



---

**Universidad de Valladolid**

Facultad de Ciencias

## **TRABAJO FIN DE GRADO**

Grado en Química

### **ESTUDIO MECANOCUÁNTICO DE LA ESTRUCTURA MOLECULAR DEL PARACETAMOL**

*Autor: Patricia Sáez Bombín*

*Tutor/es: Víctor Rayón*



<b>1. RESUMEN-ABSTRACT .....</b>	<b>5</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>7</b>
<b>3. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO .....</b>	<b>9</b>
3.1. OBJETIVOS .....	9
3.2. PLAN DE TRABAJO .....	10
<b>4. METODOLOGÍA .....</b>	<b>11</b>
4.1. ECUACIÓN DE SCHRÖDINGER .....	11
4.2. APROXIMACIÓN DE BORN-OPPENHEIMER .....	12
4.3. SUPERFICIE DE ENERGÍA POTENCIAL (SEP) .....	13
4.4. MÉTODOLÓGÍAS TEÓRICAS.....	15
4.5. TEORÍA DEL FUNCIONAL DE LA DENSIDAD (DFT).....	16
4.6. FUNCIONES DE BASE .....	17
4.7. TEORÍA DE ÁTOMOS EN MOLÉCULAS DEL PROF. RICHARD BADER .....	19
4.8. MODELOS DE DISOLVENTE: MÉTODOS IMPLÍCITOS DE CONTINUO .....	20
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>21</b>
5.1. ANÁLISIS CONFORMACIONAL DEL PARACETAMOL EN FASE GAS.....	21
5.1.1. <i>Análisis comparativo de las diferentes metodologías teóricas</i> .....	21
5.1.2. <i>Termoquímica y poblaciones relativas</i> .....	23
5.1.3. <i>Análisis geométrico de los confórmeros</i> .....	26
5.1.4. Análisis topológico de la densidad de carga.....	29
5.2. ANÁLISIS CONFORMACIONAL DEL PARACETAMOL EN DISOLUCIÓN .....	31
5.2.1. Energías de solvatación.....	31
5.2.2. Poblaciones de los confórmeros en disolución.....	31
5.2.3. Análisis de los confórmeros en disolución .....	32
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>34</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>36</b>
<b>8. LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS .....</b>	<b>37</b>
8.1. LISTADO DE TABLAS .....	37
8.2. LISTADO DE FIGURAS .....	39

<b>9. ANEXO .....</b>	<b>40</b>
9.1. PARÁMETROS ESPECTROSCÓPICOS .....	40

## 1. RESUMEN-ABSTRACT

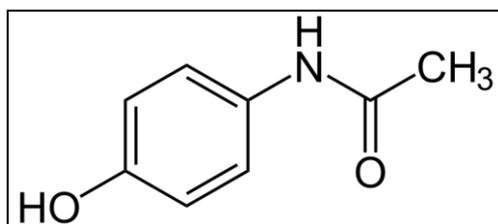
El paracetamol ( $C_8H_9NO_2$ ) es un fármaco que actúa como analgésico y antipirético, es decir, se trata de un medicamento con propiedades para calmar el dolor y reducir la fiebre. En el presente Trabajo de Fin de Grado se realiza un estudio conformacional teórico sobre los cuatro posibles conformeros del paracetamol con el objetivo de investigar la estabilidad relativa de dichos conformeros así como sus parámetros espectroscópicos tanto en fase gas como en disolución. Durante la realización de este estudio teórico, se han utilizado diferentes metodologías computacionales, desde métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) hasta métodos basados en la función de onda incluyendo los métodos MP2 y el método de agregados acoplados CCSD(T). Los resultados obtenidos predicen correctamente el ordenamiento energético y los parámetros espectroscópicos de los conformeros en buen acuerdo con los resultados experimentales. La única discrepancia reseñable está en la diferencia energética entre los conformeros *trans* que pensamos que es debida a la anarmonicidad, una corrección que no hemos tenido en cuenta en nuestros cálculos teóricos. Los resultados obtenidos indican también que uno de los funcionales estudiados (WB97XD) proporciona mejores parámetros espectroscópicos que MP2 mientras que este último proporciona contribuciones térmicas a la energía libre de Gibbs en mejor acuerdo con los resultados experimentales. Por último, se ha llevado a cabo un análisis de la densidad electrónica de carga en fase gas, cuyo objetivo es buscar interacciones intramoleculares que permitan aclarar la preferencia conformacional observada.

Paracetamol ( $C_8H_9NO_2$ ) is a drug that acts as an analgesic and antipyretic, that is, it is a medication with properties to calm pain and reduce fever. In the present End of Degree Project a theoretical conformational study is carried out on the four possible conformers of paracetamol with the aim of investigating the relative stability of these conformers as well as their spectroscopic parameters both in gas phase as in solution. Different computational methodologies have been used ranging from methods based on the Density Functional Theory (DFT) until methods based on the function of wave including MP2 and coupled cluster CCSD(T). The results obtained nicely agree with both the experimentally observed energy order of the conformers and their spectroscopic parameters. The only notable discrepancy is in the energy difference between the two *trans* conformers that we think is due to the lack of anharmonic corrections in our theoretical treatment. The results obtained also indicate that one of the functional selected for this study (WB97XD) provides better spectroscopic parameters than MP2. On the contrary, we have also observed that the latter provides thermal contributions to the Gibbs free energy in better agreement with the experimental results. Finally, an analysis of the electronic charge density in gas phase has been carried out in order to look for intramolecular interactions that allow to explain the observed conformational preference.



## 2. INTRODUCCIÓN

El paracetamol, también conocido bajo el nombre de acetaminofén, es un fármaco con propiedades analgésicas, sin propiedades antiinflamatorias clínicamente significativas. Además, tiene efectos antipiréticos. Se presenta habitualmente en forma de cápsulas, comprimidos o gotas de administración oral.



**Figura 1.** Estructura del paracetamol.

El paracetamol fue descubierto en Alemania en 1877 y es el medicamento más utilizado para el alivio del dolor y la fiebre tanto en Europa como en Estados Unidos. Se encuentra en el listado de medicamento esenciales que elabora la Organización Mundial de la Salud.

<b>Nomenclatura IUPAC</b>	N-(4-hidroxifenil) etanamida
<b>Fórmula química</b>	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>
<b>Peso molecular</b>	151,17 g/mol
<b>Biodisponibilidad</b>	aprox 100%
<b>Metabolismo</b>	90 a 95% hepático
<b>Semivida</b>	1 – 4 horas
<b>Excreción</b>	Renal
<b>Punto de fusión</b>	169 °C
<b>Densidad</b>	1,293 g/cm <sup>3</sup>
<b>Solubilidad en agua</b>	1,4 g/100 ml (20°C) También soluble en etanol, metanol, dimetilformamida

**Tabla 1.** Propiedades químicas y físicas de la molécula del paracetamol.

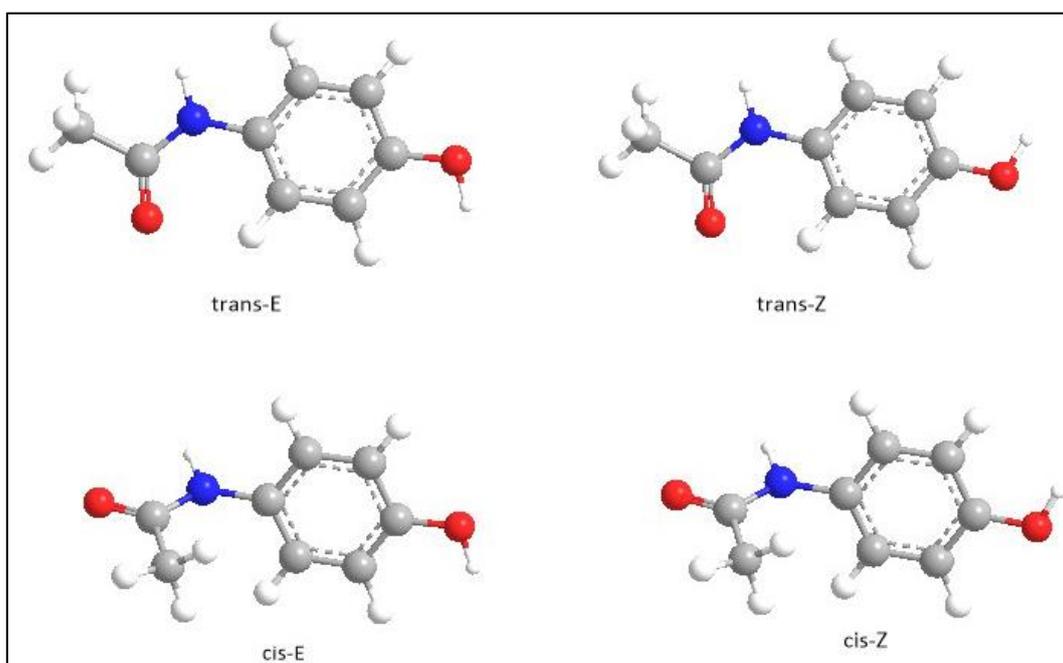
En la actualidad es uno de los analgésicos más utilizados al ser bastante seguro y no interactuar con la gran mayoría de los medicamentos.

El paracetamol tiene múltiples funciones. Es eficaz para aliviar varios dolores leves (cefalea, contractura muscular o cólicos menstruales), es adecuado para controlar el dolor de una cirugía menor o post-quirúrgico una vez que la necesidad de calmantes más fuertes se ha reducido y también, es eficaz para el tratamiento de la fiebre.

Por el momento, el mecanismo de acción del paracetamol no está del todo claro, pero se cree que actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, las cuales son mediadores celulares responsables de la aparición del dolor.

El paracetamol es un polvo cristalino blanco de sabor ligeramente amargo. Es particularmente soluble en disolventes de polaridad intermedia como alcoholes de cadena corta. En agua el paracetamol es sólo ligeramente soluble (unos 14 gr/kg de disolvente).

El paracetamol tiene cuatro posibles confórmeros: *trans-E*, *trans-Z*, *cis-E* y *cis-Z*. Para etiquetarlos se considera la disposición del enlace peptídico (disposición *cis* o *trans*) y, a continuación, se necesita un índice adicional para indicar las disposiciones relativas de los grupos -OH (zusammen (Z) o entgegen (E)), con respecto al grupo peptídico.



**Figura 2.** Cuatro confórmeros de paracetamol.

El paisaje conformacional del paracetamol se ha investigado recientemente por técnicas de espectroscopía electrónica (Beames et al, 2010; Lee et al, 2011; Sohn et al, 2013). En todos estos estudios se detectaron únicamente confórmeros de tipo *trans*. El primer estudio en el que se observó el espectro de los cuatro posibles confórmeros fue realizado recientemente por Varela y colaboradores (Varela et al, 2013) mediante espectroscopía de rotación. La identificación de los confórmeros *trans* se realizó en base a los valores de los componentes del momento dipolar mientras que la asignación de los confórmeros *cis* no fue posible con la información experimental disponible. En este estudio espectroscópico se realizaron asimismo cálculos *ab initio* a nivel MP2/6-311++G\*\*. La comparación entre las observaciones espectroscópicas y los resultados teóricos mostró dos interesantes discrepancias. Una de ellas, la diferencia relativa de las energías entre los confórmeros *trans* predicha experimentalmente sobre los 300 cm<sup>-1</sup> mientras que los resultados teóricos proporcionaron un valor de 109 cm<sup>-1</sup>. La otra discrepancia entre los resultados experimentales y los teóricos es debida al defecto inercial que tiene un valor teórico muy lejano a cero y un valor experimental más pequeño (este último sólo se ha especificado para los confórmeros *trans*) y cercano a cero (valor esperado del defecto inercial para una molécula rígida y plana).

## 3. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

### 3.1. Objetivos

El objetivo primordial de este Trabajo de Fin de Grado consiste en el análisis conformacional de uno de los medicamentos con mayor uso, el paracetamol; este estudio se realiza sobre dicha molécula tanto en fase gas como en disolución.

Con esta prioridad, los objetivos parciales que nos hemos propuesto cumplir son:

- I. Analizar la Superficie de Energía Potencial (SEP) de la molécula del paracetamol en fase gas mediante la utilización de diferentes métodos teóricos. Estos métodos nos proporcionan información de la cual se puede extraer el orden de estabilidad de los distintos conformeros que tiene la molécula estudiada. Al usar varios métodos cuánticos nos proporciona la posibilidad de realizar una comparación sobre las diferentes herramientas teóricas que se han utilizado.
- II. Realizar un análisis topológico de la densidad electrónica de carga con el fin de racionalizar la preferencia conformacional observada.
- III. Estudiar la solvatación de los cuatro conformeros que tiene la molécula del paracetamol a través de métodos implícitos de continuo. Aquí, se hará una comparación de la preferencia conformacional entre la obtenida en fase gas y la obtenida en disolución.

### 3.2. Plan de Trabajo

Para la realización de este Trabajo Fin de Grado (TFG) se ha llevado a cabo una serie de etapas, las cuales son:

- I. Búsqueda de antecedentes bibliográficos.
- II. Análisis energético y geométrico de los confórmeros en fase gas. Cálculo de las poblaciones relativas de Boltzmann de los diferentes confórmeros.
- III. Estudio comparativo de las diferentes metodologías utilizadas.
- IV. Análisis de los parámetros geométricos de los confórmeros comparando los resultados teóricos con los experimentales.
- V. Racionalizar la preferencia conformacional a través de un análisis topológico de la densidad electrónica de carga.
- VI. Estudio de la solvatación de los distintos confórmeros mediante la utilización de métodos implícitos de continuo. Comparación de los resultados en disolución con los obtenidos en fase gas.
- VII. Elaboración de la presente memoria.

## 4. METODOLOGÍA

Para realizar este apartado se ha tomado la información necesaria de los siguientes libros de química computacional y química física general: (Atkins P., de Paula J., 8ª edición) y (Bertrán J., 2000)

### 4.1. Ecuación de Schrödinger

Los electrones son partículas muy ligeras cuya descripción no puede llevarse a cabo por la mecánica clásica. La ecuación mecanocuántica necesaria para el estudio de la estructura electrónica es la ecuación de Schrödinger. Para estados estacionarios, en concreto, consideramos la ecuación independiente del tiempo:

$$\hat{H} \Psi = E \Psi \quad (1)$$

Con esta ecuación (1) obtenemos las propiedades de un sistema molecular. La resolución de esta ecuación nos ofrece la energía y las funciones de onda (estacionarias) del estado fundamental como de los estados excitados del sistema.

El operador hamiltoniano (2) se puede desglosar en una parte electrónica y otra nuclear:

$$\begin{aligned} \hat{H} &= \hat{H}_{elec} + \hat{H}_N \quad (2) \\ \hat{H}_{elec} &= -\frac{1}{2} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_A \sum_i \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}} \\ \hat{H}_N &= -\frac{1}{2} \sum_A \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 + \sum_i \sum_{j>i} \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} \end{aligned}$$

Con ello, el operador hamiltoniano (3) está compuesto por cinco términos: un componente de la energía cinética de los núcleos, otro de la energía cinética de los electrones y tres componentes de energía potencial; uno de atracción entre núcleos-electrones, otro de repulsión interelectrónica y otro de repulsión internuclear.

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_A \sum_i \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}} - \frac{1}{2} \sum_A \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 + \sum_i \sum_{j>i} \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} \quad (3)$$

## 4.2. Aproximación de Born-Oppenheimer

La aproximación de Born-Oppenheimer se basa en el hecho de que los núcleos y los electrones tienen masas muy diferentes lo que permite separar el estudio de ambos tipos de partículas. De esta manera, si consideramos una configuración geométrica nuclear fija podemos eliminar el término de energía cinética de los núcleos y que la repulsión internuclear sea una mera constante que se puede sumar *a posteriori*, es decir, al considerar la parte nuclear constante se puede trabajar únicamente con el hamiltoniano electrónico.

$$\hat{H}_{elec} = -\frac{1}{2} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_A \sum_i \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}}$$

De esta forma la ecuación de Schrödinger electrónica se formula de la siguiente forma al trabajar únicamente con el Hamiltoniano electrónico:

$$\hat{H}_{elec}(r, R) \Psi_{elec}(r, R) = E(R) \Psi_{elec}(r, R) \quad (4)$$

Donde  $\hat{H}_{elec}$  es el operador hamiltoniano correspondiente a la parte electrónica, E la energía electrónica que incluye la repulsión nuclear y  $\Psi_{elec}$  la función de onda electrónica que depende de las coordenadas nucleares de forma paramétrica.

Esta aproximación permite definir el concepto de Superficie de Energía Potencial.

### 4.3. Superficie de Energía Potencial (SEP)

Como se ha demostrado anteriormente, el concepto de SEP se basa en la aproximación de Born-Oppenheimer. La superficie de energía potencial es la representación de la energía del sistema en función de los parámetros geométricos nucleares:  $E = E(R)$ , donde  $R$  simboliza el conjunto de coordenadas nucleares o variables geométricas del sistema. En realidad, es una hipersuperficie, ya que si tenemos  $n$  variables o coordenadas geométricas necesitaríamos un espacio de dimensión  $n+1$  para representarla.

Matemáticamente la Superficie de Energía Potencial se define como la suma de la energía electrónica más el componente de repulsión internuclear.

- Las estructuras de equilibrio corresponden a las posiciones de los mínimos en los valles de la SEP.
- La energética de la reacción puede calcularse a partir de las diferencias de altura de los mínimos de reactivos y productos.
- Un camino de reacción conecta reactivos y productos a través de un camino de mínima energía.
- El estado de transición se localiza en el punto de mayor energía a lo largo del camino de mínima energía.
- Las constantes cinéticas pueden calcularse a partir de la altura y el perfil de la SEP alrededor del estado de transición.
- La forma del valle de reactivos determina su estructura vibracional.

Para un sistema con  $N$  átomos, tiene  $3N$  coordenadas nucleares, de las cuales 3 son traslacionales y 3 rotacionales; estas coordenadas no modifican el valor de  $E$  ya que no afectan a la distancia internuclear. Como consecuencia de esto,  $E$  va a ser función de  $3N-6$  variables o  $3N-5$  si es lineal.

Matemáticamente los máximos y mínimos en la SEP son puntos estacionarios, es decir, aquellos para los cuales se anula la primera derivada.

$$\frac{\partial E}{\partial q} = 0$$

El estudio topológico de la SEP permite diferenciar dos tipos de puntos críticos, cuya naturaleza vendrá dada por la segunda derivada:

- Mínimos: todas las segundas derivadas de la energía son positivas. Corresponden a estructuras de equilibrio; reactivos, productos e intermedios de reacción.

$$\frac{\partial^2 E}{\partial q_i^2} > 0, \forall i$$

- Puntos en silla de primer orden: todas las segundas derivadas de la energía son positivas, excepto una negativa (máximo) a lo largo de la coordenada de reacción. Corresponden a los estados de transición.

$$\frac{\partial^2 E}{\partial q_{cr}^2} < 0 \quad \frac{\partial^2 E}{\partial q_i^2} > 0, \forall i \neq cr \text{ (coordenada de reacción)}$$

Para la realización de este estudio fue necesario analizar la SEP del paracetamol buscando todos los mínimos asociados a los cuatro confórmeros del sistema. Una vez localizado un punto estacionario hay que comprobar que el número de derivadas segundas negativas es cero para los mínimos y una para los de primer orden. Esto se lleva a cabo calculando y diagonalizando la matriz Hessiana.

Hay que resaltar que la diagonalización de la matriz Hessiana permite obtener las constantes de fuerza, a partir de las cuales se pueden calcular las frecuencias de vibración. Estas frecuencias de vibración nos dan la posibilidad de obtener dos cosas: un espectro de infrarrojo de cada uno de los confórmeros el cual se puede comparar con un espectro obtenido experimentalmente; y por otro lado, las propiedades termodinámicas a través de las herramientas de la Termodinámica Estadística.

En este estudio, especialmente nos interesa la energía libre de Gibbs ya que con ella podemos calcular las poblaciones relativas de Boltzmann de los distintos confórmeros y con ellas, saber en qué confórmero se va a encontrar, en mayor proporción, la molécula estudiada a cada uno de los niveles de cálculo utilizados.

#### 4.4. Metodologías Teóricas

La ecuación de Schrödinger electrónica (4) no se puede resolver de manera exacta, salvo para sistemas de un único electrón, debido al término de repulsión interelectrónica. Para obtener una resolución aproximada, sin embargo, se pueden utilizar diferentes metodologías. Estas metodologías se pueden dividir en dos grandes categorías:

- Métodos basados en campos de fuerzas (mecánica molecular): aplica las leyes de la Mecánica Clásica sin considerar explícitamente a los electrones.
- Métodos mecanocuánticos: se aplican las ecuaciones de la Mecánica Cuántica a través de la ecuación de Schrödinger. Estos métodos se subdividen a su vez en tres clases según el tratamiento realizado.
  - A. Métodos semiempíricos: se pueden despreciar algunos términos del Hamiltoniano o simplificar algunas integrales, despreciándolas u obteniéndolas a partir de información experimental.
  - B. Métodos basados en la función de onda: resuelven la ecuación de Schrödinger electrónica (4) utilizando como herramienta fundamental la función de onda.
  - C. Teoría del Funcional de la Densidad (DFT): aplica una metodología alternativa para la resolución de la ecuación de Schrödinger centrada en la densidad electrónica en vez de en la función de onda.

Los llamados métodos *ab initio* o también conocidos como métodos basados en los primeros principios resuelven la ecuación de Schrödinger haciendo uso únicamente de los valores de constantes universales, no haciendo uso de información experimental. Los métodos basados en la función de onda son todos métodos *ab initio*. Por otro lado, la mayor parte de los métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad usan cierta información experimental en su desarrollo. Sin embargo, suelen considerarse también entre los métodos *ab initio*.

Los métodos más exactos son los métodos *ab initio* (tanto los basados en la función de onda como los basados en la densidad) aunque asociados a un coste computacional muy grande. Los métodos semiempíricos son mucho más baratos computacionalmente pero también mucho menos exactos.

En el presente trabajo, no se han utilizado ni métodos basados en la mecánica molecular ni métodos semiempíricos; por lo tanto, únicamente se han utilizado métodos basados en la función de onda (MP2 y CCSD(T)) y métodos basados en la densidad (B3LYP, M06L, M062X y WB97XD). Los métodos basados en la función de onda tienen una base teórica muy compleja y por lo tanto, no se discutirán en este trabajo. Los métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad, por otro lado, se describen a continuación.

## 4.5. Teoría del Funcional de la Densidad (DFT)

La Teoría del Funcional de la Densidad (DFT, por sus siglas en inglés), aplicada a sistemas electrónicos, es un procedimiento variacional alternativo a la solución de la ecuación de Schrödinger, donde el funcional de la energía electrónica es minimizado con respecto a la densidad electrónica. Es uno de los métodos más utilizados en los cálculos cuánticos de la estructura electrónica de la materia, tanto en la física de la materia condensada como en la química cuántica.

La teoría DFT se puede aplicar de una manera análoga a Hartree-Fock (HF), esto es de manera iterativa partiendo de una densidad inicial. La mayoría de los funcionales difieren en el tratamiento de la contribución de intercambio y de correlación. Permite mejorar los resultados HF (incluye parte de correlación) a un coste parecido.

La Teoría del Funcional de la Densidad se basa en el Teorema de Hohenberg-Kohn, que establece que la energía del estado fundamental de un sistema es un funcional de la densidad electrónica,  $E = E(\rho)$ . El problema es que se desconoce la forma de ese funcional. Existen varios tipos de aproximaciones referidas al funcional exacto de la densidad que se quiere conocer.

<b>Aproximación de la densidad local (LDA)</b>	Dependen únicamente del valor de la densidad electrónica en cada punto del espacio
<b>Aproximación del gradiente generalizado (GGA)</b>	Consideran en cada punto el valor de la densidad y sus gradientes
<b>Funcionales híbridos</b>	Incluyen información de la densidad y su gradiente, y la contribución del intercambio Hartree-Fock.
<b>Funcionales meta-GGA</b>	Incorporan información sobre la laplaciana de la densidad
<b>Funcionales meta-GGA híbridos</b>	Incorporan ambas, el intercambio Hartree-Fock y la laplaciana de la densidad.

**Tabla 2.** Diferentes tipos de aproximaciones de la DFT.

En nuestro caso, siguiendo la clasificación anterior, hemos utilizado los funcionales B3LYP (híbrido), M062X (meta-GGA híbrido), M06L (GGA), y WB97XD (híbrido). Es importante destacar que los funcionales M062X y WB97XD tienen en cuenta los efectos de la dispersión mientras que los funcionales M06L y B3LYP no han sido parametrizados teniendo en cuenta este componente de la energía de interacción intermolecular.

## 4.6. Funciones de base

Para poder resolver la ecuación de Schrödinger electrónicas de moléculas poliatómicas mediante la utilización de la mecánica cuántica, es necesario utilizar un conjunto de funciones de base. Estas funciones de base permiten expresar los orbitales moleculares  $\varphi$  como combinaciones lineales de funciones de base  $\chi$ :

$$\varphi_i = \sum_i c_i \chi_i$$

Donde  $c_i$  son los coeficientes de expansión del orbital molecular y  $\chi_i$  son las funciones de base que se pueden expresar de la siguiente manera:

$$\chi = N Y(\theta, \gamma) R(r)$$

En la cual  $N$  es la constante de normalización,  $Y(\theta, \gamma)$  es la parte angular (generalmente corresponde a los armónicos esféricos) y  $R(r)$  es la parte radial. Para la parte radial hay dos posibilidades: funciones de tipo Slater y funciones de tipo gaussiana; las más utilizadas son las funciones de tipo gaussiana ya que su cálculo de integrales es sencillo aunque se necesitan más funciones.

En nuestro trabajo hemos utilizado varios conjuntos de base: 6-31G\*, 6-311++G\*\*, cc-pVTZ y aug-cc-pVTZ.

Las bases 6-31G\* y 6-311++G\*\*, desarrolladas por Pople y colaboradores, se encuentran clasificadas dentro de las bases de valencia desdoblada, con las cuales se intenta describir mejor las capas de valencia.

- 6-31G\* o 6-31G(d) => El símbolo (\*) se refiere a que a la base se le añade una función de polarización, la cual corresponde a un número cuántico angular superior y ayudan a describir los cambios de densidad electrónica de un átomo en un entorno molecular. Este conjunto de base indica que se añade un conjunto de funciones d para cada átomo que sea más pesado que el H.
- 6-311++G\*\* o 6-311++G(d,p) => cada orbital interno se describe con una única función que es contracción de 6 funciones gaussianas; pero cada orbital de valencia es triple-zeta, consta por tanto de tres funciones (una de ellas contracción de 3 gaussianas y las otras dos corresponden a una única gaussiana primitiva). El símbolo (+) indica que a la base se le añade una función difusa que tiene el mismo número cuántico angular que los orbitales de valencia pero que tienen exponentes más pequeños. El doble símbolo indica que estas funciones difusas se añaden tanto en los átomos pesados como en el hidrógeno. Este conjunto de base contiene adicionalmente conjuntos de polarización en los átomos pesados (\*) y en el H (se indica con un segundo \*).

Las bases aug-cc-pVTZ (aug= funciones difusas) y cc-pVTZ, desarrolladas por Dunning y colaboradores, se denominan '*correlation-consistent polarized Valence Triple Zeta*'. La parte '*correlation-consistent*' implica que los exponentes orbitales y los coeficientes de contracción fueron optimizados variacionalmente en cálculos correlacionados. A diferencia de las bases de Pople, en este caso se utiliza un conjunto único de funciones primitivas para construir todas las funciones contraídas, que se diferencian solamente en el conjunto de coeficientes de contracción. Este esquema tiene algunas ventajas técnicas sobre la contracción segmentada. Por ejemplo, en cuanto a la eficiencia computacional, las integrales que involucran el mismo tipo de funciones primitivas pueden calcularse una sola vez y almacenarse para ser usadas nuevamente cuando sea necesario.

## 4.7. Teoría de Átomos en Moléculas del Prof. Richard Bader

La teoría de la estructura molecular del Prof. Richard Bader permite definir de manera matemática el concepto de átomo en una molécula, el enlace químico, la estructura y la estabilidad molecular. Además permite describir los distintos tipos de enlaces e interacciones entre átomos, relacionándolos con los conceptos que habitualmente se maneja en química.

La teoría de Bader se basa en el análisis de las propiedades topológicas de la densidad de carga electrónica,  $\rho(r)$ . Dichas propiedades vienen resumidas por el número y clase de los puntos críticos. Se denominan puntos críticos a aquellos puntos en los cuales se anula su gradiente ( $\nabla\rho(r)=0$ ). Los puntos críticos se clasifican por el par  $(\omega,\sigma)$ , donde  $\omega$  es el rango el cual viene determinado por el número de valores propios del Hessiano o curvaturas de  $\rho(r)$  no nulas en el punto crítico, y  $\sigma$  es la signatura o diferencia entre el número de curvaturas positivas y negativas.

Según los valores del par característico, los puntos críticos se pueden clasificar de la siguiente manera:

- a) (3,-3). Corresponden a máximos locales de  $\rho(r)$  y se asocian a las posiciones de los núcleos.
- b) (3,-1). Máximos en dos direcciones y mínimo en la tercera. Corresponden a puntos críticos de enlace. Puntos de silla de primer orden.
- c) (3,+1). Máximos en una de las direcciones y mínimos en las otras dos. Corresponden a puntos críticos de anillo en estructuras cíclicas. Puntos de silla de segundo orden.
- d) (3,+3). Mínimo local de  $\rho(r)$ . Corresponden a puntos críticos de caja asociados a estructuras cíclicas tridimensionales.

Los puntos críticos más importantes son:

- ❖ (3,-1) debido a que permiten caracterizar matemáticamente la existencia de enlace químico entre dos átomos. Además las propiedades de  $\rho(r)$  en el punto crítico de enlace permite definir el correspondiente orden de enlace.
- ❖ (3,+1) debido a que permiten caracterizar matemáticamente la existencia de una estructura cíclica.

Para el trabajo realizado, los puntos más relevantes son los puntos (3,-1) denominados puntos de silla de primer orden o puntos críticos de enlace que nos permite determinar si existe un enlace químico entre dos átomos cualesquiera, lo que nos permite caracterizar si existe algún enlace intramolecular en la molécula del paracetamol.

## 4.8. Modelos de disolvente: métodos implícitos de continuo

Existen dos maneras distintas de incorporar los efectos del disolvente en una determinada molécula.

La forma más evidente, y conceptualmente (pero no computacionalmente) más sencilla, es introducir el disolvente de manera explícita introduciendo las moléculas de disolvente a nuestro cálculo realizado anteriormente en fase gas. Hay que saber que cuando se realiza este procedimiento, únicamente se pueden considerar un número pequeño de las moléculas, exactamente moléculas de la primera o segunda capa de solvatación, debido a que el coste computacional se incrementa.

La segunda manera es considerar el disolvente de forma implícita como un sólido determinado por una constante dieléctrica, la cual depende del disolvente utilizado, en el que se crea una cavidad en la cual se introduce la molécula estudiada. Esta forma no considera de forma explícita moléculas de disolvente.

Esta última manera se denomina métodos implícitos de continuo que proporcionan resultados fiables a un bajo coste computacional. Únicamente hay que tener en cuenta que, como es evidente, los métodos implícitos no pueden ser aplicados en aquellos casos en los que una molécula de disolvente represente un papel relevante en un proceso químico cualquiera.

Al utilizar los modelos implícitos de continuo, se pretende obtener la siguiente información:

- 1) Los cambios geométricos que se producen cuando se introduce el disolvente en cada uno de los conformeros estudiados respecto a las geometrías obtenidas de los mismos en fase gas.
- 2) La energía de solvatación de cada conformero, la cual se define como la diferencia entre la energía libre de Gibbs de un determinado conformero en fase gas y en disolución.

$$\Delta G_{solv} = G_{gas} - G_{disolución}$$

En este trabajo hemos utilizado un método implícito ampliamente usado en la bibliografía, el método SMD (Solvation Model based on Density). Los detalles técnicos del método son complejos y no se discutirán en la presente memoria.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Análisis conformacional del paracetamol en fase gas

#### 5.1.1. Análisis comparativo de las diferentes metodologías teóricas

En la Tabla 3 se recogen los resultados de las energías electrónicas relativas (en  $\text{cm}^{-1}$ ) de los 4 conformeros que presenta la molécula del paracetamol estudiada, para cada uno de los métodos de cálculos que se han utilizado con la base 6-31G\*:

	B3LYP	M06L	M062X	WB97XD
<i>trans-E</i>	0	0	0	0
<i>trans-Z</i>	134	130	145	146
<i>cis-E</i>	1095	814	762	543
<i>cis-Z</i>	1099	819	764	544

**Tabla 3.** Energías electrónicas relativas ( $\text{cm}^{-1}$ ), sin tener en cuenta la energía en el punto cero (ZPVE), de los diferentes conformeros del paracetamol con métodos DFT.

Con estos resultados, se puede observar que todos los niveles utilizados coinciden en que el conformero más estable es el *trans-E* y el conformero menos estable es el *cis-Z*, siendo el orden de estabilidad el siguiente *trans-E* < *trans-Z* < *cis-E* < *cis-Z*. La diferencia de energía entre los conformeros *trans* es pequeña y muy parecida con todos los funcionales empleados (sobre los 134-146  $\text{cm}^{-1}$ ). Sin embargo, la diferencia entre los conformeros *trans* y *cis* abarca un mayor rango: entre los 1,5 y 3,1 kcal/mol siendo los funcionales M062X y WB97XD los que predicen una diferencia más pequeña y los funcionales B3LYP y M06L los que predicen una diferencia mayor. Esta diferencia en las energías relativas pensamos que es debida la mejor descripción de la energía de dispersión con los funcionales, M062X y WB97XD. Por este motivo vamos a continuar el resto del estudio con estos dos funcionales descartando B3LYP y M06L.

	M062X				WB97XD			
	6-31G*	6-311++G**	TZ <sup>1</sup>	aTZ <sup>2</sup>	6-31G*	6-311++G**	TZ <sup>1</sup>	aTZ <sup>2</sup>
<i>trans-E</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>trans-Z</i>	145	151	140	137	146	152	138	138
<i>cis-E</i>	762	562	720	699	543	350	513	472
<i>cis-Z</i>	764	566	720	696	544	350	513	471

**Tabla 4.** Energías electrónicas relativas ( $\text{cm}^{-1}$ ) de los 4 conformeros con los funcionales M062X y WB97XD y todos los conjuntos de base utilizados. <sup>1</sup> TZ se refiere a cc-pVTZ; <sup>2</sup> aTZ se refiere a aug-cc-pVTZ.

La Tabla 4 muestra los resultados energéticos en los funcionales M062X y WB97XD junto con cuatro conjunto de base diferentes: el conjunto de calidad doble- $\zeta$  6-31G\* discutido en la tabla anterior, y tres conjuntos de calidad triple- $\zeta$ , cc-pVTZ, aug-cc-pVTZ y 6-311++G\*\* de los cuales el segundo y el tercero incorporan funciones difusas.

La separación energética entre los conformeros *trans* es muy parecida con los dos funcionales y las cuatro bases utilizadas: entre los 137-151  $\text{cm}^{-1}$  (M062X) y entre los 138-152  $\text{cm}^{-1}$  (WB97XD). Sin embargo, la diferencia de energías entre los conformeros *trans* y *cis* parece más problemática. Con el funcional M062X los dos conjuntos de base más amplios predicen una diferencia entre los 560 (6-311++G\*\*) y los 700 (aug-cc-pVTZ)  $\text{cm}^{-1}$  mientras que con el funcional WB97XD estos valores son 350 y 470  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Aunque los resultados recogidos en la Tabla 4 muestran que las funciones difusas tienen su importancia a la hora de describir correctamente la preferencia conformacional, parece claro que el mayor grado de discrepancia se encuentra en los funcionales.

Como consecuencia de esto, y con el objetivo de determinar que funcional de los dos produce mejores resultados, hemos realizado cálculos utilizando un método basado en la función de onda (MP2) y un método de agregados acoplados conocido como CCSD(T) (Coupled Cluster). Las Tablas 5 y 6 presentan los resultados obtenidos con estos dos métodos *ab initio* junto con los resultados M062X (Tabla 5) y WB97XD (Tabla 6). Las geometrías de equilibrio utilizadas en todos los cálculos *ab initio* se obtuvieron a nivel DFT.

	M062X/6-311++G**	MP2/6-311++G**//M062X	CCSD(T)/6-311++G**//M062X
<i>trans-E</i>	0	0	0
<i>trans-Z</i>	151	142	141
<i>cis-E</i>	562	192	240
<i>cis-Z</i>	566	221	277

**Tabla 5.** Energías electrónicas relativas ( $\text{cm}^{-1}$ ) con el funcional M062X y con el conjunto de base 6-311++G\*\* y cálculos MP2 y CCSD(T). Los cálculos MP2 y CCSD(T) se han realizado con el conjunto de base 6-311++G\*\* y se han realizado sobre las geometrías M062X/aug-cc-pVTZ.

	WB97XD/6-311++G**	MP2/6-311++G**//WB97XD	CCSD(T)/6-311++G**//WB97XD
<i>trans-E</i>	0	0	0
<i>trans-Z</i>	152	143	141
<i>cis-E</i>	350	190	210
<i>cis-Z</i>	350	194	215

**Tabla 6.** Energías electrónicas relativas ( $\text{cm}^{-1}$ ) con el funcional WB97XD y con el conjunto de base 6-311++G\*\* y cálculos MP2 y CCSD(T). Los cálculos MP2 y CCSD(T) se han realizado con el conjunto de base 6-311++G\*\* y se han realizado sobre las geometrías WB97XD/aug-cc-pVTZ.

El método más sofisticado de los mostrados en las Tablas 5 y 6 es CCSD(T). Las diferencias de energía entre los dos conformeros *trans* y entre *trans-E* y los conformeros *cis* es de 141 y 240-277  $\text{cm}^{-1}$  (sobre la geometría M062X) y entre 141 y 210-215  $\text{cm}^{-1}$  (sobre la geometría WB97XD), respectivamente. Las diferencias proporcionadas por los dos funcionales utilizados son 151 (*trans-E*—*trans-Z*) y 562-566  $\text{cm}^{-1}$  (*trans-E*—*cis*) con el funcional M062X mientras que con el funcional WB97XD obtenemos 152 y 350  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Es evidente, por tanto, que tomando como referencia el cálculo CCSD(T), el método más sofisticado de los utilizados,

el funcional que proporciona mejores energías relativas es el WB97XD.

Es interesante comparar los resultados MP2 obtenidos sobre las geometrías WB97XD con los resultados MP2//MP2 publicados por Varela y colaboradores utilizando exactamente la misma base. Sobre las geometrías MP2, las energías relativas MP2 son: 125 (*trans-Z*), 281 (*cis-E*) y 285 (*cis-Z*)  $\text{cm}^{-1}$  ligeramente diferentes de las obtenidas al mismo nivel de teoría sobre las geometrías WB97XD: 143, 190 y 194, respectivamente. Esto indica que hay ligeras variaciones en las geometrías de los confórmeros a ambos niveles de teoría. En este punto es difícil dilucidar que metodología es más exacta, este aspecto se discutirá posteriormente en el apartado 5.1.3.

### 5.1.2. Termoquímica y poblaciones relativas

En la Tabla 7 se recogen las energías electrónicas relativas, las energías electrónicas con la corrección del punto cero, las energías libres de Gibbs relativas y las poblaciones de Boltzmann de los 4 confórmeros estudiados. Las geometrías utilizadas para los cálculos *ab initio* son, de nuevo, las WB97XD.

		<i>trans-E</i>	<i>trans-Z</i>	<i>cis-E</i>	<i>cis-Z</i>
WB97XD/6-311++G**	$\Delta E$	0	152	350	350
	$\Delta(E+ZPVE)$	0	129	311	317
	$\Delta G$	0	139	207	233
	N	45	23	17	15
MP2/6-311++G**	$\Delta E$	0	143	190	194
	$\Delta(E+ZPVE)$	0	130	152	161
	$\Delta G$	0	130	47	77
	N	33	18	26	23
CCSD(T)/6-311++G**	$\Delta E$	0	141	210	215
	$\Delta(E+ZPVE)$	0	128	172	182
	$\Delta G$	0	128	67	98
	N	35	19	25	22

**Tabla 7.** Energías electrónicas relativas  $\Delta E$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) con respecto al confórmero *trans-E* (-515,4764596 hartree/partícula).  $\Delta(E+ZPVE)$ , energías electrónicas relativas teniendo en cuenta la energía vibracional en el punto cero ( $\text{cm}^{-1}$ ).  $\Delta G$ , energía libre de Gibbs relativa ( $\text{cm}^{-1}$ ). N, poblaciones de Boltzmann (%). Todas las contribuciones térmicas se han calculado a nivel DFT.

Los resultados recogidos en la Tabla 7 muestran que hay una cierta diferencia entre las energías relativas al incluir la energía vibracional en el punto cero; lo mismo ocurre cuando se introduce el factor entrópico. Es decir, cuando se introducen en las energías relativas las contribuciones de estos dos factores, estas energías disminuyen todos los casos. En el caso de las energías libres de Gibbs este efecto es el contrario al esperado puesto que los confórmeros *cis* están plegados y, por tanto, deberían estar penalizados entrópicamente. Es decir, la separación energética *trans*—*cis* debería aumentar al considerar las energías libres de Gibbs con respecto a los valores electrónicos. Este hecho sugiere que quizá haya algún problema con las predicciones de las frecuencias armónicas WB97XD. Con el fin de estudiar en detalle este

punto, hemos realizado optimizaciones y cálculos de frecuencias a nivel MP2/6-311++G\*\*. Los resultados se muestran en la Tabla 8.

		<i>trans-E</i>	<i>trans-Z</i>	<i>cis-E</i>	<i>cis-Z</i>
MP2/6-311++G**// MP2/6-311++G**	$\Delta E$	0	125	281	285
	$\Delta(E+ZPVE)$	0	102	294	287
	$\Delta G$	0	111	363	357
	N	45	27	8	9
MP2/6-311++G**// WB97XD/6-311++G**	$\Delta E$	0	143	190	194
	$\Delta(E+ZPVE)$	0	120	203	196
	$\Delta G$	0	129	273	256
	N	33	18	9	10
CCSD(T)/6-311++G**	$\Delta E$	0	141	210	215
	$\Delta(E+ZPVE)$	0	118	223	217
	$\Delta G$	0	127	293	277
	N	35	19	8	9

**Tabla 8.** Energías electrónicas relativas  $\Delta E$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) con respecto al conformero *trans-E* (-515,4764596 hartree/partícula).  $\Delta(E+ZPVE)$ , energías electrónicas relativas teniendo en cuenta la energía vibracional en el punto cero ( $\text{cm}^{-1}$ ).  $\Delta G$ , energía libre de Gibbs relativa ( $\text{cm}^{-1}$ ). N, poblaciones de Boltzmann (%). Calculado a nivel MP2.

La Tabla 8 muestra dos resultados MP2: los primeros obtenidos sobre la geometría MP2 y correcciones térmicas al mismo nivel de cálculo y los segundos obtenidos sobre la geometría WB97XD pero con correcciones térmicas MP2. La diferencia entre unos resultados y otros es entonces debida a la diferente geometría de los conformeros predicha por MP2 y WB97XD. Este aspecto se discutió en el apartado 5.1.1 y volveremos de nuevo a él en el 5.1.3. Los resultados mostrados en la Tabla 8 incluyendo correcciones térmicas MP2 están en mejor acuerdo con lo esperado: en efecto, las diferencias de energía relativas entre los conformeros *trans* y *cis* aumenta al considerar los efectos entrópicos. Hemos analizado con cierto detalle las contribuciones individuales a la entropía conformacional intentando buscar una explicación a las diferentes predicciones DFT y MP2. Por lo que hemos podido ver que no hay una única frecuencia a la que asignar esta diferencia sino que es todo el conjunto de frecuencias más bajas las que aparentemente están peor descritas a nivel DFT. Este resultado sugiere que las frecuencias WB97XD deben tomarse con cierto cuidado.

Los resultados más exactos de los recogidos en la Tabla 8 serían los CCSD(T) que representan nuestra predicción más fiable de las energías relativas entre conformeros: la separación entre los conformeros *trans* es de  $127 \text{ cm}^{-1}$  mientras que la separación *trans*—*cis* estaría en torno a los  $277\text{-}293 \text{ cm}^{-1}$ .

En base a la separación energética entre los conformeros *trans* podemos predecir que una población relativa *trans-E/trans-Z*=1,9/1. El resultado obtenido a partir de las intensidades relativas en el espectro de rotación fue, sin embargo, muy diferente *trans-E/trans-Z*=5/1 lo que se correspondería con una separación de  $300 \text{ cm}^{-1}$ . Como posible explicación de esta diferencia nosotros descartamos la metodología usada para el cálculo de la energía electrónica puesto que CCSD(T) es un método muy sofisticado. Por otro lado, todas las metodologías utilizadas

predicen igualmente una diferencia en energías libres entre los conformeros *trans* de unos 100-140  $\text{cm}^{-1}$ . Esto sugiere que quizás el problema se encuentre en el cálculo de las correcciones entrópicas lo que a su vez implica a las frecuencias armónicas de vibración. Hemos consultado entonces la bibliografía donde hemos encontrado que en determinados casos las correcciones anarmónicas pueden modificar las energías relativas hasta en unos 150  $\text{cm}^{-1}$  [Puzzarini et al, 2014]. Esta corrección anarmónica estaría de acuerdo con la diferencia observada entre la predicción teórica y el resultado experimental pero evidentemente para resolver este desacuerdo lo más riguroso sería realizar los cálculos anarmónicos de frecuencias. Dichos cálculos son muy costosos desde el punto de vista computacional y no se ha llevado a cabo en el presente estudio.

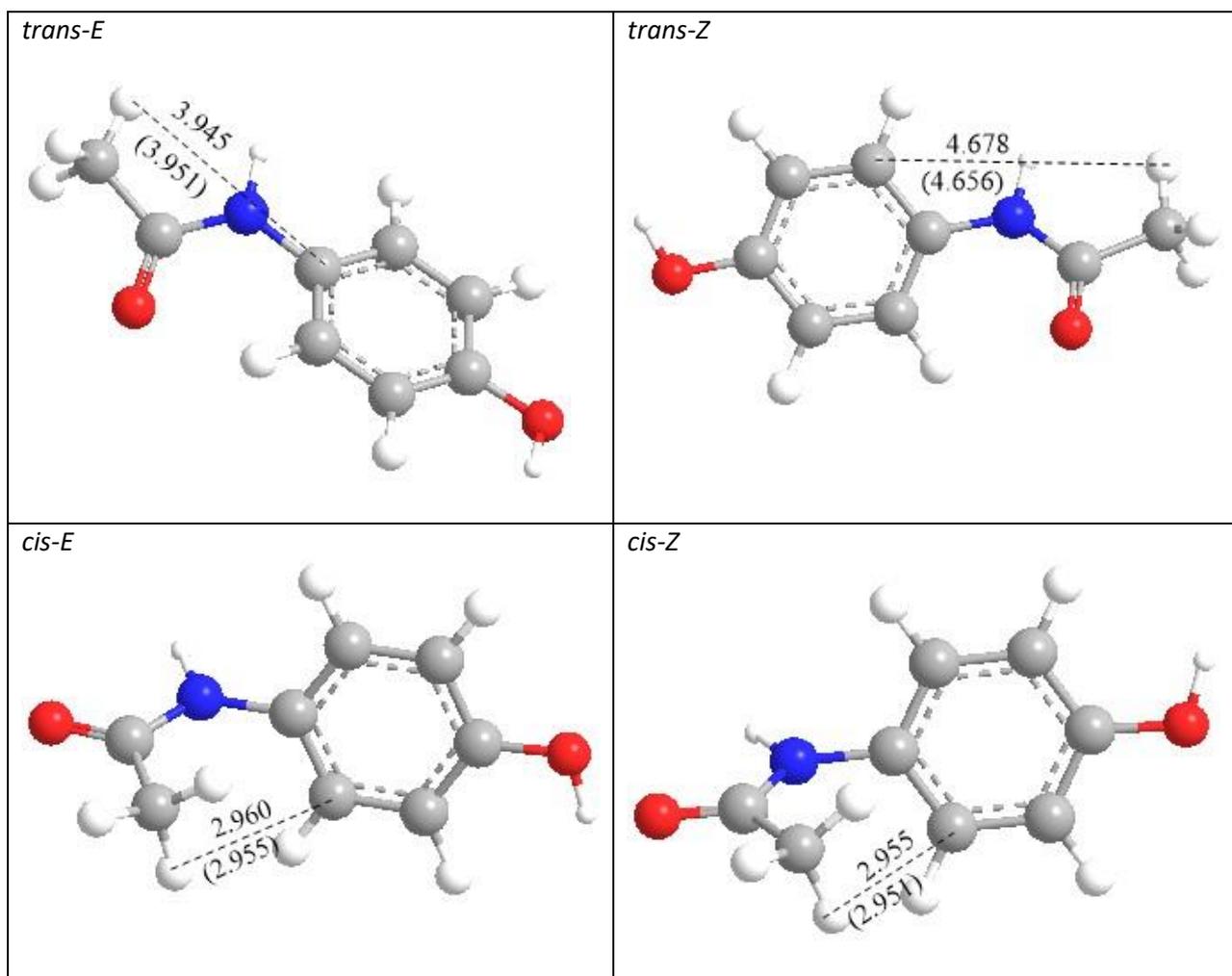
Como se ha explicado anteriormente, los valores MP2 recogidos en la Tabla 8 coinciden en que las diferencias de energía relativas entre los conformeros *trans* y *cis* aumenta al considerar los efectos entrópicos; por lo tanto, para poder comentar los niveles poblaciones de Boltzmann nos vamos a centra únicamente en los de la Tabla 8. Estos niveles indican que la mayor parte de las moléculas de paracetamol se van a encontrar en la forma del conformero *trans-E* (MP2:  $\approx 45\%$ ;  $\approx 33\%$ ; CCSD(T):  $\approx 35\%$ ) o como mucho en la forma del conformero *trans-Z* (MP2:  $\approx 27\%$ ;  $\approx 18\%$ ; CCSD(T):  $\approx 19\%$ ); encontrarse en cualquier de los otros dos conformeros, va a ser menos probable pero posible debido a que su población no es lo suficientemente baja para ser despreciable ( $\approx 8\%$  —  $\approx 10\%$ ).

Como se puede observar, en todos los métodos, los conformeros *trans* serán los más poblados sumando entre los dos más del 50% de la población total; pero únicamente, en el nivel MP2/6-311++G\*\* (obtenidos sobre la geometría MP2 y correcciones térmicas al mismo nivel de cálculo), la suma de estos dos conformeros llega al 72% de la población total.

Como conclusión del análisis energético realizado podemos decir que el paracetamol se encontrará preferentemente en cualquiera de las estructuras correspondientes a los conformeros *trans* particularmente con mayor población en el rotámero *trans-E*.

### 5.1.3. Análisis geométrico de los conformeros

En la Figura 3 están representadas las geometrías de los cuatro conformeros del paracetamol obtenidas con los métodos WB97XD y MP2. Ya hemos comentado anteriormente que el funcional WB97XD proporcionaba energías en buen acuerdo con CCSD(T) por lo que fue el funcional escogido para continuar con nuestro estudio. Por otro lado, en los apartados 5.1.1 y 5.1.2 encontramos ciertas diferencias entre las predicciones energéticas cuando se usaban las geometrías (y las correspondientes contribuciones térmicas) WB97XD y MP2. En este apartado, por tanto, analizaremos en detalle las predicciones estructurales obtenidas a ambos niveles de cálculo con el objetivo de dilucidar qué metodología está en mejor acuerdo con los resultados espectroscópicos.



**Figura 3.** Geometrías de equilibrio de los cuatro conformeros del paracetamol. Distancias de enlace expresadas en Å, valores obtenidos con MP2/6-311++G\*\* y entre paréntesis los valores obtenidos a nivel WB97XD/6-311++G\*\*.

En la Figura 3 se muestran las distancias entre un átomo hidrógeno del grupo metilo y un carbono del anillo aromático más cortas que se han encontrado. Pensamos que estas distancias son las más significativas a la hora de comparar geometrías de equilibrio obtenidas con diferentes metodologías. Como se puede observar, estas distancias son mayores, como es evidente, en los conformeros *trans* que en los *cis* puesto que los conformeros *cis* presentan

una estructura de tipo plegado favoreciendo interacciones intramoleculares de los hidrógenos del grupo metilo con el anillo aromático mientras que los conformeros *trans* presentan una estructura extendida donde la interacción intramolecular no es posible.

Entre los conformeros *cis* podemos observar un ordenamiento *cis-E* > *cis-Z* con los dos métodos utilizados aunque las diferencias son tan pequeñas que pensamos que no son químicamente significativas. En general, las distancias de enlace de los cuatro conformeros obtenidas con ambos métodos se diferencian entre 0,004 y 0,022 Å.

Podemos concluir, por tanto, que ambas metodologías, WB97XD y MP2 proporcionan geometrías muy parecidas.

A continuación pasaremos a discutir las constantes rotacionales y el defecto inercial calculado para estos conformeros de nuevo con las dos metodologías seleccionadas WB97XD y MP2. Adicionalmente en este caso hemos utilizado la base aug-cc-pVTZ junto con el funcional WB97XD para analizar el efecto de la base en los parámetros espectroscópicos. Los resultados obtenidos los compararemos con los resultados espectroscópicos publicados por Varela y colaboradores.

MP2/6-311++G**					
		<i>trans-E</i>	<i>trans-Z</i>	<i>cis-E</i>	<i>cis-Z</i>
Cte rot	A	2,7	2,9		
	B	0,1	0,0	1,2	1,2
	C	0,9	1,3	2,0	1,9
$\Delta_c$		-941,9	-1131,1		

**Tabla 9.** Errores relativos (%) de las constantes rotacionales (MHz) y defecto inercial ( $\text{uma} \times \text{Å}^2$ ) de los valores obtenidos respecto a los valores experimentales de referencia con el nivel de cálculo MP2 y el conjunto de base 6-311++G\*\*.

WB97XD/aug-cc-pVTZ					
		<i>trans-E</i>	<i>trans-Z</i>	<i>cis-E</i>	<i>cis-Z</i>
Cte rot	A	0,4	0,4		
	B	0,5	0,4	1,6	1,6
	C	0,5	0,5	1,9	2,0
$\Delta_c$		-114,8	-104,2		

**Tabla 10.** Errores relativos (%) de las constantes rotacionales (MHz) y defecto inercial ( $\text{uma} \times \text{Å}^2$ ) de los valores obtenidos respecto a los valores experimentales de referencia con el nivel de cálculo WB97XD y el conjunto de base aug-cc-pVTZ.

WB97XD/6-311++G**					
		<i>trans-E</i>	<i>trans-Z</i>	<i>cis-E</i>	<i>cis-Z</i>
Cte rot	A	-0,6	-0,6		
	B	0,0	0,0	1,1	1,1
	C	0,1	0,1	-0,5	-0,5
$\Delta_c$		103,2	93.7%		

**Tabla 11.** Errores relativos (%) de las constantes rotacionales (MHz) y defecto inercial (uma  $\times \text{\AA}^2$ ) de los valores obtenidos respecto a los valores experimentales de referencia con el nivel de cálculo WB97XD y el conjunto de base 6-311++G\*\*.

Las Tablas 9, 10 y 11 recogen los errores relativos en las constantes rotacionales y el defecto inercial a los niveles MP2/6-311++G\*\*, WB97XD/6-311++G\*\* y WB97XD/aug-cc-pVTZ. Se puede observar que los errores relativos de las constantes rotacionales obtenidas con el nivel MP2 son pequeños (entre el 1 y el 3%) pero más bajos son los obtenidos a nivel WB97XD (por debajo del 2%). Hay que tener en cuenta que nosotros estamos proporcionando constantes rotacionales de equilibrio  $B_e$  mientras que las experimentales son  $B_0$ . Concluimos, por tanto, que las constantes rotacionales se predicen en buen acuerdo con cualquier de las metodologías utilizadas. Con respecto a los defectos inerciales, se puede observar lo mismo que ocurre con las constantes rotacionales, es decir, los errores para el nivel WB97XD son más pequeños que a nivel MP2. Los valores experimentales del defecto inercial para *trans-E* y *trans-Z* son -1,554 y -1,631 u  $\text{\AA}^2$ , respectivamente, de acuerdo con una geometría plana. Los valores WB97XD del *trans-E*, por ejemplo, son -3,158  $\text{\AA}^2$  (6-311++G\*\*) y -3,339  $\text{\AA}^2$  (aug-cc-pVTZ) lo que implica un error relativo del 100%. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que los valores de los momentos de inercia a partir de los que se calcula la diferencia para el cálculo de los defectos inerciales es de unos 1000 u  $\text{\AA}^2$ . Por tanto, consideramos que el grado de acuerdo con los valores experimentales es satisfactorio. El resultado más interesante de los valores recogidos en la Tablas 9-11 es el hecho de que la predicción WB97XD es claramente mejor que la MP2. Con este método, el defecto inercial de los confórmeros *trans* sería -16,196 y -20,082 u  $\text{\AA}^2$ , respectivamente, claramente superior a los valores experimentales (el error relativo es del 1000%). Esto sugiere que las geometrías obtenidas con el funcional WB97XD son mejores que las obtenidas a MP2.

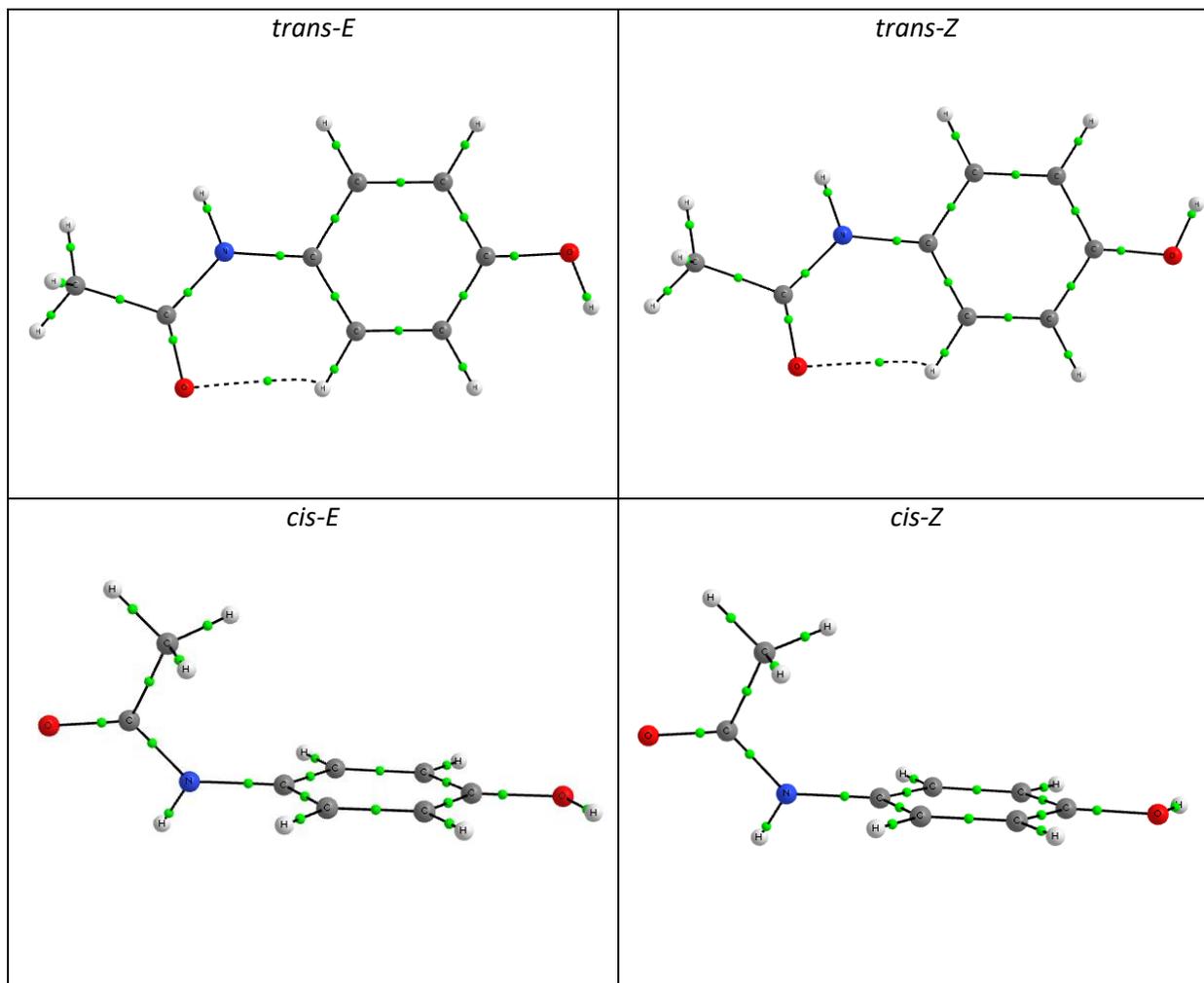
Una vez concluido que el funcional WB97XD proporciona buenas geometrías de equilibrio nos podemos preguntar si hay alguna diferencia importante entre las dos bases utilizadas. Para poder responder a esta pregunta podemos comparar los resultados recogidos en las Tablas 10 y 11. El resultado de esta comparación muestra que ambas bases proporcionan resultados muy similares, lo que sugiere que la base no representa un factor tan relevante, y por lo tanto, la mejoría de la geometría únicamente se debe al método.

Como conclusión de este análisis de los parámetros espectroscópicos podemos decir que el funcional WB97XD proporciona resultados en mejor acuerdo con el experimento lo que sugiere que también proporciona mejores geometrías que MP2. Es interesante resaltar que esta diferencia no pudo ser observada por la comparación de distancias de enlace. El defecto inercial, sin embargo, es una propiedad mucho más sensible a cambios geométricos y nos permitió dilucidar cuál era la metodología más adecuada. Es importante recordar que las

geometrías WB97XD y MP2 influían también notablemente en las energías relativas de los conformeros *trans* y *cis* como se discutió en el apartado 5.1.1.

#### 5.1.4. Análisis topológico de la densidad electrónica de carga

En la Figura 4 está representado un análisis topológico de la densidad electrónica de carga para los 4 conformeros de la molécula del paracetamol en fase gas con el objetivo de buscar interacciones intramoleculares que permitan aclarar la preferencia conformacional observada.



**Figura 4.** Análisis topológico de la densidad electrónica de carga para los 4 conformeros de la molécula del paracetamol. (Puntos de color verde son los denominados puntos críticos de enlace cuya interpretación se encuentra en el apartado 4.4. de metodología).

Como se puede observar en la anterior figura; en los conformeros *cis*, que presentan una disposición *Gauche*, no existe una interacción intramolecular entre el anillo aromático y el átomo de hidrógeno del grupo metilo más próximo a dicho anillo. Que no se vea representada dicha interacción no quiere decir que no exista, puede existir pero que no sea lo suficientemente fuerte o que el enlace en cuestión sea demasiado largo para que se manifieste en la densidad.

En cuanto a los conformeros *trans*, la interacción mencionada para los conformeros *cis*, claramente no existe. En este caso, hemos encontrado, sin embargo, un enlace intramolecular entre un átomo de hidrógeno del anillo aromático y el átomo de oxígeno carbonílico del enlace peptídico. Claramente, esta interacción ayuda a estabilizar los conformeros *trans* que ya son necesariamente más estables que los *cis* debido a la disposición *trans* del enlace peptídico. El enlace intramolecular detectado en los conformeros *trans* añade, además, un factor de rigidez adicional a estas estructuras que dificulta aún más su plegamiento.

## 5.2. Análisis conformacional del paracetamol en disolución

En este apartado, se va a realizar un análisis conformacional del paracetamol en disolución, es decir, observar los distintos cambios estructurales que sufre en disolución.

### 5.2.1. Energías de solvatación

Para realizar este estudio, se ha elegido como disolvente el agua (disolvente polar); aunque, como se ha comentado en el apartado de Introducción de este TFG, el paracetamol también es soluble en otros disolventes, por ejemplo, etanol, metanol, dimetilformamida.

Este estudio se ha realizado a nivel WB97XD y el conjunto de base 6-311++G\*\* sobre las geometrías obtenidas con el método WB97XD/aug-cc-pVTZ.

	<i>trans-E</i>	<i>trans-Z</i>	<i>cis-E</i>	<i>cis-Z</i>
$\Delta G_{\text{solv}}/\text{cm}^{-1}$	-5639	-5725	-5405	-5395

**Tabla 12.**  $\Delta G_{\text{solv}}$  energías de solvatación ( $\text{cm}^{-1}$ ).

Como se puede observar en los resultados recogidos en la Tabla 12, las energías de solvatación en los conformeros *trans* son mayores que en los conformeros *cis*. Esto se debe a que los primeros tienen estructuras más abiertas, por lo tanto, esto facilita la aproximación de las moléculas de agua y la solvatación se produce con mayor facilidad que si la estructura es de tipo plegada, como ocurre en las conformaciones *Gauche*. Como consecuencia de esto, los conformeros *trans* son más fácilmente solvables.

### 5.2.2. Poblaciones de los conformeros en disolución

	<i>trans-E</i>	<i>trans-Z</i>	<i>cis-E</i>	<i>cis-Z</i>
$\Delta G_{\text{gas}}/\text{cm}^{-1}$	0	127	293	277
$\Delta G_{\text{solv}}/\text{cm}^{-1}$	0	-86	234	244
$\Delta G_{\text{disol}}/\text{cm}^{-1}$	0	41	527	521
N	50	41	4	4

**Tabla 13.** Energías libres relativas en fase gas  $\Delta G_{\text{gas}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) a nivel CCSD(T)/6-311++G\*\*//WB97XD/6-311++G\*\* de cada conformero con respecto a *trans-E*.  $\Delta G_{\text{solv}}$  energías de solvatación ( $\text{cm}^{-1}$ ) a nivel WB97XD/6-311++G\*\* .  $\Delta G_{\text{disol}}$  energía libre de Gibbs en disolución ( $\text{cm}^{-1}$ ). N, poblaciones de Boltzmann en disolución (%).

La Tabla 13 recoge los resultados de las energías libres de Gibbs relativas obtenidas en fase gas de los 4 conformeros posibles de la molécula del paracetamol, discutidas anteriormente en el apartado 5.1.2., las energías libres de Gibbs en solvatación y en disolución, además de las poblaciones de Boltzmann en disolución que se han calculado tomando las energías libres en disolución.

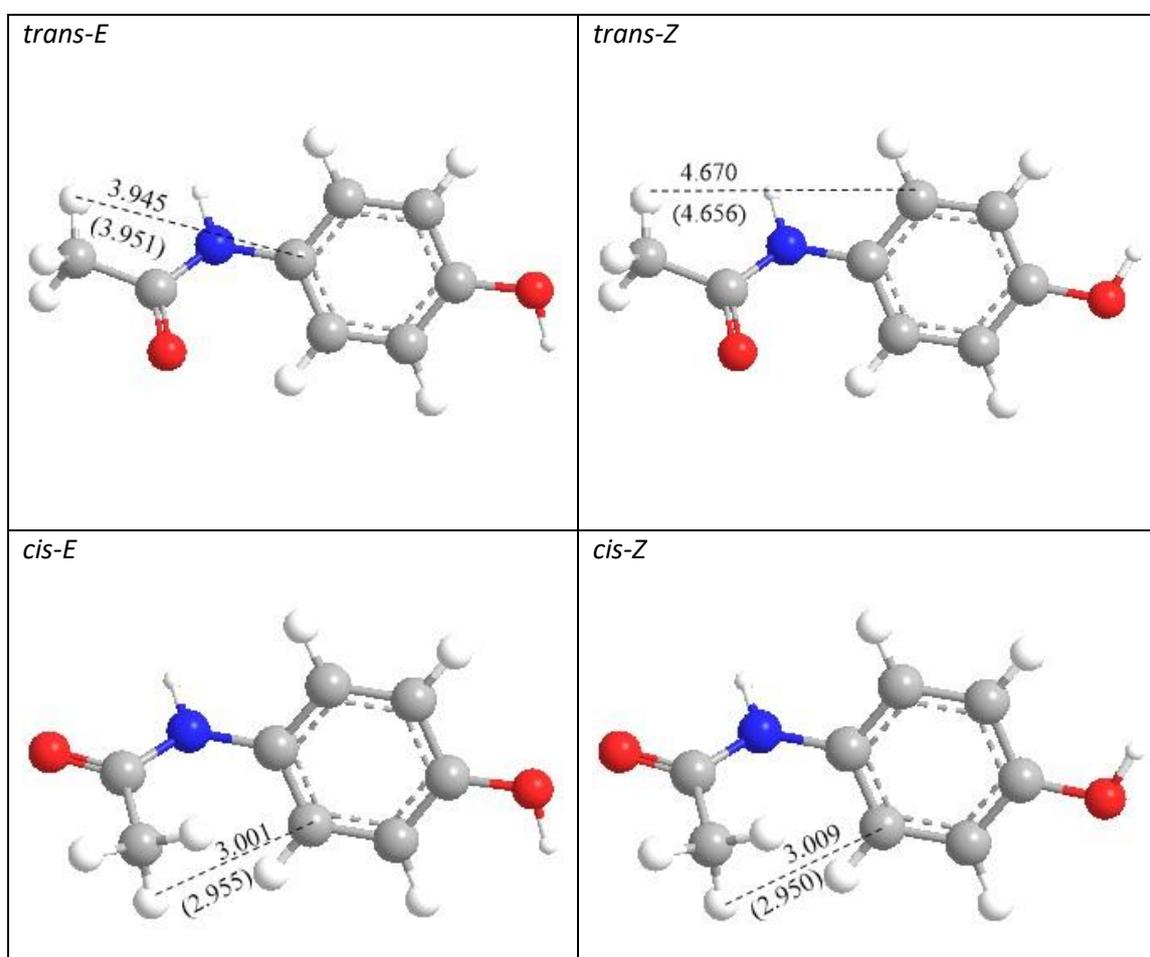
Con estos resultados, se puede observar que el orden de estabilidad en disolución no cambia con respecto al establecido en fase gas. Lo que sí observamos es que la diferencia energética entre los conformeros *trans* disminuye mientras que la separación *trans*—*cis* aumenta debido a la menos favorable solvatación de los conformeros plegados, como se comentó

anteriormente.

Los niveles poblaciones de Boltzmann indican que la mayor parte de las moléculas de paracetamol se van a encontrar, en la forma del conformero *trans-E* ( $\approx 50\%$ ) o como mucho en la forma del conformero *trans-Z* ( $\approx 41\%$ ); encontrarse en las formas de los conformero *cis*, va a ser mucho menos probable ya que su población es muy baja ( $\approx 4\%$ ). Comparando esto con los resultados obtenidos en fase gas, se ve que se mantiene igual, siendo el conformero *trans-E* ( $\approx 45\%$ ;  $\approx 33\%$ ;  $\approx 35\%$ ) el más poblado a nivel MP2 o CCSD(T) seguido del conformero *trans-Z* ( $\approx 27\%$ ;  $\approx 18\%$ ;  $\approx 19\%$ ).

### 5.2.3. Análisis geométrico de los conformeros en disolución

En la Figura 5 están representadas las geometrías de equilibrio de los cuatro conformeros que tiene la molécula de paracetamol obtenidas con el funcional WB97XD tanto en fase gas como en disolución; además, de las distancias intramoleculares más cortas entre un átomo de hidrógeno del grupo metilo y un carbono del anillo aromático.



**Figura 5.** Geometrías de equilibrio de los cuatro conformeros del paracetamol en disolución. Distancias de enlace expresadas en Å, valores obtenidos con WB97XD/6-311++G\*\* en disolución y entre paréntesis los valores obtenidos a nivel WB97XD/6-311++G\*\* en fase gas.

A la vista de lo observado en la Figura 5, las estructuras de los conformeros *trans* no varían significativamente al cambiar de fase gas a disolución, como era de esperar. Por otro lado, las distancias intramoleculares en los conformeros *cis* aumentan en disolución respecto a las de fase gas. Esto se debe a que los conformeros *cis* tienden a abrir su estructura cuando se encuentran en disolución para favorecer aún más la solvatación por parte del disolvente. No obstante, el cambio geométrico no es muy significativo puesto que el incremento en las distancias de enlace que tomamos como referencia es solamente 0,006 (*cis E*) y 0,059 Å (*cis-Z*). Concluimos, por tanto, que la solvatación acuosa no afecta significativamente a las geometrías de equilibrio de los conformeros de paracetamol.

## 6. CONCLUSIONES

Las conclusiones con mayor importancia que hemos obtenido tras la finalización de este Trabajo de Fin de Grado son las siguientes:

- A. La molécula del paracetamol presenta cuatro conformeros diferenciados por la orientación del enlace peptídico y el grupo hidroxilo. Según la disposición geométrica en la que se encuentre el enlace peptídico en cada uno de los distintos conformeros, presentará dos tipos de conformaciones principales: plegada (*Gauche*) y extendida (*trans*). Las dos conformaciones más estables del paracetamol son de tipo extendida, en las que la interacción intramolecular entre el metilo del enlace peptídico y un hidrógeno del benceno no es posible. Todos los niveles de teoría empleados coinciden en que el conformero más estable es el *trans-E* en acuerdo con las observaciones espectroscópicas.
- B. Todas las metodologías teóricas empleadas sugieren que la diferencia energética entre las dos conformaciones *trans* está en unos  $130\text{ cm}^{-1}$ . Esta diferencia es menor que la sugerida espectroscópicamente (sobre los  $300\text{ cm}^{-1}$ ). Dado lo sofisticado de las metodologías utilizadas (especialmente el método CCSD(T)) no nos parece que el problema pueda estar relacionado con la resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica. Nuestras predicciones de energías libres de Gibbs se basan adicionalmente en la aproximación del oscilador armónico para la obtención de correcciones térmicas. Por tanto, una conclusión importante de este estudio es que las correcciones anarmónicas son fundamentales para una correcta descripción del paisaje conformacional de este sistema.
- C. Los diferentes funcionales utilizados (B3LYP, M06L, M062X, WB97XD) proporcionan resultados dispares al calcular la diferencia de energía entre los conformeros *trans* y *cis*: la diferencia de energía se encuentra entre los 1,5 y 3,1 kcal/mol en función del funcional. La comparación de los resultados DFT con los cálculos más sofisticados a nivel CCSD(T) nos permitió determinar que el funcional más adecuado para el estudio de este sistema es el WB97XD.
- D. La comparación de los parámetros espectroscópicos experimentales con los obtenidos mediante cálculos teóricos nos permitió concluir que las geometrías WB97XD son superiores a las MP2 para este sistema. Por otro lado, hemos encontrado que las contribuciones térmicas WB97XD se describen peor que las MP2 lo que es importante para el cálculo de energías libres de Gibbs relativas y la predicción de poblaciones de equilibrio.
- E. Hemos realizado adicionalmente un análisis topológico de la densidad electrónica de carga con la finalidad de buscar posibles interacciones intramoleculares. Estas interacciones permiten justificar la preferencia conformacional observada tanto espectroscópica como teóricamente por los conformeros *trans*.

- F. Se ha realizado un estudio en disolución acuosa llegando la conclusión de que los conformeros *trans* son más fácilmente solvables debido a que sus estructuras son más abiertas, lo que hace que la solvatación se produzca con mayor facilidad lo que lleva a que sus energías libres de Gibbs en disolución sean más bajas que las de los conformeros *cis* cuyas estructuras son plegadas. Esto implica que en disolución la preferencia conformacional *trans*—*cis* es aún más favorable que en fase gas.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Atkins P., de Paula J., 8ª edición, *Química Física*. Ed: Panamericana
- Bertrán J., Branchandell V., Moreno M., Sodupe, M., 2000, *Química Cuántica: Fundamentos y Aplicaciones Computacionales*. Ed: Síntesis.
- AQM, 2009, Revista de Divulgación Científica, Universidad Autónoma de Coahuila (México), *Computational Chemistry Methods and its Applications*.
- La Guía de Química, 2000, *Paracetamol*.
- Cramer, C.J., 2004, *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*. Ed: John Wiley & Sons.
- Levine I.R., 2004, *Fisicoquímica*. Ed: McGraw Hill.
- Gramberg R.A., Rasmuson A.C., 1999, *Solubility of Paracetamol in Pure Solvents*. *Am. Chem. Soc.* **44**, 1391-1395
- Varela M., Cabezas C., López J.C., Alonso J.L., 2013, *Rotational Spectrum of Paracetamol*, **117**, 13275–13278.
- Puzzarini C., Biczysko M., Barone V., Largo L., Peña I., Cabezas C., Alonso J.L., 2014, *Accurate Characterization of the Peptide Linkage in the Gas Phase: A Joint Quantum-Chemical and Rotational Spectroscopy Study of the Glycine Dipeptide Analogue*, **5**, 534–540.

## 8. LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS

### 8.1. Listado de tablas

Tabla	Descripción	Página
1	<i>Propiedades químicas y físicas de la molécula del paracetamol.</i>	7
2	<i>Diferentes tipos de aproximaciones de la DFT.</i>	16
3	<i>Energías electrónicas relativas (<math>\text{cm}^{-1}</math>), sin tener en cuenta la energía en el punto cero (ZPVE), de los diferentes conformeros del paracetamol con métodos DFT.</i>	21
4	<i>Energías electrónicas relativas (<math>\text{cm}^{-1}</math>) de los 4 conformeros con los funcionales M062X y WB97XD y todos los conjuntos de base utilizados. <sup>1</sup> TZ se refiere a cc-pVTZ; <sup>2</sup> aTZ se refiere a aug-cc-pVTZ.</i>	21
5	<i>Energías electrónicas relativas (<math>\text{cm}^{-1}</math>) con el nivel M062X y con el conjunto de base aug-cc-pVTZ y cálculos MP2 y CCSD(T). Los cálculos MP2 y CCSD(T) se han realizado con el conjunto de base 6-311++G** y se han realizado sobre las geometrías M062X/aug-cc-pVTZ.</i>	22
6	<i>Energías electrónicas relativas (<math>\text{cm}^{-1}</math>) con el nivel WB97XD y con el conjunto de base aug-cc-pVTZ y cálculos MP2 y CCSD(T). Los cálculos MP2 y CCSD(T) se han realizado con el conjunto de base 6-311++G** y se han realizado sobre las geometrías WB97XD/aug-cc-pVTZ.</i>	22
7	<i>Energías electrónicas relativas <math>\Delta E</math> (<math>\text{cm}^{-1}</math>) con respecto al conformero trans-E (-515,4764596 hartree/partícula). <math>\Delta(E+ZPVE)</math>, energías electrónicas relativas teniendo en cuenta la energía vibracional en el punto cero (<math>\text{cm}^{-1}</math>). <math>\Delta G</math>, energía libre de Gibbs relativa (<math>\text{cm}^{-1}</math>). N, poblaciones de Boltzmann (%). Todas las contribuciones térmicas se han calculado a nivel DFT.</i>	23
8	<i>Energías electrónicas relativas <math>\Delta E</math> (<math>\text{cm}^{-1}</math>) con respecto al conformero trans-E (-515,4764596 hartree/partícula). <math>\Delta(E+ZPVE)</math>, energías electrónicas relativas teniendo en cuenta la energía vibracional en el punto cero (<math>\text{cm}^{-1}</math>). <math>\Delta G</math>, energía libre de Gibbs relativa (<math>\text{cm}^{-1}</math>). N, poblaciones de Boltzmann (%). Calculado a nivel MP2.</i>	24
9	<i>Errores relativos (%) de las constantes rotacionales (MHz) y defecto inercial (<math>\text{uma} \times \text{Å}^2</math>) de los valores obtenidos respecto a los valores experimentales de referencia con el nivel de cálculo MP2 y el conjunto de base 6-311++G**.</i>	27
10	<i>Errores relativos (%) de las constantes rotacionales (MHz) y defecto inercial (<math>\text{uma} \times \text{Å}^2</math>) de los valores obtenidos respecto a los valores experimentales de referencia con el nivel de cálculo WB97XD y el conjunto de base aug-cc-pVTZ.</i>	27
11	<i>Errores relativos (%) de las constantes rotacionales (MHz) y defecto inercial (<math>\text{uma} \times \text{Å}^2</math>) de los valores obtenidos respecto a los valores experimentales de referencia con el nivel de cálculo WB97XD y el conjunto de base 6-311++G**.</i>	28
12	<i><math>\Delta G_{\text{solv}}</math> energías de solvatación (<math>\text{cm}^{-1}</math>).</i>	31

13	<i>Energías libres relativas en fase gas <math>\Delta G_{gas}</math> (<math>cm^{-1}</math>) a nivel CCSD(T)/6-311++G**//WB97XD/6-311++G** de cada conformero con respecto a trans-E. <math>\Delta G_{solv}</math> energías de solvatación (<math>cm^{-1}</math>) a nivel WB97XD/6-311++G** . <math>\Delta G_{disolv}</math> energía libre de Gibbs en disolución (<math>cm^{-1}</math>). N, poblaciones de Boltzmann en disolución (%).</i>	31
14	<i>Constantes rotacionales (GHz), momento dipolar (Debyes), defecto inercial (<math>uma \times \text{Å}^2</math>) y constantes de acoplamiento de cuadrupolo nuclear (MHz) a nivel B3LYP y base 6-31G*.</i>	40
15	<i>Constantes rotacionales (GHz), momento dipolar (Debyes), defecto inercial (<math>uma \times \text{Å}^2</math>) y constantes de acoplamiento de cuadrupolo nuclear (MHz) a nivel M062X y base 6-31G*.</i>	40
16	<i>Constantes rotacionales (GHz), momento dipolar (Debyes), defecto inercial (<math>uma \times \text{Å}^2</math>) y constantes de acoplamiento de cuadrupolo nuclear (MHz) a nivel M06L y base 6-31G*.</i>	41
17	<i>Constantes rotacionales (GHz), momento dipolar (Debyes), defecto inercial (<math>uma \times \text{Å}^2</math>) y constantes de acoplamiento de cuadrupolo nuclear (MHz) a nivel WB97XD y base 6-31G*.</i>	41
18	<i>Constantes rotacionales (GHz) y defecto inercial (<math>uma \times \text{Å}^2</math>) a nivel M062X con conjuntos de base 6-31G*, cc-pVTZ y aug-cc-pVTZ.</i>	42
19	<i>Constantes rotacionales (GHz) y defecto inercial (<math>uma \times \text{Å}^2</math>) a nivel WB97XD con conjuntos de base 6-31G*, cc-pVTZ y aug-cc-pVTZ.</i>	42
20	<i>Momentos dipolares (Debyes) y constantes de acoplamiento de cuadrupolo nuclear (MHz) a nivel M062X con conjuntos de base 6-31G*, cc-pVTZ y aug-cc-pVTZ.</i>	43
21	<i>Momentos dipolares (Debyes) y constantes de acoplamiento de cuadrupolo nuclear (MHz) a nivel WB97XD con conjuntos de base 6-31G*, cc-pVTZ y aug-cc-pVTZ.</i>	44

## 8.2. Listado de figuras

Figura	Descripción	Página
1	<i>Estructura del paracetamol.</i>	7
2	<i>Cuatro confórmeros de paracetamol.</i>	8
3	<i>Geometrías de equilibrio de los cuatro confórmeros del paracetamol. Distancias de enlace expresadas en Å, valores obtenidos con MP2/6-311++G** y entre paréntesis los valores obtenidos a nivel WB97XD/6-311++G**.</i>	26
4	<i>Análisis topológico de la densidad electrónica de carga para los 4 confórmeros de la molécula del paracetamol. (Puntos de color verde son los denominados puntos críticos de enlace cuya interpretación se encuentra en el apartado 4.4. de metodología).</i>	29
5	<i>Geometrías de equilibrio de los cuatro confórmeros del paracetamol en disolución. Distancias de enlace expresadas en Å, valores obtenidos con WB97XD/6-311++G** en disolución y entre paréntesis los valores obtenidos a nivel WB97XD/6-311++G** en fase gas.</i>	32

## 9. ANEXO

### 9.1. Parámetros espectroscópicos

A continuación, se muestran los parámetros espectroscópicos que se han recogido durante este trabajo para los 4 confómeros estudiados; estos son: constantes rotacionales, momento dipolar, defecto inercial y constantes de acoplamiento de cuadrupolo nuclear.

Nivel	Parámetros espectroscópicos		<i>trans-E</i>	<i>cis-Z</i>	<i>trans-Z</i>	<i>cis-E</i>
B3LYP	Cte rot	A	3,6047	3,3277	3,6003	3,3287
		B	0,5428	0,5475	0,5429	0,5473
		C	0,4731	0,4955	0,4731	0,4956
	$\mu$	$ \mu_x $	0,2647	3,9102	0,1848	3,5482
		$ \mu_y $	2,0286	0,6853	4,6780	1,8219
		$ \mu_z $	0,0010	0,7806	0,0006	0,0704
		$ \mu_T $	2,0458	4,0459	4,6816	3,9892
	$\Delta_c$		-3,1309	-55,0357	-3,1307	-55,6636
	$\chi_{aa}$		2,0851	2,4632	2,0903	2,4621
	$\chi_{bb}$		1,9330	0,5073	1,9403	0,5027
	$\chi_{cc}$		-4,0181	-2,9705	-4,0307	-2,9648

**Tabla 14.** Constantes rotacionales (GHz), momento dipolar (Debyes), defecto inercial ( $\text{uma} \times \text{Å}^2$ ) y constantes de acoplamiento de cuadrupolo nuclear (MHz) a nivel B3LYP y base 6-31G\*.

Nivel	Parámetros espectroscópicos		<i>trans-E</i>	<i>cis-Z</i>	<i>trans-Z</i>	<i>cis-E</i>
M062X	Cte rot	A	3,6217	3,3134	3,6173	3,3156
		B	0,5479	0,5571	0,5480	0,5566
		C	0,4774	0,5124	0,4774	0,5124
	$\mu$	$ \mu_x $	0,4663	4,0506	0,0148	3,7247
		$ \mu_y $	2,0546	0,8849	4,7725	1,6615
		$ \mu_z $	0,0791	0,8464	0,0902	0,1350
		$ \mu_T $	2,1083	4,2317	4,7734	4,0807
	$\Delta_c$		-3,2875	-73,4610	-3,2898	-74,0955
	$\chi_{aa}$		2,1050	2,4696	2,1113	2,4685
	$\chi_{bb}$		1,9088	-0,2123	1,9172	-0,2215
	$\chi_{cc}$		-4,0138	-2,2573	-4,0285	-2,2470

**Tabla 15.** Constantes rotacionales (GHz), momento dipolar (Debyes), defecto inercial ( $\text{uma} \times \text{Å}^2$ ) y constantes de acoplamiento de cuadrupolo nuclear (MHz) a nivel M062X y base 6-31G\*.

Nivel	Parámetros espectroscópicos		<i>trans-E</i>	<i>cis-Z</i>	<i>trans-Z</i>	<i>cis-E</i>
M06L	Cte rot	A	3,6146	3,3583	3,6092	3,3580
		B	0,5463	0,5540	0,5466	0,5539
		C	0,4760	0,4944	0,4761	0,4948
	$\mu$	$ \mu_x $	0,1323	3,8154	0,3214	3,4026
		$ \mu_y $	1,9472	0,7096	4,6256	1,8434
		$ \mu_z $	0,0034	0,6674	0,0006	0,0798
		$ \mu_T $	1,9517	3,9378	4,6367	3,8707
	$\Delta_c$		-3,1110	-40,5533	-3,1104	-41,5362
	$\chi_{aa}$		2,1038	2,4341	2,1080	2,4344
	$\chi_{bb}$		2,0205	1,0665	2,0273	1,0502
	$\chi_{cc}$		-4,1243	-3,5006	-4,1353	-3,4847

**Tabla 16.** Constantes rotacionales (GHz), momento dipolar (Debyes), defecto inercial ( $\text{uma} \times \text{Å}^2$ ) y constantes de acoplamiento de cuadrupolo nuclear (MHz) a nivel M06L y base 6-31G\*.

Nivel	Parámetros espectroscópicos		<i>trans-E</i>	<i>cis-Z</i>	<i>trans-Z</i>	<i>cis-E</i>
WB97XD	Cte rot	A	3,6192	3,3000	3,6147	3,3004
		B	0,5470	0,5534	0,5471	0,5532
		C	0,4767	0,5204	0,4767	0,5202
	$\mu$	$ \mu_x $	0,3973	4,2670	0,0589	4,0390
		$ \mu_y $	2,1012	0,9659	4,8118	1,5787
		$ \mu_z $	0,1440	0,8647	0,1352	0,1512
		$ \mu_T $	2,1433	4,4596	4,8141	4,3392
	$\Delta_c$		-3,3323	-95,3056	-3,3304	-95,2126
	$\chi_{aa}$		2,1894	2,5925	2,1955	2,5890
	$\chi_{bb}$		1,9846	-1,4505	1,9925	-1,4050
	$\chi_{cc}$		-4,1740	-1,1419	-4,1880	-1,1840

**Tabla 17.** Constantes rotacionales (GHz), momento dipolar (Debyes), defecto inercial ( $\text{uma} \times \text{Å}^2$ ) y constantes de acoplamiento de cuadrupolo nuclear (MHz) a nivel WB97XD y base 6-31G\*.

Como se puede observar los confómeros *trans*, tienen un defecto inercial prácticamente constante (en torno a  $-3 \text{ uma} \times \text{Å}^2$ ) en los cuatro funcionales utilizados; mientras que el defecto inercial de los confómeros *cis* varía según el nivel.

Con estos resultados se confirma lo dicho en el estudio de energías relativas, es decir, que los mejores niveles son M062X y WB97XD; esto se debe a que los defectos inerciales de los confómeros son mejores. Como consecuencia de esto, los confómeros en estos niveles

tienen mejores constantes de rotación y mejor geometría.

PARÁMETROS GEÓMETRICOS							
Nivel				<i>trans-E</i>	<i>cis-Z</i>	<i>trans-Z</i>	<i>cis-E</i>
M062X	6-31G*	Cte rot	A	3,6217	3,3134	3,6173	3,3156
			B	0,5479	0,5571	0,5480	0,5566
			C	0,4774	0,5124	0,4774	0,5124
			$\Delta_c$	-3,2875	-73,4610	-3,2898	-74,0955
	cc-pVTZ	Cte rot	A	3,6499	3,3377	3,6473	3,3376
			B	0,5498	0,5594	0,5498	0,5594
			C	0,4793	0,5157	0,4793	0,5157
			$\Delta_c$	-3,2661	-74,8658	-3,2760	-74,8623
	aug-cc-pVTZ	Cte rot	A	3,6516	3,3510	3,6492	3,3447
			B	0,5496	0,5595	0,5497	0,5594
			C	0,4792	0,5096	0,4792	0,5132
			$\Delta_c$	-3,2548	-62,4110	-3,2570	-69,6470

**Tabla 18.** Constantes rotacionales (GHz) y defecto inercial (uma x Å<sup>2</sup>) a nivel M062X con conjuntos de base 6-31G\*, cc-pVTZ y aug-cc-pVTZ.

PARÁMETROS GEÓMETRICOS							
Nivel				<i>trans-E</i>	<i>cis-Z</i>	<i>trans-Z</i>	<i>cis-E</i>
WB97XD	6-31G*	Cte rot	A	3,6192	3,3000	3,6147	3,3004
			B	0,5470	0,5534	0,5471	0,5532
			C	0,4767	0,5204	0,4767	0,5202
			$\Delta_c$	-3,3323	-95,3056	-3,3304	-95,2126
	cc-pVTZ	Cte rot	A	3,6520	3,3345	3,6494	3,3343
			B	0,5493	0,5566	0,5494	0,5564
			C	0,4790	0,5205	0,4790	0,5206
			$\Delta_c$	-3,3370	-88,4867	-3,3283	-89,0773
	aug-cc-pVTZ	Cte rot	A	3,6533	3,3351	3,6508	3,3346
			B	0,5492	0,5570	0,5493	0,5567
			C	0,4790	0,5204	0,4789	0,5207
			$\Delta_c$	-3,3388	-87,8051	-3,3315	-89,0770

**Tabla 19.** Constantes rotacionales (GHz) y defecto inercial (uma x Å<sup>2</sup>) a nivel WB97XD con conjuntos de base 6-31G\*, cc-pVTZ y aug-cc-pVTZ.

En las tablas 18 y 19 se muestran los datos de los parámetros geométricos a nivel M062X y WB97XD, respectivamente. Se observa lo dicho anteriormente, es decir, los defectos inerciales de los confómeros *trans* tienen un valor en torno a -3 uma x Å<sup>2</sup>, mientras que los defectos inerciales de los confómeros *cis* tienen una dependencia del conjunto de base que se utilice.

Primeramente, nos centramos en los defectos inerciales de los confómeros *trans*; el valor calculado es prácticamene igual a  $-3 \text{ uma} \times \text{Å}^2$  mientras que el valor de referencia tiene un valor aproximadamente igual a  $-1,6 \text{ uma} \times \text{Å}^2$ . Esto significa que ambos confómeros *trans*, E y Z, tienen una estructura con cierta planaridad pero no demasiada ya que estos valores tienen una cierta aproximación a cero.

A continuación, nos centramos en los defectos inerciales de los confómeros *cis*; se observa que estos parámetros son mejores cuando se realiza el cálculo correspondiente a nivel WB97XD. Esto significa que los resultados que se han obtenido son más cercanos al valor de referencia ( $-94 \text{ uma} \times \text{Å}^2$ ).

PARÁMETROS ELECTRÓNICOS						
Nivel			<i>trans-E</i>	<i>cis-Z</i>	<i>trans-Z</i>	<i>cis-E</i>
M062X	6-31G*	$ \mu_x $	0,4663	4,0506	0,0148	3,7247
		$ \mu_y $	2,0546	0,8849	4,7725	1,6615
		$ \mu_z $	0,0791	0,8464	0,0902	0,1350
		$ \mu_T $	2,1083	4,2317	4,7734	4,0807
		$\chi_{aa}$	2,1050	2,4696	2,1113	2,4685
		$\chi_{bb}$	1,9088	-0,2123	1,9172	-0,2215
		$\chi_{cc}$	-4,0138	-2,2573	-4,0285	-2,2470
	cc-pVTZ	$ \mu_x $	0,4010	3,8631	0,0262	3,8629
		$ \mu_y $	2,2081	1,6623	4,7621	1,6626
		$ \mu_z $	0,0420	0,0425	0,0503	0,0429
		$ \mu_T $	2,2446	4,2057	4,7625	4,2057
		$\chi_{aa}$	2,0917	2,4792	2,0989	2,4791
		$\chi_{bb}$	1,8164	-0,2649	1,8242	-0,2639
		$\chi_{cc}$	-3,9081	-2,2143	-3,9231	-2,2152
	aug-cc-pVTZ	$ \mu_x $	0,4222	4,1246	0,0012	3,8674
		$ \mu_y $	2,2671	0,5870	4,7936	1,7180
		$ \mu_z $	0,0366	0,8790	0,0431	0,0020
		$ \mu_T $	2,3064	4,2579	4,7938	4,2318
		$\chi_{aa}$	2,0551	2,4083	2,0615	2,4341
		$\chi_{bb}$	1,7566	0,1998	1,7637	-0,0571
		$\chi_{cc}$	-3,8117	-2,6081	-3,8252	-2,3771

**Tabla 20.** Momentos dipolares (Debyes) y constantes de acoplamiento de cuadrupolo nuclear (MHz) a nivel M062X con conjuntos de base 6-31G\*, cc-pVTZ y aug-cc-pVTZ.

PARÁMETROS ELECTRÓNICOS						
Nivel			<i>trans-E</i>	<i>cis-Z</i>	<i>trans-Z</i>	<i>cis-E</i>
WB97XD	6-31G*	$ \mu_x $	0,3973	4,2670	0,0589	4,0390
		$ \mu_y $	2,1012	0,9659	4,8118	1,5787
		$ \mu_z $	0,1440	0,8647	0,1352	0,1512
		$ \mu_T $	2,1433	4,4596	4,8141	4,3392
		$\chi_{aa}$	2,1894	2,5925	2,1955	2,5890
		$\chi_{bb}$	1,9846	-1,4505	1,9925	-1,4050
		$\chi_{cc}$	-4,1740	-1,1419	-4,1880	-1,1840
	cc-pVTZ	$ \mu_x $	0,2930	4,3097	0,1289	4,0802
		$ \mu_y $	2,2086	0,7672	4,7280	1,5799
		$ \mu_z $	0,1169	0,8924	0,1080	0,0557
		$ \mu_T $	2,2310	4,4674	4,7310	4,3757
		$\chi_{aa}$	2,2308	2,6454	2,2378	2,6439
		$\chi_{bb}$	1,8887	-1,0758	1,8962	-1,0831
		$\chi_{cc}$	-4,1194	-1,5696	-4,1340	-1,5608
	aug-cc-pVTZ	$ \mu_x $	0,3234	4,3701	0,0925	4,1293
		$ \mu_y $	2,2717	0,7124	4,7674	1,6079
		$ \mu_z $	0,1179	0,9284	0,1038	0,0078
		$ \mu_T $	2,2976	4,5241	4,7694	4,432
		$\chi_{aa}$	2,1981	2,6145	2,2046	2,6178
		$\chi_{bb}$	1,8307	-1,0327	1,8375	-1,0755
		$\chi_{cc}$	-4,0289	-1,5818	-4,0421	-1,5423

**Tabla 21.** Momentos dipolares (Debyes) y constantes de acoplamiento de cuadrupolo nuclear (MHz) a nivel WB97XD con conjuntos de base 6-31G\*, cc-pVTZ y aug-cc-pVTZ.

En las tablas 20 y 21 se muestran los datos de los parámetros electrónicos a nivel M062X y WB97XD, respectivamente.

Si comparamos los resultados obtenidos en nuestros cálculos con ambos niveles y los datos teóricos y experimentales tomados como valores de referencia que se encuentran en el artículo, se observa que los datos obtenidos a nivel WB97XD son más cercanos a los estos datos de referencia; por lo tanto, el funcional WB97XD, al igual que anteriormente tanto con los parámetros geométricos como con las energías relativas, es el funcional que me mejor ha funcionado durante todos los cálculos realizados.

