

ATOM CENTERED POTENTIALS FOR THE DESCRIPTION AND THE DESIGN OF CHEMICAL COMPOUNDS WITHIN DENSITY FUNCTIONAL THEORY

THÈSE N° 3240 (2005)

PRÉSENTÉE À LA FACULTÉ SCIENCES DE BASE

Institut des sciences et ingénierie chimiques

PROGRAMME DOCTORAL EN CHIMIE ET GÉNIE CHIMIQUE

ÉCOLE POLYTECHNIQUE FÉDÉRALE DE LAUSANNE

POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES

PAR

Otto Anatole VON LILIENFELD-TOAL

Chimiste diplômé EPF
et de nationalité allemande

acceptée sur proposition du jury:

Prof. U. Röthlisberger, directeur de thèse
Prof. A. Pasquarello, rapporteur
Dr A. Seitsonen, rapporteur
Dr T. Wesolowski, rapporteur

Lausanne, EPFL
2005

Zusammenfassung

Im ursprünglichen Sinne der elektronischen Schrödingergleichung beeinflusst das durch die *nuclei* generierte externe Potential die Erwartungswerte während des iterativen Selbstkonsistenzcyclus. Mit Hilfe von Dichtefunktionaltheorie wird in dieser Arbeit die Optimierung und der Nutzen von kernzentrierten Potentialen für eine Verbesserung der Beschreibung und des Designs von Molekülen untersucht. Zum einen wird gezeigt, wie die atomzentrierten Potentiale die Genauigkeit in der Beschreibung von Eigenschaften von Molekülen erhöhen können. Zum anderen können sie für eine allgemein rationale Erforschung des chemischen Raumes genutzt werden, um jene Strukturen zu identifizieren, die bestimmte Eigenschaften haben.

Der Grad, in dem Anwendungen mit diesem Ansatz möglich sind, wird anhand mehrerer Beispiele erläutert. Erstens wird ein automatisierbares Vorgehen beschrieben, um optimale Verknüpfungsatome für quantenmechanische/molekularmechanische Studien zu erhalten. Zweitens wird gezeigt, wie man atomzentrierte Potentiale variationell verändert, sodass die Abweichung der Elektronendichte von einer willkürlichen Referenzdichte minimiert wird. Für diese Studie wurde eine Referenzdichte genommen, die durch das Benutzen eines anderen Austauschkorrelationsfunktionals entsteht. Drittens können London Dispersionskräfte imitiert werden. Viertens wird die Transferabilität dieses Ansatzes für die Dispersionskräfte korrigierenden atomzentrierten Potentiale untersucht. Fünftens wird, im Rahmen der konzeptuellen Dichtefunktionaltheorie, ein Ausdruck für das molekulare nukleare chemische Potential hergeleitet. Letzteres ermöglicht, in Verbindung mit dem elektronischen chemischen Potential, eine generelle Formulierung des rationalen Strukturdesigns mit einer Gradient-basierten Minimierung eines Eigenschaftpenaltyfunktionales im chemischen Raum.

Summary

Within the Born-Oppenheimer picture of the electronic Schrödinger equation the external potential due to the nuclei influences the resulting expectation values during the self consistent field procedure. In this thesis, the optimization and the benefit of atom centered potentials for an improved description and design of molecules is studied using density functional theory (DFT). It is shown that atom centered potentials can be used to increase the accuracy of the description of molecular properties as well as to generally explore chemical space rationally for structures which exhibit desired properties.

The wide range of possible applications is illustrated by addressing several issues. First, an automated procedure is proposed for the design of optimal link pseudopotentials for quantum mechanics/molecular mechanics calculations. Secondly, it is shown how to tune variationally atom centered potentials within density functional perturbation theory in order to minimize the deviation in electron density from an arbitrary reference density. Here, a reference density has been chosen which results from the use of a different exchange-correlation potential. Thirdly, London dispersion interactions are mimicked with dispersion corrected atom centered potentials. Fourthly, the transferability of these dispersion corrected atom centered potentials is assessed. Fifthly, an expression for the molecular nuclear chemical potential is derived within the context of conceptual DFT. It offers the possibility to develop a general formulation for rational compound design *via* gradient based minimization of a property-penalty functional in chemical space.

Contents

1	Introduction	3
1.1	Remarks on computational chemistry	3
1.2	Motivation	7
1.3	Overview	9
2	Theory	11
2.1	Density Functional Theory	11
2.1.1	Motivation	11
2.1.2	Exchange-correlation functionals	14
2.2	Pseudopotentials and plane waves	16
2.3	Density functional perturbation theory	18
2.4	<i>Ab-initio</i> molecular dynamics	20
2.4.1	Born-Oppenheimer molecular dynamics	21
2.4.2	Car-Parrinello molecular dynamics	21
2.5	QM/MM	22
3	Optimization of molecular properties	25
3.1	Introduction	26
3.2	Methods and computational details	29
3.3	Results and discussion	32
3.3.1	QM/MM link atom optimization	32
3.3.2	B3LYP density reconstruction using BLYP	34
3.4	Conclusions	38
4	London dispersion forces in DFT	41
4.1	Introduction	42
4.2	Methods and computational details	43
4.3	Results and discussion	46
4.3.1	Calibration	46
4.3.2	Assessing transferability	47
4.4	Conclusions	52

5	Transferability of DCACPs	55
5.1	Introduction	56
5.2	Methods and computational details	61
5.2.1	Rare gas atoms	63
5.2.2	Cyclooctatetraene	64
5.2.3	Bromine compounds	64
5.3	Results and discussion	65
5.3.1	Rare gas atoms	65
5.3.2	Cyclooctatetraene	66
5.3.3	Bromine compounds	69
5.4	Conclusions	71
6	General rational compound design	73
6.1	Introduction	74
6.2	Methods and computational details	76
6.3	Results and discussion	80
6.3.1	Atoms	80
6.3.2	Molecules	81
6.3.3	Compound design	83
6.3.4	A non-peptidic inhibitor for XIAP	85
6.4	Conclusions	89
7	Conclusions	91
	Appendix: Perturbation Hamiltonian	115
	Publications	117
	Acknowledgment	119
	Curriculum Vitae	123