fortalece.^[24,141,142]

³La cooperatividad tipo π es un efecto de retroalimentación entre la deslocalización de electrones tipo π y la formación de un enlace de hidrógeno

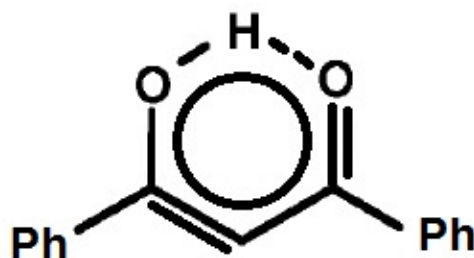


Fig. 2.5: Enlace de hidrógeno asistido por resonancia (RAHB) en Dibenzoyl-metano (DBM). La distancia $d(\text{OO})$ se estima entre 2.37Å y 2.55Å (tomado de Ref. 155).

Algunos autores interpretan que el RAHB se genera porque la deslocalización del sistema electrónico tipo π produce una acumulación de carga negativa en el grupo aceptor del EH. Como consecuencia de ello, el grupo donador acumularía un exceso de carga positiva generándose una poderosa interacción de tipo electrostática, la cual conduce a una disminución en la distancia del EH y un aumento importante en su intensidad. [156–159]

Alkorta y colaboradores y luego Sanz y colaboradores, [143,160–162] cuestionaron la idea del RAHB. Ellos señalaron que ni las constantes de acoplamiento ni los corrimientos químicos del protón en el EH del tipo $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ y $\text{N}-\text{H}\cdots\text{N}$ para el malonaldehído y sus diaza derivados mostraron evidencia de una asistencia por resonancia. Los autores de esos trabajos sugieren que estos dos sistemas poseen enlaces de hidrógeno más fuertes que sus contrapartes saturadas⁴ aunque esto estaría conectado al esqueleto σ de las moléculas no saturadas, el cual permitiría que los átomos donores y aceptores se acerquen mutuamente más que en las moléculas saturadas. Ellos consideraron solo el mecanismo de contacto de Fermi (FC) en los cálculos de acoplamientos indirectos. Esta restricción se apoyó en trabajos previos realizados por del Bene y coautores. [163–165] Entonces, teniendo en cuenta aquellos resultados se preguntaron si las constantes de acoplamiento sensibles a la presencia del RAHB. En la referencia [143] concluyeron que la respuesta a esta pregunta es negativa, pero basada en datos incompletos. Los resultados obtenidos sobre algunos acoplamientos en sistemas no-saturados y sus versiones saturadas, han dejado abierta la posibilidad de la existencia del RAHB, por lo que Alkorta concluye (lo que es cuestionado en esta tesis y en otros trabajos) que las constantes de acoplamiento en general no son útiles para detectar la presencia del RAHB y solo introducen ambigüedades. [166]

Algunos estudios sugieren que el acoplamiento indirecto J viene dominado por el mecanismo electrónico FC en aquellos complejos que poseen EH intermoleculares, en moléculas

⁴Un compuesto se considera saturado cuando se eliminan los enlaces covalentes dobles o triples a partir del agregado de átomos de hidrógeno.

saturadas con EH intramoleculares, en moléculas saturadas donde el EH ha sido roto y, también, en moléculas no saturadas con EH intramolecular del tipo $N-H \cdots N$ o $O-H \cdots N$. En estos casos, la transmisión de la perturbación magnética se produce a través del EH. Por otro lado, en aquellas moléculas no saturadas con EH intramolecular del tipo $O-H \cdots O$ prevalece el mecanismo PSO.^[166]

Cremer y colaboradores hicieron un estudio del enlace RAHB en moléculas saturadas y no saturadas.^[167] Encontraron que en los enlaces de hidrógeno rotos al rotar los grupos $O-H$ o $S-H$, el término dominante en los acoplamientos $J(XY)$ es el de contacto de Fermi (FC), que depende de la densidad electrónica tipo s . Por otro lado, en las moléculas no-saturadas, el término PSO es dominante debido al predominio de electrones tipo p .

En la actualidad el fenómeno denominado RAHB aún se encuentra en continuo debate. Celia Fonseca y colaboradores han hecho un estudio acerca de la redistribución electrónica tipo σ y π asociada a la formación del enlace de hidrógeno en el malonaldehído y sus derivados saturados.^[168] Encontraron que los electrones tipo π fluyen de manera consistente a la existencia del RAHB siguiendo una estructura de Lewis; o sea, el grupo donador llega a estar más cargado positivamente y el aceptor más cargado negativamente cuando se establece el EH. Este efecto solo se encuentra en el sistema no-saturado, provocando la disminución en la distancia entre el átomo donador y el átomo aceptor del EH, generando así un mecanismo extra para estabilizar la energía de enlace.

Los orbitales tipo σ juegan un papel importante en el fortalecimiento de la interacción. Sin embargo, tanto el esqueleto σ como el esqueleto π contribuyen de manera independiente al proceso de intensificación del enlace de hidrógeno.^[168]

2.8.1. Sistemas homonucleares del tipo $X-H \cdots X$

La deslocalización de los electrones descritos por orbitales moleculares tipo π , tiene un efecto influyente en las características de las moléculas que gobiernan procesos químicos, físicos y bioquímicos. La interrelación entre los electrones deslocalizados del tipo π y los EH se denomina cooperatividad del tipo π . Tal influencia ocurre en cadenas tales como $O-H \cdots O=C$.^[114]

Emsley encontró que, en sistemas conjugados del tipo $HO-CR_1=CR_2-CR_3=O$, la deslocalización electrónica es más grande si existe un EH intramolecular o una cadena de EH intramoleculares.^[169] Por otro lado, la situación inversa también existe; esto es, la interacción de EH aumenta la deslocalización de electrones π , por lo que hay una interrelación entre los EH y la deslocalización de electrones π .

El malonaldehído y sus derivados más simples representan sistemas donde existen enlaces de hidrógeno intramoleculares.

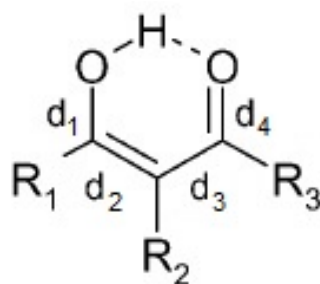


Fig. 2.6: Parámetros geométricos para detectar un enlace de hidrógeno asistido por resonancia.

Gilli y colaboradores denominaron a estos enlaces como RAHB^[24,141] e indicaron que estos se corresponden con los EH fuertes.

Las conclusiones obtenidas por estos investigadores pueden ser resumidas así:

- Las distancias d_2 y d_3 tienden a igualarse al mismo tiempo que las distancias d_1 y d_4 (Fig. 2.6).
- Como consecuencia de la deslocalización de los electrones tipo π se produce un incremento en la intensidad del enlace de hidrógeno $O-H\cdots O$, disminuyendo la distancia entre los átomos de oxígeno.
- En casos extremos existe un corrimiento de la posición del protón hacia el centro del enlace lo que genera un enlace de hidrógeno de barrera baja (LBHB).

2.8.2. Sistemas heteronucleares del tipo $X-H\cdots Y$

Los EH intramoleculares y heteronucleares no son tan intensos como los homonucleares, tales como $O-H\cdots O$ y $N-H\cdots N$, debido a las diferencias significativas en las afinidades protónicas pK_a de los donores y aceptores.

Los pseudo-anillos con RAHB aparecen en sistemas del tipo $N-H\cdots O$. Esto está en línea con la aproximación de Dunitz y Bürgi,^[170,171] la cual establece que cada una de las estructuras correspondiente a un nivel determinado en un proceso de transferencia de protón, puede ser tratada como fija. Esto puede verse en la Figura 2.7.

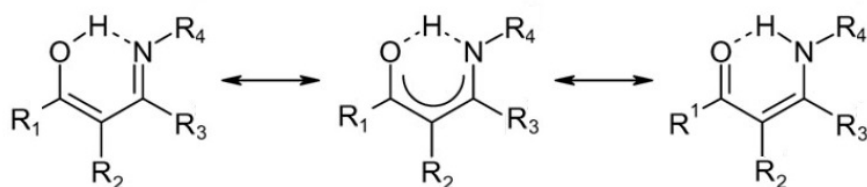


Fig. 2.7: Efectos de resonancia en el malonaldehído

Los sustituyentes R_i ($i=1-4$) pueden tener influencia sobre la intensidad del EH. Pueden inclusive determinar la forma tautomérica presente en una muestra dada. El sustituyente en la Fig. 2.7 mencionado como R_4 es muy importante dado que influye en la afinidad protónica del átomo de nitrógeno y por lo tanto en la existencia de uno u otro tautómero.^[114]

2.8.3. Sistemas con EH intermolecular

Una de las dificultades principales en el estudio de EH intramoleculares es la estimación de la energía del enlace. Solo se puede hacer de manera aproximada.^[114]

Los EH intermoleculares son útiles para comprender la naturaleza del RAHB. Este tipo de interacciones existen por ejemplo al nivel del ADN donde las diferentes bases nitrogenadas se combinan formando pares mediante enlaces de hidrógeno. Una de las tantas consecuencias de estas interacciones es la doble transferencia de protón. Esto se puede observar en la Figura 2.8.



Fig. 2.8: Doble transferencia de protones entre bases nitrogenadas.

2.9. Enlace de hidrógeno asistido por carga (CAHB)

El enlace de hidrógeno asistido por carga constituye una interacción utilizada como una poderosa herramienta para la síntesis y diseño de nuevos compuestos.^[151,153,154] Los CAHBs pueden controlar una gran variedad de operaciones de síntesis que involucran moléculas con grupos funcionales que exhiben características del tipo ácido-base, ingeniería de cristales, etc.^[172,173] Esto se debe a su fortaleza y direccionalidad. Por otro lado, en la mayoría de los

casos y debido a las características electrostáticas del enlace, los CAHBs son más fuertes que los EH típicos.

Los enlaces de hidrógeno se encuentran entre la multitud de fuerzas intermoleculares capaces de estabilizar las estructuras cristalinas. Como consecuencia, los CAHBs fueron reconocidos por décadas como una interacción capaz de introducir una extraordinaria rigidez a las redes moleculares como consecuencia de una combinación de fuerzas intermoleculares fuertes, facilitando el diseño de materiales orgánicos sólidos.^[174] Se cree además que el CAHB está involucrado en la estabilización de estados de transición en reacciones enzimáticas.^[175]

Los CAHBs se definen como aquellos EH que poseen grupos donores y aceptores de tipo iónico capaces de fortalecer el carácter electrostático de la interacción. También suelen denominarse como enlaces iónicos o de barrera baja (LBHB).^[140,142,152,173,175-179] Esta última denominación se refiere al hecho de que la altura de la barrera de potencial efectiva para el proceso de transferencia del protón en el enlace de hidrógeno, es pequeña o nula, creando un EH que es más corto, más covalente y mucho más fuerte que los EH convencionales.^[151,180] Cabe destacar que la fortaleza de los LBHB aumenta conforme la diferencia entre las afinidades protónicas, ΔpK_a , se aproxima a cero.^[140,151,181]

Además, la presencia de un exceso de carga en el EH aumenta de manera considerable su fortaleza, ubicándola en la categoría de moderados ($\sim 15 \text{ kcal.mol}^{-1}$) o fuertes ($\sim 40 \text{ kcal.mol}^{-1}$) según la clasificación de Jeffrey.^[4]

Los CAHBs suelen expresarse como $X^+ - H \cdots Y^-$ y, para su existencia, es necesario que el protón en el EH esté sometido a un único pozo de potencial. Los átomos X e Y deben estar relativamente cerca entre ellos.^[114]

Se pueden clasificar según:^[152]

- (\pm)CAHB o enlace de hidrógeno asistido por doble carga: estos enlaces son del tipo $X-H \cdots :Y$, formados por un ácido y una base que accidentalmente tienen un pK_a muy cercano. El aceptor tiene un par libre de electrones.

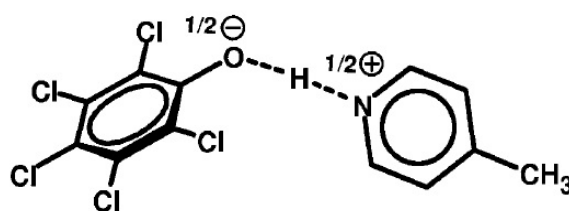


Fig. 2.9: (\pm)CAHB en pentaclorofenol-p-toluidina. El ΔpK_a es igual a -0.77 y la distancia $d(\text{ON})$ está en el orden de los 2.506 \AA (tomado de Ref. 155).

- (-)CAHB o enlace de hidrógeno asistido por carga negativa: son enlaces del tipo $[X \cdots H \cdots X]^-$ formados por dos ácidos que han perdido un protón y tienen idéntico pK_a .
- (+)CAHB o enlace de hidrógeno asistido por carga positiva: son enlaces del tipo $[Y \cdots H \cdots Y]^+$ formados por dos bases que han ganado un protón y tienen idéntico pK_a . En este caso, tanto la especie donora como la aceptora tiene un par libre de electrones.

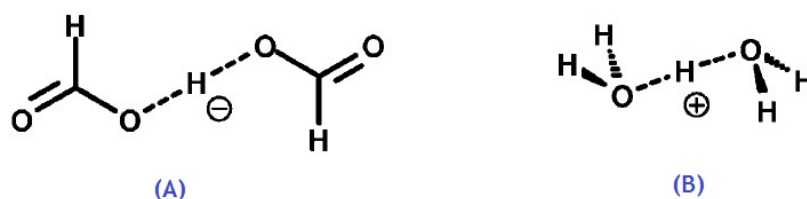


Fig. 2.10: (A)(-)CAHB en ácido carboxílico. La distancia $d(OO)$ asociada está en el orden de los 2.347 Å. (B)(+)CAHB en un complejo de iones hidronio. La distancia $d(OO)$ asociada está en el orden de los 2.43 Å (tomado de Ref. 155).

El (-)CAHB debe su excepcional fortaleza a la pequeña diferencia en las afinidades protónicas (ΔpK_a) entre el grupo funcional donador y el aceptor, con la participación de carga negativa en la estabilización de la posición del protón. Como consecuencia, este último se ubica en la cercanía de ambos grupos funcionales constituyentes del EH, estableciendo una interacción espacialmente corta.

Existe evidencia de la formación de (-)CAHB entre grupos carboxilos en algunos compuestos orgánicos.^[140,180–183] Estudios recientes han determinado que el (-)CAHB es importante en la adsorción de ácidos débiles, como el ácido carboxílico, sulfoamidas y fenoles, nanotubos de carbono parcialmente oxidados cuyas superficies son abundantes en grupos carboxilos y fenoxilos.^[184–188]

2.10. Transferencia de protones en sistemas moleculares con EH

Las reacciones de transferencia de carga (CT, por sus siglas en inglés) y de transferencia de protones (PT, por sus siglas en inglés) son fenómenos cruciales en muchos procesos químicos, biológicos y tecnológicos.^[189–192] Los dos procesos pueden ocurrir de manera independiente, consecutivamente o en paralelo, dependiendo del nivel de acoplamiento entre el protón y el electrón que se transfiere.^[193,194] Además, ambos procesos pueden llegar a competir, es decir, existen casos donde si se ha transferido el protón, ya no es posible que se transfiera el electrón,

y viceversa. Cabe destacar que estos procesos son difíciles de observar experimentalmente a nivel atómico. Sin embargo, la mayoría del conocimiento acerca de los mismos se obtiene a partir de simulaciones computacionales, las cuales varían en su complejidad, precisión y eficiencia.^[195]

Las simulaciones *ab initio* de dinámica molecular dan una descripción muy realista de la transferencia de protones, pero tienen un alto costo computacional. Por lo tanto, el tamaño del sistema y las escalas de tiempo son restringidas a unos pocos cientos de átomos y 100 pico-segundos, respectivamente. A pesar de estas limitaciones, las simulaciones han permitido obtener una visión atómica del mecanismo de transferencia de protones hidratados,^[196,197] el cual puede ser utilizado para desarrollar y parametrizar aproximaciones más complejas. Además, con la idea de ganar eficiencia, mientras se preserva la descripción detallada del exceso de protones, se propusieron aproximaciones basadas en métodos semiempíricos^[198,199] y protocolos híbridos clásico-cuánticos.^[200]

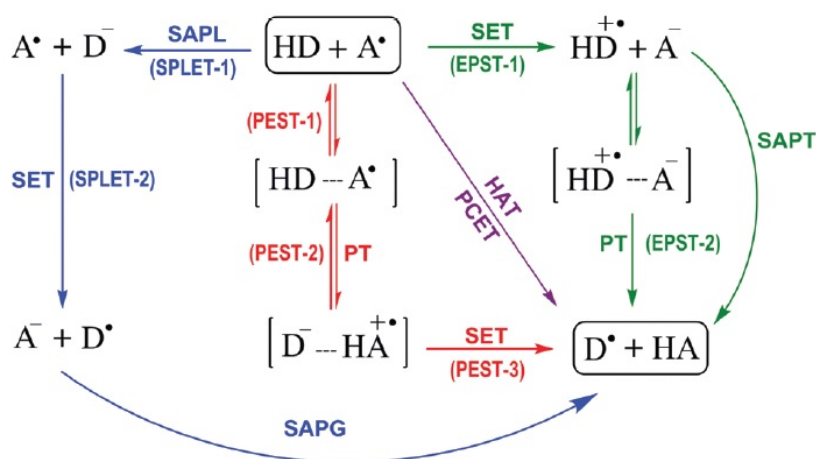


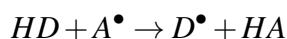
Fig. 2.11: Mecanismos involucrados en una transferencia de protones (tomado de Ref. 201). El proceso puede ser descrito por uno o más mecanismos de transmisión secuenciales o concertados, que pueden involucrar la participación del solvente como agente intermediario.

En la actualidad existen modelos de transferencia de protones más complejos que implican una serie de pasos para el proceso, que dependen del sistema y del medioambiente químico en el que está inmerso. Como se puede observar en la Figura 2.11, cuando las reacciones químicas involucran la transferencia de protones y electrones, aparece una amplia variedad de mecanismos que pueden ser considerados, globalmente, como una transferencia formal de átomos de hidrógeno (FHT, por sus siglas en inglés). Algunos de ellos son: transferencia de átomos de hidrógeno (HAT, por sus siglas en inglés), transferencia del electrón acoplado al protón (PCET), transferencia secuencial del electrón con pérdida del protón (SPLET), transferencia secuencial del electrón con ganancia de un protón (SPGET), transferencia secuencial

protón-electrón (PEST) y transferencia secuencial electrón-protón (EPST). Poder diferenciarlos es una tarea muy compleja, por lo que se han desarrollado estrategias basadas en modelos computacionales. Además, el problema se complica aun más cuando en la reacción química existe equilibrio ácido-base; entonces, la importancia relativa de los diferentes mecanismos puede verse influenciada por el pH.^[201]

El átomo de hidrógeno H^\bullet se considera como una combinación de dos partículas, un electrón e^- y un protón H^+ .^[202-204] Ambas pueden ser transferidas de una molécula a otra mediante uno o más pasos elementales. A su vez el protón puede ser transferido directamente entre las moléculas que interactúan, o bien, puede hacerlo mediante el solvente, que aparece como intermediario en el proceso (SAPT). Dependiendo de las propiedades ácido-base, las especies químicas diferentes también pueden verse involucradas en procesos denominados pérdida de protones asistida por solvente (SAPL) o ganancia de protones asistida por solvente (SAPG).

Existen dos posibilidades para las reacciones de un solo paso: los mecanismos HAT y los PCET.^[203,204] Ambos pueden ser representados de la siguiente manera:



donde HD y A^\bullet representan el donador y el aceptor del átomo de hidrógeno, respectivamente. En las reacciones de tipo HAT tanto el electrón como el protón son transferidos como una entidad única, o sea, como un átomo de hidrógeno. En las reacciones tipo PCET el electrón y el protón son transferidos concertadamente⁵ en un único paso sin intermediarios estables pero como partículas separadas. La principal diferencia entre las reacciones HAT y PCET es que para la primera tanto el donador como el aceptor son los mismos para el electrón y el protón, en cambio, en las reacciones PCET ambas entidades son diferentes.

El mecanismo PCET juega un papel importante en muchas áreas de la química y la biología.^[205] Desempeña un papel esencial en una amplia gama de procesos de conversión de energía, incluyendo la fotosíntesis y la respiración. Además, estas reacciones también constituyen un pilar fundamental en el funcionamiento de muchos tipos de celdas de combustible solar y dispositivos electroquímicos.^[194,205-210]

Finalmente, entre aquellos procesos o mecanismos de reacción que involucran más pasos elementales, se pueden mencionar los casos de transferencia de tipo SPLET, PEST y EPST (ver figura 2.11). Todos ellos involucran una serie de pasos que pueden ocurrir secuencialmente, lo que aumenta la complejidad del fenómeno de transferencia.

⁵Proceso sin la participación de intermediarios aunque no necesariamente sincronizado.

2.11. Efectos relativistas en enlaces de hidrógeno

Aquellos sistemas que incorporan elementos semi-pesados o pesados (átomos pertenecientes a la 4^{ta}, 5^{ta} o 6^{ta} fila de la Tabla Periódica), exhiben efectos relativistas que deben ser tratados de manera apropiada. Desde un punto de vista formal, los efectos relativistas solo pueden ser cuantificados de manera teórica. No es posible diseñar un arreglo experimental que permita discriminarlos a partir del valor absoluto de la propiedad que se está midiendo. Es así que el valor de estos efectos sobre alguna propiedad atómica o molecular, como los parámetros espectroscópicos de la RMN, se pueden estimar solo a partir de la diferencia de los valores de dichas propiedades calculadas en ambos regímenes, es decir, relativista y NR.

La aproximación relativista al problema de muchas partículas, debe ser utilizada en aquellos sistemas que tienen electrones con una velocidad orbital promedio comparable a la velocidad de la luz en el vacío c . De acuerdo al modelo de Bohr, la velocidad media de un electrón en un orbital $1s$ aumenta con el número atómico Z . Entonces, los efectos relativistas serán importantes en aquellos elementos que pertenecen a las filas más bajas de la Tabla Periódica, ya que la relación Z/c adquiere en ellos mayor peso. Por ejemplo, para el mercurio esta relación es de 0.58 y como consecuencia, el orbital $1s$ reduce su tamaño en un 23 % en comparación a su representación no relativista.^[211]

Los efectos relativistas más significativos se pueden clasificar como escalares, cuyos operadores no contienen variables de espín electrónico; y efectos relativistas de tipo espín-órbita (SO, por sus siglas en inglés), cuyos operadores dependen del espín electrónico. Los primeros se definen como la suma de los términos de “mass-velocity” y las correcciones de Darwin. Por otro lado, los efectos SO surgen de la interacción del espín del electrón con el momento angular orbital propio o de otro electrón.

Los efectos relativistas juegan un rol importante en el entendimiento de los resultados de varias técnicas espectroscópicas tales como la RMN, especialmente para sistemas con átomos pesados.

Desde el punto de vista de los parámetros de la RMN, los efectos relativistas pueden clasificarse según su origen. Esto es, si la influencia del efecto de un átomo pesado es sobre sí mismo, el fenómeno se denomina HAAA (*heavy-atom effect on heavy-atom*), y es de origen interno. Por otro lado, si la influencia del átomo pesado se observa en un átomo liviano, el efecto se denomina HALA (*heavy-atom effect on light-atom*) y es de origen externo.^[212] Existe otro mecanismo electrónico denominado HAVHA (*heavy-atom effect on vicinal heavy-atom*), el cual fue propuesto por el grupo de Física Atómica y Molecular del Instituto IMIT donde se desarrolló esta Tesis doctoral.^[213–215]

El desarrollo de aproximaciones relativistas para los cálculos de parámetros de RMN es de importancia considerable en la actualidad. Sin embargo, los métodos relativistas de 4-componentes son muy demandantes computacionalmente. Entre aquellos más difundidos se encuentran la aproximación *relativistic random phase approach* (RRPA) o el método Dirac-Hartree-Fock dependiente del tiempo (TD-DHF)^[47,216–222] y la teoría DFT dependiente del tiempo a nivel relativista (TD-RDFT).^[223–226]

Actualmente existen aproximaciones denominadas de 2-componentes, desarrolladas a partir de métodos relativistas, para obtener propiedades de RMN a un costo computacional menor.^[227]

En lo que respecta a los efectos relativistas en sistemas con enlaces de hidrógeno existen muy pocos estudios. Se puede citar un trabajo novedoso realizado por Ferdinand Groenewald y colaboradores,^[228] en el cual demostraron que el átomo de oro en la molécula de dimetilaurato (DMA) actúa como aceptor de enlace de hidrógeno para formar complejos con EH aún más fuertes que los encontrados con otros metales de transición.^[229,230] Estos enlaces de hidrógeno reúnen las características definidas por la IUPAC, donde las distancias $d(\text{Au} \cdots \text{H})$ son cortas, el enlace H–X tiende a elongarse para dar lugar a la formación del EH y además, se produce un aumento en la frecuencia de vibración del enlace H–X. Finalmente, confirmaron mediante el uso de parámetros geométricos y topológicos, que el origen de este comportamiento único del átomo de oro como aceptor de EH, en contraste a lo que sucede con el cobre y la plata, son los efectos relativistas.

Capítulo 3

Naturaleza magnética del enlace de hidrógeno en el malonaldehído y sus derivados

En el marco de esta Tesis doctoral se investigaron los patrones de comportamiento de los parámetros de la RMN en el malonaldehído y algunos de sus derivados, con el fin de caracterizar con ellos la naturaleza magnética del enlace de hidrógeno intramolecular incluido en el sistema molecular, y los mecanismos mediante los cuales se fortalece la interacción. Estos últimos tienen un vínculo estrecho con algunos efectos electrónicos y factores geométricos.

Se tomó como compuesto de referencia al malonaldehído, el cual se puede derivar de la peroxidación lipídica que consiste en un proceso degenerativo que afecta a los lípidos no saturados de la membrana celular. Los aldehídos que se obtienen de la lipoperoxidación son muy estables, tienen alta reactividad y alteran la fluidez de la membrana, por lo que se sabe están involucrados en el daño tisular asociado con el estrés oxidativo. Uno de los efectos más frecuentemente observados de la adición de antioxidantes a sistemas biológicos es la reducción de los productos de la peroxidación lipídica; entre ellos el malonaldehído normalmente detectado como sustancia reactiva al ácido tiobarbitúrico (TBARS, por sus siglas en inglés). Se lo considera un iniciador cancerígeno o mutágeno.

Por otro lado, cuando reaccionan los aldehídos en forma equimolecular con ácido tiobarbitúrico dan un compuesto que en solución es de color rosa intenso; este color puede ser medido en un colorímetro a una longitud de onda de 595 nm. El contenido de aldehído como producto final de la oxidación se reporta en el laboratorio como malonaldehído y el ensayo se denomina T.B.A o Índice de Tiobarbitúrico.^[231] El malonaldehído puede dañar proteínas mediante una unión covalente a las mismas, generando proteínas modificadas que pueden acumularse causando daño a los tejidos durante el envejecimiento. A este proceso contribuye la formación de

productos de terminación de lipoperoxidación y productos de terminación de las glicaciones¹, los cuales se forman a partir de la asociación entre aldehídos y proteínas.

En un trabajo publicado en el año 2010 por Zarycz y Aucar^[121] se muestra, mediante el uso de las constantes de acoplamiento $J(XY)$ y los apantallamientos magnéticos $\sigma(X)$, que se puede determinar la existencia del mecanismo RAHB en sistemas moleculares con enlaces de hidrógeno. La ventaja del estudio teórico es la de poder estudiar las diferentes componentes de ambos parámetros que no pueden ser determinadas experimentalmente.

En el presente capítulo se mostrará como evaluar la fortaleza de los enlaces de hidrógeno intramoleculares utilizando como descriptores los parámetros espectroscópicos de la RMN.

3.1. Detalles computacionales

En las Figura 3.1 se presenta un esquema de referencia del malonaldehído y varios derivados de éste. Estos se enumeran con números romanos desde el I al VIII en la Tabla 3.1. En la Figura 3.2 se representan el ácido salicílico y el naftaleno, etiquetados como compuestos IX y X, respectivamente. Las letras griegas α , β y γ simbolizan la posición de los sustituyentes. Las letras latinas a , b , c , indican rotaciones de los sustituyentes en R_1 , R_2 y R_3 , respectivamente, en 90 grados respecto al plano del malonaldehído sin sustitución (compuesto I).

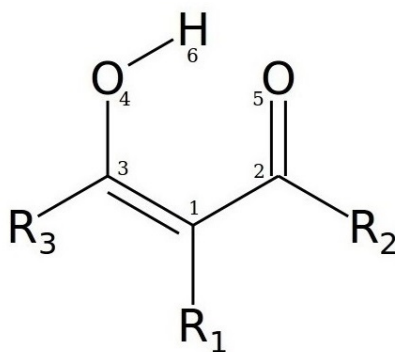


Fig. 3.1: Esquema del malonaldehído

¹La glicación consiste en una reacción lenta, no enzimática, de azúcares reductores como glucosa y ribosa con grupos aminoácidos de una proteína. En términos dermatológicos la glicación se entiende como una reacción espontánea de la glucosa sanguínea con las fibras dérmicas de colágeno y elastina.

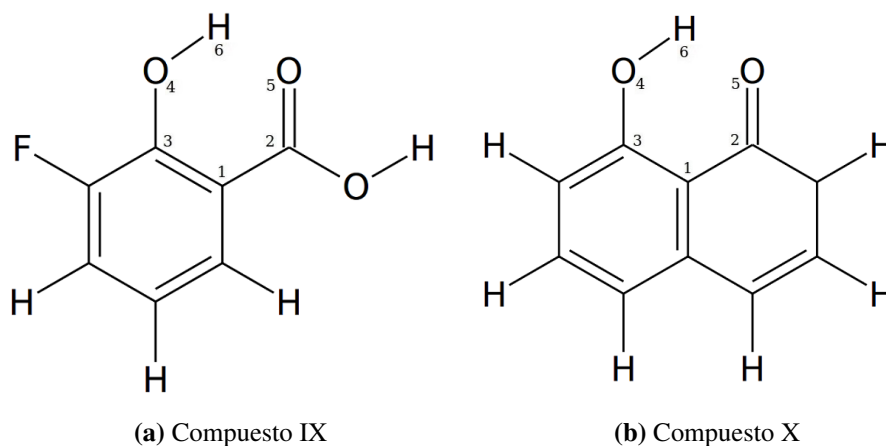


Fig. 3.2: Esquema del ácido salicílico (IX) y naftaleno (X).

Tabla 3.1: Listado de compuestos basados en la estructura del malonaldehído de la Figura 3.1.

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃
I	H	H	H
II _α	NO ₂	H	H
II _γ	H	H	NO ₂
II _{βγ}	H	NO ₂	NO ₂
III	H	NH ₂	NH ₂
IV	NO ₂	NH ₂	NH ₂
V	BH ₂	NH ₂	NH ₂
VI _α	F	H	H
VI _β	H	F	H
VI _γ	H	H	F
VI _{αβγ}	F	F	F
VII _α	COOH	H	H
VII _γ	H	H	COOH
VIII	H	OH	OH

Los compuestos moleculares denominados como IV/G-1, IVbc/G-1, IVb/SP y IVbc/SP indican restricciones geométricas en el compuesto IV que se denomina formalmente como nitromalonamida (NMA). IV/G-1 representa la NMA obtenida a partir de la geometría de base del malonaldehído sin sustituir. El compuesto IVbc/G-1 es similar al anterior pero incluye una rotación en 90 grados de los sustituyentes R₂ y R₃. Finalmente, los compuestos IVb/SP y

IVbc/SP se obtienen a partir de rotaciones de los sustituyentes en R₂ y R₃ sobre la NMA optimizada.

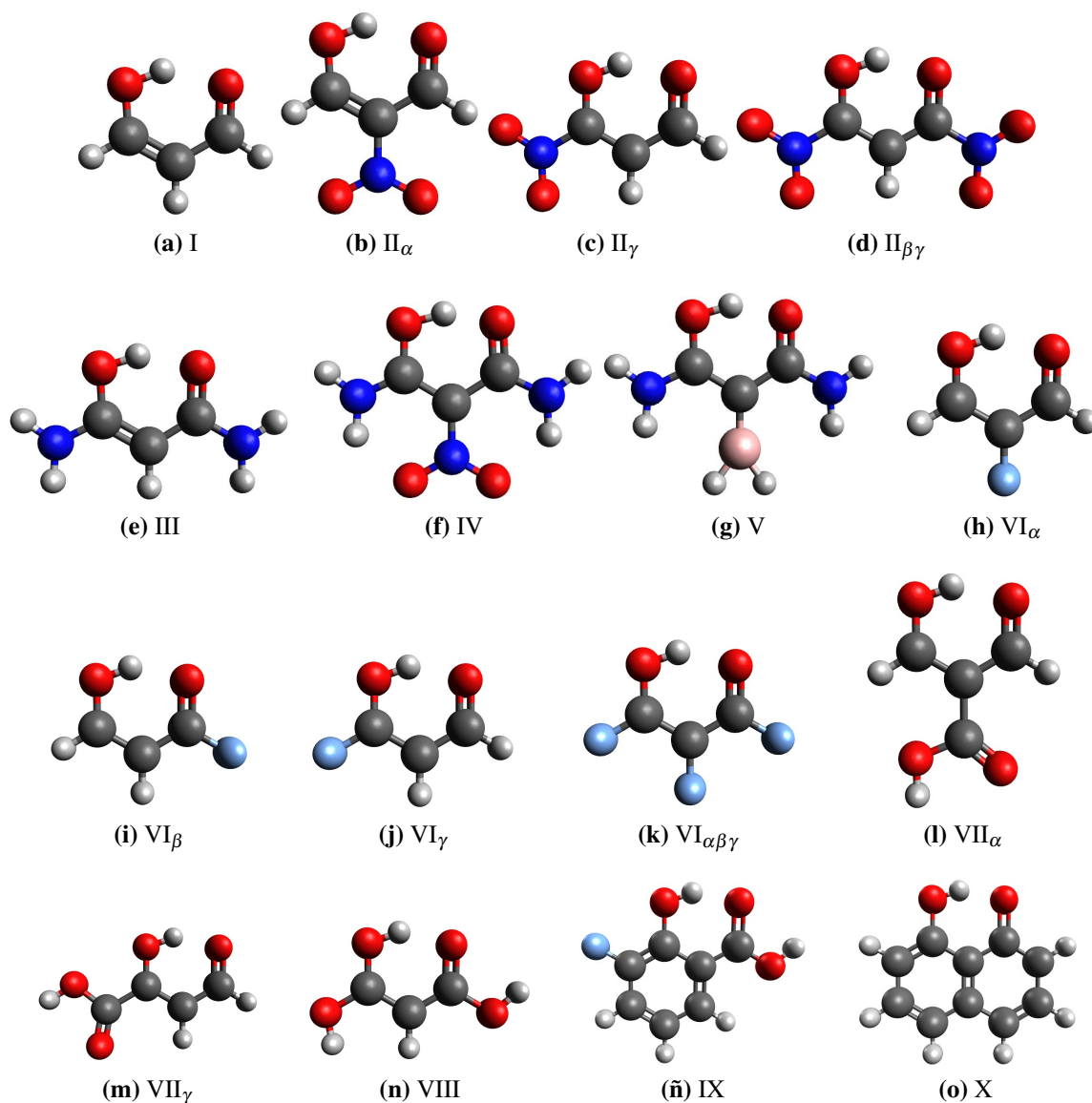


Fig. 3.3: Compuestos sin restricciones geométricas estudiados en este capítulo.

La optimización de geometrías y los cálculos de propiedades se llevaron a cabo a nivel DFT utilizando la funcional B3LYP.^[78,80] Según estudios previos con esta funcional se obtienen resultados de los acoplamientos $J(XY)$ en línea con los experimentales.^[232] Para aquellos sistemas con enlaces de hidrógeno, existe evidencia de que la metodología DFT reproduce los apantallamientos magnéticos de manera precisa, aunque no en todos los casos.^[233]

Las geometrías fueron optimizadas utilizando la base 6-311++g(d,p),^[93–96] mientras que para los parámetros espectroscópicos de la RMN se utilizó la base cc-pVTZ de Dunning.^[98,234] Para el cálculo de apantallamientos magnéticos se consideró la independencia del gauge usando orbitales GIAO-London.^[235–237] En todos los casos se utilizó el paquete de programas DALTON.^[238]

3.1.1. Propuesta e hipótesis

Para identificar los enlaces de hidrógeno fuertes del tipo X–H···Y, se utilizó como descriptor el apantallamiento magnético del protón $\sigma(\text{H})$. En estudios previos se encontró que si $\sigma(\text{H})$ es menor a 20 ppm el EH será fuerte.^[121] Una vez identificados, los mecanismos de transmisión del acoplamiento J(XY) son utilizados como descriptores para establecer la forma a través de la cual la interacción se fortalece. El término FC depende de la interacción electrón-núcleo *in situ*; este mecanismo refleja el carácter *s* de ambos núcleos acoplados y su transmisión se da principalmente a través de electrones en orbitales moleculares tipo σ . Por otro lado, los términos SD y PSO están relacionados a la estructura π deslocalizada del sistema molecular y tendrán un vínculo directo con la conjugación extendida.

Se propone entonces utilizar los mecanismos de transmisión de J(XY) como sondas para identificar si el enlace de hidrógeno intramolecular es asistido por resonancia o asistido por carga. Es decir, si la suma de mecanismos SD y PSO es mayor al mecanismo FC, el enlace de hidrógeno será RAHB; en caso contrario el EH será CAHB.

3.2. Resultados y Discusión

3.2.1. Energía de enlace y fortaleza de los EH

Se estimó la energía de los EH en el conjunto completo de compuestos detallados en las Figuras 3.1 y 3.2. Para obtenerla se recurrió al método usual que consiste en evaluar la diferencia en las energías electrónicas entre la configuración *cerrada*, con el enlace de hidrógeno intramolecular presente, y la configuración *abierta* que se obtiene a partir de la rotación en 90 grados del enlace O–H respecto al plano del compuesto. Esta última geometría no se optimiza porque la idea es observar cambios en la energía debidos solo a la rotación. Si se procede a rotar el enlace O–H en 180 grados con una posterior optimización total del sistema, no se encontraría el costo energético necesario para formar el enlace de hidrógeno. Aparecerían en este caso efectos debido a la geometría (estéricos por ejemplo), que no pueden ser tenidos en cuenta de manera adecuada.

Se ha sugerido que la distancia $d(OO)$ no es un indicador suficiente para determinar la fortaleza de los EH debido a que los átomos de oxígeno tienden a acercarse entre ellos debido a efectos estéricos.^[239] Entonces, antes de iniciar este estudio se definen los parámetros geométricos q_1 y q_2 , propuestos por Limbach y colaboradores,^[240-242]

$$q_1 = \frac{1}{2}(r_{OH} - r_{HO})$$

$$q_2 = r_{OH} + r_{HO}$$

siendo q_1 una medida de la asimetría del enlace de hidrógeno y q_2 la distancia entre donador y aceptor a lo largo del enlace.

Tabla 3.2: Dependencia de los parámetros de Limbach q_1 y q_2 y de la energía de los enlaces de hidrógeno con los sustituyentes. Los valores se encuentran en Angstroms y kcal/mol, respectivamente.

Compuesto	q_1	q_2	Energía EH	$\sigma(H)$
I	-0.35	2.70	24.67	17.13
II $_{\alpha}$	-0.33	2.66	27.10	16.58
II $_{\gamma}$	-0.31	2.65	21.11	16.30
II $_{\beta\gamma}$	-0.41	2.80	15.31	19.45
III	-0.27	2.58	28.53	15.77
IV	-0.17	2.45	36.70	12.59
V	-0.19	2.48	37.38	12.53
VI $_{\alpha}$	-0.39	2.76	20.01	19.60
VI $_{\beta}$	-0.43	2.82	19.80	20.38
VI $_{\gamma}$	-0.23	2.55	28.78	13.80
VI $_{\alpha\beta\gamma}$	-0.40	2.78	14.73	20.89
VII $_{\alpha}$	-0.31	2.65	28.32	15.73
VII $_{\gamma}$	-0.34	2.69	22.35	17.01
VIII	-0.31	2.64	24.53	17.24
IX	-0.39	2.74	16.09	20.36
X	-0.22	2.52	33.89	13.19

En la Tabla 3.2 se presentan los resultados obtenidos para los parámetros definidos anteriormente con las correspondientes energías de enlace y los apantallamientos magnéticos del protón. Se puede observar que la energía del EH depende fuertemente de la separación entre el átomo donador y el átomo aceptor, es decir, conforme aumenta la distancia q_2 el enlace se

debilita. Este comportamiento es típico de los EH de barrera baja (LBHB) definidos en los fundamentos teóricos. A su vez, según la clasificación de Jeffrey este sistema y sus variantes derivadas presenta enlaces de hidrógeno fuertes, ya que la energía estimada para cada uno de los casos se encuentra en el intervalo entre 15 y 40 Kcal/mol. La nitromalonamida y su análogo con boro (compuestos IV y V), poseen los EH más intensos del presente estudio. Cabe destacar que para estos compuestos se encuentran los valores absolutos más bajos de q_1 , lo que indica que sus enlaces de hidrógeno tienden a ser simétricos. Lo mismo ocurre para el compuesto X. Esto está de acuerdo con la propuesta de Grabowski acerca de los SSHB,^[114] lo que queda claramente reflejado en la Figura 3.5, donde se puede observar que la simetría del compuesto aumenta conforme lo hace la energía del enlace de hidrógeno.

En las Figuras 3.4 y 3.5 se muestra la correlación de q_1 y q_2 con la energía estimada para el enlace de hidrógeno. Se puede observar un excelente ajuste lineal para ambos casos, ya que el valor de R^2 es 0.93. Se debe mencionar que no se consideraron algunos compuestos porque para ellos la rotación en 90 grados del enlace O–H para romper el enlace de hidrógeno no es adecuada para llevar a cabo la estimación de la energía del mismo. Por ejemplo, en los compuestos II γ y VI γ , la rotación del enlace O–H genera una fuerte interacción entre los dos pares libres del átomo de oxígeno número 4 y el sustituyente en la posición R₃ (ver Figs. 3.3c y 3.3j). Asimismo, el átomo de hidrógeno del enlace O–H también interactúa con los mismos sustituyentes. Como consecuencia del proceso completo, la energía estimada para el EH no se corresponde con la forma señalada previamente, e incluye también estas interacciones secundarias que no se pueden eliminar.

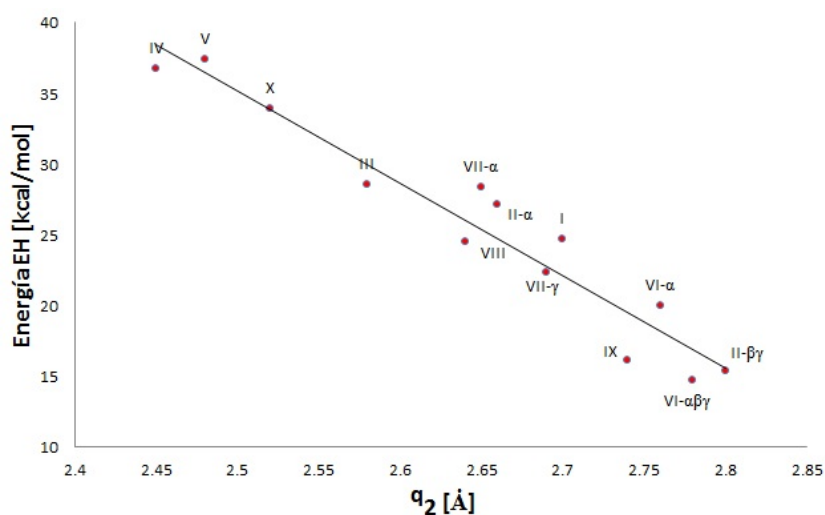


Fig. 3.4: Comportamiento del parámetro q_2 vs la energía del enlace de hidrógeno. Se observa un excelente ajuste lineal donde $R^2=0.93$

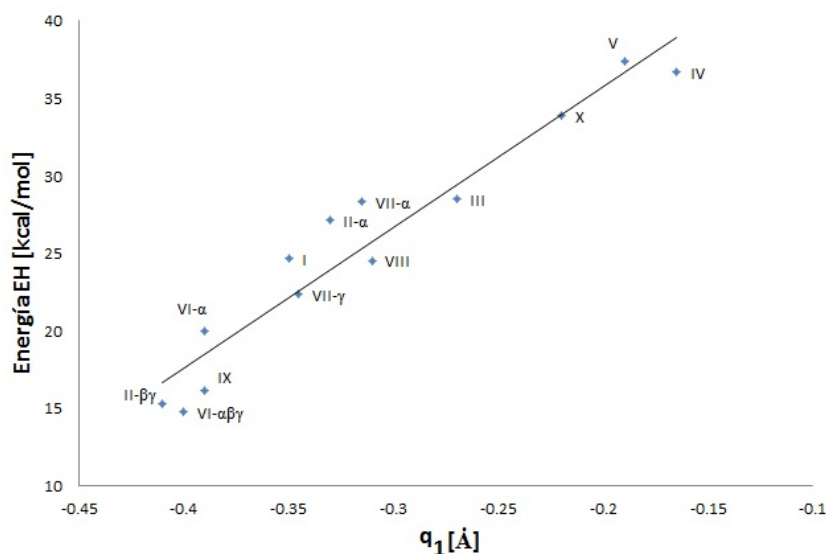


Fig. 3.5: Comportamiento del parámetro q_1 vs la energía del enlace de hidrógeno. Se observa un excelente ajuste lineal donde $R^2=0.93$

En la Tabla 3.2 también se puede observar que la tendencia del apantallamiento magnético del átomo de hidrógeno del EH, es la de mantenerse por debajo de los 20 ppm en la gran mayoría de los compuestos, salvo los casos $VI\beta$, $VI\delta$ y IX, donde apenas supera ese valor. Según estudios previos que indican que los EH son fuertes si poseen un $\sigma(H)$ por debajo de este valor de referencia,^[121] se puede observar que los cálculos llevados a cabo para el malonaldehído y algunos de sus derivados indican la presencia de EH fuertes; resultados que están de acuerdo con aquellos obtenidos con la estimación de la energía y siguen la misma tendencia respecto a la variación de la distancia q_2 , es decir, el apantallamiento es inversamente proporcional a la energía de enlace.

Se debe destacar que es muy importante la posición del sustituyente dentro del malonaldehído. Cuando se incluye la presencia de los átomos de flúor (altamente electronegativos), el enlace de hidrógeno se debilita o fortalece según se ubiquen en la posición R_1 , R_2 o R_3 , encontrándose el mayor apantallamiento del protón justamente cuando el átomo de flúor está en la posición R_2 , la cual se ubica en el extremo opuesto según el enlace OH dentro del seno del enlace de hidrógeno. Esto probablemente se relaciona con el alcance de los átomos electronegativos (para atraer electrones), que es localizado. Por ese motivo cuando el átomo de flúor está en la posición R_3 , el apantallamiento disminuye radicalmente por debajo del valor de referencia en el malonaldehído sin sustituir (compuesto I), generando un aumento en la fortaleza del enlace de hidrógeno.

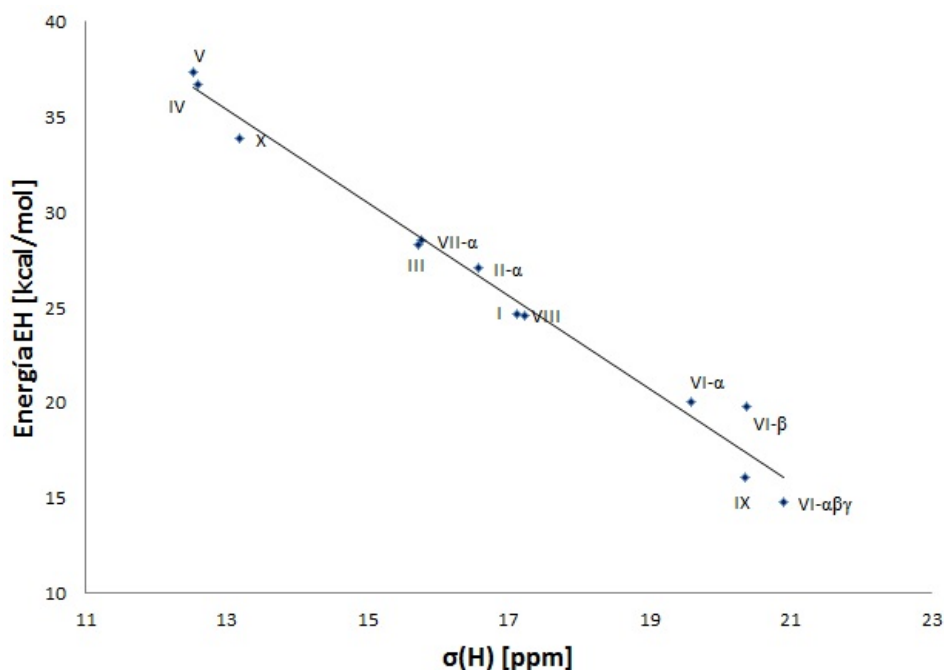


Fig. 3.6: Variación de la energía del EH con el apantallamiento del protón $\sigma(H)$. La correlación lineal tiene un ajuste excelente ($R^2 = 0,98$). Se observa que en aquellos enlaces de hidrógeno donde el apantallamiento magnético del protón es menor, la energía se hace más grande. Los compuestos IV, V y X presentan los EH más fuertes porque los sustituyentes se comportan como atractores de densidad electrónica dejando el protón desapantallado.

En la Figura 3.6 se muestra este comportamiento. El ajuste lineal es mayor que el obtenido para q_1 y q_2 , lo que indica que se pueden predecir valores de energía de EH mediante el cálculo de apantallamientos magnéticos del protón $\sigma(H)$. Este resultado es remarcable pues no es posible determinar la energía de los enlaces de hidrógeno experimentalmente. Tampoco existe evidencia de esta correlación en la literatura.

3.2.2. Caracterización de los EH a partir de los acoplamientos indirectos $J(XY)$

A continuación se presenta un estudio de algunos acoplamientos indirectos, los cuales se proponen como descriptores útiles para determinar los mecanismos electrónicos subyacentes a los EH y que podrían indicar su fortaleza.

En la Tabla 3.3 se pueden observar los acoplamientos indirectos $J(XY)$ más importantes para aquellas configuraciones planas propuestas en la Figura 3.1.

En el caso del malonaldehído sin sustituir (compuesto I), los términos que no son de contacto para el acoplamiento $J(OO)$, PSO y SD, son mayores al término de contacto FC. Por lo tanto se considera que en este caso existe RAHB. Esto significa que la transmisión de la per-

Tabla 3.3: Acomplamientos $J(XY)$ para las configuraciones planas de la Figura 3.1. Los valores se encuentran en Hz.

Compuesto	I	Π_α	Π_γ	$\Pi_{\beta\gamma}$	III	IV	V
$J(O_4-H_6)$							
FC	-54.85	-54.42	-56.18	-59.47	-55.30	-46.07	-48.64
SD	0.12	0.10	0.16	0.06	0.33	0.25	0.28
PSO	-5.74	-5.04	-5.20	-6.55	-4.51	-2.43	-2.93
DSO	-0.44	-0.47	-0.54	-0.52	-0.56	-0.67	-0.63
Total	-60.91	-59.83	-61.77	-66.47	-60.03	-48.92	-51.91
$J(H_6-O_5)$							
FC	5.97	6.33	6.07	4.45	6.51	4.41	5.23
SD	-0.13	-0.27	-0.17	0.02	-0.26	-0.32	-0.34
PSO	2.44	2.39	2.62	2.01	1.90	1.71	1.71
DSO	-0.66	-0.69	-0.70	-0.67	-0.78	-0.86	-0.83
Total	7.63	7.75	7.82	5.81	7.37	4.93	5.77
$J(O_5-O_4)$							
FC	2.48	2.93	3.17	1.21	5.30	9.08	8.05
SD	3.45	2.75	3.87	3.20	0.92	0.67	0.55
PSO	5.74	4.78	5.94	3.96	1.92	0.85	0.82
DSO	0.00	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01
Total	11.68	10.46	12.98	8.39	8.15	10.62	9.44
$J(C_2-O_5)$							
FC	13.12	12.53	12.69	3.40	11.98	12.22	12.94
SD	-0.72	-1.01	-0.99	-2.15	-0.36	-0.22	-0.32
PSO	18.15	18.66	18.50	14.75	11.29	11.00	11.95
DSO	-0.07	-0.08	-0.07	-0.11	-0.13	-0.14	-0.13
Total	30.49	30.10	30.12	15.89	22.78	22.85	24.44
$J(C_3-O_4)$							
FC	21.65	20.71	15.10	13.75	14.44	13.50	14.45
SD	1.32	1.06	1.68	1.63	0.21	0.17	0.14
PSO	9.17	10.77	8.87	8.66	7.09	8.74	9.35
DSO	-0.10	-0.11	-0.15	-0.15	-0.14	-0.16	-0.14
Total	32.04	32.43	25.50	23.89	21.59	22.26	23.80

turbación magnética entre los átomos de oxígeno acoplados se realizó a través de excitaciones en las que participan los orbitales moleculares tipo π .

El acoplamiento $J(O_4-H_6)$ es mayormente de tipo FC (-54.85 Hz.) lo que indica que la información de éste se transmite mediante los orbitales tipo σ . Ahora, los electrones en estos orbitales provienen del enlace entre el átomo de oxígeno número 4 y el átomo de carbono número 3, ya que en este caso la componente FC (21.65 Hz) es mucho mayor que la componente PSO (9.17 Hz). Sin embargo, en el otro extremo ocurre lo contrario; es decir, el acoplamiento entre el átomo de oxígeno número 5 y el átomo de carbono número 2 es mayormente transmitido por orbitales moleculares tipo π ya que la componente PSO (18.15 Hz) supera a la componente FC (13.12 Hz). Esta conducta es esperable pues ambos átomos están ligados mediante un enlace covalente doble.

Al incluir un grupo nitro en la posición R_1 (compuesto II_α), disminuye la resonancia sobre el enlace de hidrógeno, pero no desaparece. La componente PSO (4.78 Hz) sigue siendo superior a la componente FC (2.93 Hz) lo que indica que el acoplamiento se transmite preferentemente a través de la estructura electrónica tipo π . La componente SD (2.75 Hz), es muy cercana a la componente FC. Esto sugiere que el sustituyente dona una pequeña cantidad de electrones tipo σ al sistema y atrae una pequeña cantidad de electrones tipo π , aunque no lo suficiente como para eliminar el efecto de resonancia que fortalece el enlace de hidrógeno.

Cuando se cambia la posición del grupo NO_2 hacia R_3 (compuesto II_γ), el malonaldehído sustituido tiende a recuperar su enlace de hidrógeno asistido por resonancia. En esta posición, el grupo NO_2 pierde su efecto atractor de electrones tipo π aunque suministra una pequeña cantidad extra de electrones tipo σ en el seno del enlace de hidrógeno, como se ve reflejado en el aumento de la componente FC del acoplamiento $J(OO)$, la cual aumenta de 2.48 Hz a 3.17 Hz cuando se compara con el compuesto I de referencia. Por último, al incluir dos grupos NO_2 en las posiciones R_2 y R_3 (compuesto $II_{\beta\gamma}$), la resonancia aparece nuevamente como el principal mecanismo fortalecedor del enlace de hidrógeno homonuclear.

Cuando se incluyen dos grupos aminos (compuesto III), se observa la desaparición del fenómeno de resonancia ya que la contribución de la componente FC (sufre un aumento de aproximadamente 2 Hz) es superior a las componentes SD y PSO en el acoplamiento $J(OO)$. Asimismo, también se observa una disminución en un orden de magnitud del acoplamiento total con respecto al malonaldehído sin sustituir. Esto sugiere que los sustituyentes son atractores de electrones tipo π y dadores de electrones tipo σ , lo que genera un cambio en el mecanismo que fortalece el enlace de hidrógeno que en este caso será asistido por carga (CAHB). Este comportamiento es opuesto al encontrado para el compuesto $II_{\beta\gamma}$, donde la presencia de los grupos NO_2 en las mismas posiciones no generaba un cambio en la forma en la que se fortalece el enlace de hidrógeno.

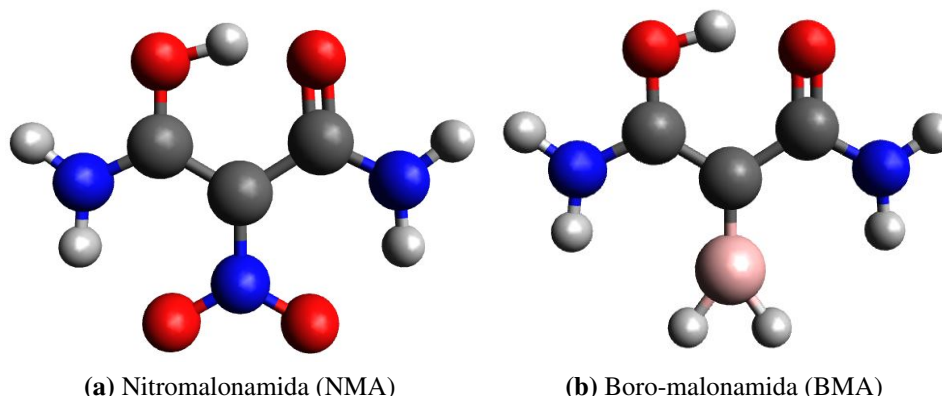


Fig. 3.7: Compuestos IV y V respectivamente.

Con el fin de observar el efecto complementario de los grupos NH_2 y el grupo NO_2 , se los incluye en el malonaldehído de manera simultánea, como se puede observar en la Figura 3.7a. Se observa, como era de esperarse, la desaparición del RAHB ya que ambos tipos de sustituyentes son atractores de electrones tipo π , aunque se vió que solo basta la inclusión de grupos NH_2 para eliminar la resonancia, porque el grupo NO_2 no sustrae la cantidad suficiente de electrones π del sistema. En resumen, el efecto de la presencia de los grupos NH_2 es mucho más importante que la del grupo NO_2 porque cambian los mecanismos por los cuales el enlace de hidrógeno se fortalece.

Cuando se incluye el grupo BH_2 como sustituyente en la posición R_1 en lugar del grupo nitró (ver Figura 3.7b), los resultados obtenidos para los acoplamientos indirectos son similares a aquellos analizados con anterioridad para la nitromalonamida, a tal punto que la naturaleza del enlace de hidrógeno intramolecular conserva sus características esenciales y es asistido por carga. Esto sugiere que el grupo BH_2 tiene un comportamiento similar al grupo NO_2 desde el punto de vista de los efectos sobre los parámetros de la RMN.

Finalmente, para determinar si existe resonancia en los enlaces de hidrógeno inferiores del compuesto IV (aquellos que se forman entre los átomos de hidrógeno de los grupos NH_2 y los átomos de oxígeno del grupo NO_2), se calcularon los acoplamientos $J(\text{NO})$ (Figura 3.7a). Se encontró que la componente FC es mayor que las componentes SD y PSO en ambos casos. Esto implica que no existe RAHB en estos enlaces, lo que es esperable, pues no se observa la presencia de un efecto de conjugación extendida. Este es un resultado remarcable ya que indica que, dentro de un mismo sistema molecular, pueden coexistir más de un EH intramolecular pero con diferente naturaleza en los mecanismos que los fortalecen.

3.2.3. Estudio complementario de los acoplamientos J(OO) para los compuestos VI, VII, VIII, IX y X

Habiendo observado que J(OO) es un muy buen descriptor de la forma en la que se fortalecen los enlaces de hidrógeno, en esta sección se presentan los resultados obtenidos para este parámetro en los compuestos VI, VII, VIII, IX y X.

Tabla 3.4: Variación de J(OO) y sus mecanismos de transmisión con sustituyentes de alta electronegatividad en el malonaldehído. Los valores se encuentran en Hz.

Compuesto	I	VI _α	VI _β	VI _γ	VI _{αβγ}	VII _α	VII _γ	VIII	IX	X
FC	2.48	1.69	0.90	5.41	1.71	3.33	2.52	4.02	1.87	7.20
SD	3.45	3.97	1.81	2.76	1.79	2.85	4.08	1.06	0.92	0.67
PSO	5.74	4.99	2.89	5.10	2.45	5.25	6.20	2.16	1.79	1.49
DSO	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00	0.01	0.01	0.01	0.01
Total	11.68	10.65	5.62	13.30	5.96	11.45	12.81	7.26	4.60	9.38

En la Tabla 3.4 se puede observar que en los 4 compuestos derivados del malonaldehído con flúor, el mecanismo predominante es la conjugación extendida, indicadora del RAHB. El flúor atómico atrae electrones en orbitales moleculares tipo π en todas las posiciones aunque no en la cantidad suficiente como para hacer desaparecer la resonancia como efecto fortalecedor del enlace de hidrógeno. El flúor en la posición R₃ no solo absorbe electrones tipo π sino que también suministra electrones en orbitales moleculares tipo σ efectivos para el acoplamiento, ya que se observa que la componente FC de J(OO) aumenta radicalmente. En este caso el fortalecimiento se lleva a cabo tanto por carga como por resonancia. Si bien no se presentan los resultados en las tablas, ocurre un comportamiento muy similar cuando se utiliza un átomo de cloro en lugar de flúor como sustituyente en las mismas posiciones.

El grupo carboxilo (COOH) como sustituyente tiene una particularidad: cuando está en la posición R₃ (compuesto VII_γ), introduce una pequeña cantidad de electrones tipo π al sistema, aumentando la resonancia. Esto queda reflejado en el aumento de las contribuciones de los mecanismos PSO y SD del acoplamiento J(OO) (comparado con el compuesto I). De todos los casos estudiados este fue el único que presenta este comportamiento. Ahora, cuando el sustituyente se ubica en la posición R₁, tiende a ceder electrones tipo σ aunque no lo suficiente como para cambiar la forma en la que se fortalece el enlace de hidrógeno. En ambos casos el EH es asistido por resonancia.

Finalmente, el ácido salicílico (compuesto IX) posee un enlace de hidrógeno debilitado según el apantallamiento del protón como descriptor (ver Tabla 3.2), ya que tiene un valor de

$\sigma(\text{H})$ igual a 20.36 ppm. El acoplamiento $J(\text{OO})$ tiende a ser más débil y sin mecanismos predominantes de fortalecimiento del enlace de hidrógeno. El naftaleno (compuesto X) posee CAHB muy marcado por el peso de la componente FC en el acoplamiento $J(\text{OO})$. Lo mismo ocurre en el dihidroximalonaldehído (compuesto VIII).

3.2.4. Efectos de la rotación de sustituyentes y de restricciones geométricas sobre los parámetros magnéticos

A continuación se determinó la importancia de los efectos geométricos sobre los mecanismos de $J(\text{XY})$ en la nitromalonamida con diferentes restricciones geométricas. El objetivo fue realizar un balance entre los efectos puramente electrónicos debido exclusivamente a los sustituyentes y aquellos vinculados a la geometría.

En la Tabla 3.5 se puede observar que la energía estimada de los EH es sensible al sustituyente que se rota y a cómo se optimiza el sistema luego de la rotación. Cuando se rota el grupo NO_2 en R_1 , la energía disminuye drásticamente y se acerca al valor obtenido para el malonaldehído sin sustituir (compuesto I). Esto indica que la presencia de los enlaces de hidrógeno inferiores es muy importante para la estabilización del sistema completo y para el fortalecimiento del EH intramolecular superior. Por otro lado, cuando se rotan los grupos NH_2 por separado, se puede observar una disminución en la energía, aunque esta es mayor cuando se rota el sustituyente en la posición R_2 .

Cuando se conserva la geometría del malonaldehído sin sustituir (compuesto IV/G-1), la energía del EH tiende a recuperar nuevamente el valor del compuesto I, aunque la naturaleza del fortalecimiento del enlace de hidrógeno intramolecular superior conserva las características del compuesto IV, es decir, el EH es asistido por carga como surge del análisis de $J(\text{OO})$. Entonces, esto implica que los efectos electrónicos debidos a la presencia de los sustituyentes son más importantes que los efectos geométricos.

Tabla 3.5: Variación de la energía del EH con las restricciones geométricas. Los valores vienen dados en kcal/mol. Se incluyen valores de $\sigma(\text{H})$ en ppm.

Compuesto	IV	IVa	IVb	IVc	IV/G-1	IVbc/G-1	IVb/SP	IVbc/SP
Energía EH	36.70	26.47	33.42	36.39	26.62	-	35.63	34.87
σ_H	12.59	16.67	13.17	12.92	18.86	17.68	12.28	12.33

Las estructuras IVb/SP y IVbc/SP se corresponden a cálculos tipo *single point*, es decir, no se optimizan las geometrías luego de las rotaciones en el compuesto IV. El objetivo de este

estudio particular es determinar la importancia de los efectos geométricos sobre la energía del EH y, como se verá más adelante, sobre los valores de $J(XY)$. En primer lugar, se observa que al rotar el grupo NH_2 ubicado en la posición R_2 no aparecen cambios importantes en el valor de la energía del EH, como si ocurría en la situación homóloga en la que se optimiza la geometría luego de la rotación (compuesto IVb). Esto indica, nuevamente, que los efectos geométricos no son tan importantes como los electrónicos al evaluar la energía del EH. Por último, cuando se rotan ambos grupos NH_2 , nuevamente los cambios en la energía no son tan importantes y el valor de ésta aún se mantiene por encima del caso IVb. Esto refuerza la idea mencionada arriba sobre la importancia de los efectos electrónicos sobre la energía del EH.

En la Tabla 3.5 también se presentan resultados que indican la influencia de las restricciones geométricas sobre el apantallamiento magnético del átomo de hidrógeno del EH. Se puede observar que el comportamiento de este parámetro está de acuerdo con lo obtenido para la energía del EH, es decir, si la energía disminuye, $\sigma(\text{H})$ aumenta y viceversa.

En la Tabla 3.6 se presentan los resultados correspondientes a algunos acoplamientos indirectos que permiten evaluar la influencia de las restricciones geométricas para el fortalecimiento de los enlaces de hidrógeno.

Al rotar el grupo NH_2 en la posición R_3 (compuesto IVc), se produce una disminución en el valor de la componente FC (-42.35 Hz) del acoplamiento $J(\text{H}_6\text{-O}_4)$ respecto a la configuración plana (-46.07 Hz). Esto indica una disminución de la contribución de electrones tipo σ al acoplamiento. La componente PSO no se ve prácticamente modificada. Por otro lado, en el acoplamiento $J(\text{OO})$ aparece una disminución de la componente FC y un aumento de las componentes SD y PSO, lo que significa un aporte significativo de los electrones π al acoplamiento cuando se rota el sustituyente, aunque no se recupera la resonancia ya que la contribución de ambos mecanismos siguen siendo menores al mecanismo FC. Ahora, el hecho de rotar el grupo NH_2 en la posición R_3 genera un aumento importante en la cantidad de electrones tipo π disponibles para el acoplamiento $J(\text{C}_3\text{-O}_4)$, ya que aumenta la contribución de la componente PSO en un orden de magnitud respecto a la configuración plana del sistema. La componente FC de este acoplamiento apenas aumenta en 1 Hz indicando un leve aumento de electrones σ efectivos para el acoplamiento $J(\text{C}_3\text{-O}_4)$. Para el caso de $J(\text{C}_2\text{-O}_5)$ se mantiene aproximadamente el mismo valor de la contribución del mecanismo PSO respecto al caso de la conformación plana, aunque la componente FC sufre una leve disminución debido a una reducción en la densidad de electrones tipo σ efectivos para el acoplamiento. Esto es esperable pues el acoplamiento $J(\text{C}_2\text{-O}_5)$ no debería verse muy influenciado por una rotación del grupo NH_2 en una posición opuesta de la molécula.

Cuando se rota el grupo NH_2 en la posición R_2 (compuesto IVb), la contribución de la componente FC (-48.67 Hz) al acoplamiento $J(\text{O}_4\text{-H}_6)$ es mayor que el valor correspondiente

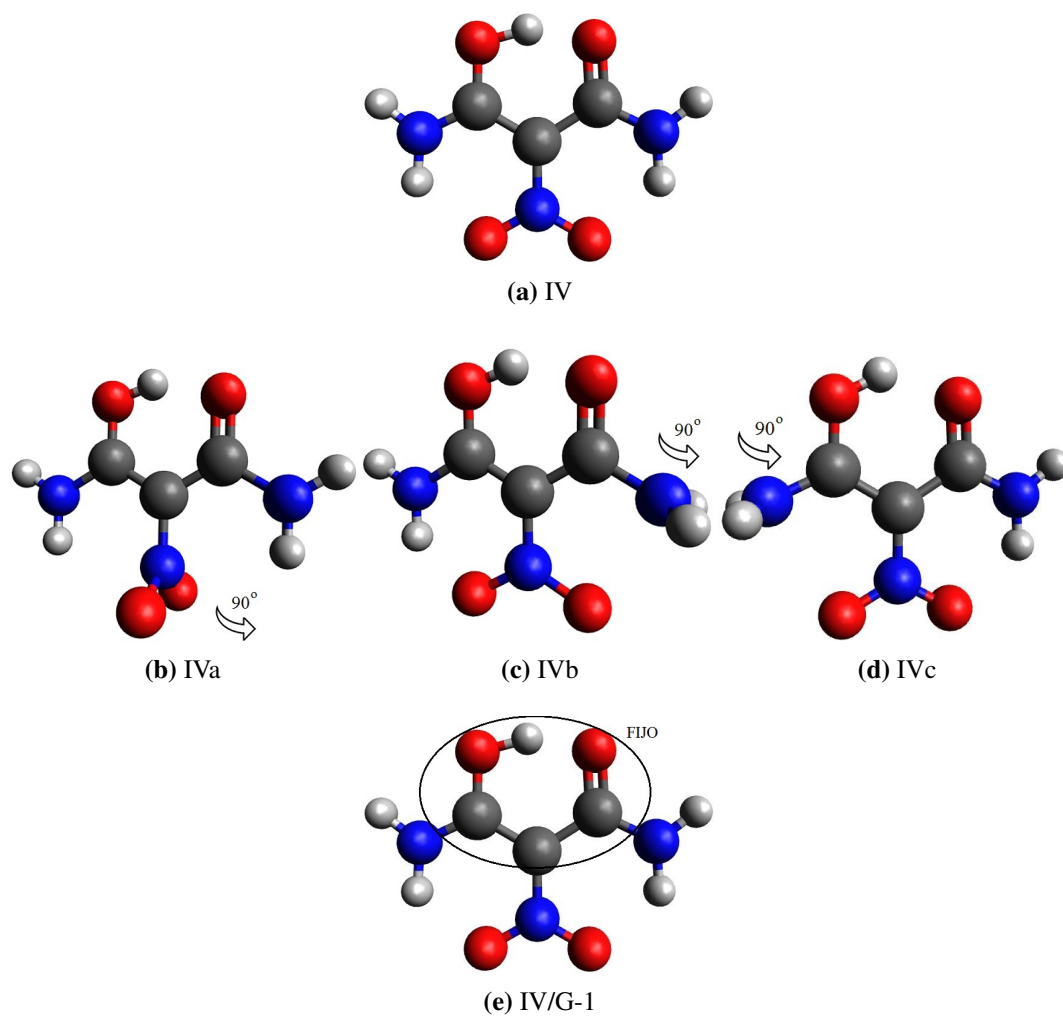


Fig. 3.8: Restricciones geométricas en la nitromalonamida.

a la configuración plana del sistema (-46.07 Hz). Esto implica que la rotación favorece la transmisión del acoplamiento mediante electrones en orbitales moleculares tipo σ . Por otro lado, $J(\text{OO})$ tiende a comportarse de manera similar al caso donde se rota el grupo NH_2 en la posición R_3 ; es decir, la rotación reduce la cantidad de electrones en orbitales moleculares tipo σ efectivos para el acoplamiento y, por otro lado, aumenta la población de electrones en orbitales moleculares tipo π para transmitir el acoplamiento, como lo expresa el hecho de que los mecanismos PSO y SD aumentan un orden de magnitud respecto a la configuración plana. Además, en el acoplamiento $J(\text{C}_3\text{-O}_4)$ aparece una leve disminución en la componente FC (12.93 Hz) respecto a la configuración plana (13.50 Hz). La componente PSO, en este caso, no sufre modificaciones. Finalmente, el acoplamiento $J(\text{C}_2\text{-O}_5)$ muestra una disminución importante en su componente FC (9.69 Hz) y un aumento significativo en su componente PSO (14.48 Hz) respecto al sistema sin rotaciones donde esos mecanismos contribuyen con 12.22 Hz y 11.00 Hz, respectivamente. Esto sugiere que, el efecto de la rotación del grupo NH_2 en la posición R_2 , reduce la cantidad de electrones tipo σ disponibles para el acoplamiento $J(\text{C}_2\text{-O}_5)$. Por otro lado, la rotación favorece que la transmisión del acoplamiento sea principalmente a través de la estructura electrónica tipo π .

Cuando se rotan ambos grupos NH_2 simultáneamente (compuesto IVbc/SP), se encuentra que la capacidad de los sustituyentes de atraer electrones tipo π prácticamente se anula, ya que los valores de las componentes de $J(\text{OO})$ son muy similares al caso donde sólo se tiene un grupo NO_2 anexado al malonaldehído sin sustituir (compuesto II).

Al rotar el grupo NO_2 en la posición R_1 (compuesto IVa), se produce un nuevo aumento en la magnitud de la componente FC (-56.50 Hz) del acoplamiento $J(\text{O}_4\text{-H}_6)$ respecto a la configuración plana del sistema (-46.07 Hz). Esto implica que la rotación favorece el aumento de la contribución de electrones σ al acoplamiento. Por otro lado, el valor de la componente PSO sufre un ligero aumento indicando que la rotación del grupo NO_2 genera un aumento en la contribución de los electrones tipo π participantes del acoplamiento $J(\text{O}_4\text{-H}_6)$. Por otro lado, el valor del acoplamiento $J(\text{OO})$ y sus mecanismos de transmisión, sufren cambios respecto a la configuración plana y respecto de lo que sucede cuando se rotan los grupos NH_2 ; esto es, al rotar el grupo NO_2 se produce una disminución más importante de electrones tipo σ que si se rota uno de los grupos NH_2 , como lo sugiere el valor de la componente FC del acoplamiento (5.40 Hz para el NO_2 rotado y alrededor de 6 Hz para los NH_2 rotados por separado). Sin embargo, en lo que concierne a los electrones tipo π , ocurre exactamente lo contrario; es decir, la rotación del grupo NO_2 no favorece que la transmisión del acoplamiento sea mediante la estructura electrónica tipo π si se compara con lo que sucede al rotar alguno de los grupos NH_2 . Esto se manifiesta en los valores de las componentes PSO y SD del acoplamiento

Tabla 3.6: Efecto de las restricciones geométricas sobre los acoplamientos $J(XY)$. Los valores se encuentran en Hz.

Compuesto	IV	IVa	IVb	IVc	IV/G-1	IVbc/G-1	IVb/SP	IVbc/SP
$J(O_4-H_6)$								
FC	-46.07	-56.50	-48.67	-42.35	-57.29	-43.97	-45.22	-41.79
SD	0.25	0.31	0.21	0.07	0.24	0.12	0.22	0.07
PSO	-2.43	-4.48	-2.65	-2.82	-5.57	-5.45	-2.23	-2.55
DSO	-0.67	-0.57	-0.65	-0.63	-0.52	-0.51	-0.67	-0.62
Total	-48.92	-61.26	-51.76	-45.73	-63.15	-49.80	-47.90	-44.89
$J(H_6-O_5)$								
FC	4.41	6.52	6.51	6.64	5.34	6.01	5.84	7.66
SD	-0.32	-0.26	-0.55	-0.31	-0.31	-0.25	-0.58	-0.46
PSO	1.71	1.87	1.97	2.25	1.55	2.31	1.92	2.65
DSO	-0.86	-0.80	-0.85	-0.86	-0.73	-0.72	-0.85	-0.82
Total	4.93	7.33	7.08	7.73	5.85	7.34	6.33	9.02
$J(O_5-O_4)$								
FC	9.08	5.41	6.68	6.47	2.69	0.37	6.97	4.89
SD	0.67	0.92	1.31	1.31	0.49	2.27	1.31	2.83
PSO	0.85	1.89	2.66	2.64	0.76	4.34	2.67	5.72
DSO	0.02	0.01	0.02	0.02	0.01	0.01	0.02	0.02
Total	10.62	8.24	10.67	10.44	3.96	6.99	10.97	13.46
$J(C_2-O_5)$								
FC	12.22	11.98	9.69	10.96	8.10	7.12	11.33	9.94
SD	-0.22	-0.40	-0.99	-0.36	-0.52	-1.94	-0.99	-1.49
PSO	11.00	11.01	14.48	11.42	11.41	16.16	14.84	15.72
DSO	-0.14	-0.14	-0.13	-0.14	-0.14	-0.13	-0.14	-0.14
Total	22.85	22.45	23.04	21.87	18.84	21.20	25.04	24.03
$J(C_3-O_4)$								
FC	13.50	14.23	12.93	14.58	13.69	15.48	12.97	14.11
SD	0.17	0.26	0.15	0.56	0.12	0.49	0.14	0.45
PSO	8.74	7.04	8.74	10.95	7.05	9.76	8.89	11.18
DSO	-0.16	-0.16	-0.16	-0.15	-0.16	-0.16	-0.16	-0.15
Total	22.26	21.37	21.66	25.94	20.69	25.58	21.84	25.60

(PSO=2.6 Hz y SD=1.3 Hz para la rotación de algún grupo NH₂ y PSO=1.8 Hz, SD=0.9 Hz para la rotación del grupo NO₂).

Los acoplamientos J(C₃-O₄) y J(C₂-O₅) se ven ligeramente modificados cuando se rota el grupo NO₂ respecto a la configuración plana. La componente FC de J(C₃-O₄) aumenta levemente alrededor de 0.7 Hz indicando un imperceptible aumento en la cantidad de electrones en orbitales moleculares tipo σ efectivos para la transmisión del acoplamiento. La componente PSO sufre una disminución de casi 2 Hz implicando que la rotación del sustituyente genera una leve disminución de electrones en orbitales moleculares tipo π efectivos para el acoplamiento respecto a la configuración plana (compuesto IV).

Se concluye que al rotar cada grupo NH₂, se elimina el par libre de la estructura π , lo que disminuye el efecto atractivo de electrones tipo π de los sustituyentes NH₂. Cuando se rotan ambos grupos NH₂, este efecto (atracción de electrones tipo π) se elimina y se recobra entonces el efecto electrónico observado en el malonaldehído sin sustituir (compuesto I). Además, también queda claro que al rotar el grupo NO₂ no se modifica la estructura tipo π a la que contribuyen los pares libres de los átomos de nitrógeno de los grupos NH₂, y por tanto se mantiene el efecto observado en la Nitromalonamida.

Para observar los efectos puramente electrónicos que introducen los sustituyentes en el malonaldehído se procedió a optimizar sus geometrías dejando fija la estructura básica del MA (confrontar con el esquema de la Fig. 3.8e). De esta manera también se puede lograr una idea del aporte de los efectos geométricos sobre los valores de los acoplamientos indirectos.

En la Tabla 3.6 se puede observar que el acoplamiento J(O₄-H₆) de IV/G-1 tiene un aumento importante en la magnitud (-63.15 Hz) con respecto a la estructura totalmente optimizada del compuesto IV (-48.92 Hz). Esto se debe a un aumento importante en el valor de la componente FC, que va desde -46.07 Hz hasta -57.29 Hz, lo que implica que los efectos geométricos atenúan en alrededor de 10 Hz el mecanismo de transmisión FC de este acoplamiento. La componente PSO no sufre cambios importantes, por lo que los efectos geométricos disminuyen alrededor de 3 Hz el valor de este mecanismo de transmisión de J(O₄-H₆).

Cuando se observa el comportamiento del acoplamiento J(C₂-O₅), se encuentra nuevamente un cambio en el valor de la componente FC, aunque no tan importante como en los primeros casos. Varía de 12.22 Hz a 8.10 Hz en el caso con restricciones (compuesto IV/G-1). El valor de la componente PSO sigue sin sufrir cambios apreciables. Por otro lado, el acoplamiento J(C₃-O₄) no sufre cambios importantes, aunque en este caso la componente PSO presenta una variación de alrededor de 1.5 Hz con respecto al caso completamente optimizado (compuesto IV).

Por otro lado, el acoplamiento J(OO) sufre una variación importante. Pasa de 10.62 Hz para el compuesto IV a 3.96 Hz para el compuesto IV/G-1. Nuevamente la componente FC

es la más sensible a la restricción geométrica: pasa de 9.08 Hz a 2.69 Hz. Más allá de estos cambios, lo interesante es que no se modifica el mecanismo por el cual el enlace de hidrógeno se fortalece; es decir, el EH es aún asistido por carga. Esto confirma la hipótesis de que la existencia del RAHB está condicionada no solo por la geometría, la cual tiene un vínculo directo con la conjugación extendida, sino que también es importante el rol de los efectos electrónicos relacionados con los integrantes del sistema molecular. Entonces, por el hecho de fijar la geometría del MA en la NMA, el valor FC del J(OO) es aproximadamente el observado para el MA. Este valor es muy dependiente de la geometría. Sin embargo, los valores de las componentes SD y PSO no son semejantes. Por tanto se puede afirmar que estas últimas componentes dependen de la estructura electrónica y no tanto de la geometría. Lo mismo ocurre para el acoplamiento J(O₄-H₆).

Cuando se rotan ambos grupos NH₂ conservando la geometría del MA, compuesto IVbc/G-1, el acoplamiento J(OO) vuelve a transmitirse preferentemente a través de la estructura electrónica tipo π , ya que los mecanismos predominantes son el SD y PSO; es decir, la rotación de los sustituyentes favorece la transmisión del acoplamiento a través de electrones tipo π y por otro lado reduce el aporte de los electrones tipo σ al acoplamiento, como lo manifiesta la reducción de la componente FC respecto a la NMA. Como consecuencia, se recupera la resonancia y el enlace de hidrógeno vuelve a ser asistido por resonancia.

Por último, si se rota el grupo NH₂ en la posición R₂, el efecto es el mismo para las estructuras optimizadas de la NMA como de su equivalente para la estructura básica del MA (compuesto IV/G-1). Esto confirma la fuerte dependencia de la componente FC con la estructura geométrica sin que importe tanto la estructura electrónica, ocurriendo lo opuesto para las componentes PSO y SD. Sin embargo, si se rotan los dos grupos NH₂ manteniendo la estructura básica del MA, compuesto IVbc/SP, se encuentran valores de J(OO) que indican la aparición del efecto de RAHB.

Tabla 3.7: Variación de la energía del EH y apantallamientos magnéticos $\sigma(H)$ con respecto a las restricciones geométricas para el compuesto V. Los valores se encuentran en kcal/mol y ppm respectivamente.

Compuesto	V	Va	Vb	Vc
Energía EH	37.38	29.59	36.96	35.67
σ_H	12.53	14.86	12.31	13.44

Tabla 3.8: Dependencia de las componentes de $J(XY)$ en el compuesto V respecto a las restricciones geométricas. Los valores se encuentran en Hz.

Compuesto	V	Va	Vb	Vc
J(O₄-H₆)				
FC	-48.64	-54.15	-47.86	-45.70
SD	0.28	0.31	0.25	0.12
PSO	-2.93	-4.21	-2.74	-3.62
DSO	-0.63	-0.58	-0.62	-0.57
Total	-51.91	-58.63	-50.98	-49.77
J(H₆-O₅)				
FC	5.23	6.54	6.26	7.13
SD	-0.34	-0.18	-0.53	-0.33
PSO	1.71	1.78	1.90	2.12
DSO	-0.83	-0.81	-0.82	-0.81
Total	5.77	7.32	6.81	8.11
J(O₄-O₅)				
FC	8.05	5.31	6.64	5.31
SD	0.55	0.96	1.09	0.96
PSO	0.82	2.18	2.46	2.18
DSO	0.01	0.01	0.01	0.01
Total	9.44	8.71	10.22	8.47
J(C₂-O₅)				
FC	12.94	11.72	11.41	11.55
SD	-0.32	-0.27	-0.85	-0.51
PSO	11.95	11.28	15.25	12.47
DSO	-0.13	-0.13	-0.12	-0.13
Total	24.44	22.60	25.69	23.39
J(C₃-O₄)				
FC	14.45	14.75	13.65	16.10
SD	0.14	0.36	0.10	0.63
PSO	9.35	7.64	9.67	11.35
DSO	-0.14	-0.15	-0.14	-0.14
Total	23.80	22.61	23.27	27.94

Por completitud se presentan en las Tablas 3.7 y 3.8 los valores de los parámetros espectroscópicos de la RMN y de la energía de los enlaces de hidrógeno para el compuesto V,

cuando se aplican rotaciones en los sustituyentes. En lo que respecta a la energía del EH, el comportamiento es similar a lo que ocurre con el compuesto IV; es decir, la rotación del grupo BH_2 desestabiliza el sistema generando un debilitamiento de casi 10 kcal/mol en la energía del EH respecto a la configuración plana. Cabe destacar que el compuesto V no presenta enlaces de hidrógeno inferiores, los cuales son fundamentales para la estabilización del compuesto IV. Como consecuencia, la rotación de los grupos NH_2 no influye en la energía del enlace de hidrógeno.

Los apantallamientos magnéticos de los protones del EH siguen la tendencia observada para el compuesto IV, es decir, si la energía del EH aumenta el apantallamiento disminuye y viceversa.

En la Tabla 3.8 se observa que el acoplamiento $J(\text{OO})$ no presenta cambios marcados en la contribución de sus mecanismos de transmisión respecto a la configuración plana (compuesto V), es decir, el enlace de hidrógeno es asistido por carga aun luego de la rotación de los sustituyentes.

3.3. Conclusiones

Se estudiaron los mecanismos por los cuales los EH se fortalecen en el malonaldehído y sus derivados. Se encontró una excelente correlación lineal entre los parámetros q_1 y q_2 con la energía estimada para el enlace de hidrógeno. Esta última depende de la separación entre el átomo donador y el átomo aceptor; esto es, conforme aumenta la distancia q_2 el enlace se debilita. La nitromalonamida y su análogo con boro (compuestos IV y V) poseen los EH más intensos del presente estudio. Para estos compuestos se encontraron los valores absolutos más bajos de q_1 , lo que indica que sus EH tienden a ser simétricos. Lo mismo ocurre para el compuesto X.

El apantallamiento magnético $\sigma(\text{H})$ es inversamente proporcional a la energía de enlace. Se encontró un ajuste lineal excelente, lo que indica que se pueden predecir valores de energía de EH a partir del cálculo de los apantallamientos magnéticos. Esto resulta muy relevante ya que no es posible determinar la energía de los enlaces de hidrógeno experimentalmente.

El malonaldehído posee un enlace de hidrógeno asistido por resonancia cuya energía estimada es de 24.67 Kcal/mol. Se demostró que para este compuesto las componentes SD y PSO del acoplamiento $J(\text{OO})$, que son indicadoras de la transmisión de la información del espín a través de la estructura electrónica tipo π , son mayores que la componente FC del mismo acoplamiento. Gilli había sugerido que la resonancia en un enlace de hidrógeno podría fortalecer su intensidad, aunque no mencionó en cuanto. Al estudiar la nitromalonamida, se encontró que su fortaleza aumenta significativamente a 36.70 Kcal./mol con respecto al caso sin susti-

tuir. Este hecho no se relaciona con un aumento en el efecto de resonancia, sino más bien, se produce un cambio en la forma en la que se fortalece el enlace de hidrógeno intramolecular, pues al estudiar el acoplamiento $J(OO)$ ocurre un aumento de casi un orden de magnitud de la componente FC, que es indicadora de la transmisión de la perturbación magnética entre los espines a través de la estructura electrónica tipo σ : pasa de 2.48 Hz a 9.08 Hz. Esto sería un indicador del cambio de la naturaleza del enlace de hidrógeno que pasaría a ser asistido por carga (CAHB).

El grupo carboxilo (COOH) fue el único sustituyente que, en la posición R_3 , introduce una pequeña cantidad de electrones tipo π al sistema, promoviendo el efecto de conjugación extendida y aumentando la resonancia.

Capítulo 4

Mecanismos de transferencia del protón intramolecular

Las transferencias de protones en sistemas con enlace de hidrógeno provienen de una amplia clase de procesos que han sido intensamente estudiados, tanto desde el punto de vista experimental como teórico debido a su importancia en muchos campos de la Física, la Química y la Bioquímica. Estos estudios se encuentran generalmente enfocados en los procesos energéticos y dinámicos, así como en la discusión del fenómeno que provoca la transferencia del protón (es decir, tunneling o efecto Renner-Teller). La transferencia de protón involucra un mecanismo de asociación/disociación bastante sencillo. Sin embargo, la simpleza del modelo parece tener una ventaja en cuanto a su aplicabilidad en cualquier sistema molecular con enlaces de hidrógeno, para los cuales se llevan a cabo estudios acerca de su naturaleza a partir de la transferencia de protones.^[243]

En general, por su simpleza estructural e importancia, se elige al malonaldehído como sistema molecular tipo para el estudio de los mecanismos de transferencia de protones en moléculas que presentan un enlace de hidrógeno intramolecular fuerte.

4.1. Detalles computacionales

Nuevamente el sistema objeto de estudio para este capítulo, es el malonaldehído y algunos de sus derivados (Figura 3.1). El modelo que utilizaremos para el estudio de la transferencia del protón en un enlace de hidrógeno fue propuesto dentro del grupo de investigación donde se llevó a cabo esta Tesis doctoral.^[244] Se lo indica en forma esquemática en la Figura 4.1.

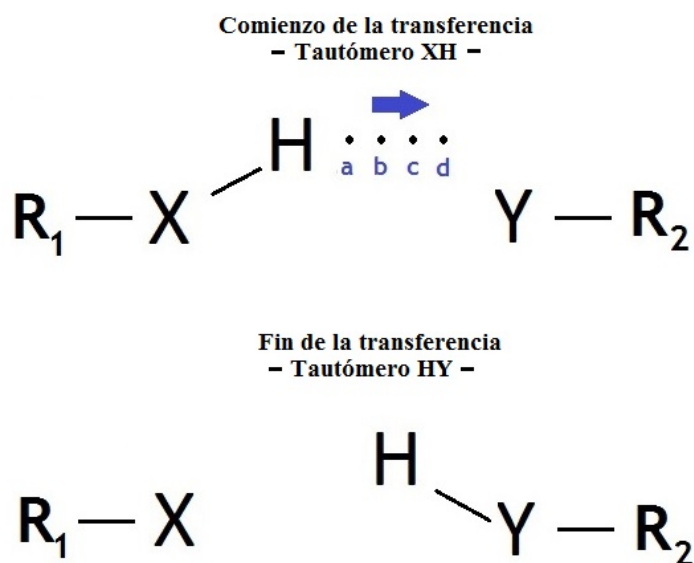


Fig. 4.1: Modelo de transferencia del protón. Los puntos intermedios vienen indicados por las letras a, b, c y d. El protón se transfiere a cada punto optimizándose parcialmente la geometría y manteniendo fijas las distancias X-H y H···Y.

El átomo de hidrógeno se transfiere desde su posición en la que forma parte del enlace con el átomo X (tautómero XH) a su posición en la que está enlazado con el átomo Y (tautómero HY). El procedimiento para obtener las posiciones intermedias entre ambos tautómeros se inicia con la optimización de ambas geometrías extremas. Esto permite obtener los primeros dos puntos con los cuales se puede trazar una hipotética recta de transferencia. Esta última se divide en una cantidad arbitraria de puntos equidistantes y, a continuación, se procede a desplazar “manualmente” el átomo de hidrógeno colocándolo en cada uno de ellos. Cabe destacarse que en cada paso se re-optimiza parcialmente la geometría, ya que se consideran fijas solo las distancias $d(\text{XH})$ y $d(\text{HY})$. Esta forma de obtener el camino de transferencia de protones es similar a la aproximación no-adiabática propuesta por Filarowsky y coautores.^[245]

Todos los cálculos correspondientes a las optimizaciones de geometría fueron llevados a cabo a nivel DFT/B3LYP utilizando la función de base de Pople 6-311G++(d,p), ya que ésta asegura resultados consistentes. Para los parámetros espectroscópicos de RMN, el estudio se realizó según dos niveles de teoría diferentes: DFT y SOPPA. Para los cálculos con DFT se utilizó la base de funciones de Dunning, cc-pVTZ, y en los cálculos de apantallamientos magnéticos a nivel SOPPA se utilizó el esquema de bases localmente densas (LDBSs, por sus siglas en inglés).^[246–250] Con la aplicación de esta técnica se consigue una reducción del costo computacional sin pérdida significativa en la precisión. Además, permite aumentar el nivel de aproximación, principalmente en cuanto correlación electrónica.

Los cálculos a nivel DFT se realizaron empleando el esquema GIAO-London^[235–237] para garantizar la independencia del gauge en los cálculos de apantallamientos magnéticos. Para los cálculos a nivel SOPPA, el origen de gauge se ubicó en el átomo de interés.

Todos estos cálculos se hicieron con el paquete de programas DALTON.

4.2. Resultados y discusión

4.2.1. Análisis de estabilidad y energía electrónica

La presencia de los sustituyentes genera fluctuaciones en las energías del sistema completo que pueden diferir en varios órdenes de magnitud entre ellas. Por este motivo, para obtener una comparación entre curvas pertenecientes a las diferentes combinaciones de sustituyentes se procedió a normalizar cada curva con el valor del mínimo absoluto de la energía electrónica en cada uno de los casos. Es decir, al valor de cada punto de las curvas se le sustrajo el valor del mínimo absoluto obtenido para cada una de ellas.

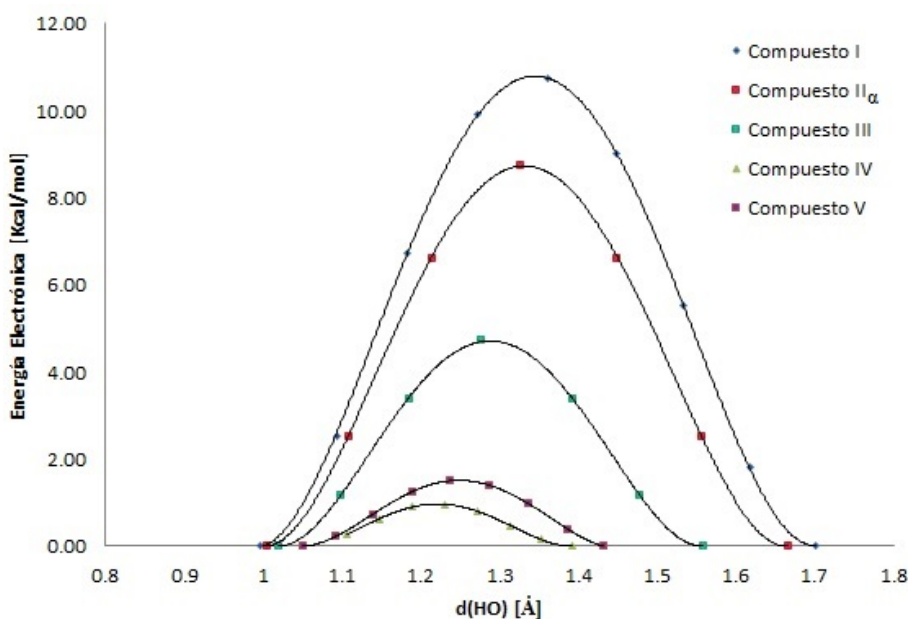


Fig. 4.2: Curvas de energía electrónica normalizadas en el malonaldeído y derivados en función de la distancia entre el átomo de hidrógeno y cualquiera de los átomos de oxígeno del EH.

Como se puede observar en la Figura 4.2, las curvas son simétricas debido a la simetría de los compuestos moleculares estudiados. Como consecuencia, los mínimos son entonces los mismos para ambos tautómeros. Otra característica importante que se puede extraer de esta figura es que los sustituyentes en el malonaldeído tienen gran influencia en la posición y altura

del máximo, lo que implica que la transferencia del protón en el enlace de hidrógeno es un proceso que demanda menos costo energético en algunos casos respecto a otros. En el gráfico se observa que la transferencia es más favorable para la nitromalonamida ya que el EH es de barrera baja (LBHB). Este resultado está en línea con la naturaleza del fortalecimiento del EH en ese compuesto, el cual es asistido por carga. En el malonaldehído sin sustituir (compuesto I) la transferencia del protón es la más costosa. En este caso, se observó que el enlace de hidrógeno tiene menor energía que la NMA, lo que se manifiesta en la presencia de dos pozos de potencial bien definidos para cada tautómero y la distancia $d(\text{OO})$ es mayor que en todos los derivados. Para el resto de los compuestos, el costo energético para la transferencia es menor que en el compuesto I y también lo es la distancia de separación entre los átomos extremos del EH. En los compuestos IV y V el proceso de transferencia se ve favorecido debido a la gran estabilización en el sistema aportado por los grupos NH_2 , NO_2 y BH_2 , lo que a su vez aumenta la intensidad del enlace de hidrógeno. Sin embargo, los mecanismos por los cuales se lleva a cabo el fortalecimiento son diferentes a aquellos encontrados en el compuesto I, en donde el enlace de hidrógeno es asistido por resonancia.

En la Figura 4.3 se grafican los valores de la energía electrónica de la transferencia cuando se llevan a cabo rotaciones en los sustituyentes del compuesto IV, con el objetivo de evaluar sus consecuencias sobre el costo energético para la transferencia del protón. Se puede observar que la energía del estado de transición, obtenida según la metodología descrita, es mucho menor cuando se mantienen ambos enlaces de hidrógeno intramoleculares inferiores. Romper uno de ellos (compuesto IVb) no influye demasiado en la energía si se lo compara con el caso donde ambos enlaces de hidrógeno inferiores están presentes. Esto indica que transferir el protón del enlace de hidrógeno superior demanda menos energía cuando están presentes los dos enlaces de hidrógeno inferiores. Cuando se rompen ambos EH inferiores (compuesto IVa), el costo energético para la transferencia es mayor aunque se mantiene lejos de lo que ocurre en el malonaldehído sin sustituir (compuesto I), es decir, más allá de que los EH inferiores son importantes para facilitar la transferencia del protón en el EH superior, el efecto electrónico de la presencia de los sustituyentes se conserva independientemente de su orientación en el sistema molecular.

En la Figura 4.4 se incluyen los resultados correspondientes al compuesto V (ver Tabla 3.1) y sus derivados a partir de la rotación de sustituyentes. En este caso no se observa una diferencia marcada respecto a la rotación de los grupos NH_2 y BH_2 . Es decir, al no existir dos enlaces de hidrógeno inferiores en el compuesto V, la rotación de sustituyentes modifican la altura del pico de la energía electrónica aunque no lo suficiente como para recuperar el resultado obtenido para el compuesto I. Esto implica que más allá de la rotación, todavía existe un efecto electrónico debido a la presencia de los sustituyentes.

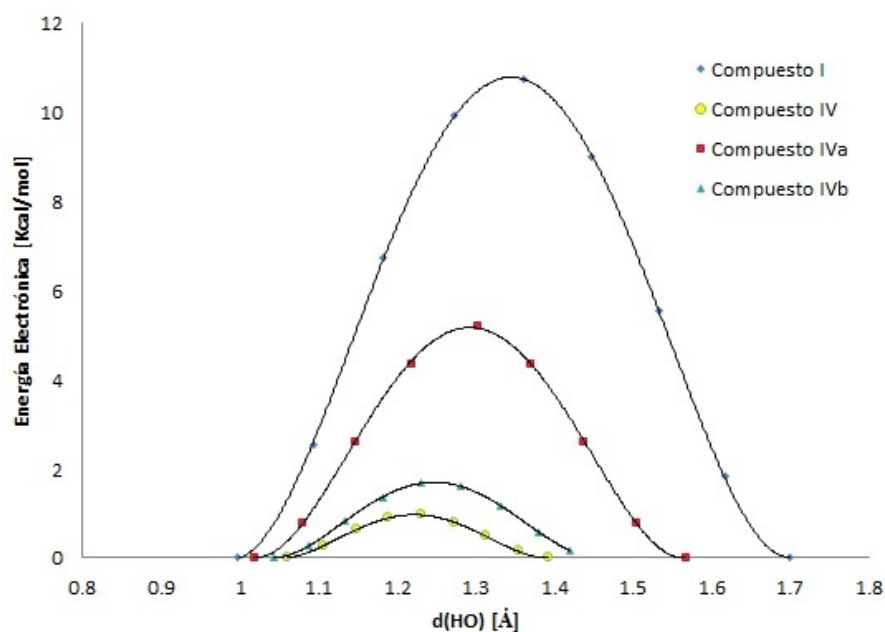


Fig. 4.3: Curvas de energía electrónica para el proceso de transferencia del protón en el compuesto IV sometido a rotaciones de sustituyentes.

Nuevamente, la ubicación simétrica del punto más estable de ambos tautómeros no está relacionada con el sustituyente utilizado sino más bien con la simetría del sistema.

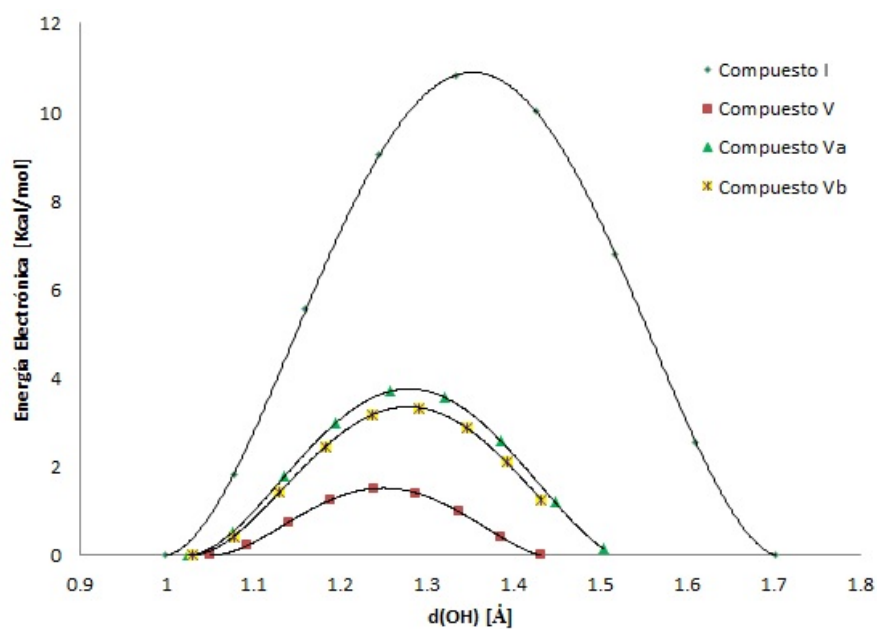


Fig. 4.4: Curvas de energía electrónica para el proceso de transferencia del protón en el compuesto IV sometido a rotaciones de sustituyentes.

4.2.2. Apantallamiento magnético del átomo de oxígeno dador

En esta sección se incluyen los resultados correspondientes al comportamiento del apantallamiento magnético del átomo de oxígeno O_4 durante la transferencia del protón en los compuestos I, II_α , III, IV y V. En la Figura 4.5 se observa que los puntos, para los compuestos I y II_α , exhiben un ajuste tipo cúbico excelente, siendo el valor de $R^2 = 0.99$ para ambos casos. Como primera observación, este comportamiento permite predecir la posición del átomo de hidrógeno en el EH, es decir, se puede decir a partir de qué punto el átomo de hidrógeno está enlazado al átomo de oxígeno O_4 u O_5 con solo conocer la posición del punto de inflexión de la curva. Esta tendencia ya había sido observada en un estudio realizado por Zarycz y Aucar.^[244] Ellos encontraron una correlación cúbica entre el apantallamiento $\sigma(N)$ y $J(NH)$ en función de la distancia $d(NH)$ en bases de Schiff y derivados. Sin embargo, para los compuestos IV y V el ajuste es más bien lineal, lo que indica una fuerte dependencia del ajuste con los sustituyentes y con la naturaleza del enlace de hidrógeno; es decir, si el EH es asistido por resonancia el ajuste es cúbico, y si es asistido por carga el ajuste es lineal. El compuesto III exhibe un ajuste intermedio. Estos resultados son muy novedosos y amplían los encontrados previamente.

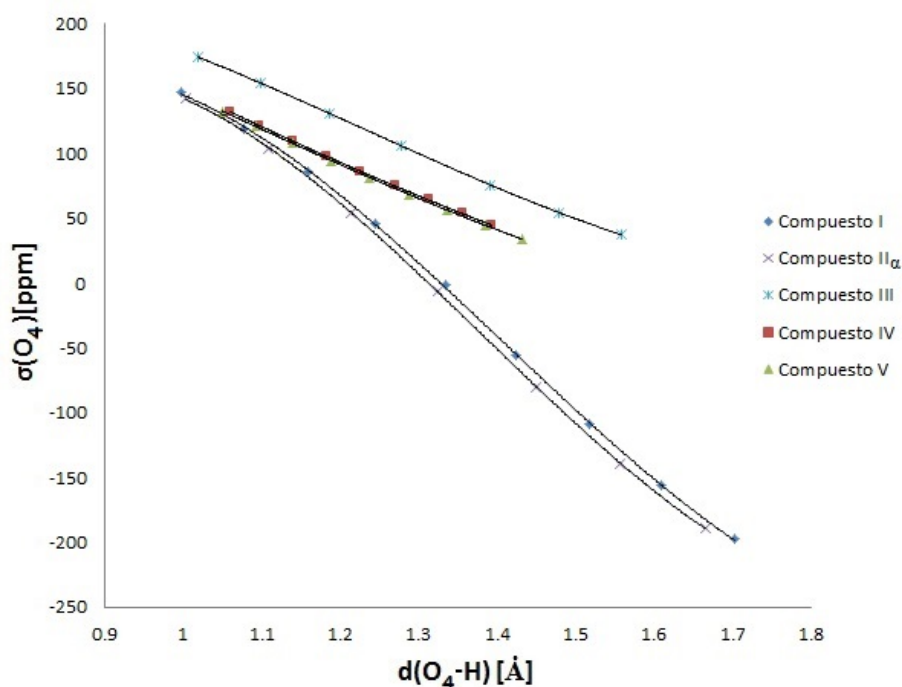


Fig. 4.5: Apantallamiento magnético $\sigma(O_4)$ vs distancia $d(O_4H)$. Los compuestos I y II_α presentan un cambio de signo durante la transferencia indicando que el entorno magnético del átomo de oxígeno O_4 se modifica de manera tal que el apantallamiento pasa a ser paramagnético al final de la transferencia.

En la Figura 4.5 también se puede observar que el apantallamiento magnético $\sigma(O_4)$ cambia de signo durante la transferencia del protón para los compuestos I y II_α . Esto indica que el entorno magnético del átomo de oxígeno O_4 cambia su naturaleza pasando a ser paramagnético hacia el final del camino de transferencia. En los compuestos III, IV y V el apantallamiento $\sigma(O_4)$ conserva el signo durante toda la reacción.

4.2.3. Mecanismos electrónicos de los acoplamientos indirectos J(OO)

A continuación se presentan los resultados correspondientes a los acoplamientos indirectos J(OO) para evaluar si ellos permiten conocer cómo se ve afectada la naturaleza del fortalecimiento del enlace de hidrógeno intramolecular durante el proceso de transferencia del protón.

En primer lugar, en la Figura 4.6a se puede observar el comportamiento del acoplamiento J(OO) total como función de la distancia de separación $d(OH)$ para la nitromalonamida (compuesto IV). Las curvas de J poseen características similares a las curvas de energía electrónica. Esto es, cuando el malonaldehído no está sustituido (compuesto I), la curva se separa del resto de los casos. Por otro lado, este parámetro también es sensible a la presencia de los enlaces de hidrógeno inferiores del compuesto IV (interacciones capaces de estabilizar el sistema molecular completo), pues no es lo mismo romper un EH inferior mediante la rotación del grupo NH_2 en la posición R_2 (compuesto IVb), que romper ambos enlaces mediante la rotación del grupo NO_2 en la posición R_1 (compuesto Va). Ambas curvas están claramente separadas como ocurría para la energía electrónica.

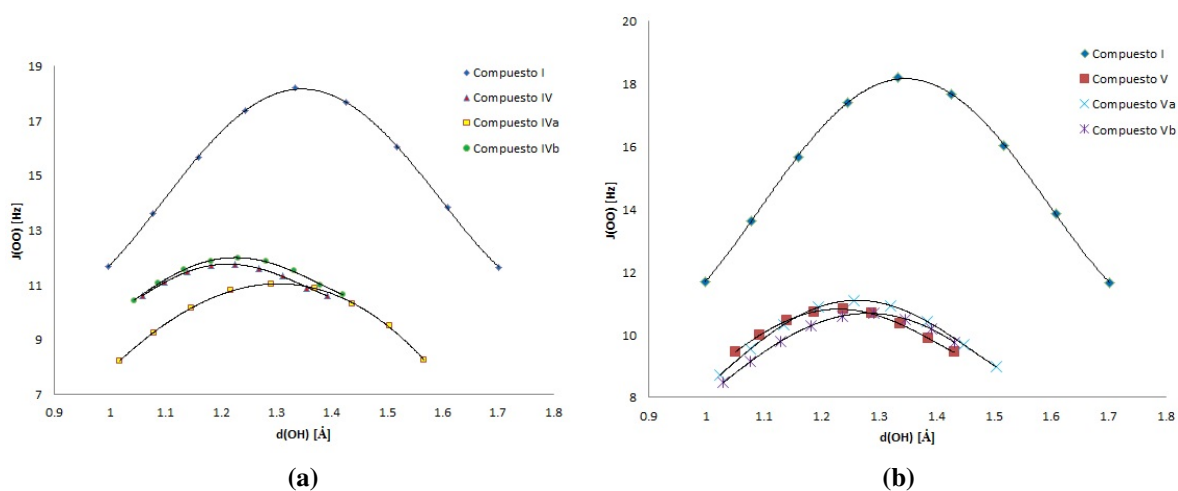


Fig. 4.6: Acoplamiento J(OO) como función de la distancia entre el átomo de hidrógeno y uno de los átomos de oxígeno extremos. Los valores se encuentran en Hz.

En la Figura 4.6b se observa lo que ocurre con el acoplamiento $J(\text{OO})$ total del compuesto V sometido a rotación de sustituyentes. Nuevamente se observa una clara dependencia de la magnitud del parámetro con los sustituyentes. La diferencia surge a partir de su rotación. En este caso, como no existen enlaces de hidrógeno inferiores en la molécula, tampoco aparece una separación apreciable entre las curvas correspondientes a la rotación del grupo NH_2 en la posición R_2 y a la rotación del grupo BH_2 en la posición R_1 .

Tabla 4.1: Valores de $J(\text{OO})$ durante el proceso de transferencia del protón para el malonaldeído sin sustituir. Se observa que las componentes PSO y SD son mayores que las del contacto de Fermi (FC) implicando la existencia del enlace de hidrógeno asistido por resonancia. Los valores están en Hz.

Puntos	O ₄ H	a	b	c	d	e	f	g	HO ₅
FC	2.48	2.95	3.46	3.90	4.08	3.90	3.46	2.95	2.48
SD	3.45	3.92	4.41	4.85	5.06	4.85	4.41	3.92	3.45
PSO	5.74	6.75	7.78	8.64	9.05	8.64	7.78	6.75	5.74
DSO	0.00	0.00	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.00	0.00
Total	11.68	13.63	15.66	17.39	18.20	17.39	15.66	13.63	11.68

A continuación se analizan los mecanismos que fortalecen los enlaces de hidrógeno durante el proceso de transferencia del protón. Para la combinación de sustituyentes utilizada se observa una disminución en el efecto de resonancia debido a la disminución de electrones tipo π en el EH superior, si se lo compara con el malonaldeído. Para tener una referencia, en las tablas 4.1 y 4.2 se observa que las componentes PSO y SD para el acoplamiento indirecto espín-espín entre ambos átomos de oxígeno del enlace de hidrógeno superior tienen valores mayores que los del contacto de Fermi para el compuesto I. Esto ocurre durante todo el proceso de transferencia con un detalle muy importante: la resonancia se hace más intensa en la cercanías del punto donde existe máxima simetría como se puede observar en la Figura 4.7a. Los mecanismos que no son de contacto aumentan su magnitud conforme el protón se desplaza hacia esa posición y las curvas no son paralelas durante la transferencia. Esta conducta indica claramente que para aumentar el efecto de resonancia de electrones tipo π es muy importante la simetría del sistema, lo que a su vez, favorece la conjugación extendida.

Tabla 4.2: Valores de $J(\text{OO})$ durante el proceso de transferencia del protón para la nitromalonamida. La componente FC es muy superior respecto de las componentes PSO y SD implicando la desaparición del enlace de hidrógeno asistido por resonancia. Los valores están en Hz.

Puntos	O ₄ H	a	b	c	d	e	f	g	HO ₅
FC	9.08	9.48	9.79	9.96	9.99	9.96	9.79	9.48	9.08
SD	0.67	0.72	0.77	0.80	0.81	0.80	0.77	0.72	0.67
PSO	0.85	0.88	0.91	0.92	0.93	0.92	0.91	0.88	0.85
DSO	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
Total	10.62	11.10	11.48	11.70	11.75	11.70	11.48	11.10	10.62

El proceso de transferencia del protón en la NMA (compuesto IV), afecta los mecanismos de transmisión de $J(\text{OO})$ de manera diferente a lo que ocurre en el MA. La NMA es un sistema que posee un enlace de hidrógeno intramolecular asistido por carga. El grupo NO₂ posee un efecto inductivo, esto es, este sustituyente es atractor de electrones descritos por orbitales tipo σ y tipo π debido a las electronegatividades de los átomos que lo constituyen. Por otro lado, no es clara la función del grupo NH₂. Se sabe que es atractor de electrones de tipo π pero a su vez es dador de electrones de tipo σ . Entonces, como consecuencia de la presencia de estos grupos funcionales, la resonancia desaparece en todo el proceso de transferencia, como lo indica la magnitud del mecanismo FC respecto de los mecanismos SD y PSO. En este caso, la simetría no es importante y todos los mecanismos mantienen sus valores durante todo el proceso de transferencia, como se puede observar en la Figura 4.7d, donde las curvas tienden a ser paralelas.

Tabla 4.3: Valores de $J(\text{OO})$ durante el proceso de transferencia del protón para el compuesto II _{α} . Los valores están en Hz.

Puntos	O ₄ H	a	b	c	d	e	HO ₅
FC	2.93	3.54	4.06	4.26	4.06	3.54	2.93
SD	2.75	3.23	3.67	3.89	3.67	3.23	2.75
PSO	4.78	5.81	6.71	7.12	6.71	5.81	4.78
DSO	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
Total	10.46	12.58	14.45	15.28	14.45	12.58	10.46

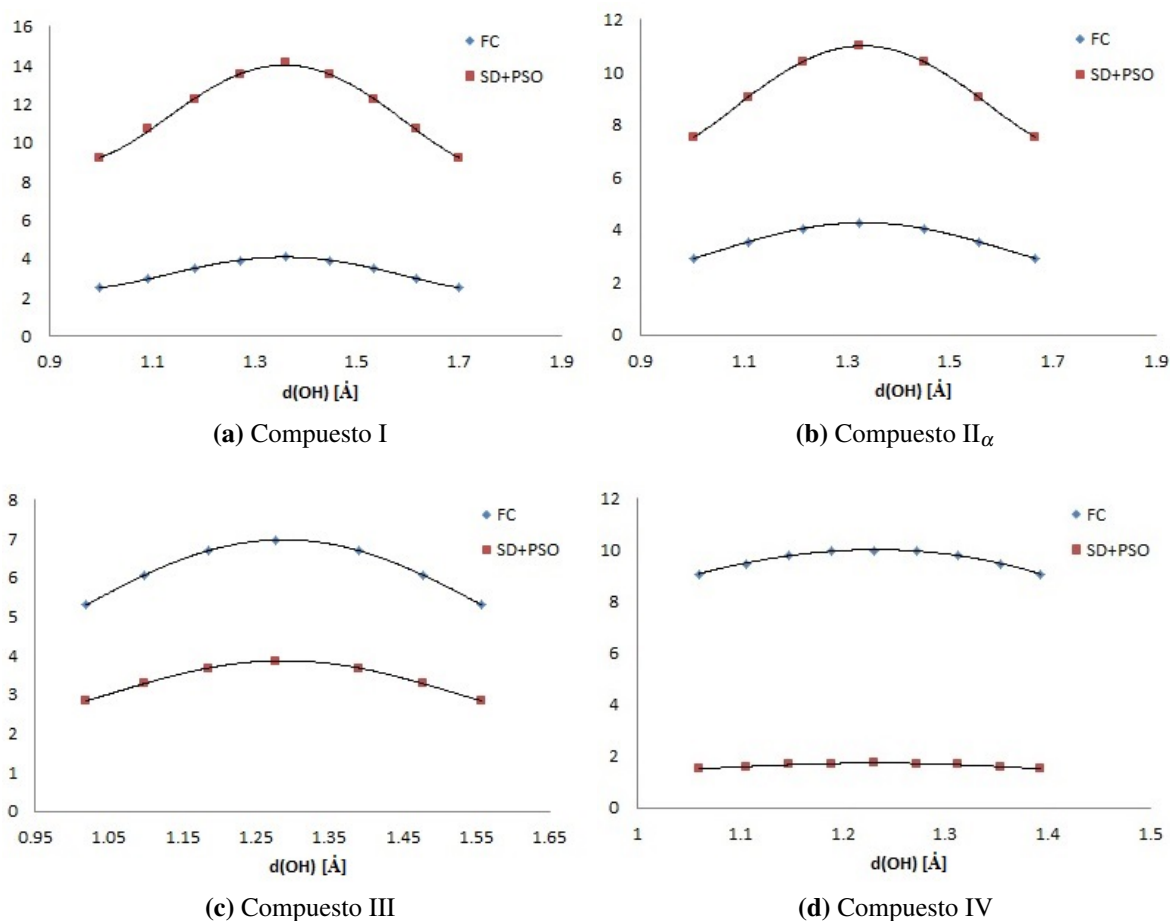


Fig. 4.7: Comportamiento de los mecanismos FC y SD+PSO vs la distancia $d(\text{HO})$ para el malonaldehído y algunos de sus derivados. Para el compuesto I se observa claramente la influencia de la simetría en el fortalecimiento del RAHB, ya que los mecanismos SD+PSO aumentan su magnitud respecto al mecanismo FC en el punto medio de la transferencia. Algo similar ocurre en el compuesto II α . En el compuesto III y principalmente el IV, la componente FC es mayor a la suma SD+PSO durante toda la transferencia y además las curvas son prácticamente paralelas, lo que indica que la simetría no es importante en el fortalecimiento del EH asistido por carga.

Tabla 4.4: Valores de $J(\text{OO})$ durante el proceso de transferencia del protón para el compuesto III. Los valores están en Hz.

Puntos	O ₄ H	a	b	c	d	e	HO ₅
FC	5.30	6.06	6.70	6.96	6.70	6.06	5.30
SD	0.92	1.09	1.25	1.33	1.25	1.09	0.92
PSO	1.92	2.19	2.43	2.54	2.43	2.19	1.92
DSO	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
Total	8.15	9.36	10.39	10.84	10.39	9.36	8.15

En las Tablas 4.3 y 4.4 se observa cómo se comportan los distintos términos que contribuyen al acoplamiento $J(\text{OO})$ para los compuestos II_α y III. El compuesto II_α presenta un comportamiento similar al malonaldehído. La presencia del grupo NO_2 como inductor de electrones tipo π y dador de electrones tipo σ en la posición R_1 , no es suficiente para inhibir el efecto de resonancia como fortalecedor del enlace de hidrógeno. Además, conforme el protón se desplaza, la resonancia tiende a ser más intensa hasta alcanzar su máximo en la posición de máxima simetría (ver Figura 4.7b). Allí se observa que las curvas nuevamente no son paralelas durante la transferencia. A su vez, la presencia de los grupos NH_2 del compuesto III son suficientes para eliminar la resonancia y cambiar la forma en la que se fortalece el enlace de hidrógeno (CAHB). Entonces cabe remarcar la dependencia de la naturaleza del EH con los efectos electrónicos debido a los sustituyentes y a su posición en el sistema molecular.

Tabla 4.5: Valores de $J(\text{OO})$ durante el proceso de transferencia del protón para el compuesto V. Nuevamente, el término de contacto de Fermi claramente es mayor que los términos PSO y SD. Esto indica la desaparición del efecto denominado RAHB. Los valores están en Hz.

Puntos	O ₄ H	a	b	c	d	e	f	g	HO ₅
FC	8.05	8.51	8.87	9.10	9.15	9.10	8.87	8.51	8.05
SD	0.55	0.60	0.66	0.69	0.71	0.69	0.66	0.60	0.55
PSO	0.82	0.86	0.89	0.91	0.92	0.91	0.89	0.86	0.82
DSO	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
Total	9.44	9.99	10.44	10.72	10.81	10.72	10.44	9.99	9.44

Finalmente, y a manera de completitud, en la Tabla 4.5 se presentan los resultados del acoplamiento $J(\text{OO})$ para el compuesto V. Cuando se sustituye el sistema con el grupo BH_2 no aparecen enlaces dobles sobre sus átomos de hidrógeno, lo que podría indicar que en cada uno de ellos hay una carga negativa y sobre el átomo de boro un exceso de carga positiva.

Esto hace que el sustituyente tenga un comportamiento similar al grupo NO₂ y se genere una atracción de electrones tipo π , aunque en este caso, como el átomo de boro es menos electronegativo que el átomo de carbono se producirá un efecto inductivo en el cual el grupo BH₂ cede electrones tipo σ . Entonces, el efecto neto nuevamente es la merma de electrones tipo π efectivos para el enlace de hidrógeno asistido por resonancia, pero su explicación resulta aún menos evidente. Claramente se deben realizar nuevos estudios sobre estos sistemas para encontrar las respuestas a estos interrogantes.

4.2.4. Estudio del apantallamiento magnético del protón transferido a nivel SOPPA

En esta sección se presentan los resultados del estudio de $\sigma(\text{H})$ a nivel DFT y SOPPA. Para la metodología DFT se utilizó la funcional B3LYP y la base de funciones de Dunning cc-pVTZ, en todos los átomos. Cabe destacar que solo existen valores experimentales de corrimientos químicos para algunos átomos de la nitromalonamida (compuesto IV) y solo para las geometrías extremas, como se puede observar en la Tabla 4.6. Los resultados obtenidos a nivel DFT se ajustan muy bien, presentando además una clara diferencia entre los corrimientos químicos de los átomos de carbono C₂ y C₃, la cual no puede ser observada a nivel experimental. Además, el corrimiento del átomo de hidrógeno (el transferido) se reproduce adecuadamente a nivel B3LYP/cc-pVTZ.

Tabla 4.6: Comparación entre algunos corrimientos químicos $\delta(\text{X})$ obtenidos experimentalmente y sus correspondientes valores teóricos, para el compuesto IV. Los resultados de $\delta(\text{C})$ se tomaron de un trabajo de Poullain y otros.^[251] $\delta(\text{H})$ se tomó de un trabajo realizado por Hansen y otros.^[252] Los valores se encuentran en ppm.

	C ₁	C ₂	C ₃	H ₆
B3LYP/cc-pVTZ	113.17	175.55	177.29	19.07
Experimental	106.30	170.30	170.30	18.90

Si bien los valores obtenidos a nivel DFT se ajustan correctamente a los valores obtenidos a nivel experimental, la metodología no asegura los mismos resultados para estudiar un sistema molecular diferente. Esto es, existe una limitación debido a las funcionales utilizadas y las bases de funciones que describen el sistema. Como consecuencia aparece una saturación a partir de la cual no hay más cambios en los valores obtenidos teóricamente. A partir de esto, se procedió a realizar un estudio del apantallamiento magnético del átomo de hidrógeno, $\sigma(\text{H})$, utilizando propagadores de polarización hasta el segundo orden de aproximación (SOPPA). Al ser un método *ab initio* permite mejorar sistemáticamente el valor de $\sigma(\text{H})$ con la inclusión de nuevos niveles de teoría y con las bases de funciones que describen el sistema molecular.

Como desventaja aparece un aumento considerable en el costo computacional respecto a la metodología DFT. Es por ello que se omiten algunos puntos intermedios de la transferencia del átomo de hidrógeno.

Tabla 4.7: Apantallamiento magnético $\sigma(\text{H})$ para el malonaldehído. Los valores se encuentran en ppm.

	O ₄ H	a	c	e	g	HO ₅
DFT/B3LYP^a						
σ_p	-13.43	-13.50	-14.32	-14.32	-13.50	-13.43
σ_d	30.56	27.45	23.77	23.77	27.45	30.56
σ_{total}	17.13	13.94	9.45	9.45	13.94	17.13
SOPPA^b						
σ_p	-180.41	-180.99	-183.00	-183.00	-180.99	-180.41
σ_d	224.01	220.52	216.39	216.39	220.52	224.01
σ_{total}	43.60	39.54	33.39	33.39	39.54	43.60
SOPPA^c						
σ_p	-207.62	-207.87	-209.48	-209.48	-207.87	-207.62
σ_d	223.95	220.46	216.33	216.33	220.46	223.95
σ_{total}	16.33	12.59	6.85	6.85	12.59	16.33

^aTodos los átomos con la base de funciones cc-pVTZ

^bTodos los átomos con la base de funciones cc-pVTZ

^cC: cc-pCVTZ; O: aug-cc-pCVTZ; H: cc-pVTZ

En el primer caso se estudió el apantallamiento del protón en el enlace de hidrógeno intramolecular del malonaldehído. Como se puede observar en la Tabla 4.7 los resultados de los cálculos a nivel SOPPA/cc-pVTZ arrojan valores muy por encima de aquellos correspondientes a la metodología DFT. Esto se debe a la dependencia del método con la base de funciones. Utilizar la base cc-pVTZ en todos los átomos del sistema no resulta adecuado. Cuando se incluyen funciones de base que incorporan más exponentes para incluir de manera más adecuada los orbitales del “core” de los átomos, el apantallamiento del átomo de hidrógeno se reproduce mejor; son estos resultados indicativos de la importancia de estos orbitales para la buena reproducción de los valores de $\sigma(\text{H})$. Además, también es necesario incluir más funciones difusas en los átomos de oxígeno extremos del enlace de hidrógeno.

Cabe destacar que los valores de las componentes paramagnética y diamagnética del apantallamiento $\sigma(\text{H})$, obtenidos a nivel SOPPA, son muy diferentes comparados con aquellos obtenidos a nivel DFT. Esto ocurre porque los formalismos a partir de los cuales se desarrollan ambos métodos están sustentados en teorías diferentes. En general, los valores σ_p y σ_d no son

medibles, por lo que solo interesa el valor total del apantallamiento, aunque en algunos casos es posible llevar a cabo una evaluación de estos mecanismos subyacentes de σ .

Por otro lado, un resultado relevante es la sensibilidad del método SOPPA en cuanto a la reproducción de los valores de $\sigma(\text{H})$ en aquellos puntos más simétricos dentro de la trayectoria de la transferencia. Es decir, los valores obtenidos a nivel DFT y SOPPA tienden a ser muy cercanos en los puntos extremos de la trayectoria y presentan una diferencia marcada hacia el centro del camino, como queda reflejado en la Figura 4.8. Esto se explica porque el mecanismo principal para fortalecer el enlace de hidrógeno en este compuesto es la resonancia, la cual es sensible a los efectos de conjugación extendida, fenómeno áltamente influenciado por la simetría del sistema molecular.

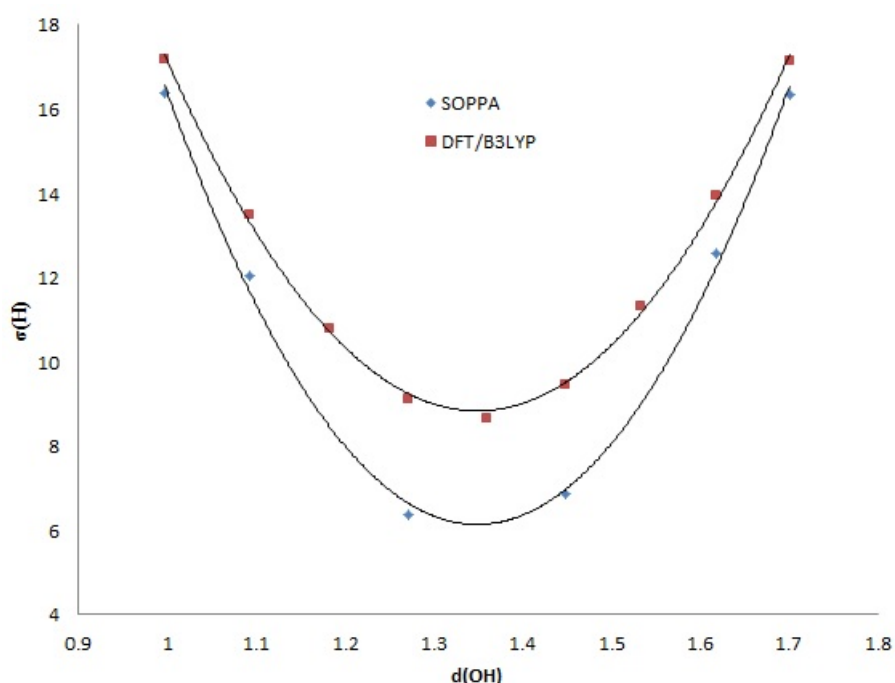


Fig. 4.8: Comportamiento del apantallamiento magnético del protón durante la transferencia en el malonaldehído sin sustituir (compuesto I). Los valores se encuentran en ppm.

El comportamiento del apantallamiento $\sigma(\text{H})$ durante la transferencia del protón en la nitromalonamida se presenta en la Figura 4.9. Cabe destacar que debido al alto costo computacional del método SOPPA se procedió primeramente a hacer un estudio para obtener la base óptima para el “punto a” de la trayectoria en la NMA. Una vez hecho esto, se llevó a cabo el estudio del apantallamiento magnético $\sigma(\text{H})$ durante la transferencia del protón.

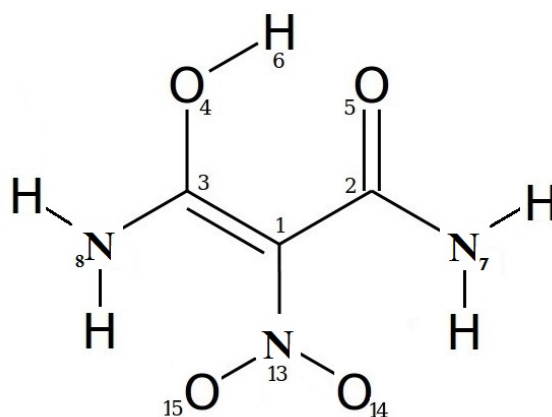


Fig. 4.9: Esquema de la Nitromalonamida.

En la Tabla 4.8 se puede observar cómo los cálculos del apantallamiento magnético $\sigma(\text{H})$ mejoran sustancialmente su precisión respecto al valor obtenido a nivel DFT/B3LYP, conforme se mejora la descripción de los átomos que constituyen el sistema. Es decir, es necesario aumentar el tamaño de la base para todos los átomos del sistema (a excepción de los átomos de hidrógeno), si se quiere tener una descripción óptima que permita reproducir los valores de $\sigma(\text{H})$.

Tabla 4.8: $\sigma(\text{H})$ a nivel SOPPA en la nitromalonamida. El estudio se hizo sobre el punto “a” en la transferencia. Los valores se encuentran en ppm.

	DFT/B3LYP	SOPPA ^a	SOPPA ^b	SOPPA ^c	SOPPA ^d
σ_p	-16.58	-274.39	-301.48	-306.17	-312.13
σ_d	28.04	324.27	324.24	324.24	324.23
σ_{total}	11.47	49.88	22.77	18.07	12.10

^aTodos los átomos con la base cc-pVTZ

^bO₄, O₅: aug-cc-pVTZ; C: cc-pCVTZ; O₁₄, O₁₅=N: cc-pVTZ; H: cc-pVTZ

^cO₄, O₅: aug-cc-pVTZ; C: cc-pCVTZ; N₇, N₈: cc-pCVTZ; N₁₃, O₁₄, O₁₅: cc-pVTZ; H: cc-pVTZ

^dO₄, O₅: aug-cc-pVTZ; C: cc-pCVTZ; N, O₁₄, O₁₅: cc-pCVTZ; H: cc-pVTZ

Cuando se aumenta la cantidad de funciones en las bases que describen los átomos del semianillo de la nitromalonamida, es decir, sin mejorar la descripción de los sustituyentes, el apantallamiento del protón disminuye en gran medida. Al incluir funciones del *core* en los átomos de nitrógeno, N₇ y N₈, la descripción de $\sigma(\text{H})$ a nivel SOPPA mejora aun más pero sin alcanzar el valor DFT. Cuando se incluyen funciones del *core* en el átomo de nitrógeno del grupo NO₂ los valores SOPPA resultan convergidos y cercanos a sus equivalentes obtenidos a nivel DFT. Esto resulta novedoso, pues para obtener un valor de $\sigma(\text{H})$ consistente, es necesario

incluir una muy buena descripción de aquellos átomos relativamente lejanos a la posición del enlace de hidrógeno de interés.

En la Tabla 4.9 se puede observar la evolución de $\sigma(\text{H})$ en el proceso de transferencia del protón en la nitromalonamida. En todos los puntos se observa que el valor obtenido a nivel SOPPA se encuentra por encima de aquel obtenido a nivel DFT, aun con la mejora en las bases de funciones.

Tabla 4.9: Valores de $\sigma(\text{H})$ para la transferencia del protón a nivel DFT vs el nivel SOPPA/OPT, que incluye la descripción óptima de los átomos de la nitromalonamida. Los valores se encuentran en ppm.

	O ₄ H	a	c	e	g	HO ₅
DFT/B3LYP						
σ_p	-16.40	-16.58	-16.83	-16.83	-16.58	-16.40
σ_d	28.99	28.04	26.84	26.84	28.04	28.99
σ_{total}	12.59	11.46	10.01	10.01	11.46	12.59
SOPPA/OPT						
σ_p	-311.73	-312.13	-312.46	-312.46	-312.13	-311.73
σ_d	325.11	324.23	322.90	322.90	324.23	325.11
σ_{total}	13.37	12.10	10.44	10.44	12.10	13.37

En la nitromalonamida, donde el enlace de hidrógeno es asistido por carga, el efecto de la simetría no es importante ya que como se observó en la sección anterior, la contribución FC apenas cambia durante la transferencia del protón. El apantallamiento del protón presenta un comportamiento diferente si se lo compara con aquel obtenido para el malonaldehído. A nivel SOPPA la curva es muy semejante a aquella correspondiente a los cálculos DFT en toda la trayectoria y no solo en los extremos. Como consecuencia de esto, las curvas del apantallamiento son paralelas. Esto permite afirmar que los puntos más simétricos de la trayectoria no son sensibles a la mejora de las bases de funciones como lo indica la Figura 4.10.

Entonces, es necesario mejorar las bases en el sistema como un todo para obtener una descripción del apantallamiento del protón en el enlace de hidrógeno consistente con los valores experimentales, aunque para la nitromalonamida la descripción de los puntos más simétricos no es sensible a la mejora de la base. En este último caso los valores obtenidos a nivel SOPPA y DFT se mantienen paralelos durante todo el proceso de transferencia del protón. El método SOPPA no es solamente más sensible que DFT mejorando las bases, sino que también porque los efectos de simetría influyen apreciablemente sobre el apantallamiento magnético $\sigma(\text{H})$ obtenido a este nivel de teoría *ab initio*.

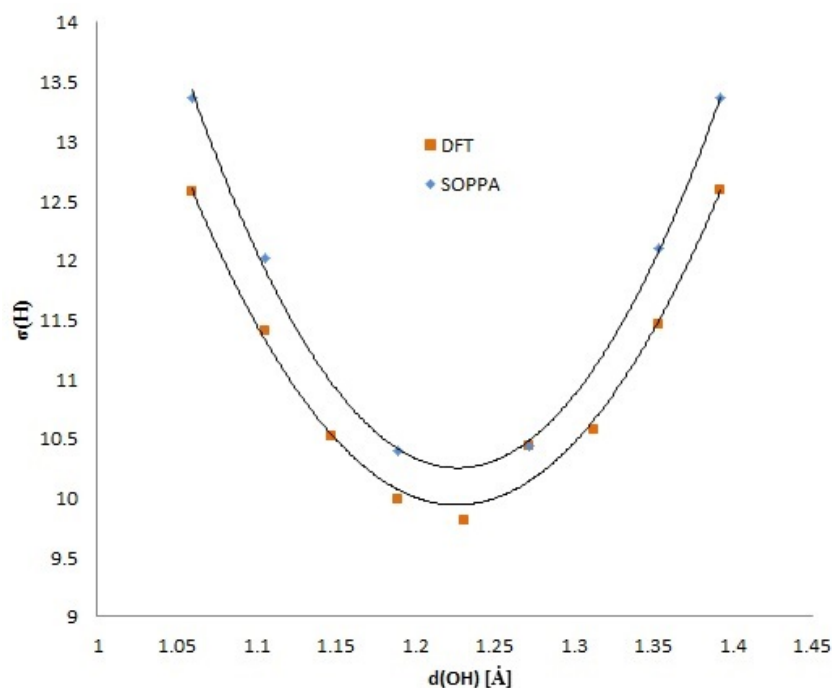


Fig. 4.10: Comportamiento del apantallamiento magnético del protón durante la transferencia en la nitromalonamida. Los valores se encuentran en ppm.

4.2.5. Apantallamientos a nivel SOPPA y a nivel SOPPA-CCSD

Tabla 4.10: Valores de $\sigma(H)$ a nivel SOPPA y SOPPA-CCSD. El estudio se hizo sobre el punto “c” en la transferencia del protón en la nitromalonamida. Los valores se encuentran en ppm.

	SOPPA/cc-pVTZ	SOPPA/OPT	SOPPA-CCSD
σ_p	-273.54	-312.46	-315.15
σ_d	322.95	322.90	322.88
σ_{total}	49.41	10.44	7.73

En la Tabla 4.10 se incluye un estudio acerca de la sensibilidad del apantallamiento del protón del EH con los métodos SOPPA y SOPPA-CCSD. En este último caso se utilizó la misma configuración de bases de funciones que el utilizado para el cálculo SOPPA mejorado.

Cuando se lleva a cabo un cálculo tipo SOPPA utilizando la base cc-pVTZ en todos los átomos de la nitromalonamida, el $\sigma(H)$ asociado adquiere un valor muy por encima del caso en el cual el cálculo se realiza con una descripción óptima del sistema, utilizando funciones de base que incluyen el core en los átomos sustituyentes y funciones difusas extras en los átomos

de oxígeno del enlace de hidrógeno intramolecular. Esto nuevamente implica que $\sigma(\text{H})$ es muy sensible a la descripción del sistema como un todo.

Por otro lado, cuando se lleva a cabo una mejora en el tipo de cálculo utilizando el modelo SOPPA-CCSD el apantallamiento disminuye aun más su valor total respecto al cálculo tipo SOPPA/OPT. Esto significa que para la nitromalonamida el apantallamiento magnético $\sigma(\text{H})$ también es muy sensible a la correlación electrónica.

4.3. Conclusiones

Se estudió la transferencia de protones en el malonaldehído y algunos derivados. Se encontró que los sustituyentes tienen mucha influencia en la posición y en la altura del máximo de la curva de energía electrónica normalizada. La transferencia del protón tiene menor costo energético en la nitromalonamida, la cual posee un enlace de hidrógeno de barrera baja (LBHB). Esto se debe a la presencia simultánea de los dos enlaces de hidrógeno intramoleculares inferiores de la molécula, que contribuyen a la estabilización del sistema completo.

Por otro lado, se detectó que los efectos de resonancia debido a la conjugación de electrones en orbitales moleculares tipo π y que fortalecen el enlace de hidrógeno en el malonaldehído, se hacen más intensos conforme el protón se desplaza hacia el punto de máxima simetría en el camino de transferencia. Esto sugiere que la simetría es un complemento geométrico necesario para favorecer un enlace de hidrógeno asistido por resonancia. Sin embargo, en la nitromalonamida, donde el enlace de hidrógeno es asistido por carga, la simetría no es importante. Estos resultados son muy novedosos y generalizan los anteriores.

Finalmente, se demostró la sensibilidad del método SOPPA para calcular los apantallamientos magnéticos $\sigma(\text{H})$, con la descripción del sistema molecular y con la simetría del mismo, cuando se comparan con aquellos valores obtenidos a nivel DFT, los cuales alcanzan una saturación con el tamaño de la base de funciones. Se encontró una diferencia marcada entre ambos métodos cuando el estudio se realiza sobre el malonaldehído, es decir, las curvas de $\sigma(\text{H})$ no son paralelas y tienden a separarse conforme el protón se encuentra en el punto de máxima simetría. Esto se explica porque el mecanismo principal para fortalecer el enlace de hidrógeno en este compuesto es la resonancia, la cual es sensible a los efectos de conjugación extendida, fenómeno áltamente influenciado por la simetría del sistema molecular, aumentando la resonancia.

Capítulo 5

Efectos relativistas en sistemas con enlaces de hidrógeno

En este capítulo se presentan los resultados del estudio de los parámetros espectroscópicos de la RMN en malonaldehído sustituido con átomos semipesados; se reemplazaron los átomos de oxígeno que participan del enlace de hidrógeno por átomos de selenio. El objetivo fue determinar la posible influencia de los efectos relativistas sobre los parámetros de la RMN en sistemas con EH intramolecular.

A pesar del auge actual del estudio de sistemas con enlaces de hidrógeno, existe muy poca bibliografía que incluya estudios sobre el efecto de la presencia de átomos pesados en este tipo de interacción.^[253–255] La presencia del selenio, en particular, es importante por su habilidad de formar algunos complejos de interés biológico y con aplicación en medicina.^[256,257]

Los núcleos de ^{77}Se , que son activos para la RMN, tienen una abundancia del 7.6% y han sido utilizados en la caracterización de muchas moléculas.^[258,259] Entre las propiedades especiales de los iones de selenio se encuentran: baja basicidad y alta nucleofilicidad,^[260]¹ alta polarizabilidad, mayor tolerancia para efectos de hipervalencia^[261] y estabilidad y reversibilidad de radicales de selenio.^[262,263]

Además, han sido reportados acoplamientos $^nJ(^{77}\text{SeH})$ a dos, tres, cuatro, cinco y seis enlaces ($n=2, 3, 4, 5$ y 6).^[264–266]

Sin embargo, una de las propiedades más importantes del selenio es su capacidad de formar enlaces de hidrógeno. Reich y Hondal han reportado que, en los solventes próticos, las propiedades aceptoras de EH débiles de los selenolatos, en comparación con aquella de los tio-latos, contribuye a una más alta nucleofilicidad.^[267] Esta afirmación tiene un amplio consenso porque, conforme uno recorre la Tabla Periódica bajando grupo a grupo, la electronegativi-

¹Una especie química se considera nucleofílica cuando puede ceder un par de electrones libres a otra especie considerada como electrofílica. Como consecuencia, ambas especies se enlazan covalentemente.

dad disminuye. Entonces se espera que el selenio, al tener la misma electronegatividad que el carbono (2.55 ambos casos), sea un aceptor más débil que el azufre (2.58) o el oxígeno (3.44) cuando participa de un EH. No obstante, estudios recientes cuestionan el concepto de electronegatividad cuando se analiza la fortaleza de los EH según los aceptores, ya que se han detectado EH fuertes constituidos por aceptores con baja electronegatividad, en contraposición a las definiciones de la IUPAC. [268,269]

5.1. Detalles computacionales

El sistema molecular que se tomó como referencia para este estudio fue el malonaldehído modificado según se observa en la Figura 5.1. Para el proceso de transferencia se utilizó el mismo procedimiento descrito en el capítulo anterior, aunque debido al incremento en el costo computacional, se consideró una cantidad menor de puntos intermedios.

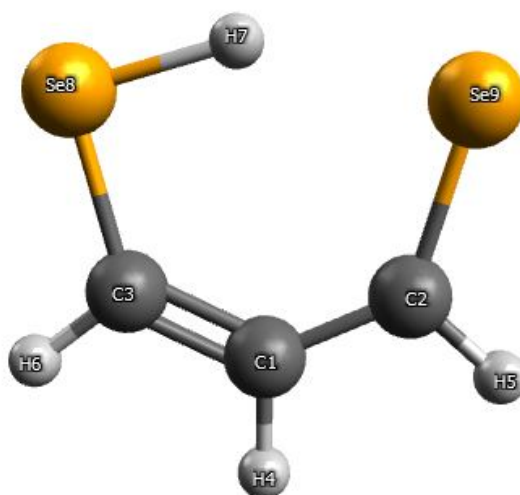


Fig. 5.1: Seleno-malonaldehído

Las optimizaciones de geometrías se hicieron a nivel DFT//B3LYP/6-311G++(d,p), utilizando el código DALTON. No fue posible optimizar la posición de los puntos intermedios de la transferencia a nivel relativista ya que el código DIRAC [270] solamente permite realizar el cálculo para los puntos extremos de la molécula. Por otro lado, todos los cálculos de parámetros de RMN fueron realizados a nivel DFT con la funcional PBE0, ya que se sabe que es adecuada para cálculos de propiedades a nivel relativista. [271] Para el cálculo de los apantallamientos magnéticos se utilizó la base de funciones dyall.cv3z, [272] lo que es consistente con correlación y optimizada para cálculos a nivel relativista. Para los cálculos de los acoplamientos indirectos se utilizó la base aug-cc-pVTZ para luego comparar de manera coherente

sus resultados con aquellos obtenidos a nivel no-relativista (NR). Todos los cálculos de propiedades fueron hechos utilizando el código DIRAC y para el cálculo de los acoplamientos indirectos a nivel no relativista se utilizó el código DALTON.

Para los cálculos de $\sigma(X)$ el origen de gauge se ubicó en el átomo de selenio más cercano a la posición del átomo de hidrógeno que participa del EH.

5.2. Resultados y Discusión

En primer lugar se estudió la variación del apantallamiento magnético del protón, $\sigma(H)$, durante el proceso de transferencia. El objetivo fue observar la conducta de $\sigma(H)$ y la posible influencia de los efectos relativistas sobre el apantallamiento. Los valores NR se obtuvieron incrementando el valor de la velocidad de la luz en 20 veces.

Luego se realizaron cálculos de los acoplamientos indirectos $J(XY)$ y $K(XY)$ para $X=Se$; $Y=Se, H$. El valor del acoplamiento reducido $K(SeSe)$ se comparó con los valores $K(OO)$ del malonaldehído (ver Fig. 3.3a) estudiado a nivel NR. El objetivo fue evaluar los efectos electrónicos involucrados en estos acoplamientos con independencia de los núcleos interactuantes.

5.2.1. Dependencia del valor de $\sigma(H)$ según la posición del protón en la transferencia

En la Tabla 5.1 se presentan los valores de $\sigma(H)$ calculados dentro del régimen relativista y para el límite NR ($c=20c_0$). Se muestran las contribuciones tipo diamagnéticas (σ^{PP}) y las tipo paramagnéticas (σ^{ee}). En ambos regímenes se obtienen valores de apantallamientos similares. El efecto relativista no es muy importante para $\sigma(H)$ (alrededor del 9% sobre el valor relativista, ya que el selenio se ubica en la 4^{ta} fila de la Tabla Periódica), y tiene mayor valor en los extremos de la trayectoria. Este hecho es esperable ya que en estas posiciones el átomo de hidrógeno está unido de manera covalente a los átomos semipesados. Este efecto relativista es tipo HALA ya que este parámetro es sensible a la posición del protón en la transferencia y presenta mayor variabilidad en la vecindad de cada átomo de selenio.

Cabe destacar que, en ambos regímenes, los apantallamientos totales se mantienen por debajo de los 20 ppm, lo que sugiere que el enlace de hidrógeno formado con átomos de selenio es medianamente fuerte. Los efectos relativistas aumentan el valor del apantallamiento mientras que los valores mínimos del apantallamiento se obtienen cuando el protón se ubica en los puntos de máxima simetría.

Tabla 5.1: Valores del apantallamiento $\sigma(\text{H})$ y sus contribuciones, ee o paramagnética y pp o diamagnética. Se utilizó la prescripción UKB a nivel de teoría DFT//PBE0/dyall.cv3z. El origen de gauge se ubica en el átomo de selenio más cercano a la posición del átomo de hidrógeno durante la transferencia. Δ representa el efecto relativista total. Los valores se dan en ppm.

Puntos	Se ₈ H	a	b	c	d	Se ₉ H
RELATIVISTA						
σ^{ee}	-304.60	-331.59	-363.60	-363.60	-331.60	-304.60
σ^{pp}	322.31	346.98	377.47	377.47	346.98	322.31
σ^t	17.71	15.39	13.87	13.87	15.39	17.71
c=20c ₀						
σ^{ee}	-307.66	-334.71	-366.67	-366.67	-334.71	-307.66
σ^{pp}	323.78	348.58	379.25	379.25	348.58	323.78
σ^t	16.12	13.87	12.58	12.58	13.87	16.12
Δ	1.59	1.52	1.29	1.29	1.52	1.59

Tabla 5.2: Valores de $\sigma(\text{Se}_8)$ y sus contribuciones ee y pp . Cálculos a nivel de teoría DFT//PBE0/dyall.cv3z con la prescripción UKB. Δ representa el efecto relativista total. El origen de gauge se ubica en el átomo de selenio Se₈. Los valores se dan en ppm.

Puntos	Se ₈ H	a	b	c	d	Se ₉ H
RELATIVISTA						
σ^{ee}	-1128.80	-1266.87	-1486.16	-1649.51	-2050.08	-2487.51
σ^{pp}	2973.96	2973.68	2973.44	2830.00	2830.71	2831.87
σ^t	1845.17	1706.80	1487.29	1180.49	780.63	344.36
c=20c ₀						
σ^{ee}	-1560.95	-1703.54	-1924.82	-2092.55	-2499.52	-2942.60
σ^{pp}	3166.29	3166.00	3165.76	3020.52	3021.39	3022.70
σ^t	1605.34	1462.47	1240.93	927.97	521.87	80.10
Δ	239.83	244.33	246.26	252.52	258.76	264.26

En la Tabla 5.2 se presentan los resultados del cálculo del apantallamiento del átomo de selenio Se₈. Este es diamagnético durante toda la transferencia del protón. Se observa un

cambio muy importante en la magnitud del parámetro conforme se produce el desplazamiento del átomo de hidrógeno desde su posición inicial (enlazado de manera covalente al átomo de selenio Se_8) hasta la posición final de enlace covalente con el átomo de selenio Se_9 . Se observa que el efecto relativista aumenta conforme el protón se desplaza hacia la posición opuesta en la transferencia, con valor máximo para esta variación del 10%. El efecto relativista Δ sobre $\sigma(\text{Se}_8)$ es tipo HAAA y es sensible a la posición del protón en el camino de transferencia. El incremento del efecto relativista sobre $\sigma(\text{Se}_8)$, a medida que se desplaza el protón, indica que el EH hace a que el átomo de selenio Se_9 influya sobre dicho apantallamiento. Por otro lado, el Se_8 se desapantalla de manera significativa durante la transferencia del átomo de hidrógeno, aunque no lo suficiente como para cambiar su naturaleza diamagnética, como ocurre en el malonaldehído.

5.2.2. Acoplamientos indirectos $J(\text{XY})$

En esta sección se presenta el estudio de los acoplamientos indirectos $J(\text{Se}_8\text{H})$ y $J(\text{SeSe})$ en tres regímenes diferentes: relativista, límite no-relativista ($c=20c_0$) y no-relativista ($c=\infty$) con la base de funciones aug-cc-pVTZ centrada en cada uno de los átomos del sistema molecular.

En la Tabla 5.3 se presentan los valores correspondientes al acoplamiento $J(\text{Se}_8\text{H})$ en el régimen relativista y en el límite no relativista con $c=20c_0$. Se incluye además el efecto relativista total para cada punto del camino de transferencia del protón.

Tabla 5.3: Valores de $J(\text{Se}_8\text{H})$ durante la transferencia del átomo de hidrógeno. Cálculos realizados a nivel de teoría DFT//PBE0/aug-cc-pVTZ. Δ representa el efecto relativista. El origen de gauge se ubica en el átomo de selenio Se_8 . Los valores se encuentran en Hz.

	Se_8H	a	b	c	d	Se_9H
J_{REL}	-4.89	-43.91	-67.81	-75.52	-68.27	-51.20
$J_{c=20c_0}$	27.91	-11.51	-40.10	-56.05	-57.56	-47.24
Δ	-32.80	-32.40	-27.71	-19.47	-10.71	-3.96

En primer lugar se observa que el acoplamiento $J(\text{Se}_8\text{H})$ refleja un comportamiento particular en ambos regímenes. Aumenta en valor absoluto para los puntos cercanos al centro del camino de transferencia y disminuye en los extremos. Por otro lado, en el régimen relativista el acoplamiento conserva el mismo signo durante todo el proceso. Sin embargo, en el límite no relativista el acoplamiento es positivo solamente para el primer punto y pasa a ser negativo en

los restantes. Como consecuencia, a partir del punto “a”, los momentos magnéticos asociados a los espines nucleares de los átomos de selenio e hidrógeno, son antiparalelos. Esto ocurre porque el mecanismo de transmisión FC del acoplamiento $J(\text{Se}_8\text{H})$ es dominante e indica la orientación relativa entre los momentos magnéticos de los átomos acoplados.^[273]

Por otro lado, el efecto relativista es negativo en todos los puntos de la trayectoria, y el valor relativista y NR de $J(\text{Se}_8\text{H})$ es mínimo en uno de los puntos intermedios. Los valores de $J(\text{Se}_8\text{H})$ dependen del tipo de enlace que forma el átomo de Se_8 y el átomo de hidrógeno. Su conducta se observa claramente en la Figura 5.2. Por otro lado, el efecto relativista sobre el acoplamiento puede utilizarse como descriptor cualitativo para determinar si el átomo de hidrógeno está enlazado al átomo de selenio Se_8 o Se_9 . En la Tabla 5.3 se observa que Δ cambia en un 15% a partir del tercer punto en la transferencia, lo que indica que a partir de ese momento el enlace covalente que une el átomo Se_8 con el átomo de hidrógeno, comienza a transformarse de covalente a no-covalente.

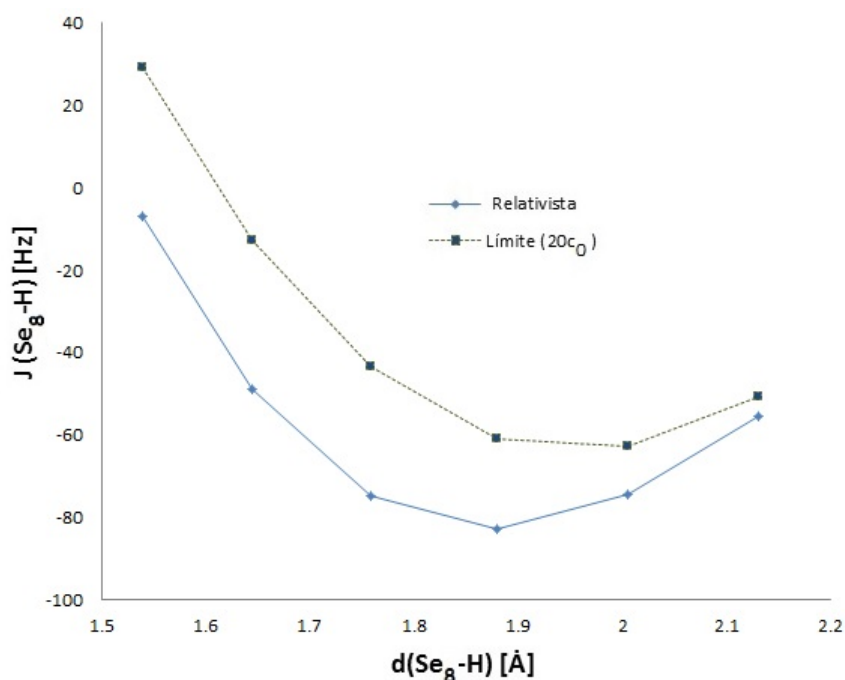


Fig. 5.2: Valores del acoplamiento $J(\text{Se}_8\text{H})$ a nivel relativista y en el límite NR durante el proceso de transferencia. Se observa que el efecto relativista sobre este parámetro es mayor cuando el protón mantiene un enlace covalente con el átomo de selenio. A nivel relativista J no cambia de signo.

Tabla 5.4: Valores de $J(\text{Se}_8\text{H})$ durante la transferencia. Cálculos NR a nivel de teoría DFT//PBE0/aug-cc-pVTZ. Los valores se encuentran en Hz.

	Se_8H	a	b	c	d	Se_9H
J^{FC}	23.07	-13.71	-39.58	-53.08	-52.57	-40.32
J^{SD}	-1.83	-1.80	-1.30	-0.52	0.04	0.11
J^{PSO}	6.11	3.39	0.13	-3.11	-5.74	-7.69
J^t	27.76	-11.68	-40.27	-56.19	-57.70	-47.25

En la Tabla 5.4 se presentan los valores correspondientes a los diferentes mecanismos de interacción núcleo-electrón para el acoplamiento $J(\text{Se}_8\text{H})$ obtenidos a nivel NR ($c = \infty$). Se puede observar que los valores totales son consistentes con aquellos obtenidos en el límite NR ($c = 20c_0$), incluyendo los signos durante el proceso de transferencia. El acoplamiento es dominado por el mecanismo electrónico FC, lo que indica que la perturbación magnética se transmite preferentemente a través de electrones descritos por orbitales moleculares tipo σ . Se observa que es la contribución FC la que se modifica de manera dramática al pasar el átomo de hidrógeno de su posición enlazada de manera covalente a la posición “a”. Esta modificación indica un cambio en la naturaleza del enlace Se_8H .

Tabla 5.5: Contribución de los mecanismos electrónicos $J^{ee}(\text{SeSe})$ y $J^{pp}(\text{SeSe})$ obtenidos a nivel de teoría DFT//PBE0/aug-cc-pVTZ. Los valores se encuentran en Hz.

	Se_8H	a	b	c	d	Se_9H
RELATIVISTA						
J^{ee}	436.51	484.57	521.71	521.71	484.57	436.51
J^{pp}	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
Total	436.52	484.58	521.72	521.72	484.58	436.52
$c = 20c_0$						
J^{ee}	419.70	462.76	496.47	496.47	462.76	419.70
J^{pp}	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Total	419.70	462.76	496.47	496.47	462.76	419.70
Δ	16.82	21.82	29.32	29.32	21.82	16.82

Para ahondar en el conocimiento de los mecanismos por los cuales se fortalece el enlace de hidrógeno intramolecular en el malonaldehído modificado con átomos de selenio, se estudió el acoplamiento $J(\text{SeSe})$. En el régimen relativista no es posible discriminar las contribuciones de Ramsey como ocurre a nivel NR. Es decir, no se puede establecer una conexión entre el valor

de J relativista y los efectos electrónicos propios del régimen NR que permiten diferenciar si el enlace de hidrógeno es asistido por resonancia o por carga. En principio sólo se puede obtener la contribución debida a los mecanismos ee y pp , siendo esta última la análoga a la componente DSO de J en el régimen NR y, como puede observarse en la Tabla 5.5, esta contribución es despreciable.

En la Tabla 5.6 se puede observar la contribución de los mecanismos electrónicos NR a J . Se observa un efecto de resonancia mucho más fuerte que aquellos presentados en el capítulo 4 de esta Tesis doctoral. Las componentes SD y PSO son un orden de magnitud mayor respecto de la componente FC. Esto indica que los átomos de selenio potencian el efecto de conjugación extendida y por lo tanto fortalecen el enlace de hidrógeno intramolecular. Además, en la Figura 5.3 se observa que el efecto de resonancia se hace más intenso a medida que el protón se desplaza hacia el punto de máxima simetría en la transferencia. Debido a los órdenes de magnitud de los mecanismos de las componentes de J , se incluye la variable SD+PSO-FC, la cual presenta un comportamiento tal que adquiere el mayor valor cuando el protón se encuentra en una posición simétrica respecto de la posición de los átomos de selenio. Esta conducta es semejante a la del comportamiento observado para el malonaldehído, mencionado en el capítulo anterior.

Tabla 5.6: Valores de $J(\text{SeSe})$ durante la transferencia del protón. Cálculos NR a nivel DFT//PBE0/aug-cc-pVTZ. Los valores se encuentran en Hz.

	Se ₈ H	a	b	c	d	Se ₉ H
J^{FC}	18.94	21.77	24.03	24.03	21.77	18.94
J^{SD}	133.11	138.80	142.09	142.09	138.80	133.11
J^{PSO}	268.21	302.76	326.92	326.92	302.76	268.21
J^t	420.25	463.33	493.04	493.04	463.33	420.25

En la Figura 5.3 se observa también que la contribución del efecto relativista es del mismo orden de magnitud que la contribución del mecanismo FC del régimen NR. Esto resulta remarcable pues se puede afirmar que el efecto de conjugación extendida por resonancia de electrones en orbitales moleculares tipo π es, en este caso, un fenómeno NR exclusivamente.

En lo que respecta al efecto relativista, este es menor que el 3% del valor NR de $J(\text{SeSe})$ y es mínimo en los extremos de la trayectoria; aumenta conforme el protón se traslada hacia el centro de la transferencia, como se puede observar en la Figura 5.4. La magnitud de los efectos relativistas es menor que la observada para $\sigma(\text{Se}_8)$.

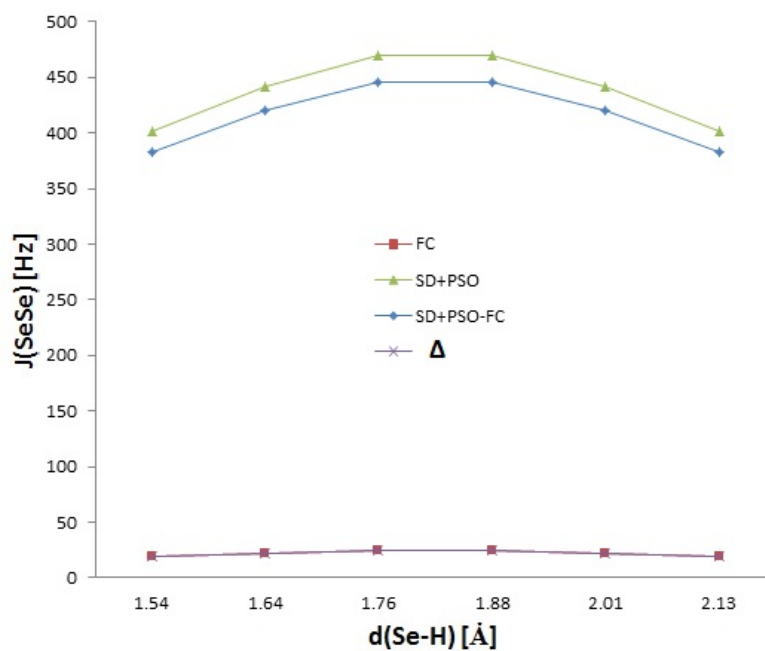


Fig. 5.3: Contribución de los mecanismos electrónicos de $J(\text{SeSe})$ en el régimen NR. El compuesto posee un marcado enlace de hidrógeno asistido por resonancia y sigue la tendencia mencionada en el capítulo anterior: la influencia de los electrones en orbitales moleculares tipo π para la resonancia es mayor en la cercanía del punto más simétrico de la transferencia.

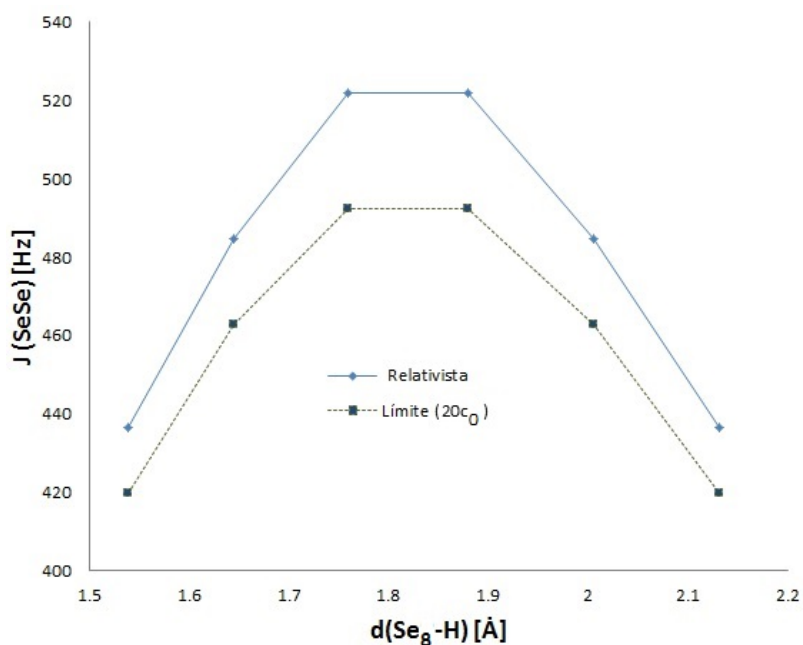


Fig. 5.4: Valores del acoplamiento $J(\text{SeSe})$ a nivel relativista y en el límite NR durante el proceso de transferencia. Se observa que el efecto relativista sobre el parámetro es mayor cuando el protón se encuentra en la posición más simétrica.

Tabla 5.7: Comparación entre los valores del acoplamiento $K(\text{OO})$ para el malonaldehído con átomos de oxígeno como extremos en el EH vs. $K(\text{SeSe})$. Los valores se encuentran en unidades SI (T^2/J).

	Se_8H	a	b	c	d	Se_9H
$K(\text{OO})^{\text{PBE0/cc-pVTZ}}$	53.53	63.31	82.52	82.52	63.31	53.53
$K(\text{SeSe})_{\text{NR}}^{\text{PBE0/aug-cc-pVTZ}}$	953.86	1051.62	1119.06	1119.06	1051.62	953.86
$K(\text{SeSe})_{\text{Relativista}}^{\text{PBE0/aug-cc-pVTZ}}$	989.91	1098.90	1174.12	1174.12	1098.90	989.91

Finalmente, se comparan los valores de los acoplamientos indirectos reducidos entre los átomos de oxígeno que participan del enlace de hidrógeno del malonaldehído, $K(\text{OO})$, y su análogo con átomos de selenio tratados en esta sección, $K(\text{SeSe})$. El objetivo es comparar los acoplamientos con independencia de la naturaleza de los núcleos acoplados. En la Tabla 5.7 se puede observar que hay dos órdenes de magnitud de diferencia entre el valor obtenido para $K(\text{OO})$ y aquellos obtenidos para $K(\text{SeSe})$ a nivel relativista y en el límite NR. Esto indica que existen efectos electrónicos muy importantes. Además, la tendencia indica que ambos acoplamientos aumentan hacia el centro de la trayectoria lineal de la transferencia del protón.

5.3. Conclusiones

Se estudió el malonaldehído con los átomos de oxígeno sustituidos por átomos de selenio como sistema molecular patrón debido a que los sustituyentes modifican las características de su EH intramolecular. Esto permitió analizar los efectos relativistas al modificarlo de tal forma que incluya átomos semipesados en los extremos de dicho enlace de hidrógeno.

Se analizaron primeramente los apantallamientos magnéticos más relevantes en el seno del enlace de hidrógeno. El apantallamiento $\sigma(\text{H})$ contiene un efecto relativista pequeño, que tiende a ser más importante cuando el protón se encuentra cerca de alguno de los átomos de selenio. El efecto relativista es de tipo HALA. Cuando se observa el apantallamiento del átomo de selenio Se_8 se encuentra que a nivel relativista posee un valor muy grande en los puntos iniciales de la transferencia para luego disminuir considerablemente hasta un orden de magnitud hacia el otro extremo. En este caso $\sigma(\text{Se}_8)$ no cambia de signo, como ocurría para $\sigma(\text{O}_4)$ en el malonaldehído. Esto implica que la naturaleza diamagnética del átomo de selenio se mantiene la misma durante toda la transferencia del protón. Por otro lado, el efecto relativista es de tipo HAAA y constituye un 10% del valor total obtenido a nivel relativista.

Finalmente, se llevó a cabo el análisis de algunos acoplamientos indirectos. Como resultado relevante se puede destacar el comportamiento particular del acoplamiento $J(\text{Se}_8\text{H})$ el cual aumenta en valor absoluto hacia el centro del camino de transferencia y vuelve a disminuir en el otro extremo. Esta conducta podría deberse al hecho que, en estos puntos, la transmisión de la interacción magnética mediada por los electrones es más efectiva a pesar de que la densidad de carga del átomo de hidrógeno es menor, como lo indica $\sigma(\text{H})$. Además, el acoplamiento $J(\text{Se}_8\text{H})$ experimenta un cambio de signo conforme el átomo de hidrógeno se desplaza hacia el punto “a” en la transferencia. Esto implica que a partir de ese punto, los momentos magnéticos asociados a los espines nucleares de los átomos de selenio e hidrógeno, son antiparalelos pues el mecanismo de transmisión FC del acoplamiento $J(\text{Se}_8\text{H})$ es dominante e indica la orientación relativa entre los momentos magnéticos de los átomos acoplados. Por otro lado, los mecanismos de transmisión NR del acoplamiento $J(\text{SeSe})$ presentan valores tales que indican la presencia de un RAHB muy fuerte a pesar de la naturaleza de los átomos de selenio, los cuales son semipesados. Como consecuencia, el efecto intenso de resonancia que se manifiesta es más bien de carácter NR. Este es otro de los resultados más novedosos y destacables de esta tesis doctoral.

Conclusiones generales y perspectivas

En el marco de esta Tesis doctoral se encontraron resultados novedosos que permiten dilucidar algunas cuestiones en lo que respecta a los mecanismos electrónicos que fortalecen un enlace de hidrógeno y el rol de los efectos relativistas en la transmisión de las interacciones magnéticas en procesos de transferencia de protones.

Siendo el malonaldehído un sistema molecular de amplio espectro de aplicación con una estructura química sencilla, resultó ser un muy buen sistema patrón útil para llevar a cabo los estudios sobre su enlace de hidrógeno intramolecular. Se encontró que, según la combinación de sustituyentes, el EH posee mecanismos diferentes para su fortalecimiento, los cuales dependen de la estructura electrónica y de la simetría del sistema molecular. Estos mecanismos pueden ser detectados directamente a partir del uso de acoplamiento indirecto $J(OO)$ y del valor relativo de sus componentes de Ramsey, las cuales constituyen un indicador de la forma en la que se transmiten las perturbaciones magnéticas; es decir, si el camino de transmisión es mediante electrones en orbitales moleculares tipo σ o π . El predominio de uno u otro camino es un buen indicador para determinar si el enlace de hidrógeno es asistido por resonancia o por carga.

Por otro lado, se encontraron correlaciones lineales con ajustes excelentes entre la energía del EH con los parámetros geométricos característicos que determinan la simetría y la distancia entre el donador y el aceptor en EH. Además, el apantallamiento magnético del átomo de hidrógeno del EH permite predecir la fortaleza del enlace la cual no es posible determinar a nivel experimental. Este resultado es remarcable pues no existen estudios que revelen la tendencia lineal entre ambas magnitudes.

El estudio de la transferencia de protones permitió verificar la importancia de los enlaces de hidrógeno como interacción capaz de estabilizar un sistema molecular por completo. Esto se observa en la nitromalonamida donde la presencia simultánea de los dos enlaces de hidrógeno intramoleculares inferiores de la molécula contribuyen a la estabilización de la energía electrónica de todo el sistema, favoreciendo la transferencia del protón en el EH intramolecular principal. Por otro lado, el apantallamiento magnético del átomo de oxígeno O_4 versus la distancia $d(O_4H)$ presenta un ajuste funcional diferente según la naturaleza del enlace de

hidrógeno intramolecular. Al mismo tiempo, se puede producir un cambio de signo en $\sigma(\text{O}_4)$ durante la transferencia del protón según el sustituyente utilizado, como ocurre en el malonaldehído sin sustituir en donde el átomo O_4 pasa de ser diamagnético a paramagnético conforme el protón se desplaza.

Por otro lado, según la evaluación de los mecanismos de transmisión del acoplamiento $J(\text{OO})$, se detectó que los efectos de resonancia se hacen más intensos conforme el protón se desplaza hacia el punto de máxima simetría. Esto permite concluir que la simetría es un complemento geométrico necesario para favorecer un enlace de hidrógeno asistido por resonancia. En cambio, cuando el enlace de hidrógeno es asistido por carga, la simetría no constituye un factor de importancia en los mecanismos que llevan a cabo el fortalecimiento.

Los cálculos a nivel SOPPA, han permitido obtener resultados precisos de apantallamientos del átomo de hidrógeno $\sigma(\text{H})$. La descripción óptima del sistema molecular resulta de vital importancia para conseguir resultados comparables a aquellos obtenidos a nivel experimental. Además, el método es sensible con la simetría del sistema, cuando se compara con los valores obtenidos a nivel DFT, los cuales alcanzan una saturación con el tamaño de la base de funciones. Esto ocurre porque en aquellos puntos de transferencia donde la simetría es importante la correlación electrónica también lo es, y el método de propagadores *ab initio* permite incorporarla de manera sistemática asegurando siempre mejoras en los valores de los apantallamientos según el nivel de aproximación utilizado. SOPPA incorpora un buen porcentaje de correlación, lo que lo hace muy preciso en estudios de esta índole.

Por último, al estudiar el efecto de la presencia de átomos semipesados de selenio en el malonaldehído, sobre los parámetros espectroscópicos de RMN, se encontró que el apantallamiento magnético $\sigma(\text{H})$ presenta un efecto relativista de tipo HALA, aunque pequeño en magnitud. Sin embargo, el apantallamiento del átomo de selenio Se_8 a nivel relativista posee un valor muy grande al comienzo de la transferencia y un orden de magnitud menor en el otro extremo. Lo remarcable es que el signo del apantallamiento no cambia como ocurría para $\sigma(\text{O}_4)$ en el malonaldehído. Con consecuencia la naturaleza diamagnética del átomo de selenio se mantiene durante toda la transferencia del protón. En este caso el efecto relativista es de tipo HAAA y constituye un 10% del valor total obtenido a nivel relativista.

En lo que respecta al acoplamiento $J(\text{Se}_8\text{H})$ obtenido a nivel relativista, este conserva su signo durante todo el proceso de transferencia del protón. Sin embargo, en el límite no relativista el acoplamiento es positivo solamente para el primer punto y luego cambia en el resto de la transferencia. Al observar los mecanismos de transmisión de $J(\text{Se}_8\text{H})$ a nivel NR, se observa que la componente FC es aquella que determina prácticamente el valor total y signo del acoplamiento. Esto resulta importante pues si el signo de la componente FC es negativo implica que la orientación de los momentos magnéticos de los núcleos acoplados es paralela,

de lo contrario son antiparalelos. Entonces, conforme el átomo de hidrógeno se desplaza, la orientación de los momentos magnéticos es diferente a partir del punto “a” en la transferencia. Además, el efecto relativista Δ sobre el acoplamiento $J(\text{Se}_8\text{H})$ puede utilizarse como sonda para determinar a qué átomo de selenio está enlazado el átomo de hidrógeno.

Para concluir se destaca que los resultados presentados en esta tesis doctoral aportan nuevas herramientas e información para el entendimiento de los EH. Los parámetros espectroscópicos de RMN obtenidos con dos niveles de aproximación de teoría, basados en formalismos muy distintos, resultan ser descriptores sumamente efectivos para determinar los mecanismos electrónicos involucrados en la naturaleza y fortalecimiento de los enlaces de hidrógeno. Si bien aún el camino por recorrer hacia una definición clara y precisa pareciera ser complejo, se han podido establecer nuevas relaciones teóricas que permiten vincular los EH con fenómenos que, a priori, tiene un origen electrónico molecular más amplio y cuyos efectos son medibles con las técnicas usuales de la RMN.

Como perspectiva se espera poder extrapolar a sistemas con enlaces de halógeno los descriptores utilizados para el estudio de propiedades de los enlaces de hidrógeno con el fin de poder detectar los mecanismos electrónicos involucrados en la formación de estos enlaces y la forma en la que se fortalecen. Por otro lado, en lo que respecta a la transferencia de protones en enlaces de hidrógeno, se podría hacer un estudio detallado acerca del vínculo del efecto túnel y la influencia de los diferentes mecanismos mediante los cuales se transfiere la carga.

Referencias Bibliográficas

- [1] G. N. Lewis *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 38, pp. 762–785, 1916.
- [2] F. Weinhold y R. A. Klein *Molecular Physics*, vol. 110, pp. 565–579, 2012.
- [3] E. Lippert, *The Hydrogen Bond: Recent Developments in Theory and Experiments*, vol. 1. 1976.
- [4] G. A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*. Oxford: Oxford University Press, 1997.
- [5] A. Werner *Liebigs Ann.*, vol. 322, p. 261, 1902.
- [6] A. Hantzsch *Berichte*, vol. 43, p. 3049, 1910.
- [7] T. S. Moore y T. F. Winmill *J. Chem. Soc.*, vol. 101, p. 1635, 1912.
- [8] W. M. Latimer y W. H. Rodebush *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 42, p. 1419, 1920.
- [9] L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*. Ithaca NY: University Press, 1939.
- [10] Y. Marechal, *The Hydrogen Bond and the Water Molecule*. Elsevier Science, 2006.
- [11] J. Maddox *Nature*, vol. 332, p. 677, 1988.
- [12] C. F. Guerra y F. Bickelhaupt *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 38, pp. 2942–, 1999.
- [13] P. Deepa y P. Kolyaivel *J. Biomol. Struct. Dyn.*, vol. 25, pp. 733–, 2008.
- [14] T. Steiner *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 41, pp. 48–76, 2002.
- [15] L. Prins, D. Reinhoudt, y P. Timmerman *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 40, pp. 2382–, 2001.
- [16] P. Wormer y A. van der Avoird *Chem. Rev. Columbus*, vol. 100, pp. 4109–, 2000.
- [17] P. Hobza y V. Sypirko *Phys. Chem. A*, vol. 102, pp. 15–, 1998.
- [18] B. V. der Veken, W. Herrebout, R. Szostak, D. Shchepkin, Z. Havlas, y P. Hobza *Am. Chem. Soc.*, vol. 123, pp. 12290–, 2001.
- [19] B. Reimann, K. Buchhold, S. Vaupel, B. Brutschy, Z. Havlas, V. Sypirko, y V. Hobza *J. Phys. Chem. A*, vol. 105, pp. 5560–, 2001.

- [20] J. Joseph y E. Jemmis *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 129, pp. 4620–, 2007.
- [21] P. Kolyaivel y V. Nirmala *J. Mol. Struct.*, vol. 694, pp. 33–, 2004.
- [22] J. D. Bene, W. Person, y K. Szczepaniak *Chem. Phys. Lett.*, vol. 247, p. 89, 1995.
- [23] A. Dkhissi, L. Houben, L. Adamowicz, y G. Maes *Chem. Phys. Lett.*, vol. 387, pp. 362–, 2004.
- [24] G. Gilli, F. Bellucci, V. Ferretti, y V. Bertolasi *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 111, pp. 1023–1028, 1989.
- [25] V. Bertolasi, L. Pretto, G. Gilli, y P. Gilli *Acta Cryst. B*, vol. 62, pp. 850–, 2006.
- [26] H. Basch y W. Stevens *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 113, pp. 95–, 1991.
- [27] C. Perrin y B. Ohta *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 123, pp. 27–, 2001.
- [28] A. Li *J. Mol. Struct.*, vol. 862, pp. 21–, 2008.
- [29] J. Hargis, F. Evangelista, J. Ingels, y H. Schaefer *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 130, pp. 17471–, 2008.
- [30] I. Rozas, I. Alkorta, y J. Elguero *Chem. Phys. Lett.*, vol. 275, pp. 423–, 1997.
- [31] G. Jeffrey *J. Mol. Struct.*, vol. 485, pp. 293–, 1999.
- [32] S. Scheiner, Y. Gu, y T. Kar *J. Mol. Struct.*, vol. 500, pp. 441–, 2000.
- [33] S. J. Grabowski *J. Phys. Chem. A*, vol. 104, pp. 5551–, 2000.
- [34] S. J. Grabowski *Chem. Phys. Lett.*, vol. 327, pp. 203–, 2000.
- [35] A. Pakiari y A. Mohajeri *Mol. Struct.*, vol. 620, pp. 31–, 2003.
- [36] I. Alkorta, J. Elguero, y M. Solimannejad *J. Chem. Phys.*, vol. 129, pp. 64115–, 2008.
- [37] P. Hohenberg y W. Kohn *Phys. Rev.*, vol. 136, pp. B864–, 1964.
- [38] H. Hellmann *Z. Phys.*, vol. 85, pp. 180–, 1933.
- [39] R. P. Feynman *Phys. Rev.*, vol. 56, pp. 340–, 1939.
- [40] J. Oddershede, P. Jørgensen, y N. H. F. Beebe *J. Chem. Phys.*, vol. 25, pp. 451–, 1977.
- [41] J. Geertsen y J. Oddershede *J. Chem. Phys.*, vol. 90, pp. 301–, 1984.
- [42] T. Enevoldsen, J. Oddershede, y S. P. A. Sauer *Theor. Chem. Acc.*, vol. 100, p. 275, 1998.
- [43] J. Oddershede, P. Jørgensen, y N. H. F. Beebe *J. Chem. Phys.*, vol. 12, pp. 655–, 1977.
- [44] E. S. Nielsen, P. Jørgensen, y J. Oddershede *J. Chem. Phys.*, vol. 73, p. 6238, 1980.

- [45] G. H. F. Diercksen, N. E. Grüner, y J. Oddershede *Comput. Phys. Commun.*, vol. 30, pp. 349–, 1983.
- [46] J. Oddershede, P. Jørgensen, y D. L. Yeager *Comput. Phys. Rep.*, vol. 2, pp. 33–, 1984.
- [47] G. A. Aucar y J. Oddershede *Int. J. Quantum Chem.*, vol. 47, p. 425, 1993.
- [48] M. J. Packer, E. K. Dalskov, T. Enevoldsen, H. J. J. Aa., y J. Oddershede *J. Chem. Phys.*, vol. 105, p. 5886, 1996.
- [49] K. L. Bak, H. Koch, J. Oddershede, O. Christiansen, y S. P. A. Sauer *J. Chem. Phys.*, vol. 112, p. 4173, 2000.
- [50] R. A. Moats, L. Watson, T. Shonk, S. Tokuyama, D. Braslau, R. Eto, J. C. Myigo, y B. D. Ross *J. Comput. Assist. Tomogr.*, vol. 19, pp. 480–491, 1928.
- [51] S. K. Mukherji, *Clinical applications of NMR spectroscopy*. John Wiley y Sons Inc., 1998.
- [52] K. Schmidt-Rohr y H. W. Spiess, *Multi-dimensional Solid State NMR and Polymers*. Academic Press: New York, 1994.
- [53] D. M. Grant y R. K. Harris, *Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance*. Wiley: Chichester, 1995.
- [54] R. A. Komorski, *High resolution NMR spectroscopy of synthetic polymers in bulk*. United States: VCH Publishers Inc., 1986.
- [55] N. Morellet, N. Jullian, H. D. Rocquigny, B. Maigre, J. Darlix, y B. Roques *The Embo Journal*, vol. 11, pp. 3059–3065, 1992.
- [56] W. W. Phoo, Y. Li, Z. Zhang, M. Y. Lee, Y. R. Loh, Y. B. Tan, E. Y. Ng, J. Lescar, C. Kang, y D. Lu *Nature Communications*, vol. 7, pp. 13410–, 2016.
- [57] L. B. Andreas, K. Jaudzems, J. Stanek, D. Lalli, A. Bertarello, T. L. Marchy, D. C.-D. Paepe, S. Kotelovica, I. Akopjana, B. Knott, S. Wegner, F. Engelke, A. Lesage, L. Emsley, K. Tars, T. Herrmann, y G. Pintacuda *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 113, no. 33, pp. 9187–9192, 2016.
- [58] L. Barbieri, E. Luchinat, y L. Banci *Nature Protocols*, vol. 11, pp. 1101–1111, 2016.
- [59] S. Sciabola, G. H. Goetza, G. Bai, B. N. Rogers, D. L. Gray, A. Duplantier, K. R. Fonseca, M. A. Vanase-Frawley, y N. M. Kablaouib *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, vol. 24, pp. 3513–3520, 2016.
- [60] E. M. Purcell, H. C. Torrey, y R. V. Pound *Phys. Rev.*, vol. 69, p. 37, 1946.
- [61] F. Bloch, W. W. Hansen, y M. E. Packard *Phys. Rev.*, vol. 69, p. 127, 1946.
- [62] Y. Parra, R. E. Ferrer, K. Montero, y M. Martínez *Revista Química Viva*, vol. 3, p. 154, 2011.

- [63] R. H. Contreras, M. B. Ferraro, M. C. R. de Azúa, y G. A. Aucar, *High Resolution NMR Spectroscopy: Understying Molecules and their Electronic Structures*. Amsterdam: Elsevier, 2013.
- [64] N. F. Ramsey *Phys. Rev.*, vol. 78, pp. 699–703, 1950.
- [65] N. F. Ramsey *Phys Rev*, vol. 78, pp. 699–703, 1951.
- [66] N. F. Ramsey *Phys. Rev.*, vol. 91, p. 303, 1953.
- [67] K. G. Dyall y K. F. ægri Jr., *Introduction to Relativistic Quantum Chemistry*. Oxford University Press, 2007.
- [68] D. R. Hartree *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, vol. 24, pp. 89–, 1928.
- [69] V. Fock *Z. Physik*, vol. 61, pp. 126–, 1930.
- [70] T. Helgaker, P. Jørgensen, y J. Olsen, *Molecular Electronic-Structure Theory*. John Wiley & Sons. LTD, 2000.
- [71] C. Möeller y M. S. Plesset *Phys. Rev.*, vol. 46, pp. 618–, 1934.
- [72] A. P. Scott y L. Radom *J. Chem. Phys.*, vol. 100, pp. 16502–, 1996.
- [73] P. R. Rablen, J. W. Lockman, y W. L. Jorgensen *J. Phys. Chem. A*, vol. 102, pp. 3782–, 1998.
- [74] L. A. Curtiss, P. C. Redfern, K. Raghavachari, y J. A. Pople *J. Chem. Phys.*, vol. 114, pp. 108–, 2001.
- [75] J. Čížek *J. Chem. Phys.*, vol. 45, pp. 4256–, 1966.
- [76] J. Čížek y J. Paldus *Int. J. Quant. Chem.*, vol. 5, pp. 359–, 1971.
- [77] W. Kohn y L. Sham *Phys. Rev.*, vol. 140, pp. A1133–, 1965.
- [78] C. Lee, W. Yang, y R. G. Parr *Phys. Rev. B*, vol. 37, p. 785, 1988.
- [79] S. H. Vosko, L. Wilk, y M. Nusair *Can. J. Phys.*, vol. 58, pp. 1200–, 1980.
- [80] A. D. Becke *J. Chem. Phys.*, vol. 98, pp. 5648–5652, 1993.
- [81] P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, y M. J. Frisch *J. Phys. Chem.*, vol. 98, pp. 11623–, 1994.
- [82] J. P. Perdew, K. Burke, y M. Ernzerhof *Phys. Rev. Lett.*, vol. 77, pp. 3865–, 1996.
- [83] C. Adamo y V. Barone *J. Chem. Phys.*, vol. 110, pp. 6158–, 1999.
- [84] T. Kupka *Magn. Res. Chem.*, vol. 46, pp. 851–858, 2008.
- [85] T. Pawlak, M. L. Munzarová, L. Pazderski, y R. Marek *J. Chem. Theory Comput.*, vol. 7, no. 12, pp. 3909–3923, 2011.

- [86] D. N. Zubarev *Sov. Phys. Usp.*, vol. 3, pp. 320–345, 1960.
- [87] G. A. Aucar, R. H. Romero, y A. F. Maldonado *Int. Rev. Phys. Chem.*, vol. 29, pp. 1–, 2010.
- [88] J. Oddershede *Adv. Quantum Chem.*, vol. 11, pp. 257–, 1978.
- [89] J. Oddershede, *Introductory polarization propagator theory*. Methods in computational molecular physics. Boston: Reidel Publishing Company, 1983.
- [90] J. Linderberg y Y. Óhrn, *Propagators in quantum chemistry*. New York: Academic Press, 1973.
- [91] O. Goscinski y B. Lukman *Chem. Phys. Lett.*, vol. 7, pp. 573–, 1970.
- [92] J. Oddershede y P. Jørgensen *J. Chem. Phys.*, vol. 66, pp. 1541–, 1977.
- [93] W. J. Hehre, R. F. Stewart, y J. A. Pople *J. Chem. Phys.*, vol. 51, p. 2657, 1969.
- [94] R. Dichfield, W. J. Hehre, y J. A. Pople *J. Chem. Phys.*, vol. 54, p. 724, 1971.
- [95] W. J. Hehre, R. Dichfield, y J. A. Pople *J. Chem. Phys.*, vol. 56, p. 2257, 1972.
- [96] R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, y J. A. Pople *J. Chem. Phys.*, vol. 56, p. 2257, 1980.
- [97] D. E. Woon y T. H. Dunning *J. Chem. Phys.*, vol. 103, p. 4572, 1995.
- [98] D. E. Woon y T. H. Dunning *J. Chem. Phys.*, vol. 99, p. 1914, 1993.
- [99] T. H. Dunning *J. Chem. Phys. A*, vol. 104, p. 9062, 2000.
- [100] E. R. Davison y D. Feller *Chem. Rev.*, vol. 86, p. 881, 1986.
- [101] W. Kutzelnigg *Angewyete Chemie*, vol. 35, pp. 573–586, 1996.
- [102] R. S. Mulliken *Science*, vol. 157, no. 3785, pp. 13–24, 1967.
- [103] W. Heitler y F. London *Zeitschrift fur Physik*, vol. 44, pp. 455–, 1927.
- [104] I. U. of Pure y A. C. (IUPAC), *Compendium of Chemical Terminology*. Royal Society of Chemistry, 1997.
- [105] I. Langmuir *J Am. Chem. Soc.*, vol. 41, pp. 868–934, 1919.
- [106] P. Drude *Annalen der Physik*, vol. 306, pp. 566–, 1900.
- [107] P. Drude *Annalen der Physik*, vol. 308, pp. 369–, 1900.
- [108] N. W. Ashcroft y N. D. Mermin, *Solid State Physics*. Cornell University, 1976.
- [109] C. S. et al. *Science*, vol. 309, pp. 78–102, 2005.
- [110] J. Trylska, P. Grochowski, y J. McCammon *Protein Sci*, vol. 13, pp. 513–528, 2004.

- [111] G. N. Lewis, "Valence y the structure of atoms y molecules," *Chemical Catalog Co.*, p. 109, 1923.
- [112] L. Pauling, "The nature of the chemical bond," *Cornell University Press*, 1960.
- [113] G. Pimentel y MacClellan *Freeman*, 1960.
- [114] S. J. Grabowski *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. C*, vol. 102, pp. 131–165, 2006.
- [115] E. Arunan, G. Desiraju, R. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. Clary, R. Crabtree, J. Dannenberg, P. Hobza, H. Kjaergaard, A. Legon, B. Mennucci, y D. Nesbitt *Pure Appl. Chem.*, vol. 83, pp. 1619–, 2011.
- [116] G. Desiraju *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 50, pp. 52–, 2011.
- [117] B. V. Pyiyan, P. Kolyaivel, y P. Deepa *Mol. Phys.*, vol. 112, no. 12, pp. 1609–1623, 2014.
- [118] M. G. Siskos, A. G. Tzakos, y I. P. Gerothanassis *Org. Biomol. Chem.*, vol. 13, pp. 8852–8868, 2015.
- [119] S. J. Grabowski *J. Phys. Chem. A*, vol. 105, pp. 10739–10746, 2001.
- [120] M. Cuma, S. Scheiner, y T. Kar. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, vol. 467, pp. 37–49, 1999.
- [121] N. Zarycz y G. A. Aucar *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 114, pp. 7162–7172, 2010.
- [122] G. R. Desiraju y T. Steiner *Oxford University Press*, p. 507, 1999.
- [123] J. A. Pople, W. G. Schneider, y H. J. Bernstein, *High-resolution Nuclear Magnetic Resonance*. McGraw-Hill Book Company, Inc., 1959.
- [124] W. W. Bachovchin *Mag. Res. Chem.*, vol. 39, 2001. Ref. [32], p. 55.
- [125] B. Berglund y R. W. Vaughan *J. Chem. Phys.*, vol. 73, pp. 2037–2043, 1980.
- [126] C. M. Rohlfing, I. C. Allan, y R. Ditchfield *J. Chem. Phys.*, vol. 79, pp. 4958–4966, 1983.
- [127] G. A. Jeffrey y Y. Yeon *Acta Crystallogr. Sect. B: Struct. Sci.*, vol. 42, pp. 410–413, 1986.
- [128] R. Kaliaperumal, R. E. J. Sears, Q. W. Ni, y J. E. Furst *J. Chem. Phys.*, vol. 91, pp. 7387–7391, 1989.
- [129] H. Eckert, J. P. Yesinowski, L. A. Silver, y E. M. Stople *J. Phys. Chem.*, vol. 92, pp. 2055–2064, 1988.
- [130] U. Sternberg y E. Brunner *J. Magn. Reson. Ser. A*, vol. 108, pp. 142–150, 1994.
- [131] A. M. Dermott y C. F. Ridenour, in *Proton Chemical Shift Measurements in Biological Solids, Encyclopedia of NMR*. Wiley: UK, 1996.

- [132] V. Bertolasi, P. Gilli, V. Ferretti, y G. Gilli *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, vol. 2, pp. 945–952, 1997.
- [133] A. J. Dingley y S. Grzesieck *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 120, p. 8293, 1998.
- [134] R. F. W. Bader *Oxford University Press*, 1990.
- [135] U. Koch y P. L. A. Popelier *J. Phys. Chem. A*, vol. 99, p. 9747, 1995.
- [136] P. Popelier *Prentice Hall, Pearson Education Limited*, 2000.
- [137] A. E. Reed, L. A. Curtiss, y F. Weinhold *Chem. Rev.*, vol. 88, p. 899, 1988, Ref. [23], Chapt. 4.
- [138] P. A. Frey *Magn. Reson. Chem.*, vol. 39, pp. 190–, 2001.
- [139] L. C. Remer y J. H. Jensen *The Journal of Physical Chemistry A*, 2000.
- [140] G. Gilli y P. Gilli *J. Molec. Struct.*, vol. 552, pp. 1–15, 2000.
- [141] V. Bertolasi, P. Gilli, V. Ferretti, y G. Gilli *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 113, pp. 4917–4925, 1991.
- [142] V. Bertolasi, V. Ferretti, P. Gilli, G. Gilli, Y. Issa, y O. E. Sherif *Journal of the Chemical Society Perkin Transactions 2*, vol. 11, pp. 2223–2228, 1993.
- [143] I. Alkorta, J. Elguero, O. Mó, M. Yáñez, y J. E. D. Bene *Chemical Physics Letters*, vol. 411, pp. 411–415, 2005.
- [144] F. Fuster y S. J. Grabowski *J. Phys. Chem. A*, vol. 115, pp. 10078–10086, 2011.
- [145] T. Cristina, G. Sánchez-Sanz, I. Alkorta, J. Elguero, O. Mó, y M. Yáñez *J. Mol. Struct.*, vol. 1048, pp. 138–151, 2013.
- [146] J. Chin, C. K. Dong, H. J. Kim, F. B. Panosyan, y M. K. Kwan *Org. Lett.*, vol. 6, pp. 2591–2593, 2004.
- [147] M. Rospenk, P. Majewska, B. Czarnik-Matuszewicz, y L. Sobczyk *Chem. Phys.*, vol. 326, pp. 458–464, 2006.
- [148] C. F. Guerra, F. M. Bickelhaupt, J. G. Snijders, y E. J. Baerends *Chem. Eur. J.*, vol. 5, no. 5, pp. 3581–3594., 1999.
- [149] C. F. Guerra, F. M. Bickelhaupt, J. G. Snijders, y E. J. Baerends *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 122, no. 5, pp. 4117–4128, 2000.
- [150] Y. Mó *J. Mol. Model*, vol. 12, pp. 665–672, 2006.
- [151] G. Gilli y P. Gilli, *The Nature of the Hydrogen Bond: Outline of a Comprehensive Hydrogen Bond Theory*. Oxford University Press, 2009.
- [152] P. Gilli y G. Gilli *J. Mol Struct.*, vol. 972, p. 2, 2010.
- [153] K. T. Mahmudov y A. J. L. Pombeiro *Chem. Eur. J.*, vol. 22, p. 16356–16398, 2016.

- [154] K. T. Mahmudov, M. N. Kopylovich, M. F. C. G. da Silva, y A. J. L. Pombeiro *Coord. Chem. Rev.*, vol. 345, pp. 54–72, 2017.
- [155] P. Gilli, V. Bertolasi, L. Pretto, y G. Gilli *J. Mol. Struct.*, vol. 790, no. 12, pp. 40–49, 2006.
- [156] J. F. Beck y Y. Mó *J. Comput. Chem.*, vol. 28, pp. 455–466, 2007.
- [157] L. Guillaumes, S. Simon, y C. F. Guerra *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 2015, pp. 318–327, 2015.
- [158] X. Jiang, H. Zhang, W. Wu, y Y. Mó *Chem. Eur. J.*, vol. 23, pp. 16885–16891, 2017.
- [159] X. Lin, H. Zhang, X. Jiang, W. Wu, y Y. Mó *J. Phys. Chem. A*, vol. 121, pp. 8535–8541, 2017.
- [160] I. Alkorta, J. Elguero, O. Mó, M. Yáñez, y J. E. D. Bene *Molecular Physics*, vol. 102, p. 2563, 2004.
- [161] P. Sanz, O. Mó, M. Yáñez, y J. Elguero *Chem. Phys. Chem*, vol. 8, pp. 1950–1958, 2007.
- [162] P. Sanz, O. Mó, M. Yáñez, y J. Elguero *J. Phys. Chem. A*, vol. 111, pp. 3585–3591, 2007.
- [163] J. E. D. Bene, S. A. Perera, y R. J. Bartlett *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 122, p. 3560, 2000.
- [164] J. E. D. Bene y R. J. Bartlett *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 122, p. 10480, 2000.
- [165] J. E. D. Bene, S. A. Perera, y R. J. Bartlett *J. Phys. Chem. A*, vol. 105, p. 930, 2001.
- [166] J. Elguero, I. Alkorta, y J. E. D. Bene *Molecular Physics*, vol. 112, pp. 107–116, 2014.
- [167] D. Cremer y J. Grafenstein *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 9, p. 2791, 2007.
- [168] A. A. Grosch, S. C. C. van der Lubbe, y C. F. Guerra *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 122, no. 6, pp. 1813–1820, 2018.
- [169] J. Emsley *Struct. Bonding*, vol. 57, p. 147, 1984.
- [170] J. D. Dunitz *Cornell University Press, Ithaca*, 1979.
- [171] H. B. Burgi *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 14, p. 460, 1975.
- [172] D. Manna y G. Mugesh *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 134, p. 4269–4279., 2012.
- [173] M. Mautner *Chemical Reviews*, vol. 105, no. 1, pp. 213–284, 2005.
- [174] M. D. Ward *Structure y Bonding*, vol. 132, pp. 1–24, 2009.
- [175] W. Cleland y M. Kreevoy *Science*, vol. 264, pp. 1887–1890, 1994.
- [176] P. Gilli, V. Bertolasi, V. Ferretti, y G. Gilli *Journal of the American Chemical Society*, vol. 122, no. 42, pp. 10405–10417, 2000.

- [177] P. Gilli, V. Bertolasi, L. Pretto, A. Lyčka, y G. Gilli *Journal of the American Chemical Society*, vol. 124, no. 45, pp. 13554–13567, 2002.
- [178] P. Gilli, V. Bertolasi, L. Pretto, V. Ferretti, y G. Gilli *Journal of the American Chemical Society*, vol. 126, no. 12, pp. 3845–3855, 2004.
- [179] W. W. Cleland, P. A. Frey, y J. A. Gerlt *J. Biol. Chem.*, vol. 273, p. 25529, 1998.
- [180] W. W. Cleland *Biochemistry*, vol. 31, pp. 317–319, 1992.
- [181] P. Gilli, L. Pretto, V. Bertolasi, y G. Gilli *Acc. Chem. Res.*, vol. 42, pp. 33–44, 2009.
- [182] P. Schah-Mohammedi, I. G. Shenderovich, C. Detering, H. H. Limbach, P. M. Tolstoy, S. N. Smirnov, G. S. Denisov, y N. S. Golubev *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 122, pp. 12878–12879, 2000.
- [183] P. M. Tolstoy, P. Schah-Mohammedi, S. N. Smirnov, N. S. Golubev, G. S. Denisov, y H. H. Limbach *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 126, pp. 5621–5634, 2004.
- [184] X. Li, J. J. Pignatello, Y. Wang, y B. Xing *Environ. Sci. Technol.*, vol. 47, pp. 8334–8341, 2013.
- [185] J. Ni, J. J. Pignatello, y B. Xing *Environ. Sci. Technol.*, vol. 45, pp. 9240–9248, 2011.
- [186] M. Teixido, J. J. Pignatello, J. L. Beltran, M. Grenados, y J. Peccia *Environ. Sci. Technol.*, vol. 45, pp. 10020–10027, 2011.
- [187] X. Li, B. Gamiz, Y. Wang, J. J. Pignatello, y B. Xing *Environ. Sci. Technol.*, vol. 49, pp. 1409–1417, 2015.
- [188] F. Xiao y J. J. Pignatello *Environ. Sci. Technol.*, vol. 50, pp. 6276–6283, 2016.
- [189] R. A. Marcus *Rev. Mod. Phys.*, vol. 65, pp. 599–610, 1993.
- [190] D. M. Adams, L. Brus, C. E. D. Chidsey, S. Creager, C. Creutz, C. R. Kagan, P. V. Kamat, M. Lieberman, S. Lindsay, R. A. Marcus, R. M. Metzger, M. E. Michel-Beyerle, J. R. Miller, M. D. Newton, D. R. Rolison, O. Sankey, K. S. Schanze, J. Yardley, y X. Zhu *J. Phys. Chem. B*, vol. 107, pp. 6668–6697, 2003.
- [191] J. T. Hynes, J. P. Klinman, H. H. Limbach, y R. L. Schowen, *Hydrogen-Transfer Reactions*. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2007.
- [192] J. Blumberger *Chem. Rev.*, vol. 115, pp. 11191–11238, 2015.
- [193] R. I. Cukier y D. G. Nocera *Annu. Rev. Phys. Chem.*, vol. 49, pp. 337–369, 1998.
- [194] M. H. V. Huynh y T. J. Meyer *Chem. Rev.*, vol. 107, pp. 5004–5064, 2007.
- [195] M. G. Wolf y G. Groenhof *J. Comp. Chem.*, vol. 35, pp. 657–671, 2014.
- [196] D. Marx *Chem. Phys. Chem.*, vol. 7, pp. 1848–, 2006.
- [197] D. Marx, A. Chyra, y M. Tuckerman *Chem. Rev.*, vol. 110, pp. 2174–, 2010.

- [198] P. Goyal, M. Elstner, y Q. Cui *J. Phys. Chem. B*, vol. 115, pp. 6790–, 2011.
- [199] X. Wu, W. Thiel, S. Pezeshki, y H. Lin *J. Chem. Theory Comp.*, vol. 9, pp. 2672–, 2013.
- [200] P. Intharathap, A. Tongraar, y K. Sagarik *J. Comput. Chem.*, vol. 27, pp. 1723–, 2006.
- [201] L. Muñoz-Rugeles, A. Galano, y J. R. Alvarez-Idaboy *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 19, pp. 15296–15309, 2017.
- [202] A. Sirjoosingh y S. Hammes-Schiffer *J. Phys. Chem. A*, vol. 115, pp. 2367–2377, 2011.
- [203] S. Hammes-Schiffer y A. V. Soudackov *Acc. Chem. Res.*, vol. 42, pp. 1881–1889, 2009.
- [204] G. A. Dilabio y E. R. Johnson *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 129, pp. 6199–6203, 2007.
- [205] S. Hammes-Schiffer *Acc. Chem. Res.*, vol. 34, pp. 273–281, 2001.
- [206] R. I. Cukier y D. G. Nocera *Annu. Rev. Phys. Chem.*, vol. 49, pp. 337–369, 1998.
- [207] J. M. Mayer *Annu. Rev. Phys. Chem.*, vol. 55, pp. 363–390, 2004.
- [208] J. Rosenthal y D. G. Nocera *Acc. Chem. Res.*, vol. 40, pp. 543–553, 2007.
- [209] S. Hammes-Schiffer y A. V. Soudackov *J. Phys. Chem. B*, vol. 112, pp. 14108–14123, 2008.
- [210] Y. Georgievskii y A. A. Stuchebrukhov *J. Phys. Chem.*, vol. 113, pp. 10438–10450, 2000.
- [211] P. Pyykkó *Chem. Rev.*, vol. 88, pp. 563–, 1988.
- [212] I. L. Rusakova y L. B. Krivdin *Mendeleev Commun*, vol. 28, pp. 1–13, 2018.
- [213] A. F. Maldonado y G. A. Aucar *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 11, pp. 5615–, 2009.
- [214] J. I. Melo, A. F. Maldonado, y G. A. Aucar *Theor Chem Accounts*, vol. 129, pp. 483–, 2011.
- [215] A. F. Maldonado, G. A. Aucar, y J. I. Melo *J. Mol. Model*, vol. 20, pp. 2417–, 2014.
- [216] T. Enevoldsen, L. Visscher, T. Saue, H. J. A. Jensen, y J. Oddershede *J. Chem. Phys.*, vol. 112, pp. 3493–, 2000.
- [217] A. Antušek, M. Pecul, y J. Sadlej *Chem. Phys. Lett.*, vol. 427, pp. 281–, 2006.
- [218] L. Visscher, T. Enevoldsen, T. Saue, H. J. A. Jensen, y J. Oddershede *J. Comput. Chem.*, vol. 20, pp. 1262–, 1999.
- [219] D. Bohm y D. Pines *Phys. Rev.*, vol. 82, pp. 625–, 1951.
- [220] D. Bohm y D. Pines *Phys. Rev.*, vol. 85, pp. 338–, 1952.
- [221] D. Bohm y D. Pines *Phys. Rev.*, vol. 92, pp. 609–, 1953.

- [222] S. S. Gómez, R. H. Romero, y G. A. Aucar *J. Chem. Phys.*, vol. 117, pp. 7942–, 2002.
- [223] A. W. ski, M. Repiský, y M. Pecul *J. Chem. Phys.*, vol. 137, pp. 14311–, 2012.
- [224] M. Repiský, S. Komorovský, O. L. Malkina, y V. G. Malkin *J. Chem. Phys.*, vol. 356, pp. 236–, 2009.
- [225] J. Gao, W. Liu, B. Song, y C. Liu *J. Chem. Phys.*, vol. 121, pp. 6658–, 2004.
- [226] A. H. MacDonald y S. H. Vosko *J. Phys. C: Solid State Phys.*, vol. 12, pp. 2977–, 1979.
- [227] L. Visscher, T. Enevoldsen, T. Saue, H. J. A. Jensen, y J. Oddershede *J. Comput. Chem.*, vol. 20, pp. 1262–, 1999.
- [228] F. Groenewald, H. G. Raubenheimer, J. Dillen, y C. Esterhuysen *Dalton Transactions*, vol. 46, pp. 4960–4967, 2017.
- [229] I. Alkorta, I. Rozas, y J. Elguero *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, vol. 537, pp. 139–, 2001.
- [230] P. I. Demýanov y R. M. Gschwind *Organometallics*, vol. 25, pp. 5709–, 2006.
- [231] R. Marcuse y L. Johansson *J. Am. Oil Chem. Soc.*, vol. 50, pp. 387–391, 1973.
- [232] T. W. Keal, T. Helgaker, P. Salek, y D. J. Tozer *Chem. Phys. Lett.*, vol. 425, pp. 163–, 2006.
- [233] J. Kongsted, K. Aidas, K. V. Mikkelsen, y S. P. A. Sauer *J. Chem. Theor. Comput.*, vol. 4, pp. 267–, 2008.
- [234] T. H. Dunning *J. Chem. Phys.*, vol. 90, p. 1007, 1989.
- [235] R. Ditchfield *J. Phys. Chem. A*, vol. 56, p. 5688, 1972.
- [236] K. Wolinski, J. F. Hinton, y P. Pulay *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 12, p. 8251, 1990.
- [237] T. Helgaker, P. J. Wilson, R. D., Amos, y N. C. Hyy *J. Chem. Phys.*, vol. 113, p. 2983, 2000.
- [238] K. Aidas, C. Angeli, K. L. Bak, V. Bakken, R. Bast, L. Boman, O. Christiansen, R. Cimraglia, S. Coriani, P. Dahle, E. K. Dalskov, U. Ekström, T. Enevoldsen, J. J. Eriksson, P. Ettenhuber, B. Fernández, L. Ferrighi, H. Fliegl, L. Frediani, K. Hald, A. Halkier, C. Hättig, H. Heiberg, T. Helgaker, A. C. Hennum, H. Hettema, E. Hjertenæs, S. Høst, I.-M. Høyvik, M. F. Iozzi, B. Jansik, H. J. Aa. Jensen, D. Jonsson, P. Jørgensen, J. Kauczor, S. Kirpekar, T. Kjærgaard, W. Klopper, S. Knecht, R. Kobayashi, H. Koch, J. Kongsted, A. Krapp, K. Kristensen, A. Ligabue, O. B. Lutnæs, J. I. Melo, K. V. Mikkelsen, R. H. Myhre, C. Neiss, C. B. Nielsen, P. Norman, J. Olsen, J. M. H. Olsen, A. Osted, M. J. Packer, F. Pawłowski, T. B. Pedersen, P. F. Provasi, S. Reine, Z. Rinkevicius, T. A. Ruden, K. Ruud, V. Rybkin, P. Salek, C. C. M. Samson, A. Sánchez de Merás, T. Saue, S. P. A. Sauer, B. Schimmelpfennig, K. Sneskov, A. H. Steindal, K. O. Sylvester-Hvid, P. R. Taylor, A. M. Teale, E. I. Tellgren, D. P. Tew, A. J. Thorvaldsen, L. Thøgersen, O. Vahtras, M. A. Watson, D. J. D. Wilson, M. Ziolkowski, y H. Ågren, The Dalton quantum chemistry program system, *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.*, 2014, 4:269–284 (doi: 10.1002/wcms.1172).

- [239] Y. H. Mariam y R. N. Musin *J. Phys. Chem. A*, vol. 112, pp. 134–145, 2008.
- [240] J. Guo, P. M. Tolstoy, B. Koeppe, N. S. Golubev, G. S. Denisov, S. N. Smirnov, y H. H. Limbach *J. Phys. Chem. A*, vol. 116, pp. 11180–11188, 2012.
- [241] H. H. Limbach, P. M. Tolstoy, N. Pérez-Hernández, J. Guo, I. G. Shenderovich, y G. S. Denisov *Isr. J. Chem.*, vol. 49, pp. 199–216, 2009.
- [242] B. Koeppe, J. Guo, P. M. Tolstoy, G. S. Denisov, y H. H. Limbach *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 135, pp. 7553–7566, 2013.
- [243] X. Krokidis, V. Goncalves, A. Savin, y B. Silvi *J. Phys. Chem. A*, vol. 102 (26), pp. 5065–5073, 1998.
- [244] N. Zarycz y G. A. Aucar *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 112, p. 8767, 2008.
- [245] A. Filarowski, A. Koll, P. E. Hansen, y M. Kluba *J. Phys. Chem. A*, vol. 112, p. 3478, 2008.
- [246] D. B. Chesnut y K. D. Moore *J. Comput. Chem.*, vol. 10, pp. 648–, 1989.
- [247] D. B. Chesnut, B. E. Rusiloski, K. D. Moore, y D. A. Egolf *J. Comput. Chem.*, vol. 14, pp. 1364–, 1993.
- [248] D. B. Chesnut y E. F. C. Byrd *Chem. Phys.*, vol. 213, pp. 153–158, 1996.
- [249] P. F. Provasi, G. A. Aucar, y S. P. A. Sauer *J. Chem. Phys.*, vol. 112, pp. 6201–6208, 2000.
- [250] M. Sánchez, P. F. Provasi, G. A. Aucar, y S. P. A. Sauer *Adv. Quantum Chem.*, vol. 48, pp. 161–183, 2005.
- [251] M. Sebban, J. Guillard, P. Palmas, y D. Poullain *Magnetic Resonance Chemistry*, vol. 43, pp. 563–, 2005.
- [252] P. E. Hansen *Magnetic Resonance Chemistry*, vol. 46, pp. 726–, 2008.
- [253] S. Ammal y P. Venuvanalingam *J. Phys. Chem. A*, vol. 104, pp. 10859–, 2000.
- [254] P. Sanz, M. Yáñez, y O. Mó *J. Phys. Chem. A*, vol. 106, pp. 4661–, 2002.
- [255] P. Sennikov *J. Phys. Chem.*, vol. 98, pp. 4673–, 1994.
- [256] C. Nogueira, G. Zeni, y J. Rocha *Chem. Rev.*, vol. 104, pp. 6255–, 2004.
- [257] G. Mugesh, W. du Mont, y H. Sies *Chem. Rev.*, vol. 101, pp. 2125–, 2001.
- [258] H. Duddleck *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, vol. 27, pp. 1–, 1995.
- [259] H. Duddleck *Annu. Rep. NMR Spectrosc.*, vol. 52, pp. 105–, 2004.
- [260] R. G. Pearson, H. Sobel, y J. Songstad *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 90, pp. 319–326, 1968.
- [261] E. J. Corey y C. U. Kim *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 94, pp. 7586–7587, 1972.

- [262] H. Y. Kim, D. E. Fomenko, Y. E. Yoon, y V. N. Gladyshev *Biochemistry*, vol. 45, pp. 13697–13704, 2006.
- [263] T. Nauser, D. Steinmann, G. Grassi, y W. H. Koppenol *Biochemistry*, vol. 53, pp. 5017–5022, 2014.
- [264] Y. Y. Rusakov, L. B. Krivdin, N. V. Istomina, V. A. Potapov, y S. V. Amosova *Magn. Reson. Chem.*, vol. 46, pp. 979–, 2008.
- [265] Y. Y. Rusakov, L. B. Krivdin, N. V. Istomina, E. P. Levanova, y G. Levkovskaya *Aust. J. Chem.*, vol. 62, pp. 734–, 2009.
- [266] Y. Y. Rusakov, L. B. Krivdin, S. P. A. Sauer, E. P. Levanova, y G. G. Levkovskaya *Magn. Reson. Chem.*, vol. 48, pp. 44–, 2010.
- [267] H. J. Reich y R. J. Hondal *ACS Chem. Biol.*, vol. 11, pp. 821–841, 2016.
- [268] H. S. Biswal, *Hydrogen Bonds involving Sulfur: New insights from Ab initio Calculations and Gas Phase Laser Spectroscopy. In Noncovalent Forces*. Springer Link: Pisa, Italy, 2015.
- [269] H. S. Biswal, S. Bhattacharyya, A. Bhattacharjee, y S. Wategaonkar *Int. Rev. Phys. Chem.*, vol. 34, pp. 99–160, 2015.
- [270] DIRAC, a Relativistic Ab Initio Electronic Structure Program, Release DIRAC16 (2016), written by H. J. Aa. Jensen, R. Bast, T. Saue, y L. Visscher, with contributions from V. Bakken, K. G. Dyall, S. Dubillard, U. Ekström, E. Eliav, T. Enevoldsen, E. Fasshauer, T. Fleig, O. Fossgaard, A. S. P. Gomes, T. Helgaker, J. Henriksson, M. Iliaš, Ch. R. Jacob, S. Knecht, S. Komorovsky, O. Kullie, J. K. Lærdahl, C. V. Larsen, Y. S. Lee, H. S. Nataraj, M. K. Nayak, P. Norman, G. Olejniczak, J. Olsen, Y. C. Park, J. K. Pedersen, M. Pernpointner, R. Di Remigio, K. Ruud, P. Sałek, B. Schimmelpfennig, J. Sikkema, A. J. Thorvaldsen, J. Thyssen, J. van Stralen, S. Villaume, O. Visser, T. Winther, y S. Yamamoto (see <http://www.diracprogram.org>).
- [271] Y. Y. Rusakov y L. B. Krivdin. *J. Comput. Chem.*, vol. 36, pp. 1756–1762, 2015.
- [272] K. G. Dyall *Theor. Chem Acc.*, vol. 131, p. 1217, 2012.
- [273] G. Aucar *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, vol. 32A, pp. 88–116, 2008.

