

MODELOS DE INTERACCIONES ATÓMICAS EN MECÁNICA MOLECULAR^a

MODELS OF ATOMIC INTERACTIONS IN MOLECULAR MECHANICS

MIGUEL A. DÍAZ^{b*}, DAVID S. COLL^b, DAVID E. VEGA^c

Recibido para revisar 22-06-2023, aceptado 22-12-2023, versión final 26-12-2023.

Artículo de revisión

RESUMEN: Esta revisión describe modelos de interacciones atómicas utilizados en la mecánica molecular, enfatizando consideraciones que se deben tener en cuenta para su implementación computacional. Estos modelos constituyen los términos de una función que aproxima la superficie de energía potencial de un sistema molecular, conocida como campo de fuerzas. Existen dos grupos de interacciones: enlazantes y no enlazantes. La primera categoría contempla potenciales estiramiento de enlace, flexión de enlaces, torsión de enlace y flexión respecto a un plano molecular. La segunda categoría contempla potenciales electrostáticos y de van der Waals. Las interacciones electrostáticas son descritas mediante la ley de Coulomb, requiriendo una metodología de asignación de cargas. Las interacciones de van der Waals son modeladas mediante términos de largo alcance asociados a la interacción entre dipolos inducidos, y mediante términos de corto alcance asociados a la improbabilidad de encontrar electrones con el mismo espín en el mismo lugar del espacio.

PALABRAS CLAVE: mecánica molecular; modelos matemáticos; interacciones atómicas.

ABSTRACT: This review describes models of atomic interactions used in molecular mechanics, with an emphasis on considerations in their computational implementation. These models form a function approximating the potential energy surface of a molecular system, known as the force field. There are two groups of interactions: bonding and non-bonding. The former includes bond stretching, bending, torsion and out-of-plane bending potentials. The latter consists of electrostatic and van der Waals potentials. Electrostatic interactions are modeled by Coulomb's law and require a charge assignment method. Van der Waals interactions are modeled with long-range terms related to induced dipole interactions and short-range terms related to the improbability of finding electrons with the same spin state at the same location in space.

KEYWORDS: molecular mechanics; mathematical models; atomic interactions.

^aDíaz, M. A., Coll, D. S. & Vega, D. E. (2024). Modelos de interacciones atómicas en mecánica molecular *Rev. Fac. Cienc.*, 13 (1), 73–127. DOI: <https://10.15446/rev.fac.cienc.v13n1.109657>

^bCentro de Química “Dr. Gabriel Chuchani”. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Altos de Pipe, Venezuela.

* Autor para correspondencia: mdiaz92@outlook.com

^cDepartamento de Química, Facultad Experimental de Ciencias y Tecnología. Universidad de Carabobo, Naguanagua, Venezuela.

1. INTRODUCCIÓN

El propósito de esta revisión es documentar modelos que permiten cuantificar las interacciones atómicas a través de la mecánica molecular, haciendo énfasis en presentar sus expresiones matemáticas de forma detallada, con miras a su implementación en un lenguaje de programación. Esta revisión fue necesaria para programar un módulo de mecánica molecular, el cual forma parte de un editor de moléculas y cristales que nuestro grupo está desarrollando.

Para entrar en contexto, antes de presentar el compendio de modelos de interacciones se muestra una visión general sobre la mecánica molecular como herramienta para la simulación molecular, se presenta el concepto de campo de fuerzas como aproximación de la superficie de energía potencial y se introduce el sistema de coordenadas internas, el cual facilita el cálculo de la energía en los diferentes modelos de interacciones.

1.1. Mecánica molecular

La mecánica molecular es un método que aproxima la superficie de energía potencial de una molécula sin considerar explícitamente su estructura electrónica, a través de modelos empíricos conocidos como campos de fuerzas. Para un estado electrónico fijo, la superficie de energía potencial de una molécula es una representación de su energía en términos de un conjunto de variables que describen su geometría. Su principio es la expresión de la energía potencial asociada a la perturbación de una molécula con respecto a una geometría de referencia o natural, común a todos sus isómeros conformacionales (Leach, 2001). Esto permite aproximar estructuras estables como los mínimos locales en la superficie de energía potencial, así como también las energías relativas entre los conformeros de la molécula. Para modelar el sistema los átomos son representados como esferas (con carga eléctrica fija) distinguibles entre sí, unidas a través de resortes que simulan los enlaces químicos (Ver Figura 1-a).

Los trabajos en mecánica molecular comenzaron con el estudio de Westheimer & Mayer (1946) sobre la racemización de derivados del bifenilo (Ver Figura 1-b), donde la energía molecular se expresaba en términos de sus coordenadas normales. Posteriormente, Allinger (1976) planteó la extensión del *método del campo de fuerzas* a hidrocarburos y algunos otros compuestos orgánicos expresando la energía molecular en términos de sus coordenadas internas. Hoy en día existen diversos campos de fuerzas específicos para simular el comportamiento de materiales y biomoléculas.

La mecánica molecular encuentra su principal ventaja en la simulación de sistemas que constan de miles de átomos, donde los métodos que consideran explícitamente la estructura electrónica de la materia (métodos de primeros principios o *ab-initio*) no son viables debido a su alto consumo de recursos computacionales en esta escala (tiempo de procesamiento y cantidad de memoria). A continuación se presenta una lista de algunas aplicaciones:

1. Optimización de geometrías moleculares: para moléculas relativamente pequeñas es común usar estas estructuras como punto de partida para optimizar geometrías mediante métodos *ab-initio*.
2. Cálculo de parámetros fisicoquímicos de moléculas individuales: entre estos se encuentran las

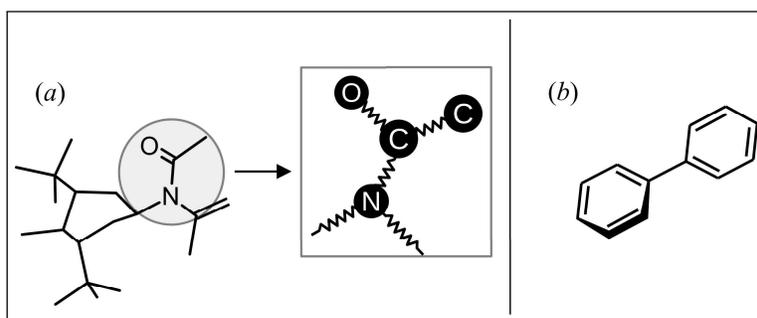


Figura 1: (a) Representación de un fragmento molecular como un conjunto de esferas y resortes. (b) Fórmula estructural de la molécula de bifenilo. Fuente: Elaboración propia.

frecuencias asociadas a los modos normales de vibración, las entalpías estándar de formación, los momentos dipolares y las barreras conformacionales.

3. Análisis conformacional: esto consiste en la exploración del conjunto de conformaciones que puede adoptar una molécula rotando los ejes de sus enlaces, permitiendo ordenarlas según su estabilidad.
4. Acoplamiento molecular o *docking*: esto consiste en la estimación de las conformaciones más estables entre pares de moléculas. Ejemplo de ello es el estudio de la interacción entre fármacos y proteínas o entre pares de macromoléculas de interés biológico.
5. Simulaciones de dinámica molecular: los campos de fuerzas diseñados para mecánica molecular (ya sea en sus formas originales o reparametrizados), se usan para calcular la energía potencial del conjunto de estructuras en las dinámicas moleculares.
6. Realización de cálculos híbridos: en estos se define una región de alto nivel donde se manejan métodos *ab-initio* para determinar propiedades derivadas de la estructura electrónica, y una región de bajo nivel donde se maneja la mecánica molecular para optimizar la estructura molecular.
7. Parametrización de métodos de grano grueso (*coarse-grained*): los resultados de simulación por dinámica molecular utilizando modelos de campos de fuerzas atómicos (que contemplan todos los átomos) se utilizan para la construcción de modelos de grano grueso (en los cuales se agrupan conjuntos de átomos como una sola entidad); este tipo de construcción se conoce como diseño de abajo hacia arriba (*bottom-up*) (Darré *et al.*, 2015).

1.2. Campos de fuerzas

Un campo de fuerzas es una función que describe la energía potencial de un sistema molecular E con respecto a una geometría de referencia, natural o libre de tensión, la cual en general es diferente de la geometría de equilibrio. Esta función depende de un conjunto de parámetros asignados según la identidad y el entorno químico que rodea a cada átomo - Los modelos de campos de fuerzas presentan una lista de *tipos*

de átomos, los cuales se definen en función de su identidad y de su entorno químico inmediato (este entorno está asociado a cada tipo de enlace donde participa y a la identidad de sus átomos vecinos). El conjunto de los tipos de átomos y los enlaces que existen en el sistema define una *topología* del modelo -; estos se optimizan con el propósito de reproducir propiedades medidas experimentalmente o calculadas mediante métodos *ab-initio* (Vanommeslaeghe *et al.*, 2014). A continuación se presenta una expresión general:

$$E = E_e + E_f + E_r + E_{fp} + E_C + E_{vdW}. \quad (1)$$

Los cuatro primeros términos modelan las interacciones *enlazantes* (asociadas a los átomos unidos mediante enlaces químicos): E_e es la energía asociada al estiramiento de los enlaces; E_f es la energía asociada a la flexión de los pares de enlaces comunes a cada átomo; E_r es la energía asociada a la rotación de los ejes de los enlaces y E_{fp} es la energía asociada a las flexiones fuera de determinados planos moleculares. Los siguientes dos términos modelan la energía de las interacciones *no enlazantes* (asociadas a átomos no enlazados): E_C es la energía asociada a la interacción de cargas eléctricas, regida por la ley de Coulomb (1884); E_{vdW} es la energía asociada a las interacciones de van der Waals. En las secciones 2 y 3 se describen modelos para cada uno de estos términos; las ecuaciones asociadas varían de un campo de fuerzas a otro.

La magnitud obtenida mediante la ecuación 1 se conoce como energía estérica (*steric energy*) (Levine, 2014; Lewards, 2016; Jensen, 2017), definida como la energía relativa a una molécula hipotética, libre de fuerzas de tensión asociadas a estiramientos, flexiones, torsiones e interacciones no enlazantes. La diferencia de energía estérica entre dos moléculas diferentes no tiene significado, mientras que por otra parte, la energía de tensión (*strain energy*) corresponde a la diferencia entre la energía estérica y la energía de algún punto de referencia común, el cual suele ser alguna molécula específica: esto permite comparar la energía entre ellas. El uso de la ecuación 1 puede sustentarse en dos premisas:

1. La energía solo depende de las posiciones de los núcleos: en primer lugar no se consideran las vibraciones moleculares (aunque estas existen en el estado fundamental). En segundo lugar, tampoco se consideran las variaciones de energía asociadas al cambio de la distribución electrónica: los electrones siempre se encuentran en estado de equilibrio para cada configuración nuclear. En la deducción de la aproximación de Born-Oppenheimer se justifica lo anteriormente expuesto (Levine, 2014).
2. La transferibilidad. Ermer (1976) dio una definición formal de este concepto: “un campo de fuerzas es transferible desde una molécula A a una molécula B si la concordancia de las propiedades calculadas de B con respecto a sus valores experimentales es tan buena como lo es para A”. Por supuesto, esto es válido si la molécula A fue empleada en la parametrización del campo de fuerzas. El conjunto de parámetros que se desarrolla para modelar un conjunto pequeño de moléculas puede utilizarse para modelar otras especies químicamente semejantes a las utilizadas en la parametrización. Esto quiere decir que sus estructuras constan del mismo tipo de átomos y que poseen coordenadas internas similares.

1.2.1. Algunos modelos

En cada campo de fuerzas se añaden o eliminan diferentes modelos de interacciones entre los átomos, y se parametrizan para reproducir propiedades moleculares o supramoleculares. Algunos campos de fuerzas se describen a continuación, en función de su similitud de concepto -Existe una clasificación de estos modelos que surgió durante el desarrollo de los campos de fuerzas consistentes (Maple *et al.*, 1994), la cual es poco utilizada actualmente: un campo de fuerzas es de clase I si se restringe a no incluir términos cruzados y a modelar los estiramientos y flexiones con términos cuadráticos. Un campo de fuerzas es de clase II si incluye términos cruzados o utiliza términos anarmónicos para modelar los estiramientos y flexiones. Los modelos de clase III son aquellos que consideran la polarización dentro de las interacciones electrostáticas (Xu *et al.*, 2018). Los llamados *términos cruzados* se utilizan para modelar acoplamientos entre movimientos moleculares; estos se añadían a campos de fuerzas de moléculas orgánicas para refinar la predicción de frecuencias vibracionales (Bowen & Allinger, 1991):-

1. Campos atomísticos clásicos: un campo de fuerzas atomístico es aquel que considera explícitamente cada átomo dentro de una molécula. Existen modelos enfocados en el estudio estructural de moléculas orgánicas simples y otros en la predicción de la estructura y propiedades fisicoquímicas de sistemas de interés biológico. A continuación se citan algunos ejemplos de campos de fuerzas para modelar:
 - a) Moléculas orgánicas: GAFF (Wang *et al.*, 2004), CGenFF (Vanommeslaeghe *et al.*, 2009), OPLS3 (Harder *et al.*, 2015), COMPASS II (Sun *et al.*, 2016).
 - b) Agua: TIP3P (Jorgensen *et al.*, 1983), SPC/E (Berendsen *et al.*, 1987), TIP4PEw (Horn *et al.*, 2004), OPC (Izadi *et al.*, 2014).
 - c) Iones: entre estos están los modelos de Joung & Cheatham III (2008) y los de Li & Merz Jr. (2014).
 - d) Carbohidratos: GLYCAM-06j (Kirschner *et al.*, 2007), C36 (Mallajosyula *et al.*, 2012).
 - e) Lípidos: C36 (Klauda *et al.*, 2010), Lipid21 (Dickson *et al.*, 2022).
 - f) Ácidos nucleicos: C36 (Denning *et al.*, 2011; Hart *et al.*, 2012), OPLS-AA/M (Robertson *et al.*, 2019), OL21 (Zgarbová *et al.*, 2011; Zgarbová *et al.*, 2021).
 - g) Proteínas: OPLS-AA/M (Robertson *et al.*, 2015), C36m (Huang *et al.*, 2017), ff19SB (Tian *et al.*, 2020).
2. Modelos polarizables: facilitan la predicción de propiedades estructurales y termodinámicas en líquidos polares y en biomoléculas, añadiendo términos que consideran explícitamente la polarización de la distribución de carga durante tareas de simulación (en general, contemplando un mayor costo computacional respecto a los modelos clásicos). Algunos ejemplos son los campos de fuerzas PIFF (Gao *et al.*, 1995; Xie *et al.*, 2007), AMOEBA (Ren & Ponder, 2003; Ren *et al.*, 2011; Shi *et al.*, 2013; Liu *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2020; Mauger *et al.*, 2022), SIBFA (Gresh *et al.*, 2007; Naseem-Khan *et al.*, 2022) y Drude-2019 (Lopes *et al.*, 2013; Lin *et al.*, 2020).

3. Modelos de átomos unidos o de grano grueso: agrupan conjuntos de átomos como una sola entidad, lo cual minimiza el grado de parametrización y el costo computacional de las simulaciones moleculares, permitiendo contemplar escalas dimensionales y temporales mayores con respecto a modelos atomísticos. Algunos ejemplos son los modelos TraPPE (Martin & Siepmann, 1998; Maerzke & Siepmann, 2011; Shah *et al.*, 2017), MARTINI3 (Souza *et al.*, 2021) y SIRAH (Dans *et al.*, 2010; Klein *et al.*, 2023).
4. Modelos genéricos: contemplan todo tipo de combinaciones entre elementos de los grupos principales o de la mayor parte de la tabla periódica. En estos casos los parámetros del campo de fuerzas se calculan a través de fórmulas empíricas descritas en función de propiedades medidas o calculadas con métodos *ab-initio* para cada átomo, simplificando el proceso de parametrización. Debido a su naturaleza genérica, no se espera el mismo grado de exactitud que en modelos diseñados para conjuntos de moléculas químicamente semejantes. Los modelos DREIDING (Mayo *et al.*, 1990), UFF (Rappé *et al.*, 1992), ESFF (Shi *et al.*, 2003) y GFN-FF (Spicher & Grimme, 2020) entran en esta categoría.
5. Modelos reactivos: simulan la formación y ruptura de enlaces químicos a través de criterios geométricos. Incluyen factores que ponderan los órdenes de enlace dentro de los modelos de las interacciones enlazantes. Algunos ejemplos son los modelos RFF (Rappé *et al.*, 1997), ReaxFF (Van Duin *et al.*, 2001), APT (Rappé *et al.*, 2007) e IM-UFF (Jaillet *et al.*, 2017).

1.3. Coordenadas internas

En simulación molecular las coordenadas de los átomos suelen presentarse en formato cartesiano desde un archivo o desde una geometría bosquejada en un programa de edición. Las coordenadas internas son aquellas que describen las orientaciones relativas de conjuntos de átomos dentro de una molécula, siendo elegidas como las variables de preferencia a la hora de cuantificar las interacciones entre estos. Estas coordenadas suelen corresponder exclusivamente a las distancias entre pares de átomos enlazados, los ángulos entre los ejes de los enlaces comunes a un mismo átomo y los ángulos diedros entre los ejes de los enlaces (Ver Figura 2), sin embargo también pueden considerarse coordenadas internas asociadas a grupos de átomos que comparten un mismo plano y a las distancias (e inclusive orientaciones) entre átomos no enlazados. La forma funcional de un campo de fuerzas en términos de las coordenadas internas es simple con respecto a su equivalente en coordenadas cartesianas. El cálculo de las coordenadas internas a partir de las coordenadas cartesianas se basa en operaciones asociadas al cálculo vectorial en el espacio euclidiano tridimensional (\mathbb{R}^3).

1.3.1. Distancias interatómicas

En \mathbb{R}^3 la distancia entre dos puntos corresponde a la longitud del vector dirigido desde uno a otro. La posición de un átomo p en este espacio se expresa como un vector \mathbf{p} de tres coordenadas, p_1 , p_2 y p_3 , de la

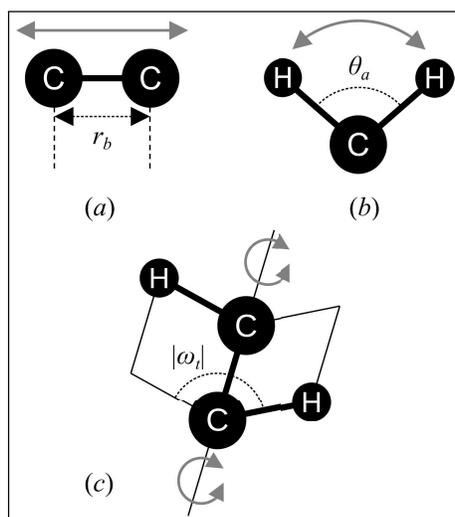


Figura 2: Ilustración de movimientos moleculares y sus coordenadas internas asociadas. Las flechas indican las direcciones de movimiento. (a) Estiramiento de un enlace con distancia r_b . (b) Flexión entre dos enlaces comunes a un átomo de carbono formando un ángulo θ_a . (c) Rotación alrededor del eje de un enlace entre átomos de carbono; los ejes de los enlaces en los extremos forman un ángulo de magnitud $|\omega_l|$. Fuente: Elaboración propia.

siguiente manera:

$$\mathbf{p} = (p_1, p_2, p_3) = p_1 \mathbf{e}_1 + p_2 \mathbf{e}_2 + p_3 \mathbf{e}_3. \quad (2)$$

También, con frecuencia se empleará una notación del tipo \mathbf{r}_p para tratar fácilmente con grupos de varios átomos:

$$\mathbf{r}_p = (r_{1p}, r_{2p}, r_{3p}) = r_{1p} \mathbf{e}_1 + r_{2p} \mathbf{e}_2 + r_{3p} \mathbf{e}_3. \quad (3)$$

Donde $\mathbf{e}_1 = (1, 0, 0)$, $\mathbf{e}_2 = (0, 1, 0)$ y $\mathbf{e}_3 = (0, 0, 1)$. El módulo asociado a \mathbf{p} viene dado por la siguiente expresión:

$$p = \|\mathbf{p}\| = \sqrt{p_1^2 + p_2^2 + p_3^2}. \quad (4)$$

En una molécula, el b -ésimo enlace que involucra a dos átomos i y j se denotará como $i - j$. Si las posiciones de estos átomos corresponden a los puntos \mathbf{i} y \mathbf{j} ilustrados en la Figura 3, la distancia de este enlace será denotada por r_b y corresponde al módulo del vector dirigido desde la posición de un átomo hasta la del otro:

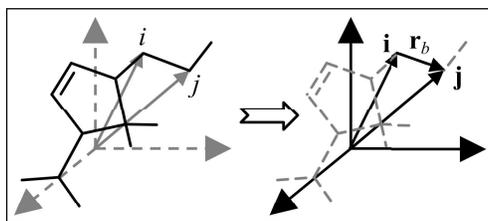


Figura 3: Ilustración de la distancia entre dos átomos i y j , ubicados en los puntos \mathbf{i} y \mathbf{j} , respectivamente. La distancia es el módulo del vector que une estos puntos ($\mathbf{r}_b = \mathbf{j} - \mathbf{i}$). Fuente: Elaboración propia.

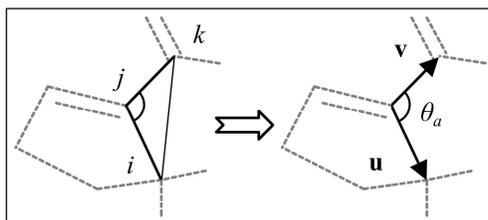


Figura 4: Ilustración del ángulo entre dos enlaces. Su cálculo se basa en aplicar la ley de los cosenos al triángulo cuyos vértices son las posiciones de los átomos i , j y k . Fuente: Elaboración propia.

$$\mathbf{r}_b = \mathbf{r}_{ji} = \mathbf{j} - \mathbf{i} = (j_1 - i_1, j_2 - i_2, j_3 - i_3). \quad (5)$$

$$r_b = r_{ji} = \|\mathbf{j} - \mathbf{i}\| = \sqrt{\sum_{k=1}^3 (j_k - i_k)^2}. \quad (6)$$

Donde \mathbf{r}_{ji} es el vector dirigido desde el átomo i hasta el átomo j . Si entre estos átomos no hubiese un enlace químico, la distancia entre ellos se define de la misma manera y es denotada como r_{ji} .

1.3.2. Ángulos de enlace

El ángulo entre dos enlaces $i-j$ y $j-k$, asociados a un átomo en común j , es igual al ángulo que forman los vectores dirigidos desde j hasta los átomos i y k (Ver Figura 4). Sean entonces $\mathbf{u} = \mathbf{i} - \mathbf{j}$ y $\mathbf{v} = \mathbf{k} - \mathbf{j}$, se define el producto escalar entre dos vectores en \mathbb{R}^3 ($\mathbf{u} \cdot \mathbf{v}$):

$$\mathbf{u} \cdot \mathbf{v} = \sum_{i=1}^3 u_i v_i. \quad (7)$$

De acuerdo a esta definición, es posible demostrar lo siguiente:

$$\mathbf{u} \cdot \mathbf{u} = \|\mathbf{u}\|^2. \quad (8)$$

Se aplica la ley de los cosenos respecto al ángulo de enlace en la Figura 4:

$$\|\mathbf{u} - \mathbf{v}\|^2 = \|\mathbf{u}\|^2 + \|\mathbf{v}\|^2 - 2\|\mathbf{u}\|\|\mathbf{v}\|\cos(\theta_a). \quad (9)$$

Considerando el resultado de la ecuación 8, se aplica la propiedad distributiva del producto escalar:

$$\|\mathbf{u} - \mathbf{v}\|^2 = (\mathbf{u} - \mathbf{v}) \cdot (\mathbf{u} - \mathbf{v}) \quad (10)$$

$$= \|\mathbf{u}\|^2 - \mathbf{u} \cdot \mathbf{v} - \mathbf{u} \cdot \mathbf{v} + \|\mathbf{v}\|^2 \quad (11)$$

$$= \|\mathbf{u}\|^2 + \|\mathbf{v}\|^2 - 2\mathbf{u} \cdot \mathbf{v}$$

Por lo tanto, se puede demostrar lo siguiente:

$$\mathbf{u} \cdot \mathbf{v} = \|\mathbf{u}\|\|\mathbf{v}\|\cos(\theta_a). \quad (12)$$

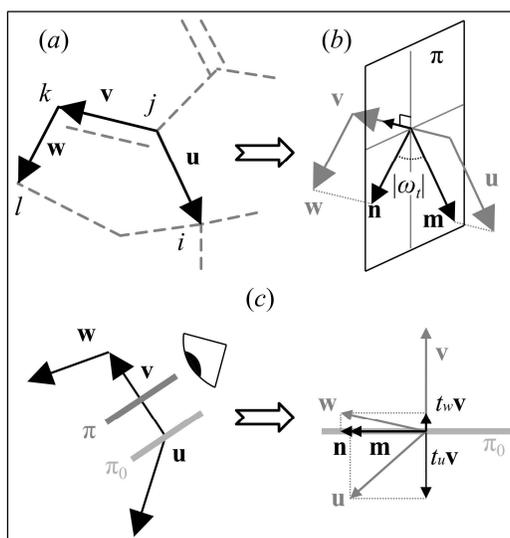


Figura 5: Ilustración del ángulo diedro. (a) Se definen tres vectores principales \mathbf{u} , \mathbf{v} y \mathbf{w} para su cálculo. (b) La magnitud del ángulo se obtiene buscando el ángulo entre las proyecciones de \mathbf{u} y \mathbf{w} sobre el plano π perpendicular a \mathbf{v} (denotadas como \mathbf{m} y \mathbf{n} , respectivamente); el signo viene dado por el sentido del producto vectorial entre estas proyecciones (\mathbf{o} en la Figura). (c) Para realizar la proyección se observa el sistema sobre el plano π , se trasladan los vectores principales al plano paralelo π_0 que pasa por el origen y se generan proyecciones ortogonales de \mathbf{u} y \mathbf{w} sobre \mathbf{v} (los detalles se explican en el texto). Fuente: Elaboración propia.

Al dividir esta expresión entre el producto de los módulos de \mathbf{u} y \mathbf{v} , se obtienen sus respectivos vectores unitarios:

$$\hat{\mathbf{r}} = \frac{\mathbf{r}}{r}. \quad (13)$$

Por lo tanto, el ángulo entre los enlaces es:

$$\theta_a = \arccos(\hat{\mathbf{u}} \cdot \hat{\mathbf{v}}). \quad (14)$$

1.3.3. Ángulos diedros

El ángulo diedro (o de torsión) asociado a un conjunto de cuatro átomos enlazados en serie ($i - j - k - l$) es igual al ángulo que forman las proyecciones de los ejes de los enlaces $i - j$ y $k - l$ sobre el plano perpendicular al eje del enlace $j - k$ (Ver Figura 5).

Sean $\mathbf{u} = \mathbf{i} - \mathbf{j}$, $\mathbf{v} = \mathbf{k} - \mathbf{j}$ y $\mathbf{w} = \mathbf{l} - \mathbf{k}$, a continuación se explica cómo se obtienen las proyecciones \mathbf{m} y \mathbf{n} . Si se observa el sistema de vectores ubicándose sobre el plano π en la Figura 5-c, \mathbf{m} y \mathbf{n} deben ser ortogonales a las proyecciones de \mathbf{u} y \mathbf{w} sobre \mathbf{v} .

Se define $t_u \mathbf{v}$ como la proyección ortogonal de \mathbf{u} sobre \mathbf{v} y se define $t_w \mathbf{v}$ como la proyección ortogonal de \mathbf{w} sobre \mathbf{v} . Los escalares t_u y t_w son tales que:

$$\mathbf{m} = \mathbf{u} - t_u \mathbf{v}. \quad (15)$$

$$\mathbf{n} = \mathbf{w} - t_w \mathbf{v}. \quad (16)$$

Y ya que \mathbf{m} y \mathbf{n} son ortogonales a $t_u \mathbf{v}$ y $t_w \mathbf{v}$:

$$\mathbf{m} \cdot (t_u \mathbf{v}) = (\mathbf{u} - t_u \mathbf{v}) \cdot (t_u \mathbf{v}) = 0. \quad (17)$$

$$\mathbf{n} \cdot (t_w \mathbf{v}) = (\mathbf{w} - t_w \mathbf{v}) \cdot (t_w \mathbf{v}) = 0. \quad (18)$$

Por lo tanto:

$$\mathbf{u} \cdot \mathbf{v} - t_u \mathbf{v} \cdot \mathbf{v} = 0 \Rightarrow t_u = \frac{\mathbf{u} \cdot \mathbf{v}}{\mathbf{v} \cdot \mathbf{v}}. \quad (19)$$

$$\mathbf{w} \cdot \mathbf{v} - t_w \mathbf{v} \cdot \mathbf{v} = 0 \Rightarrow t_w = \frac{\mathbf{w} \cdot \mathbf{v}}{\mathbf{v} \cdot \mathbf{v}}. \quad (20)$$

Finalmente:

$$\mathbf{m} = \mathbf{u} - \left(\frac{\mathbf{u} \cdot \mathbf{v}}{\mathbf{v} \cdot \mathbf{v}} \right) \mathbf{v}. \quad (21)$$

$$\mathbf{n} = \mathbf{w} - \left(\frac{\mathbf{w} \cdot \mathbf{v}}{\mathbf{v} \cdot \mathbf{v}} \right) \mathbf{v}. \quad (22)$$

El ángulo diedro puede ser negativo, abarcando el rango $[-\pi, \pi]$. La fórmula de cálculo es la siguiente:

$$\omega_t = \text{sgn}(\omega_t) \arccos(\hat{\mathbf{n}} \cdot \hat{\mathbf{m}}). \quad (23)$$

Sea \mathbf{o} el producto vectorial entre \mathbf{m} y \mathbf{n} - Dados $\mathbf{r} = (r_1, r_2, r_3)$ y $\mathbf{s} = (s_1, s_2, s_3)$, su producto vectorial es: $\mathbf{r} \times \mathbf{s} = (r_2 s_3 - r_3 s_2, -r_1 s_3 + r_3 s_1, r_1 s_2 - r_2 s_1)$ -, el cual es colineal a \mathbf{v} . Si \mathbf{o} apunta en el mismo sentido que \mathbf{v} el signo del ángulo es positivo; en caso contrario es negativo:

$$\text{sgn}(\omega_t) = \begin{cases} 1 & \text{si } \mathbf{v} \cdot \mathbf{o} \geq 0 \\ -1 & \text{si } \mathbf{v} \cdot \mathbf{o} < 0 \end{cases} \quad (24)$$

2. MODELOS DE INTERACCIONES ENLAZANTES

La Figura 2 muestra tres movimientos asociados a las interacciones enlazantes. Estos contemplan estiramientos de los enlaces, movimientos de flexión y rotaciones alrededor de los ejes de enlace (torsiones). Existen otros movimientos que no son comunes a todos los campos de fuerzas, los cuales contemplan flexiones fuera de ciertos planos moleculares. A continuación se presentan modelos para cada una de estas interacciones.

2.1. Estiramiento de enlace

El primer término de la ecuación 1 es la suma de las contribuciones de las energías asociadas a los estiramientos de los enlaces en la molécula (v_b):

$$E_e = \sum_b v_b(r_b). \quad (25)$$

Donde el índice b es referente a los enlaces y r_b es la correspondiente distancia de enlace (Ver Figura 2-a).

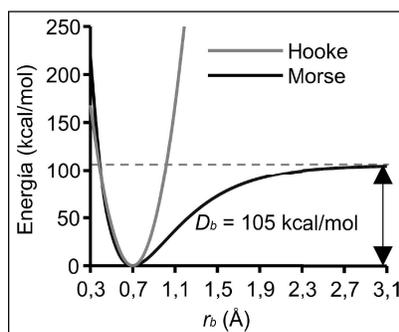


Figura 6: Modelos que describen la energía asociada al estiramiento del enlace entre dos átomos de carbono aromáticos en el campo de fuerzas DREIDING ($r_{b,0} = 0.7\text{Å}$). Fuente: Elaboración propia.

El potencial de Morse describe adecuadamente el comportamiento de la energía para el rango de longitudes entre la distancia de enlace y el límite de disociación (Morse, 1929) (Ver Figura 6):

$$v_b(r_b) = D_b \left[1 - e^{-\alpha_b(r_b - r_{b,0})} \right]^2. \quad (26)$$

Los parámetros D_b , α_b y $r_{b,0}$ corresponden a la energía de disociación del enlace, a una constante asociada a la fortaleza del enlace y a la distancia de referencia, respectivamente. Se aclara que $r_{b,0}$ es el valor de la longitud de enlace para el caso en que todos los demás términos que describen la energía en la ecuación 1 son iguales a 0; esto le diferencia de la longitud de equilibrio, que es aquella correspondiente a una estructura de mínima energía. A pesar de que el potencial de Morse otorga la mayor exactitud, muestra dos desventajas prácticas: poca eficiencia atribuida a la evaluación de funciones exponenciales y requerimiento de optimizar tres parámetros por cada tipo de enlace.

En función de minimizar el costo computacional, un potencial de Hooke (también llamado armónico o cuadrático). -De acuerdo a la ley de Hooke (1678), la energía potencial asociada al estiramiento de un resorte es $-\frac{1}{2}k(r - r_0)^2$, donde k es la constante elástica del resorte y r_0 es la longitud de equilibrio del mismo. En mecánica molecular, k y r_0 son parámetros que dependen de los tipos de átomos involucrados en un enlace químico - suele ser suficiente para describir la energía en longitudes de enlace cercanas al valor de referencia:

$$v_b(r_b) = k_b(r_b - r_{b,0})^2. \quad (27)$$

Donde k_b es un parámetro proporcional a la fortaleza del enlace, análogo a la constante de un resorte que mantiene unidas las esferas que representan los átomos en la Figura 1. Para distancias alejadas del equilibrio se pueden agregar términos de mayor grado (Halgren, 1996):

$$v_b(r_b) = k_b(r_b - r_{b,0})^2 \left[1 + k'_b(r_b - r_{b,0}) + k''_b(r_b - r_{b,0})^2 \right]. \quad (28)$$

Donde k'_b y k''_b son parámetros adicionales.

2.2. Flexión de enlaces

El segundo término de la ecuación 1 es la suma de las contribuciones de las energías asociadas a las flexiones de los enlaces de la molécula (v_a):

$$E_f = \sum_a v_a(\theta_a). \quad (29)$$

Donde el índice a es referente a los ángulos de enlace, denotados por θ_a (Ver Figura 2-b). La energía potencial asociada a la flexión de cualquiera de estos ángulos se puede modelar colocando un resorte que une los átomos terminales del sistema. Un modelo armónico es adecuado para ángulos cercanos al valor de referencia, $\theta_{a,0}$:

$$v_a(\theta_a) = k_a(\theta_a - \theta_{a,0})^2. \quad (30)$$

Donde k_a es un parámetro asociado a la dificultad de abrir o cerrar el ángulo de enlace. Una mejora simple consiste en incluir un término de tercer orden, permitiendo modelar la energía para ángulos alejados del valor de referencia, con la desventaja de tener que agregar un parámetro adicional (k'_a):

$$v_a(\theta_a) = k_a(\theta_a - \theta_{a,0})^2[1 + k'_a(\theta_a - \theta_{a,0})]. \quad (31)$$

Los potenciales angulares pueden diseñarse para alcanzar un valor mínimo de energía en el ángulo de referencia y un valor máximo a medida que el ángulo se aproxima a 0 o π . Para estos casos también se han implementado formas armónicas dependientes del coseno del ángulo (Scott *et al.*, 1999):

$$v_a(\theta_a) = k_a[\cos(\theta_a) - \cos(\theta_{a,0})]^2. \quad (32)$$

Cuando el ángulo de referencia corresponde a π resulta adecuada una expresión más sencilla (Mayo *et al.*, 1990):

$$v_a(\theta_a) = C_a[1 + \cos(\theta_a)]. \quad (33)$$

Donde $C_a = k_a/\sin^2(\theta_{a,0})$. Estos potenciales facilitan los cálculos respecto al modelo de la ecuación 30 porque ahorran la evaluación de la función arcocoseno. También se han reportado series de Fourier de un solo término para modelar potenciales anarmónicos (Allured *et al.*, 1991):

$$v_a(\theta_a) = k_{\theta,a}^F[1 + \cos(m_a\theta_a + \Psi_a)]. \quad (34)$$

Donde $k_a^F = 2k_a/m_a^2$, $m_a = \pi/(\pi - m_a\theta_{a,0})$ y $\Psi_a = \pi - m_a\theta_{a,0}$. Una serie de Fourier de tres términos abarca el modelado de casos donde se alcanza más de un mínimo de energía, resultando aplicable en geometrías moleculares con ángulos de equilibrio cercanos a $\pi/2$ para elementos del grupo 16 y metales de transición (Rappé *et al.*, 1992):

$$v_a(\theta_a) = k_{\theta,a}[C_0 + C_1 \cos(\theta_a) - C_2 \cos(2\theta_a)]. \quad (35)$$

Donde $C_2 = 1/[4 \sin(\theta_{a,0})]$, $C_1 = -4C_2 \cos(\theta_{a,0})$ y $C_0 = C_2[2 \cos^2(\theta_{a,0}) + 1]$.

Finalmente, un modelo de potencial angular basado en la teoría de enlace valencia también ha sido documentado, concebido para la extensión de la mecánica molecular para complejos inorgánicos (Root *et*

al., 1993). En este esquema, el potencial de flexión se considera dependiente del grado de solapamiento entre orbitales híbridos del átomo central en la interacción. Sea $sp^m d^n$ el descriptor general del tipo de hibridación orbital del átomo central, entonces:

$$v_a(\theta_a) = k_a[S_a^{\text{máx}} - S(\theta_a)]. \quad (36)$$

Aquí, el término $S(\theta_a)$ es una función de fortaleza relacionada al tipo de hibridación:

$$S(\theta_a) = S_a^{\text{máx}} \sqrt{1 - \frac{1 - \sqrt{1 - \Delta^2(\theta_a)}}{2}}. \quad (37)$$

$$S_a^{\text{máx}} = \left(1 + \sqrt{3m} + \sqrt{5n}\right) \sqrt{\frac{1}{1+m+n}} \quad (38)$$

$$\Delta(\theta_a) = \frac{1}{1+m+n} \left\{1 + m \cos(\theta_a) + \frac{n}{2} [3 \cos^2(\theta_a) - 1]\right\}. \quad (39)$$

2.3. Torsión de enlace

El tercer término de la ecuación 1 es la suma de las contribuciones de las energías asociadas a los movimientos de rotación de los ejes de enlace de la molécula (v_t):

$$E_r = \sum_t v_t(\omega_t). \quad (40)$$

Donde el índice t es referente a los ángulos de rotación de los ejes de enlace, denotados como ω_t (Ver Figura 2-c). Estos términos tienen una naturaleza correctiva; surgen porque los modelos de interacciones no enlazantes no describen adecuadamente los efectos cuánticos (como en el caso de enlaces dobles), y por la eliminación de las interacciones 1,3 (Ver sección 3) en campos de fuerzas clásicos.

La energía asociada se expresa como combinación lineal de funciones coseno:

$$v_t(\omega_t) = \frac{1}{2} \sum_{n=1}^N V_{n,t} [1 + \cos(n\omega_t - \gamma_t)]. \quad (41)$$

Esta función describe la energía asociada a la orientación relativa de los ejes de los enlaces $i - j$ y $k - l$ en la Figura 2-c. N es el número de funciones necesarias para reproducir el comportamiento adecuado de la energía; $V_{n,t}$ es una barrera asociada a la rotación desde la posición de mínima energía a la posición de máxima energía; n es la multiplicidad, equivalente al número de mínimos que alcanza cada función y γ_t es un factor de fase que determina el ángulo en el que la energía debe ser mínima. El número de términos en la ecuación 41 se establece en función del número de conformaciones de mínima energía de las moléculas para las que se desarrolla el campo de fuerzas. Por ejemplo, para compuestos orgánicos es común observar que se usen hasta tres términos (Jensen, 2017).

Un ejemplo de la función se muestran en la Figura 7, donde la energía de torsión es descrita por la siguiente ecuación (Mayo *et al.*, 1990):

$$v_t(\omega_t) = \frac{V_t}{2} [1 - \cos(n\omega_t - \gamma_t)]. \quad (42)$$

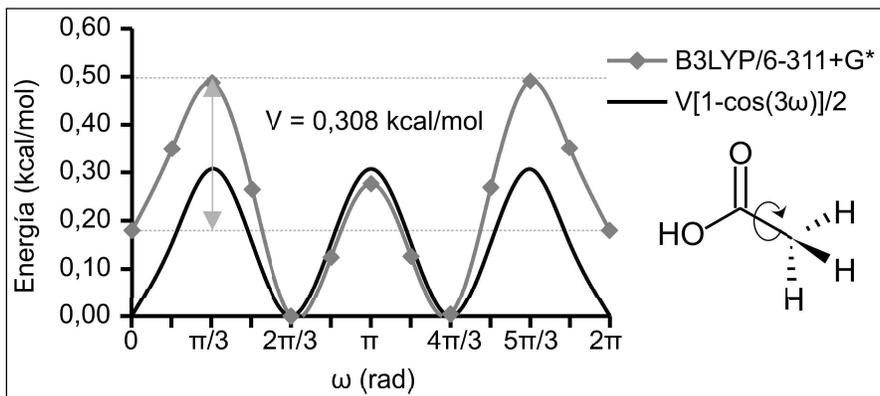


Figura 7: Perfil de energía para la rotación del enlace carbono-carbono en la molécula de ácido acético. La flecha gris indica los valores de energía entre los cuales se calcula la barrera de rotación a nivel mecánico-cuántico (curva gris). Fuente: Elaboración propia.

La fórmula describe la energía asociada a la rotación del enlace carbono-carbono en la molécula de ácido acético. La curva gris en la Figura 7 representa la energía interpolada mediante un *spline* cúbico a partir de cálculos de energía a nivel B3LYP/6-311+G* en el paquete ORCA (Nesse, 2012), mientras que la curva negra representa la energía calculada mediante la ecuación 42. Este ejemplo ilustra la utilidad del modelo de torsión, ya que aún sin la presencia de otros términos del campo de fuerzas, se logra reproducir la forma del perfil de energía.

2.4. Flexión respecto a un plano molecular

Existen otros casos correctivos en los que es necesario agregar términos adicionales al campo de fuerzas para conservar la disposición plana de un conjunto de cuatro átomos: tres de ellos enlazados a uno central (Jensen, 2017):

$$E_{fp} = \sum_p v_p. \quad (43)$$

El índice p es referido a los conjuntos de átomos dispuestos de esta manera. La flexión fuera de un plano molecular es el movimiento correspondiente a que uno de los átomos terminales salga del plano que contiene a los demás. El grado de flexión se puede medir a través de una coordenada interna definida como un ángulo χ_p medido en el rango $[0, \pi/2]$, tal como se ilustra en la Figura 8. Por lo tanto, $v_p = v_p(\chi_p)$. El átomo que sale del plano tendrá ángulo de referencia de 0, correspondiente a la disposición plana, de tal manera que su desviación se modela mediante un potencial armónico:

$$v_p(\chi_p) = k_p \chi_p^2. \quad (44)$$

Donde k_p es un parámetro del campo de fuerzas. Se tomará como ejemplo de cálculo el sistema vectorial ilustrado en la Figura 8:

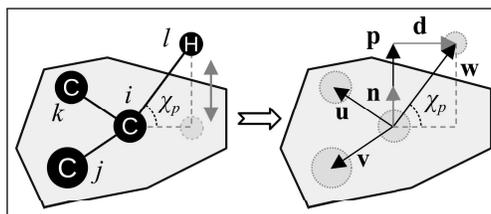


Figura 8: Flexión fuera de un plano molecular. La magnitud de este movimiento se mide a través del ángulo entre el plano y el vector dirigido desde el átomo central hasta el átomo saliente. Para calcular este ángulo se define el esquema de vectores mostrado a la derecha. Fuente: Elaboración propia.

Sea i el átomo central ubicado en \mathbf{i} , y sean j , k y l los átomos terminales ubicados en \mathbf{j} , \mathbf{k} y \mathbf{l} , respectivamente. Si l es el átomo que sale del plano, entonces se definen:

$$\mathbf{u} = \mathbf{j} - \mathbf{i} \quad (45)$$

$$\mathbf{v} = \mathbf{k} - \mathbf{i} \quad (46)$$

$$\mathbf{w} = \mathbf{l} - \mathbf{i} \quad (47)$$

Fijándose en la la Figura 8, el ángulo de flexión corresponde al ángulo entre la proyección de \mathbf{w} sobre el vector normal al plano y la diferencia entre \mathbf{w} y esta proyección (es decir, el ángulo entre los vectores \mathbf{p} y \mathbf{d} en la Figura).

El vector normal al plano viene dado por el producto vectorial de \mathbf{u} y \mathbf{v} :

$$\mathbf{n} = \mathbf{u} \times \mathbf{v}. \quad (48)$$

La proyección de \mathbf{w} sobre \mathbf{n} (\mathbf{p}) es un vector colineal a \mathbf{n} :

$$\mathbf{p} = t\mathbf{n}. \quad (49)$$

Donde t es un factor que escala la magnitud y el sentido de \mathbf{n} . Este vector es ortogonal a su diferencia con \mathbf{w} :

$$t\mathbf{n} \cdot (\mathbf{w} - t\mathbf{n}) = 0. \quad (50)$$

Donde el producto escalar es 0 porque los vectores son perpendiculares. Se demuestra lo siguiente:

$$t = \frac{\mathbf{n} \cdot \mathbf{w}}{\mathbf{n} \cdot \mathbf{n}}. \quad (51)$$

Entonces:

$$\mathbf{p} = \left(\frac{\mathbf{n} \cdot \mathbf{w}}{\mathbf{n} \cdot \mathbf{n}} \right) \mathbf{n} = (\hat{\mathbf{n}} \cdot \mathbf{w}) \hat{\mathbf{n}}. \quad (52)$$

Sea entonces $\mathbf{d} = \mathbf{w} - \mathbf{p}$. Aplicando trigonometría, el ángulo viene dado por la siguiente expresión:

$$\chi_p = \arccos(d/w). \quad (53)$$

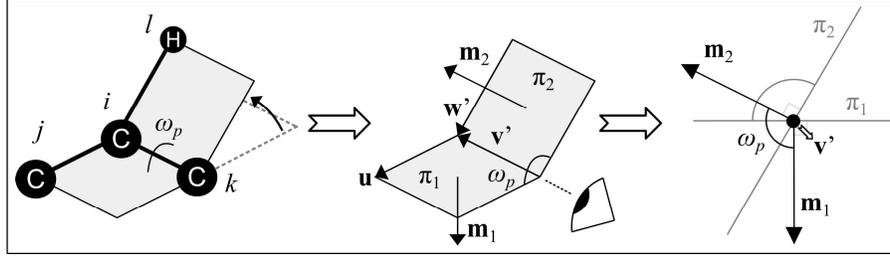


Figura 9: Ilustración del ángulo diedro impropio con respecto a una flexión fuera de un plano molecular. Se define como el ángulo entre los planos π_1 y π_2 que contienen las ternas de átomos i, j, k e i, k, l , respectivamente. La Figura muestra el conjunto de vectores definidos para medir este ángulo. Fuente: Elaboración propia.

Una manera de evitar la evaluación del arcocoseno consiste en modelar el potencial a través de un cosinusoide:

$$v_p(\chi_p) = k_p[1 - \cos(\chi_p)] = k_p(1 - d/w). \quad (54)$$

Existen formas alternativas de definir la coordenada interna de flexión fuera de un plano molecular. En vez de un ángulo, se puede considerar la altura con la que el átomo l sale del plano, correspondiente al módulo del vector \mathbf{p} . En este caso, un potencial armónico resulta apropiado:

$$v_p(\|\mathbf{p}\|) = k_p\|\mathbf{p}\|^2. \quad (55)$$

Otra manera de definir la coordenada es mediante un ángulo diedro impropio ω_p , el cual se ilustra en la Figura 9 y se define como el ángulo entre el plano π_1 que contiene la terna de átomos i, j, k y el plano π_2 que contiene la terna de átomos i, k, l , ambos con vectores normales \mathbf{m}_1 y \mathbf{m}_2 , respectivamente:

$$\mathbf{m}_1 = \mathbf{u} \times \mathbf{v}' = (\mathbf{j} - \mathbf{i}) \times (\mathbf{i} - \mathbf{k}) \quad (56)$$

$$\mathbf{m}_2 = \mathbf{v}' \times \mathbf{w}' = (\mathbf{i} - \mathbf{k}) \times (\mathbf{i} - \mathbf{l}). \quad (57)$$

Donde se definen los vectores $\mathbf{v}' = \mathbf{i} - \mathbf{k}$ y $\mathbf{w}' = \mathbf{i} - \mathbf{l}$. El ángulo entre \mathbf{m}_1 y \mathbf{m}_2 coincide con el ángulo entre los planos:

$$\cos(\omega_p) = \hat{\mathbf{m}}_1 \cdot \hat{\mathbf{m}}_2. \quad (58)$$

Bajo este enfoque el ángulo abarca el rango $[0, \pi]$. Una función adecuada para modelar esta situación es la siguiente:

$$v_p(\omega_p) = k'_p[1 - \cos(2\omega_p)] = 2k'_p[1 - \cos^2(\omega_p)] = 2k'_p \sin^2(\omega_p). \quad (59)$$

Donde k'_p es un parámetro del campo de fuerzas.

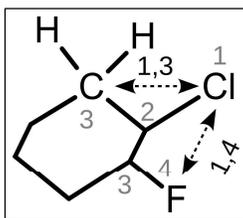


Figura 10: Posiciones relativas de los átomos en la molécula de 1-cloro-2-fluorociclohexano. Una interacción $1, n$ se da entre dos átomos separados por $n - 1$ enlaces. Fuente: Elaboración propia.

3. MODELOS DE INTERACCIONES NO ENLAZANTES

A continuación se presentan modelos de interacciones no enlazantes, las cuales contemplan términos electrostáticos tras asignar cargas a los átomos y términos que cuantifican las interacciones de van der Waals. También pueden añadirse términos asociados a la polarización de la distribución de carga en la molécula. Las interacciones no enlazantes pueden considerarse entre pares de átomos separados por al menos dos o tres enlaces, como se ilustra en la Figura 10. Los campos de fuerzas que modelan interacciones del tipo 1,3 se conocen como campos de Urey-Bradley (Urey & Bradley Jr., 1931), mientras que los campos que modelan interacciones 1,4 se conocen como campos de valencia.

En los campos de Urey-Bradley la energía asociada a interacciones 1,3 viene dada por un potencial cuadrático:

$$v_i^{1,3} = \sum_{\beta} k_{i,\beta} (r_{i\beta} - r_{i\beta,0})^2. \quad (60)$$

Donde el índice β abarca todos los átomos ubicados dos enlaces más allá de i . $k_{i,\beta}$ y $r_{i\beta,0}$ son parámetros; $r_{i\beta}$ es la distancia interatómica.

3.1. Interacciones electrostáticas

Para cuantificar la contribución electrostática se deben asignar o calcular cargas sobre los átomos, también llamadas cargas atómicas netas o cargas atómicas parciales. Dada una molécula con N átomos, la energía de interacción entre diferentes pares de cargas eléctricas (q_i) se rige por la ley de Coulomb:

$$E_C = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j>i}^N \frac{q_i q_j}{r_{ij}}. \quad (61)$$

Donde ϵ_0 es la constante dieléctrica del vacío. A menos que se indique lo contrario, a partir de ahora las ecuaciones serán expresadas en unidades atómicas (a.u.) (Cohen *et al.*, 2008). En este sistema de unidades ciertas constantes se igualan a 1; por ejemplo, la carga del electrón, el radio de Bohr - El radio de Bohr se denota como a_0 , siendo aproximadamente igual a 52.92 pm. (Cohen *et al.*, 2008) - y la constante $4\pi\epsilon_0$. Por lo tanto:

$$E_C = \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j>i}^N \frac{q_i q_j}{r_{ij}}. \quad (62)$$

A lo largo del tiempo se han ideado diferentes esquemas para asignar o determinar las cargas (Meister & Schwarz, 1994). Por ejemplo, a nivel experimental se pueden derivar de datos espectroscópicos o de las brechas de energía entre las bandas de valencia y de conducción en cristales. En química cuántica existen métodos en los que la carga se calcula como la diferencia entre el número atómico (Z_i) y el número de electrones asociados al átomo (N_i):

$$q_i = Z_i - N_i. \quad (63)$$

Por ejemplo, en el caso de Bader (1994) se crea una partición de la molécula en conjuntos de regiones acotadas y pertenecientes a cada átomo, conocidas como cuencas atómicas (Ω_i). Entonces, se considera el hecho de que la integración de la densidad electrónica (ρ) es igual al número de electrones - La densidad electrónica (ρ) es una magnitud asociada a la probabilidad de encontrar cualquier electrón de una molécula en un punto del espacio-:

$$N_i = \int_{\Omega_i} \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r}. \quad (64)$$

Donde \mathbf{r} es la posición de un punto en el espacio. Un esquema basado en el uso de la función de onda corresponde al análisis de población de Mulliken (1955). En un contexto de orbitales moleculares, la densidad electrónica se aproxima como la suma de los cuadrados de los módulos de un conjunto de estos orbitales, los cuales a su vez se expresan como combinación lineal de un conjunto de orbitales atómicos. Entonces, N_i se aproxima sumando la contribuciones de los orbitales centrados en el átomo de interés (Szabo & Ostlund, 1996).

En mecánica molecular también se pueden asignar cargas parciales a los átomos: el método más reconocido consiste en asignarlas como parámetros ajustables para reproducir el potencial electrostático calculado mediante métodos *ab-initio*. Otra manera consiste en utilizar modelos físicos que permitan adaptarlas en función de la topología o la geometría molecular (dos de los cuales se describen más adelante).

3.1.1. Cargas derivadas del potencial electrostático

Para una molécula, los valores de las cargas sobre sus átomos pueden ajustarse de manera que el potencial electrostático derivado de estas (ϕ) se aproxime de la mejor manera posible al potencial correspondiente a cálculos *ab-initio* (V) (Momany, 1978). El procedimiento consiste en minimizar la suma ponderada de los cuadrados de las diferencias entre estas magnitudes (R):

$$R = \sum_{k=1}^{N_p} w_k [V(\mathbf{r}_k) - \phi(\mathbf{r}_k)]^2. \quad (65)$$

Donde cada vector \mathbf{r}_k representa el k -ésimo punto de un mallado en el espacio, N_p es el número de estos puntos y w_k es la ponderación que se le da a cada uno. Convencionalmente, estos puntos se toman más allá de la superficie de van der Waals de la molécula - La superficie de van der Waals se define mediante la intersección de todas las esferas de van der Waals de los átomos que constituyen la molécula. Los radios de estas esferas se toman del compendio reportado por Bondi (1964)-, dentro de una capa cuyos puntos equidistan de esta superficie (Ver Figura 11).

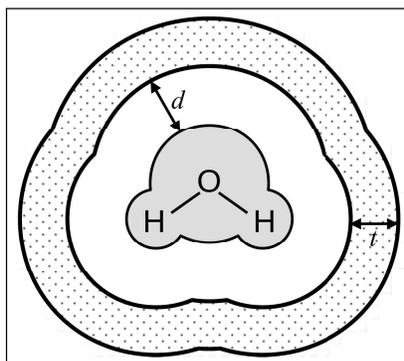


Figura 11: Mallado de puntos rodeando una superficie de van der Waals. d es la distancia entre la superficie de van der Waals y la capa; t es su grosor. Fuente: Elaboración propia.

Por ejemplo, en la metodología de Cox & Williams (1981) esta capa se ubica a 1.20 \AA respecto a la superficie de van der Waals, con un grosor de 1.0 \AA y un espaciado entre puntos donde se evalúa el potencial de entre 1.0 y 1.2 \AA . Los modelos para V y ϕ son los siguientes:

$$V(\mathbf{r}_k) = \sum_{i=1}^N \frac{Z_i}{r_{ik}} - \int \frac{\rho(\mathbf{r})}{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}_k\|} d\mathbf{r} \quad (66)$$

$$\phi(\mathbf{r}_k) = \sum_{i=1}^N \frac{q_i}{r_{ik}}. \quad (67)$$

Ya que la carga total de la molécula (Q) viene dada por la suma de las cargas atómicas ($Q = \sum_{i=1}^N q_i$), ϕ queda en términos de $N - 1$ variables:

$$\phi(\mathbf{r}_k) = \sum_{i=1}^{N-1} \frac{q_i}{r_{ik}} + \frac{Q - \sum_{i=1}^{N-1} q_i}{r_{Nk}}. \quad (68)$$

La solución del problema se encuentra en la anulación del gradiente de la función R ($\nabla R = \mathbf{0}$). Esto implica el planteamiento del siguiente sistema de ecuaciones:

$$\frac{\partial R}{\partial q_i} = -2 \sum_{k=1}^{N_p} w_k [V(\mathbf{r}_k) - \phi(\mathbf{r}_k)] \frac{\partial \phi(\mathbf{r}_k)}{\partial q_i} = 0 \quad 1 \leq i \leq N - 1. \quad (69)$$

De manera más explícita, haciendo algo de álgebra:

$$\begin{aligned} \sum_{j=1}^{N-1} \left[\sum_{k=1}^{N_p} w_k \left(\frac{1}{r_{jk}} - \frac{1}{r_{Nk}} \right) \left(\frac{1}{r_{ik}} - \frac{1}{r_{Nk}} \right) \right] q_j \\ = \sum_{k=1}^{N_p} w_k \left[V(\mathbf{r}_k) - \frac{Q}{r_{Nk}} \right] \left(\frac{1}{r_{ik}} - \frac{1}{r_{Nk}} \right) \quad 1 \leq i \leq N - 1. \end{aligned} \quad (70)$$

Se definen los elementos de la matriz \mathbf{A} de orden $N - 1$:

$$A_{ij} \equiv \sum_{k=1}^{N_p} w_k \left(\frac{1}{r_{jk}} - \frac{1}{r_{Nk}} \right) \left(\frac{1}{r_{ik}} - \frac{1}{r_{Nk}} \right). \quad (71)$$

Y del vector \mathbf{B} :

$$B_i \equiv \sum_{k=1}^{N_p} w_k \left[V(\mathbf{r}_k) - \frac{Q}{r_{Nk}} \right] \left(\frac{1}{r_{ik}} - \frac{1}{r_{Nk}} \right). \quad (72)$$

Las cargas son arregladas en un vector \mathbf{q} . Esto permite escribir el sistema de ecuaciones en forma matricial y plantear una solución bajo la premisa de que \mathbf{A} es invertible:

$$\mathbf{A}\mathbf{q} = \mathbf{B} \Rightarrow \mathbf{q} = \mathbf{A}^{-1}\mathbf{B}. \quad (73)$$

Debido a la naturaleza estadística del ajuste de cargas, se obvia que los valores calculados tengan una magnitud coherente desde un punto de vista físico, ya que la minimización ajusta los valores numéricos hasta encontrar un gradiente cuya magnitud sea lo suficientemente pequeña para considerar convergencia. Este problema conllevó a proponer una corrección del modelo, añadiendo una restricción que asegure que las cargas se mantengan cercanas a 0. Este método se conoce como *ajuste del potencial electrostático restringido* (Bayly *et al.*, 1993), en el cual se corrige la función R añadiendo la restricción en forma de una función de penalización (f):

$$R' = R + f(q_1, \dots, q_{N-1}). \quad (74)$$

$$f(q_1, \dots, q_{N-1}) = a \sum_{i=1}^{N-1} [(q_i^2 + b^2)^{1/2} - b]. \quad (75)$$

Los parámetros a y b son ajustables. Los autores del método propusieron valores de a de 5×10^{-4} u.a. o 1×10^{-3} u.a. para restricciones de baja o de alta ponderación, respectivamente. El valor de b fue ajustado a 0.1 u.a. En este método los elementos de la matriz \mathbf{A} quedan inalterados y los elementos del vector \mathbf{B} adquieren la siguiente forma:

$$B_i = -2 \sum_{k=1}^{N_p} w_k \left[V(\mathbf{r}_k) - \frac{Q}{r_{Nk}} \right] \left(\frac{1}{r_{ik}} - \frac{1}{r_{Nk}} \right) + \frac{\partial f}{\partial q_i}. \quad (76)$$

En este caso: $\partial f / \partial q_i = a(q_i^2 + b^2)^{-1/2} q_i$. Por lo tanto, este sistema de ecuaciones debe resolverse de manera iterativa, asignando un conjunto inicial de cargas en el vector \mathbf{B} .

3.1.2. Ecuación parcial de la electronegatividad

Existen métodos dirigidos a la obtención rápida de cargas atómicas, en el sentido de que no es necesario realizar un ajuste respecto al potencial electrostático. Uno de ellos es la *ecuación de la electronegatividad*:

Mulliken (1934) presentó una forma rápida para cuantificar la electronegatividad de un átomo i (χ_i) a partir de su potencial de ionización (I) y su afinidad electrónica (A):

$$\chi_i = \frac{I_i + A_i}{2}. \quad (77)$$

Entre 1962 y 1963, el concepto se refinó para distinguir la electronegatividad entre diferentes estados electrónicos de un átomo en una molécula (Hinze & Jaffé, 1962; Hinze *et al.*, 1963). Se habla así de una

distinción de *estados de valencia* para un mismo átomo. Por ejemplo, para el átomo de carbono diferentes estados de valencia corresponden a sus estados de hibridación, los cuales corresponden a las conformaciones tetraédrica (sp^3), trigonal plana (sp^2) y lineal (sp) (Pauling, 1931).

Ya que la electronegatividad depende de la estructura electrónica, se planteó que tras la formación de enlaces los átomos cambian su distribución electrónica hasta que todos alcanzan la misma electronegatividad (Sanderson, 1955). Considerando este principio, se puede elaborar un método iterativo que permite el cálculo de cargas hasta lograr que los átomos tengan la misma electronegatividad en una molécula. Sin embargo, se ha mencionado que una *ecualización total* puede generar valores de carga incoherentes, conllevando al planteamiento de una *ecualización parcial de la electronegatividad* de la siguiente manera (Gasteiger & Marsili, 1980a; Gasteiger & Marsili, 1980b):

Para un átomo i , en el estado de valencia v , la electronegatividad se postula como una función cuadrática de la carga atómica:

$$\chi_{i,v}(q_i) = a_{i,v} + b_{i,v}q_i + c_{i,v}q_i^2. \quad (78)$$

Los coeficientes $a_{i,v}$, $b_{i,v}$ y $c_{i,v}$ se estiman en función de la afinidad electrónica y de la energía de ionización del átomo neutro y de su catión y su anión con cargas respectivas de +1 y -1:

$$\chi_{i,v}(q_i) = \frac{I_{i,v}(q_i) + A_{i,v}(q_i)}{2}. \quad (79)$$

Donde $q_i \in \{-1, 0, +1\}$. La energía de ionización del anión es igual a la afinidad electrónica del átomo neutro: $I(-1) = A(0)$. La afinidad electrónica del anión se aproxima a 0, lo cual permite hacer lo siguiente:

$$\chi_{i,v}(-1) = \frac{I_{i,v}(-1) + A_{i,v}(-1)}{2} = \frac{A_{i,v}(0) + 0}{2} = \frac{A_{i,v}(0)}{2}. \quad (80)$$

Se deducen las siguientes expresiones:

$$a_{i,v} = \frac{I_{i,v}(0) + A_{i,v}(0)}{2} \quad (81)$$

$$b_{i,v} = \frac{I_{i,v}(+1) + A_{i,v}(+1) - A_{i,v}(0)}{4} \quad (82)$$

$$c_{i,v} = \frac{I_{i,v}(+1) - 2I_{i,v}(0) + A_{i,v}(+1) - A_{i,v}(0)}{4}. \quad (83)$$

Los coeficientes fueron reportados solamente para algunos estados de valencia de los siguientes átomos: carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo.

En una molécula diatómica, el procedimiento práctico consiste en calcular fracciones de carga transferida desde el átomo menos electronegativo (i) hacia el átomo más electronegativo (j):

$$q_i^{(\alpha)} = \frac{\chi_j^{(\alpha)}(0) - \chi_i^{(\alpha)}(0)}{\chi_i(+1)} \left(\frac{1}{2}\right)^\alpha. \quad (84)$$

Donde α es el número de iteraciones, comenzando en 1. Estas fracciones se van acumulando de un paso a otro:

$$q_i = \sum_{\alpha} q_i^{(\alpha)}. \quad (85)$$

Esto es con el fin de re-calcular la electronegatividad según la ecuación 78. Este resultado se inserta de nuevo en la ecuación 84 para obtener un nuevo valor de carga transferida que disminuye de una iteración a otra. Se alcanza la convergencia cuando el valor es suficientemente pequeño.

En el caso de sistemas poliatómicos, la carga transferida al átomo i viene dada por la cantidad que pierde respecto a los átomos más electronegativos (j) y la cantidad que gana respecto a los átomos menos electronegativos (k) unidos al mismo:

$$q_i^{(\alpha)} = \left(\sum_j \frac{\chi_j^{(\alpha)}(0) - \chi_i^{(\alpha)}(0)}{\chi_{i(+1)}} + \sum_k \frac{\chi_i^{(\alpha)}(0) - \chi_k^{(\alpha)}(0)}{\chi_{k(+1)}} \right) \left(\frac{1}{2} \right)^\alpha. \quad (86)$$

3.1.3. Método de equilibrio de cargas

Este método constituye una segunda alternativa para la obtención rápida de cargas atómicas, contando inclusive con adaptaciones a sistemas periódicos (Rappé & Goddard III, 1991; Ramachandran *et al.*, 1996; Wilmer *et al.*, 2012; Weels *et al.*, 2015; Ongari *et al.*, 2019). Parte de postular que la energía de un átomo aislado α puede expresarse como función de su carga:

$$E_\alpha(q_\alpha) = \sum_{i=0}^{\infty} \left(\frac{\partial^i E_\alpha}{\partial q_\alpha^i} \right)_0 \frac{(q_\alpha - 0)^i}{i!} \approx E_\alpha(0) + \left(\frac{\partial E_\alpha}{\partial q_\alpha} \right)_0 q_\alpha + \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 E_\alpha}{\partial q_\alpha^2} \right)_0 q_\alpha^2. \quad (87)$$

Esta es una serie de Taylor centrada en el valor de carga 0 (átomo neutro - En general, la serie puede centrarse en una carga de referencia q_α^* para cada átomo, pensando especialmente en un tratamiento más realista de los metales de transición, ya que estos suelen tener carga positiva en sus compuestos. La desventaja de este enfoque es que no se cuenta con valores confiables de los potenciales de ionización y las afinidades electrónicas para estados iónicos de muchos elementos. Por otra parte, los estados de oxidación de los metales deben introducirse como variables para elegir la carga de referencia adecuada (Wilmer *et al.*, 2012; Pearson, 1988)-, la cual, para fines prácticos se trunca en su tercer término. La notación $(\partial E / \partial q)_0$ indica que la derivada de E respecto a q se evalúa en 0. Es posible demostrar que estas derivadas se asocian al potencial de ionización y a la afinidad electrónica del átomo neutro:

$$\left(\frac{\partial E_\alpha}{\partial q_\alpha} \right)_0 = \frac{I_\alpha(0) + A_\alpha(0)}{2} = \chi_\alpha(0) = \chi_\alpha. \quad (88)$$

$$\left(\frac{\partial^2 E_\alpha}{\partial q_\alpha^2} \right)_0 = I_\alpha(0) - A_\alpha(0) = J_{\alpha\alpha}(0) = J_{\alpha\alpha}, \quad (89)$$

$J_{\alpha\alpha}$ es una magnitud denominada idempotencial o *dureza*. Fijando en 0 el valor de $E_\alpha(0)$ se llega al siguiente resultado:

$$E_\alpha(q_\alpha) \approx \chi_\alpha q_\alpha + \frac{1}{2} J_{\alpha\alpha} q_\alpha^2. \quad (90)$$

La energía electrostática viene dada por la suma de las energías de los átomos individuales y la suma de sus energías de interacción:

$$E_C = \sum_\alpha \left(\chi_\alpha q_\alpha + \frac{1}{2} J_{\alpha\alpha} q_\alpha^2 \right) + \sum_\alpha \sum_{\beta > \alpha} q_\alpha q_\beta J_{\alpha\beta} = \sum_\alpha \chi_\alpha q_\alpha + \frac{1}{2} \sum_\alpha \sum_\beta q_\alpha q_\beta J_{\alpha\beta}. \quad (91)$$

Donde $J_{\alpha\beta}$ representa la interacción electrostática de cargas unitarias centradas en los átomos α y β . El objetivo del método es obtener las cargas atómicas para aproximar la energía. Al tomar la derivada de la energía con respecto a la carga γ , se obtiene un potencial químico (μ_γ):

$$\mu_\gamma \equiv \frac{\partial E_C}{\partial q_\gamma} = \chi_\gamma + \sum_{\alpha} q_\alpha J_{\gamma\alpha}. \quad (92)$$

El método plantea que cuando el sistema posee un conjunto de N cargas en equilibrio, los potenciales químicos asociados se igualan:

$$\mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_{N-1} = \mu_N. \quad (93)$$

Sabiendo además que la suma de las cargas es igual a la carga total, es posible idear un sistema de N ecuaciones con N incógnitas:

$$Q = \sum_{\alpha=1}^N q_\alpha. \quad (94)$$

Para ello, se iguala el potencial químico del átomo i al del átomo 1:

$$\mu_i = \mu_1 \Rightarrow \chi_i + \sum_{\alpha=1}^N q_\alpha J_{i\alpha} = \chi_1 + \sum_{\alpha=1}^N q_\alpha J_{1\alpha} \quad \forall i. \quad (95)$$

Haciendo algo de álgebra:

$$\sum_{\alpha=1}^N (J_{1\alpha} - J_{i\alpha}) q_\alpha = \chi_i - \chi_1 \quad \forall i. \quad (96)$$

Se define la matriz \mathbf{J} :

$$\mathbf{J}_{1j} = 1 \quad \forall j \quad (97)$$

$$\mathbf{J}_{ij} = J_{1j} - J_{ij} \quad \forall i > 1. \quad (98)$$

Entonces:

$$\begin{pmatrix} 1 & 1 & \dots & 1 \\ J_{21} & J_{22} & \dots & J_{2N} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ J_{N1} & J_{N2} & \dots & J_{NN} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} q_1 \\ q_2 \\ \vdots \\ q_N \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} Q \\ \chi_2 - \chi_1 \\ \vdots \\ \chi_N - \chi_1 \end{pmatrix} \quad (99)$$

Sean entonces \mathbf{q} y \mathbf{X} :

$$\mathbf{q} = \begin{pmatrix} q_1 & q_2 & \dots & q_N \end{pmatrix}^T. \quad (100)$$

$$\mathbf{X} = \begin{bmatrix} q & (\chi_2 - \chi_1) & \dots & (\chi_N - \chi_1) \end{bmatrix}^T. \quad (101)$$

La solución matricial del sistema de ecuaciones es:

$$\mathbf{J}\mathbf{q} = \mathbf{X} \Rightarrow \mathbf{q} = \mathbf{J}^{-1}\mathbf{X}. \quad (102)$$

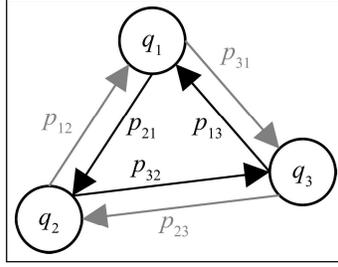


Figura 12: Ilustración de las variables de transferencia de carga ($p_{\beta\alpha}$). La carga de un átomo α (q_α) viene dada por la suma de las cargas que se transfieren desde este átomo a sus vecinos ($p_{\beta\alpha}$): $q_\alpha = \sum_\beta p_{\beta\alpha}$. Ya que la carga que pierde un átomo es igual a la carga que gana otro: $p_{\beta\alpha} = -p_{\alpha\beta}$. Fuente: Elaboración propia.

La catástrofe disociativa: para geometrías alejadas de la estructura de mínima energía los valores de carga obtenidos tienden a ser muy altos. Particularmente, se encuentra que en el límite de disociación de enlace en moléculas diatómicas los valores de carga son diferentes de 0. Este problema fue denominado como *la catástrofe disociativa* (Chen & Martínez, 2007). Para corregirlo se plantearon dos modificaciones al modelo de equilibrio de cargas. En primer lugar, las variables de interés fueron los valores de carga transferida entre pares de átomos $p_{\alpha\beta}$ (también llamadas corrientes de polarización); estas son ilustradas en la Figura 12. En segundo lugar, se agregó un factor de atenuación al primer término de la ecuación que cuantifica la energía de interacción, con la finalidad de disminuir el valor de la carga transferida entre pares de átomos a medida que su distancia aumenta:

$$E_C = \sum_{\alpha,\beta} \chi_\alpha p_{\beta\alpha} f_{\beta\alpha} + \frac{1}{2} \sum_{\alpha\gamma} \sum_{\beta\delta} p_{\gamma\alpha} p_{\delta\beta} J_{\alpha\beta}. \quad (103)$$

El factor $f_{\beta\alpha}$ debe atenuarse a medida que la distancia entre los átomos α y β aumenta; además debe ser simétrico: $f_{\beta\alpha} = f_{\alpha\beta}$. Por esta razón se postuló como proporcional al solapamiento entre dos orbitales ns centrados en cada par de átomos:

$$f_{\alpha\beta} = k_{\alpha\beta} S_{\alpha\beta}, \quad (104)$$

$k_{\alpha\beta}$ es una constante de proporcionalidad, originalmente aproximada a 1 para todo par de átomos. El solapamiento ($S_{\alpha\beta}$) se calcula de la siguiente de la siguiente manera:

$$S_{\alpha\beta} = \int \varphi_\alpha(\mathbf{r} - \mathbf{r}_\alpha) \varphi_\beta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_\beta) d\mathbf{r}. \quad (105)$$

Donde φ_α y φ_β son orbitales ns centrados en los átomos α y β , respectivamente. Resolver el problema de equilibrio supone minimizar la energía en función de las variables de transferencia de carga ($p_{\alpha\beta}$); sin embargo, a nivel práctico tiene mayor costo computacional porque si existen N átomos en el sistema, habrá $N(N-1)/2$ de estas variables. Los autores lograron demostrar que es posible establecer un mapeo desde el espacio de estas variables al espacio de las cargas, logrando disminuir el tamaño del problema a N variables nuevamente (Chen *et al.*, 2008). Desde un punto de vista conceptual, esto resultó en definir la electronegatividad como una propiedad dependiente del entorno que rodea a cada átomo:

$$E_C = \sum_\alpha \chi_\alpha^{\text{eff}} q_\alpha + \frac{1}{2} \sum_\alpha q_\alpha q_\beta J_{\alpha\beta}. \quad (106)$$

Aparece una electronegatividad efectiva, definida de la siguiente manera:

$$\chi_{\alpha}^{\text{eff}} = \frac{\sum_{\beta} (\chi_{\alpha} - \chi_{\beta}) S_{\alpha\beta}}{\sum_{\beta} S_{\alpha\beta}}. \quad (107)$$

Existe otra manera de plantear la solución del problema de equilibrio sin definir potenciales químicos. Esto consistió en suponer que los valores óptimos de las cargas son aquellos que minimizan la energía, bajo la restricción de que su suma debe ser igual a la carga de la molécula en cuestión. Entonces, se define la siguiente función:

$$\mathcal{L}(\mathbf{q}, \mu) = E_C(\mathbf{q}) - \mu \left(\sum_{\alpha} q_{\alpha} - Q \right). \quad (108)$$

Donde \mathbf{q} es un vector que contiene las cargas atómicas y μ es un multiplicador de Lagrange. Esta función se minimiza para encontrar los valores óptimos de estas variables:

$$\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial q_{\gamma}} = \chi_{\gamma}^{\text{eff}} + \sum_{\alpha} J_{\gamma\alpha} q_{\alpha} - \mu = 0 \Rightarrow \sum_{\alpha} J_{\gamma\alpha} q_{\alpha} - \mu = -\chi_{\gamma}^{\text{eff}} \quad \forall \gamma \quad (109)$$

$$\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \mu} = \sum_{\alpha} q_{\alpha} - Q = 0 \Rightarrow \sum_{\alpha} q_{\alpha} = Q. \quad (110)$$

En forma matricial:

$$\begin{pmatrix} J_{11} & J_{12} & \cdots & J_{1N} & 1 \\ J_{21} & J_{22} & \cdots & J_{2N} & 1 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \\ J_{N1} & J_{N2} & \cdots & J_{NN} & 1 \\ 1 & 1 & \cdots & 1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} q_1 \\ q_2 \\ \vdots \\ q_N \\ -\mu \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\chi_1^{\text{eff}} \\ -\chi_2^{\text{eff}} \\ \vdots \\ -\chi_N^{\text{eff}} \\ Q \end{pmatrix}. \quad (111)$$

Sea \mathbf{J} la matriz que contiene todos los términos de la forma $J_{\alpha\beta}$, $\mathbf{1}$ un vector cuyos elementos son el número 1 y \mathbf{X} el vector que contiene todas las electronegatividades efectivas. Entonces:

$$\begin{pmatrix} \mathbf{J} & \mathbf{1} \\ \mathbf{1}^T & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mathbf{q} \\ -\mu \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\mathbf{X} \\ Q \end{pmatrix}. \quad (112)$$

Este sistema de ecuaciones puede resolverse numéricamente a través del método de eliminación de Gauss con sustitución hacia atrás (Burden & Faires, 2011).

Cálculo de los términos de interacción ($J_{\alpha\beta}$): La magnitud $J_{\alpha\beta}$ resulta dependiente de la distancia que separa los átomos. Para distancias superiores a cierto límite r_l se utiliza una aproximación basada en la ley de Coulomb -En el artículo que presenta el método esta distancia se estima por encima de los 4 Å (Rappé & Goddard III, 1991)-:

$$J_{\alpha\beta} \approx \frac{1}{r_{\alpha\beta}}. \quad (113)$$

Para distancias inferiores a r_l , $J_{\alpha\beta}$ se aproxima como una integral de Coulomb planteada con orbitales tipo Slater (1930) ns:

$$J_{\alpha\beta}(\mathbf{r}_{\alpha}, \mathbf{r}_{\beta}) = \int \frac{|\varphi_{\alpha}(\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_{\alpha})|^2 |\varphi_{\beta}(\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_{\beta})|^2}{\|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2\|} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (114)$$

$$\varphi_{\alpha}(\mathbf{r}) = \frac{(2\zeta_{\alpha})^{n_{\alpha}+1/2}}{\sqrt{2\pi}(2n_{\alpha})!} \|\mathbf{r}\|^{n_{\alpha}-1} e^{-\zeta_{\alpha}\|\mathbf{r}\|}. \quad (115)$$

En esta ecuación n_{α} es el número cuántico principal, el cual coincide con el número del período al que pertenece el elemento químico ($n_{\alpha} \in \{1, 2, \dots, 7\}$). Por otra parte, ζ_{α} es un exponente orbital:

$$\zeta_{\alpha} = \frac{2n_{\alpha} + 1}{4R_{\alpha}}. \quad (116)$$

Donde R_{α} es el radio covalente del elemento, obtenido a partir de datos cristalográficos (Rappé & Goddard III, 1991). Para resolver la integral resulta más práctico reemplazar estos orbitales por funciones gaussianas cartesianas (Szabo & Ostlund, 1996), cuya integración es más simple:

$$g_{\alpha}(\mathbf{r}) = \left(\frac{2\alpha}{\pi}\right)^{3/4} e^{-\alpha\|\mathbf{r}\|^2}. \quad (117)$$

Donde α es un exponente orbital dependiente del átomo. Entonces, dadas dos funciones gaussianas, g_{α} y g_{β} , centradas en los átomos respectivos α y β , la integral de Coulomb asociada es:

$$\begin{aligned} J_{\alpha\beta}^G(\mathbf{r}_{\alpha}, \mathbf{r}_{\beta}; \alpha, \beta) &= \int \frac{g_{\alpha}^2(\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_{\alpha}) \times g_{\beta}^2(\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_{\beta})}{\|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2\|} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \\ &= \left(\frac{2\alpha}{\pi}\right)^{3/2} \left(\frac{2\beta}{\pi}\right)^{3/2} \int \frac{e^{-2\alpha\|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_{\alpha}\|^2} \times e^{-2\beta\|\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_{\beta}\|^2}}{\|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2\|} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \\ &= \frac{\text{erf}(2^{1/2}\gamma^{1/2}r_{\alpha\beta})}{r_{\alpha\beta}}. \end{aligned} \quad (118)$$

El superíndice G indica el uso de funciones gaussianas. En esta ecuación $\gamma = \alpha\beta/(\alpha + \beta)$ y $\text{erf}(x)$ es la función de error - La función de error se define como: $\text{erf}(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^x e^{-t^2} dt$ -. Chen & Martínez (2009) presentaron una metodología para optimizar los exponentes orbitales de estas funciones, con el fin de reproducir los valores numéricos de las integrales calculadas mediante orbitales tipo Slater (S) sobre un mismo átomo ($\alpha = \beta$, $\mathbf{r}_{\beta} = \mathbf{0}$). Esto consistió en minimizar el cuadrado de sus distancias en el espacio L^2 (Silverman *et al.*, 1970):

$$\min_{\alpha} \|J^G(\alpha) - J^S(\zeta)\|_{L^2}^2 \Rightarrow \frac{\partial}{\partial \alpha} \|J^G(\alpha) - J^S(\zeta)\|_{L^2}^2 = 0. \quad (119)$$

Los exponentes orbitales α y ζ son números en el dominio de las funciones de este espacio. La minimización se logró derivando respecto a α , igualando a 0 y aplicando el método de la secante (Burden & Faires, 2011) hasta que el valor numérico de la derivada fuese menor que 1×10^{-16} . Esto permitió obtener exponentes tales que el error máximo en el cálculo de las integrales estuviese en el orden de 10^{-2} .

Un conjunto de parámetros para implementar el método de equilibrio de cargas se encuentra disponible en los repositorios del proyecto Open Babel (O'Boyle *et al.*, 2011), desde el átomo de hidrógeno hasta el átomo de laurancio se puede obtener en: <https://github.com/openbabel/openbabel/blob/master/data/qeq.txt>.

Incluyen electronegatividades, durezas y radios de apantallamiento (σ), correspondientes a los recíprocos de las raíces cuadradas de los exponentes orbitales en las funciones gaussianas ($\sigma = \alpha^{-1/2}$).

El criterio para establecer cuándo es necesario calcular las integrales de Coulomb depende del autor. En el caso de Open Babel la distancia límite viene dada por la siguiente expresión:

$$r_l = 2\sqrt{-\frac{\log(u)}{\min\{\alpha\}}} = 2\max\{\sigma\}\sqrt{-\log(u)}. \quad (120)$$

Donde u es un umbral elegido arbitrariamente. En este caso es igual a 1×10^{-9} , haciendo que r_l sea igual a $3 \times \max\{\sigma\}$ - <https://github.com/openbabel/openbabel/blob/master/src/charges/qeq.cpp>.

Uso de fórmulas empíricas: Se han evaluado fórmulas empíricas capaces de reproducir las cargas derivadas del potencial electrostático en moléculas orgánicas. En estos estudios destacaron las aproximaciones de DasGupta-Huzinaga (DH) y Ohno-Klopman (OK) (Oda & Irono, 2003):

$$J_{\alpha\beta}^{\text{DH}} = \left(r_{\alpha\beta} + \frac{2e^{-kr_{\alpha\beta}}}{J_{\alpha\alpha} + J_{\beta\beta}} \right)^{-1} \quad (121)$$

$$J_{\alpha\beta}^{\text{OK}} = \left[r_{\alpha\beta}^2 + \frac{1}{4} \left(\frac{1}{J_{\alpha\alpha}} + \frac{1}{J_{\beta\beta}} \right)^2 \right]^{-1/2}. \quad (122)$$

Donde $k = 0.4$. Estos métodos proporcionan valores finitos de $J_{\alpha\beta}$ a medida que los átomos se solapan y no requieren de parámetros adicionales para cada elemento químico.

Cálculo de integrales de solapamiento ($S_{\alpha\beta}$): Las integrales de solapamiento pueden resolverse de forma exacta utilizando funciones gaussianas (Szabo & Ostlund, 1996):

$$\begin{aligned} S_{\alpha\beta}^G(\mathbf{r}_\alpha, \mathbf{r}_\beta) &= \int g_\alpha^2(\mathbf{r} - \mathbf{r}_\alpha) \times g_\beta^2(\mathbf{r} - \mathbf{r}_\beta) d\mathbf{r} \\ &= \left(\frac{2\alpha}{\pi} \right)^{3/2} \left(\frac{2\beta}{\pi} \right)^{3/2} \int e^{-2\alpha\|\mathbf{r}-\mathbf{r}_\alpha\|^2} \times e^{-2\beta\|\mathbf{r}-\mathbf{r}_\beta\|^2} d\mathbf{r} \\ &= \left(\frac{4\gamma}{\pi} \right)^{3/2} e^{-\gamma r_{\alpha\beta}^2}. \quad (123) \end{aligned}$$

Átomos de hidrógeno: En su implementación original, el valor experimental de la afinidad electrónica para el átomo de hidrógeno conllevaba a la obtención de valores irreales de carga debido a la diferencia del ambiente electrónico entre el átomo aislado y el átomo en una molécula. Basándose en medidas experimentales, Rappé & Goddard III (1991) modelaron un exponente orbital efectivo dependiente de la carga para el hidrógeno:

$$\zeta_{\text{H}} = \zeta_{\text{H}}^0 + q_{\text{H}}. \quad (124)$$

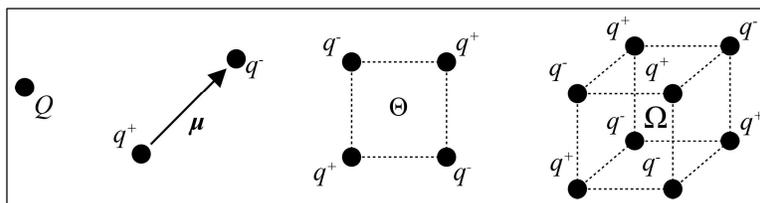


Figura 13: Algunas distribuciones de carga eléctrica: carga (Q), dipolo (μ), cuadrupolo (Θ) y octopolo (Ω). Fuente: Elaboración propia.

Donde el superíndice 0 indica el valor del exponente tabulado y el subíndice H hace referencia al átomo de hidrógeno. El idempotencial efectivo queda expresado de la siguiente manera:

$$J_{HH} = \left(1 + \frac{q_H}{\zeta_H^0} \right) J_{HH}^0. \quad (125)$$

Un ajuste por mínimos cuadrados a los valores de carga experimental para cinco compuestos conllevó a reportar valores de electronegatividad e idempotencial de 4.5280 eV y 13.8904 eV, respectivamente. De esta manera se aseguró que la carga del hidrógeno estuviese acotada en el rango de $(-1, 1)$ a.u.

A nivel de implementación, se parte de suponer una carga de 0 a.u. para todos los átomos de hidrógeno y se resuelve el sistema planteado en las ecuaciones 99 o 111. La solución se utiliza para calcular los parámetros efectivos de cada átomo de hidrógeno según las ecuaciones 124 y 125, y se vuelve a resolver el sistema. Este proceso se repite hasta que el vector de las cargas converge. Sea entonces q_α^k la carga del átomo α obtenida en la k -ésima iteración, si se define un umbral ε_q , puede acotarse la raíz de la media cuadrática de las cargas:

$$\sqrt{\frac{1}{N} \sum_{\alpha=1}^N (q_\alpha^k - q_\alpha^{k-1})^2} < \varepsilon_q \Rightarrow \sum_{\alpha=1}^N (q_\alpha^k - q_\alpha^{k-1})^2 < N\varepsilon_q^2. \quad (126)$$

3.1.4. Expansión de multipolos

Los modelos planteados hasta el momento permiten cuantificar la energía electrostática a nivel intramolecular. A nivel supramolecular este tipo de modelo supone un costo computacional más elevado porque debe calcularse la interacción entre todos los pares de cargas atómicas parciales para cada par de moléculas. Por esto surge la necesidad de plantear la interacción electrostática desde otro punto de vista.

Existe un modelo donde las moléculas se definen como entes que poseen diferentes distribuciones de carga (Ver Figura 13). La energía de interacción entre dos moléculas se obtiene mediante una expansión del potencial electrostático de cualquiera de las mismas, bajo la premisa de que se encuentran alejadas (Lacava, 2016) (Ver Figura 14). Entonces, dadas dos moléculas A y B, con centros de masas ubicados en \mathbf{r}_A y \mathbf{r}_B , respectivamente, tales que $\|\mathbf{r}_B\| \gg \|\mathbf{r}_A\|$ - El centro de una distribución de carga molecular puede hacerse coincidir con su centro de masas (Dykstra, 1988). Dada un molécula A, conformada por N átomos

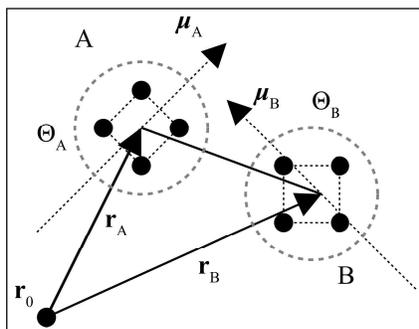


Figura 14: Dos distribuciones de carga interactuantes, correspondientes a dos moléculas A y B. \mathbf{r}_0 es el origen del sistema de coordenadas; \mathbf{r}_A y \mathbf{r}_B son las posiciones de los centros de masa. Los puntos negros representan cargas asociadas a cuadrupolos y las flechas segmentadas representan momentos dipolares. Fuente: Elaboración propia.

ubicados en las posiciones \mathbf{r}_i , el centro de masas es: $\mathbf{r}_A = \sum_i \frac{m_i \mathbf{r}_i}{M}$, donde m_i es la masa del átomo i y M es la masa total de la molécula: $M = \sum_i m_i$:

$$\frac{1}{\|\mathbf{r}_B - \mathbf{r}_A\|} \approx \frac{1}{\|\mathbf{r}_B\|} + \frac{\hat{\mathbf{r}}_B \cdot \mathbf{r}_A}{\|\mathbf{r}_B\|^2} + \frac{1}{\|\mathbf{r}_B\|^3} \left[\frac{3}{2} (\hat{\mathbf{r}}_B \cdot \mathbf{r}_A)^2 - \frac{1}{2} \|\mathbf{r}_A\|^2 \right]. \quad (127)$$

Sustituyendo 127 en 67 se obtiene una aproximación del potencial electrostático generado por la distribución A en un punto arbitrario ($\mathbf{r}_B = \mathbf{r}$):

$$\phi^A(\mathbf{r}) \approx \frac{\sum_i q_i}{\|\mathbf{r}\|} + \frac{\hat{\mathbf{r}} \cdot \sum_i q_i \mathbf{r}_i}{\|\mathbf{r}\|^2} + \frac{1}{\|\mathbf{r}\|^3} \sum_i q_i \left[\frac{3}{2} (\hat{\mathbf{r}} \cdot \mathbf{r}_i)^2 - \frac{1}{2} \|\mathbf{r}_i\|^2 \right]. \quad (128)$$

Cada término de esta expresión contiene los momentos eléctricos de la distribución de carga, todos asociados a un orden:

- Orden 0: *carga total*, Q .

$$Q \equiv \sum_i q_i. \quad (129)$$

- Orden 1: *momento dipolar*, μ .

$$\mu \equiv \sum_i q_i \mathbf{r}_i. \quad (130)$$

- Orden 2: *momento cuadrupolar*, Θ .

$$\Theta(\mathbf{r}) \equiv \sum_i q_i \left[\frac{3}{2} (\hat{\mathbf{r}} \cdot \mathbf{r}_i)^2 - \frac{1}{2} \|\mathbf{r}_i\|^2 \right]. \quad (131)$$

Por lo tanto:

$$\phi^A(\mathbf{r}) \approx \frac{Q^A}{\|\mathbf{r}\|} + \frac{(\hat{\mathbf{r}} \cdot \mu^A)}{\|\mathbf{r}\|^2} + \frac{\Theta^A(\mathbf{r})}{\|\mathbf{r}\|^3}. \quad (132)$$

La contribución electrostática viene dada por la suma de las interacciones entre pares de distribuciones de carga (Dykstra, 1993):

$$E_C = \sum_A \mathbf{M}_A^T \sum_{B>A} \mathbf{T}_{AB} \mathbf{M}_B, \quad (133)$$

\mathbf{M}_A es un vector que contiene las componentes de los momentos eléctricos:

$$\mathbf{M}_A = \left(Q^A \quad \mu_1^A \quad \mu_2^A \quad \mu_3^A \quad \Theta_{11}^A \quad \Theta_{12}^A \quad \Theta_{13}^A \quad \Theta_{21}^A \quad \Theta_{22}^A \quad \Theta_{23}^A \quad \Theta_{31}^A \quad \Theta_{32}^A \quad \Theta_{33}^A \right)^T. \quad (134)$$

El momento dipolar de la molécula A puede descomponerse de la siguiente forma:

$$\boldsymbol{\mu}^A = \mu_1^A \mathbf{e}_1 + \mu_2^A \mathbf{e}_2 + \mu_3^A \mathbf{e}_3. \quad (135)$$

Desglosando la ecuación 130 en términos de las componentes de \mathbf{r}_i :

$$\boldsymbol{\mu}^A = \sum_{i \in A} q_i r_{1i} \mathbf{e}_1 + \sum_{i \in A} q_i r_{2i} \mathbf{e}_2 + \sum_{i \in A} q_i r_{3i} \mathbf{e}_3. \quad (136)$$

Tras igualar las expresiones anteriores, se demuestra que las componentes del momento dipolar vienen dadas por las siguientes expresiones:

$$\mu_1^A = \sum_{i \in A} q_i r_{1i} \quad \mu_2^A = \sum_{i \in A} q_i r_{2i} \quad \mu_3^A = \sum_{i \in A} q_i r_{3i}. \quad (137)$$

Las componentes del momento cuadrupolar derivan de la manipulación algebraica de la ecuación 131:

$$\Theta_{uv}^A \equiv \frac{1}{2} \sum_{i \in A} q_i (3r_{ui}r_{vi} - \|\mathbf{r}_i\|^2 \delta_{uv}). \quad (138)$$

Donde u y v pueden ser iguales a 1, 2 o 3 y δ_{uv} es la función delta de Kronecker - $\delta_{uv} = 0$ si $u \neq v$. $\delta_{uv} = 1$ si $u = v$. Por otra parte, \mathbf{T}_{AB} es una matriz que contiene como componentes las derivadas del recíproco de la distancia entre los centros de masa de las moléculas (Applequist, 1985):

$$J = \frac{1}{\|\mathbf{r}_B - \mathbf{r}_A\|} \quad (139)$$

$$\mathbf{T}_{AB} = \begin{pmatrix} 1 & \partial J / \partial r_{1B} & \partial J / \partial r_{2B} & \partial J / \partial r_{3B} & \cdots \\ \partial J / \partial r_{1A} & \partial^2 J / \partial r_{1A} \partial r_{1B} & \partial^2 J / \partial r_{1A} \partial r_{2B} & \partial^2 J / \partial r_{1A} \partial r_{3B} & \cdots \\ \partial J / \partial r_{2A} & \partial^2 J / \partial r_{2A} \partial r_{1B} & \partial^2 J / \partial r_{2A} \partial r_{2B} & \partial^2 J / \partial r_{2A} \partial r_{3B} & \cdots \\ \partial J / \partial r_{3A} & \partial^2 J / \partial r_{3A} \partial r_{1B} & \partial^2 J / \partial r_{3A} \partial r_{2B} & \partial^2 J / \partial r_{3A} \partial r_{3B} & \cdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots \end{pmatrix}. \quad (140)$$

Los elementos subsiguientes en la primera fila y la primera columna corresponden a las derivadas de orden superior de J . El cálculo de la energía de interacción entre las moléculas puede implicar un costo computacional elevado atribuible al cálculo de los elementos de \mathbf{T}_{AB} (Dykstra, 1993). Sin embargo, el cálculo de multipolos ofrece ciertas ventajas (Cardamone *et al.*, 2014):

1. Descripción de la anisotropía de la distribución de carga.
2. Predicción del efecto de pares solitarios de electrones sobre la geometría molecular.
3. Mejoría del modelado de interacciones asociadas a la polaridad de la carga, como los enlaces de hidrógeno y los enlaces halógeno.
4. Predicción apropiada de conformaciones geométricas en sistemas no polares.

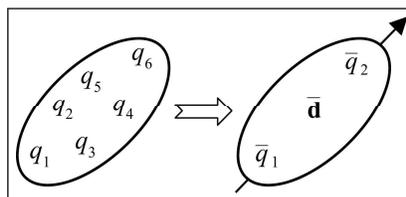


Figura 15: Aproximación de cargas puntuales óptimas. En este caso, un conjunto de seis cargas es reemplazado por un dipolo centrado en el punto $\bar{\mathbf{d}}$. Fuente: Elaboración propia.

3.1.5. Aproximación de cargas puntuales óptimas

El modelo de *aproximación de cargas puntuales óptimas* se planteó con el fin de minimizar el costo computacional asociado al cálculo de interacciones electrostáticas en sistemas supramoleculares (Anandkrishnan *et al.*, 2013; Izadi *et al.*, 2016). En este modelo se definen dos cargas en una molécula cuyas magnitudes y posiciones se optimizan para reproducir el potencial electrostático derivado de una expansión de multipolos, disminuyendo así el tamaño de la distribución de carga (Ver Figura 15). Se plantea la minimización del siguiente funcional con respecto a las cargas y sus posiciones:

$$\frac{1}{V - V_0} \int_{V - V_0} [\phi(\mathbf{r}) - \bar{\phi}(\mathbf{r})]^2 d\mathbf{r}. \quad (141)$$

Donde $\bar{\phi}$ es el potencial electrostático generado por el par de cargas óptimas \bar{q}_1 y \bar{q}_2 , ubicadas en $\bar{\mathbf{r}}_1$ y $\bar{\mathbf{r}}_2$, respectivamente. $V - V_0$ es el volumen de una capa esférica ubicada a las afueras del espacio molecular (Ver Figura 16), cuyo centro corresponde al centro geométrico de las cargas puntuales, su radio interno es la distancia de la carga más alejada del centro y su radio externo es algún múltiplo de la misma. Esto permite derivar expresiones analíticas para las cargas y sus posiciones en moléculas cargadas y neutras.

En moléculas neutras existen dos cargas de la misma magnitud con signos opuestos que forman un dipolo: $\bar{q}_1 = \bar{q}$ y $\bar{q}_2 = -\bar{q}$. Se siguen los siguientes pasos:

1. Las componentes del centro del dipolo ($\bar{\mathbf{d}}$) se calculan a partir de las componentes del momento dipolar y del momento cuadrupolar derivados de la distribución de cargas puntuales en toda la

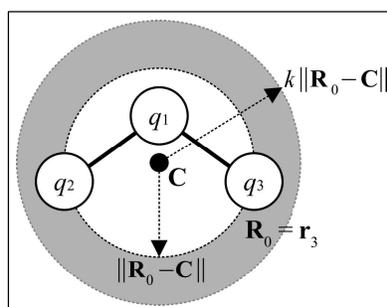


Figura 16: Región de cálculo de cargas óptimas en una molécula con tres cargas ($N = 3$). Se construye una capa esférica (zona gris) cuyo radio interno es la separación entre el centro geométrico de las cargas ($\mathbf{C} = \sum_{i=1}^N \mathbf{r}_i / N$) y la carga más alejada del mismo (ubicada en \mathbf{R}_0). El radio externo es un múltiplo de esta cantidad ($k\|\mathbf{R}_0 - \mathbf{C}\|$). Fuente: Elaboración propia.

molécula:

$$\bar{d}_k = \frac{2}{3\|\boldsymbol{\mu}\|^2} \sum_{i=1}^3 \left(\Theta_{ki} \mu_i - \frac{\mu_k}{4\|\boldsymbol{\mu}\|^2} \sum_{j=1}^3 \Theta_{ij} \mu_i \mu_j \right). \quad (142)$$

2. Se fija la distancia entre las cargas como $\|\bar{\mathbf{r}}_1 - \bar{\mathbf{r}}_2\| = k\|\mathbf{R}_0\|$, donde \mathbf{R}_0 es la posición de la carga más alejada del centro geométrico de las cargas puntuales y k es un parámetro arbitrario. Esta distancia se fija para asegurar que la carga tenga valores coherentes - Existe una expresión analítica derivada del momento octopolar que bajo ciertas condiciones produce valores de carga complejos (Anandakrishnan *et al.*, 2013). Una carga coherente tiene un valor real-.

3. La magnitud de la carga viene dada por:

$$|\bar{q}| = \frac{\|\boldsymbol{\mu}\|}{k\|\mathbf{R}_0\|}. \quad (143)$$

Donde $q_1 = |\bar{q}|$ y $q_2 = -|\bar{q}|$.

4. Las posiciones óptimas son:

$$\bar{\mathbf{r}}_1 = \bar{\mathbf{d}} + \frac{\boldsymbol{\mu}}{2\bar{q}} \quad \bar{\mathbf{r}}_2 = \bar{\mathbf{d}} - \frac{\boldsymbol{\mu}}{2\bar{q}}. \quad (144)$$

Para moléculas con carga arbitraria Q :

$$Q = \bar{q}_1 + \bar{q}_2. \quad (145)$$

Al fijar el centro de la expansión del multipolo como origen del sistema coordenadas y hacerlo coincidir con el punto medio de las cargas óptimas, el momento dipolar se anula:

$$\bar{\boldsymbol{\mu}} = \mathbf{0} = \bar{q}_1 \bar{\mathbf{r}}_1 + \bar{q}_2 \bar{\mathbf{r}}_2. \quad (146)$$

El valor de cualquiera de las cargas puede calcularse a partir del autovalor más alto (λ) de la matriz cuyas entradas son las componentes del momento cuadrupolar - Los autovalores pueden encontrarse como las raíces del polinomio característico: $P(\lambda) = \det(\Theta - \lambda \mathbf{I})$, donde \mathbf{I} es la matriz identidad de orden 3 -:

$$\Theta = \begin{pmatrix} \Theta_{11} & \Theta_{12} & \Theta_{13} \\ \Theta_{21} & \Theta_{22} & \Theta_{23} \\ \Theta_{31} & \Theta_{32} & \Theta_{33} \end{pmatrix} \Rightarrow \Theta' = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix}. \quad (147)$$

Donde $\lambda = \max\{\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3\}$. Cuando el eje que contiene las cargas es colineal con el autovector correspondiente a λ , las cargas vienen dadas por las siguientes expresiones (Ver Figura 17):

$$\bar{q}_1 = \frac{q\lambda}{\lambda + \|\bar{\mathbf{r}}_1\|^2} \quad \bar{q}_2 = Q - \bar{q}_1. \quad (148)$$

La posición de la primera carga es un múltiplo arbitrario de la posición de la carga más alejada del centro de las cargas puntuales (\mathbf{R}_0):

$$\bar{\mathbf{r}}_1 = \alpha \mathbf{R}_0. \quad (149)$$

Donde α es otro parámetro arbitrario. La posición de la segunda carga viene dada por la ecuación 146:

$$\bar{\mathbf{r}}_2 = -\frac{\bar{q}_1}{\bar{q}_2} \bar{\mathbf{r}}_1. \quad (150)$$

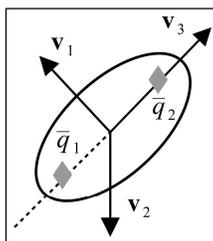


Figura 17: Autovectores de la matriz asociada al momento cuadrupolar (v_1 , v_2 y v_3). Los rombos grises representan las cargas puntuales óptimas, ubicadas sobre el eje de autovalor más alto (v_3). Fuente: Elaboración propia.

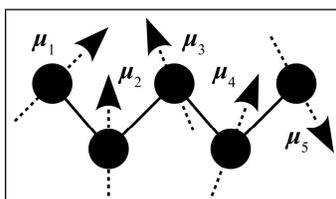


Figura 18: Modelo del dipolo puntual inducido. Las flechas indican la dirección de los dipolos ubicados en cada átomo. Fuente: Elaboración propia.

3.2. Incorporación de términos de polarización

La polarización es la redistribución de la carga eléctrica en el espacio como consecuencia de la presencia de un campo eléctrico (Rick & Stuart, 2002). A nivel molecular, los átomos cargados generan un campo eléctrico que varía de acuerdo a la configuración geométrica, lo cual implica que un modelo de cálculo de interacciones electrostáticas debería considerar la redistribución instantánea de la carga en función de la geometría molecular. El modelo de equilibrio de cargas descrito en la sección 3.1.3 permite adaptar la magnitud de la carga a la geometría molecular, por lo que se ha denominado como un *modelo de carga fluctuante* al aplicarse a simulaciones de dinámica molecular (Rick *et al.*, 1994). Existen dos métodos adicionales que contemplan el fenómeno de polarización añadiendo términos a la energía de interacción electrostática.

3.2.1. Método del dipolo puntual inducido

Consiste en ubicar dipolos en las posiciones de los átomos, los cuales se consideran inducidos por el campo eléctrico generado por estos y las cargas atómicas (Ver Figura 18).

El momento dipolar inducido sobre el átomo i es directamente proporcional al campo eléctrico asociado (\mathbf{E}):

$$\mu_i = \alpha_i \mathbf{E}(\mathbf{r}_i). \quad (151)$$

Donde α_i es la polarizabilidad asociada al átomo, la cual en general es un tensor de segundo orden:

$$\alpha_i = \begin{pmatrix} \alpha_{11}^i & \alpha_{12}^i & \alpha_{13}^i \\ \alpha_{21}^i & \alpha_{22}^i & \alpha_{23}^i \\ \alpha_{31}^i & \alpha_{32}^i & \alpha_{33}^i \end{pmatrix}. \quad (152)$$

Por su parte, el campo eléctrico es expresado en función del campo de las cargas atómicas y de la contribución de los dipolos:

$$\mathbf{E}(\mathbf{r}_i) = \mathbf{E}^0(\mathbf{r}_i) - \sum_{j \neq i} \mathbf{T}_{ij} \mu_j, \quad (153)$$

$\mathbf{E}^0(\mathbf{r}_i)$ es el campo eléctrico generado por las cargas atómicas que no se ubican en la posición del átomo i :

$$\mathbf{E}^0(\mathbf{r}_i) = \sum_{j \neq i} \frac{q_j}{\|\mathbf{r}_{ij}\|^2} \hat{\mathbf{r}}_j, \quad (154)$$

\mathbf{T}_{ij} es una matriz cuadrada denominada *tensor del campo de los dipolos*:

$$\mathbf{T}_{ij} = \frac{1}{\|\mathbf{r}_{ij}\|^3} (\mathbf{I} - 3\hat{\mathbf{r}}_{ij} \cdot \hat{\mathbf{r}}_{ij}^T). \quad (155)$$

Donde \mathbf{I} es la matriz identidad de orden 3. Para calcular los dipolos se utiliza un método iterativo en el que dado un conjunto de polarizabilidades atómicas, el campo eléctrico se aproxima primero como el campo de las cargas atómicas: $\mathbf{E}(\mathbf{r}_i) \approx \mathbf{E}^0(\mathbf{r}_i)$. Entonces, se procede a calcular el tensor del campo de los dipolos y los momentos dipolares una y otra vez, hasta que la diferencia de magnitud de estos entre pasos sucesivos sea menor que cierto umbral.

La energía de interacción electrostática se corrige añadiendo tres términos a E_C :

- Interacción dipolo-carga ($d - c$):

$$E_{d-c} = - \sum_i \mu_i \cdot \mathbf{E}^0(\mathbf{r}_i). \quad (156)$$

- Interacción dipolo-dipolo ($d - d$):

$$E_{d-d} = \frac{1}{2} \sum_i \sum_{j > i} \mu_i^T \cdot \mathbf{T}_{ij} \cdot \mu_j. \quad (157)$$

- Energía de polarización (p):

$$E_p = \frac{1}{2} \sum_i \mu_i \cdot \mathbf{E}(\mathbf{r}_i). \quad (158)$$

Entonces:

$$E_C = \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j>i}^N \frac{q_i q_j}{r_{ij}} + E_{d-c} + E_{d-d} + E_p. \quad (159)$$

Cálculo de polarizabilidades: Las polarizabilidades atómicas suelen aproximarse como matrices diagonales e isotrópicas:

$$\alpha_i = \begin{pmatrix} \alpha_i & 0 & 0 \\ 0 & \alpha_i & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_i \end{pmatrix} \quad (160)$$

Estudios previos permitieron el cálculo de polarizabilidades isotrópicas para átomos de los grupos principales del sistema periódico de acuerdo al entorno químico en ciertas moléculas (Appelquist *et al.*, 1972; Thole, 1981). En el trabajo de Van Duijnen & Swart (1998) se ajustaron estos parámetros para reproducir los valores medios experimentales de polarizabilidad en un conjunto de cincuenta y dos moléculas (fundamentalmente orgánicas), lo cual permitió obtener valores independientes del entorno químico de los átomos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo. A nivel experimental, la polarizabilidad molecular media ($\bar{\alpha}$) se asocia a medidas del índice de refracción (n) a través de la ecuación de Lorentz-Lorenz (Lorentz, 1880; Lorenz, 1880):

$$\left(\frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \right) \frac{\mathcal{M}}{\rho} = \frac{4}{3} \pi N_A \bar{\alpha}. \quad (161)$$

Donde \mathcal{M} es la masa molar del compuesto, ρ su densidad y N_A la constante de Avogadro. Por su parte, los valores teóricos se aproximan re-arreglando la ecuación 151:

$$\alpha_i^{-1} \mu_i = \mathbf{E}(\mathbf{r}_i) = \mathbf{E}^0(\mathbf{r}_i) - \sum_{j \neq i} \mathbf{T}_{ij} \mu_j \Rightarrow \alpha_i^{-1} \mu_i + \sum_{j \neq i} \mathbf{T}_{ij} \mu_j = \mathbf{E}^0(\mathbf{r}_i). \quad (162)$$

Se define la matriz \mathbf{R} , en cuya diagonal se agrupan los recíprocos de las polarizabilidades atómicas:

$$\mathbf{R} = \begin{pmatrix} \alpha_1^{-1} & \mathbf{0} & \cdots & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \alpha_2^{-1} & \cdots & \mathbf{0} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \cdots & \alpha_N^{-1} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \mathbf{0} & \mathbf{T}_{12} & \cdots & \mathbf{T}_{1N} \\ \mathbf{T}_{21} & \mathbf{0} & \cdots & \mathbf{T}_{2N} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \mathbf{T}_{N1} & \mathbf{T}_{N2} & \cdots & \mathbf{0} \end{pmatrix} \quad (163)$$

Donde N es el número de átomos. Entonces:

$$\mathbf{R} \begin{pmatrix} \mu_1 \\ \vdots \\ \mu_N \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mathbf{E}^0(\mathbf{r}_1) \\ \vdots \\ \mathbf{E}^0(\mathbf{r}_N) \end{pmatrix} \quad (164)$$

Sea $\boldsymbol{\mu}$ el vector que contiene los momentos dipolares atómicos y \mathbf{E}^0 el vector que contiene el campo eléctrico generado por las cargas, evaluado en las posiciones atómicas, entonces:

$$\mathbf{R} \boldsymbol{\mu} = \mathbf{E}^0 \Rightarrow \boldsymbol{\mu} = \mathbf{R}^{-1} \mathbf{E}^0. \quad (165)$$

La matriz inversa de \mathbf{R} representa la polarizabilidad molecular. El promedio de sus autovalores es empleado para aproximar el valor medio experimental ($\bar{\alpha}$). Entonces, los valores de las polarizabilidades atómicas son ajustados para minimizar la diferencia entre el valor calculado y el valor experimental.

La catástrofe de polarización: Cuando la distancia entre los átomos se acerca a cero, el modelo del dipolo inducido predice polarizabilidades moleculares y dipolos inducidos incoherentes (tendiendo a infinito). Esto se ha denominado como *la catástrofe de polarización* (Rick & Stuart, 2002). Para evitarla, existen modelos que atenúan la interacción dipolo-dipolo cuando la distancia entre los átomos es más baja que cierto límite (Thole, 1981; Van Duijnen & Swart, 1998):

$$\mathbf{T}_{ij} = \frac{f_{ij}}{\|\mathbf{r}_{ij}\|^3} \mathbf{I} - 3 \frac{g_{ij}}{\|\mathbf{r}_{ij}\|^3} \hat{\mathbf{r}}_{ij} \cdot \hat{\mathbf{r}}_{ij}^T \quad (166)$$

Donde f_{ij} y g_{ij} son funciones de apantallamiento:

- Modelo lineal. Sean $s_{ij} = a(\alpha_i \alpha_j)^{1/6}$ y $v_{ij} = \|\mathbf{r}_{ij}\|/s_{ij}$:

$$\begin{aligned} f_{ij} = 1 & \quad \text{y} \quad g_{ij} = 1 & \text{si} \quad \|\mathbf{r}_{ij}\| \geq s_{ij} \\ f_{ij} = 4v_{ij}^3 - 3v_{ij}^4 & \quad \text{y} \quad g_{ij} = v_{ij}^4 & \text{si} \quad \|\mathbf{r}_{ij}\| < s_{ij} \end{aligned} \quad (167)$$

- Modelo exponencial. Sea $v_{ij} = a\|\mathbf{r}_{ij}\|(\alpha_i \alpha_j)^{-1/6}$:

$$f_{ij} = 1 - \left(\frac{v_{ij}^2}{2} + v_{ij} + 1 \right) e^{-v_{ij}} \quad \text{y} \quad g_{ij} = - \left(\frac{v_{ij}^3}{6} + \frac{v_{ij}^2}{2} + v_{ij} + 1 \right) e^{-v_{ij}} \quad (168)$$

Donde a es un parámetro conocido como longitud de apantallamiento. En el modelo lineal tiene unidades de longitud, mientras que en el modelo exponencial tiene unidades de longitud⁻¹.

3.2.2. Método del oscilador de Drude

Este método simula la presencia de dipolos en los alrededores de ciertos átomos asignando partículas sin masa con cargas puntuales (Rick & Stuart, 2002). Las partículas se unen a los átomos mediante resortes ficticios con una constante asociada k_i . Esta constante se puede fijar de forma arbitraria para evitar desplazamientos bruscos de las partículas ficticias en simulaciones de dinámica molecular, o se puede calcular a través de la polarizabilidad atómica y el valor de la carga de estas partículas (q_i^D) (Anisimov *et al.*, 2005; Harder *et al.*, 2006):

$$k_i = \frac{(q_i^D)^2}{\alpha_i} \quad (169)$$

La Figura 19 muestra un par de átomos unidos a partículas ficticias interactuando entre sí. En este modelo, la energía electrostática se aproxima como contribución de la energía potencial de los resortes (que simula la energía de polarización), junto a la energía asociada a la interacción entre pares de cargas eléctricas:

$$E_C = \frac{1}{2} \sum_i k_i \|\mathbf{d}_i\|^2 + \sum_i \sum_{j>i} \left[\frac{(q_i + q_i^D)(q_j + q_j^D)}{\|\mathbf{r}_{ij}\|} - \frac{(q_i + q_i^D)q_j^D}{\|\mathbf{r}_{ij} - \mathbf{d}_j\|} - \frac{q_i^D(q_j + q_j^D)}{\|\mathbf{r}_{ij} + \mathbf{d}_i\|} + \frac{q_i^D q_j^D}{\|\mathbf{r}_{ij} + \mathbf{d}_i - \mathbf{d}_j\|} \right] \quad (170)$$

Donde \mathbf{d}_i es el vector dirigido desde el núcleo i hasta una partícula sin masa unida al mismo. Tanto la carga de las partículas ficticias como las polarizabilidades atómicas se han asignado realizando ajustes restringidos para reproducir el potencial electrostático determinado mediante cálculos *ab-initio*, al añadir una carga de

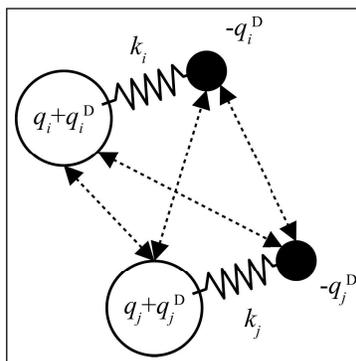


Figura 19: Interacción entre osciladores de Drude. Las flechas indican los pares de partículas que interactúan de forma electrostática. Las partículas ficticias interactúan con sus núcleos asociados mediante resortes. Fuente: Elaboración propia.

perturbación con valor arbitrario a lo largo de los ejes de los enlaces y en las posiciones correspondientes a pares solitarios de electrones (Anisimov *et al.*, 2005; Harder *et al.*, 2006). Previamente al ajuste, las posiciones de las partículas deben optimizarse mediante algún método numérico, tal como el gradiente conjugado (Lindan & Gillan, 1993).

3.3. Interacciones de van der Waals

En el ambiente molecular existen fuerzas de interacción que no tienen carácter netamente electrostático; su existencia se evidencia en procesos donde moléculas no polares interactúan, tal como en el caso de la condensación de los gases nobles. Estas fuerzas se nombran en honor a Johannes Diderik van der Waals, quien describió la desviación del comportamiento ideal de estos gases (Van der Waals, 1873).

En la ecuación 1 el término correspondiente a las interacciones de van der Waals se aproxima mediante una suma de potenciales de interacción entre pares de partículas (v_{ij}):

$$E_{vdW} = \sum_i \sum_{j \neq i} v_{ij}. \quad (171)$$

La Figura 20 muestra dos modelos de potencial para un par de partículas aisladas: el modelo de Lennard-Jones (LJ) y el de Born-Mayer (también conocido como modelo de Buckingham-Hill). Existen dos contribuciones a las fuerzas de van der Waals: fuerzas de atracción o de largo alcance y fuerzas de repulsión o de corto alcance. Los nombres se justifican porque sus contribuciones apreciables a la curva de energía potencial se manifiestan a distancias largas (superiores al valor de equilibrio) y cortas (inferiores al valor de equilibrio), respectivamente.

Las fuerzas de atracción provienen del fenómeno de dispersión, donde las distribuciones no homogéneas e instantáneas de los electrones generan dipolos momentáneos (inducidos) en los átomos, permitiendo polarizar a sus semejantes cercanos y crear una fuerza de atracción instantánea que en el promedio del tiempo se asocia a un potencial de atracción. Estas interacciones suelen ser descritas como función de la sexta potencia de la distancia entre los átomos (r^{-6}) (London, 1937).

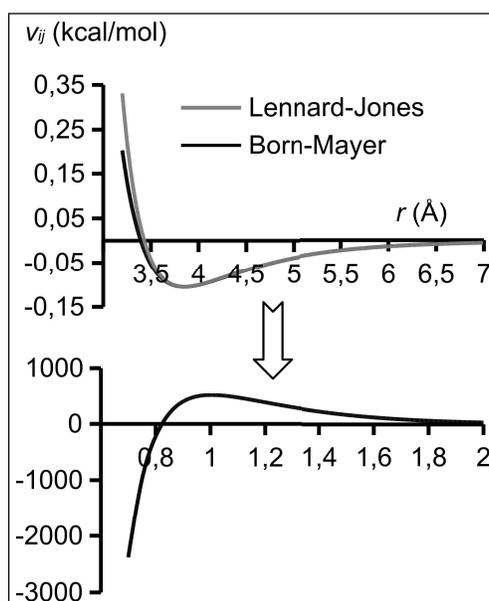


Figura 20: Modelos de potencial para las interacciones de van der Waals. Se presentan el potencial de Lennard-Jones (LJ) y el potencial de Born-Mayer (BM) utilizando parámetros del campo de fuerzas DREIDING para un par de átomos de carbono aromático. En la curva de abajo se observa el comportamiento del potencial BM a distancias más pequeñas, notando que diverge hacia valores negativos mientras $r \rightarrow 0 \text{ \AA}$. Fuente: Elaboración propia.

El principio de exclusión de Pauli (1925) constituye una base teórica de las fuerzas de repulsión: si dos partículas que poseen electrones con el mismo espín se acercan al mismo punto del espacio, la fuerza de repulsión se incrementa rápidamente. Estas interacciones son conocidas como fuerzas de intercambio o solapamiento, las cuales en general son descritas mediante funciones exponenciales (e^{-kr}), tomando como referencia resultados de los cálculos de estructura electrónica (Jensen, 2017).

3.3.1. El potencial de Lennard-Jones

Existe un modelo que utiliza potencias arbitrarias de la distancias para modelar las interacciones de van der Waals, atribuido a Lennard-Jones (LJ) - Es pertinente aclarar que el estudio de este autor contempló el desarrollo de un potencial de interacción exclusivo para gases. Tuvo que asumir un modelo de potencias con exponentes ajustables para reproducir adecuadamente la viscosidad del argón y el dióxido de carbono. (Jones, 1924a; Jones, 1924b):-

$$v_{ij}^{\text{LJ}} = k\varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^n - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^m \right] \quad k = \frac{n}{n-m} \left(\frac{n}{m} \right)^{m/(n-m)} \quad (172)$$

Donde n y m son enteros arbitrarios, ε_{ij} es la energía correspondiente a la distancia de equilibrio y σ_{ij} es el diámetro de colisión entre las partículas. El término elevado a n representa el potencial de atracción y el término elevado a m representa el potencial de repulsión. Resulta común observar un modelo de potencial 12-6 donde el término de repulsión depende de la décimo segunda potencia de la distancia ($n = 12$) y el

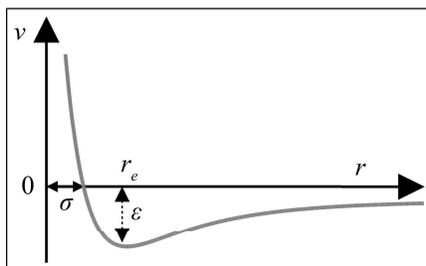


Figura 21: Parámetros del potencial LJ. σ es la distancia donde $v = 0$. ϵ es la profundidad del pozo de potencial. r_e es la distancia donde el potencial es mínimo. Fuente: Elaboración propia.

de atracción depende de su sexta potencia ($m = 6$), lo cual facilita los cálculos por computador porque la décimo segunda potencia de un número es igual al cuadrado de su sexta potencia:

$$v_{ij}^{\text{LJ}} = 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right]. \quad (173)$$

La Figura 21 muestra un modelo del potencial LJ. Tras observar que el potencial alcanza un punto crítico en la distancia de equilibrio $r_{e,ij}$, puede demostrarse lo siguiente:

$$v_{ij}^{\text{LJ}} = \epsilon_{ij} \left[\left(\frac{r_{e,ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r_{e,ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (174)$$

Donde $r_{e,ij} = 2^{1/6}\sigma_{ij}$. Al considerar interacciones entre átomos diferentes, los parámetros σ_{ij} y ϵ_{ij} se calculan comúnmente según las reglas de mezcla de Lorentz-Berthelot (Lorentz, 1881; Berthelot, 1898):

$$\sigma_{ij} = \frac{\sigma_{ii} + \sigma_{jj}}{2} \quad \epsilon_{ij} = \sqrt{\epsilon_{ii}\epsilon_{jj}} \quad (175)$$

Con algo de manipulación algebraica se llega a un modelo más simple:

$$v_{ij}^{\text{LJ}} = \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \quad (176)$$

Donde $A_{ij} = \epsilon_{ij}r_{e,ij}^{12}$ y $B_{ij} = 2\epsilon_{ij}r_{e,ij}^6$ pasan a ser parámetros del campo de fuerzas. Estos se optimizan para reproducir propiedades termodinámicas de sustancias en fase líquida, tales como densidades o entalpías de evaporación (Vanommeslaeghe *et al.*, 2014).

Otros potenciales LJ que se observan en modelos de campos de fuerzas corresponden a $(n, m) = (9, 6)$ y a $(n, m) = (14, 7)$. Un ejemplo es el potencial 14-7 amortiguado del campo de fuerzas MMFF94:

$$v_{ij}^{\text{LJ}} = \epsilon_{ij} \left[\frac{ar_{e,ij}^7}{r_{ij}^7 + (a-1)r_{e,ij}^7} \right]^7 \left[\frac{br_{e,ij}^7}{r_{ij}^7 + (b-1)r_{e,ij}^7} - 2 \right] \quad (177)$$

Donde a y b son constantes adimensionales.

En campos de fuerzas no polarizables, los potenciales que modelan exclusivamente el fenómeno de dispersión como término de largo alcance presentan una falla fundamental: ignoran las interacciones entre

iones y dipolos inducidos y entre dipolos inducidos y dipolos permanentes. Este problema de concepción ha sido abordado con el fin de simular la hidratación de iones y su posible interacción con biomoléculas, añadiendo un término adicional al potencial LJ para representar la interacción entre iones y dipolos inducidos (Li & Merz Jr., 2014):

$$v_{ij}^{\text{LJ}} = \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} - \frac{C_{ij}}{r_{ij}^4} \quad (178)$$

Este potencial se denomina como del tipo 12-6-4 y ha sido parametrizado para reproducir energías libres de hidratación, distancias ion-oxígeno y números de coordinación de diversos iones de interés biológico (Li *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2021b; Sengupta *et al.*, 2021). Se añade un nuevo parámetro C_{ij} .

3.3.2. El potencial de Born-Mayer/Buckingham-Hill

Existe un modelo alternativo atribuido a Born & Mayer (1932) (BM) y a Buckingham (1938) y Hill (1948) (BH), el cual utiliza una función exponencial para modelar el potencial de repulsión:

$$v_{ij}^{\text{BM}} = b_{ij}e^{-p_{ij}r_{ij}} - \frac{\mu_{ij}}{r_{ij}^6} \quad (179)$$

Donde b_{ij} , p_{ij} y μ_{ij} son parámetros del campo de fuerzas. A pesar de que este modelo está más justificado desde un punto de vista conceptual que el potencial LJ, existen tres desventajas prácticas: incorpora un parámetro adicional, disminuye la eficiencia de cómputo debido a la evaluación de funciones exponenciales y su comportamiento es inadecuado para describir la interacción a distancias cortas, tal como se aprecia en la Figura 20, causando que pares de átomos puedan solaparse durante una optimización de geometría molecular.

Yang *et al.* (2020) publicaron un modelo semejante capaz de reproducir las curvas de potencial obtenidas mediante métodos *ab-initio* con alto grado de correlación electrónica y conjuntos base extrapolados al límite de completitud, denominado Exp-PE. Los sistemas de evaluación y parametrización correspondieron a dímeros de gases nobles y pares de moléculas polares y no polares. Sea entonces $x_{ij} = r_{ij}/r_{e,ij}$:

$$v_{ij}^{\text{Exp-PE}} = \varepsilon_{ij}e^{\alpha_{ij}(1-x_{ij})} - A(x_{ij})e^{\alpha_{ij}/2(1-x_{ij})} \quad (180)$$

Donde $A(x) = x^4 - 2x^2 + 3$ y α_{ij} es un parámetro ajustable.

3.4. Truncamientos

Con el fin de acelerar la convergencia de los resultados de simulación, una práctica común en mecánica molecular consiste en definir una distancia umbral a partir de la cual todas las interacciones no enlazantes se descartan. Esto puede traer como consecuencia que la curva de potencial y su derivada pierdan la continuidad. Para corregir este problema sin comprometer la velocidad de convergencia se suelen añadir funciones de truncamiento (\mathcal{T}) que corrigen el potencial de interacción (v_{ij}) con un factor adicional:

$$v'_{ij} = v_{ij}\mathcal{T}(r_{ij}). \quad (181)$$

El objetivo de estas funciones es garantizar la suavidad de la curva de potencial y suelen definirse utilizando polinomios:

$$\mathcal{F}(r_{ij}) = \begin{cases} 1 & \text{si } r_{ij}^2 \leq c^2 \\ P(r_{ij}) & \text{si } c^2 < r_{ij}^2 \leq u^2 \\ 0 & \text{si } r_{ij}^2 > u^2. \end{cases} \quad (182)$$

Esto requiere definir dos distancias límite: la distancia donde se añade la corrección (c) y la distancia donde se anula la interacción (u). Un ejemplo se encuentra en la implementación del campo de fuerzas universal por parte de Artemova *et al.* (2016):

$$P(x) = \frac{(u^2 - x^2)^2 [3(u^2 - c^2) - 2(u^2 - x^2)]}{(u^2 - c^2)^3} \quad (183)$$

4. MODELOS INUSUALES

El siguiente apartado muestra otros modelos correctivos que se introdujeron con fines específicos; han sido implementados en ciertos trabajos sin amplia difusión: en primer lugar un potencial del tipo Morse para describir interacciones en sistemas aromáticos, y en segundo lugar potenciales del tipo Lennard-Jones y del tipo Morse que consideran factores para añadir la orientación de los átomos asociados a enlaces de hidrógeno.

4.1. Un potencial para interacciones π - π

Cuando dos anillos aromáticos se acercan lo suficiente, se establece una interacción que los estabiliza, llegando a apilarse en planos paralelos y perpendiculares (Chen *et al.*, 2018; Thakuria *et al.*, 2019). Son comunes las tres conformaciones que se muestran en la Figura 22. Se considera que esta interacción tiene carácter dispersivo, por lo que normalmente se asume implícita en los potenciales de van der Waals. A pesar de esto, se han reportado estudios sobre interacciones con proteínas que las consideran explícitamente (Fugi *et al.*, 2017; Aranha *et al.*, 2020). A continuación se presenta un modelo elaborado por Yuki *et al.* (2007): Sean u y v dos anillos aromáticos con centros geométricos ubicados en \mathbf{r}_u y \mathbf{r}_v , respectivamente (Ver Figura 23), \mathbf{r}_{vu} el vector dirigido desde u hasta v y \mathbf{n}_u y \mathbf{n}_v los vectores normales a los planos de los anillos, respectivamente, entonces:

$$v_{uv}^{\perp} = D_{uv}^{\perp} \left\{ \left[1 - e^{-\alpha_{uv}^{\perp}(r_{vu} - r_0^{\perp})} \right]^2 - 1 \right\} [1 - (\hat{\mathbf{n}}_u \cdot \hat{\mathbf{n}}_v)^2] \cos^2(\theta_{uv} - \theta_0^{\perp}) \quad (184)$$

$$v_{uv}^{\parallel} = D_{uv}^{\parallel} \left\{ \left[1 - e^{-\alpha_{uv}^{\parallel}(r_{vu} - r_0^{\parallel})} \right]^2 - 1 \right\} (\hat{\mathbf{n}}_u \cdot \hat{\mathbf{n}}_v) \cos^2(\theta_{uv} - \theta_0^{\parallel}) \quad (185)$$

En estas ecuaciones el superíndice \perp indica una conformación de equilibrio perpendicular y el superíndice \parallel indica una conformación de equilibrio paralela. D_{uv} , α_{uv} y r_0 constituyen parámetros ajustables propios

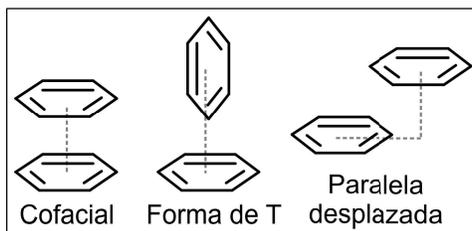


Figura 22: Conformaciones comunes que se encuentran entre anillos aromáticos interactuantes. Fuente: Elaboración propia.

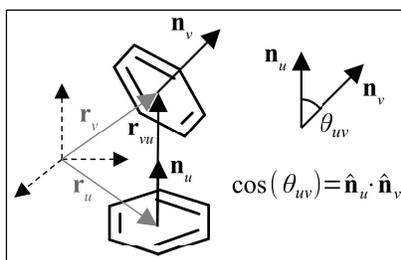


Figura 23: Esquema vectorial de la interacción entre dos anillos aromáticos. Fuente: Elaboración propia.

del potencial de Morse, que en este caso fueron optimizados para reproducir las conformaciones obtenidas mediante cálculos *ab-initio* con alto grado de correlación electrónica.

4.2. Potenciales para enlaces de hidrógeno

Un enlace de hidrógeno es una interacción entre dipolos permanentes que establece una unión entre dos fragmentos moleculares, donde para un primer fragmento, un átomo de hidrógeno terminal unido covalentemente a un átomo electronegativo (denominado donador) interactúa con otro átomo electronegativo (denominado aceptor) en el segundo fragmento molecular. Estas interacciones son cruciales para entender el comportamiento de las biomoléculas, siendo la unión entre pares de bases nitrogenadas en el ácido desoxirribonucleico (ADN) un ejemplo común de su importancia (Ver Figura 24-a). A pesar de que estas interacciones se encuentran implícitas en los términos no enlazantes de los campos de fuerzas modernos, estudios específicos han implementado potenciales explícitos (Demerdash & Mitchell, 2013; Aranha *et al.*, 2020).

4.2.1. Potenciales tipo Lennard-Jones

Estos potenciales contemplan un término semejante al dispersivo que decrece rápidamente, ya que esta interacción tiene menor alcance que la correspondiente a dos dipolos inducidos:

$$v_h^{LJ} = D_0 \left[\left(\frac{R_0}{r_h} \right)^{12} - \left(\frac{R_0}{r_h} \right)^{10} \right] f(\theta_h, \phi_h) \quad (186)$$

En esta expresión, r_h es la distancia entre el átomo donador y el átomo aceptor (Ver Figura 24-b). D_0 es la energía de disociación del enlace de hidrógeno y R_0 es la distancia de equilibrio entre estos dos átomos.

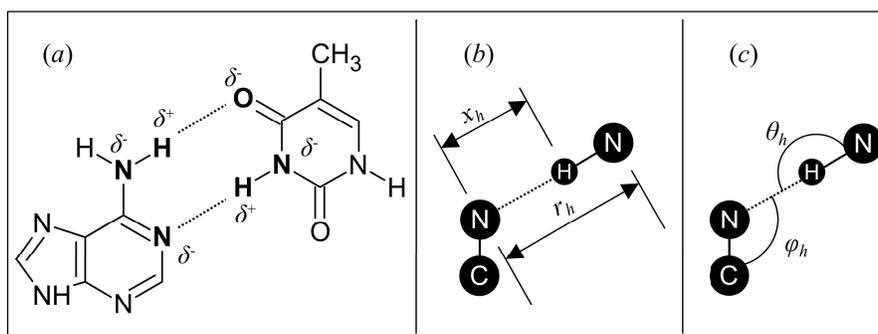


Figura 24: (a) Enlaces de hidrógeno entre las moléculas de adenina (a la izquierda) y timina (a la derecha). Los átomos implicados se marcan en negrita, donde las líneas punteadas indican la presencia de la interacción. El símbolo δ indica que un átomo posee una carga parcial cuyo signo viene dado por el superíndice. (b) Distancias interatómicas de interés utilizadas para describir la interacción. (c) Ángulos de interés utilizados para describir la interacción. Fuente: Elaboración propia.

El potencial representa el carácter direccional de la interacción a través de una función que depende de los ángulos entre el donador, el hidrógeno y el aceptor (θ_h) y entre el hidrógeno, el aceptor y otro átomo unido covalentemente al aceptor (ϕ_h) (Ver Figura 24-c). En el campo de fuerzas DREIDING, por ejemplo, $f(\theta_h, \phi_h) = \cos^4(\theta_h)$ (Mayo *et al.*, 1990), mientras que en casos más elaborados f se ajusta según el tipo de hibridación del donador y el aceptor (Dahiyat *et al.*, 1997):

- Donador sp^3 - aceptor sp^3 :

$$f(\theta_h, \phi_h) = \cos^2(\theta_h) \cos^2(109,47^\circ - \phi_h)$$

- Donador sp^3 - aceptor sp^2 :

$$f(\theta_h, \phi_h) = \cos^2(\theta_h) \cos^2(\phi_h)$$

- Donador sp^2 - aceptor sp^3 :

$$f(\theta_h, \phi_h) = \cos^4(\theta_h)$$

- Donador sp^2 - aceptor sp^2 :

$$f(\theta_h, \phi_h) = \cos^2(\theta_h) \cos^2(\max\{\theta_h, \phi_h\})$$

4.2.2. Potenciales tipo Morse

Choi *et al.* (2009) presentaron un potencial de Morse modelado entre el átomo de hidrógeno y el átomo aceptor. Sea x_h la distancia entre estos átomos, y sea x_0 su valor de equilibrio (Ver Figura 24-b), entonces:

$$v_h^{\text{Morse}} = D_0 \left[1 - e^{-\alpha_0(x_h - x_0)} \right]^2 f(\theta_h, \phi_h) \quad (187)$$

α_0 es un parámetro ajustable que define la curvatura de la función. La función angular presenta una forma más compleja que añade un conjunto de parámetros (a_i, b_i, c_j, d_j):

$$f(\theta_h, \phi_h) = \sum_{i=1}^3 [a_i \cos^i(\theta_h) + b_i \cos^i(\theta_h)] \sum_{j=1}^3 [c_j \cos^j(\phi_h) + d_j \cos^j(\phi_h)] \quad (188)$$

5. CONCLUSIONES

El desarrollo de campos de fuerzas empíricos facilita el estudio del comportamiento de la materia a escala molecular y atómica. Estos modelos permiten contemplar escalas dimensionales que aún no son accesibles mediante métodos que consideran explícitamente la estructura electrónica de la materia. Esta revisión pretendió otorgarle al lector un compendio de los modelos de interacciones atómicas comunes que se encuentran en los artículos que presentan campos de fuerzas estandarizados, tratando de apreciar sus fortalezas y limitaciones conceptuales y prácticas, las cuales deben tenerse presentes a la hora de realizar una implementación en algún lenguaje de programación.

La implementación de un modelo de campo de fuerzas en el estudio de un sistema molecular supone un compromiso entre la exactitud requerida, el costo computacional implicado y la disponibilidad de parámetros para cada tipo de interacción que se toma en consideración.

Con respecto a los modelos de las interacciones enlazantes se concluye que el potencial de Hooke supone el mínimo costo computacional, y resulta adecuado para fines de la búsqueda de estructuras de mínima energía. A la hora de considerar estudios de conformaciones alejadas del equilibrio, el uso del potencial de Morse está justificado en el hecho de que describe el comportamiento real de la curva de energía potencial entre pares de átomos enlazados químicamente. Por su parte, los modelos desarrollados para describir los movimientos de flexión y rotación poseen un grado de flexibilidad adecuado para contemplar diferentes arreglos moleculares; particularmente, el uso de series de Fourier garantiza la reproducción de configuraciones de mínima energía. Con respecto a las interacciones electrostáticas, siempre se requiere implementar un método de asignación de cargas para cuantificarlas a través de la ley de Coulomb. Al respecto, el método de equilibrio de cargas resulta adecuado porque permite adaptar las cargas a la geometría molecular y dispone de parámetros para la mayor parte de los elementos químicos. En sistemas donde la escala dimensional limita el cálculo de estas interacciones, el modelo de cargas puntuales óptimas se presenta como una opción viable para cuantificarlas rápidamente. Por otra parte, en estudios donde las fuerzas electrostáticas rigen las interacciones intermoleculares, debe evaluarse el compromiso entre la exactitud y el costo computacional que supone el uso de un modelo que considere la polarización o los momentos eléctricos de orden superior. Con respecto a las interacciones de van der Waals, aún se trabaja en el desarrollo de modelos más robustos para describirlas. Mientras esto avanza, el modelo clásico de Lennard-Jones resulta de uso general y confiable porque describe apropiadamente el comportamiento del potencial de interacción entre pares de átomos, a pesar de su naturaleza empírica.

Finalmente, con respecto a la implementación de la mecánica molecular para la búsqueda de estructuras de mínima energía, otro aspecto a considerar es la conveniencia de obtener las ecuaciones de las primeras o inclusive de las segundas derivadas del campo de fuerzas. Existen métodos numéricos que permiten explorar la superficie de energía potencial de la molécula sin tener que recurrir a su cálculo (por ejemplo, el método

de Powell y el método Simplex), sin embargo, el gradiente de la energía permite construir direcciones de búsqueda no interferenciales entre sí o inclusive direcciones donde se asegure un descenso constante de la energía con un menor costo computacional (por ejemplo, a través de los métodos del gradiente conjugado y del método cuasi-Newton). El acceso a las segundas derivadas permite conocer la curvatura de la función, logrando definir una región de confianza donde se predice un desplazamiento adecuado de las coordenadas atómicas entre pasos sucesivos de la optimización. La descripción de estos métodos numéricos va más allá del alcance de esta revisión, sin embargo, el lector interesado puede acudir a excelentes referencias sobre el tema (Scherer, 2017; Schlegel, 2011; Press *et al.*, 2007; Nocedal & Wright, 2006).

Contribución de los autores

Miguel A. Díaz: recopilación y estudio de la literatura, deducción de algunas ecuaciones, elaboración de figuras, redacción y organización del trabajo.

David S. Coll: revisión y organización del trabajo.

David E. Vega: estudio de la literatura, revisión y organización del trabajo.

Referencias

- Allinger, N. L. (1976). Calculation of molecular structure and energy by force-field methods. In: *Advances in physical organic chemistry*. Gold, V.; Bethell, D. eds. Academic Press. 1-82.
- Allured, V. S., Kelly, C. M. & Landis, C. R. (1991). SHAPES empirical force field: new treatment of angular potentials and its application to square-planar transition-metal complexes. *J. Am. Chem. Soc.* 113 1-12.
- Anandakrishnan, R., Baker, C., Izadi, S. & Onufriev, A. V. (2013). Point charges optimally placed to represent the multipole expansion of charge distributions. *PLOS ONE*, 8, e67715.
- Anisimov, V. M., Lamoreux, G., Vorobyov, I. V., Huang, N., Roux, B. & MacKerell, A. D. (2005). Determination of electrostatic parameters for a polarizable force field based on the classical Drude oscillator. *J. Chem. Theory Comput.*, 1, 153-168.
- Applequist, J. (1985). A multipole interaction theory of electric polarization of atomic molecular assemblies. *J. Chem. Phys.*, 83, 809-826.
- Applequist, J., Carl, J. R. & Fung, K. K. (1972). An atom dipole interaction model for molecular polarizability. Application to polyatomic molecules and determination of atom polarizabilities. *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 2952-2960.
- Aranha, M. P., Spooner, C., Demerdash, O., Czejdo, B., Smith & J. C., Mitchell, J. C. (2020). Prediction of peptide binding to MHC using machine learning with sequence and structure-based feature sets. *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj.*, 1864, 129535.

- Artemova, S., Jaillet, L. & Redon, S. (2016). Automatic molecular structure perception for the universal force field. *J. Comput. Chem.*, 37, 1191-1205.
- Bader, R. F. W. (1994). *Atoms in molecules: a quantum theory*. Oxford University Press. 438 p.
- Bayly, C I., Ciepak, P., Cornell, W. D. & Kollman, P. A. (1993). A well-behaved electrostatic potential based method using charge restraints for deriving atomic charges: the RESP model. *J. Phys. Chem.*, 97, 10269-10280.
- Berendsen, H. J. C., Grigera, J. R. & Straatsma, T. P. (1987). The missing term in effective pair potentials. *J. Phys. Chem.*, 91, 6269-6271.
- Berthelot, D. (1898). On the gas mixture. *Comptes Rendus Acad. Sci.*, 126, 1703-1706.
- Bondi, A. (1964). Van der Waals volumes and radii. *J. Phys. Chem.*, 68, 441-451.
- Born, M. & Mayer, J. E. (1932). On the lattice theory of ion crystals. *Z. Physik*, 75, 1-18.
- Bowen, J. P. & Allinger, N. L. (1991). Molecular mechanics: the art and science of parametrization. In: *Reviews in Computational Chemistry*. Lipkowitz, K. B., Boyd, D. B. eds. Wiley-VCH Inc. 81-97.
- Buckingham, R. A. (1938), The classical equation of state of gaseous helium, neon and argon. *Proc. R. Soc. Lond. A*, 168, 264-283.
- Burden, R. L. & Faires, J. D. (2011). *Numerical analysis*. Brooks/Cole, Cengage Learning. Boston, USA. 872 p.
- Cardamone, S., Hughes, T. J. & Popelier, P. L. A. (2014). Multipolar electrostatics. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 16, 10367-10387.
- Chen, J., Hundertmark, D. & Martínez, T. J. (2008). A unified theoretical framework for fluctuating-charge models in atom-space and bond-space. *J. Chem. Phys.*, 129, 214113.
- Chen, T., Li, M. & Liu, J. (2018). $\pi - \pi$ stacking interaction: a nondestructive and facile means in material engineering for bioapplications. *Cryst. Growth Des.*, 18, 2765-2783.
- Chen, J. & Martínez, T. J. (2007). QTPIE: charge transfer with polarization current equalization. A fluctuating charge model with correct asymptotics. *Chem. Phys. Lett.*, 438, 315-320.
- Chen, J. & Martínez, T. J. (2009). The dissociation catastrophe in fluctuating charge models and its implications for the concept of atomic electronegativity. In: *Progress in theoretical chemistry and physics*. Piecuch, P., Maruani, J., Delgado-Barrio, G., Wilson S. eds. Springer. 397-415.
- Choi, H., Kang, H. & Park, H. (2009). New angle-dependent potential energy function for backbone-backbone hydrogen bond protein-protein interactions. *J. Comput. Chem.*, 31, 897-903.

- Cohen, E. R., Cvitas, T., Frey, J. G., Holmström, B., Kuchitsu, K., Marquardt, R., Mills, I., Pavese, F., Quack, M., Stohner, J., Strauss, H. L., Takami, M. & Thor, A. J. (2008). Quantities, units and symbols in physical chemistry. IUPAC Green Book. IUPAC & RSC Publishing. 233 p.
- Coulomb, C. A. (1884). First memoir on electricity and magnetism. Construction & use of an electrical balance, based on the property of the metal wires, to have a torsion reaction force proportional to the twist angle. In: Collection de Mémoires relatifs a la Physique. La Société Française de Physique. Paris. 107-115.
- Cox, S. R. & Williams, D. E. (1981). Representation of the molecular electrostatic potential by a net atomic charge model. *J. Comput. Chem.*, 2, 304-323.
- Dahiyat, B., Gordon, D. B. & Mayo, S. L. (1997). Automated desing of the surface points of protein helices. *Protein Sci.*, 6, 1333-1337.
- Dans, P. D., Zeida, A., Machado, M. R. & Pantano, S. (2010). A coarse grained model for atomic-detailed DNA simulations with explicit electrostatics. *J. Chem. Theory Comput.*, 6, 1711-1725.
- Darré, L., Machado, M. R., Brandner, A. F., González, H. C., Ferreira, S. & Panatano, S. (2015). SIRAH: a structurally unbiased coarse-grained force field for proteins with aqueous solvation and long-range electrostatics. *J. Chem. Theory Comput.*, 11, 723-739.
- Demerdash, O. N. A. & Mitchell, J. C. (2013). Using physical potentials and learned models to distinguish native binding interfaces from de novo designed interfaces that do not bind. *Proteins*, 81, 1919-1930.
- Denning, E. J., Priyakumar, U. D., Nilsson, L. & MacKerell Jr., A. D. (2011). Impact of 2'-hydroxyl sampling on the conformational properties of RNA: update of the CHARMM all-atom additive force field for RNA. *J. Comput. Chem.*, 32, 1929-1943.
- Dickson, C. J., Walker, R. C. & Gould, I. R. (2022). Lipid21: complex lipid membrane simulations with AMBER. *J. Chem. Theory Comput.*, 18, 1726-1736.
- Dykstra, C. E. (1988). Efficient calculation of electrically based intermolecular potentials of weakly bonded clusters. *J. Comput. Chem.*, 9, 476-487.
- Dykstra, C. E. (1993). Electrostatic interaction potentials in molecular force fields. *Chem. Rev.*, 93, 2339-2353.
- Ermer O. (1976). Calculation of molecular properties using force fields. Applications in organic chemistry. In: Bonding Forces. Springer. Heidelberg. 161-211.
- Fuji, H., Qi, F., Qu, L., Takaesu, Y. & Hoshino, T. (2017). Prediction of ligand binding affinity to target proteins by molecular mechanics theoretical calculation. *Chem. Phar. Bull.*, 65, 461-468.

- Gao, J., Habibollazadeh, D. & Shao, L. (1995). A polarizable intermolecular potential function for simulation of liquid alcohols. *J. Phys. Chem.*, 99, 16460.
- Gasteiger, J. & Marsili, M. (1980a). Iterative partial equalization of orbital electronegativity – A rapid access to atomic charges. *Tetrahedron*, 36, 3219-3228.
- Gasteiger, J. & Marsili, M. (1980b). π charge distribution from molecular topology and π orbital electronegativity. *Croat. Chem. Acta*, 53, 601-614.
- Gresh, N., Cisneros, A., Darden, T. A. & Piquemal, J-P. (2007). Anisotropic, polarizable molecular mechanics studies of inter- and intramolecular interactions and ligand-macromolecule complexes. A bottom-up strategy. *J. Chem. Theory Comput.*, 3, 1960-1986.
- Halgren, T. A. (1996). Merck molecular force field. I. Basis, form, scope, parameterization, and performance of MMFF94. *J. Comput. Chem.*, 17, 490-519.
- Harder, E., Anisimov, V. M., Vorobyov, I. V., Lopes, P. E. M., Noskov, S. Y., MacKerell Jr., A. D. & Roux, B. (2006). Atomic level anisotropy in the electrostatic modeling of lone pairs for a polarizable force field based on the classical Drude oscillator. *J. Chem. Theory Comput.*, 2, 1587-1597.
- Harder, E., Damm, W., Maple, J., Wu, C., Reboul, M., Xiang, J. Y., Wang, L., Lupyan, D., Dahlgren, M. K., Knight, J. L., Kaus, J. W., Cerutti, D. S., Krilov, G., Jorgensen, W. L., Abel, R. & Friesner, R. A. (2015). OPLS3: a force field providing broad coverage of drug-like small molecules and proteins. *J. Chem. Theory Comput.*, 12, 281-296.
- Hart, K., Foloppe, N., Baker, C. M., Denning, E. J., Nilsson, L. & MacKerell Jr., A. D. (2012). Optimization of the CHARMM additive force field for DNA: improved treatment of the BI/BII conformational equilibrium. *J. Chem. Theory Comput.*, 8, 348-362.
- Hill, T. L. (1948). Steric effects. I. Van der Waals potential energy curves. *J. Chem. Phys.*, 16, 399-404.
- Hinze, J. & Jaffé, H. H. (1962). Electronegativity. I. Orbital electronegativity of neutral atoms. *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 540-546.
- Hinze, J., Whitehead, M. A. & Jaffé, H. H. (1963). Electronegativity. II. Bond and orbital electronegativities. *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 148-154.
- Hooke, R. (1678). Lectures de potentia restitutiva, or of spring, explaining the power of springing bodies. [En línea]. Carnegie Mellon University. Digital Collections. [Consultada en Julio de 2022]. Disponible en: <https://digitalcollections.library.cmu.edu/node/68323>
- Horn, H. W., Swope, W. C., Pitner, J. W., Madura, J. D., Dick, T. J., Hura, G. L. & Head-Gordon, T. (2004). Development of an improved four-site water model for biomolecular simulations: TIP4P-Ew. *J. Chem. Phys.*, 120, 9665-9678.

- Huang, J., Rauscher, S., Nawrocki, G., Ran, T., Feig, M., L de Groot, B., Grubmüller, H. & MacKerell Jr., A. D. (2017). CHARMM36m: an improved force field for folded and intrinsically disordered proteins. *Nat. Methods*, 14, 71-73.
- Izadi, S., Anandakrishnan, R. & Onufriev, A. V. (2014). Building water models: a different approach. *J. Phys. Chem. Lett.*, 5, 3863-3871.
- Izadi, S., Anandakrishnan, R. & Onufriev, A. V. (2016). Implicit solvent model for million-atom atomistic simulations: insights into the organization of 30-nm chromatin fiber. *J. Chem. Theory Comput.*, 12, 5946-5959.
- Jaillet, L., Artemova, S. & Redon, S. (2017). IM-UFF: extending the universal force field for interactive molecular modeling. *J. Mol. Graph. Model.*, 77, 350-362.
- Jensen, F. (2017). Introduction to computational chemistry. John Wiley & Sons, Ltd. Chichester, UK. 638 p.
- Jones, J. E. (1924a). On the determination of molecular fields.—I. From the variation of the viscosity of a gas with temperature. *Prod. R. Soc. Lond. A*, 106, 441-462.
- Jones, J. E. (1924b). On the determination of molecular fields.—II. From the equation of state of a gas. *Prod. R. Soc. Lond. A*, 106, 463-477.
- Jorgensen, W. L., Chandrasekhar, J., Madura, J. & Klein, M. L. (1983). Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. *J. Chem. Phys.*, 79, 926-935.
- Joung, S. & Cheatham, T. E. (2008). Determination of alkali and halide ion parameters for use in explicitly solvated biomolecular simulations. *J. Phys. Chem. B*, 112, 9020-9041.
- Kirschner, K. N., Yongye, A. B., Tschampel, S. M., González-Outeiriño, J., Daniels, C. R., Foley, B. L. & Woods, R. J. (2007). GLYCAM06: a generalizable biomolecular force field. Carbohydrates. *J. Comput. Chem.*, 29, 622-655.
- Klauda, J. B., Venable, R. M., Freites, J. A., O'Connor, J. W., Tobias, D. J., Mondragon-Ramirez, C., Vorobyov, I., MacKerell Jr., A. D. & Pastor, R. W. (2010). Update of the CHARMM all-atom additive force field for lipids: validation on six lipid types. *J. Phys. Chem. B*, 114, 7830-7843.
- Klein, F., Soñora, M., Santos, L. H., Frigini, E. N., Ballesteros-Casallas, A., Machado, M. R. & Panatano, S. (2023). The SIRAH force field: a suite for simulations of complex biological systems at the coarse-grained and multiscale levels. *J. Struct. Biol.*, 215, 107985.
- Lacava, F. (2016). Classical electrodynamics. From image charges to the photon mass and magnetic monopoles. Springer International Publishing. Switzerland. 195 p.
- Leach, A. R. (2001). Molecular modelling: principles and applications. Pearson Education Limited. England. 744 p.

- Levine, I. N. (2014). Quantum chemistry. Pearson Education, Inc. USA. 714 p.
- Lewards, E. G. (2016). Computational chemistry. Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics. Springer International Publishing. Switzerland. 739 p.
- Li, Z., Song, F., Li, P. & Merz Jr., K. M. (2014). Taking into account the ion-induced dipole interaction in the nonbonded model of ions. *J. Chem. Theory Comput.*, 10, 289-297.
- Li, Z., Song, F., Li, P. & Merz Jr., K. M. (2015). Parametrization of highly charged metal ions using the 12-6-4 LJ-type nonbonded model in explicit water. *J. Chem. Phys. B*, 119, 883-895.
- Li, Z., Song, F., Li, P. & Merz Jr., K. M. (2015). Systematic parametrization of monovalent ions using the nonbonded model. *J. Chem. Theory Comput.*, 11, 1645-1657.
- Li, Z., Song, F., Li, P. & Merz Jr., K. M. (2020). Systematic parametrization of divalent metal ions for the OPC3, OPC, TIP3P-FB, and TIP4P-FB water models. *J. Chem. Theory Comput.*, 16, 4429-4442.
- Li, Z., Song, F., Li, P. & Merz Jr., K. M. (2021). Parametrization of monovalent ions for the OPC3, OPC, TIP3P-FB and TIP4P-FB water models. *J. Chem. Inf. Model.*, 61, 869-880.
- Li, Z., Song, F., Li, P. & Merz Jr., K. M. (2021). Parametrization of trivalent and tetravalent metal ions for the OPC3, OPC, TIP3P-FB, and TIP4P-FB water models. *J. Chem. Inf. Model.*, 17, 2342-2354.
- Lin, F.-Y., Huang, J., Pandey, P., Rupakheti, C., Li, J., Roux, B. & MacKerell Jr., A. D. (2020). Further optimization and validation of the classical Drude polarizable protein force field. *J. Chem. Theory Comput.*, 16, 3221-3239.
- Lindan, P. J. D. & Gillan, M. J. (1993). Shell-model molecular dynamics simulation of superionic conduction in CaF_2 . *J. Phys.: Condens. Matter*, 5, 1019.
- Liu, C., Piquemal, J.-P. & Ren, P. (2019). AMOEBA+ classical potential for molecular interactions. *J. Chem. Theory Comput.*, 15, 4122-4139.
- Liu, C., Piquemal, J.-P. & Ren, P. (2020). Implementation of geometry-dependent charge flux into the polarizable AMOEBA+ potential. *J. Phys. Chem. Lett.*, 11, 419-426.
- London, F. (1937). The general theory of molecular forces. *Trans. Faraday Soc.*, 33, 8b-26.
- Lopes, P. E. M., Huang, J., Shim, J., Luo, Y., Roux, B. & MacKerell, Jr., A. D. (2013). Polarizable force field for peptides and proteins based on the classical Drude oscillator. *J. Chem. Theory Comput.*, 12, 5430-5449.
- Lorentz, H. A. (1880). On the relationship between the rate of light propagation and body density. *Ann. Phys.*, 245, 641-665.

- Lorentz, H. A. (1881). On the application of the virial theorem in the kinetic theory of gases. *Ann. Phys.*, 248, 127-136.
- Lorenz, L. (1880). On the refraction constant. *Ann. Phys.*, 247, 70-103.
- Maerzke, K. A. & Siepmann, J. I. (2011). Transferable potentials for phase equilibria—coarse-grain description for linear alkanes. *J. Phys. Chem. B*, 115, 3452-3465.
- Mallajosyula, S. S., Guvench, O., Hatcher, E. & MacKerell, Jr., A. D. (2012). CHARMM additive all-atom force field for phosphate and sulfate linked to carbohydrates. *J. Chem. Theory Comput.*, 8, 759-776.
- Martin, M. G. & Siepmann, J. I. (1998). Transferable potentials for phase equilibria. 1. United-atom description of n-alkanes. *J. Phys. Chem. B*, 102, 2569-2577.
- Mayo, S. L., Olafson, B. D. & Goddard III, W. A. (1990). DREIDING: a generic force field for molecular simulations. *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 8897-8909.
- Maple, J. R., Hwang, M.-J., Stockfisch, T. P., Dinur, U., Waldman, M., Ewig, C. S. & Hagler, T. (1994). Derivation of class II force fields. I. Methodology and quantum force field for the alkyl functional group and alkane molecules. *J. Comput. Chem.*, 15, 162-182.
- Mauger, N., Plé, T., Lagardère, L., Huppert, S. & Piquemal, J.-P. (2022). Improving condensed-phase water dynamics with explicit nuclear quantum effects: the polarizable Q-AMOEBA force field. *J. Comput. Chem.*, 15, 162-182.
- Meister, J. & Schwarz, W. H. E. (1994). Principal components of ionicity. *J. Phys. Chem.*, 98, 8245-8252.
- Momany, F. A. (1978). Determination of partial atomic charges from ab initio electrostatic potentials. Application to formamide, methanol and formic acid. *J. Phys. Chem.*, 82, 592-601.
- Morse, P. M. (1929). Diatomic molecules according to the wave mechanics. II. Vibrational levels. *Phys. Rev.*, 34, 57-64.
- Mulliken, R. S. (1934). A new electroaffinity scale, together with data on valence states and on valence ionization potentials and electron affinities. *J. Chem. Phys.*, 2, 782-793.
- Mulliken, R. S. (1955). Electronic population analysis on LCAO-MO molecular wave functions. I. *J. Chem. Phys.*, 23, 1833-1840.
- Naseem-Khan, S., Lagardère, L., Narth, C., Cisneros, G. A., Ren, P., Gresh, N. & Piquemal, J.-P. (2022). Development of the quantum-inspired SIBFA many-body polarizable force field: enabling condensed-phase molecular dynamics simulations. *J. Chem. Theory Comput.*, 18, 3607-3621.
- Nesse, F. (2012). The ORCA program system. *WIREs Comput. Mol. Sci.*, 2, 73-78.

- Nocedal, J. & Wright, S. J. (2006). Numerical optimization. Springer Science+Business Media, LLC. New York, USA. 664 p.
- O'Boyle, N. M., Banck, M., James, C. A., Morley, C., Vandermeersch, T. & Hutchison, G. R. (2011). Open babel: an open chemical toolbox. *J. Cheminformatics*, 3, 33.
- Oda, A. & Irono, S. (2003). Geometry-dependent atomic charge calculations using charge equilibration method with empirical two-center Coulombic terms. *J. Mol. Struct.: TEOCHEM*, 634, 159-170.
- Ongari, D., Boyd, P. G., Kadioglu, O., Mace, A. K., Keshin, S. & Smit, B. (2019). Evaluating charge equilibration methods to generate electrostatic fields in nanoporous materials. *J. Chem. Theory Comput.*, 15, 382-401.
- Pauli, W. (1925). On the connection between the completion of electron groups in an atom with the complex structure of spectra. *Z. Physik*, 31, 765-783.
- Pauling, L. (1931). The nature of the chemical bond. Application of results obtained from the quantum mechanics and from a theory of paramagnetic susceptibility to the structure of molecules. *J. Am. Chem. Soc.*, 53, 1367-1400.
- Pearson, R. (1988). Absolute electronegativity and hardness: application to inorganic chemistry. *Inorg. Chem.*, 27, 734-740.
- Press, W. H., Teukolsky, S. A., Vetterling, W. T. & Flannery, B. P. (2007). Numerical recipes: the art of scientific computing. Cambridge University Press. Cambridge, UK. 1235 p.
- Ramachandran, S., Lenz, T. G., Skiff, W. M. & Rappé, A. K. (1996). Toward an understanding of zeolite Y as a cracking catalyst with the use of periodic charge equilibration. *J. Phys. Chem.*, 100, 5898-5907.
- Rappé, A. K., Bormann-Rochotte, L. M., Wisler, D. C., Hart, J. R., Pietsch, M. A., Casewit, C. J. & Skiff, W. M. (2007). APT a next generation QM-based reactive force field. *Mol. Phys.*, 105, 301-324.
- Rappé, A. K., Casewit, C. J., Cowell, K. S., Goddard III, W. A. & Skiff, W. M. (1992). UFF, a full periodic table force field for molecular mechanics and molecular dynamics simulations. *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 10024-10035.
- Rappé, A. K. & Goddard III, W. A. (1991). Charge equilibration for molecular dynamics simulations. *J. Phys. Chem.*, 95, 3358-3363.
- Rappé, A. K., Pietsch, M. A., Wisler, D. C., Hart, J. R. & Bormann-Rochotte, L. M. (1997). RFF, conceptual development of a full periodic table force field for studying reaction potential surfaces. *Mol. Eng.*, 7, 385-400.
- Ren P. & Ponder, J. W. (2003). Polarizable atomic multipole water model for molecular mechanics simulation. *J. Phys. Chem. B*, 107, 5933-5947.

- Ren, P., Wu, C. & Ponder, J. W. (2011). Polarizable atomic multipole-based molecular mechanics for organic molecules. *J. Chem. Theory Comput.*, 7, 3143-3161.
- Rick, S. W. & Stuart, S. J. (2002). Potentials and algorithms for incorporating polarizability in computer simulations. In: *Reviews in Computational Chemistry*. Lipkowitz, K. B., Boyd, D. B. eds. John Wiley & Sons, Inc. 89-146.
- Rick, S. W., Stuart, S. J. & Berne, B. J. (1994). Dynamical fluctuating charge force fields: application to liquid water. *J. Chem. Phys.*, 101, 6141-6156.
- Robertson, M. J., Tirado-Rives, J. & Jorgensen, W. L. (2015). Improved peptide and protein torsional energetics with the OPLS-AA force field. *J. Chem. Theory Comput.*, 11, 3499-3509.
- Robertson, M. J., Qian, Y., Robinson, M. C., Tirado-Rives, J. & Jorgensen, W. L. (2019). Development and testing of the OPLS-AA/M force field for RNA. *J. Chem. Theory Comput.*, 15, 2734-2742.
- Root, D. M., Landis, C. R. & Cleveland, T. (1993). Valence bond concepts applied to the molecular mechanics description of molecular shapes. 1. Application to nonhypervalent molecules of the P-block. *J. Am. Chem. Soc.*, 115, 4201-4209.
- Sanderson, R. T. (1955). Partial charges on atoms in organic compounds. *Science*, 121, 207-208.
- Scherer, P. O. J. (2017). *Computational physics: simulation of classical and quantum systems*. Springer. Germany. 633 p.
- Schlegel, H. B. (2011). Geometry optimization. *WIREs Comput. Mol. Sci.*, 1, 790-809.
- Scott, W. R. P., Hünenberg, P. H., Tironi, I. G., Mark, A. E., Billeter, S. R., Fennen, J., Torda, A. E., Huber, T., Krüger, P. & Van Gunsteren, W. F. (1999). The GROMOS biomolecular simulation package. *J. Phys. Chem. A*, 103, 3596-3607.
- Sengupta, A., Li, Z., Song, L. F., Li, P. & Merz Jr., K. M. (2021). Parametrization of monovalent ions for the OPC3, OPC, TIP3P-FB, and TIP4P-FB water models. *J. Chem. Inf. Model.*, 61, 869-880.
- Shah, M. S., Siepman, J. I. & Tsapatsis, M. (2017). Transferable potentials for phase equilibria. Improved united-atom description of ethane and ethylene. *AIChE J.*, 63, 5098-5110.
- Shi, S., Yan, L., Yang, Y., Fisher-Shaulsky, J. & Thacher, T. (2003). An extensible and systematic force field, ESFF, for molecular modeling of organic, inorganic, and organometallic systems. *J. Comput. Chem.*, 24, 1059-1076.
- Shi, Y., Zhang, J., Best, R., Wu, C., Ponder, J. W. & Ren, P. (2013). Polarizable atomic multipole-based AMOEBA force field for proteins. *J. Chem. Theory Comput.*, 9, 4046-4063.

- Silverman, R. A., Kolmogorov, A. N. & Fomin, S. V. (1970). *Introductory real analysis*. Dover Publications, Inc. New York, USA. 403 p.
- Slater, J. C. (1930). Atomic shielding constants. *Phys. Rev.*, 36, 57-64.
- Souza, P. C. T., Alessandri, R., Barnoud, J., Thallmair, S., Faustino, I., Grünewald, F., Patmanidis, I., Abdizadeh, H., Bruininks, B. M. H., Wassenaar, T. A., Kroon, P. C., Melcr, J., Nieto, V., Corradi, V., Khan, H. M., Domański, J., Javanainen, M., Martinez-Seara, H., Reuter, N., Best, R. B., Vattulainen, I., Monticelli, L., Periolo, X., Tieleman, D. P., de Vries, A. H. & Marrink, S. J. (2021). Martini3: a general purpose force field for coarse-grained molecular dynamics. *Nat. Methods*, 18, 382-388.
- Spicher, S. & Grimme, S. (2020). Robust atomistic modeling of materials, organometallic, and biochemical systems. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 59, 15665-15673.
- Sun, H., Jin, Z., Yang, C., Akkermans, R. L. C., Robertson, S. H., Spenley, N. A., Miller, S. & Todd, S. M. (2016). COMPASS II: extended coverage for polymer and drug-like molecule databases. *J. Mol. Model.*, 22, 47.
- Szabo, A. & Ostlund, N. S. (1996). *Modern quantum chemistry. Introduction to advanced electronic structure theory*. Dover Publications, Inc. Mineola, New York. 479 p.
- Thakuria, R., Nath, N. K. & Saha, B. K. (2019). The nature and applications of $\pi - \pi$ interactions: a perspective. *Cryst. Growth Des.*, 19, 523-528.
- Thole, B. T. (1981). Molecular polarizabilities calculated with a modified dipole interaction. *Chem. Phys.*, 59, 341-350.
- Tian, C., Kasavajhala, K., Belfon, K. A. A., Raguette, L., Huang, H., Miguez, A. N., Bickel, J., Wang, Y., Pincay, J., Wu, Q. & Simmerling, C. (2020). ff19B: amino-acid-specific protein backbone parameters trained against quantum mechanics energy surfaces in solution. *J. Chem. Theory Comput.*, 16, 528-552.
- Urey, H. C. & Bradley Jr., D. A. (1931). The vibrations of pentatonic tetrahedral molecules. *Phys. Rev.*, 38, 1969-1978.
- Van der Waals, J. D. (1873). *On the continuity of the gas and liquid state* [Doctoral thesis, University of Leiden]. Leiden.
- Van Duijnen, P. Th. & Swart, M. (1998). Molecular and atomic polarizabilities: Thole's model revisited. *J. Phys. Chem. A*, 102, 2399-2407.
- Van Duin, A. C. T., Dasgupta, D., Lorant, F. & Goddard III, W. A. (2001). ReaxFF: a reactive force field for hydrocarbons. *J. Phys. Chem. A*, 105, 9396-9409.
- Vanommeslaeghe, K., Guvench, O. & MacKerell Jr., A. D. (2014). Molecular mechanics. *Curr. Pharm. Des.*, 20, 3281-3292.

- Vanommeslaeghe, K., Hatcher, E., Acharya, C., Kundu, S., Zhong, S., Shim, J., Darian, E., Guvench, O., Lopes, P., Vorobyov, I. & MacKerell Jr., A. D. (2009). CHARMM general force field: a force field for drug-like molecules compatible with the CHARMM all-atom additive biological force fields. *J. Comput. Chem.*, 31, 671-690.
- Wang, J., Wolf, R. M., Caldwell, J. W., Kollman, P. A. & Case, D. A. (2004). Development and testing of a general amber force field. *J. Comput. Chem.*, 25, 1157-1174.
- Weels, B. A., De Bruin-Dickason, C. & Chaffe, A. L. (2015). Charge equilibration based on atomic ionization in metal-organic frameworks. *J. Phys. Chem. C*, 119, 456-466.
- Westheimer, F. H. & Mayer, J. E. (1946). The theory of the racemization of optically active derivatives of diphenyl. *J. Chem. Phys.*, 14, 733-738.
- Wilmer, C. E., Kim, K. C. & Snurr, R. Q. (2012). An extended charge equilibration method. *J. Phys. Chem. Lett.*, 3, 2506-2511.
- Xie, W., Pu, J., Mackerell Jr., A. D. & Gao, J. (2007). Development of a polarizable intermolecular potential function (PIPF) for liquid amides and alkanes. *J. Chem. Theory Comput.*, 3, 1878-1889.
- Xu, P., Guidez, E. B., Bertoni, C. & Gordon, M. S. (2018). Perspective: *ab initio* force field methods derived from quantum mechanics. *J. Chem. Phys.*, 148, 090901.
- Yang, L., Sun, L. & Deng, W. (2020). Van der Waals function for molecular mechanics. *J. Phys. Chem. A*, 124, 2102-2107.
- Yuki, H., Tanaka, Y., Hata, M., Ishikawa, H., Neya, S. & Hoshino, T. (2007). Implementation of $\pi - \pi$ interactions in molecular dynamics simulation. *J. Comput. Chem.*, 28, 1091-1099.
- Zgarbová, M., Šponer, J. & Jurečka, P. (2021). Z-DNA as a touchstone for additive empirical force fields and refinement of the alpha/gamma DNA torsions for AMBER. *J. Chem. Theory Comput.*, 17, 6292-6301.
- Zgarbová, M., Otyepka, M., Šponer, J., Mládek, A., Cheatham, T. E. & Jurečka, P. (2011). Refinement of the Cornell et al. nucleic acids force field based on reference quantum chemical calculations of glycosidic torsion profiles. *J. Chem. Theory Comput.*, 7, 2886-2902.