

**ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIEROS  
INDUSTRIALES Y DE TELECOMUNICACIÓN**

**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**



***Trabajo Fin de Grado***

**INTRODUCCIÓN A LAS TÉCNICAS DE  
SIMULACIÓN MOLECULAR Y SU  
POTENCIAL APLICACIÓN EN EL ÁMBITO  
DE LA INGENIERÍA QUÍMICA.  
(PRELIMINARY APPROACH TO MOLECULAR  
SIMULATION IN THE FIELD OF CHEMICAL  
ENGINEERING)**

Para acceder al Título de

**Graduado en Ingeniería Química**

**Autor: Rodrigo Cantudo Agudo**

## Índice

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	5
<b>1.1. Introducción a la química computacional</b> .....	5
<b>1.2. Evolución y alcance de la química computacional</b> .....	5
<b>1.2.1. Mecánica cuántica y mecánica molecular</b> .....	8
<b>1.2.2. Métodos y Conjuntos de Base</b> .....	11
<b>1.3. Antecedentes y objetivos</b> .....	19
<b>2. METODOLOGÍA</b> .....	22
<b>2.1. Software de cálculo computacional</b> .....	22
<b>2.2. Aprendizaje y formación en el software de química computacional <i>Gaussian</i>.</b> ....	22
<b>2.2.1. Herramientas de construcción de moléculas en <i>Gaussian</i>-Interfaz GaussView</b> .....	23
<b>2.2.2. Herramienta de cálculos en <i>Gaussian</i>-Interfaz GaussView</b> .....	29
<b>2.2.3. Ejecución del programa GaussView y visualización de los resultados obtenidos</b> .....	36
<b>2.3. Manejo e interpretación del software <i>Gaussian</i>-Interfaz GaussView</b> .....	44
<b>2.3.1. Construcción y escaneo de una molécula</b> .....	44
<b>2.3.2. Interpretación de los resultados</b> .....	53
<b>3. CASOS DE ESTUDIO</b> .....	61
<b>3.1. Caso de estudio 1: Estrategia para la optimización geométrica de moléculas orgánicas complejas</b> .....	62
<b>3.1.1. Planteamiento y objetivo</b> .....	62
<b>3.1.2. Metodología de simulación</b> .....	63
<b>3.1.3. Resultados y conclusiones</b> .....	68
<b>3.2. Caso de Estudio 2: Determinación de propiedades termoquímicas de moléculas orgánicas complejas</b> .....	74
<b>3.2.1. Planteamiento y objetivo</b> .....	74
<b>3.2.2. Metodología de simulación</b> .....	75
<b>3.2.3. Resultados y conclusiones</b> .....	80
<b>3.3. Caso de estudio 3: Determinación de los mecanismos de reacción en los que participan moléculas orgánicas complejas.</b> .....	82
<b>3.3.1. Planteamiento y objetivo</b> .....	82
<b>3.3.2. Metodología de simulación</b> .....	82
<b>3.3.3. Resultados y conclusiones</b> .....	87
<b>3.4 Trabajo futuro y conclusiones</b> .....	90
<b>4. REFERENCIAS</b> .....	93
<b>5. ANEXOS</b> .....	95

<b>TÍTULO</b>	INTRODUCCIÓN A LAS TÉCNICAS DE SIMULACIÓN MOLECULAR Y SU POTENCIAL APLICACIÓN EN EL ÁMBITO DE LA INGENIERÍA QUÍMICA		
<b>AUTOR</b>	Rodrigo Cantudo Agudo		
<b>DIRECTOR/CODIRECTOR</b>	María F. San Román San Emeterio/Eugenio Bringas Elizalde		
<b>TITULACIÓN</b>	INGENIERÍA QUÍMICA	<b>FECHA</b>	10-08-2018

**PALABRAS CLAVE/KEYWORDS**

Química computacional, simulación molecular, Modelado molecular, moléculas orgánicas complejas, confórmers, energía libre de Gibbs.

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA/SCOPE**

El desarrollo de equipos y componentes informáticos con alta capacidad de cálculo, así como el avance en el conocimiento de los fundamentos del cálculo computacional, ha dado lugar al desarrollo de herramientas de simulación con capacidad para la resolución de problemas complejos en el ámbito de la Ingeniería Química. Entre estas herramientas cabe mencionar las herramientas para la simulación y optimización de procesos químicos (i.e. Aspen Tech, GAMS, etc.), simuladores CFD (Ansys, FLOW-3D, Comsol, etc.), herramientas para el análisis del ciclo de vida de procesos y productos (Gabi, SimaPro, etc.), etc.

Además de las herramientas anteriormente citadas, en los últimos años se está observando un avance considerable en las técnicas de simulación molecular. En concreto, la química computacional es un instrumento cada vez más utilizado en la investigación debido a sus múltiples ventajas, entre ellas, permite calcular las propiedades termoquímicas, la geometría molecular y otros datos de moléculas que en algunos casos no se pueden cuantificar experimentalmente. Este tipo de información es muy relevante en lo referente a la toma de decisiones y búsqueda de alternativas en sistemas reactivos que involucran moléculas orgánicas complejas (Cuevas et al. 2003). Este TFG tiene como objetivo explorar el potencial de las herramientas de simulación en química computacional para abordar interacciones químicas que den lugar a la formación de moléculas orgánicas complejas. Esta aproximación permitirá desarrollar una metodología con potencial impacto sobre las actividades de investigación relativas al diseño de procesos avanzados de separación y oxidación del grupo de investigación Procesos Avanzados de Separación.

**RESULTADOS /RESULTS**

Durante el desarrollo de este TFG se han propuesto 3 casos de estudio con el objetivo de evaluar las capacidades de la simulación molecular aplicada a la determinación de geometrías moleculares y cálculo de propiedades de moléculas orgánicas complejas potencialmente involucradas en procesos reactivos: i) Caso 1: dirigido a la determinación de la estructura molecular con mínima energía de moléculas orgánicas complejas, seleccionando como compuesto modelo el acetilacetato de cobalto (III) (Foresman et al. 2013), ii) Caso 2: enfocado a la determinación de propiedades

termoquímicas de moléculas orgánicas complejas e ilustrado a través de la oxidación de uno de los compuestos que forman la vitamina E (Rosenau et al. 2004) y iii) Caso 3: dirigido a la obtención de información objetiva sobre los mecanismos de reacción y evaluado a través de la reacción de hidrólisis de acetato de metilo en medio básico (Hæffner et al. 1999)

A través de las simulaciones se obtuvieron valores de la energía libre de Gibbs asociada a los conformeros de una misma molécula, o de estados de transición entre productos y reactivos. Asimismo, se evaluó el tiempo computacional para llevar a cabo los cálculos computacionales. Los principales resultados se resumen a continuación:

En el caso de estudio 1 se observa que la opción Calculate Force Constants es la alternativa que más influencia tiene sobre el tiempo y número de pasos de la simulación. Si se elige la opción de calcular esas constantes el tiempo de simulación supera hasta 4,5 veces el menor de los tiempos obtenidos, pero se reduce a casi la mitad el número de pasos que se requieren para llegar al mínimo. En ocasiones es necesario reducir el número de pasos, y en especial en simulaciones muy largas puede ser beneficioso.

En el caso 2 se demuestra que el conformero más probable en la oxidación del  $\alpha$ -tocoferol es el Up, esto se debe principalmente a que no es necesario variar de posición los dobles enlaces de los anillos al llevar a cabo la oxidación. La diferencia de 18,8kJ/mol es una diferencia de energía suficientemente grande para explicar ese comportamiento. En el caso 3 se comprueba que el mecanismo 2, que transcurre en dos pasos con un producto intermedio, es el camino preferencial de la reacción de hidrólisis del metilacetato, la diferencia en la energía de activación entre el mecanismo en un paso y el mecanismo en dos pasos de 8,1kJ/mol, una diferencia que permite explicar los comportamientos observados en la bibliografía.

## CONCLUSIONES / CONCLUSIONS

Las simulaciones de modelado molecular se pueden utilizar como punto de partida de futuras investigaciones en el ámbito de la ingeniería química, permitiendo ahorrar gastos y tiempo en experimentación descartada previamente gracias a las simulaciones. Sin embargo, no deben ser usadas como principal método de obtención de datos. En una siguiente fase de este período formativo se comenzará a aplicar este tipo de herramientas en la etapa de toma de decisiones para la selección de agentes quelantes en fase sólida y fase líquida que permitan llevar a cabo la separación y recuperación selectiva de níquel y cobre de aguas residuales industriales en el marco de la colaboración con una empresa regional.

## BIBLIOGRAFÍA/REFERENCES

- CUEVAS, G.; CORTÉS, F. 2003. *Introducción a la química computacional*. México: Fondo de cultura económica. ISBN: 968-16-7105-8.
- FORESMAN, J.B.; FRISCH  $\text{\AA}$ . 2015. *Exploring chemistry with electronic structure methods*. 3rd Ed. U.S.A. Gaussian Inc. ISBN: 978-1-935522-03-4.
- HÆFFNER, F.; HU, C.-H.; BRINCK, T.; NORIN, T., "The catalytic effect of water in basic hydrolysis of methyl acetate: a theoretical study", *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 1999, 459, 85-93.
- ROSENAU, T.; EBNER, G.; STANGER, A.; PERL, S.; NURI, L., "From a theoretical concept to biochemical reactions: Strain-Induced bond localization (SILB) in oxidation of vitamin E" *Chem. -Eur. J.*, 2004, 11, 280-87.

<b>TÍTULO</b>	PRELIMINARY APPROACH TO MOLECULAR SIMULATION IN THE FIELD OF CHEMICAL ENGINEERING		
<b>AUTOR</b>	Rodrigo Cantudo Agudo		
<b>DIRECTOR/CODIRECTOR</b>	María F. San Román San Emeterio/Eugenio Bringas Elizalde		
<b>TITULACIÓN</b>	INGENIERÍA QUÍMICA	<b>FECHA</b>	10-08-2018

### PLABRAS CLAVE/KEYWORDS

Computational Chemistry, molecular simulation, molecular modelling, organic complex molecules, conformer, Gibbs free energy.

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA/SCOPE

The development of computers with high calculation capacity, as well as the advance in the knowledge of the fundamentals of computational calculation, has led to the development of simulation tools capable of solving complex problems in the field of Chemical Engineering. These tools include software for the simulation and optimization of chemical processes (ie Aspen Tech, GAMS, etc.), CFD simulators (Ansys, FLOW-3D, Comsol, etc.), tools for life cycle analysis of processes and products (Gabi, SimaPro, etc.), etc.

In addition to the aforementioned tools, in recent years considerable progress has been made in molecular simulation techniques. Specifically, computational chemistry is an instrument increasingly used in research due to their advantages, including the calculation of thermochemical properties, molecular geometry and other data from molecules that in some cases cannot be quantified experimentally. This type of information is very relevant in terms of decision making and search for alternatives in reactive systems involving complex organic molecules (Cuevas et al., 2003).

This TFG aims to explore the potential of simulation tools in computational chemistry to address chemical interactions that lead to the formation of complex organic molecules. This approach will allow the development of a methodology with potential impact on the research activities related to the design of advanced processes of separation and oxidation of the research group Advanced Separation Processes.

### RESULTADOS /RESULTS

During the development of this work, 3 cases of study were proposed with the aim of assessing the capabilities of molecular simulation applied to the determination of molecular geometries and calculation of properties of complex organic molecules potentially involved in reactive processes: i) Case 1: focused on the determination of the molecular structure with minimum energy of complex organic molecules, selecting as model compound cobalt acetylacetonate (III) (Foresman et al., 2013), ii) Case 2: focused on the determination of thermochemical properties of organic molecules complex and illustrated through the oxidation of one of the compounds that form vitamin E (Rosenau et al., 2004) and iii) Case 3: aimed at obtaining objective information about the reaction mechanisms and evaluated through the reaction of hydrolysis of methyl acetate in basic medium (Hæffner et al., 1999).

Through the simulations, values of the Gibbs free energy associated with the conformers of the same molecule or transition states between products and reagents will be obtained. Likewise, the computational time to carry out the computational calculations will be evaluated. The main results are summarized below:

In the case of study 1 it is known that the Calculate Force Constants option has the most influence over time and steps, calculating these constants increases the simulation time in exchange for reducing the number of steps. The highest computational time for the same work is 4.5 times the smallest, the rest of the time with which you work are intermediate.

In case 2 it is seen that the most probable conformer in the oxidation of  $\alpha$ -tocopherol is the Up, this is mainly due to the fact that it is not necessary to vary the position of the double bonds of the rings when carrying out the oxidation. The difference of 18.8kJ/mol is an energy difference large enough to explain that behavior.

In case 3 it is shown that the mechanism that passes in two steps with an intermediate product is the preferential path of the hydrolysis reaction of methylacetate, the difference in the activation energy between both routes is 8.1kJ/mol, a difference that allows explaining the behaviors explained in the bibliography.

#### **CONCLUSIONES / CONCLUSIONS**

Molecular modelling simulations can be used as a starting point for future research in the field of chemical engineering, allowing saving costs and time in experimentation discarded previously thanks to the simulations. However, they should not be used as the main method of obtaining data. In a next step of this training period we will begin to apply this type of tools in the stage of decision making for the selection of chelating agents in solid phase and liquid phase that allow to carry out the separation and selective recovery of nickel and copper of industrial wastewater in the framework of collaboration with a regional company.

#### **BIBLIOGRAFÍA/REFERENCES**

- CUEVAS, G.; CORTÉS, F. 2003. *Introducción a la química computacional*. México: Fondo de cultura económica. ISBN: 968-16-7105-8.
- FORESMAN, J.B.; FRISCH  $\text{\AA}$ . 2015. *Exploring chemistry with electronic structure methods*. 3rd Ed. U.S.A. Gaussian Inc. ISBN: 978-1-935522-03-4.
- HÆFFNER, F.; HU, C.-H.; BRINCK, T.; NORIN, T., "The catalytic effect of water in basic hydrolysis of methyl acetate: a theoretical study", *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 1999, 459, 85-93.
- ROSENAU, T.; EBNER, G.; STANGER, A.; PERL, S.; NURI, L., "From a theoretical concept to biochemical reactions: Strain-Induced bond localization (SILB) in oxidation of vitamin E" *Chem. –Eur. J.*, 2004, 11, 280-87, DOI: 10.1002/chem.200400265

## LISTA DE FIGURAS Y TABLAS.

### FIGURAS.

- Figura 1.1.** Oxidasa multicobre en agua (Nobel Prize in Chemistry 2013).
- Figura 1.2.** La ciencia física y sus ramas de conocimiento (Pérez 2015).
- Figura 1.3.** Esquema de la física clásica y su interrelación con la mecánica cuántica (Pérez 2015).
- Figura 1.4.** Mapa conceptual de mecánica cuántica. (Álvarez 2015).
- Figura 1.5.** Dominios de las ecuaciones en función del campo de la mecánica (Jensen 2007).
- Figura 1.6.** Métodos de química computacional basados en la mecánica cuántica y la mecánica clásica (Jensen 2007).
- Figura 1.7.** Dos posibles posiciones de los electrones alrededor de un núcleo, igual de probables según el método de Hartree Fock (Young 2001).
- Figura 2.1.** Interfaz GaussView del software *Gaussian*.
- Figura 2.2.** Iconos ordenados según su categoría.
- Figura 2.3.** Tabla periódica y fragmentos del carbono derivada del comando Fragmentos de Elementos.
- Figura 2.4.** Tabla con los compuestos cíclicos a seleccionar derivada del comando Fragmentos del Anillo.
- Figura 2.5.** Tabla de radicales a seleccionar derivada del comando Fragmentos de Grupo.
- Figura 2.6.** Opción cálculos de GaussView.
- Figura 2.7.** Pantalla de Gaussian Calculation Setup con sus diferentes pestañas de opciones.
- Figura 2.8.** Opciones de Tipo de Trabajo dentro de Optimización y Frecuencia.
- Figura 2.9.** Opciones de la pestaña Método dentro de Gaussian Calculation Setup.
- Figura 2.10.** Opciones de la pestaña Link 0 dentro de Gaussian Calculation Setup.
- Figura 2.11.** Opciones de la pestaña General dentro de Gaussian Calculation Setup.
- Figura 2.12.** Pantalla de ejecución de *Gaussian*.
- Figura 2.13.** Visualización de las pantallas de resultados .log y .chk
- Figura 2.14.** Opciones Results de GaussView.
- Figura 2.15.** Ventana de la opción Results/Summary de GaussView.
- Figura 2.16.** Fichero .log y opciones de salida de resultados.
- Figura 2.17.** Display del resultado Charge Distribution para la molécula de acetona en el fichero .chk.
- Figura 2.18.** Display del resultado Charge Distribution para la molécula de benceno en el fichero .chk.

**Figura 2.19.** Display del resultado Surface/Contours para la molécula de benceno en el fichero .chk.

**Figura 2.20.** Display del resultado Surface/Contours para la molécula de benceno en el fichero .chk.

**Figura 2.21.** Ventana de creación de una molécula File/New/Create Molecule Group de GaussView.

**Figura 2.22.** Selección en Gauss View del comando Fragmentos de Anillo y la opción correspondiente al grupo fenilo.

**Figura 2.23.** Selección en Gauss View del comando Fragmentos de Elementos y la opción correspondiente al oxígeno y tipo de enlace.

**Figura 2.24.** Selección en Gauss View del comando Fragmentos de Elementos y la opción correspondiente al carbono y tipo de enlace.

**Figura 2.25.** Editor de Coordenadas para realizar el escáner de la molécula 1,2-dicloroetano, así como sus correspondientes despleables.

**Figura 2.26.** Opciones de Scan dentro de Gaussian Calculation Setup.

**Figura 2.27.** Resultados de la opción Scan.

**Figura 2.28.** Pantalla de energía de escaneo: Scan of Total Energy.

**Figura 2.29.** Resultado del escaneo de la molécula 1,2-dicloroetano.

**Figura 2.30.** Fichero .log de resultados de la molécula de etanol relativos al apartado Thermochemistry.

**Figura 2.31.** Fichero .log de resultados de la molécula de etanol relativos al apartado Thermochemistry.

**Figura 2.32.** Fichero .log de resultados de la molécula de etanol relativos al apartado Thermochemistry.

**Figura 2.33.** Fichero .log de resultados de la molécula de etanol relativos al apartado Thermochemistry.

**Figura 2.34.** Reactivos y productos del ejemplo.

**Figura 3.1.** Acetilacetona y su base conjugada el ion acetilacetato.

**Figura 3.2.** Estructura química del acetilacetato de cobalto (III) (Toxnet).

**Figura 3.3.** Ligando acetilacetato con un átomo de cobalto unido a los oxígenos.

**Figura 3.4.** Ligando acetilacetato con un átomo de cobalto unido a los oxígenos en la zona de Fragmentos Personalizados.

**Figura 3.5.** Edición de acac en Fragmentos Personalizados

**Figura 3.6.** Edición del ángulo diedro de la molécula de acetilacetato de cobalto (III).

**Figura 3.7.** Acetilacetato de cobalto(III).

**Figura 3.8.** Acetilacetato de cobalto (III) (Toxnet) y los ángulos de  $120^\circ$  identificados a través de los átomos de carbono y de los puntos A, B y C.

**Figura 3.9.** Acetilacetato de cobalto (III) no simétrica.

**Figura 3.10.** Opciones de cálculo para la TAREA 1 del caso de estudio 1 trabajando con la molécula no simétrica de acetilacetato de cobre(III).

**Figura 3.11.** Opciones de cálculo para la TAREA 3 del caso de estudio 1 trabajando con la molécula simétrica de acetilacetato de cobre (III).

**Figura 3.12.** Opciones de cálculo para la TAREA 4 del caso de estudio 1 trabajando con la molécula simétrica de acetilacetato de cobre (III).

**Figura 3.13.** Opciones de cálculo para la TAREA 5 del caso de estudio 1 trabajando con la molécula simétrica de acetilacetato de cobre (III).

**Figura 3.14.** Estructura de la vitamina E o  $\alpha$ -tocoferol ( $C_{29}H_{50}O_2$ ) (Preedy et al. 2007).

**Figura 3.15.** a) Confórmero down del compuesto  $\alpha$ -tocoferol ortoquinona y b) Confórmero up del compuesto  $\alpha$ -tocoferol ortoquinona (Preedy, et al, 2007).

**Figura 3.16.** Geometría inicial del confórmero up, con los anillos representados con bolas y enlaces, y la cola como tubos.

**Figura 3.16.** Geometría inicial del confórmero down, con los anillos representados con bolas y enlaces, y la cola como tubos.

**Figura 3.17.** División de la molécula  $\alpha$ -tocoferol orto-quinona en capas mediante la opción Edit/Atom Groups.

**Figura 3.18.** Opciones de cálculo para el caso de estudio 2 del fragmento 1 de la molécula de  $\alpha$ -tocoferol orto-quinona.

**Figura 3.19.** Opciones de cálculo (Method) para el caso de estudio 2 del fragmento 1 de la molécula de  $\alpha$ -tocoferol orto-quinona.

**Figura 3.20.** Opciones de cálculo (Method) para el caso de estudio 2 del fragmento 2 de la molécula de  $\alpha$ -tocoferol orto-quinona.

**Figura 3.21.** Opciones de solvatación en Gaussian Calculation Setup.

**Figura 3.22.** Mecanismo de reacción  $B_{AL}2$  (Foresman, J.B., 2015).

**Figura 3.23.** Mecanismo de reacción  $B_{AC}2$  (Foresman, 2015).

**Figura 3.24.** Pantallas de reactivos (izquierda), productos (centro) y estado de transición (derecha) para el mecanismo de reacción 1.

**Figura 3.25.** Opciones de cálculo para el caso de estudio 3. Pestaña Job Type para la búsqueda de estados de transición.

**Figura 3.26.** Energía libre de Gibbs del mecanismo 1 (Color naranja) y del mecanismo 2 (Color azul).

**Figura 2.27.** Pantalla Vibrations con el estado de transición del mecanismo en un paso.

**Figura 3.28.** Progreso de la vibración del estado de transición del mecanismo B<sub>AL</sub>2.

#### **TABLAS.**

**Tabla 2.1.** Programas de química computacional, distribuidor y funciones (Jensen 2007).

**Tabla 2.2.** Calor de formación y energía de Gibbs utilizando el método B3LYP.

**Tabla 2.3.** Calor de formación y energía de Gibbs utilizando el método MPW1PW91.

**Tabla 2.4.** Resultado para el método B3LYP.

**Tabla 2.5.** Resultado para el método MPW1PW91.

**Tabla 3.1.** Resultados de las TAREAS 1-5 del Caso de Estudio 1: Job CPU Time y Set Number.

**Tabla 3.2.** Energía libre de Gibbs de los confórmeros de la molécula  $\alpha$ -tocoferol orto-quinona en fase gas ideal y en disolución.

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. Introducción a la química computacional**

La química es la ciencia que trabaja con la construcción y transformación de las moléculas y que estudia las propiedades de las mismas, la química teórica es un subcampo en el que los métodos matemáticos se combinan con las leyes de la física para el estudio de procesos de relevancia química. Para resolver numéricamente estos métodos se recurre a métodos computacionales (Jensen 2007). En este sentido se define a la química computacional como la ciencia que involucra el uso de modelos matemáticos para la predicción de propiedades químicas y físicas de compuestos empleando computadoras (Cuevas et al. 2003).

En la actualidad, la computadora es un instrumento poderoso que permite resolver problemas reales de investigación en química. El desarrollo del cómputo y de la ciencia de las computadoras ha permitido el florecimiento de la química computacional a partir de procesadores más rápidos y dispositivos con alta capacidad de almacenamiento de datos. Además, la evolución de las matemáticas, la física y la química teórica también han contribuido a este auge al proporcionar métodos analíticos muy eficientes (Jensen 2007).

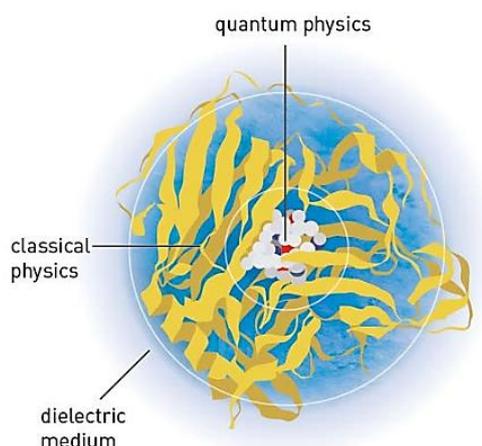
Los únicos sistemas químicos que pueden ser resueltos de manera exacta son aquellos que contienen únicamente una o dos partículas, sin embargo, actualmente los avances en computación permiten que se hagan cálculos de sistemas muy grandes con una precisión relativamente alta (Jensen 2007).

### **1.2. Evolución y alcance de la química computacional**

A finales de los años 70 apareció este nuevo campo del conocimiento orientado al diseño de moléculas asistido por computadoras, fue impulsada por las principales compañías farmacéuticas del mundo, interesadas en la química medicinal. El desarrollo de esta técnica cambiaba por completo la idea fundamental de que para obtener resultados en química es necesario experimentar. Hoy en día la predicción teórica de propiedades químicas llega a rivalizar con su obtención por determinaciones experimentales (Cuevas et al. 2003).

La química computacional, también conocida como química *in silico* (hecho por computadora o vía simulación computacional) ha evolucionado considerablemente en los últimos años, desarrollando métodos para cálculos poliatómicos que permiten simular la estructura y propiedades de los compuestos. Hoy en día es una reconocida ciencia, con prestigio internacional (Chavez 2012).

Los premios nobel de 1998 y 2013 han sido concedidos a esta especialidad. El Nobel de química de 1998 lo recibieron John Pople (Northwestern University) y Walter Kohn (University of California at Santa Barbara). John Pople por su contribución al primer programa que realizaba cálculos *ab Initio* y su desarrollo para permitir la aplicación de estos a la resolución de problemas. John Pople es denominado el padre de la química computacional de aplicación generalizada, el programa de cálculos *ab initio* fue el primero del software Gaussian (Gaussian 70) (Cuevas et al. 2003). Walter Kohn fue premiado por el desarrollo de la teoría funcional de densidad, conocida como DFT, de gran utilidad en el campo de la química teórica (Cuevas et al. 2003). En 2013 los ganadores del Nobel fueron Arieh Warshel (University of Southern California), Michael Levitt (Stanford University) y Martin Karplus (Harvard University). Su investigación se centró en el desarrollo de un modelo que combinase la mecánica cuántica y la mecánica molecular y diese un significado físico a la unión entre las zonas, permitiendo así realizar cálculos en grandes proteínas (Nobel Prize in Chemistry 2013).



**Figura 1.1.** Oxidasa multicobre en agua (Nobel Prize in Chemistry 2013).

En la figura 1.1 se muestra una enzima, una molécula de gran tamaño, en ella se señalan las partes tratadas con modelos mecánico-cuánticos y modelos de mecánica clásica,

esto permite tratar con moléculas mayores, dando importancia a las zonas que intervienen en la reacción.

Muchos otros científicos han permitido el avance de la química computacional; Mulliken (Massachusetts Institute of Technology) desarrolló un análisis que permite asignar cargas a los átomos, lo que brinda un sentido químico a los resultados computacionales, Kenichi Fukui (universidad de Kioto) por el concepto de orbital frontera y su impacto en el estudio de los estados de transición y Roald Hoffmann (Cornell University) por el método de Hückel extendido (Cuevas et al. 2003).

Al principio, los modelos basados en mecánica cuántica se limitaban al estudio de sistemas electrónicos PI de moléculas aromáticas. El programa del profesor Pople, que introdujo nuevos métodos semiempíricos, junto a las reglas de Woodward y Hoffmann, que demostraron la relación entre las funciones de onda y los efectos electrónicos, permitió el comienzo del desarrollo de los métodos semiempíricos. El método de Hückel extendido, desarrollado por Ronald Hoffmann, demostró la aplicabilidad de estos métodos para predecir el comportamiento molecular, aunque también advertía la necesidad de saber evaluar los resultados y conocer las limitaciones de estos (Cuevas et al. 2003).

En contraste, los métodos de mecánica molecular se desarrollaron muy rápido como una herramienta para determinar propiedades geométricas, principalmente. La mecánica molecular necesita menos tiempo de cómputo, además se apoya en el desarrollo del análisis conformacional, sustentado en la tensión angular, la tensión torsional y términos que permiten analizar los efectos atractivos y repulsivos asociados a los efectos estéricos (Cuevas et al. 2003).

Un posible uso de la química computacional es modelar un compuesto difícil de obtener en laboratorio, a pesar de no obtener unos resultados exactos, se puede conocer que más del 90% de los compuestos posibles no son útiles para la finalidad requerida mediante simulaciones, ahorrando trabajo en laboratorio, que puede resultar muy largo o generar productos secundarios o tóxicos. Otro uso que se le da es comprender un mecanismo de reacción o un problema sin recurrir a experimentos. También hay información sobre enlaces atómicos que solo se puede obtener mediante simulaciones y no de manera experimental (Young 2001).

### 1.2.1. Mecánica cuántica y mecánica molecular

A la hora de describir el funcionamiento de una molécula a nivel de vibraciones y geometría se puede distinguir entre mecánica molecular y mecánica cuántica, la mecánica molecular está formulada en base a las leyes de la mecánica clásica, mientras que la mecánica cuántica **estudia las características y el comportamiento de las partículas atómicas y subatómicas**. En la Figura 1.2 se muestra las ramas de la física de las que derivan la mecánica cuántica y la mecánica molecular.



**Figura 1.2.** La ciencia física y sus ramas de conocimiento (Pérez 2015).

Las diferencias entre ambas son descritas a continuación.

Mecánica Molecular: No está basada en la mecánica cuántica, aplica las leyes de la física clásica a los núcleos de la molécula sin considerar explícitamente a los electrones. Este método se basa en el modelado matemático de una molécula compuesta por átomos que se mantienen unidos por enlaces. Utiliza los parámetros de fuerza de tensión y flexión de enlace, lo cual permite interacciones entre los átomos no enlazados. El método construye una expresión de la energía potencial que es la unión de las posiciones atómicas. Las funciones de energía potencial y los parámetros usados para su evaluación se conocen como "campo de fuerza". Los métodos de la mecánica molecular se basan en los siguientes principios:

- Tratan el núcleo y los electrones como si fueran una partícula única.
- Las partículas se tratan como esferas.
- El enlace entre dos partículas se comporta como un oscilador armónico.

- Se utiliza la mecánica clásica para tratar las interacciones no enlazantes entre átomos.
- las interacciones entre los átomos se describen a partir de funciones de energía potencial con parámetros obtenidos empíricamente.
- Se utiliza una función de potencial única para describir cada interacción.
- la distribución espacial de un conjunto de átomos (geometría molecular) viene dada por la suma de todas las interacciones.
- Las energías que se obtienen en la mecánica molecular no son valores absolutos, únicamente se pueden utilizar para comparar energías relativas entre dos o más conformeros de la misma molécula (Valles-Sánchez et al 2014).



**Figura 1.3.** Esquema de la física clásica y su interrelación con la mecánica cuántica (Pérez 2015).

Mecánica cuántica (También denominada Física cuántica): Se basa en la ecuación de Schrödinger (Figura 1.4) para describir una molécula con un tratamiento directo de la estructura electrónica y que se subdivide a su vez en dos clases según el tratamiento realizado, métodos semiempíricos y métodos de *ab initio* (“desde el principio”).



**Figura 1.4.** Mapa conceptual de mecánica cuántica.(Álvarez 2015)

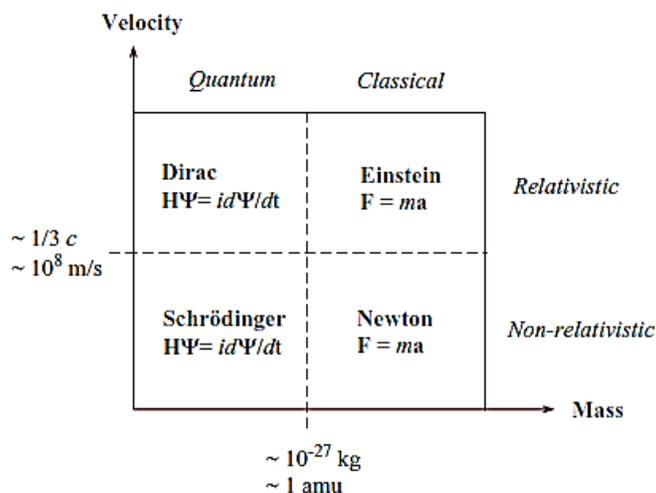
Los métodos de la mecánica cuántica describen las moléculas en términos de interacciones explícitas entre núcleos y electrones y se basan en los siguientes principios.

- En las partículas se distinguen núcleos y electrones.
- Las interacciones entre electrones y entre núcleo y electrón se calculan explícitamente.
- Estas interacciones se rigen por la carga y el movimiento de los electrones.
- Las interacciones determinan la geometría molecular, la posición de los electrones y la energía del conjunto.
- Se resuelve a partir de aproximaciones de la ecuación de onda de Schrödinger.
- Las distintas soluciones son posibles estados para un electrón.
- La función de probabilidad normalizada indica la probabilidad de que un electrón se encuentre en ese estado.
- El propósito de la mecánica cuántica en una molécula con muchos electrones y núcleos es describir sus orbitales y energías de manera análoga a la ecuación de Schrödinger (Valles-Sánchez et al 2014).

Como se ha explicado anteriormente, la diferencia entre mecánica cuántica y clásica se encuentra principalmente en las partes de la física que se pueden explicar mediante estas, la mecánica cuántica sirve para explicar el funcionamiento de sistemas de tamaño

atómico, en la figura 1.5 se dan unos valores a los límites entre la mecánica clásica y la mecánica cuántica. En la misma figura se habla de la mecánica relativista y la no relativista, la mecánica relativista se utiliza para explicar fenómenos que ocurren a velocidades cercanas a la velocidad de la luz.

En función del campo en el que se encuentre el fenómeno que se quiera explicar, este se describe en función de una ecuación, a la que se hace referencia también en la misma figura.



**Figura 1.5.** Dominios de las ecuaciones en función del campo de la mecánica (Jensen 2007).

### 1.2.2. Métodos y Conjuntos de Base

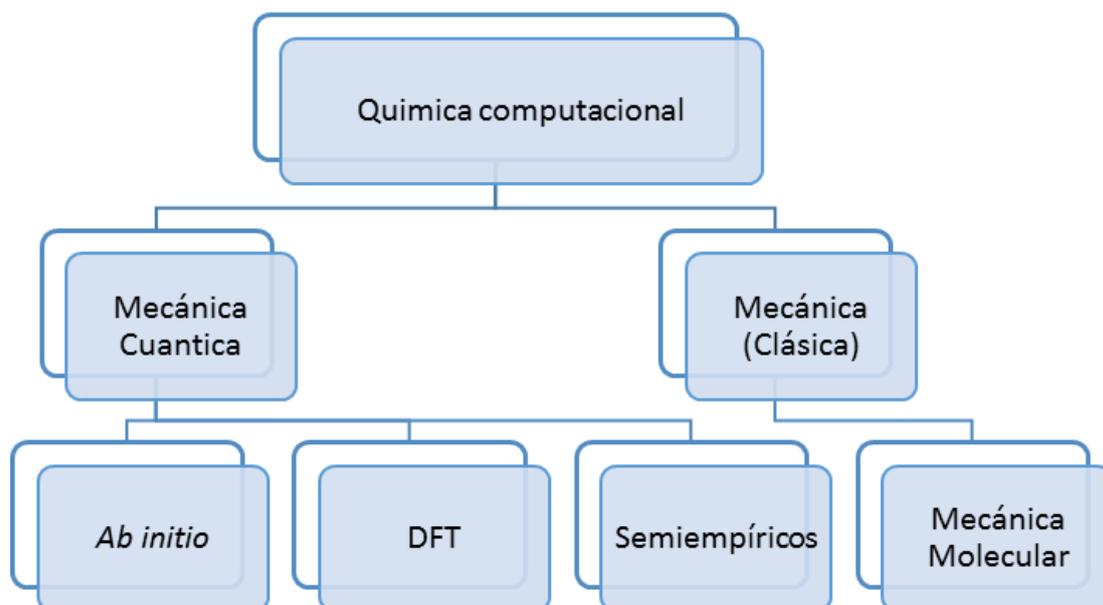
La implementación y aplicación de la química computacional nos permite investigar múltiples propiedades y comportamientos moleculares como:

- *La geometría molecular:* Además de distancias y ángulos de enlace, es posible caracterizar la forma y tamaños de todo tipo de moléculas y macromoléculas. La energía de todo tipo de especies químicas, incluyendo intermedios, estados de transición, estados excitados, etc. Es posible estimar magnitudes termodinámicas tanto en fase gas como en disolución.
- *La reactividad química.* Propiedades cinéticas como constantes de velocidad, efectos isotópicos, secciones eficaces de reacción, etc.
- *Las propiedades espectroscópicas, eléctricas y magnéticas de moléculas individuales.*
- *Las propiedades físicas de las fases condensadas.* Descripción correcta de las interacciones intermoleculares.

Como se describe en el apartado 1.1 La Química Computacional (o Teórica) permite obtener información estructural de sistemas químicos por medio de cálculos matemáticos basados en leyes fundamentales de la física. Estos cálculos matemáticos se sustentan en unos fundamentos teóricos. En la actualidad la única teoría capaz de dar una interpretación a las ecuaciones de movimiento de sistemas del tamaño de las moléculas es la Mecánica Cuántica, lo que no quita para que, con ayuda de ciertos modelos, se utilicen cálculos basados en Mecánica Clásica. Es por que confluyen dos grandes líneas en los cálculos de estructuras moleculares, los métodos que parten de una concepción cuántica y los que lo hacen desde los modelos clásicos. En principio, desde la formulación de la mecánica cuántica, se conoce formalmente la manera de obtener de forma exacta la información estructural de un sistema molecular; pero, aunque formalmente se conoce la teoría, las matemáticas necesarias para desarrollarla aún no están disponibles, y es preciso recurrir a diversas aproximaciones. Esto hace que sea muy costoso el cálculo mecano-cuántico de los sistemas moleculares, por lo que se simplifica, y esas simplificaciones se pueden hacer dentro del formalismo de la mecánica Cuántica, (métodos Semiempíricos) o aún más, se puede aproximar también los modelos y pasar a utilizar la mecánica clásica (Mecánica molecular).

### **Métodos basados en Química Cuántica**

Los métodos de resolución de moléculas en química computacional basados en la mecánica cuántica incluyen los métodos *ab initio*, que incluyen los basados en Hartree Fock, los métodos basados en DFT y los métodos semiempíricos (Figura 1.6). Los métodos *ab initio*, del latín “desde el principio”, es el nombre que reciben los cálculos computacionales que son directamente derivados de principios teóricos, sin tener en cuenta datos experimentales. Se utilizan aproximaciones matemáticas para que el proceso de cálculo sea el menor posible, simplificando o buscando una solución aproximada para los modelos matemáticos que describen estos sistemas. (Young 2001)

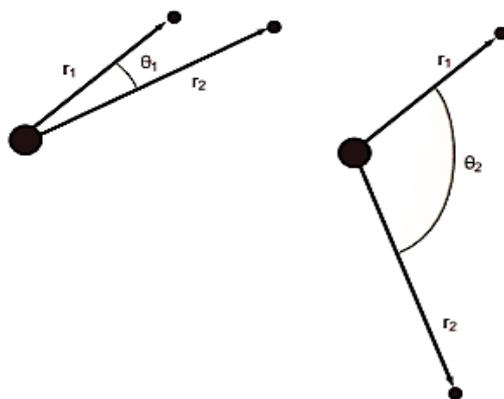


**Figura 1.6.** Métodos de química computacional basados en la mecánica cuántica y la mecánica clásica (Jensen 2007).

A continuación, se describen las principales características de estos métodos:

#### Hartree Fock

Es el más común de los cálculos *ab initio*, la aproximación de Hartree Fock tiene en cuenta la repulsión coulombiana electrón-electrón (repulsión debida a la carga negativa del par de electrones), generando el promedio de la relación, pero no tiene en cuenta la interacción explícita de la repulsión, dando como resultado siempre energías iguales o superiores a la energía exacta. Esta aproximación descompone la ecuación de Schrödinger en muchas ecuaciones simples de un electrón y cada ecuación de un electrón se resuelve para dar funciones de onda de un electrón, llamada orbital, y una energía, llamada energía de orbital. La relación tiene en cuenta que un electrón puede estar en cualquier punto alrededor del núcleo, solo teniendo en cuenta la distancia al núcleo, pero no teniendo en cuenta la distancia al resto de electrones. Según el método Hartree Fock las dos posiciones de los electrones que se muestran en la Figura 1.7 tendrían las mismas posibilidades de suceder, cuando, debido a la repulsión que se produce entre ellos, la primera configuración es mucho menos probable.



**Figura 1.7.** Dos posibles posiciones de los electrones alrededor de un núcleo, igual de probables según el método de Hartree Fock (Young 2001).

Hay una gran cantidad de métodos basados en el cálculo de Hartree Fock y que después modifican la correlación, como pueden ser el de interacción de configuraciones (CI), el de Møller-Plesset (MP) o el de campo auto-consistente de multi-configuración (MCSCF). A continuación, se realiza una breve descripción de estos métodos (Young 2001).

- **Interacción de configuraciones (CI).** Una función de onda de interacción de configuraciones es una función de onda con varios determinantes, el primero de ellos basado en Hartree Fock, seguido de otros determinantes que se obtienen aumentando la energía de electrones para provocar un salto desde orbitales ocupados a orbitales no ocupados, este método da unos resultados muy seguros, pero la potencia de cálculo es muy alta. Según el grado de excitación nos encontramos ante un CIS (Excitación sencilla), un CISD (Excitación sencilla y doble) y CISDT (Excitación sencilla, doble y triple). La excitación simple tiene en cuenta el salto de un electrón, pero no varía la energía del estado inicial, mientras que el CISDT también corrige el estado inicial mediante una correlación (Jensen 2007).
- **Møller-Plesset (MP).** Teoría de perturbaciones de múltiples cuerpos de Møller-Plesset, la correlación se corrige con una perturbación, esta perturbación puede ser de distintos órdenes, aumentando la precisión con el orden, un MP de orden 4 tiene la misma precisión que un cálculo CISD, mientras que una de orden 5 requiere de un coste computacional demasiado elevado (Young 2001).
- **Campo auto-consistente de multi-configuración (MCSCF).** Los orbitales se optimizan para usar con función de onda de múltiple determinante (Como Møller-Plesset),

estos cálculos suelen dar los resultados más precisos para un determinado tiempo de computación. Este método requiere de una gran sofisticación técnica por parte del usuario ya que el método no está completamente automatizado, el usuario debe elegir los orbitales que formarán parte del cálculo (Jensen 2007).

### Teoría del funcional de la densidad (DFT)

Esta teoría desarrollada recientemente propone que la energía de una molécula se puede determinar a partir de la densidad electrónica en lugar de en su función de onda, esta teoría se originó a partir de un teorema creado por Hohenberg y Kohn. Los métodos DFT son generalmente más rápidos que los Hartree Fock, además, utilizan aproximaciones que permiten hacer más fáciles los cálculos para sistemas con gran número de átomos pesados. No existe un consenso sobre si la DFT es un método *ab initio* o no; hay estudios que afirman que se trata de un método *ab initio* ya que resuelve los sistemas partiendo de primeros principios, mientras que otros estudios consideran que para considerarse un método *ab initio* debe resolver una función de onda (Young 2001). En los métodos DFT, para obtener las energías y densidades del estado fundamental, es necesario conocer un término conocido como Funcional de Intercambio-Correlación, puesto que no se conoce su valor exacto, se utilizarán aproximaciones. Por ello se formulan funcionales aproximados entre los que se pueden diferenciar los locales y aquellos otros que incluyen correcciones del gradiente de la densidad. Algunos de los más utilizados son el B3LYP, el MPW1PW91 o el APFD, los nombres de estos métodos vienen dados por las iniciales de los autores que los desarrollaron, estos son funcionales híbridos que unen los efectos locales y los efectos de las correcciones del gradiente (Young 2001)

### Semi-empíricos

Los métodos semiempíricos tienen una estructura similar a los Hartree Fock ya que tienen un hamiltoniano y una función de onda. Sin embargo, parte de la información se aproxima o es completamente omitida. Normalmente, los electrones del núcleo no se tienen en cuenta, por tanto, se utilizan parámetros. Para elaborar los parámetros se usan datos experimentales, o datos obtenidos a partir de cálculos *ab initio*. Los cálculos semiempíricos son más rápidos que los cálculos *ab initio*, pero también son más erráticos, y son menos las propiedades que se pueden calcularse con seguridad. La

fiabilidad de estos métodos depende en gran medida de que la molécula sea similar a otras que se encuentren en las bases de datos (Jensen 2004). Entre los métodos semiempíricos destacan:

- **CNDO**. El CNDO pertenece a los NDO (neglect of differential orbitals), en este caso es el “complete NDO”, es el más simple de ellos, este método modela los orbitales de valencia usando únicamente un conjunto de bases de tipo Slater. Estos métodos se suelen usar como un primer contacto antes de usar un método *ab initio* (Jensen 2004).
- **AM1 (Austin Model 1)**. Este método es popular para modelar compuestos orgánicos, AM1 generalmente hace una buena predicción de las entalpías de formación, más precisas que los métodos NDO. Tanto AM1 como PM3 dan los resultados más fiables para moléculas orgánicas a partir de métodos semiempíricos (Jensen 2004).
- **PM3 (Parameterization method 3)**. Este método utiliza ecuaciones similares al AM1, pero tiene conjunto de parámetros mejorados, este método es uno de los más populares a la hora de abordar moléculas orgánicas, PM3 es más preciso que AM1 a la hora de analizar los ángulos de enlaces de hidrógeno, pero AM1 es mejor si lo que se necesita conocer son las energías de enlace de estos átomos. (Jensen 2004)

Estos dos últimos métodos también son populares debido a la accesibilidad a algoritmos que incluyen efectos de solvatación (Jensen 2004).

#### **1.4.2. Métodos de basados en la Mecánica Molecular**

En el caso de la mecánica molecular, la expresión de la energía del compuesto consiste en una simple ecuación algebraica. No se usa una función de onda, ni la densidad electrónica total. Las constantes de la ecuación son halladas gracias a métodos *ab initio*, o a datos espectroscópicos. Un conjunto de ecuaciones con sus constantes asociadas se denomina “campo de fuerza”. En este método se asume que el comportamiento de un enlace cualquiera entre dos átomos es siempre igual, sin tener en cuenta el resto de la molécula, esto es una simplificación muy grande que permite el cálculo de moléculas de gran tamaño. Los cálculos en este método se basan en la energía de 5 términos principales, la distancia de enlace, el ángulo de enlace, el ángulo de torsión, la interacción electrostática y la interacción de Van der Waals (Young 2001). Los campos

de fuerza más habituales e incluidos en el software Gaussian 09 con el que se ha desarrollado este TFG son los siguientes:

- **Amber:** (Assisted model building with energy refinement). Este modelo está parametrizado específicamente para proteínas y ácidos nucleicos, AMBER usa únicamente 5 términos enlazantes y no enlazantes con un tratamiento electrostático bastante bueno. El resultado puede ser errático para sistemas distintos a los nombrados (Young 2001).
- **Dreiding:** Este es un campo de fuerza multiusos para moléculas orgánicas o bio-orgánicas. Ha sido utilizado mayoritariamente para grandes sistemas biomoleculares. Usa cinco términos de valencia, una de las cuales es un término electrostático. El uso de este método ha ido disminuyendo con la introducción de métodos mejorados (Young 2001).
- **UFF:** Universal Force Field. El método UFF tiene registrados tantos tipos de átomos como elementos contiene la tabla periódica de los elementos, todos los átomos de cada tipo tienen las mismas características químicas y físicas, los átomos están representados únicamente por el símbolo químico, la geometría (lineal, trigonal, tetraédrica...) y el estado de oxidación (Young 2001).

### **1.4.3. Funciones de Base**

El conjunto base o de funciones de base es una descripción matemática de los orbitales de un sistema químico (orbitales atómicos y moleculares). El conjunto de bases forma parte del modelo químico junto al método teórico. La mayoría de los métodos basados en funciones de onda, los semiempíricos y los DFT emplean conjuntos de base.

La elección de la base de cálculo es muy importante, en el caso de bases pequeñas se obtienen resultados rápidos sin utilizar muchos recursos de cálculo, pero esto se refleja en unos resultados poco precisos, ya que muestran una representación muy pobre de la realidad, además el tipo de bases utilizadas también influyen en la precisión del cálculo. Los conjuntos bases más grandes constituyen una aproximación más exacta de los orbitales por imponer pocas restricciones sobre la localización de los electrones en el espacio. Hay que tener en cuenta que el coste computacional aumenta en el orden de  $M^4$  en el caso de los cálculos *ab initio* (siendo M el número de bases) y en el orden de  $M^3$  en caso de los DFT (Cuevas et al. 2003).

En realidad, la mecánica cuántica dice que un electrón tiene una probabilidad finita de existir en alguna parte del espacio, este límite corresponde a una expansión infinita del conjunto base. Los conjuntos base estándar para cálculos de estructura electrónica son combinaciones lineales de funciones gaussianas para formar cada orbital. Los conjuntos base asignan un grupo de funciones base a cada átomo en una molécula para aproximar sus orbitales, estas funciones base son una combinación lineal de funciones gaussianas, a cuyas funciones bases se les refiere como funciones contraídas, y las funciones gaussianas componentes son referidas como primitivas. Un conjunto base que consiste en una simple función gaussiana es llamada no-contraída.

Las funciones de bases que existen se muestran a continuación. (Díez et al 1998)

1. *Base mínima*. Mínimo número de funciones base necesario para cada átomo, estos conjuntos utilizan únicamente orbitales internos y de valencia, por ejemplo para un átomo de carbono, sólo se tienen en cuenta los conjuntos de base de los orbitales: 1s, 2s y 2p (x,y,z). El conjunto base llamado STO-nG corresponde a una base mínima que utiliza orbitales tipo Slater representados cada uno por  $n$  orbitales gaussianos, donde  $n$  normalmente adquiere el valor 3 o 6.
2. *Base de valencia*. Un conjunto de base de valencia describe cada átomo utilizando bases solo para los orbitales de valencia, en el caso del átomo de carbono, se describen los orbitales 2s y 2p (x,y,z).
3. *Base extendida*. utiliza los orbitales internos, los de valencia y además un conjunto de orbitales no ocupados, a los que se denomina orbitales virtuales, para el átomo de carbono son los orbitales 1s, 2s, 2p (x,y,z), 3s, 3p (x,y,z). Entre los conjuntos base de tipo extendido, están los siguientes tipos.
  - Conjunto base split valence. Utiliza una base mayor creando orbitales similares a los de valencia, pero con tamaño superior, por ejemplo, para el átomo de carbono son 1s, 2s, 2p (x,y,z) y orbitales de igual simetría pero tamaño diferente: 2s', 2p'(x,y,z).
  - Conjunto base polarizada. Añade orbitales mayores que los requeridos para la descripción de cada átomo, por ejemplo, una base polarizada añade una función

$d$  a un carbono (que utiliza orbitales  $s$  y  $p$ ) o una función  $f$  a un metal de transición ( $s$ ,  $p$  y  $d$ ), y en algunos casos, añade una función  $p$  al átomo de hidrógeno( $s$ ).

- Funciones difusas. Se agregan ciertas contribuciones al orbital que hacen que el valor de la función decaiga más lentamente, permitiendo mayor precisión en zonas lejanas al centro del átomo. Estas funciones difusas son muy importantes en sistemas en los que los electrones están relativamente lejos del núcleo, como sistemas en estado excitado, moléculas cargadas o sistemas con bajos potenciales de ionización.

Para todas las simulaciones, a la hora de elegir el método se debe elegir también un conjunto de bases. Gaussian tiene implementados un gran número de conjuntos de bases combinando las bases mencionadas.

### **1.3. Antecedentes y objetivos**

Este Trabajo Fin de Grado ha sido realizado dentro del grupo de investigación Procesos Avanzados de Separación (PAS) del Departamento de Ingenierías Química y Biomolecular de la Universidad de Cantabria. Este grupo de separación ha desarrollado su actividad en el desarrollo de agentes de separación y procesos para dar respuestas a problemas de separación en el ámbito de la industria, el medioambiente (García et al, 1995) y más recientemente, en el campo de la biomedicina.

Una de las líneas de investigación más ampliamente desarrolladas por los investigadores del grupo PAS es la relativa al diseño de procesos para tratamiento corrientes líquidas conteniendo metales pesados que contemplen estrategias de valorización de los mismos. En particular, se han realizado grandes avances en el ámbito de los procesos de extracción líquido-líquido y de intercambio iónico empleando respectivamente, extractantes orgánicos y resinas de intercambio iónico selectivos. Recientemente se ha comenzado a trabajar en una nueva línea que tiene como objetivo la recuperación de metales de transición (p.e. níquel, cobre, etc.) presentes en corrientes residuales empleando agentes de separación quelantes en fase sólida y en fase líquida. La selección adecuada del agente de separación depende de la afinidad entre los centros activos de los grupos quelantes (bases de Lewis) y los metales (ácidos de Lewis) que condiciona la estabilidad de los complejos organometálicos formados (Schröder, 2017). En este sentido las herramientas de simulación en química computacional ofrecen una

alternativa eficaz para abordar la toma de decisiones en relación a la selección de agentes de separación con afinidad y selectividad hacia los metales objeto de estudio.

Este trabajo tiene como objetivo explorar el potencial de las herramientas de simulación en química computacional para abordar interacciones químicas que den lugar a la formación de moléculas orgánicas complejas, que puedan facilitar la toma de decisiones relativa a la selección de agentes reactivos en procesos de separación. La metodología propuesta será fácilmente extrapolable a otros ámbitos de aplicación en entorno de la Ingeniería química (p.e. reacción, catálisis, etc.).

La consecución de este objetivo general requerirá de la definición de una serie de objetivos parciales:

**Objetivo 1.** Llevar a cabo una aproximación conceptual al campo de la simulación en química computacional a través de un análisis de sus fundamentos y aplicaciones.

**Objetivo 2.** Desarrollo de una metodología simplificada para el desarrollo de aplicaciones mediante de herramientas de simulación en química computacional.

**Objetivo 3.** Implementación de la metodología de simulación a través de tres casos de estudio que se describirán a continuación.

**Caso de Estudio 1: Estrategia para la optimización geométrica de moléculas orgánicas complejas.** Este caso de estudio tiene como objetivo el conocer y aplicar la metodología que permita determinar la estructura molecular con mínima energía de moléculas orgánicas complejas. Se seleccionará como compuesto modelo el acetilacetato de cobalto (III) que es un complejo que cristaliza dando lugar a un sólido de color verde oscuro y se utiliza como catalizador en reacciones orgánicas (Petrov et al, 2017).

**Caso de Estudio 2: Determinación de propiedades termoquímicas de moléculas orgánicas complejas.** Una de las grandes ventajas de la simulación en química computacional es la posibilidad de determinar propiedades termoquímicas de moléculas complejas. Esta capacidad es altamente interesante ya que reduce los costes analíticos asociados, especialmente en la etapa de selección de las moléculas con las propiedades que más se ajusten a las necesidades de la aplicación objeto de estudio. En

este caso se estudiará la oxidación de uno de los compuestos que forman la vitamina E, un compuesto con múltiples usos en biomedicina, se trata del mayor antioxidante soluble en lípidos (Preedy et al. 2007).

**Caso de estudio 3: Determinación de los mecanismos de reacción en los que participan moléculas orgánicas complejas.** Finalmente, se evaluará el potencial de las herramientas de simulación para obtener información objetiva sobre los mecanismos de reacción a través de los cuales se produce la transformación de moléculas orgánicas complejas. Esta capacidad es altamente interesante no solo en los sistemas reactivos enfocados a la producción industrial, sino también en otras aplicaciones como los procesos avanzados de oxidación en los que se produce la degradación de compuestos orgánicos persistentes mediante agentes oxidantes, donde los mecanismos de reacción condicionan la formación de productos intermedios. En concreto, en este trabajo se ha estudiado la reacción de hidrólisis de acetato de metilo en medio básico, estudiando dos caminos de reacción conocidos, uno en un paso, sin formación de intermedios, y otro en dos pasos con formación de un compuesto intermedio (Hæffner et al. 1999).

## 2. METODOLOGÍA

### 2.1. Software de cálculo computacional

Existe una gran cantidad de programas de software comercial utilizados en la disciplina de química computacional, algunos de ellos se presentan a continuación. La Tabla 2.1 muestra algunos de los más importantes.

**Tabla 2.1.** Programas de química computacional, distribuidor y funciones (Jensen 2007).

	NOMBRE PROGRAMA	DISTRIBUIDOR	FUNCIONES DEL PROGRAMA
Mecánica Cuántica y Mecánica Molecular	Spartan	Wavefunction Inc.	Modelado molecular Ab Initio, HF, MP2, Semiempíricos, DFT.
	Molpro	University of Birmingham	Paquetes ab initio para cálculos de estructura electrónica molecular
	Molden	CAOS/CAMM Center	Calcula densidades moleculares a partir de Métodos Ab Initio y semiempíricos.
	Gaussian	Gaussian Inc.	Se inició como un programa de paquetes Ab initio, pero ahora contiene también DFT y semiempíricos.
	Fantom	University of Texas	Calculo de estructuras de Polipéptidos y proteínas con métodos de mecánica molecular.

El estudio desarrollado en este Trabajo Fin de Grado se ha llevado a cabo empleando el software *Gaussian*, un programa que inicialmente utilizaba cálculos *Ab initio*, y que con el tiempo ha implementado tanto DFT, como cálculos semiempíricos y de mecánica molecular.

### 2.2. Aprendizaje y formación en el software de química computacional *Gaussian*.

Previa a la realización de las simulaciones de interés, es necesario un entrenamiento que permita al usuario aprender cómo debe introducir los parámetros del problema a resolver y examinar los resultados que aporta el software. Aunque la tarea de formación en estas técnicas puede prolongarse a lo largo de los años, la mayoría de los paquetes comerciales incluyen tutoriales y ejercicios para familiarizar al usuario con el empleo del software. En estos ejercicios, aparecen las tareas a realizar paso a paso en una

simulación determinada, incorporando explicaciones y archivos complementarios para resolverla satisfactoriamente. A continuación, se muestran los tutoriales resueltos durante la etapa de aprendizaje.

- *"Gaussview/Gaussian Guide and Exercise Manual"*. University of Minnesota twin cities.
- FORESMAN, J.B.; FRISCH  $\text{\AA}$ .; 2015. *Exploring chemistry with electronic structure methods*. 3rd Ed. U.S.A. Gaussian, Inc. ISBN: 978-1-935522-03-4.
- FRISCH,  $\text{\AA}$ ., HRATCHIAN, H.P., DENNINGTON, R.D., KEITH, T.D., MILLAM, J.; 2009. *Gaussview 5 reference, Gaussian Inc. USA. ISBN: 978-1-935522-00-3*.

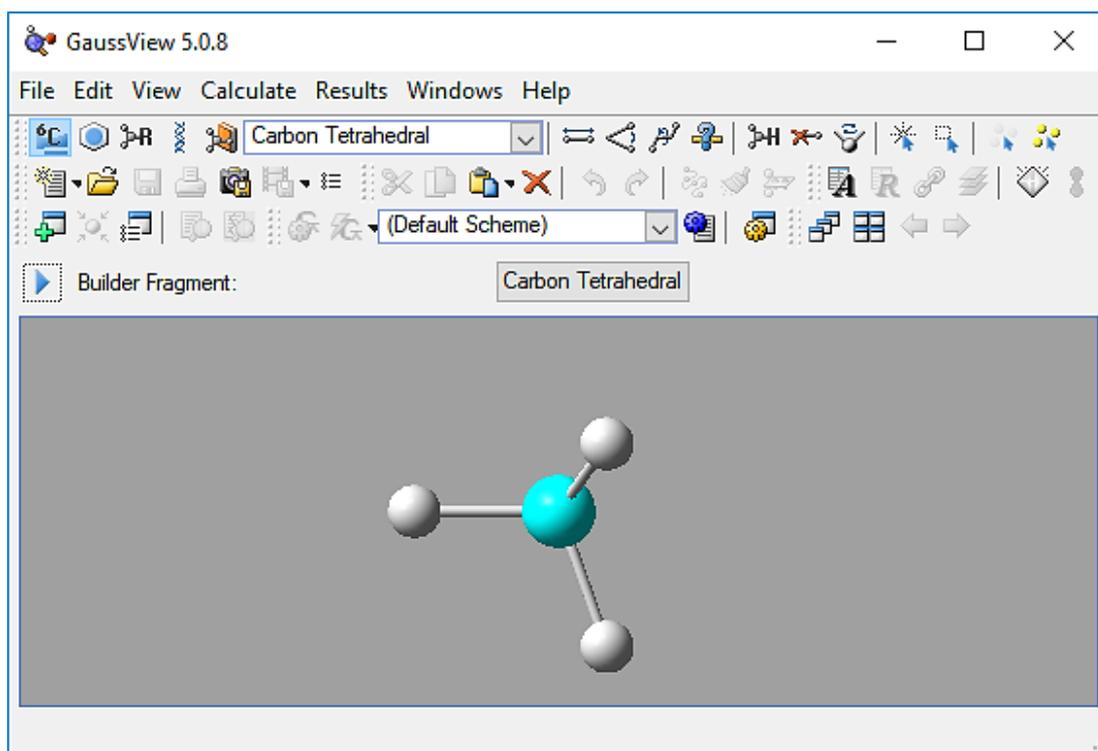
Como se describe en el punto 1.3, el objetivo de este TFG es explorar el potencial de esta herramienta de simulación en química computacional para abordar interacciones químicas que dan lugar a formación de moléculas orgánicas complejas, lo que facilita la toma de decisiones en cuanto a la selección de agentes reactivos en procesos de separación.

### **2.2.1. Herramientas de construcción de moléculas en *Gaussian*-Interfaz GaussView**

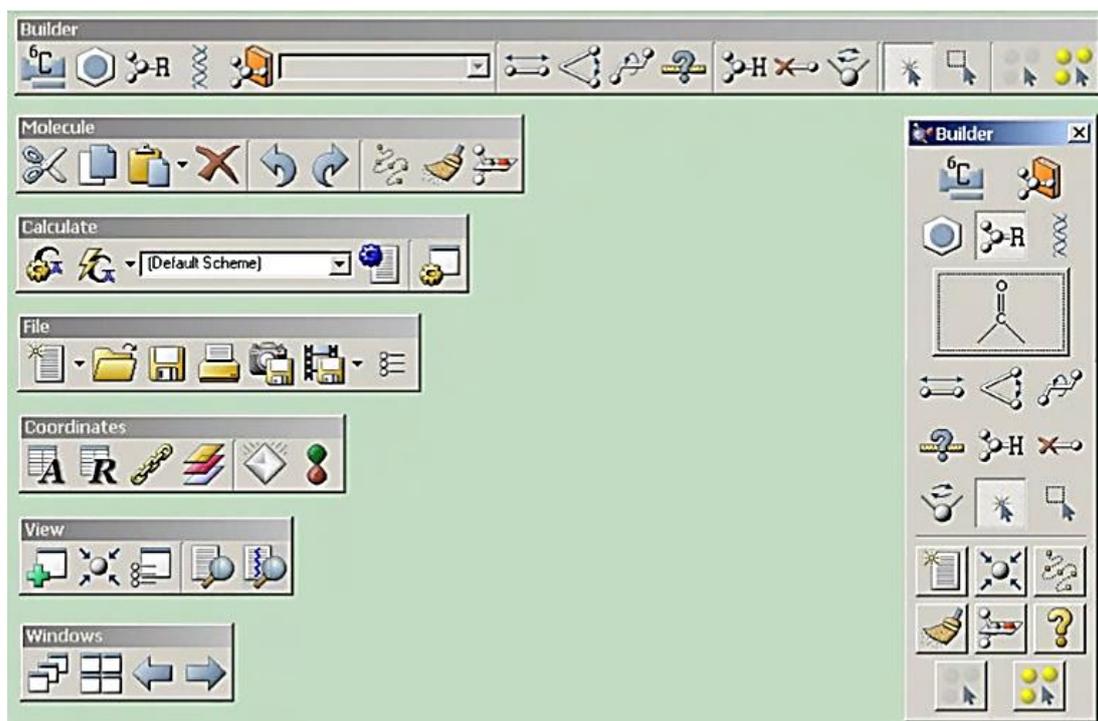
El software *Gaussian* utiliza una interfaz sencilla para el usuario denominada GaussView, capaz de construir moléculas de manera visual, lo que permite esto es introducir la estructura de la molécula y demás datos mediante comandos a través de un entorno visual más atractivo mediante ventanas que se despliegan y que contienen toda la información necesaria para resolver el caso, sin recurrir a realizarlo a través de programación. En la Figura 2.1 se muestra el entorno del software GaussView (Versión 5.0.8) donde se muestran las barras de herramientas de comandos del software y la pantalla donde se visualiza a la molécula a construir.

Una vez preparado el archivo de entrada, ya sea utilizando GaussView o manualmente, *Gaussian* realiza los cálculos para dar un resultado. La forma de dar el resultado se describe en apartados posteriores.

Los comandos más importantes de la interfaz GaussView que aparecen en la barra de herramientas se pueden agrupar en los comandos de construcción, de herramientas de molécula, de herramientas de cálculo y comandos de coordenadas (Figura 2.2)



**Figura 2.1.** Interfaz GaussView del software *Gaussian*



**Figura 2.2.** Iconos ordenados según su categoría.

A continuación, se describen los comandos de interés, correspondientes a la interfaz del GaussView de la Figura 2.1 ordenados según su categoría como se muestra en la Figura 2.2, así como sus funciones.

## Elementos de Construcción (Builder)



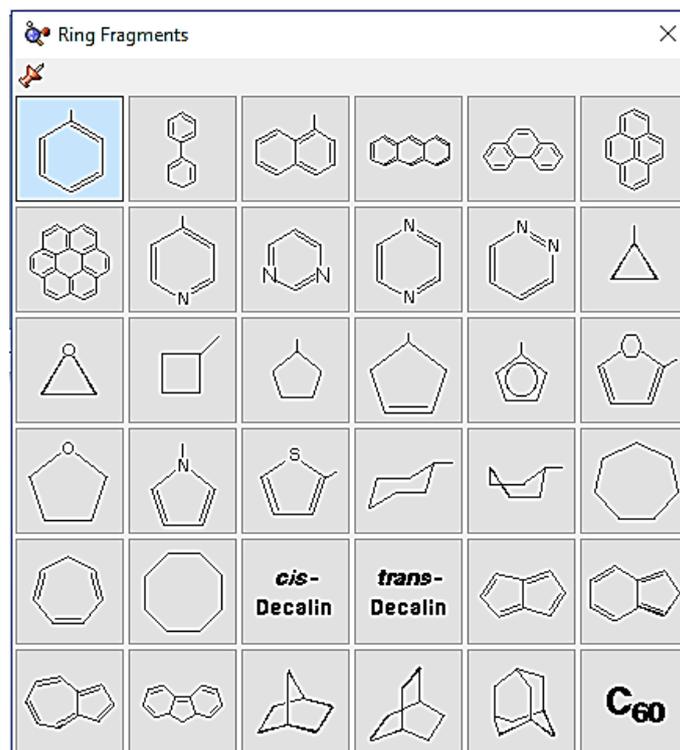
**Fragmentos de Elementos (Element Fragments):** Permite utilizar átomos sencillos y elegir el tipo de enlaces que se utilizarán en la construcción de la molécula. El comando se despliega dando lugar a la tabla periódica y fragmentos del átomo de carbono que se muestran en la Figura 2.3, en la que se puede seleccionar el elemento y la valencia, así como los enlaces del mismo.

The image shows a software window titled "Element Fragments" with a close button (X) in the top right corner. Inside the window, there is a periodic table of elements. The element Carbon (C) is highlighted with a blue border. Below the periodic table, there is a section labeled "Select Carbon Fragment:" which contains six icons representing different carbon fragments: a single carbon atom, a carbon atom with a triple bond, a carbon atom with a double bond, a carbon atom with two single bonds, a carbon atom with one single and one double bond, and a carbon atom with three single bonds. The last icon, representing a carbon atom with three single bonds, is highlighted with a blue border and a mouse cursor is pointing at it.

**Figura 2.3.** Tabla periódica y fragmentos del carbono derivada del comando Fragmentos de Elementos.

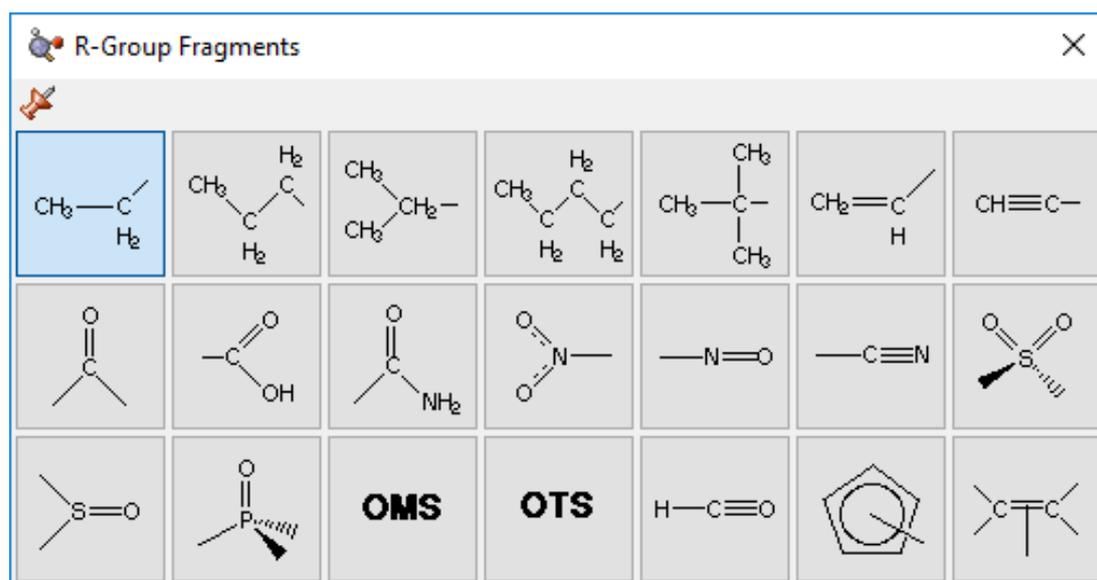


**Fragmentos de Anillo (Ring Fragments):** Permite incluir compuestos cíclicos ya contruidos, como benceno, antraceno, naftaleno, y anillos con nitrógeno o azufre. El comando se despliega y se abre la ventana que se muestra en la Figura 2.4, la cual permite seleccionar cualquiera de los compuestos cíclicos que se muestran con una geometría optimizada (sin tener en cuenta los radicales que se puedan añadir).



**Figura 2.4.** Tabla con los compuestos cíclicos a seleccionar derivada del comando Fragmentos del Anillo.

 **Fragmentos de Grupo (R-Group Fragments):** Fragmentos de grupos tipo alquilos como grupos etil, n-propil, iso-propil, n-butil, terc-butil...etc. El comando se despliega y se abre la ventana que se muestra en la Figura 2.5, la cual permite utilizar fragmentos ya construidos.



**Figura 2.5.** Tabla de radicales a seleccionar derivada del comando Fragmentos de Grupo.

 **Fragmentos Biológicos:** Estos contienen grupos biológicos tipo aminoácidos y nucleósidos.

 **Fragmentos Personalizados:** Se pueden utilizar moléculas creadas para otros trabajos como parte de una molécula más grande.

 **Modificar Enlace:** Permite variar la distancia y el tipo de enlace, es decir sin enlace, enlace simple, enlace doble, enlace triple o enlaces resonantes.

 **Modificar Ángulo:** Permite modificar el ángulo entre 3 átomos (consecutivos o no) seleccionados.

 **Modificar Ángulo Diedro:** Permite modificar el ángulo entre 2 átomos respecto a un eje de trabajo.

 **Medir Geometría:** Al elegir un número de átomos en la molécula nos muestra la geometría que guardan entre ellos (2 átomos: distancia, 3 átomos: ángulo, 4 átomos: diedro).

 **Añadir Valencia:** Añade un hidrógeno al átomo seleccionado. El hidrógeno no se añade donde se pulsa, sino que modifica la geometría de los enlaces que tiene ese átomo para minimizar la energía.

 **Borrar Átomos:** Elimina el átomo seleccionado.

 **Invertir sobre el Átomo:** Cambia la molécula respecto al átomo, solo funciona cuando el átomo tiene 3 enlaces, deja fija la parte de la molécula más larga y cambia las otras dos de posición.

 **Seleccionar Átomos haciendo clic:** Selecciona múltiples átomos clicando uno a uno.

 **Seleccionar Átomos por barrido:** Selecciona varios átomos con un barrido con el ratón.

 **Deseleccionar todos los Átomos/Seleccionar todos los Átomos.**

Hay que tener en cuenta que es más sencillo construir usando estos grupos ya formados porque el programa establece una geometría más cercana a la real, al elegir un grupo benceno, por ejemplo, la geometría inicial es la que tendría ese grupo estando en

solitario. En el primer caso de estudio se hablará de la importancia de la geometría inicial a la hora de realizar una optimización.

#### Herramientas de edición de molécula (Molecule)



**Cortar, Copiar, Pegar, Borrar:** Actúan como en cualquier otro programa.



**Retroceder, Avanzar:** Elimina las últimas acciones o las vuelve a hacer.



**Re-enlazar:** Modifica las conexiones en función de la distancia de enlace elegida, una distancia de enlace pequeña se corresponde con enlaces triples o dobles, mientras que una muy grande es más normal entre átomos no enlazados.



**Limpieza:** Modifica la geometría en función de los enlaces elegidos, además evita problemas estéricos al alejar los átomos grandes entre sí.



**Simetrizar:** Activa o desactiva las opciones modificadas en el editor de PBC.

#### Herramientas de coordenadas (Coordinates)



**Editor de Átomos:** Con el editor de átomos se pueden cambiar a diferentes isotopos de los elementos.



**Editor de Coordenadas:** Se utiliza para calcular varias geometrías a la vez, se pueden establecer diferentes coordenadas en los ángulos, es el primer paso para realizar el trabajo de *Scan* y realizar cálculos de un punto de energía en cada uno de ellos.



**Editor de Conexiones:** Permite cambiar el número a los átomos, y colocarlos en orden a partir de un punto siguiendo los enlaces.



**Editor de Capas:** Permite incluir átomos en distintas capas en función de su importancia, ya sea para elegir como se muestran en el GaussView o para usar distintos métodos en cada parte de la molécula. Este comando se utilizará conjuntamente con la opción Multilayer Oniom Model que aparece en la pantalla métodos (Figura 2.12).



**Editor de PBC:** Permite aplicar una geometría simétrica respecto a un átomo, un enlace o un plano.



**Editor de Orbitales Moleculares:** Cuando se ha realizado un trabajo de frecuencia se observan los orbitales moleculares del compuesto estudiado.

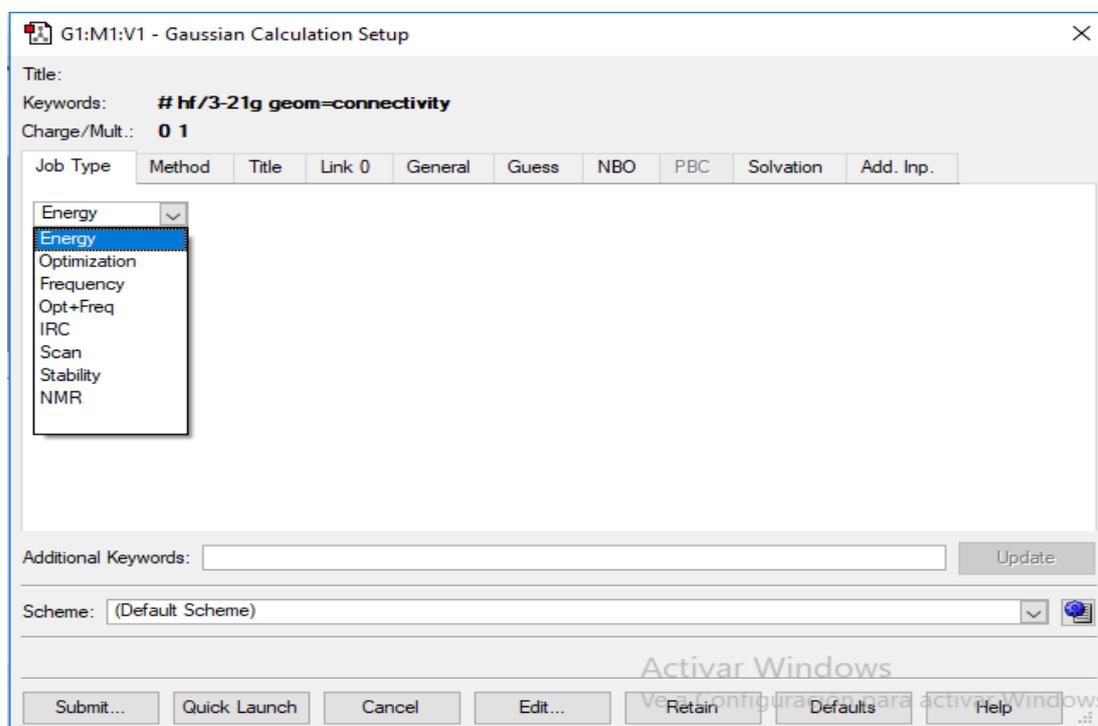
## 2.2.2. Herramienta de cálculos en *Gaussian-Interfaz GaussView*

A continuación, se describen las diferentes opciones de cálculo que se pueden obtener con el programa *Gaussian* empleando la Interfaz GaussView. Una vez construida la molécula, para acceder a los diferentes cálculos del programa se selecciona la opción *Calculate => Gaussian Calculation Setup* de la barra de herramientas tal y como se muestra en la Figura 2.6.



**Figura 2.6.** Opción cálculos de GaussView.

Una vez seleccionada esta opción se abre la pantalla denominada Gaussian Calculation Setup que se muestra en la Figura 2.7. En esta pantalla se debe seleccionar el Tipo de Trabajo que se va a realizar (Job Type), el Método de Cálculo y el Conjunto de Bases (Method) así como otras opciones referidas por ejemplo a los archivos de salida (Link 0) o las relacionadas con parámetros de optimización (General).



**Figura 2.7.** Pantalla de Gaussian Calculation Setup con sus diferentes pestañas de opciones.

A continuación, se describen las funciones más importantes de cada pestaña de la opción de Gaussian Calculation Setup:

#### *Tipo de Trabajo (Job Type)*

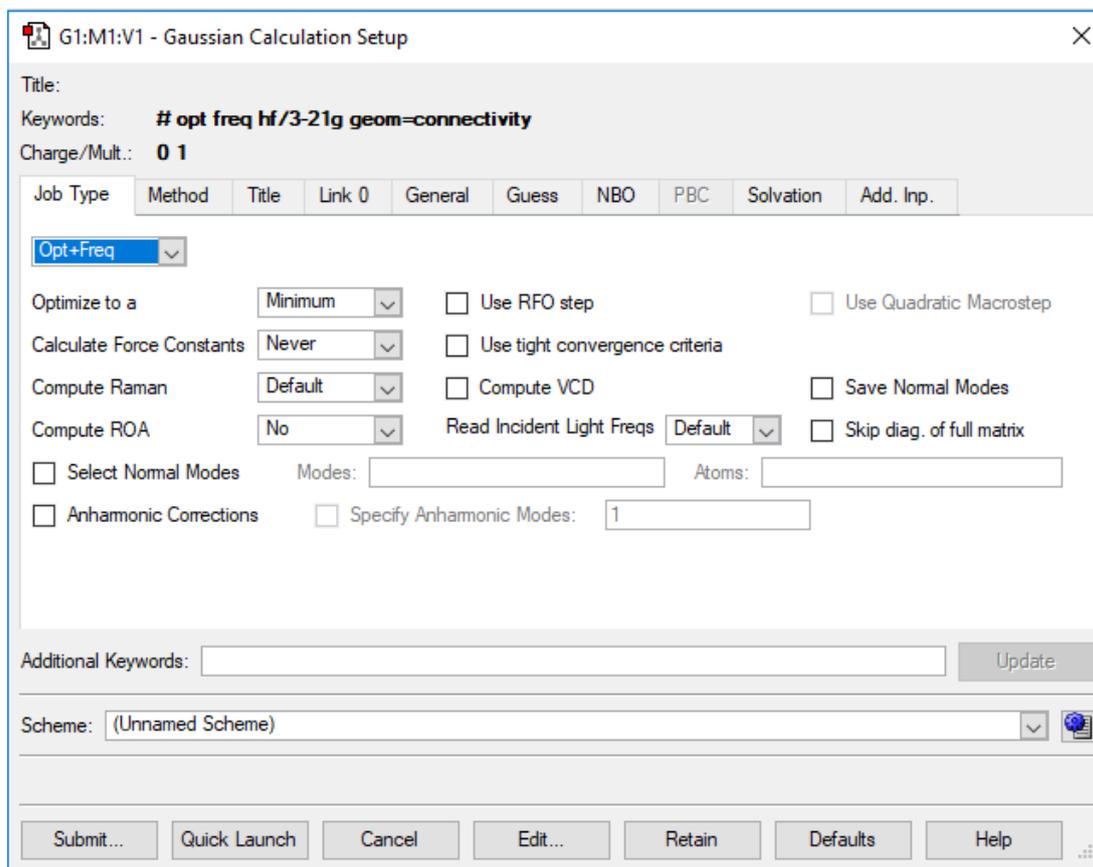
Job type permite elegir qué tipo de simulación que se va a llevar a cabo, unas opciones modifican la geometría impuesta mientras que otras obtienen información de la geometría inicial generada por el usuario.

**Energía (Energy):** Calcula la energía de la geometría creada, sin variarla, se usa cuando se conoce de antemano la geometría molecular por métodos experimentales y se quiere conocer la energía de ese punto, también se usa como comparación para dos puntos de partida para realizar una optimización. Al tratarse de una opción simple únicamente hay que elegir el método que se va a utilizar, no hay más opciones a elegir como en los casos de optimización o frecuencia.

**Optimización (Optimization):** El programa parte de la geometría dada y busca el punto de mínima energía, este tipo de cálculos encuentran un mínimo local en la mayoría de los casos, por tanto, dependen de la geometría inicial que se ha ejecutado. Las opciones que aparecen en optimization son Optimize to a, Calculate Force Constants, Use RFO Step y Use Tight Convergence Criteria, explicados tras la Figura 2.8.

**Frecuencia (Frequency):** El programa calcula las frecuencias y modos vibracionales de la molécula, permite también obtener un espectro de Infrarrojo. Las opciones que aparecen en frecuencia son los mismos que en el caso de optimización y frecuencia, sin contar los que pertenecen a optimización, están explicados tras la Figura 2.8.

**Optimización + Frecuencia (Opt+Freq):** El cálculo más completo, optimiza la geometría de la molécula y obtiene los modos vibracionales. Al abrirse esta opción se despliega la pantalla que se muestra en la Figura 2.8 con diferentes opciones que se describe a continuación.



**Figura 2.8.** Opciones de Tipo de Trabajo dentro de Optimización y Frecuencia.

A continuación se describen el contenido de cada apartado de la pantalla Optimización y Frecuencia.

- **Optimize to a:** Se selecciona si se desea optimizar a un mínimo de energía o si la molécula es un estado de transición entre dos estados de energía mínima.
- **Calculate Force Constants:** Hace que el trabajo de optimizar la geometría se realice en menos ciclos iterativos, pero en cambio el proceso de optimización requiere de más potencia de computación. Las constantes de fuerza son elementos de la matriz Hessiana. Las opciones son Never, Once, Always y Read. Never no las calcula, y por tanto estas constantes son estimadas por defecto, Once las calcula una vez, al comienzo de la optimización, obteniendo las constantes para la geometría inicial, Always lo hace al comienzo de cada paso, para usar Read se debe haber ejecutado anteriormente otra optimización de la molécula, por ejemplo, con un método simple, lo que hace que se calculen las constantes de fuerza de esa geometría final. (Neville 2001)

- Use RFO steps: Sustituye el método de optimización estándar, el de Newton-Raphson, por una aproximación de una función racional.
- Use tight convergence criteria: Disminuye el tamaño de los pasos en la optimización, además, el criterio de convergencia de la función de onda es mucho más restringido, por tanto, aumenta notablemente los pasos. Para moléculas con frecuencias de vibración muy bajas es necesario emplearlo para asegurarse de la correcta convergencia de las frecuencias.
- Compute Raman: Permite obtener el espectro raman.
- Compute VCD: Es otro comando que permite analizar un espectro, en este caso el dicroísmo circular vibracional.

**IRC**: Se utiliza para conocer un camino de reacción, se deben dar geometrías de reactivos y productos, y de intermedios de la reacción.

**Scan**: Realiza un barrido de distintas configuraciones manualmente, este trabajo se puede emplear para encontrar el mínimo entre varios confórmeros, y una vez conocido realizar la optimización. Dentro de Job Type cuando seleccionas la opción Scan, se ejecutan las opciones marcadas en el editor de coordenadas (Ver herramientas de coordenadas) que es donde se programan los pasos que debe dar el escáner. La opción Scan dentro de Job type únicamente permite la elección del método.

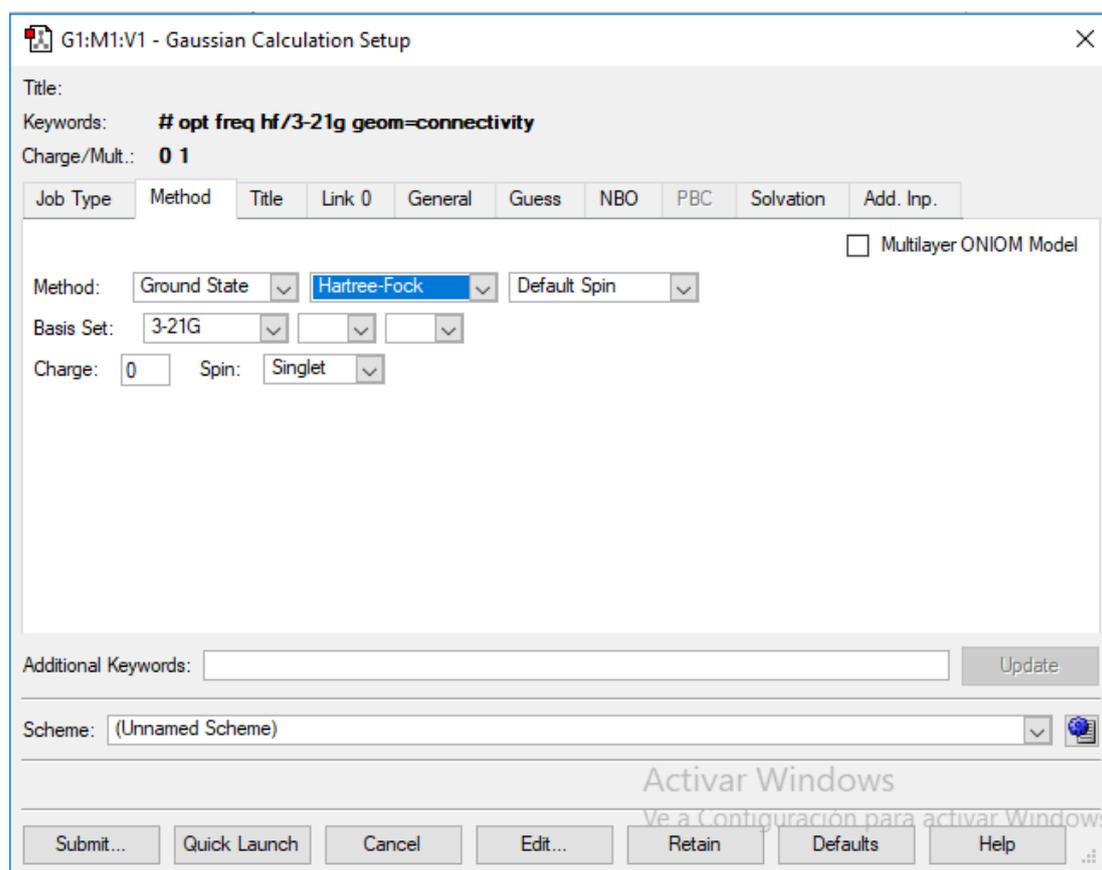
**NMR**: Se obtienen espectros de resonancia magnética nuclear.

### *Método (Method)*

Esta pantalla permite seleccionar el tipo de método que se va a emplear para resolver la molécula, el conjunto de bases que se va a utilizar, La Figura 2.9 muestra el contenido de la opción Método.

En la introducción de este TFG se han mostrado los métodos disponibles en el programa y se ha hablado de las bases de Slater, las bases gaussianas y sus combinaciones.

En el primer recuadro después de la pantalla se puede elegir si se trata de un estado excitado o del estado base (ground state), para el estado excitado hay varios métodos, como el CIS, explicado en la introducción, el Zindo, el cual no necesita elegir un conjunto de bases.



**Figura 2.9.** Opciones de la pestaña Método dentro de Gaussian Calculation Setup.

El segundo es seleccionable cuando se utiliza un estado basal, y en él se eligen los métodos (Ab initio, DFT, semiempíricos y de mecánica molecular), los más importantes han sido explicados en la introducción. En el último se da información sobre el spin atómico, Las opciones son las siguientes:

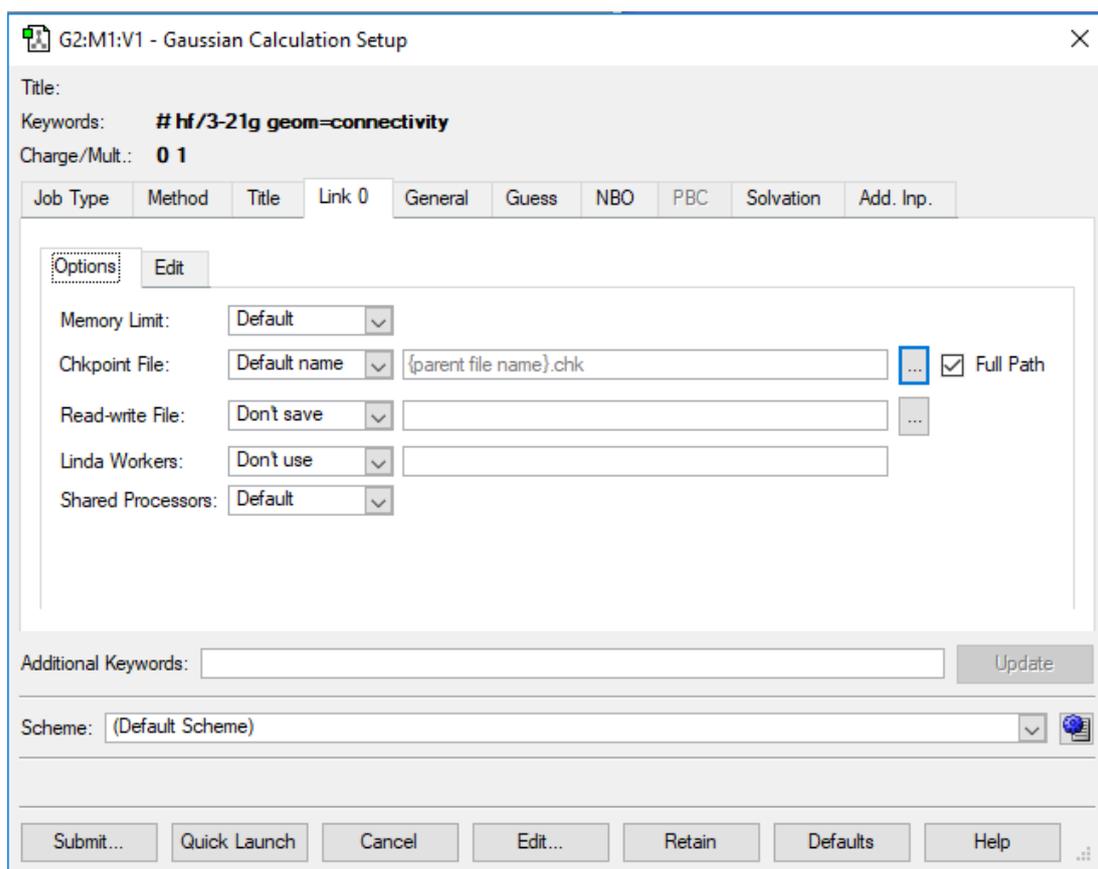
- Spin por defecto: los electrones se colocan uno en cada subnivel de energía hasta que se llena el nivel.
- Restringido: si hay dos electrones con distinto Spin, se colocan en el mismo nivel de energía.
- No restringido: se dividen los subniveles entre los que contienen los electrones con valor de spin positivo y los que tienen los electrones con spin negativo.

En el siguiente apartado se selecciona el conjunto de bases que se va a utilizar, estos son combinaciones de bases de Slater y de bases gaussianas, en función del elegido aparecen más desplegables que permiten aumentar la precisión de la misma.

En los últimos recuadros se especifica la carga de la molécula (ion, anión, neutra) y la multiplicidad (singlete, doblete, tercete...)

## Link 0

En esta ventana se modifican los nombres de los archivos de salida de la simulación, además, permite limitar el uso de memoria durante la simulación, cuando se realizan simulaciones de alto detalle se recomienda elegirlo manualmente, ya que el programa por defecto da un valor que no se corresponde con el máximo que permite el ordenador. En este caso se refiere a la memoria RAM. La Figura 2.10 muestra el contenido de la opción Link 0.



**Figura 2.10.** Opciones de la pestaña Link 0 dentro de Gaussian Calculation Setup.

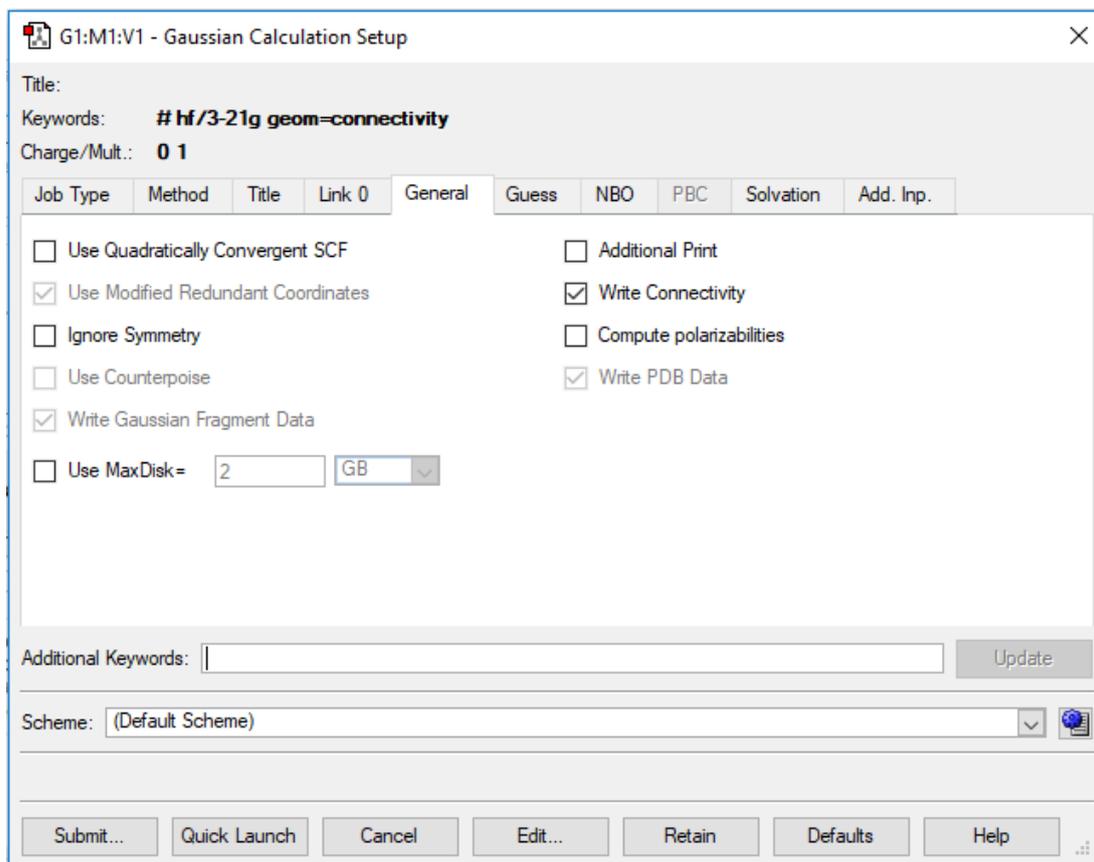
A continuación, se describen el contenido de cada apartado de la pantalla Link 0:

- *Memory Limit (Límite de memoria)*: limita el tamaño de los archivos de salida al especificado, el valor por defecto no es suficiente para moléculas muy grandes.
- *Checkpoint file (Archivo .Chk)*: permite nombrar el archivo de salida, por defecto toma el mismo nombre que el archivo de entrada.
- *Read-Write file (Archivo de lectura-escritura)*: Permite guardar y nombrar este archivo, este archivo se necesita en algunos casos.

- *Linda Workers y Shared procesors*: Modifican los procesadores utilizados por el programa, utilizando nodos externos o dejando los procesadores propios sin usar.

### General

Esta opción está referida a la optimización de la molécula, permite cambiar el criterio de convergencia, obligar o no a la simetría de la molécula, o limitar el uso del disco duro. La Figura 2.11 muestra el contenido de la opción General.



**Figura 2.11.** Opciones de la pestaña General dentro de Gaussian Calculation Setup.

A continuación, se describen el contenido de cada apartado de la pantalla General:

- **Use Quadratically Convergent SCF**: Utiliza búsquedas lineales para los pasos cuando está lejos de la convergencia y métodos de *Newton-Raphson* para los pasos cuando se acerca la convergencia. Este método es más lento que solo usar las búsquedas lineales, pero es más preciso.
- **Ignore Symmetry**: cuando una molécula se diseña con una simetría, pero la molécula optimizada no debe serlo, se debe activar este recuadro, para evitar resultados simétricos a pesar de haber otros con menor energía.

- Use max disk: Memoria RAM máxima que se permite usar al programa durante la simulación en marcha.

En *Solvation* se puede elegir un modelo de solvatación y un disolvente para realizar cálculos en los que la molécula no esté considerada como gas ideal, sino en una disolución. Este tipo de trabajos requieren de una potencia de computación muy alta respecto a las simulaciones normales.

### **2.2.3. Ejecución del programa GaussView y visualización de los resultados obtenidos**

Para ejecutar el programa y poder con ello visualizar los resultados se debe seleccionar la opción *Submit* comenzando es ese momento el proceso de simulación. Este botón se encuentra en la pestaña Gaussian Calculation Setup (Figura 2.11), en esquina inferior izquierda. La ejecución del programa genera una pantalla donde se van ejecutando los cálculos mientras se muestran varios datos de salida; mientras el programa está calculando no da información importante, pero cuando ocurre un error, en esta pantalla se muestran datos para identificar el error (Figura 2.12).

The screenshot shows the Gaussian 09 software interface. The title bar reads 'Gaussian 09 Revision-A.02-SMP'. The menu bar includes 'File', 'Process', 'Utilities', 'View', and 'Help'. Below the menu bar is a toolbar with various icons. The main window displays the following information:

Batch Data: [ ] Processing: [ ]  
 Active Job: C:\USERS\USUARIOUC\DESKTOP\CAS01.LOG Output File: CAS01  
 Run Progress: C:\G09W\I502.exe is processing...

```

Coeff:  0.270D-02  0.802D-03-0.538D-01-0.117D+00  0.324D+00  0.843D+00
Gap=    0.351 Goal=  None      Shift=    0.000
RMSDP=4.43D-04  MaxDP=3.95D-02  DE=-3.69D-03  OUMax= 5.23D-03

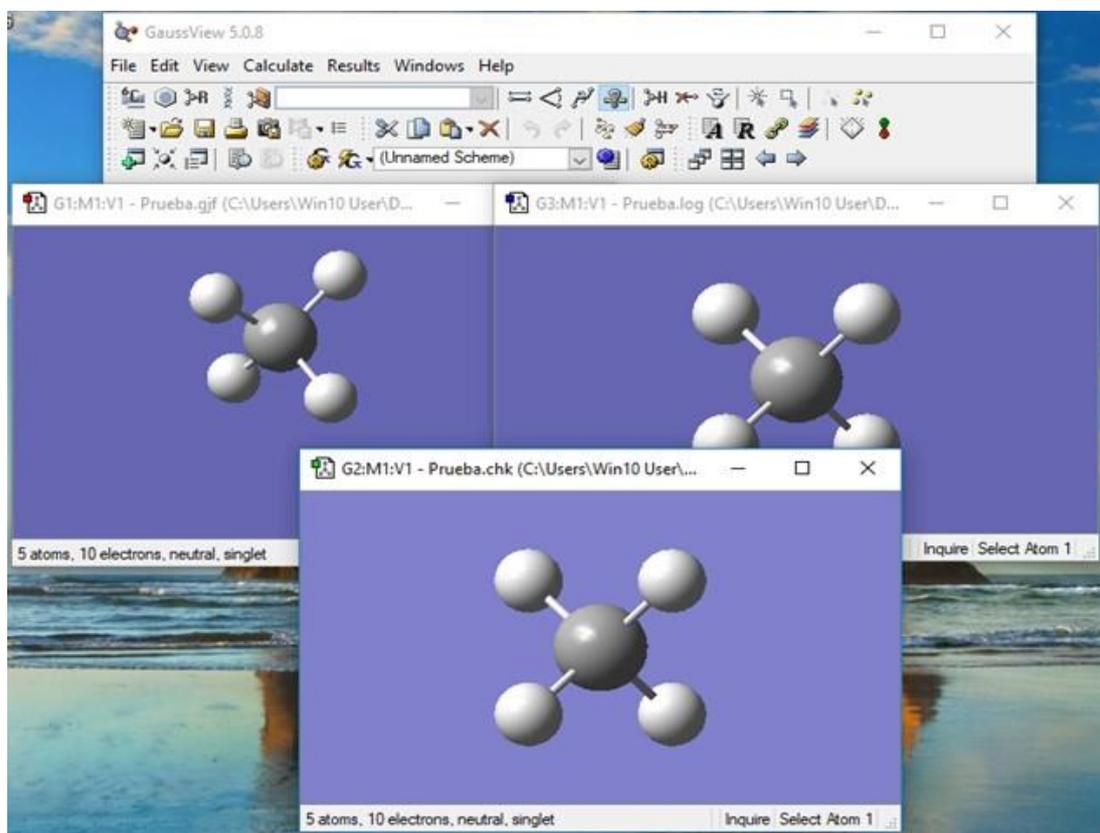
Cycle  7  Pass  0  IDiag  1:
RMSU=  1.41D-04  CP:  6.47D-01  1.18D+00  6.29D-01  1.09D+00  1.33D+00
CP:  1.03D+00
E= -2410.72407940216  Delta-E=    -0.000552710974  Rises=F  Damp=F
DIIS: error= 1.35D-04 at cycle  7 NSaved=  7.
NSaved=  7  IEnMin=  7  EnMin= -2410.72407940216  IErMin=  7  ErrMin= 1.35D-
ErrMax= 1.35D-04  EMaxC= 1.00D-01  BMatC= 2.79D-05  BMatP= 4.81D-04
IDIUse=3  WtCom= 9.99D-01  WtEn= 1.35D-03
Coeff-Com: -0.189D-02  0.319D-02  0.985D-02  0.167D-01-0.132D+00-0.119D+00
Coeff-Com:  0.122D+01
Coeff-En:  0.000D+00  0.000D+00  0.000D+00  0.000D+00  0.000D+00  0.000D+00
Coeff-En:  0.100D+01
Coeff:    -0.189D-02  0.319D-02  0.984D-02  0.167D-01-0.132D+00-0.119D+00
Coeff:    0.122D+01
Gap=    0.351 Goal=  None      Shift=    0.000
  
```

Iteratively Solving the Self-Consistent Field Equations

**Figura 2.12.** Pantalla de ejecución de Gaussian.

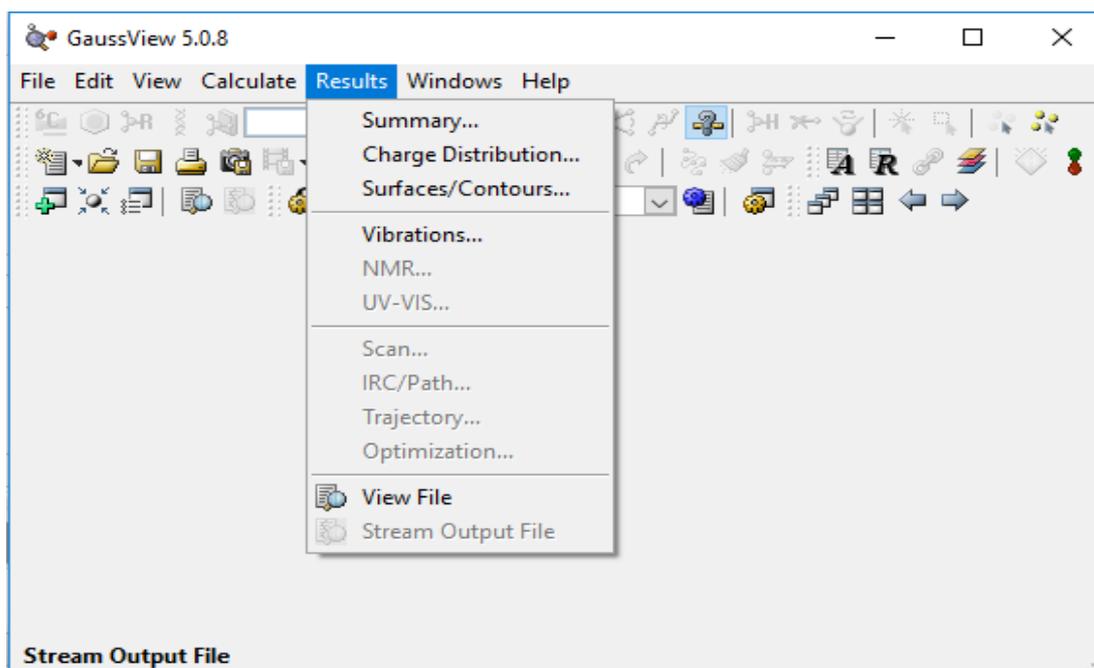
Una vez ejecutado el programa se crean dos pantallas/archivos de salida, uno de extensión *.log*, en el que se encuentran datos importantes sobre la simulación y otro de

extensión `.chk`, con el que se pueden desarrollar las superficies y las cargas de la molécula en Gaussview (Figura 2.13). Los resultados del `.chk` son más visuales, mientras que los del `.log` necesitan interpretación por parte de un usuario. Los ficheros `.log` y `.chk` son archivos que aparecen en la carpeta en la que se guarda el archivo de entrada y se llaman como este archivo, pero con la extensión indicada.



**Figura 2.13.** Visualización de las pantallas de resultados `.log` y `.chk`.

Cuando se ha ejecutado el programa, según el tipo de trabajo seleccionado se pueden ver distintas ventanas de resultados. Al pulsar en el icono de Results en la barra de herramientas de GaussView aparecen las opciones que se ven en la Figura 2.13.



**Figura 2.14.** Opciones Results de GaussView.

Como se observa en la Figura 2.14, de la ventana de Results surgen las siguientes opciones:

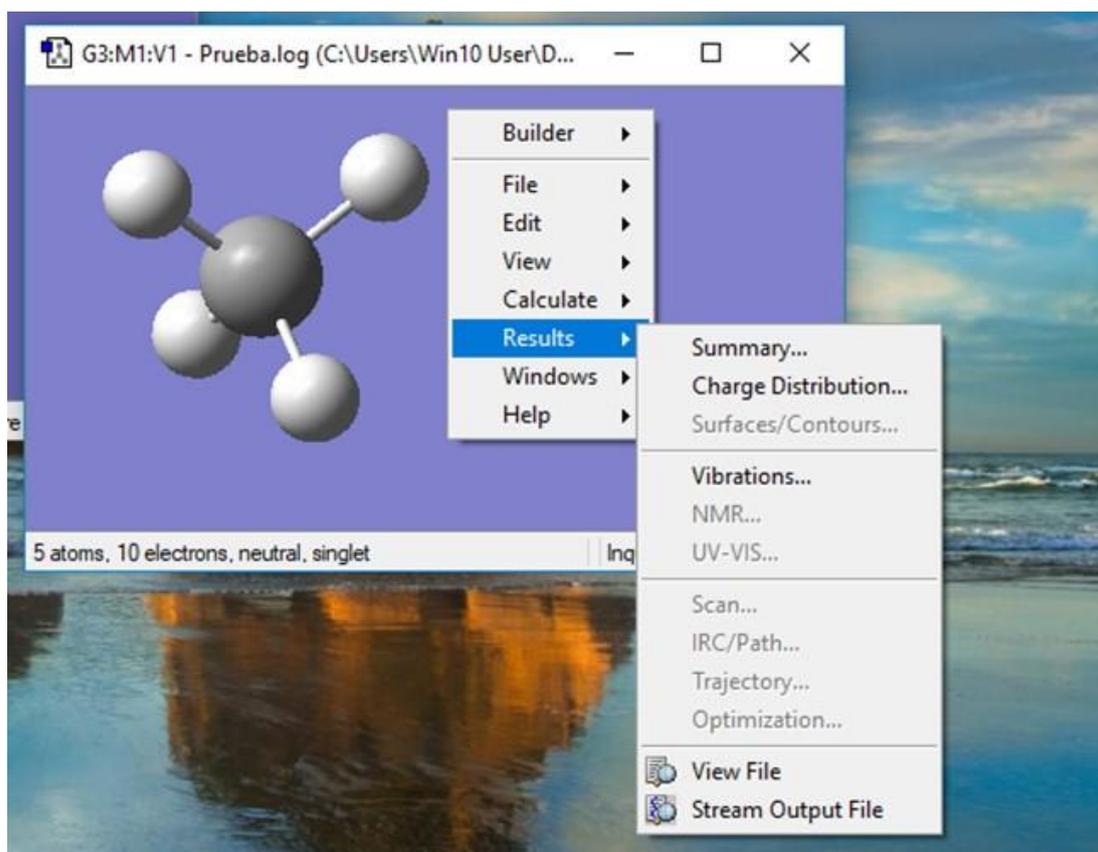
- Las ventanas [Summary](#), [Charge distribution](#) y [Surfaces/Contours](#) están disponibles para cualquier cálculo.
- [Vibrations](#) se activa si se ha ejecutado un trabajo de frecuencia.
- [NMR](#) y [UV-VIS](#) se activan cuando se ejecuta el trabajo de [NMR](#) y de frecuencia, respectivamente.
- [Scan](#) e [IRC](#) solo se activan cuando se ha utilizado su comando.
- [Optimization](#) se activa cuando, tras realizar la optimización, se elige ver cada paso, de forma que se observa gráficamente cómo evoluciona la energía desde la geometría inicial hasta el punto optimizado, para ver esta función, al abrir el archivo [.chk](#) hay que activar [Read Intermediates Geometries](#).
- [View File](#) y [Stream Output File](#) son los archivos de texto, el primero siempre está disponible mientras que el segundo se puede ver al abrir el [.log](#). A modo de ejemplo en la Figura 2.15 se muestra la imagen de la opción [Summary](#), con los resultados más básicos, donde se muestra la energía electrónica del sistema y otros datos relevantes.

Title Card Required		
File Name	Etanol-HF-G3-21	
File Type	.chk	
Calculation Type	FREQ	
Calculation Method	RHF	
Basis Set	3-21G	
Charge	0	
Spin	Singlet	
Total Energy	-153.22268070	a.u.
RMS Gradient Norm	0.00008107	a.u.
Imaginary Freq		
Dipole Moment	1.9362	Debye
Point Group		

**Figura 2.15.** Ventana de la opción Results/Summary de GaussView.

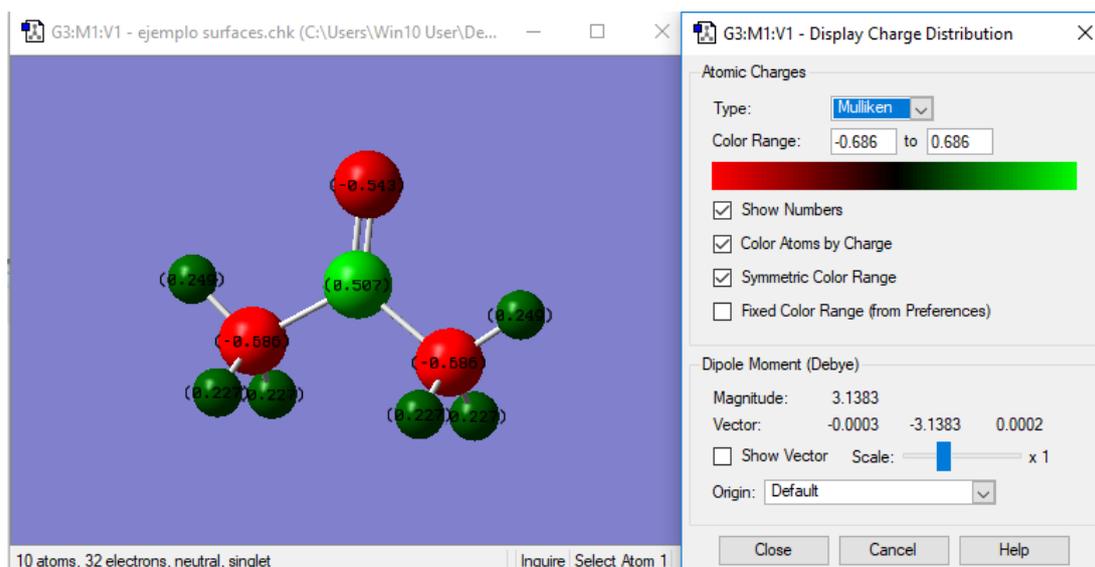
Se trata de la página principal de los resultados, al pulsar sobre Summary se observa esta pantalla donde se muestra el nombre del archivo ejecutado, el tipo de archivo (.chk o .log), en Calculation Type se muestra si se ejecutó un trabajo de frecuencia, optimización, etc. A continuación, el método (Calculation Method) y el conjunto de bases elegidos (Basis Set), así como la carga (Charge) y el spin (Spin). La Energía total es la energía electrónica de la molécula. Esta energía es la debida únicamente a las partículas de la molécula, y a partir de ella se conocerán las distintas propiedades termoquímicas mostradas a continuación en el apartado 2.3.2.

A los resultados del fichero .log se accede pinchando con el botón derecho y seleccionando Results, tal y como se observa en la Figura 2.16, hay dos opciones, View File y Stream Output File, que generan dos ficheros de salida en formato texto cuya información se describe con más detalle en el apartado 2.3.2.



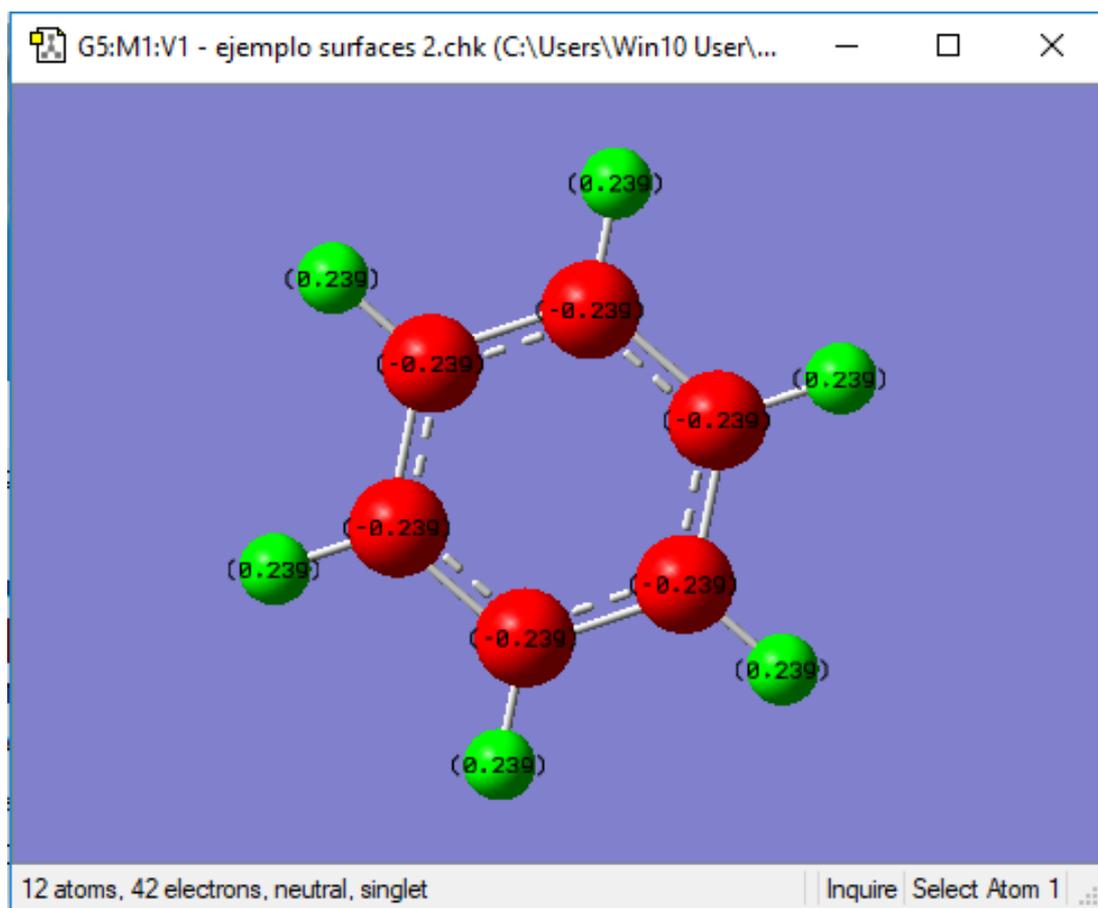
**Figura 2.16.** Fichero .log y opciones de salida de resultados.

De igual forma sucede con la pantalla .chk pero en este caso solo permite la opción View File donde se muestran resultados de simulación. En el caso de este fichero es común visualizar los resultados en las otras opciones, como por ejemplo Charge Distribution, Surfaces/Contours, etc. Para mostrar estas opciones de resultados se va a trabajar a modo de ejemplo con una molécula de acetona y una molécula de benceno, una muy polar y otra poco polar. Una vez se realiza el trabajo de optimización y frecuencia se puede obtener la distribución de carga de la molécula (Charge Distribution). La opción Charge distributions muestra la carga estimada en los átomos de la molécula mediante el análisis de población de mulliken. El análisis de población de mulliken consiste en, de manera matemática encontrar el número de electrones en un orbital atómico asociado a un átomo, y una vez conocido restarle la carga del núcleo, de forma que el valor obtenido es la carga electrónica en ese átomo. En la Figura 2.17 se muestra el análisis de distribución de carga de la molécula de acetona.



**Figura 2.17.** Display del resultado Charge Distribution para la molécula de acetona en el fichero .chk.

En la figura 2.17 los átomos están coloreados en función de su carga asignada, el rango de colores se muestra en la parte superior derecha, desde el rojo, más electronegativo, hasta el verde, el que tiene carga positiva. Como se observa en la Figura el resultado de este comando nos aporta una idea de que átomos tienen una carga más negativa y por tanto serían más vulnerables a una reacción con una zona cargada positivamente. La zona más electronegativa está en la posición del oxígeno, los carbonos de los lados también tienen una carga muy negativa, pero al estar rodeados por hidrógenos, la zona será menos electronegativa. De igual manera se obtendrá la distribución del benceno, mostrada en la Figura 2.18. En el caso del Benceno hay una carga negativa en el centro del anillo, mientras que los átomos de hidrógeno que lo rodean tienen las cargas positivas, estas cargas son menos fuerte, como se espera de una molécula apolar.



**Figura 2.18.** Display del resultado Charge Distribution para la molécula de benceno en el fichero .chk.

Los resultados relacionados con la carga de la molécula se pueden visualizar también cuando se trabaja con la superficie de densidad electrónica, opción [Surfaces/Contours](#). En esta opción las superficies de densidad electrónicas dan información sobre las zonas que en una reacción son más susceptibles de ser atacadas por un protón o de ser atacadas por un nucleófilo.

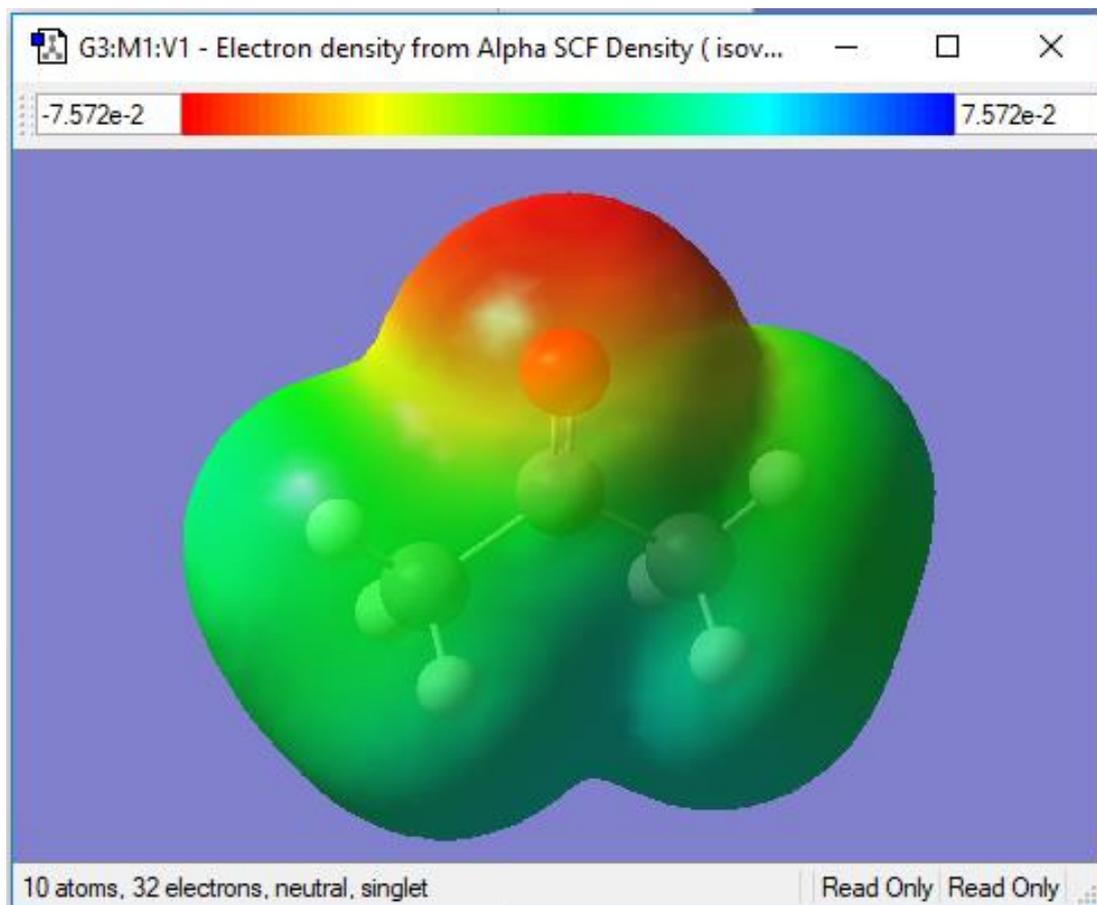
En las Figuras 2.19 y 2.20 se observan estas superficies para el caso de las moléculas de acetona y benceno.

Para acceder a esta superficie en concreto, la más representativa para conocer las cargas, se debe entrar en Surfaces/contours y hacer los siguientes pasos.

- Cube actions => New Cube => Alpha density.
- Surface Actions => New Mapped surface => ESP.

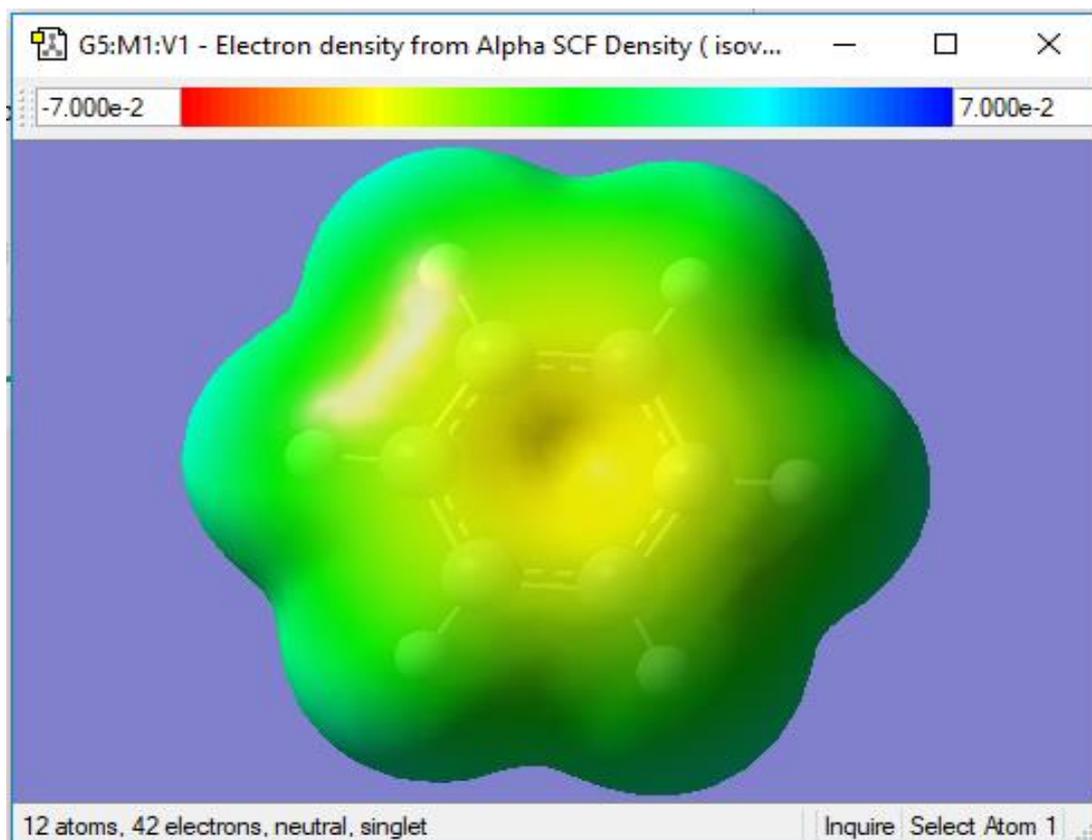
En la figura 2.19 ve la superficie de densidad electrónica de la acetona, como se afirmó anteriormente, la zona más electronegativa se encuentra en la posición del oxígeno,

mientras que, en las zonas de los carbonos laterales, se encuentra una carga neutra, como se muestra en el rango de color de la parte superior.



**Figura 2.19.** Display del resultado Surface/Contours para la molécula de benceno en el fichero .chk.

En la Figura 2.20 se observa la superficie del benceno, como se esperaba por las cargas de los átomos mostradas en la Figura 2.18, tiene una zona central con una carga más electronegativa, pero la electronegatividad es mucho menos fuerte que en el caso de la acetona, de ahí que la molécula sea apolar. Esto quiere decir que la molécula será poco reactiva en cuanto a ser atacada por nucleófilos o a adoptar hidrógenos.



**Figura 2.20.** Display del resultado Surface/Contours para la molécula de benceno en el fichero .chk.

### **2.3. Manejo e interpretación del software *Gaussian*-Interfaz GaussView**

Una vez descritas las herramientas de construcción y cálculo, así como de ejecución y visualización, en este apartado se va a describir como es el manejo del software desde la construcción y preparación de una molécula, hasta como es la interpretación de los resultados obtenidos. En este caso se han analizado los resultados que se corresponden con los casos de estudio realizados en este TFG.

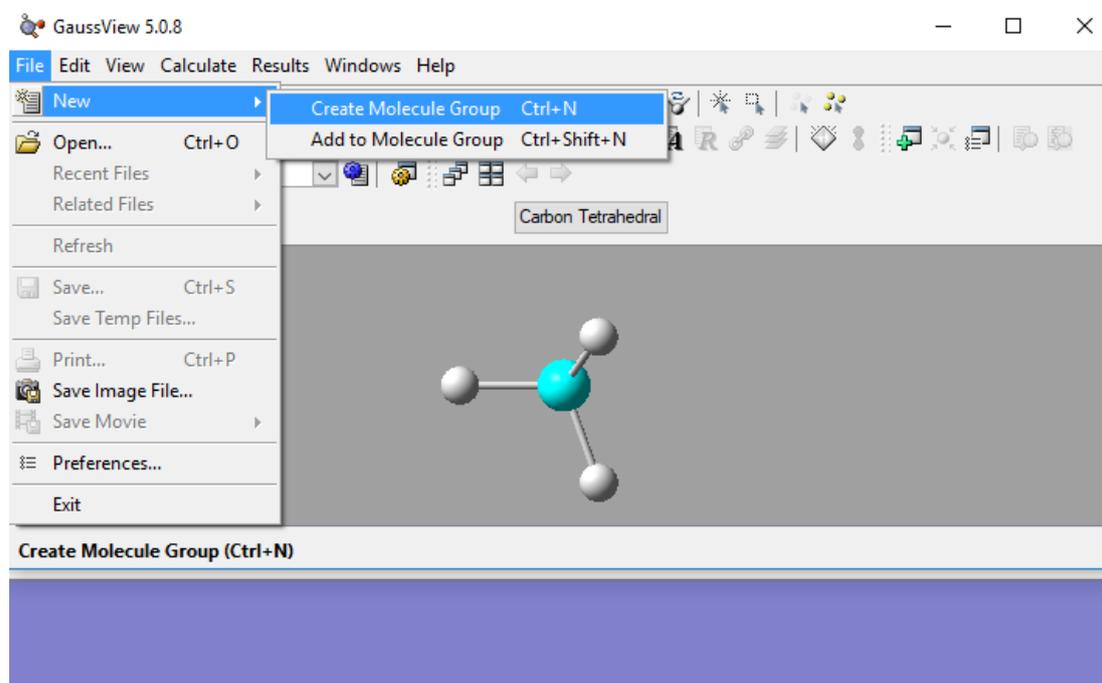
#### **2.3.1. Construcción y escaneo de una molécula**

La geometría molecular es el resultado de la distribución tridimensional de los átomos de una molécula. La geometría de una molécula afecta a sus propiedades físicas y químicas como el punto de fusión, el punto de ebullición, la densidad y el tipo de reacciones en las que puede participar (Chang. 2013). En general la longitud y el ángulo de enlace se pueden comparar experimentalmente con difracción de rayos X, cristalografía de rayos-x o analizando el acoplamiento spin-spin en el espectrograma de resonancia magnética nuclear. Estos han sido típicamente los métodos utilizados para

conocer la geometría de distintas moléculas, desde pequeñas moléculas como óxidos metálicos hasta grandes moléculas como proteínas. Sin embargo, existe un procedimiento sencillo que permite predecir la geometría de las moléculas, si se conocen el número de electrones que rodean al átomo central según su estructura de Lewis. Este enfoque para estudiar la geometría de la molécula se denomina *Modelo de Repulsión de Pares Electrónicos de la Capa de Valencia (RPECV)*, ya que explica la distribución geométrica de los pares electrónicos que rodean al átomo central en términos de repulsión electrostática entre dichos pares (Chang. 2013).

Es importante optimizar la geometría a la hora de realizar cualquier cálculo, por tanto, este paso es con el que se debe empezar cualquier trabajo que se quiera realizar. A continuación, se van a describir como construir una molécula y como obtener la configuración que aporta la mínima energía de escaneo de la molécula (Energía Total de Escaneo) como punto de partida de cara a la optimización de la geometría de la misma. Para ello se va a utilizar como ejemplo de partida la construcción de la molécula 2-metilfenol mediante los correspondientes iconos, así como las ventanas que se despliegan.

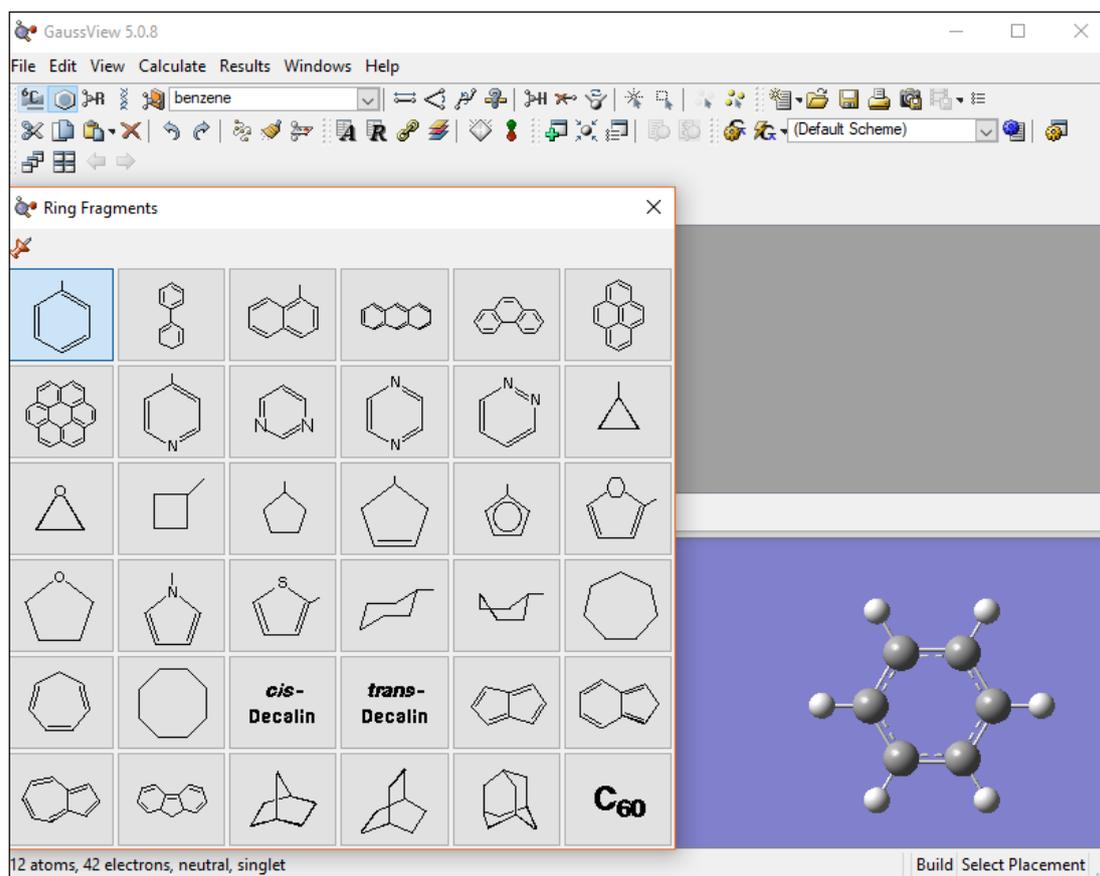
### Construcción de la molécula



**Figura 2.21.** Ventana de creación de una molécula File/New/Create Molecule Group de GaussView.

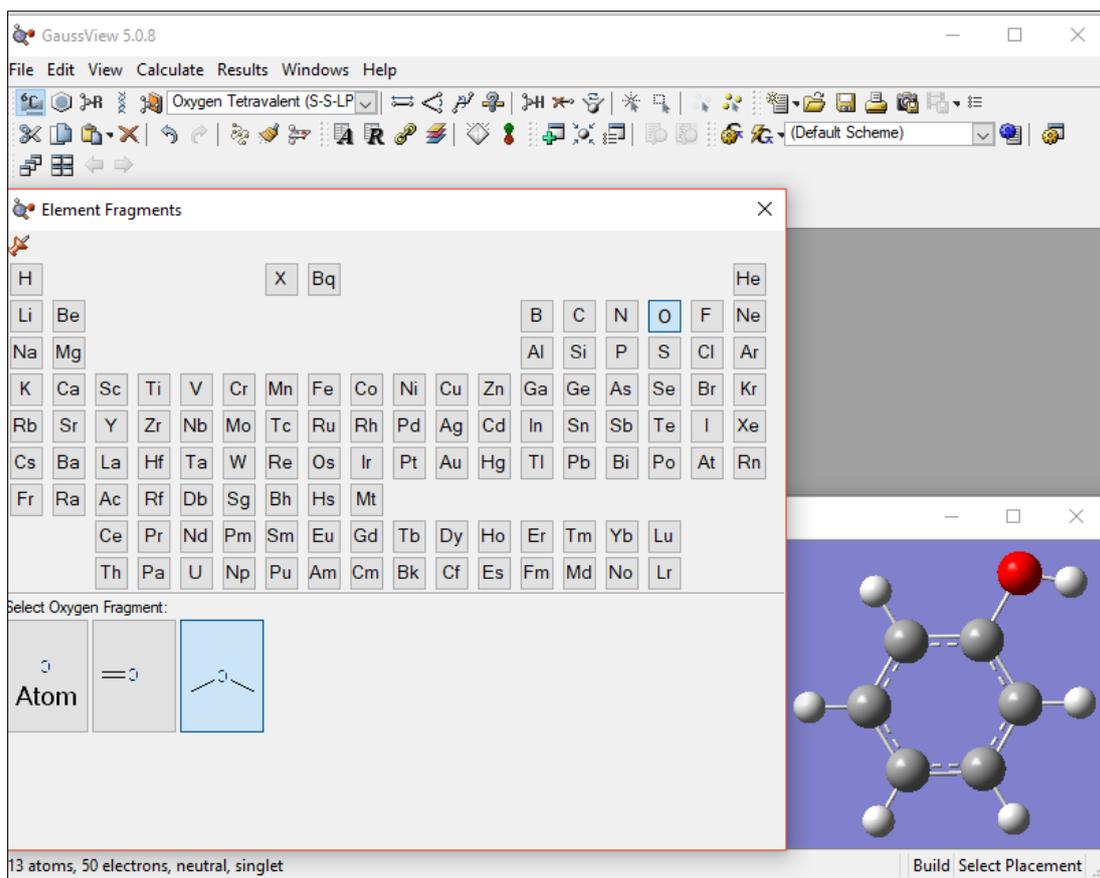
**PASO 1:** El primer paso consiste en abrir una pantalla, pulsando Create Molecule Group, donde se irá constuyendo la molécula. Esta opción se encuentra en File/New/Create Molecule Group tal y como se muestra en la Figura 2.21.

**PASO 2:** Seguidamente se pincha sobre el comando Fragmentos de Anillo (Ring Fragments) y se selecciona el compuesto cíclico deseado (Figura 2.22).

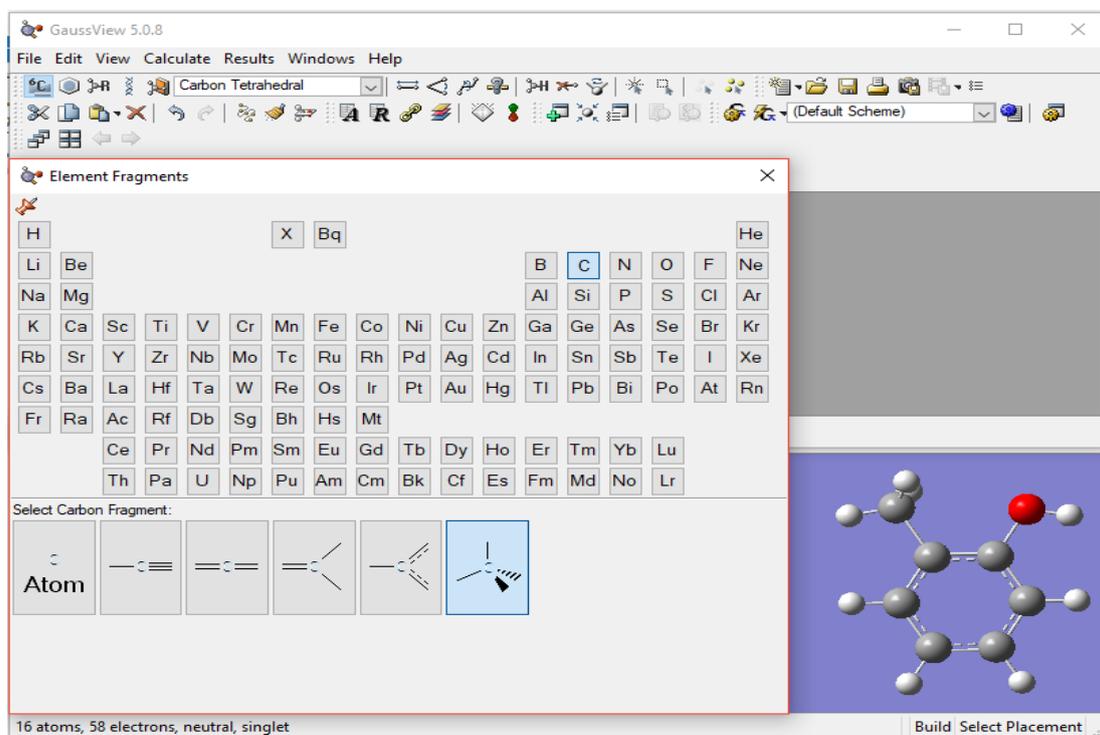


**Figura 2.22.** Selección en Gauss View del comando Fragmentos de Anillo y la opción correspondiente al grupo fenilo.

**PASO 3:** A continuación, se pincha el comando Fragmentos de Elementos (Element Fragments) y se selecciona el oxígeno y el carbono, así como el tipo de enlace con el grupo fenilo y el lugar en el que va en la molécula principal, es decir en el grupo fenilo (Figura 2.23 y 2.24).



**Figura 2.23.** Selección en Gauss View del comando Fragmentos de Elementos y la opción correspondiente al oxígeno y tipo de enlace.

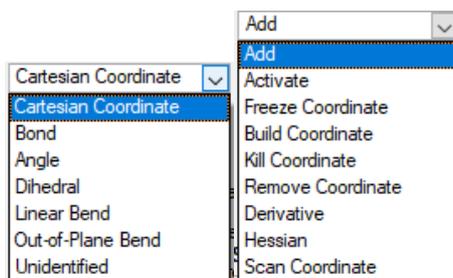
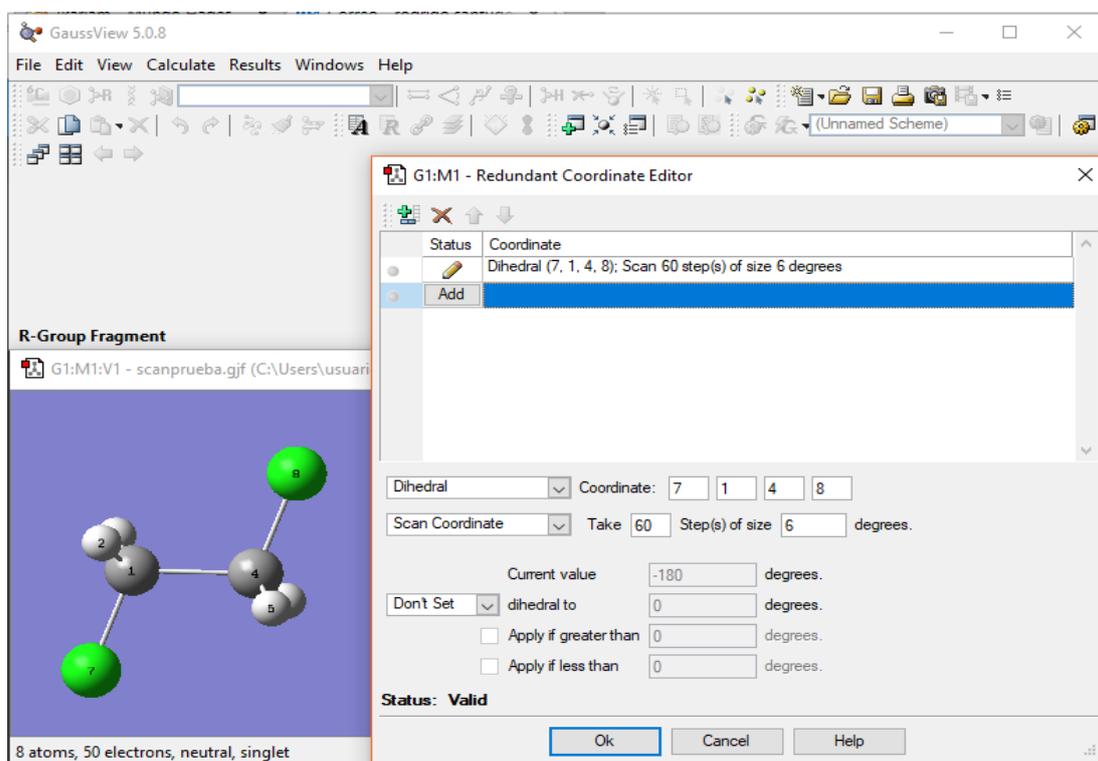


**Figura 2.24.** Selección en Gauss View del comando Fragmentos de Elementos y la opción correspondiente al carbono y tipo de enlace.

## Escaneo de la molécula

A la hora de construir una molécula hay que tener en cuenta que estos procesos de optimización se obtienen mínimos locales, por tanto, la geometría inicial debe ser lo más cercana posible a la ideal para que la optimización final sea la correcta. Si se desconoce cuál puede ser, o se quiere hacer una estimación rápida, existe la herramienta Scan (Gaussian Calculation Set up/Job Type/Scan), gracias a la cual, se puede hacer un barrido para ver cuál es, a priori, la mejor geometría para ejecutar la optimización, a continuación, se muestra un breve ejemplo de cómo funciona la herramienta de Scan aplicada al hidrocarburo clorado, 1,2-dicloroetano.

Lo primero que se debe hacer es utilizar el comando Editor de Coordenadas, al pulsar sobre ello aparece la ventana que se muestra en la Figura 2.25.



**Figura 2.25.** Editor de Coordenadas para realizar el escáner de la molécula 1,2-dicloroetano, así como sus correspondientes desplegables.

Dentro de esta opción como se puede observar en la Figura 2.20 se puede seleccionar que geometrías variarán durante el escaneado, permite cambiar ángulos, diedros, longitud de enlace. Además, permite añadir, eliminar o modificar enlaces. Dentro de las pestañas de la Figura 2.25 se distinguen entre otras las más importantes como:

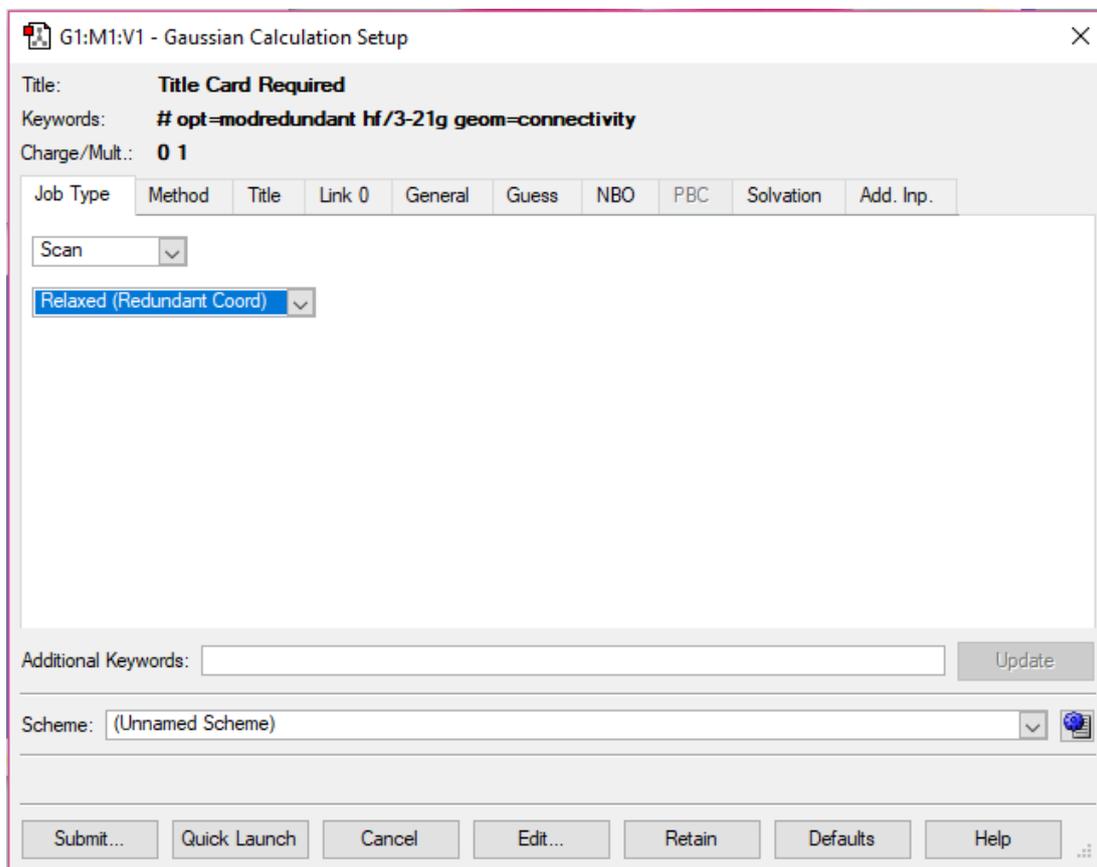
- **Cartesian coordinate:** Permite modificar la posición de un átomo variando sus coordenadas.
- **Bond:** Permite modificar la distancia de enlace entre dos átomos.
- **Angle:** Permite modificar el ángulo entre 3 átomos.
- **Dihedral:** Permite modificar el ángulo diedro seleccionando 4 átomos.
- **Linear Bend:** Genera vibraciones lineales, sin variar el ángulo diedro que forman.
- **Out of Plane Bend:** Genera vibraciones fuera del plano que forman 2 átomos centrales (modificando el diedro).
- **Unidentified:** elige la geometría a modificar en función del número de átomos elegidos.

En el siguiente desplegable se usan las opciones freeze coordinate y scan coordinate para ejecutar el escaner.

- **Scan Coordinate:** Modifica las geometrías manualmente.
- **Freeze Coordinate:** Congela una geometría (una posición, un ángulo...).

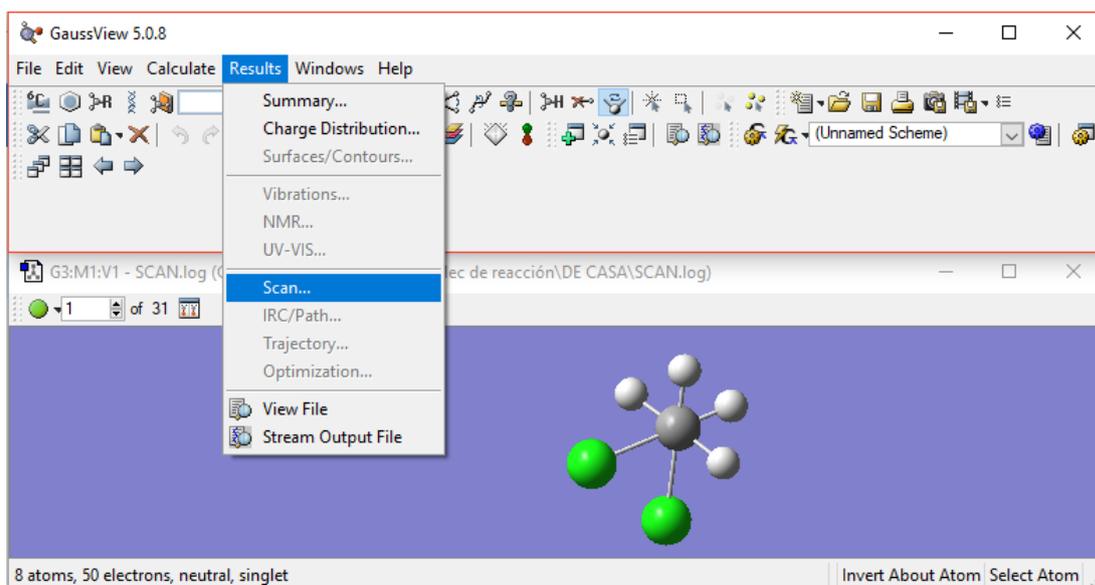
En este ejemplo se hace rotar el enlace (C-C), de forma que los átomos de hidrógeno y cloro van girando, de manera que se acercan y alejan, para ello se hacen saltos en el ángulo diedro de 6 grados que conforman los átomos 8-1-4-7., lo que hacen un total de 60 pasos para dar una vuelta completa (360°). Para ello se selecciona la medida que se quiere modificar, en este caso, Dihedral, aparecen en Coordinate tantos huecos como átomos necesite esa geometría, 4 para el ángulo diedro. La elección de los átomos se puede hacer sobre la figura o poniendo el número de los átomos, que se pueden ver pulsando en la barra de herramientas View y activando Labels. Seguidamente en el siguiente apartado se pueden elegir opciones como Scan Coordinate que permite hacer una elección manual de la variación. Variando la cantidad de pasos que se dan y el tamaño de los mismos. Se pueden hacer tantas variaciones simultáneas como se quiera, pero hay que tener en cuenta que si se hacen muchos pasos en cada uno la cantidad de cálculos aumentará exponencialmente. La elección de los cálculos en Gaussian

Calculation Setup (Method-Conjunto de bases pantallas, General, etc) se llevan a cabo tal y como se describe en el apartado 2.2.2. En el caso de la pestaña de Scan lo único que se selecciona es si las coordenadas se introducen en el archivo de entradas (En formato texto, sin utilizar GaussView, empleando *Gauss*) o si lo haces desde el Editor de Coordenadas-Relaxed (Redundant Coord) (Figura 2.26).



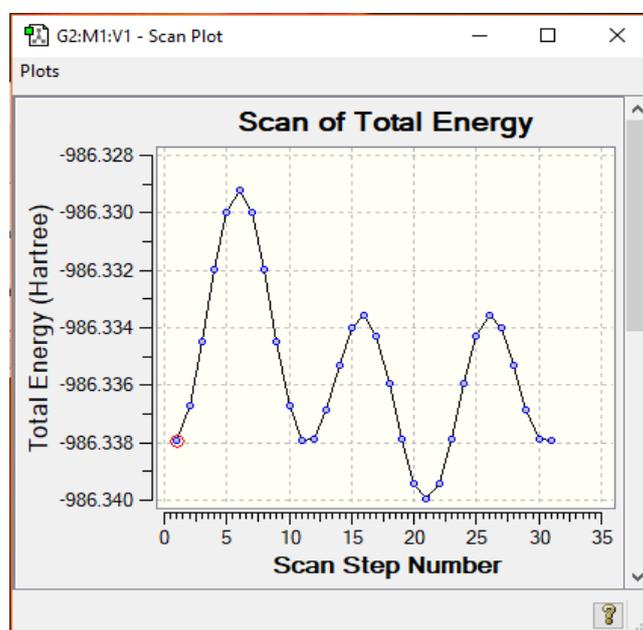
**Figura 2.26.** Opciones de Scan dentro de Gaussian Calculation Setup.

Una vez ejecutado el programa se accede al resultado en Results/Scan tal y como se muestra en la Figura 2.27.



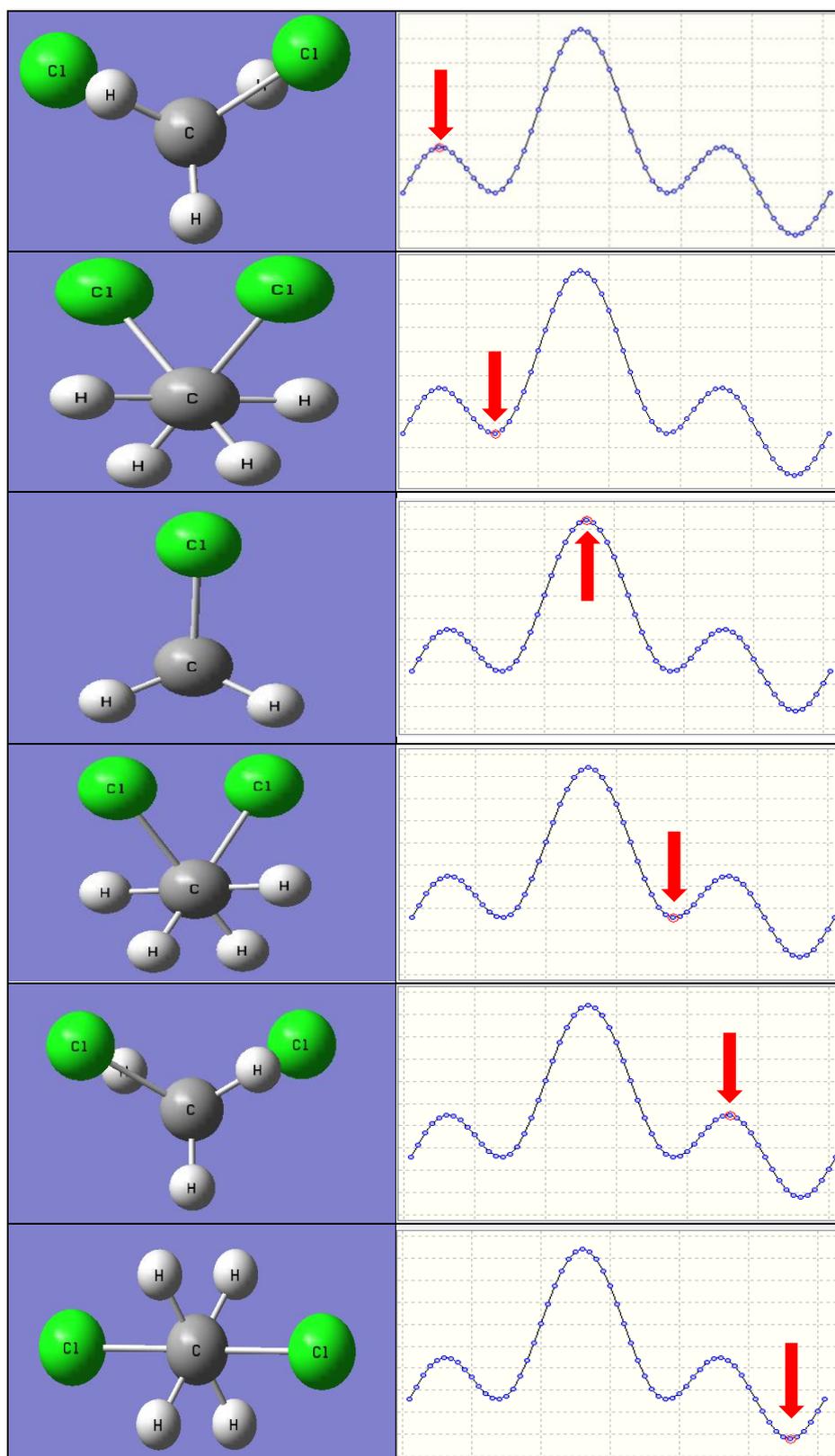
**Figura 2.27.** Resultados de la opción Scan.

A continuación, aparece la pantalla con los resultados de la simulación que muestran la gráfica de la Energía Total de Escaneo (Scan of Total Energy) donde se muestra la Energía Electrónica Total (Total Energy) frente al número de pasos del escaneo (Scan Step Number) (Figura 2.28). La Energía Electrónica Total es la energía total debida a los núcleos y electrones y su disposición en el espacio.



**Figura 2.28.** Pantalla de energía de escaneo: Scan of Total Energy.

A continuación, a modo de resumen y con el objetivo de visualizar la forma de las moléculas en la Figura 2.29 se muestran las moléculas que representan al nivel de energía señalado con la flecha en la gráfica de la izquierda.



**Figura 2.29.** Resultado del escaneo de la molécula 1,2-dicloroetano.

En este caso solo hay rotación alrededor del enlace C-C, pero se puede realizar a gran escala haciendo rotar alrededor de tantos enlaces y tantos ángulos como sea necesario, estos estudios se llevan a cabo con un método ligero; semiempírico o basado en mecánica molecular, para no alargar los cálculos. En este caso, al ser un compuesto tan sencillo, el ángulo supuesto es el correcto, ya que el resultado del escaneo da lugar a un ángulo diedro entre los dos cloros de 180°. Una vez localizado el mínimo se ejecutará la optimización para ver cuáles son los ángulos exactos, ya que al hacerse saltos finitos no se buscan todos los ángulos posibles. Una vez conocido el punto de menor energía se ejecuta la correspondiente optimización a partir del punto de menor energía según el escaneado para determinar cuál es la geometría óptima en la opción *Calculate => Gaussian Calculation Setup* de la barra de herramientas para seleccionar las diferentes opciones de cálculo tal y como se ha describe en el apartado 2.2.2.

### **2.3.2. Interpretación de los resultados**

En este apartado se van a analizar desde un punto de vista teórico algunos de los resultados más relevantes que se obtienen en GaussView.

#### *Propiedades termoquímicas*

En esta sección se describen los datos termoquímicos que se obtienen de Gaussian a partir del fichero .Log. Esta información se lleva a cabo a partir del archivo de salida de la simulación de una molécula de etanol. El archivo de salida en formato de texto es un documento extenso, por ello se utiliza el buscador del editor de texto para llegar al apartado Thermochemistry. La información que aporta este apartado es en primer lugar información sobre los átomos que configuran el sistema, su número atómico y masa atómica, y la masa molecular tal y como se muestra en la Figura 2.30.

En la figura 2.30 se describen los átomos de la molécula, los números se corresponden con los que se dan en GaussView.

A continuación, en la Figura 2.31, se muestra otro apartado del fichero .log con algunas características de la molécula como los momentos de inercia, las temperaturas rotacionales y constantes rotacionales.

```

-----
- Thermochemistry -
-----
Temperature    298.150 Kelvin.   Pressure    1.00000 Atm.
Atom    1 has atomic number 6 and mass 12.00000
Atom    2 has atomic number 1 and mass  1.00783
Atom    3 has atomic number 1 and mass  1.00783
Atom    4 has atomic number 1 and mass  1.00783
Atom    5 has atomic number 6 and mass 12.00000
Atom    6 has atomic number 1 and mass  1.00783
Atom    7 has atomic number 1 and mass  1.00783
Atom    8 has atomic number 8 and mass 15.99491
Atom    9 has atomic number 1 and mass  1.00783
Molecular mass:  46.04186 amu.

```

**Figura 2.30.** Fichero .log de resultados de la molécula de etanol relativos al apartado Thermochemistry.

```

          1          2          3
Eigenvalues --  52.33980 197.49210 223.43125
X           0.71896  0.00476 -0.69503
Y          -0.13718  0.98128 -0.13517
Z           0.68138  0.19253  0.70616
This molecule is an asymmetric top.
Rotational symmetry number 1.
Rotational temperatures (Kelvin)      1.65484      0.43857      0.38765
Rotational constants (GHZ):          34.48124      9.13830      8.07739
Zero-point vibrational energy      209162.3 (Joules/Mol)
                                      49.99100 (Kcal/Mol)

```

**Figura 2.31.** Fichero .log de resultados de la molécula de etanol relativos al apartado Thermochemistry.

Como se muestra en la Figura 2.31, el momento de inercia viene dado como un vector, el valor que se da como **Eigenvalues** es el módulo, mientras que debajo de él aparecen las coordenadas del vector unitario. En algunos casos, aquí aparece una advertencia en la que dice que se consideran X grados de libertad, y que esto puede causar errores significativos. En caso de que aparezca este mensaje, se puede deber a que no sea un mínimo respecto a todos los modos no imaginarios, en este caso, habría que re-optimizar la estructura, ya que toda la información podría tener errores. En la Figura 2.32 se muestran las temperaturas vibracionales y los términos que dan información sobre las propiedades de la molécula.

```

Vibrational temperatures:   367.91   421.49   605.06   1161.70   1268.43
(Kelvin)                   1518.52  1538.59  1629.30  1841.98  1970.18
                           2021.57  2042.15  2141.18  2149.39  2181.81
                           4302.80  4342.12  4409.96  4439.07  4457.82
                           5501.81

Zero-point correction=          0.079666 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=   0.083959
Thermal correction to Enthalpy= 0.084903
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.054268
Sum of electronic and zero-point Energies= -155.018656
Sum of electronic and thermal Energies= -155.014363
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -155.013418
Sum of electronic and thermal Free Energies= -155.044053

```

**Figura 2.32.** Fichero .log de resultados de la molécula de etanol relativos al apartado Thermochemistry.

Las 4 filas (Desde Zero-point correction hasta Thermal correction to Gibbs Free Energy) corresponden a las correcciones que se aplican a la energía total electrónica, mostrada en Summary, también aparece en el archivo .LOG bajo el nombre “E” y entre paréntesis el nombre completo del método utilizado (RB3LYP) en este caso. A partir de esas 4 correcciones se calculan las siguientes energías:

- Sum of Electronic and zero-point Energy es el valor de energía de punto 0.
- Sum of Electronic and Thermal Energy es el valor con el que se compara la energía interna.
- Sum of Electronic and Termal Enthalpies Es el valor con el que se comparan las entalpías.
- Sum of Electronic and Termal Free Energies es el valor con el que se compara la energía libre de Gibbs.

A continuación, se muestran la energía interna, el calor específico a volumen constante y la entropía totales y de su descomposición en los términos electrónico, rotacional, traslacional y vibracional. Además, en la contribución vibracional se desglosan los valores de los modos vibracionales de baja frecuencia, para que se puedan restar si se cree que uno de ellos no es el correspondiente. (Los términos de baja frecuencia son más susceptibles a tener errores). Estos valores se muestran en la Figura 2.32.

	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	52.685	13.577	64.477
Electronic	0.000	0.000	0.000
Translational	0.889	2.981	37.406
Rotational	0.889	2.981	22.362
Vibrational	50.908	7.615	4.709
Vibration 1	0.666	1.753	1.691
Vibration 2	0.688	1.687	1.457
Vibration 3	0.783	1.426	0.890

**Figura 2.33.** Fichero .log de resultados de la molécula de etanol relativos al apartado Thermochemistry.

Estos datos nos dan información del compuesto, aunque estos valores de calor específico y entropía varían con la temperatura se pueden utilizar para aproximaciones en cambios pequeños de temperatura.

Los resultados obtenidos, en términos de energía, se manejarán en Hartree's, en esta unidad los decimales cobran importancia hasta la 4ª o 5ª cifra decimal, distribuyéndose de la siguiente forma; Las cifras enteras y las dos primeras cifras decimales corresponden a los efectos nucleares, estos valores no varían en el caso de dos moléculas iguales con una geometría distinta, las 3ª, 4ª y 5ª cifras decimales se corresponden con los efectos electrónicos, varían con la geometría, ya sea por los enlaces que constituyen la molécula o por la interacción no enlazante, y son estos los valores que van a dar la información para la resolución de problemas, a partir del 5º decimal nos encontramos con un flujo numérico que surge de las operaciones y que se encuentra por debajo del rango de interés químico, por tanto, cuando se muestren resultado en Hartree's se mostrará hasta el 5º decimal. La equivalencia entre Hartree's y otras unidades más utilizadas en ingeniería química es la siguiente: 1 Hartree/Partícula=2625.5 kJ/mol=627.5 kcal/mol. (Foresman et al. 2015).

Los resultados termodinámicos descritos anteriormente emplean como punto de partida para cada caso la función de partición  $q(V,T)$ , una función utilizada en mecánica estadística a partir de la cual se pueden derivar funciones de estado (Joseph 2000) . A partir de estos datos se pueden obtener entalpía, energía libre de Gibbs, el calor de formación de una molécula o las velocidades de reacción absolutas.

Hay que tener en cuenta que, a la hora de utilizar las ecuaciones, estas no tienen en cuenta las interacciones entre moléculas, por tanto, serían aplicables a gases ideales. Se

tendrán en cuenta las contribuciones a las propiedades de los movimientos de translación, rotación, vibración y electrónico.

El punto de partida para cada caso es la función de partición  $q(V,T)$ , una función utilizada en mecánica estadística a partir de la cual se pueden derivar funciones de estado.

La función de partición de cualquier componente puede ser usada para determinar la contribución a la entropía  $S$ , utilizando la ecuación 1.

$$S = Nk_B + Nk_B \ln \left( \frac{q(V,T)}{N} \right) + Nk_B \left( \frac{\partial \ln q}{\partial T} \right)_V \quad (\text{Ecuación 1})$$

La energía interna,  $E$ , también se puede obtener a partir de la función de partición.

$$E = Nk_B T^2 \left( \frac{\partial \ln q}{\partial T} \right)_V \quad (\text{Ecuación 2})$$

Y finalmente, a partir de la energía se puede obtener el valor del calor específico como se muestra en la ecuación 3.

$$C_v = \left( \frac{\partial E}{\partial V} \right)_{N,V} \quad (\text{Ecuación 3})$$

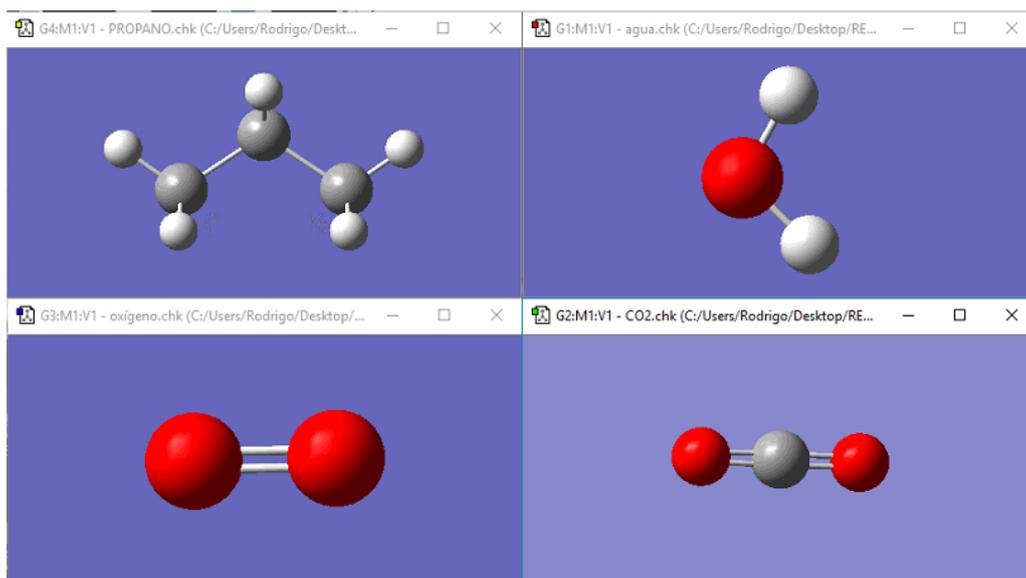
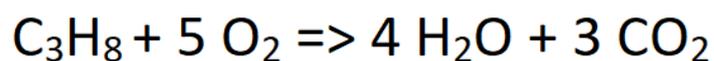
Estas son las ecuaciones que utiliza el propio *Gaussian* para obtener las diferentes propiedades termodinámicas que se muestran en los archivos de salida de los que se habla en el apartado 2.2.3.

### Mecanismos de reacción

Una de las partes más importantes de la reacción sería conocer la densidad electrónica de la molécula, esto se observa gracias a las superficies de densidades de las que ya se ha hablado, sabiendo que zonas de una molécula pueden reaccionar con otras.

Se pueden conocer las entalpías y la energía de Gibbs de los compuestos de una reacción para conocer la entalpía de reacción y la energía libre de Gibbs de la reacción, conociendo así la naturaleza termodinámica y la espontaneidad de la misma. También se puede predecir la constante de la reacción que influye en la velocidad de reacción.

Para estudiar la espontaneidad y el calor que libera una reacción se estudiará la reacción de combustión del propano, la estequiometría de esta reacción se muestra en la figura 2.34 junto a las geometrías optimizadas de reactivos y productos.



**Figura 2.34.** Reactivos y productos del ejemplo.

En la figura 2.34 se encuentran, a la izquierda los reactivos, arriba el propano ( $\text{C}_3\text{H}_8$ ), abajo el oxígeno ( $\text{O}_2$ ). A la derecha los productos, arriba el Agua ( $\text{H}_2\text{O}$ ) y abajo el Dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ )

Se han utilizado dos métodos DFT para obtener la información termodinámica de la reacción, primero con el B3LYP con un conjunto de bases 6-311G y después con el MPW1PW91 con el conjunto de bases D6DZVP2.

Al ser moléculas simples podemos utilizar opciones que aumenten el coste computacional y que el tiempo de trabajo sea aún reducido.

La manera más común de calcular la entalpía de reacción sería mediante los calores de formación de las moléculas que participan en la reacción.

$$\Delta_r H^\circ(298\text{K}) = \sum_{\text{productos}} \Delta_f H^\circ(298\text{K}) - \sum_{\text{reactivos}} \Delta_f H^\circ(298\text{K}) \quad (\text{Ecuación 4})$$

La misma ecuación se utilizará para obtener la energía libre de Gibbs de la reacción.

**Tabla 2.2.** Calor de formación y energía de Gibbs utilizando el método B3LYP.

B3LYP (6-311G)	C <sub>3</sub> H <sub>8</sub>	O <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	CO <sub>2</sub>
Coefficiente estequiométrico	1	5	4	3
Energía Libre de Gibbs (Hartree's)	-119.103878	-150.324188	-76.454823	-188.655923
Calor de Formación (Hartree's)	-119.07269	-150.301953	-76.4334	-188.631665

**Tabla 2.3.** Calor de formación y energía de Gibbs utilizando el método MPW1PW91.

MPW1PW91 (D6DZVP2)	C <sub>3</sub> H <sub>8</sub>	O <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	CO <sub>2</sub>
Coefficiente estequiométrico	1	5	4	3
energía libre de GIBBS (Hartree's/partícula)	-119.06468	-150.273412	-76.428868	-188.585029
Calor de formación (Hartree's/Partícula)	-119.033499	-150.251169	-76.40745	-188.560766

Una vez se tienen estos valores se realizan las operaciones mostradas en las ecuaciones

**Tabla 2.4.** Resultado para el método B3LYP.

B3LYP (6-311G)	Hartree's/partícula	kcal/mol	kJ/mol
E. Gibbs	-1.062243	-666.5675738	-2788.91873
Entalpía de reacción	-1.04614	-656.4627883	-2746.64031

**Tabla 2.5.** Resultado para el método MPW1PW91.

MPW1PW91 (D6DZVP2)	Hartree's/Partícula	kcal/mol	kJ/mol
E. Gibbs	-1.038819	-651.8687913	-2727.41902
Entalpía de reacción	-1.022754	-641.7878512	-2685.24037

Los valores obtenidos para la entalpía de reacción con el método más completo de los dos son de -2685kJ/mol, los valores que se dan con esta ecuación a partir de los valores de calor de formación de la bibliografía (Perry et al. 2001) son de -2220kJ/mol, con un error de cerca del 20%, se demuestra la naturaleza exotérmica de la reacción y el gran poder calorífico que tiene la misma.

También existe la posibilidad de estudiar la velocidad de reacción, al igual que en otros casos, se podrían comparar dos reacciones y ver cual tiene una mayor constante de reacción a partir de la siguiente ecuación.

$$k(T) = \frac{K_B T}{hc^\circ} e^{-\Delta G^\circ/RT} \text{ (Ecuación 5).}$$

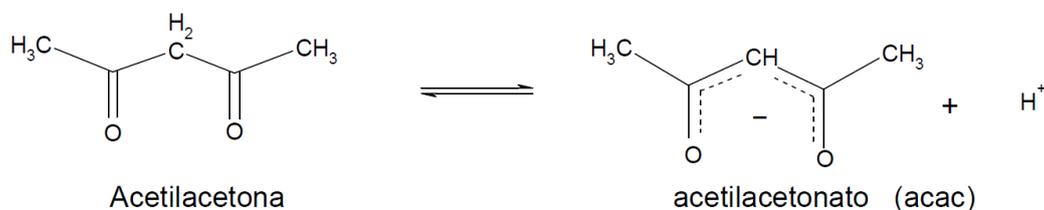
### **3. CASOS DE ESTUDIO**

En este apartado se van a realizar tres casos de estudio con el objetivo de utilizar los conocimientos adquiridos, el primero de ellos consistirá en trabajar con una molécula para conocer cómo influyen las variables y métodos de simulación en el tiempo de computación y resultado obtenidos, en el segundo se estudia un compuesto orgánico para comparar las propiedades termoquímicas de dos conformeros del mismo, tanto en gas ideal como en disolución, en el tercer caso se estudian los estados intermedios de una reacción, buscando caminos preferenciales entre las diferentes rutas de reacción conocidas.

### 3.1. Caso de estudio 1: Estrategia para la optimización geométrica de moléculas orgánicas complejas.

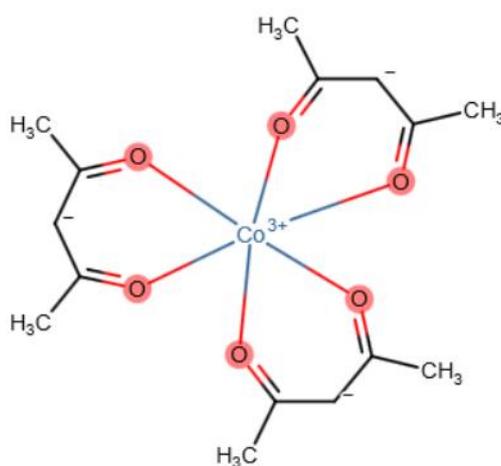
#### 3.1.1. Planteamiento y objetivo

La acetilacetona, que es una sustancia orgánica con propiedades de ácido débil. Su base conjugada, el ion acetilacetonato (acac), tiene una carga negativa deslocalizada como se indica en la Figura 3.1 lo que le permite coordinarse a iones metálicos a través de sus dos átomos de oxígeno (Foresman et al. 2015). En la química de coordinación a este tipo de moléculas se les conoce como *ligandos*, por formar enlaces covalentes coordinados con los iones metálicos, y a los de este tipo en particular, que se unen al metal simultáneamente a través de dos átomos donadores, se les llama *ligandos bidentados* (Chang 2013).



**Figura 3.1.** Acetilacetona y su base conjugada el ion acetilacetonato.

El acetilacetonato de cobalto (III) es un complejo de metal centrado en un átomo de cobalto con una carga de +3, unido a 3 ligandos acetilacetonato con una carga de -1 (Figura 3.2).



**Figura 3.2.** Estructura química del acetilacetonato de cobalto (III) (Toxnet).

Este tipo de moléculas son de gran interés en ingeniería química, ya sea con fines médicos, como retirar metales pesados del organismo (García et al. 1995), como en

tratamientos de agua contaminada con metales (Schröder 2017). El acetilacetato de cobalto (III) es un cristal verde oscuro, que es utilizado como catalizador en reacciones orgánicas (Petrov et al, 2017).

### *Objetivo*

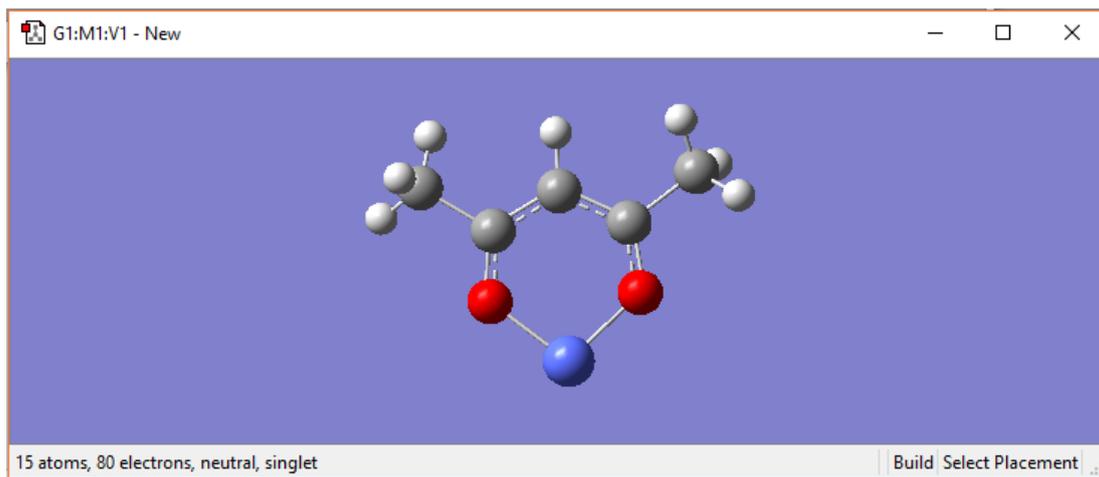
Este caso de estudio tiene como objetivo analizar la influencia de las opciones de cálculo disponibles en el software *Gaussian/GaussView* relativas a la optimización geométrica de moléculas trabajando a modo de ejemplo con la molécula del complejo organometálico de acetilacetato de cobalto (III).

#### **3.1.2. Metodología de simulación**

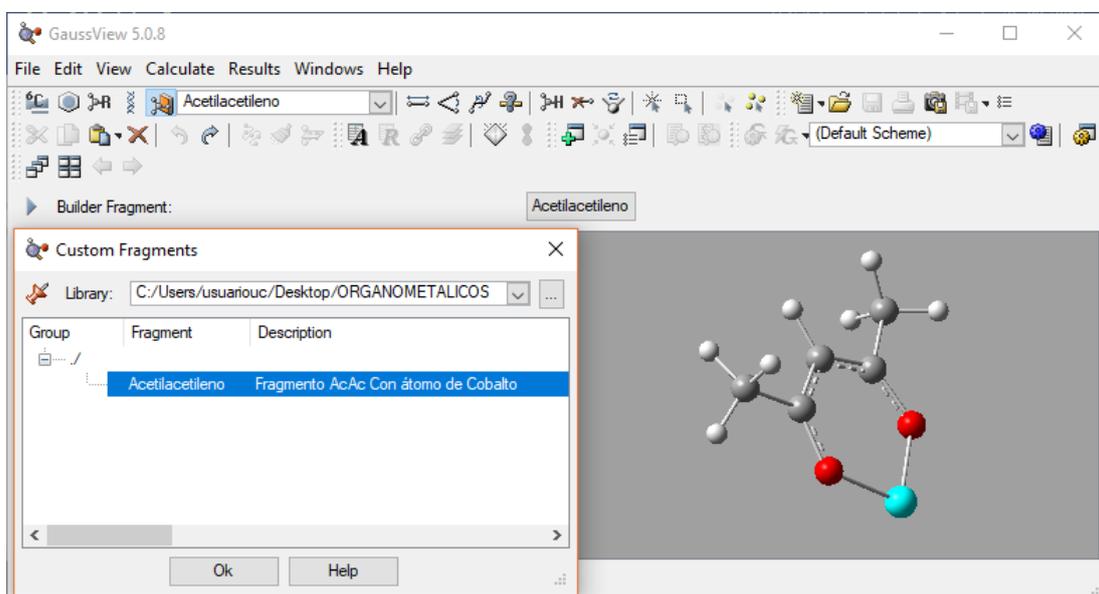
A continuación, se describe la metodología a aplicar para alcanzar el objetivo marcado. Para ello se parte dos configuraciones iniciales de la molécula objeto de estudio, el complejo organometálico de acetilacetato de cobalto(III); Una configuración con una molécula sin simetría, que tendrá mayores dificultades a la hora de converger, y otra configuración partiendo de la molécula con una simetría determinada.

#### Paso 1: construcción de moléculas.

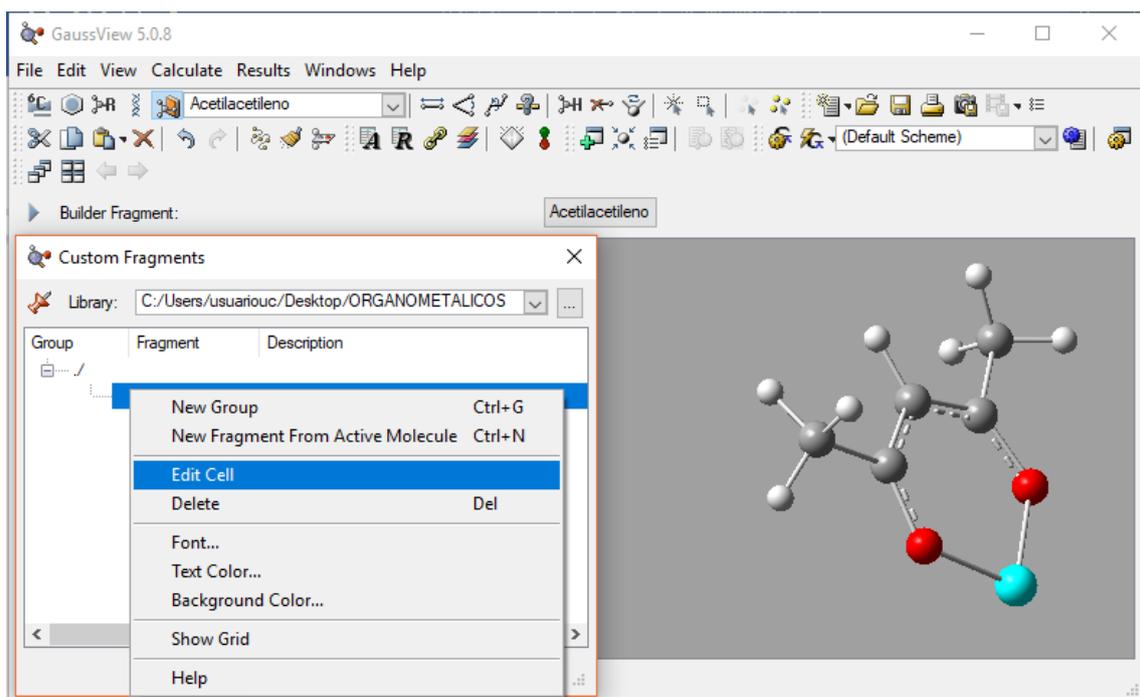
Para llevar a cabo cualquier tarea en química computacional en un primer paso hay que construir la molécula; Para este caso de estudio se comienza formando el ligando acac siguiendo los pasos descritos en apartado 2.3.1 (Figura 3.3). Una vez construido el ligando se utiliza el comando Fragmentos Personalizados (Apartado 2.2.1) para editar dicha molécula y evitar con ello tener que construir 3 ligandos acetilacetato. La Figura 3.4 muestra cómo se edita el ligando acac. Para ello se pincha la molécula y se activa la tecla Cut (Apartado 2.2.1) con lo que la molécula pasa del archivo de entrada (Pantalla azul) a la zona de Fragmentos personalizados (Pantalla de color gris). Accediendo al comando de Fragmentos Personalizados se puede editar/cambiar de nombre a la molécula, en este caso de acac y cuyo nombre figura en la cabecera de dicha pantalla (Figura 3.5). La construcción de la molécula se realiza pinchando en la pantalla azul, con lo que aparecerá el acac. Para unirse por el cobalto, este debe estar seleccionado. La Figura 3.6 muestra un paso intermedio a la hora de modificar el ángulo, para llegar a la molécula simétrica final. En la figura 3.7 la molécula de acetilacetato de cobalto (III) simétrica.



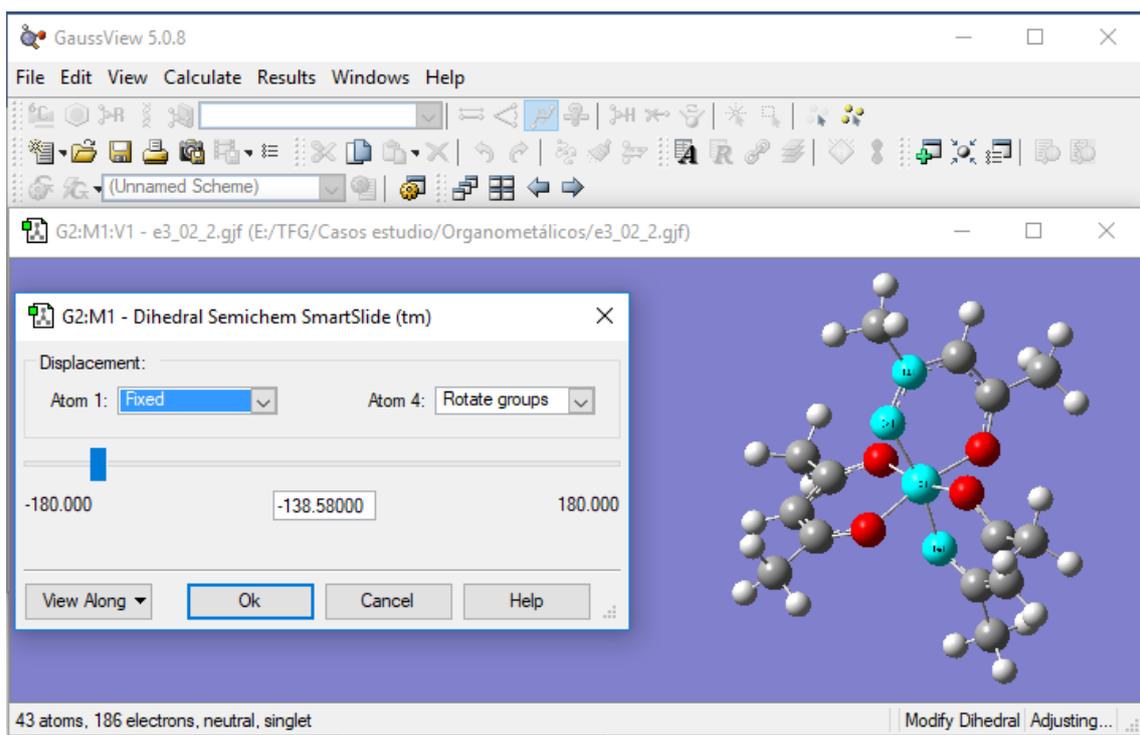
**Figura 3.3.** Ligando acetilacetonato con un átomo de cobalto unido a los oxígenos.



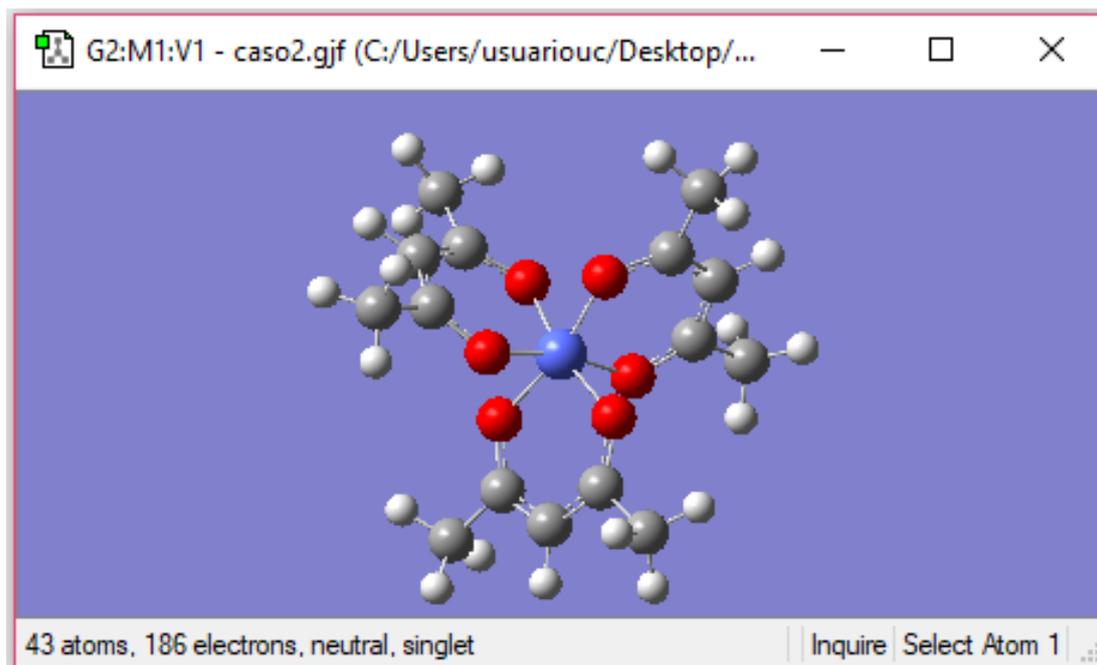
**Figura 3.4.** Ligando acetilacetonato con un átomo de cobalto unido a los oxígenos en la zona de Fragmentos Personalizados.



**Figura 3.5.** Edición de acac en Fragmentos Personalizados.



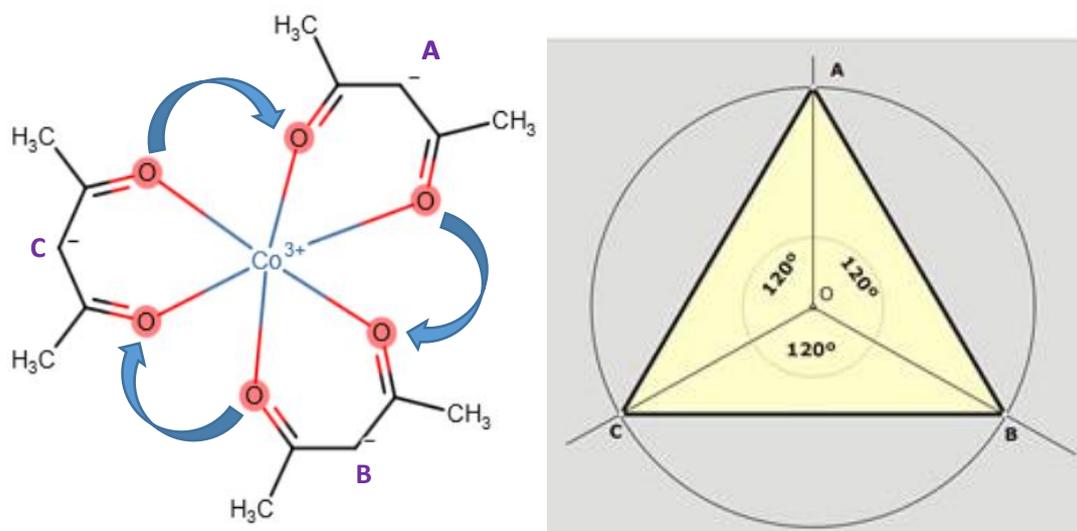
**Figura 3.6.** Edición del ángulo diedro de la molécula de acetilacetato de cobalto (III).



**Figura 3.7.** Acetilacetonato de cobalto(III).

*Molécula simétrica.*

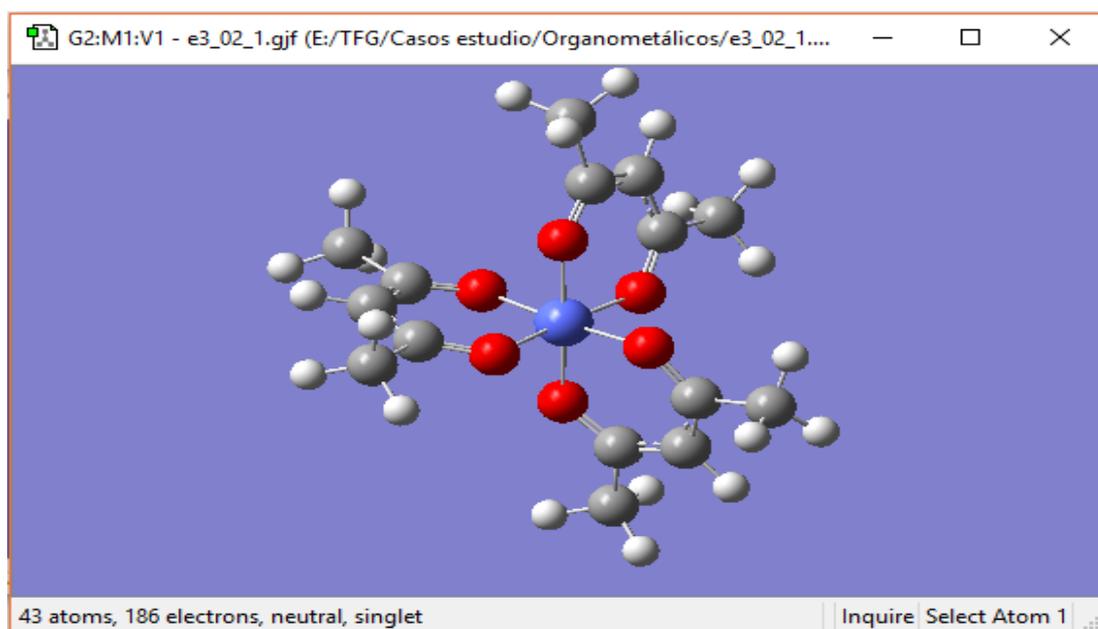
Finalmente hay que comprobar que la molécula construida es simétrica, -una de las dos configuraciones a estudiar-, para ello hay que medir los ángulos de los carbonos centrales de los acetilacetonatos y comprobar o ajustar en su caso utilizando el comando ajustar ángulos (apartado 2.2.1) que tienen el mismo ángulo ( $120^\circ$ , Puntos A, B y C, Figura 3.8), y que los oxígenos que no pertenezcan a la misma molécula de origen, es decir de cada acetilacetonato, también formen ángulos similares entre sí. La Figura 3.8 muestra la simetría de la molécula con 3 ángulos de  $120^\circ$  a través de los 3 carbonos señalados mediante los puntos A, B y C. También se muestran los ángulos de los oxígenos que deben de ser similares (Flechas azules).



**Figura 3.8.** Acetilacetonato de cobalto (III) (Toxnet) y los ángulos de  $120^\circ$  identificados a través de los átomos de carbono y de los puntos A, B y C.

Molécula no simétrica.

Para construir la molécula no simétrica simplemente se cambian ligeramente los ángulos de unión entre los carbonos centrales de los grupos acetilacetonato y el átomo de cobalto utilizando el comando Modificar Ángulo. Para ello se seleccionan los mismos átomos que en el caso anterior y se accede al comando Modificar Angulo diedro como se hizo en el apartado anterior para ajustar la simetría (figura 3.6) cambiando los ángulos según se requiera. La molécula resultante no simétrica de acetilacetonato de cobalto (III) se muestra en la Figura 3.9.



**Figura 3.9.** Acetilacetonato de cobalto (III) no simétrica.

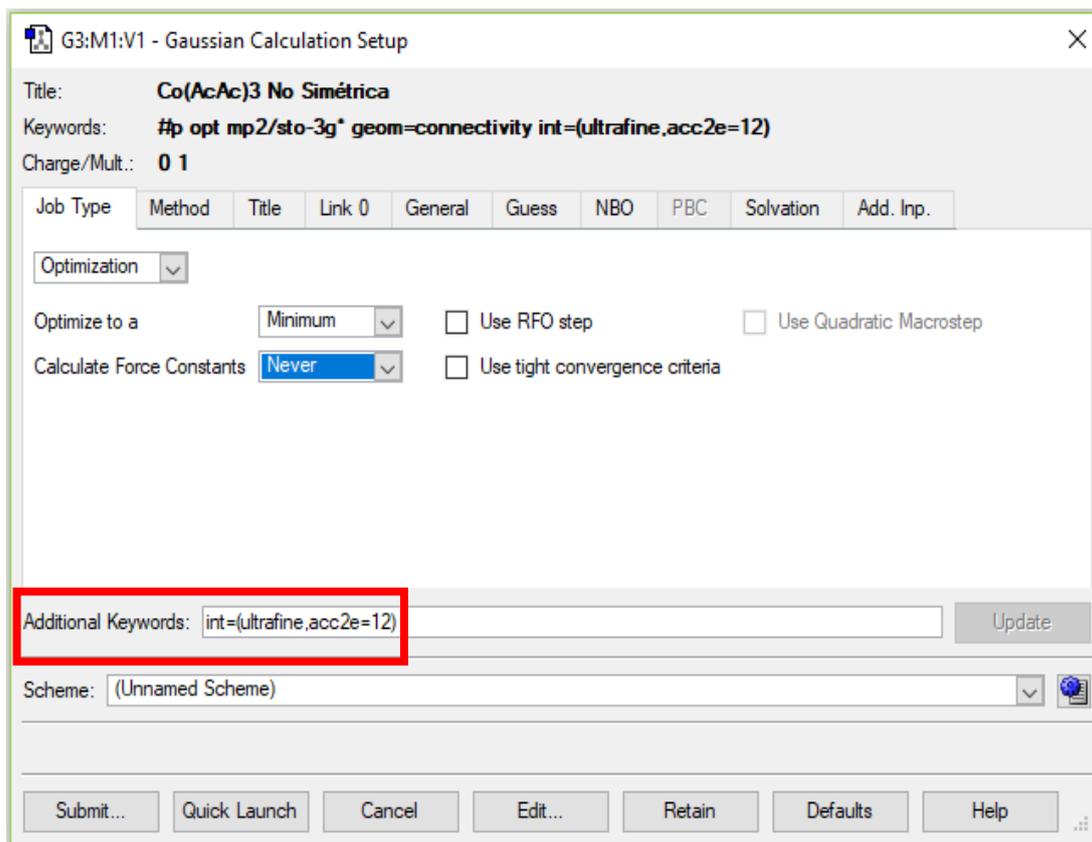
## Paso 2: selección de la tarea.

Una vez construida la molécula se seleccionan las distintas opciones de cálculo de Optimización en Gaussian Calculate Setup dentro de Job Type, General, etc, partiendo del mismo método de resolución. El objetivo como se ha descrito es determinar cuál de las opciones es más rápida, cual necesita mayor cantidad de pasos, y así comprobar, dependiendo del caso, que se debe aplicar de cara a la simulación de compuestos similares al estudiado. Se ejecutarán 5 casos distintos utilizando el mismo método de cálculo, *ab initio*, y el mismo conjunto de bases STO-3G\*, MP2. Esta combinación da como resultado una simulación rápida, aunque de baja precisión, puesto que el objetivo de este caso de estudio no es la búsqueda de valores con significado químico, sino que se quiere comparar el tiempo requerido para ejecutar las simulaciones con el fin de ahorrar tiempo en futuros trabajos. El trabajo de optimización se ha llevado a cabo con el objetivo minimizar la energía electrónica, sin encontrar los valores correspondientes a la vibración. Una vez realizadas todas las simulaciones se compara el tiempo y el número de pasos necesario para cada caso en el apartado de resultados.

### **3.1.3. Resultados y conclusiones**

El tiempo de computación depende del tamaño de la molécula y de las opciones seleccionadas, en este caso de estudio se va a presentar como tiempo adimensional, dividiendo su valor entre el valor del menor tiempo de todas las tareas.

TAREA 1. Se ha seleccionado la geometría no simétrica de la molécula de acetilacetato de cobalto (III). Los cálculos seleccionados, además de los ya fijados como el método y el conjunto base, son las opciones de integración **ultrafine** y **acc2e=12**. Estas opciones permiten modificar los criterios que utiliza el programa para ejecutar las integrales, el primer término se refiere al tamaño de la malla de integración, cuanto mayor es esta, mayor será el tiempo necesario para hacer la simulación, ya que aumenta la cantidad de operaciones por paso que debe realizar el software, el segundo de ellos, Acc2e=N modifica el nivel de precisión de las integrales bielectrónicas (Entre dos electrones), de forma que el nivel de precisión de la convergencia de las integrales será  $10^{-n}$ . Una mayor precisión dará lugar a mayor cantidad de ciclos hasta converger. En este caso se necesitarán más pasos debido a la no simetría del compuesto. En la Figura 3.10 se muestran las opciones seleccionadas en Job Type/Additional Keywords.



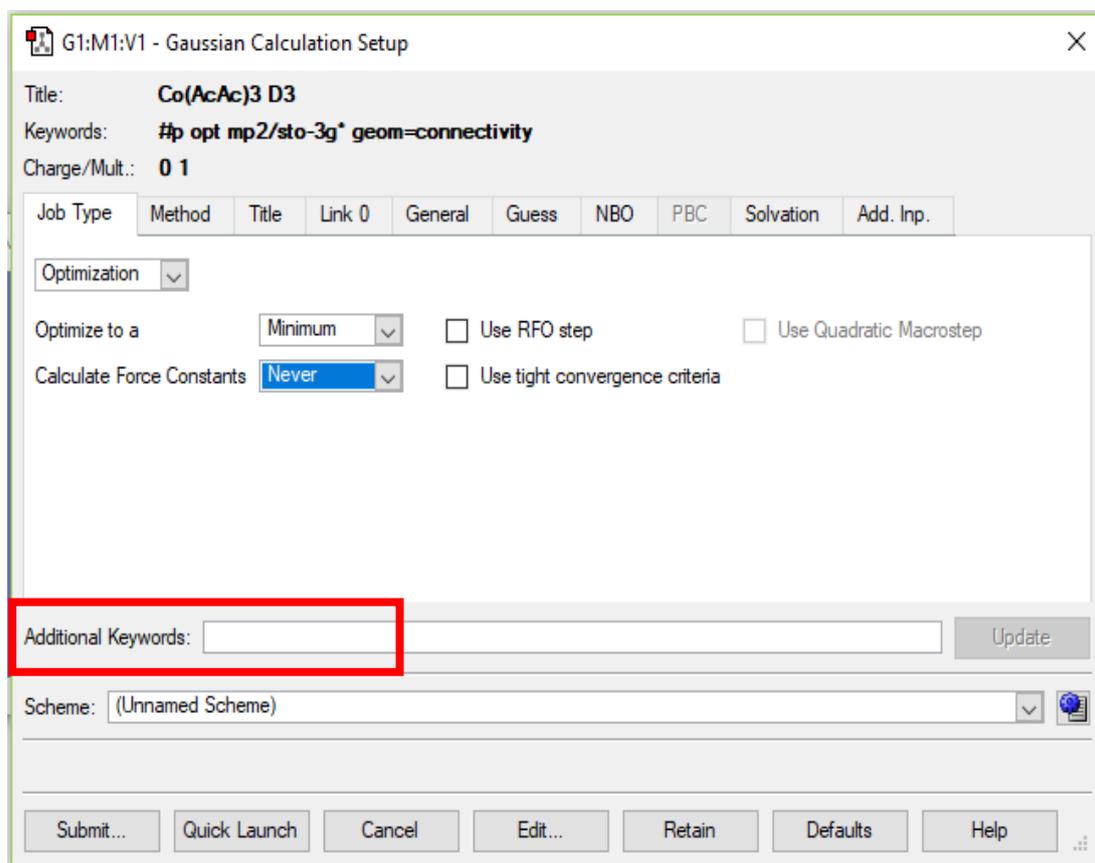
**Figura 3.10.** Opciones de cálculo para la TAREA 1 del caso de estudio 1 trabajando con la molécula no simétrica de acetilacetato de cobre(III).

Tanto el tiempo como el número de pasos se encuentran en el fichero .log en [Step number](#) y [Job CPU Time](#) respectivamente. En esta tarea tanto el número como el tiempo aparecen al final de los archivos de texto. Para la TAREA 1 los resultados obtenidos han sido un tiempo de CPU de 3,4(-) y 17 iteraciones o pasos.

[TAREA 2.](#) En esta segunda tarea se mantienen las mismas opciones que en la primera, pero ahora se partirá de una geometría en la que los tres acetilacetatos tienen la misma geometría y que los ángulos entre ellos son iguales, es decir de una geometría simétrica de la molécula de acetilacetato de cobre (III) por lo que la pantalla de Gaussian Calculation Setup será la misma que en la TAREA 1. Este caso se prevé sea más rápido que el anterior necesitándose menos pasos ya que el sistema es simétrico, por lo que los cálculos se simplificarían. Para esta tarea los resultados obtenidos han sido 1,1 (-) y 13 iteraciones o pasos, como era de prever.

[TAREA 3.](#) En esta tercera tarea el objetivo es comparar, partiendo de la molécula simétrica, cómo afectan al resultado final los términos ultrafine y Acc2e=12 relativos a

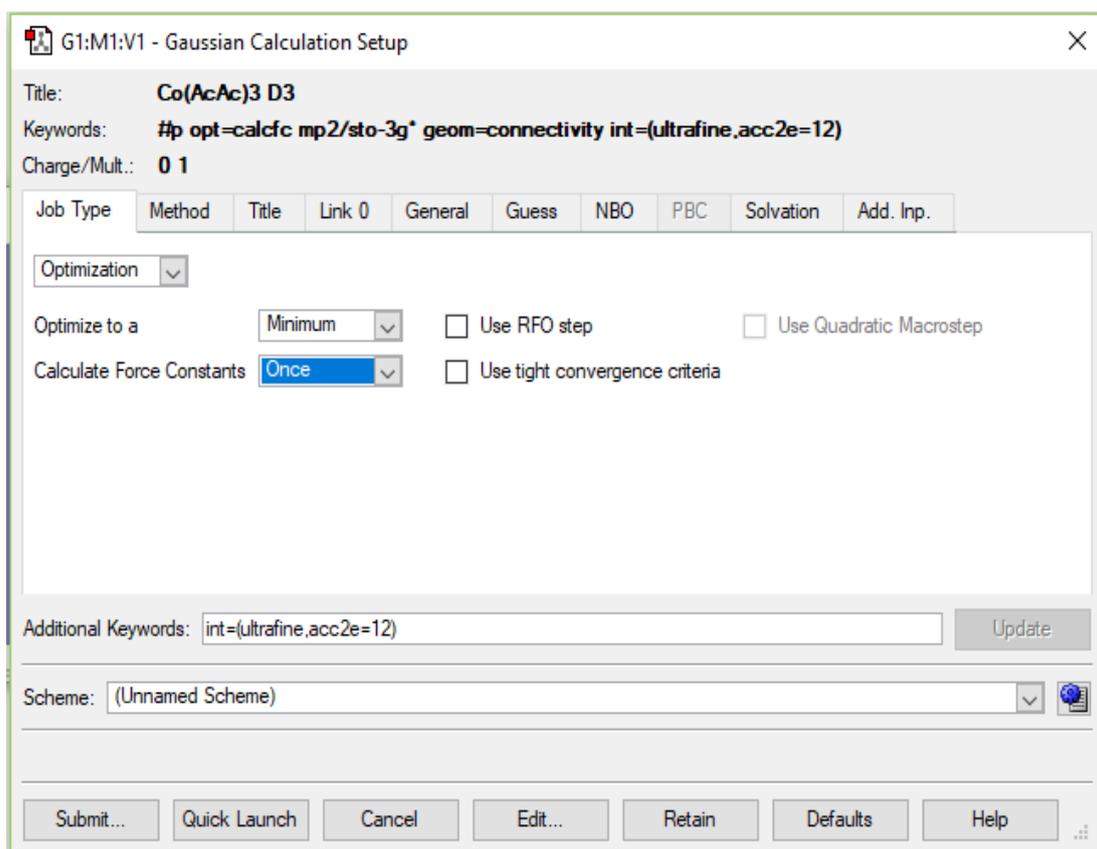
la precisión de las integrales electrónicas y al tamaño de la malla de integración. En ausencia de estas dos opciones la pantalla de Gaussian Calculation Setup se corresponde con la Figura 3.11.



**Figura 3.11.** Opciones de cálculo para la TAREA 3 del caso de estudio 1 trabajando con la molécula simétrica de acetilacetato de cobre (III).

Los resultados obtenidos en la TAREA 3 han sido un tiempo de 1(-) y 13 iteraciones o pasos. Comparando con el caso anterior esta nueva opción ha rebajado el tiempo de computación o tiempo de CPU.

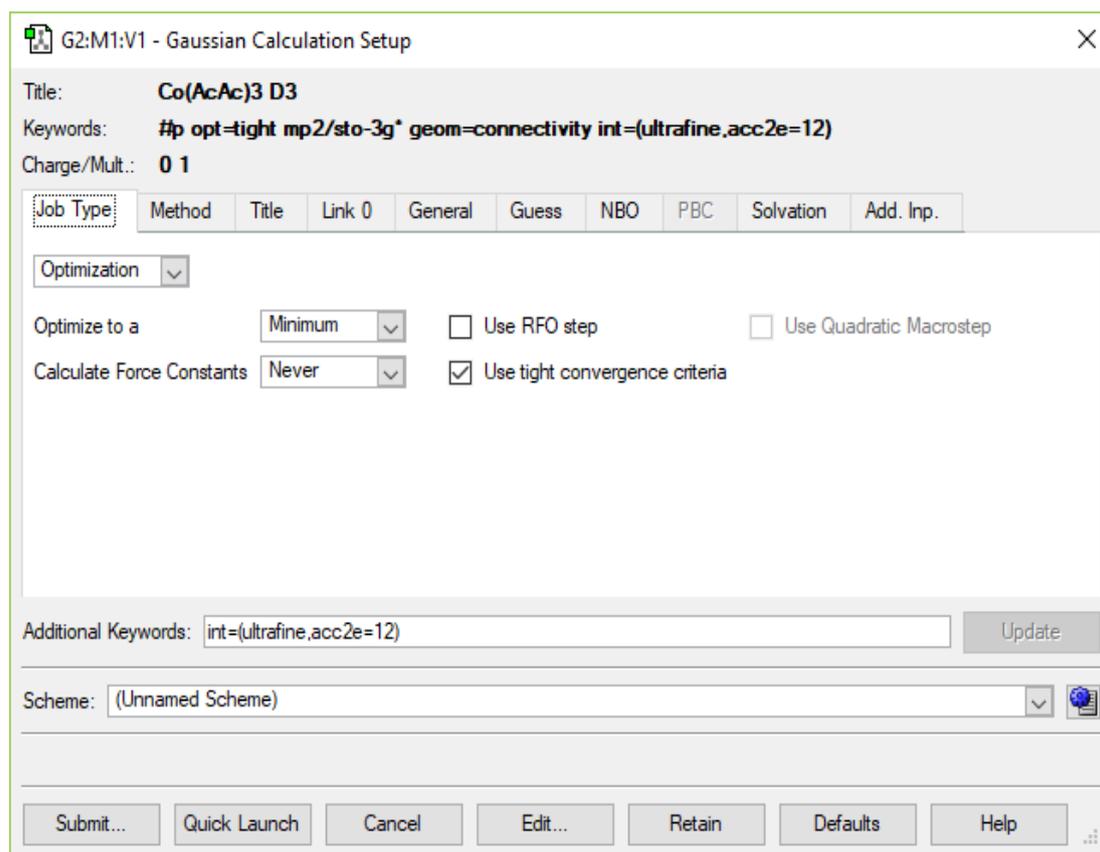
**TAREA 4.** En esta cuarta tarea se utiliza el comando **Calculate Force Constants=>Once** (Apartado 2.2.2) dejando el resto de opciones iguales a las de la TAREA 2. Esta opción permite realizar un cálculo más preciso en el primer paso para después acortar el número de pasos, en casos en los que la geometría de partida está muy lejos de la final esta opción mejorará el tiempo de simulación, ya que aunque el primer paso tarde más, luego el número de pasos hasta llegar a la geometría optimizada es menor. La Figura 3.12 muestra la pantalla de GaussView con estas opciones de cálculo.



**Figura 3.12.** Opciones de cálculo para la TAREA 4 del caso de estudio 1 trabajando con la molécula simétrica de acetilacetato de cobre (III).

Los resultados obtenidos en la TAREA 4 han sido un tiempo de 4,5(-) y 10 iteraciones o pasos. Respecto a las tareas estudiadas el número de iteraciones ha disminuido, sin embargo, esto ha ido en detrimento del tiempo de cómputo siendo el mayor de los obtenidos hasta el momento. Esto se debe a que la geometría inicial tenía cierta similitud con la geometría obtenida de la optimización.

**TAREA 5.** En esta tarea se utiliza la opción [Use Tight Convergence Criteria](#) (Apartado 2.2.2) partiendo de la TAREA 2, que permite aumentar el nivel de precisión en las integrales, lo que implica un aumento del coste computacional, aunque también aumenta la precisión de los resultados calculados, en este caso el tiempo normalizado requerido es de 1,3(-), y el número de pasos es 16. La Figura 3.13 muestra la pantalla de GaussView con estas opciones de cálculo.



**Figura 3.13.** Opciones de cálculo para la TAREA 5 del caso de estudio 1 trabajando con la molécula simétrica de acetilacetato de cobre (III).

Finalmente, a modo de resumen comparativo se muestran en la Tabla 3.1 los resultados relativos al tiempo de cálculo de la CPU normalizado y el número de pasos requeridos para las 5 tareas desarrolladas en el Caso de Estudio 1.

**Tabla 3.1.** Resultados de las TAREAS 1-5 del Caso de Estudio 1: Job CPU Time y Set Number.

TAREA	Geometría Molécula	Job CPU Time (-)	Step Number
1	No Simétrica	3,4	17
2	Simétrica	1,1	13
3	Simétrica	1,0	13
4	Simétrica	4,5	10
5	Simétrica	1,3	16

Como se observa en la Tabla 3.1 las diferencias entre los métodos de simulación realizadas a través de diferentes opciones de cálculo, comparando se ve que el hecho de comenzar la simulación con una geometría simétrica otorga una gran ventaja tanto en pasos como en tiempo (tarea 1 frente a la tarea 2). Al emplear los términos Ultrafine

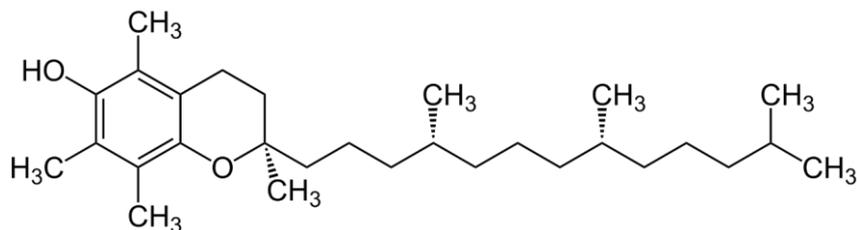
y acc2e aumenta ligeramente el tiempo de simulación, pero el resultado final no varía, ya que los cambios se hacen en las integrales bioelectrónicas y en la cantidad de puntos por átomo que se toman para los cálculos (Tarea 2 frente a la tarea 3). Cuando se emplea el cálculo de constantes de fuerza al comienzo de la simulación se reduce el número de pasos, pero provoca un aumento de tiempo de CPU de más de 4 veces respecto al caso en el que no se utiliza (Tarea 4 frente a la tarea 2). Esto ocurre en este caso, ya que el número de pasos no es muy elevado, en casos con más ciclos, activar esta constante permite reducir el número de pasos sin aumentar tanto el tiempo requerido. Por otro lado, al utilizar los criterios de convergencia más precisos se aumenta ligeramente el tiempo de ejecución y los pasos (Tarea 2 frente a la tarea 5).

Otra forma de reducir el tiempo de simulación en casos en los que se quiere utilizar métodos muy potentes sería ejecutar primero una simulación con un método más limitado, o el mismo método con un conjunto de bases muy pequeño, obteniendo una serie de pasos más rápidos y que los pasos que mayor tiempo requieran sean menos. En este caso el resultado no era favorable ya que el método utilizado ya era un método sin mucho coste computacional.

## 3.2. Caso de Estudio 2: Determinación de propiedades termoquímicas de moléculas orgánicas complejas.

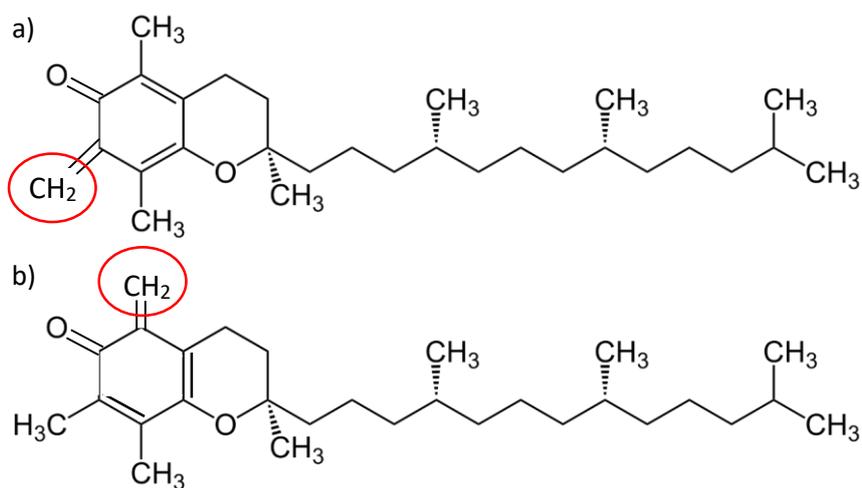
### 3.2.1. Planteamiento y objetivo

La vitamina E es una vitamina liposoluble que se encuentra en muchos alimentos de origen vegetal, esencialmente en los de hoja verde, es un conocido agente antioxidante. La vitamina E o  $\alpha$ -tocoferol ( $C_{29}H_{50}O_2$ ) se puede dividir en dos partes, la formada por dos anillos, y los átomos unidos a ella, y la cadena de carbonos (Figura 3.14). La zona de interés en este caso de estudio se encuentra en la zona aromática, donde se encuentra el grupo funcional, a la que se denominará **zona activa** debido a que es en ella en la que ocurren las reacciones de oxidación.



**Figura 3.14.** Estructura de la vitamina E o  $\alpha$ -tocoferol ( $C_{29}H_{50}O_2$ ) (Predy et al. 2007).

Cuando se produce la oxidación de la vitamina en medio  $Ag_2O$  se producen el complejo  $\alpha$ -tocoferol orto-quinona ( $C_{29}H_{48}O_2$ ). La oxidación altera la estructura química de la molécula de la vitamina perdiendo 2 hidrógenos, uno del grupo alcohol (-OH), y otro de un grupo metilo (-CH<sub>3</sub>). La diferencia entre las dos estructuras consiste en la posición en la que se pierde el hidrógeno del grupo metilo para formar un grupo metileno (=CH<sub>2</sub>). Dependiendo si el grupo metileno se forma en la parte superior o en la parte inferior del grupo alcohol, (Figura 3.15) se denomina a los compuestos **up** y **down**. Como la reacción sucede en la zona de los anillos, la cadena de hidrocarburos de la molécula no se muestra en la Figura 3.15.



**Figura 3.15.** a) Confórmero down del compuesto  $\alpha$ -tocoferol ortoquinona y b) Confórmero up del compuesto  $\alpha$ -tocoferol ortoquinona (Preedy, et al, 2007).

La principal diferencia que se observa entre las dos posibles moléculas resultantes consiste en que, para una de ellas, el confórmero Down, es necesario que cambien de posición los dobles enlaces, mientras que para la otra los dobles enlaces permanecen en la posición original.

A partir de este caso de estudio se puede analizar cómo influyen los procesos de oxidación avanzada en el tratamiento de efluentes determinando que compuestos de oxidación son más estables, es decir se pueden generar antes de la mineralización completa del efluente, e incluso si esta va a ser posible.

### Objetivo

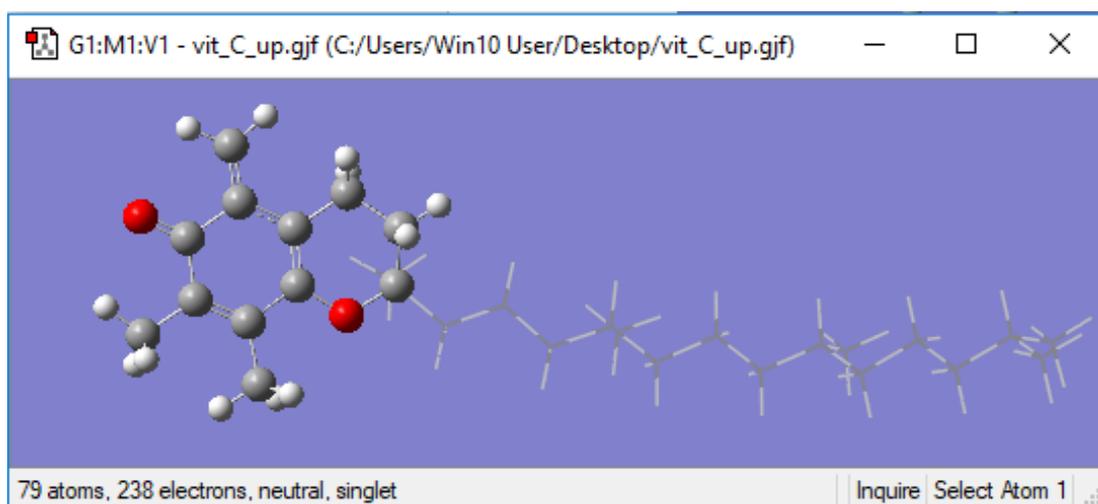
Este caso de estudio tiene como objetivo analizar, cuál de los confórmeros de una molécula tiene un nivel de energía más bajo y por tanto es más probable, mediante el software *Gaussian/GaussView*.

### 3.2.2. Metodología de simulación

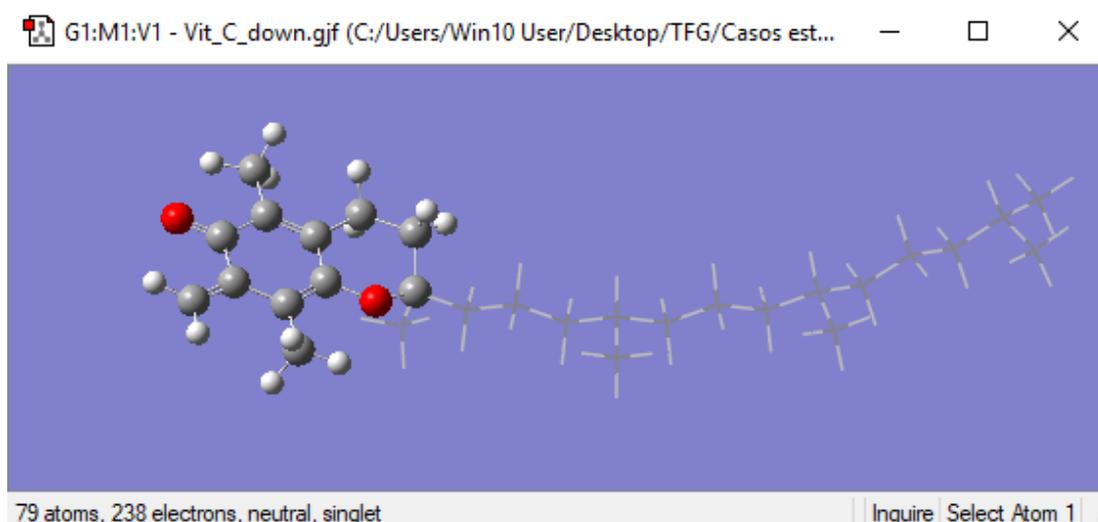
En este apartado se describen a través de diferentes pasos la metodología a aplicar para alcanzar el objetivo marcado. Para llevar a cabo los cálculos de energía y debido al tamaño de la molécula, en caso de realizar el cálculo de toda la molécula con un método DFT o Hartree Fock con un conjunto de bases muy avanzado conllevaría un coste computacional muy elevado, por lo que es necesario realizar una partición de la

molécula en la denominada zona activa y en la cadena carbonada. A continuación, se indican los pasos necesarios de cara a llevar a cabo la simulación.

Paso 1, Construcción de la molécula: En primer lugar, se construye la molécula de  $\alpha$ -tocopherol siguiendo los pasos mostrados en el apartado 2.3.1, a partir de esa geometría se cambian los enlaces que difieren en cada molécula para dar dos archivos de entrada, uno con cada conformero, para ello hay que utilizar los comandos modificar enlace, y añadir valencia de edición de la molécula (apartado 2.2.2). Ambos conformeros se muestran contruidos en las Figuras 3.16 y 3.17.



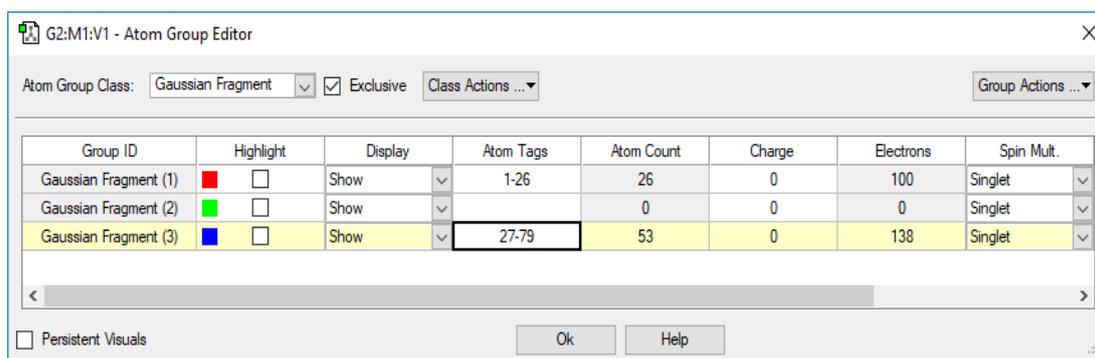
**Figura 3.16.** Geometría inicial del conformero up, con los anillos representados con bolas y enlaces, y la cola como tubos.



**Figura 3.16.** Geometría inicial del conformero down, con los anillos representados con bolas y enlaces, y la cola como tubos.

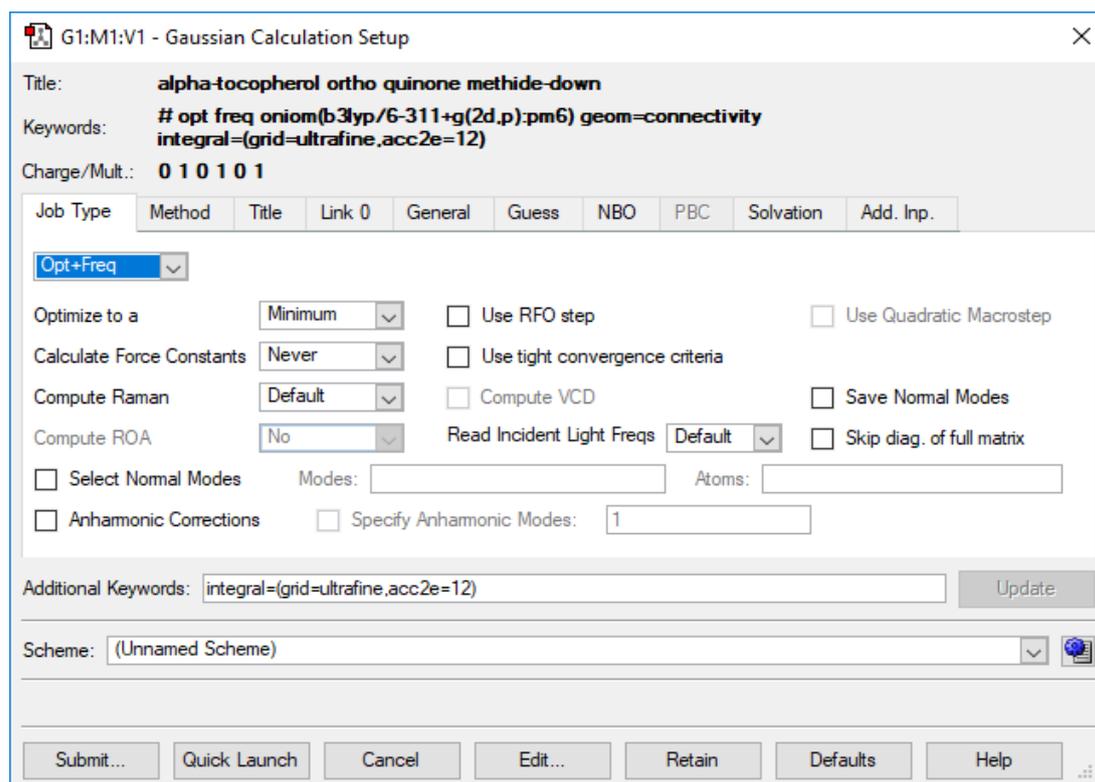
### Paso 2, Partición de la molécula:

Una vez construida la molécula, el siguiente paso consiste en hacer la división, esto se realiza en activando en la barra de herramientas Edit/Atom Groups (Figura 3.17). Las moléculas se dividen en 2 fragmentos, el fragmento 1 que contiene la zona activa (Átomos del 1 al 26), y el fragmento 2 compuesto de la cadena carbonada lineal (Átomos del 27 al 79). Para conocer el número de los átomos se debe acudir a [View=>Labels](#) de la barra de herramientas



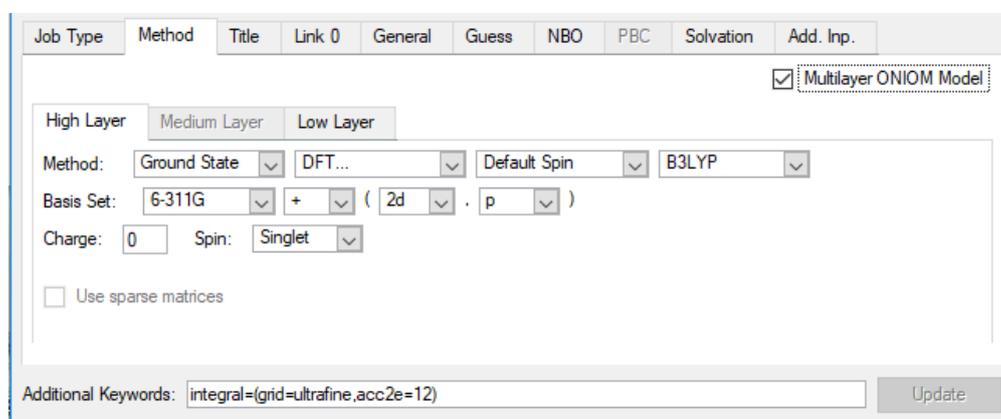
**Figura 3.17.** División de la molécula  $\alpha$ -tocoferol orto-quinona en capas mediante la opción Edit/Atom Groups.

Paso 3, Opciones de simulación. Una vez realizada la división por fragmentos de los átomos de la molécula, se debe seleccionar el método matemático en función de la precisión que requiere cada parte y el tipo de trabajo a realizar. La Figura 3.18 muestra las opciones seleccionadas en Job Type/Opt+Freq; iguales en ambos confórmeros, ya que el objetivo es compararlos. Para determinar que molécula es más estable se pretende optimizar a un mínimo, tampoco se calculan las constantes de fuerza ya que esto alargaría en exceso la simulación y no entran dentro del requerimiento propuesto.

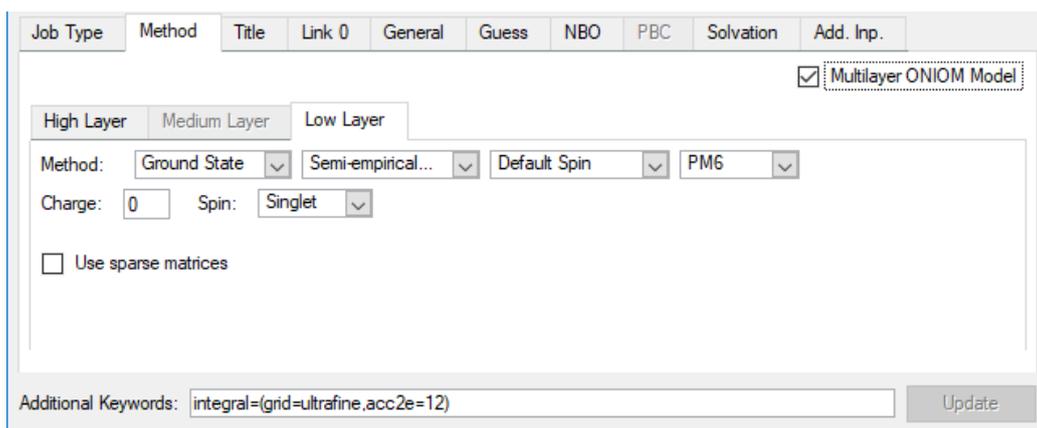


**Figura 3.18.** Opciones de cálculo para el caso de estudio 2 del fragmento 1 de la molécula de  $\alpha$ -tocoferol orto-quinona.

En las Figuras 3.19 y 3.20 se muestran la pestaña de métodos (Methods) seleccionada para el fragmento 1 o zona activa y el fragmento 2 o cadena carbonada lineal. Es necesario seleccionar la opción Multilayer ONIOM Model (Our Own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics) que indica que la molécula está dividida en fragmentos de distinta importancia (zona superior derecha de la pantalla).



**Figura 3.19.** Opciones de cálculo (Method) para el caso de estudio 2 del fragmento 1 de la molécula de  $\alpha$ -tocoferol orto-quinona.



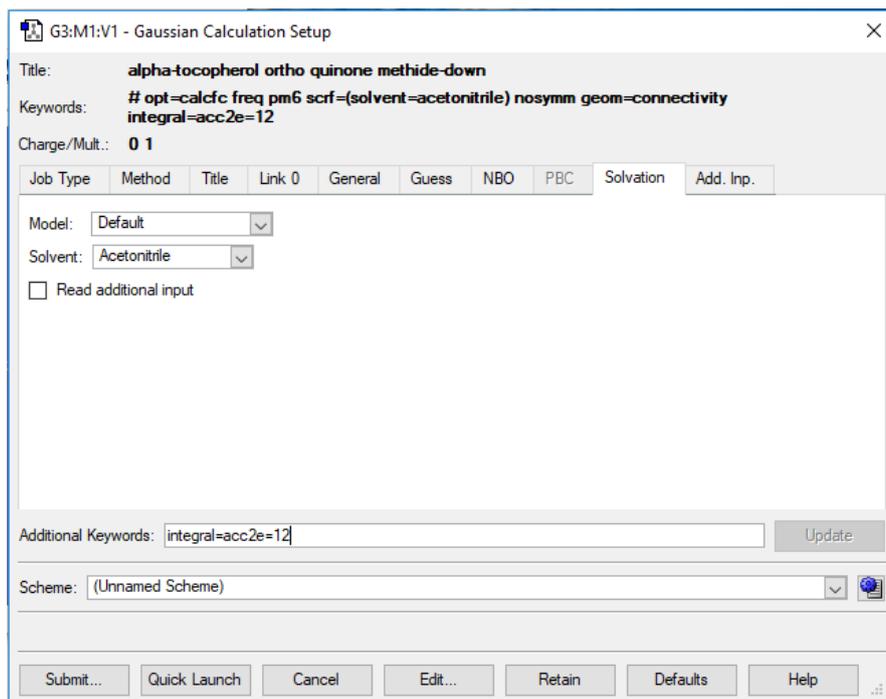
**Figura 3.20.** Opciones de cálculo (Method) para el caso de estudio 2 del fragmento 2 de la molécula de  $\alpha$ -tocoferol orto-quinona.

La resolución de la zona activa de la molécula se realiza con un método de cálculo preciso como es DFT, seleccionado B3LYP, y con el conjunto de bases mediano 6-311G, y la cadena con un método menos preciso como el método semiempírico seleccionado, el PM6, ya que las diferencias entre los conformeros se encontrarán en la zona activa, por tanto, la cadena de hidrocarburos no será tan determinante en el resultado final.

Tras esto se realizará el mismo proceso, para los mismos compuestos en una disolución de acetonitrilo que se puede seleccionar en la opción [solvation](#) de Gaussian Calculation Setup, lo que permite obtener resultados en condiciones diferentes a las de gas ideal.

Este programa permite distintas formas de incluir un disolvente en una molécula, de manera explícita (rodeando la molécula problema de moléculas de disolvente), lo que aumenta significativamente el coste computacional, o de manera implícita, mediante un modelo de cavidades, lo que hace que el cálculo sea menos preciso, ya que se hacen ciertas aproximaciones, pero la velocidad de cálculo es mucho mayor (Figura 3.21).

Para configurar esta opción se selecciona, tal y como se muestra en la Figura 3.21, el modelo implementado por defecto por el software en [Model](#), y se elige el [Solvent](#) en la base de datos que contiene el mismo, se elige acetonitrilo ya que se trata de un compuesto orgánico, que no se disuelve en agua, pero si en un disolvente orgánico como el acetonitrilo.



**Figura 3.21.** Opciones de solvatación en Gaussian Calculation Setup.

En este caso se utiliza el modelo implícito, en el cual, las aproximaciones son las siguientes:

- El disolvente es tratado como un medio continuo, dieléctrico y uniforme caracterizado por su constante dieléctrica.
- El soluto es modelado como una molécula única, lo cual corresponde a una disolución muy diluida.
- El soluto está emplazado dentro de una cavidad hueca dentro del medio. La interacción entre el soluto y el disolvente consiste en interacciones electrostáticas (polarización entre soluto y disolvente) (Foresman et al. 2015).

### **3.2.3. Resultados y conclusiones**

Una vez realizada la simulación, los resultados obtenidos se encuentran en el fichero .log. Las propiedades termoquímicas de interés son la energía libre de Gibbs de ambos confórmeros, al tener el mismo número de átomos y enlaces se pueden comparar para saber cuál de las dos tiene mayor probabilidad de producirse. La energía libre de Gibbs se encuentra como Sum of electronic and termal Free Energies (Apartado 2.3.2). Los valores obtenidos en las simulaciones de los dos confórmeros se muestran en la Tabla 3.2 para fase gas ideal y para una disolución.

**Tabla 3.2.** Energía libre de Gibbs de los conformeros de la molécula  $\alpha$ -tocoferol orto-quinona en fase gas ideal y en disolución.

Conformero	Energía libre de Gibbs (Hartree/partícula)	
	Gas Ideal	Disolución
Up	-615,85729	-615,87011
Down	-615,85715	-615,86294
$\Delta G^{\text{STP}}$ (Up-down)*	-1,41e-4	7,17e-3
Up-down (Kj/mol)	0,37	18,8

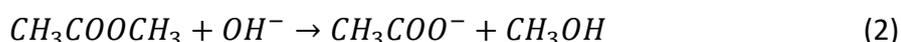
\*STP: Temperatura y presión estándar.

En la Tabla 3.2 se refleja como la energía libre de Gibbs es mayor en el caso del conformero down en ambos casos, siendo la diferencia de 0,4 KJ/mol cuando se trata de la simulación como gas ideal. La diferencia entre las dos disposiciones es mucho mayor cuando se encuentran en disolución, siendo de 18,8 KJ/mol. Estos valores indican que en el caso de producirse una oxidación, entre esos conformeros predominaría el conformero up, esta información coincide con la información bibliográfica, donde se indica que al realizarse esta oxidación no se observa que aparezca el conformero down, mientras que el up, predomina ante ese y otras posibles opciones de oxidación (Rosenau et al, 2004), En el mismo estudio se realizan estudios computacionales de otros conformeros más complicados de encontrar experimentalmente.

### 3.3. Caso de estudio 3: Determinación de los mecanismos de reacción en los que participan moléculas orgánicas complejas.

#### 3.3.1. Planteamiento y objetivo

El caso de estudio 3 se centra en los mecanismos de reacción analizando la reacción de hidrólisis del acetato de metilo. Las reacciones de hidrólisis de ésteres son reacciones muy conocidas en química orgánica, en un medio acuoso y neutro, una molécula de agua combina fácilmente con el éster, rompiendo el enlace COO-R y dando lugar a un ácido y a un alcohol como productos (Reacción 1)), sin embargo, esta reacción catalizada en un medio básico da como resultante la base conjugada del ácido que se formaría en medio neutro y un alcohol (Reacción 2)).



En este caso de estudio se evaluará el potencial de las herramientas de simulación para obtener información objetiva sobre los mecanismos de reacción a través de los cuales se produce la transformación de moléculas orgánicas complejas. Esto no es únicamente interesante cuando se refiere a sistemas reactivos, también tiene gran interés en otras aplicaciones como los procesos avanzados de oxidación en los que se produce la degradación de compuestos orgánicos persistentes mediante agentes oxidantes, en los que los mecanismos de reacción provocan la formación de productos intermedios.

#### *Objetivo*

Este caso de estudio tiene como objetivo analizar las posibles rutas de reacción a través de los estados intermedios para determinar cuál de las opciones se ve favorecida termodinámicamente empleando para ello el software *Gaussian/GaussView* y como caso de estudio la hidrólisis del acetato de etilo en medio básico.

#### 3.2.2. Metodología de simulación

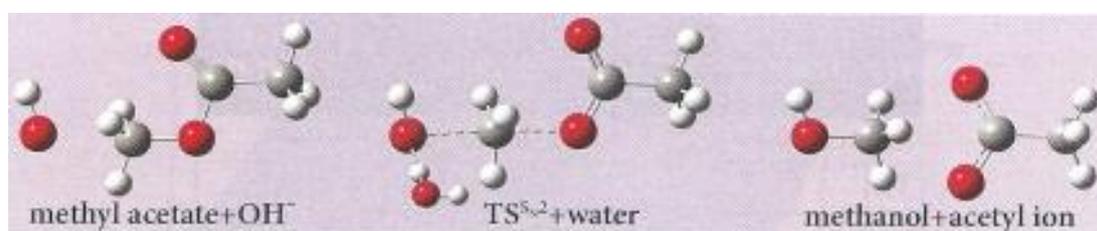
Al tratarse de una reacción de hidrólisis hay que tener en cuenta que se debe trabajar con un modelo de solvatación, en el cual se utilizará agua como disolvente, además, en la reacción se incluirá una molécula de agua, utilizando una combinación del modelo de solvatación explícito e implícito.

Paso 1, construcción de las moléculas: En el primer paso, tal y como se describen en el resto de los casos de estudio, se lleva a cabo la construcción de las moléculas. En este

caso se estudian dos posibles mecanismos de formación de productos. Se ha construido para cada paso los reactivos, productos, productos intermedios y estados de transición siguiendo los pasos realizados en los casos anteriores. Los reactivos, productos y productos intermedios se optimizarán por separado, para después incluirlos en las búsquedas de los estados de transición. Los productos y reactivos serán los mismos para ambos casos.

### Mecanismo 1

Para la ruta de reacción en un paso, el estado de transición consiste en la formación de un alquilo bimolecular, se denomina a la ruta con el nombre de B<sub>AL</sub>2 (Base Alkyl Bimolecular). La Figura 3.22 muestra el mecanismo 1.

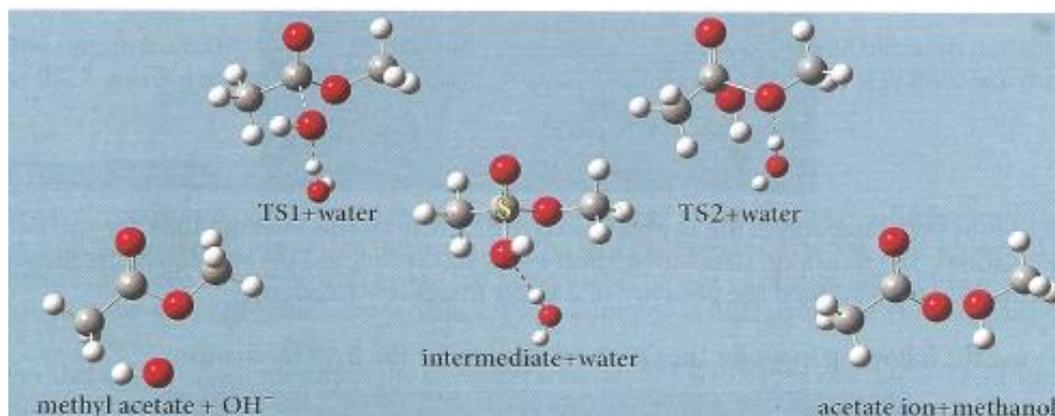


**Figura 3.22.** Mecanismo de reacción B<sub>AL</sub>2 (Foresman, J.B., 2015).

El alquilo de este mecanismo consiste en un carbono trivalente de geometría plana procedente del grupo metilo del acetato del metilo.

### Mecanismo 2

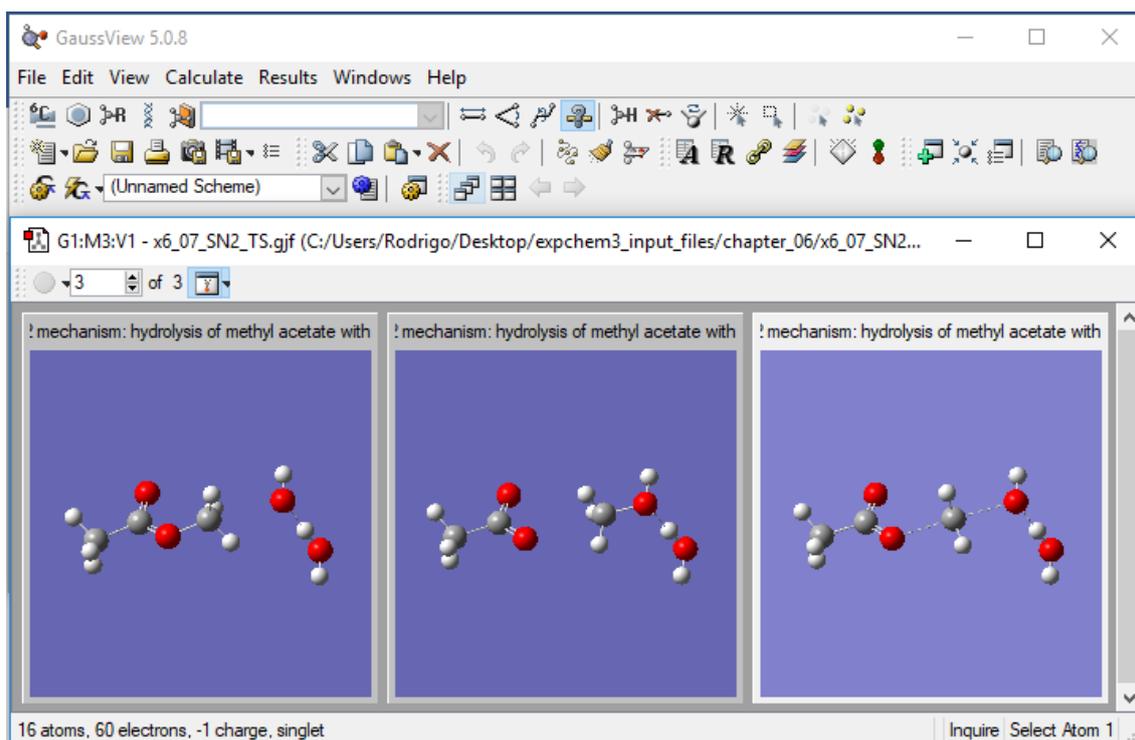
En el segundo mecanismo propuesto el producto intermedio de la reacción es un acilo bimolecular. En esta ruta el mecanismo se lleva a cabo en 2 pasos, dos estados de transición (TS1 Y TS2) entre los que se haya el producto intermedio (Int2). Esta ruta se llamará B<sub>AC</sub>2 (Base Acyl Bimolecular). La Figura 3.23 muestra el mecanismo 2.



**Figura 3.23.** Mecanismo de reacción B<sub>AC</sub>2 (Foresman, 2015).

PASO 2. Selección de condiciones. La búsqueda de estados intermedios se puede llevar a cabo de varias formas, la más sencilla es mediante el método QST2, en el cual se especifican las geometrías optimizadas de los reactivos y productos, y el programa busca un posible estado de transición, esto es útil cuando no se conoce el estado de transición y se quieren buscar opciones. El otro método es el QST3, en él se inicia el programa con la geometría de reactivos y productos optimizados, y se incluye una geometría parecida al estado de transición que se quiere buscar, una vez se inicia el cálculo se optimiza la geometría del estado de transición. En este caso, como el objetivo es comparar dos mecanismos distintos con intermedios de transición conocidos se emplea el método QST3.

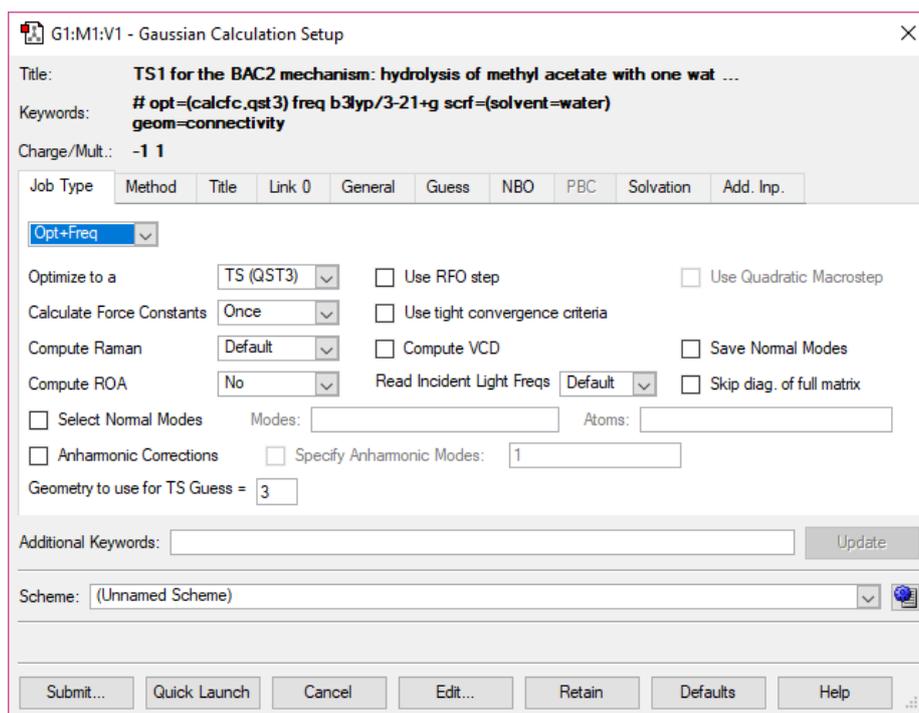
Para poder optimizar un conjunto se deben de agrupar todos los compuestos en un fichero. Para ello hay se genera un fichero (Pantalla azul) [File/New/Add To Molecule Group](#) utilizando 3 pantallas correspondientes a reactivos, estado de transición y productos. A la hora de buscar estados intermedios hay que tener en cuenta que es muy importante que los archivos tengan el mismo número de átomos, y que estos estén numerados en el mismo orden, por tanto, es conveniente crear un archivo inicial y copiarle en las siguientes ventanas, para una vez ahí modificar la geometría. En la simulación que se va a realizar se colocará en la primera pestaña los reactivos, en la segunda los productos y en la tercera el estado de transición, como se muestra en la figura 3.24.



**Figura 3.24.** Pantallas de reactivos (izquierda), productos (centro) y estado de transición (derecha) para el mecanismo de reacción 1.

En el caso del mecanismo 2, se debe realizar de la misma manera, pero hay que tener en cuenta que para hallar el estado de transición 1, los reactivos serán los reactivos iniciales, pero los productos serán los del estado intermedio, y para el estado de transición 2, los reactivos serán los productos intermedios y los productos serán los productos finales.

PASO 2. Cálculos. Una vez construidas todas las geometrías se accede a la pantalla de Calculate de la barra de herramientas de Gaussian Calculate Setup y se seleccionan las opciones deseadas según el objetivo marcado en el caso de estudio (Figura 3.25).



**Figura 3.25.** Opciones de cálculo para el caso de estudio 3. Pestaña Job Type para la búsqueda de estados de transición.

En la Figura 3.25 se muestran las opciones de Opt+Freq que aparecen al emplear **Optimize to a QST3**, en estos casos es aconsejable calcular las constantes de fuerza, ya que son cálculos que necesitan de gran cantidad de pasos. En la opción **Geometry to use for TS Guess** se debe indicar el número de la pestaña en la que se ha dispuesto la geometría del estado de transición, la pestaña número 3 en este caso, que es en la que se llevará a cabo la optimización. Se debe llevar a cabo el trabajo de optimización y frecuencia, ya que las frecuencias se usan como comprobación de si la geometría optimizada es mínima (no tiene frecuencias imaginarias/negativas) o un estado de transición (una frecuencia imaginaria/negativa).

En cuanto a métodos, se utiliza un método DFT, el B3LYP, pero con un conjunto de bases limitado, el 3-21+g, se busca obtener unos resultados representativos sin provocar un coste computacional muy elevado. Además, se ha utilizado el modelo de solvatación con agua como disolvente.

En la búsqueda de los 2 estados de transición del mecanismo 2 se han utilizado las mismas opciones, por tanto, la pantalla de tipo de trabajo no variará. En el caso de la ruta B<sub>AL</sub>2 (mecanismo 1), se calculan las constantes de fuerza en todos los pasos

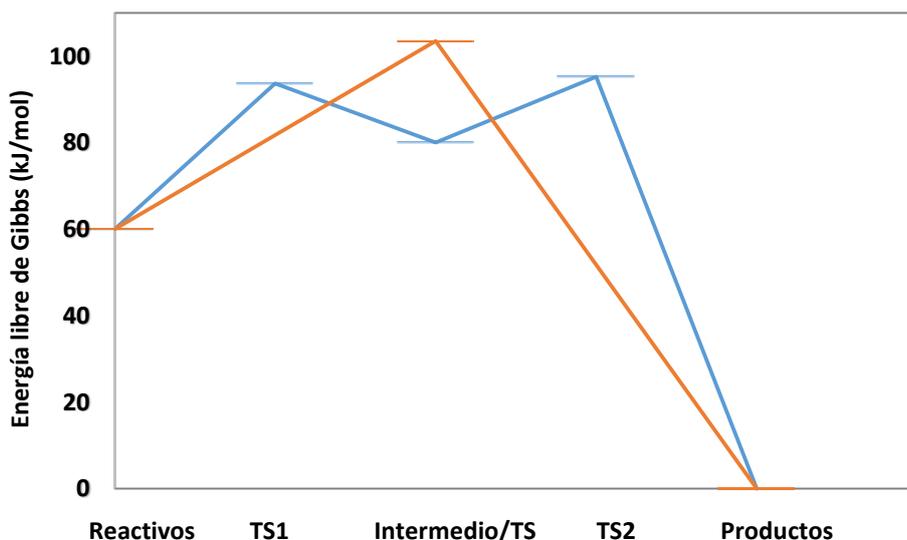
(Calculate Force Constants: Always), ya que se alcanzaba el límite de pasos en la simulación.

La temperatura utilizada para la simulación será la temperatura estándar de 298.15 K, que puede ser considerada como temperatura ambiente.

### **3.3.3. Resultados y conclusiones**

La reacción de hidrólisis del acetato de etilo en medio básico es una reacción exotérmica. Para los mecanismos propuestos, el camino preferencial será el que necesite un salto de energía menor hasta alcanzar el estado intermedio o estado de transición. Una vez se han completado los cálculos, de cada simulación QST3 se obtiene una geometría (optimizada) de la molécula del estado de transición. Para comparar ambas rutas se obtienen las energías libres de Gibbs en cada estado de transición, de esta forma se obtiene información sobre cuál de las rutas está favorecida termodinámicamente.

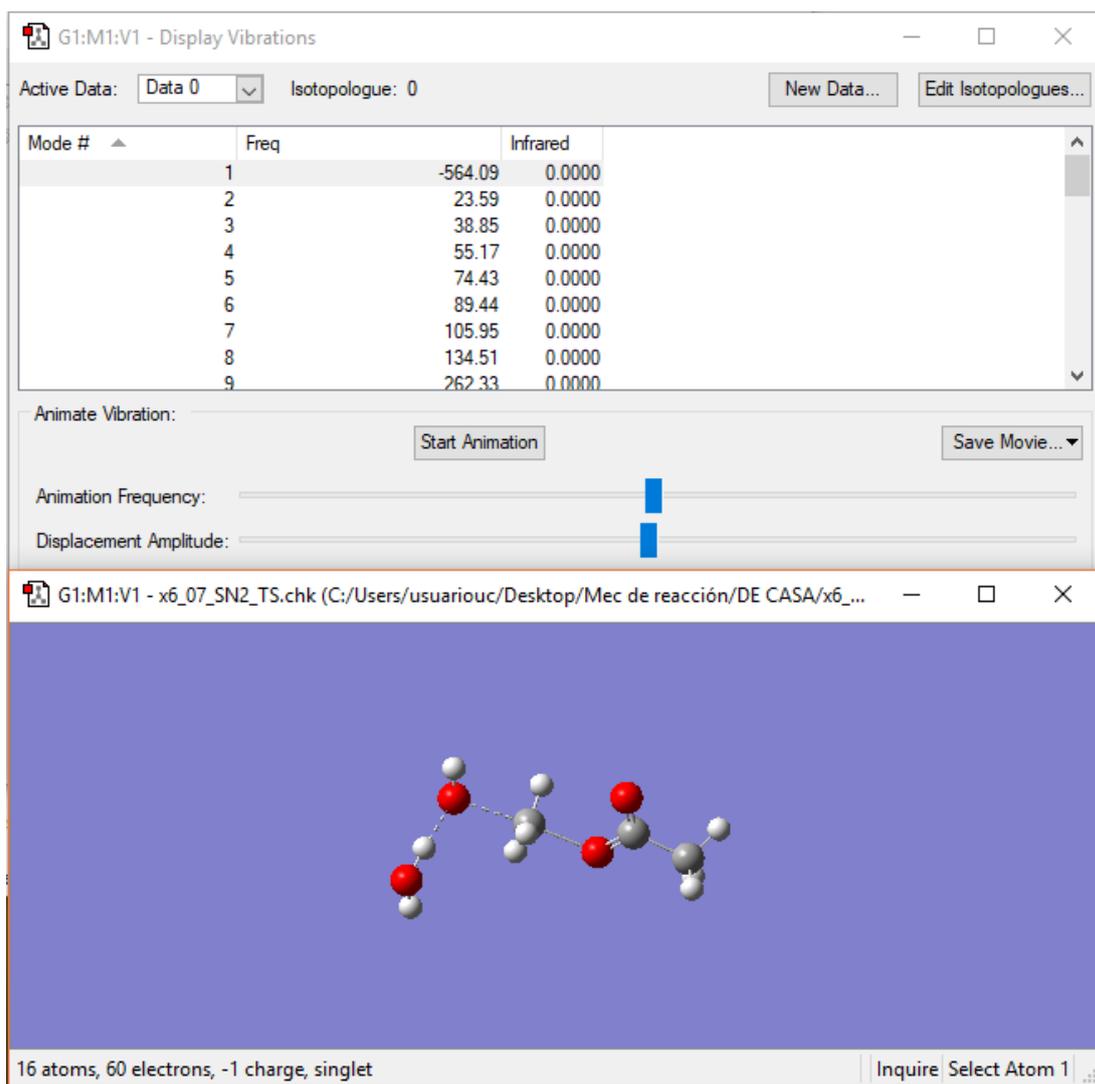
Al partir de los mismos reactivos y obtenerse los mismos productos, el camino preferencial será aquel que tenga un nivel de energía más bajo en sus estados de transición, siendo el limitante el estado de transición con la energía más alta de cada ruta de reacción. En la Figura 3.26 se muestra la energía libre de Gibbs de cada mecanismo propuesto, tanto de los reactivos como de los productos como de los productos intermedios y estados de transición.



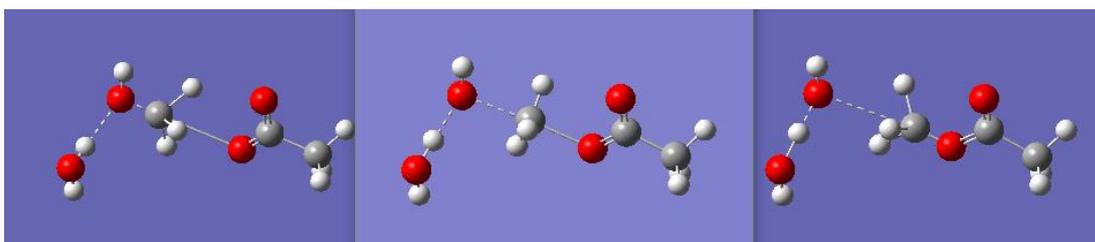
**Figura 3.26.** Energía libre de Gibbs del mecanismo 1 (Color naranja) y del mecanismo 2 (Color azul).

La energía libre de Gibbs referencia será la de los productos, los reactivos tienen una energía de Gibbs mayor, por tanto, la reacción tiende a ocurrir a temperatura ambiente, la diferencia entre productos y reactivos es de 60,5 kJ/mol. La energía de activación del estado limitante del mecanismo 1 y del mecanismo 2 se diferencian en 8 kJ/mol, siendo estos el TS del mecanismo 1 y el TS1 del mecanismo 2. Como se observa en la Figura 3.26 el camino preferencial formado por el mecanismo en dos pasos  $B_{AC2}$  tiene una menor energía de activación que el mecanismo en un paso  $B_{AL2}$ . En el mecanismo 2, los estados de transición TS1 y TS2 tienen una energía libre de Gibbs de 13 kJ/mol y 15 kJ/mol superiores a la del producto intermedio. El producto intermedio tiene una Energía libre de Gibbs de 20,2 kJ/mol superior a la Energía libre de Gibbs de los reactivos. Esta información se compara con la obtenida en la bibliografía (Takashima, et al. 1978), en la que se muestran unos resultados que coinciden con los obtenidos, en el artículo se obtiene experimentalmente que en la hidrólisis de esteres es más frecuente el mecanismo  $B_{AC2}$  que el  $B_{AL2}$ , salvo en reacciones específicas. Estos resultados han sido contrastados por otros autores como Haeffner, et al. 1999 utilizando métodos computacionales con resultados similares a los presentados en este trabajo. En este artículo se trabaja con métodos Ab initio, Hartree Fock y MP2, con un conjunto de bases 6-31+G\* en ambos casos.

En el apartado 2.2.3 del capítulo 2 se describe la opción que permite conocer si nos encontramos ante un estado de transición. Para ello se debe ir al apartado de la barra de herramientas [Results/Vibrations](#), mostrada en la figura donde se muestran los modos vibracionales, esta pantalla se muestra en la figura 3.27 el primero de ellos debe tener un valor de frecuencia negativo, lo que indica que existe un modo de vibración imaginario, y que por tanto nos encontramos ante un [punto de silla](#), en ocasiones, el estado de transición encontrado no es el buscado, para comprobarlo se debe pulsar sobre [Start Animation](#), la molécula comenzará a vibrar en la dirección de la vibración imaginaria, aquí podemos ver si la reacción que expresa esa vibración se corresponde con la reacción esperada. Esta vibración se muestra en la Figura 3.28, en la que el radical metilo vibra entre el  $OH^-$  y el ion acetilo.



**Figura 2.27.** Pantalla Vibrations con el estado de transición del mecanismo en un paso.



**Figura 3.28.** Progreso de la vibración del estado de transición del mecanismo B<sub>AL2</sub>.

En este caso se ve con claridad la variación entre los reactivos y productos en la vibración, por tanto, se trata de la reacción que buscábamos y el estado de transición es el correcto, si la vibración que se observase no fuese la esperada habría que volver a hacer la simulación variando la geometría del estado de transición inicial.

### **3.4 Trabajo futuro y conclusiones.**

Este Trabajo Fin de Grado represente la primera contribución a la simulación en química computacional que se ha realizado en el seno del grupo de investigación Procesos Avanzados de Separación y en el Departamento de Ingenierías química y biomolecular. El adiestramiento en este tipo de herramientas de simulación tiene un elevado valor debido a su potencial aplicabilidad en el ámbito de diferentes proyectos que actualmente se desarrollan en el seno del departamento.

Como se dijo en el apartado 1.3, el objetivo general consiste en analizar el potencial de las herramientas de simulación en química computacional para abordar interacciones químicas que den lugar a la formación de moléculas orgánicas complejas, para la consecución de este objetivo se ha propuesto la resolución de varios casos de estudio, obteniéndose las siguientes conclusiones.

A partir de los casos de estudio y la teoría trabajada durante el desarrollo de este TFG se ha obtenido información sobre la posibilidad de utilizar este campo de la ciencia a las investigaciones realizadas en el grupo de investigación.

En el primer caso de estudio se muestra la influencia de las variables de simulación en el tiempo, pasos y resultado final. Con la resolución del caso se ha demostrado como reducir el tiempo de cómputo necesario para llevar a cabo los cálculos, obteniéndose resultados para la molécula mostrada en los que se reduce hasta 4,5 veces el tiempo, obteniéndose resultados similares en cuanto a energía. También se muestra que opciones utilizar cuando se necesiten reducir pasos. La conclusión que se saca es que una mala preparación del archivo de entrada puede provocar que el tiempo de simulación aumente de manera exponencial sin obtener una mejoría notable en los resultados, en algunos casos, simulaciones que pueden durar más de un día, en función de la complejidad de esta, en los que esa mejoría de tiempo tendrá gran influencia.

En el caso 2 se trata un modelo complejo de oxidación de un complejo orgánico, el estudio de estados oxidados, con el objetivo de trabajar con las propiedades químicas. Los resultados obtenidos mediante simulación muestran una diferencia entre los dos conformeros estudiados de (18 kJ/mol), este valor explica los resultados experimentales que se muestran en la bibliografía, en los que se dice que el conformero Down no aparece, y el que se observa es el Up. Por tanto, la simulación nos permite dar valores a

la diferencia entre dos o más moléculas distintas en estados en los que las observaciones experimentales no dan resultados concretos.

En el caso 3 se estudian estados de transición, el objetivo será comparar las energías de estos estados para estudiar las rutas de reacción, en él se obtiene información sobre los estados de transición de la molécula, estados de transición que no se pueden estudiar experimentalmente, y que a partir de las simulaciones se pueden estudiar sus propiedades, buscando rutas alternativas que expliquen los comportamientos de ciertas reacciones, Los resultados de este caso muestran que el mecanismo en dos pasos de la hidrólisis de metilacetato en medio básico tiene un estado de transición en una zona con 10kJ/mol menos que el máximo de la otra ruta, esta diferencia entre los dos máximos explica los resultados de la bibliografía en los que se muestra que en esta hidrólisis tiene preferencia la reacción por la ruta de dos pasos.

Como conclusión a cerca del objetivo general se puede afirmar que las simulaciones de modelado molecular se pueden utilizar como punto de partida de futuras investigaciones en el ámbito de la ingeniería química, permitiendo ahorrar gastos y tiempo en experimentación descartada previamente gracias a las simulaciones. Sin embargo, no deben ser usadas como principal método de obtención de datos.

En concreto, en una siguiente fase se comenzará a aplicar este tipo de herramientas en la etapa de toma de decisiones para la selección de agentes quelantes en fase sólida y fase líquida que permitan llevar a cabo la separación y recuperación selectiva de níquel y cobre de aguas residuales industriales. Este proyecto, que se realiza en el marco de la colaboración con una empresa regional, está obteniendo resultados experimentales muy prometedores que se verán fortalecidos por la aplicación de estas herramientas de simulación. Asimismo, esta metodología se podrá aplicar en campo de los procesos de oxidación avanzada (oxidación electroquímica, Fenton, fotocátalisis, etc.) actualmente en estudio en el grupo de investigación y dirigidos a la degradación y mineralización de compuestos persistentes (p.e. triclosan, clorofenol, etc.).



#### 4. REFERENCIAS

CUEVAS, G.; CORTÉS, F. 2003. *Introducción a la química computacional*. México: Fondo de cultura económica. ISBN: 968-16-7105-8.

CHAVEZ, M.A. [Et Al.]; 2012. *Introducción a la química computacional, notas de clase*. 1ª Ed. México. Universidad Autónoma de Chihuahua. ISBN: 978-1470117948.

VALLES-SÁNCHEZ, A.; MARINES-ROSALES, L. [et al]. Métodos y Usos de la Química Computacional, Revista Científica de la Universidad Autónoma de Coahuila, 2014, Volumen 6, No 11., págs. 16-21

JENSEN, F. 2007. *Introduction to Computational Chemistry*, 2nd Ed. England: John Wiley & Sons. ISBN: 978-0-470-01186-7.

YOUNG, D. 2001. *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems*. John Wiley & Sons. ISBN: 0-471-33368-9.

NEVILLE, I. 2001. *Química cuántica*. 5ª Ed. Madrid. Pentice Hall. ISBN: 84-205-3096-4.

FORESMAN, J.B.; FRISCH Æ. 2015. *Exploring chemistry with electronic structure methods*. 3rd Ed. U.S.A. Gaussian Inc. ISBN: 978-1-935522-03-4.

Gaussview/*Gaussian* Guide and Exercise Manual de la Universidad de Minnesota Twin Cities. Visto en internet el 17/09/2018.

<https://www.d.umn.edu/~psiders/courses/chem5650/gaussviewtutorial/BochicchioGaussianTrain2009.pdf>

Scientific Background on the Nobel Prize in Chemistry 2013. Visto en internet el 17/09/2018: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2013/advanced/information/>

ROSENAU, T.; EBNER, G.; STANGER, A.; PERL, S.; NURI, L., "From a theoretical concept to biochemical reactions: Strain-Induced bond localization (SILB) in oxidation of vitamin E" *Chem. –Eur. J.*, 2004, 11, 280-87, DOI: 10.1002/chem.200400265.

GARCÍA F., HERAS M.C., GARCÍA M.A. Quelantes del hierro: situación actual y perspectivas terapéuticas *Farm Hosp* 1995; 19 (6): 323-329

SCHRÖDER, S. (2017). *Análisis de intercambiadores iónicos quelantes como agentes de separación para la gestión de ácidos agotados* (Trabajo de fin de máster). Universidad de Cantabria, Santander, España.

PETROV, S.M.; KAYUKOVA, G.P.; LAKHOVA, A.I; et al. *Chem Technol Fuels Oils* (2017) 53: 501.

FRISCH, Æ., HRATCHIAN, H.P., DENNINGTON, R.D., KEITH T.D., MILLAM, J. 2009. *Gaussview 5 reference*, Gaussian Inc. USA. ISBN: 978-1-935522-00-3.

CHANG, R. 2013. *Química*, 10ª ed McGraw-Hill, México. ISBN: 9786071503077

PREEDY, V.R.; WATSON, V. 2007, *The encyclopedy of vitamin E*, CABI publishing. USA. ISBN: 978-1-84593-075-2.

TAKASHIMA, K.; RIVEROS, J., "Gas phase pathways for ester hydrolysis", *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 6128-32.

HÆFFNER, F.; HU, C.-H.; BRINCK, T.; NORIN, T., "The catalytic effect of water in basic hydrolysis of methyl acetate: a theoretical study", *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 1999, 459, 85-93.

DÍEZ, M.E.; VERA, R. (1998). *Los conjuntos base de Gaussian 94*. Visto en internet el 20/09/2018, de CeCaLCULA Sitio web: <http://www.cecalc.ula.ve/documentacion/tutoriales/gaussian/g94/node40.html#SECTION00063000000000000000>

PERRY, R., GREEN, W.; 2001. *Manual del ingeniero químico*. 7ª ED. Madrid. McGraw-Hill. ISBN: 9788448130084.

PEREZ, A. (2015). *Mecánica cuántica*. Visto en internet el 21/09/2018, Sitio web: <https://slideplayer.es/slide/1765579/>

ÁLVAREZ, R. 2015. *Una introducción a la Mecánica Cuántica para "no iniciados"*. Departamento de Análisis Matemático, Facultad de Matemáticas, Universidad de Sevilla.

TOXNET [internet]. *U.S. National Library of medicine*. Visto en internet el 1/10/2018, Sitio Web: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/21679-46-9>

## 5. ANEXOS

### **Anexo 1. Glosario de Términos:**

**Acilo:** radical formado por dos partes, la primera, un grupo carbonilo, un carbono enlazado mediante un doble enlace a un oxígeno, la segunda, enlazada también a ese carbono, es un grupo alquilo. Por tanto, un grupo acilo es un grupo alquilo con un carbonilo entre la molécula y el radical.

**Alquilo:** radical formado únicamente por carbonos e hidrógenos

**Confórmero:** los isómeros conformacionales o confórmeros son moléculas que se caracterizan por poder modificar su orientación espacial, convirtiéndose en otra molécula con los mismos átomos y grupos, pero con distinta forma.

**Dicroísmo Circular Vibracional:** Método espectroscópico que se utiliza para moléculas que poseen quiralidad, consiste en incidir con una luz polarizada en dos direcciones, las moléculas no simétricas absorberán de manera distinta la luz incidente polarizada a la derecha y la polarizada a la izquierda, de tal manera que este método se puede utilizar para diferenciar confórmeros de la misma molécula.

**Funcional de intercambio correlación:** Funcional definido por Kohn y Sham, cuyo valor exacto es desconocido.

**Función partición:** La función partición, en mecánica estadística, es un funcional a partir del cual se pueden determinar las funciones de estado de un sistema.

**Hamiltoniano:** En mecánica clásica se trata de un determinante que describe el sistema en función de la posición y el momento. En mecánica cuántica el hamiltoniano es el correspondiente a energía.

**Integral Bielectrónica:** Una integral bielectrónica cuantifica la energía de repulsión entre dos electrones en átomos con varios electrones.

**Punto de silla:** en una optimización, un punto de silla es un estado de transición entre dos estados mínimos (un punto de inflexión), se trata de un punto en el que el gradiente de energía es 0, pero no se trata de un mínimo ni un máximo local.

**Quiral:** Propiedad de una molécula que indica que su imagen en un espejo no sería superponible a la original.

**Vector Unitario:** Vector que tiene por módulo la unidad.

## **Anexo 2. Nomenclatura:**

**N**=Numero de moles.

**K<sub>B</sub>**= constante de Boltzmann. ( $1,380662 \times 10^{-23}$  J/K)

**q**=Función partición.

**V**=Volumen.

**T**=temperatura (por defecto 298,15 K).

**E**=Energía interna.

**C<sub>v</sub>**= Capacidad calorífica a volumen constante.

**$\Delta rH^\circ$** =Variación de la Entalpía.

**h**=constante de Planck.

**c<sup>o</sup>**=concentración. (En las ecuaciones se toma como 1)

**R**=constante de los gases ideales.

**$\Delta G^\circ$** = Variación de la Energía Libre de Gibbs.