



---

**Universidad de Valladolid**

Facultad de Ciencias

Trabajo Fin de Grado

Grado en Química

**Título del Trabajo**

**Estudio conformacional de la 2-feniletilamina protonada**

*Autor: Sara Duque Rubio*

*Tutor: Víctor Manuel Rayón Rico*

*Julio 2019*



# ÍNDICE

1.	RESUMEN .....	1
2.	INTRODUCCIÓN .....	2
3.	OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO.....	4
3.1.	Objetivos .....	4
3.2.	Plan de trabajo .....	4
4.	METODOLOGÍA.....	5
4.1.	Ecuación de Schrödinger .....	5
4.2.	Aproximación de Born-Oppenheimer .....	6
4.3.	Superficie de energía potencial.....	7
4.4.	Métodos para la resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica .....	9
4.4.1.	Mecánica molecular .....	9
4.4.2.	Métodos semiempíricos.....	10
4.4.3.	Métodos <i>ab initio</i> .....	11
4.4.4.	Teoría del funcional de la densidad .....	13
4.5.	Funciones de base .....	14
4.6.	Niveles de cálculo seleccionados .....	16
4.7.	Modelos de disolvente continuo.....	17
4.8.	Análisis de la densidad electrónica: teoría de la estructura molecular del Profesor Richard Bader .....	17
4.9.	Propiedades moleculares .....	18
4.9.1.	Cálculo del pKa .....	18
4.9.2.	Afinidad protónica.....	20
5.	RESULTADOS .....	21
5.1.	Análisis conformacional de la PEA neutra en fase gas .....	21
5.2.	Estudio conformacional de la PEA protonada en fase gas.....	22
5.2.1.	Búsqueda de los conformeros protonados.....	22
5.2.2.	Análisis energético .....	26
5.2.3.	Poblaciones relativas.....	27
5.2.4.	Parámetros geométricos.....	29
5.2.5.	Análisis de la densidad electrónica de carga.....	32
5.3.	Estudio conformacional de la PEA neutra en disolución acuosa .....	33
5.4.	Estudio conformacional de la PEA protonada en disolución acuosa .....	34
5.4.1.	Análisis energético .....	34

5.4.2.	Poblaciones relativas.....	36
5.4.3.	Parámetros geométricos.....	37
5.5.	Cálculo del pKa.....	40
5.6.	Cálculo de la afinidad protónica.....	41
6.	CONCLUSIONES.....	42
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	43
8.	LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS.....	44
8.1.	Listado de Tablas.....	44
8.2.	Listado de Figuras.....	46

## 1. RESUMEN

La 2-feniletilamina o PEA es un precursor importante de las anfetaminas y catecolaminas que presenta funciones de neuromodulador y neurotransmisor en el cuerpo humano. El estudio de la forma protonada de la PEA es importante por dos motivos principales: (a) es la forma en la que se encuentra en el medio fisiológico y (b) el proceso de pérdida y ganancia del protón ácido parece ser relevante para explicar su actividad biológica. En este Trabajo de Fin de Grado se ha realizado el estudio conformacional de la PEA protonada en fase gas y en disolución acuosa con el fin de ahondar en el estudio ya realizado en un TFG previo sobre la molécula en su forma neutra. Este análisis se ha realizado utilizando diferentes metodologías teóricas y dos modelos de disolvente implícitos. Además, se ha llevado a cabo un análisis topológico de la densidad electrónica de carga para explicar la preferencia conformacional de la PEA protonada y los cambios observados en comparación con su forma neutra. Finalmente, el cálculo de la constante de acidez y la afinidad protónica completarán el estudio.

2-Phenylethylamine or PEA is an important precursor of amphetamines and catecholamines with key neuromodulator and neurotransmitter functions in the human body. The study of the protonated form of PEA is relevant for two reasons: (a) it is the state in which it is found in the physiological medium and (b) proton loss and proton gain processes seem important to explain its biological activity. In this project, a conformational study of protonated PEA both in gas phase and in aqueous solution has been carried out. This study runs on a previous analysis on the molecule in its neutral form. This work has been carried out using different theoretical methodologies and two implicit solvent models. In addition, the topological analysis of the electronic charge density has been carried out to explain the conformational preference of the protonated form of PEA and the changes observed in comparison with the neutral one. Finally, the calculation of the acidity constant and the proton affinity will complete the study.

## 2. INTRODUCCIÓN

La 2-feniletilamina, o PEA, es un metabolito en los seres humanos, en la *Escherichia Coli* y en los ratones. Desde el punto de vista de los grupos funcionales que presenta se considera que es un alcaloide y un arilalquilamina. Es la base conjugada del 2-feniletilamonio (su molécula protonada). Sus estructuras se representan en la Figura 1.

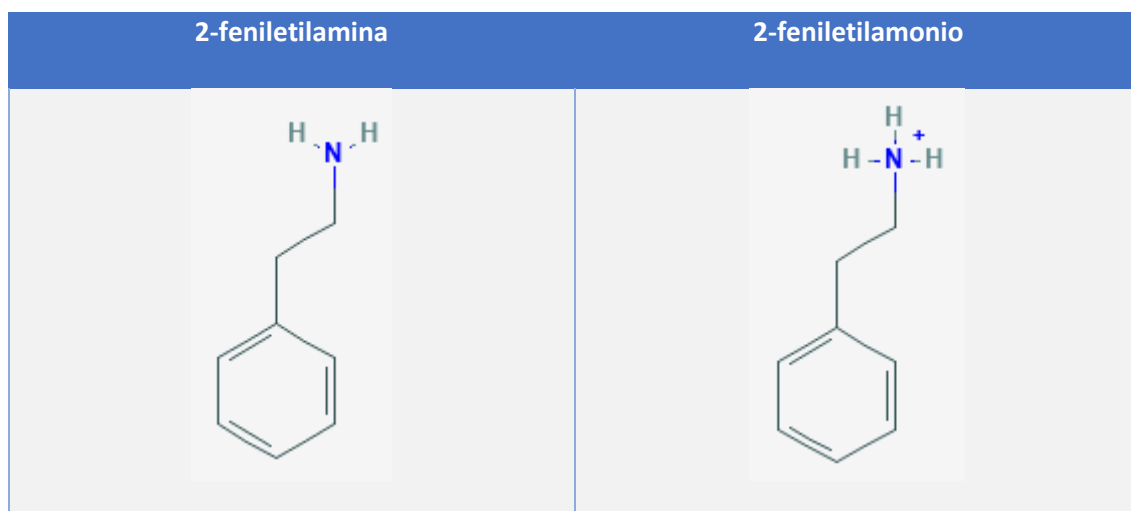


Figura 1. Estructuras en 2D de la 2-feniletilamina (izquierda) y su ácido conjugado 2-feniletilamonio (derecha).

La PEA es una amina aromática la cual es un líquido incoloro a temperatura ambiente y cuya fórmula molecular es  $C_8H_{11}N$ . Es bastante soluble en agua, etanol y éter. Con carácter fuertemente básico, cuando se le expone al aire forma una sal carbonatada con el dióxido de carbono. Se puede biosintetizar a partir de la fenilalanina (un aminoácido) mediante una descarboxilación enzimática. Se encuentra especialmente en alimentos como el chocolate o en los que ha habido fermentación microbiana. La feniletilamina es metabolizada por la enzima monoamina oxidasa B (MAO-B) y por aldehído deshidrogenasas al ácido fenilacético evitando así que lleguen grandes cantidades al cerebro. En el cerebro humano esta molécula funciona como un neurotransmisor (permite el paso de información desde una neurona a otra neurona, célula muscular o glándula) y un neuromodulador (a grandes rasgos son moléculas que controlan la liberación y generación de neurotransmisores).

Esta amina se encuentra en muy pequeñas cantidades en el cerebro y permite elevar la liberación de hormonas como la dopamina y la serotonina. El aumento de estas hormonas es eficaz, entre otras cosas, para mejorar el ánimo y el bienestar (tratamiento en la depresión) o para mejorar la concentración y atención (aumenta también los niveles de adrenalina y norepinefrina). Hay también algunos indicios de que pueda mejorar algunos aspectos de la esquizofrenia, pero aún no hay nada seguro. Niños y adultos con trastorno por déficit de atención con hiperactividad presentan niveles bajos de feniletilamina, de hecho, una de las maneras de diagnosticar el trastorno es mediante análisis de la feniletilamina en orina [PubChem, 2019].

La feniletilamina al sustituirse algunas de sus posiciones permite crear una amplia gama de moléculas. La familia de los derivados de la feniletilamina incluye a las anfetaminas, las

catecolaminas o los aminoácidos fenilalanina y tirosina. En las anfetaminas simplemente tendrán sustituido el carbono en orto con un metilo. Las catecolaminas tienen dos grupos hidroxilo en posiciones meta y para (dopamina). El parecido con todas estas moléculas es el que le da las funciones de neurotransmisor y neuromodulador además de que por ello también será un precursor interesante para las drogas de diseño. Es precursora de una de las drogas más conocidas y repartidas por el mundo, el éxtasis. En la Figura 2 podemos ver algunos de los ejemplos mencionados de moléculas con el esqueleto de la feniletilamina señalado.

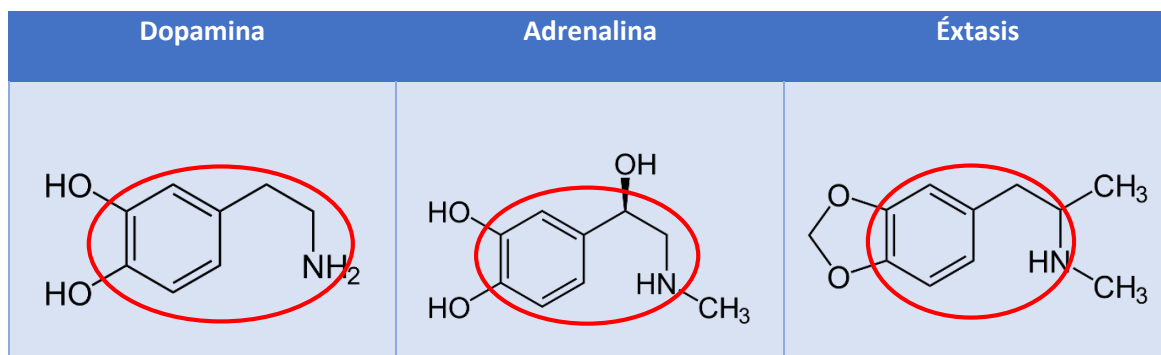


Figura 2. Estructura 2D de algunas moléculas sustituidas de la feniletilamina donde se señala el esqueleto de la feniletilamina (de izquierda a derecha: dopamina, adrenalina y éxtasis).

Las aminas representan un papel muy importante en numerosas reacciones químicas y en procesos biológicos. Estas aminas biológicamente importantes tienen su conjugado protonado y, por tanto, en disolución acuosa estarán las especies protonadas y sin protonar. El medio fisiológico es un medio principalmente acuoso donde los cambios en el pH y, en consecuencia, la pérdida o ganancia de un protón pueden ser muy significativos.

Partiendo del estudio previo de la PEA neutra [Fulgencio, 2018], en este trabajo se realizarán los mismos estudios para poder realizar un análisis comparado de la situación conformacional antes y después de la protonación tanto en fase gas como en disolución utilizando diferentes metodologías. El estudio en ambas fases podrá permitir además calcular el pKa, propiedad importante cuando trabajamos en disolución o cuando se encuentra en un medio fisiológico, y la afinidad protónica. Un mayor conocimiento siempre podrá abrir las posibilidades a crear nuevos fármacos con esta estructura base en síntesis o una mayor comprensión de otros mecanismos.

No hemos encontrado trabajos teóricos previos que se hayan centrado en el estudio del paisaje conformacional de la PEA protonada ni en fase gas ni en disolución. Hemos visto que en algunos estudios sobre otros sistemas parecidos se proporcionan resultados teóricos parciales de la PEA en disolución (su pKa o su afinidad protónica, por ejemplo [Lu, 2007]) pero no se ha publicado un estudio teórico completo. Con respecto de estudios experimentales previos hasta donde sabemos sólo existe un estudio espectroscópico (IR) sobre los complejos H+PEA-Rg (Rg=Ne, Ar) [Bouchet, 2015].

## 3. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

### 3.1. Objetivos

El principal objetivo de la presente memoria será el estudio comparado en fase gas y disolución acuosa de los diferentes conformeros de la 2-feniletilamina (PEA) en su forma neutra y protonada, así como la obtención y estudio de algunas propiedades moleculares que involucran a ambas especies:

1. Análisis de las estabilidades relativas, las poblaciones y parámetros geométricos de los conformeros protonados con distintas metodologías.
2. Desarrollo de un análisis de la densidad de carga de la PEA protonada para dilucidar la preferencia conformacional.
3. Análisis de las nuevas estabilidades relativas, poblaciones y parámetros geométricos de los conformeros protonados en el proceso de solvatación acuosa de la PEA mediante diferentes modelos de disolvente.
4. Cálculo de la afinidad protónica y del pKa de la PEA.
5. Estudio comparado en fase gas y en disolución de los resultados obtenidos para los conformeros protonados con los resultados obtenidos para los conformeros neutros.

### 3.2. Plan de trabajo

A continuación, van a exponerse los pasos realizados para la realización del Trabajo de Fin de Grado:

1. Búsqueda de antecedentes bibliográficos.
2. Búsqueda de los posibles conformeros protonados a partir de las geometrías optimizadas de las moléculas neutras.
3. Análisis energético de los conformeros protonados a diferentes niveles de cálculo en fase gas.
4. Análisis poblacional de los conformeros protonados en fase gas.
5. Estudio de parámetros geométricos de interés de los conformeros de la PEA protonada en fase gas.
6. Análisis energético de los conformeros protonados en disolución acuosa utilizando distintos modelos de disolvente.
7. Estudio poblacional de los conformeros protonados en disolución.
8. Análisis de los parámetros geométricos de mayor interés en disolución acuosa.
9. Cálculo del pKa y la afinidad protónica.
10. Elaboración de la presente memoria.



## 4. METODOLOGÍA

La química cuántica es la herramienta de los químicos para la obtención de datos puramente teóricos de sistemas atómicos y moleculares que permitan complementar a los experimentales. Para ello se apoya en una serie de programas de cálculo que permiten la aplicación de métodos variacionales y perturbativos sobre la ecuación de Schrödinger. El continuo incremento de la capacidad de cálculo de los ordenadores, así como el desarrollo de nuevas metodologías mecanocuánticas ha permitido la resolución de sistemas cada vez mayores y más complejos.

Comentaremos pues muy brevemente los fundamentos teóricos que hay detrás de esta disciplina de la Química que se ha utilizado en el presente trabajo de fin de grado.

Las fuentes de información que se han consultado para la elaboración de la metodología son las siguientes: [Atkins, 2008]; [Bertran et al., 2000]; [Cramer, 2004].

### 4.1. Ecuación de Schrödinger

La ecuación de Schrödinger independiente del tiempo surge en el primer postulado de la química cuántica, el postulado de la cuantización: cada observable o magnitud física tiene asociado un operador lineal y hermítico de tal forma que al realizar una medición de dicha magnitud se obtiene un valor propio del operador asociado sin excepciones. El sistema se describe por la función propia correspondiente para un valor propio.

La energía tiene un operador asociado conocido como Hamiltoniano, que en el caso de una sola partícula en un campo conservativo es:

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m}\nabla^2 + \hat{V} = \left[ -\frac{\hbar^2}{2m}\left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}\right) + \hat{V}(x, y, z) \right] \quad [1]$$

aplicándolo a una función de onda y de manera resumida:

$$\hat{H} \Psi_i = E_i \Psi_i \quad [2]$$

Los valores propios del Hamiltoniano se obtienen al resolver la ecuación diferencial que es lo que se conoce como ecuación de Schrödinger, obteniéndose el observable que es la energía.

Salvo para los átomos hidrogenoides, las moléculas tienen varios núcleos y electrones por lo que el Hamiltoniano es considerablemente más complicado. Éste se puede expresar como la suma del Hamiltoniano cinético de los núcleos ( $\hat{T}_n$ ) y el Hamiltoniano electrónico ( $\hat{H}_e$ ) que está compuesto por la componente cinética de los electrones y por los términos potenciales ( $\hat{V}$ ) entre las diversas partículas (n y e corresponde a núcleo y electrón respectivamente, i y j a los electrones y  $\alpha$  y  $\beta$  a los núcleos):

$$\hat{H} = \hat{T}_n + \hat{H}_e = \hat{T}_n + \hat{T}_e + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{nn} = \quad [3]$$

$$= -\frac{1}{2} \sum_{\alpha} \frac{1}{M_{\alpha}} \nabla_{(\alpha)}^2 - \frac{1}{2} \sum_i \nabla_{(i)}^2 - \sum_{\alpha} \sum_i \frac{Z_{\alpha}}{r_{\alpha i}} + \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_i \sum_{\beta>\alpha} \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta}}{R_{\alpha\beta}}$$

Incluso para una molécula sencilla como el  $H_2^+$ , la ecuación de Schrödinger no tiene una solución exacta, hay que realizar una serie de aproximaciones para poderla resolver y es aquí donde surge la aproximación de Born-Oppenheimer.

#### 4.2. Aproximación de Born-Oppenheimer

La masa de los electrones y de los núcleos es muy diferente lo cual es bastante favorable ya que se puede considerar que los núcleos, al pesar más, se mueven a una velocidad considerablemente menor en comparación con los electrones. Esta afirmación permite que en esta aproximación se puedan considerar los movimientos por separado, es decir, los movimientos están desacoplados.

Se considera pues que los electrones se mueven alrededor de los núcleos que estarán en unas posiciones fijas y en una segunda etapa se puede estudiar el movimiento de los núcleos donde los electrones se reajustan al movimiento casi de manera instantánea (las escalas temporales de los dos movimientos son muy diferentes y es por eso que esta aproximación es aceptable). Esto permitirá que del Hamiltoniano podamos eliminar el término de energía cinética de los núcleos y también considerar la repulsión entre núcleos ( $\hat{V}_{nn}$ ) como una constante que se podrá añadir más adelante, quedando como problema simplemente el Hamiltoniano eléctrico.

La función de onda total depende tanto de las coordenadas de los núcleos ( $\vec{R}$ ) como de las de los electrones ( $\vec{r}$ ), aplicando la aproximación de Born-Oppenheimer se permite separar las variables:

$$\Psi(\vec{R}, \vec{r}) = \Psi^n(\vec{R}) \Psi^e(\vec{R}; \vec{r}) \quad [4]$$

La función de onda electrónica se obtiene del Hamiltoniano electrónico:

$$\hat{H}_e \Psi^e(\vec{R}; \vec{r}) = E(\vec{R}) \Psi^e(\vec{r}; \vec{R}) \quad [5]$$

Así pues, esta función de onda electrónica, al igual que la energía electrónica obtenida de la ecuación [5], tendrá las coordenadas de los núcleos como parámetros. La suma de la energía electrónica y la energía de repulsión internuclear definen el potencial bajo el que se mueven los núcleos en el Hamiltoniano nuclear.

Esta suma define la llamada superficie de energía potencial, concepto muy importante en la química cuántica que se discutirá con más detalle en el siguiente apartado. Es importante destacar que la ecuación de Schrödinger electrónica tampoco se puede resolver de forma exacta debido al término de repulsión interelectrónica. Es, por tanto, necesario acudir a nuevas aproximaciones que se discutirán en el apartado 4.4.

### 4.3. Superficie de energía potencial

Como se ha comentado en el apartado anterior, de la aplicación de la aproximación de Born-Oppenheimer surge el concepto de superficie de energía potencial (SEP). La SEP define matemáticamente el potencial bajo el que se mueven los núcleos y, por tanto, su estudio topológico es fundamental para analizar cualquier proceso químico.

La mayor problemática a la hora de analizar la SEP reside en el elevado número de dimensiones (grados de libertad) que se necesitan para construir la hipersuperficie en sistemas poliatómicos. Para moléculas no lineales tenemos  $3N-6$  grados de libertad y para las moléculas lineales  $3N-5$ . Como vemos, para calcular la hipersuperficie completa necesitaríamos un gran número elevado de cálculos electrónicos, es decir, no se puede realizar este cálculo tan extenso. Es por ello que las zonas de mayor interés químico son las que se conocen mejor y las que se buscan cuando se realiza un estudio de este tipo.

La utilización de sistemas pequeños permite la extrapolación de resultados para la aplicación en sistemas mucho más complicados. El más sencillo son solo dos átomos unidos por un enlace sencillo cuyo único grado de libertad será la distancia entre ambos, su energía potencial son las famosas curvas de potencial.

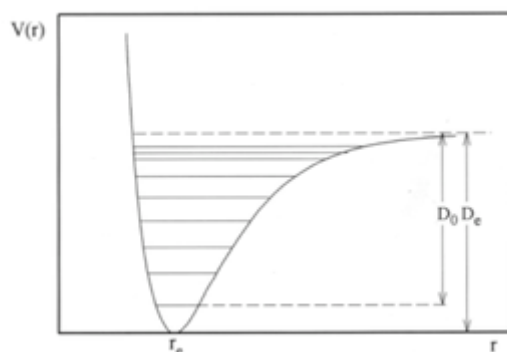


Figura 3. Curva de energía potencial para un sistema diatómico.

Se representa la energía potencial en función del único grado de libertad que posee el sistema, la distancia internuclear, surgiendo un mínimo de energía en la curva que corresponde a la distancia internuclear óptima. Cualquier otra distancia provoca que el sistema aumente en energía. Al aumentar la distancia internuclear, llegaremos al punto en el que los dos átomos se verán disociados y por tanto la distancia entre el mínimo y la situación de separación de los átomos es lo que se conoce como energía de enlace. Este sistema ya permite sacar algunos conceptos para el análisis de superficies de energía potencial, lo siguiente serán los sistemas tridimensionales que es lo máximo que podemos representar.

Ahora tendremos un sistema de 3 átomos donde habrá 3 grados de libertad. Para poder representar esta superficie, se tiene que fijar uno de los tres grados de libertad para solo tener que depender de dos coordenadas internas, es decir, dos distancias internucleares. Esto es

necesario ya que una de los ejes de la representación corresponde a la energía del sistema y las otras dos a dichas coordenadas internas.

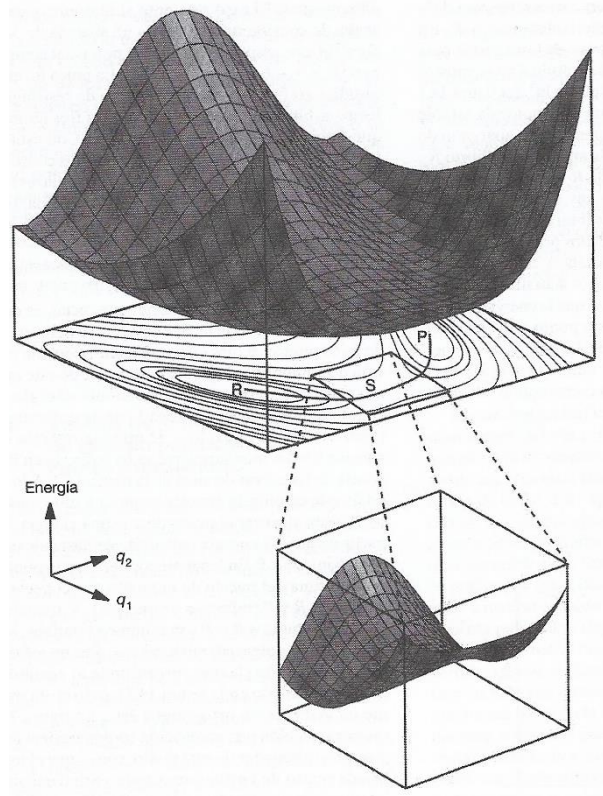


Figura 4. SEP de un sistema hipotético.

Son tres los puntos más importantes de esta superficie, las zonas R, S y P. Dos de los puntos corresponden a mínimos de energía, los llamados pozos de energía potencial (puntos R y P), que son las situaciones de equilibrio ya que el sistema no podrá salir de ellos salvo que se les suministre energía suficiente. El punto S se encuentra en el camino de mínima energía para pasar de un mínimo a otro. Dicho punto es un máximo en una dirección de la superficie de energía potencial y en la ampliación de dicha zona se ve que es un punto de ensilladura. No es más que el estado de transición de la reacción  $R \rightarrow P$ . Con esto ya se pueden realizar generalizaciones para sistemas de más dimensiones que no pueden ser representados. Para ello, definimos en primer lugar las dos propiedades topológicas que vamos a necesitar: el gradiente y la matriz Hessiana:

- Gradiente de energía potencial ( $\vec{g}$ ): magnitud vectorial o columna matricial cuyos elementos  $g_i$  son las derivadas primeras de la energía potencial respecto de todas las coordenadas:

$$g_i = \frac{\partial U}{\partial q_i} \quad [6]$$

- Hessiano o matriz de derivadas segundas ( $H$ ): matriz generada a partir de las derivadas segunda de la energía potencial con respecto a dos coordenadas:

$$H_{ij} = \frac{\partial^2 U}{\partial q_i \partial q_j} \quad [7]$$

Ahora, podemos definir los puntos estacionarios de la SEP: aquellos que tengan la primera derivada de la energía respecto de las coordenadas con valor nulo, es decir, su gradiente será nulo. Hay dos tipos de puntos estacionarios:

- Mínimos: al diagonalizar la matriz de las derivadas segundas de la energía respecto de las coordenadas, se obtiene solo valores propios positivos.
- Puntos de ensilladura: cuando diagonalizamos la matriz de las derivadas segunda, uno de los valores será negativo.

Cuando queremos realizar un simple estudio de conformaciones estables de una molécula bastará con obtener los mínimos de la superficie de energía potencial, para un estudio cinético sí que es necesario obtener también los puntos de ensilladura para ver los estados de transición.

La información más importante que se puede sacar de la superficie de energía potencial (para el presente trabajo de fin de grado) son los mínimos que corresponderán a estructuras de equilibrio, es decir, a los diferentes conformeros.

#### 4.4. Métodos para la resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica

Los cálculos mecanocuánticos en sistemas poliatómicos son considerablemente más costosos computacionalmente (más tiempo de cálculo) que un sistema diatómico debido a que depende de muchos más parámetros (más grados de libertad). Como no se puede realizar un cálculo exacto, deberemos recurrir a diferentes metodologías que resuelven, siempre de forma aproximada, la ecuación de Schrödinger electrónica independiente del tiempo. Los métodos mecanocuánticos más relevantes se clasifican en cuatro grupos (por orden de complejidad): métodos de la mecánica molecular (empíricos), métodos semiempíricos, métodos basados en el funcional de la densidad y métodos *ab initio*.

##### 4.4.1. Mecánica molecular

La mecánica molecular es la manera más sencilla de abordar el problema de las superficies de energía potencial. Considera a los átomos y a los enlaces como un conjunto de bolas unidas por muelles y evalúa la energía del sistema resolviendo las ecuaciones de movimientos de la mecánica clásica. Se evaluará la energía, por tanto, a través de las deformaciones de los parámetros geométricos de este modelo tan sencillo. Queda patente pues que en esta metodología no se tienen en cuenta fenómenos cuánticos, simplemente clásicos. Esta aproximación, debido a su bajo coste computacional, permite el estudio de sistemas de gran tamaño (cientos de átomos).

La expresión de la energía para este modelo es la siguiente:

$$E_T = E_{enl} + E_{ang} + E_{tor} + E_{VdW} + E_{elec} + E_{cross} \quad [8]$$

Donde cada término corresponde a:

$E_{enl}$ : energía asociada a la torsión del enlace entre dos átomos.

$E_{ang}$ : energía para deformar los ángulos de enlace.

$E_{tor}$ : energía para rotar la molécula alrededor de un enlace (modificar un ángulo de torsión).

$E_{VdW}$ : energía asociada a las interacciones de van der Waals de los átomos no enlazados.

$E_{elec}$ : energía asociada a las interacciones electrostáticas entre átomos no enlazados.

$E_{cross}$ : energía de términos cruzados, tiene en cuenta el acoplamiento entre los términos de enlace, ángulo y torsión.

Debido a la sencillez del modelo físico, los métodos basados en la mecánica molecular son necesariamente métodos empíricos. Las diferentes parametrizaciones de los términos de energía presentados anteriormente definen lo que se conoce como los campos de fuerza. Estos campos de fuerza se diferencian unos entre otros porque cada uno realiza una parametrización diferente, no tienen en cuenta el mismo número de átomos ni consideran los términos de la misma manera. Por tanto, encontramos campos de fuerza que son adecuados para diferentes tipos de moléculas.

- Química orgánica: MM2, EFF, OPLS (modelización en fase líquida), MM+ (apolares)
- Biomoléculas: CHARMM, GROMOS, ECEPP
- Química Orgánica + Biomoléculas: MM3, AMBER, COSMIC
- Elementos de los grupos principales: DREIDING
- Elementos de Transición: SHAPES, UFF

La mayor ventaja de la mecánica molecular es su coste computacional, que es mucho menor que para aquellos que tienen en cuenta fenómenos cuánticos. Además, con este método se puede realizar cálculos con sistemas moleculares mayores que de otra manera tendrían un coste computacional muy elevado o serían imposibles de realizar.

Sin embargo, tiene unos ciertos inconvenientes. Su precisión y fiabilidad son evidentemente limitadas debido a las grandes aproximaciones que se realizan. Y es por estas aproximaciones que no se pueden extraer informaciones sobre procesos que impliquen cambios electrónicos o sobre propiedades electrónicas.

#### 4.4.2. Métodos semiempíricos

Los métodos semiempíricos se sustentan en la mecanocuántica para resolver la ecuación de Schrödinger electrónica utilizando información experimental. Estas consideraciones cuánticas

suponen un aumento del coste computacional muy importante, obtenemos mejores resultados que los proporcionados por la mecánica molecular a cambio de mayor tiempo de cálculo y una restricción en el tamaño de los sistemas que se pueden estudiar (permite el estudio de moléculas más pequeñas que las de la mecánica molecular pero más grandes que las posibles con métodos *ab initio*). Estos métodos realizan sus cálculos introduciendo información obtenida experimentalmente y, además, desprecian algunos términos del Hamiltoniano o simplifican algunas de las integrales.

La información experimental se utiliza para parametrizar y así obtener valores esperados o mejorar algunos hechos por métodos *ab initio*. Este uso de la información experimental permite reducir el tiempo de cálculo (resultados más rápidos que en métodos *ab initio*). No se tienen en cuenta a los electrones internos para la resolución de la función de onda, el resultado solo dependería, pues, de los electrones de valencia.

Los diferentes cálculos semiempíricos se diferencian en las parametrizaciones que realizan, es decir, en su manera de resolver la ecuación de Schrödinger.

#### 4.4.3. Métodos *ab initio*

Los métodos *ab initio* son los métodos más precisos de la química computacional, basados en la mecánica cuántica, y se diferencian principalmente porque no utilizan información experimental como los métodos semiempíricos, simplemente se nutren de las constantes universales para realizar los cálculos.

Los resultados que ofrecen estos métodos son muy precisos pero debido al coste computacional que ello conlleva, se limita a sistemas de pequeño tamaño.

Los métodos *ab Initio* se clasifican en dos:

- Método Hartree-Fock
- Métodos Post-Hartree-Fock

##### 4.4.3.1. Métodos Hartree-Fock o método del campo Autoconsistente (SCF)

El método Hartree-Fock (HF), permite el cálculo de la energía electrónica utilizando como función de onda de prueba un determinante de Slater de espín-orbitales moleculares del sistema bajo estudio sin utilización de información experimental. Estas ecuaciones de Hartree-Fock se resuelven de manera iterativa partiendo de unos espín-orbitales iniciales. Las iteraciones se realizan hasta alcanzar la autoconsistencia, el proceso converge.

El método simplemente tiene en cuenta que la ecuación de onda electrónica se puede dividir en una parte monoelectrónica y en una parte bielectrónica (interacción entre electrones) que no se puede resolver y es por ello que el método de Hartree-Fock propone sustituir el término de repulsión interelectrónica por una interacción promediada para cada electrón con respecto al resto. Así pues, se parte de una distribución de carga inicial que se va mejorando iterativamente

hasta obtener la máxima precisión posible en base a la metodología propuesta. La propuesta inicial de Hartree consistía en expresar la función de onda como producto de funciones monoeléctricas para cada electrón. Al no tenerse en cuenta ni el espín ni el Principio de Pauli, se crearon los determinantes de Slater que permitían satisfacer dichas carencias. A partir de aquí se parte de orbitales iniciales y se procede a la iteración hasta la autoconsistencia obteniéndose un potencial cuya solución viene dada por esos mismos orbitales.

Este método solo serviría para átomos o moléculas diatómicas, su aplicación para sistemas de mayor tamaño necesitó de la introducción de una nueva aproximación por parte de Roothaan y Hall. Se consideraron los orbitales moleculares como combinación lineal de un conjunto de base que suele denominarse como orbitales atómicos.

El método de Hartree-Fock proporciona información cualitativamente correcta pero lejos aún del objetivo de la *exactitud química* (1 kcal/mol). Este método se puede mejorar posteriormente con métodos denominados post-HF que tiene en cuenta la correlación electrónica en una energía conocida como energía de correlación.

#### 4.4.3.2. Métodos Post-Hartree-Fock

Estos métodos se crearon a posteriori para solventar la fuente de error que introduce la consideración de la interacción interelectrónica como promedio. Esta fuente de error se expresa a través de la energía de correlación, término que calculan de diferentes maneras los métodos post-Hartree-Fock para mejorar los resultados obtenidos previamente con los cálculos HF. Los principales métodos post-HF son el método perturbacional de Møller–Plesset (MP), el método de interacción de configuraciones (CI), el método multiconfiguracional (MCSCF) y el método de Agregados Acoplados o Coupled Cluster (CC).

En este TFG vamos a realizar cálculos con uno de estos métodos post-HF, más concretamente un método de agregados acoplados o Coupled Cluster (CC): CCSD.

La aproximación Coupled Cluster es una de las más precisas y fiables al incluir los efectos de la correlación electrónica. En lugar de usar una combinación lineal de la función HF para la función de onda (como en el método de interacción de configuraciones, IC, otro de los métodos post-HF) usa una combinación exponencial. Se define un operador (generador de excitaciones):

$$\hat{T} = \hat{T}_1 + \hat{T}_2 + \dots = \sum_k \hat{T}_k \quad [9]$$

$$\Psi^{CC} = e^{\hat{T}} \Psi^{HF} \quad [10]$$

El modelo CCSD trunca la serie en el segundo término, es decir:

$$\hat{T} = \hat{T}_1 + \hat{T}_2 \quad [11]$$



Para mejorar este cálculo se tiene el método CCSD(T) que incluye una estimación perturbativa de la contribución a la energía del término  $\hat{T}_3$ . Este cálculo es de elevado coste computacional, pero si el sistema entra dentro de lo permitido (sistemas de doce o menos átomos pesados), se obtendrían resultados de muy alta calidad en la mayoría de los casos, próximos a la *exactitud química* (1 kcal/mol).

#### 4.4.4. Teoría del funcional de la densidad

Los métodos post-HF mencionados anteriormente introducen la correlación electrónica utilizando una base de funciones de onda que son los determinantes de Slater. Por el contrario, la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT por sus siglas en inglés) utiliza como herramienta de cálculo la densidad electrónica en vez de la función de onda.

DFT se basa en el Teorema de Hohenberg-Kohn, la energía del estado fundamental de un sistema es un funcional de la densidad electrónica que se desconoce.

$$E = E(\rho) = T_s(\rho) + E_{en}(\rho) + J(\rho) + E_{xc}(\rho) \quad [12]$$

donde  $T_s(\rho)$  es una aproximación de la energía cinética real (aquí se considera que los electrones no interactúan),  $E_{en}(\rho)$  es la energía de interacción electrón-núcleo,  $J(\rho)$  es la energía de interacción de Coulomb electrón-electrón clásica y  $E_{xc}(\rho)$  es el término de correlación e intercambio (que incluye también toda la energía cinética que no ha tenido en cuenta el primer término de la expresión).

Así pues, se partirá de una densidad inicial que se irá mejorando iterativamente hasta llegar a una precisión determinada. Así pues, estos métodos introducen de manera aproximada la energía de correlación (el funcional no se resuelve de manera exacta) a un coste computacional parecido a los métodos Hartree-Fock (que no introducían esta energía).

La mayoría de los funcionales difieren en el tratamiento del funcional de intercambio-correlación:

- Aproximación de la densidad local (LDA, Local Density Approximation): el término de correlación e intercambio se separa en sus dos componentes, la correlación y el intercambio. Se considera entonces que el funcional solo depende de la densidad generada por un gas uniforme de electrones.
- Aproximación de gradiente generalizado: el modelo de gas de electrones describe pobremente a los sistemas moleculares por lo que surgió esta aproximación para intentar corregir sus deficiencias. Aquí el funcional de correlación e intercambio dependerá del módulo del gradiente de la densidad además de la propia densidad, obteniendo los métodos GGA (Generalized Gradient Approximation). Por lo general se parte del funcional LDA y se añaden términos de corrección de gradiente.
- Funcionales híbridos: estos orbitales incorporan parte del término de la energía de intercambio exacta de Hartree-Fock en el funcional de intercambio.

Para la realización de este TFG se han usado dos funcionales: M06-2X y wB97xD. El primero fue desarrollado en la Universidad de Minnesota y es un funcional híbrido. Contiene parámetros empíricos que han sido ajustados al cálculo de propiedades termodinámicas, barreras de transición e interacciones intermoleculares. Por otro lado, el funcional wB97xD, también empírico, se desarrolló para describir correctamente sistemas débilmente enlazados. Estos dos funcionales se usaron para el estudio de la PEA neutra y se han mantenido para el presente estudio para así facilitar las comparaciones con el estudio previo.

#### 4.5. Funciones de base

La mayoría de los métodos necesitan especificar el conjunto de base que van a utilizar para resolver la ecuación de Schrödinger. Cuando no se especifica el conjunto de base se utiliza la base STO-3G. Solo hay unos pocos métodos (de mecánica molecular y semiempíricos) en los que no se tiene que especificar la base al tenerla integrada en el propio método. Al seleccionar una base, primero hay que ver qué tipo de funciones y cuántas se quieren usar para la descripción de los orbitales. Un mayor número de funciones se traduce en una mejor descripción molecular (pero un mayor coste computacional).

Los orbitales moleculares ( $\phi$ ) se expresan como combinación lineal de funciones de base (orbitales atómicos,  $\chi$ ):

$$\phi = \sum_i c_i \chi_i \quad [13]$$

$$\chi = NY(\theta, \gamma)R(r) \quad [14]$$

Estos orbitales atómicos tienen una parte angular y una parte radial. Es en esta parte radial donde encontramos dos formas de expresión: funciones de tipo Slater (STO) y funciones de tipo gaussiana (GTO).

- Funciones de tipo Slater: describen mejor el comportamiento atómico a largas y cortas distancias. Al describir mejor, precisa de un menor número de funciones en comparación con las GTO. A pesar de ello, las integrales bielectrónicas son difíciles de calcular, lo que ha hecho que su uso se haya visto muy reducido y limitado solo a moléculas pequeñas y a métodos semiempíricos.
- Funciones de tipo gaussiana: la diferencia respecto a los STO está en la parte de la exponencial que, aunque difiere más de la forma de los orbitales hidrogenoides (los STO se parecen mucho más), permite que el cálculo de las integrales bielectrónicas sea mucho más sencillo. La descripción de un orbital con una sola gaussiana sería muy pobre y es por ello que surge lo que se llama contracción de funciones. Los orbitales se expresarán como combinación lineal de funciones gaussianas con distintos exponentes (funciones primitivas). Cuantas más funciones participen en la contracción mejor será la descripción a cambio de mayor coste computacional.

$$\phi_{nlm_l}^{STO} = N_\zeta r^{n-1} e^{-\zeta r} Y_l^{m_l} \quad [15]$$

$$\phi_{nlm_l}^{GTO} = N_\alpha r^{n-1} e^{-\alpha r^2} Y_l^{m_l} \quad [16]$$

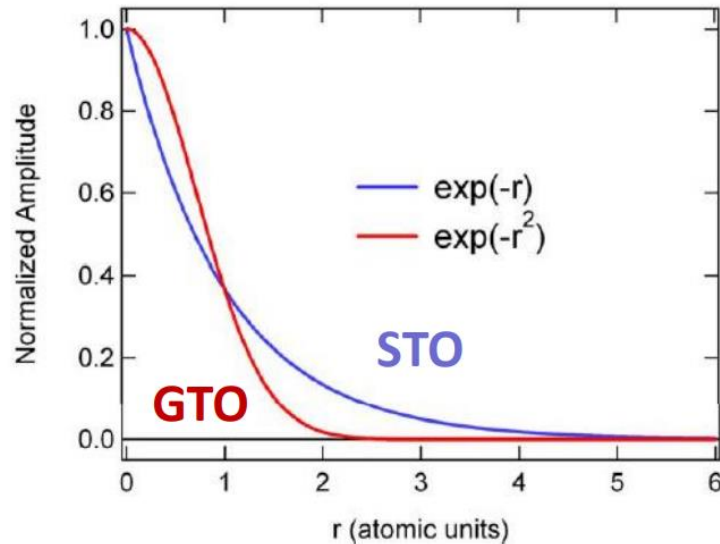


Figura 5. Descripción gráfica de las funciones de tipo gaussiana GTO y de tipo Slater STO.

Después de elegir el tipo de funciones para la descripción del sistema se debe seleccionar el número de funciones que deseamos para la descripción de los orbitales, así tenemos diferentes tamaños de base:

- Base mínima: para describir a los orbitales atómicos ocupados se emplea una sola función.
- Base doble-zeta: pasamos a utilizar dos funciones por cada orbital atómico ocupado, describe mejor que las bases mínimas.
- Base triple-zeta y sucesivas: se añade una función de onda más en cada aumento del tamaño, aumentando la precisión de la descripción y el coste computacional.

El coste computacional para describir todos los orbitales ocupados con bases más grandes que las mínimas puede ser muy elevado y por ello surgen las bases extendidas de valencia (split-valence). Estas bases describen mejor los orbitales de valencia (son los causantes de los enlaces químicos) que los orbitales internos del core. Se utilizarán para los cálculos dos bases, una más pequeña y otra mayor:

- 6-31G\*: los orbitales internos se describen con una función como contracción de seis funciones gaussianas (primer número) y cada orbital de valencia se describe como una función doble zeta (hay dos números después del guion), es decir, dos funciones. Una

de las funciones será contracción de tres funciones gaussianas y la otra estará formada por una gaussiana primitiva.

- 6-311++G\*\*<sup>\*</sup>: los orbitales internos se describirán también con una única función que es contracción de seis funciones gaussianas y los orbitales de valencia con una función triple-zeta. Una función será contracción de tres funciones gaussianas, otra estará formada por una sola función primitiva y la última también será una única función gaussiana primitiva.

Los signos que acompañan a los números indican otro tipo de funciones que se añaden a las gaussianas para tener en cuenta otros efectos y describir mejor así los orbitales.

- Funciones difusas: se representan con el signo de la suma, +. Son funciones que tienen el mismo número cuántico angular que los orbitales de valencia, pero con exponentes más pequeños. Se consigue así que los orbitales se extiendan a regiones espaciales más lejanas y son particularmente importantes en sistemas donde hay una expansión de la distribución electrónica. En el caso de la base grande hay dos, es decir, que tenemos una para los átomos pesados (sería el caso de la base pequeña) y luego otra también para los hidrógenos.
- Funciones de polarización: se representan con un asterisco, \*. Esto quiere decir que el primer asterisco corresponde a la adición de una serie de funciones d a los átomos pesados (hasta aquí sería para la base pequeña) y un segundo asterisco, indica que se añaden funciones p a los átomos de H. Esto se hace debido al cambio que se produce en la densidad electrónica de un átomo por el hecho de estar en un entorno químico.

Para este estudio hemos seleccionado los conjuntos de base 6-31G\* y 6-311++G\*\* como se discute en el siguiente apartado

#### 4.6. Niveles de cálculo seleccionados

Los cálculos de este TFG han sido realizados con dos bases, una más pequeña (6-31G\*) y con otra más grande (6-311++G\*\*). Para ambas bases vamos a utilizar los funcionales wB97xD y M06-2X y, además, para la base más grande añadiremos un cálculo con el método CCSD que proporcionará valores más exactos a la resolución de la ecuación de Schrödinger.

*Tabla 1. Niveles de cálculo para el estudio en fase gas de los conformeros de PEA protonada.*

6-31G*	6-311++G**
wB97xD	wB97xD
M06-2X	M06-2X
	CCSD

El principal motivo por el cual se seleccionan diferentes bases y funcionales es para determinar si la elección de unos y de otros puede afectar a los resultados del estudio.

#### 4.7. Modelos de disolvente continuo

La gran mayoría de las reacciones químicas no tienen lugar en fase gas sino en disolución. Es por eso que el estudio conformacional en disolución es tan importante ya que el paisaje conformacional puede variar sobremanera al tener en cuenta el efecto que genera el disolvente.

El disolvente puede considerarse explícitamente como un conjunto de moléculas que rodean a la molécula de soluto. Tener que tener en cuenta tantas moléculas de disolvente y posibles orientaciones entre unas y otras hacen de este cálculo uno muy complicado de llevar a cabo debido al elevadísimo coste computacional que supone. Otra forma de calcular el efecto del disolvente consiste en tomar al disolvente como un sólido con constante dieléctrica igual a la del propio disolvente. Esta última metodología recibe el nombre de modelo de disolvente continuo.

Este modelo ignora la estructura del disolvente para considerarle como un dieléctrico continuo de extensión infinita con una cavidad que contendrá a una molécula de soluto. Con estos modelos podremos obtener una serie de información:

- Energía de solvatación de Gibbs,  $\Delta G_{solv}$ , energía que da cuenta del paso del soluto en fase gas a la disolución, es decir, la energía requerida para solvatar a una determinada sustancia.

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

La mayor parte de los modelos continuos han sido parametrizados para reproducir energías libres de solvatación experimentales.

- Geometría optimizada en dicho disolvente de los distintos conformeros.

Estos métodos implícitos proporcionan buenos resultados y no suponen un gran coste computacional. Para la realización de este trabajo hemos escogido dos de estos métodos: SMD (Solvation Model based on the Density) y CPCM (Conductor-like Polarized Continuum Model). Se podrá comprobar si ambos métodos generan resultados similares y las variaciones que pueda haber entre ellos. Las metodologías teóricas en las que se basan ambos métodos son complejas y no se discutirán en este trabajo.

#### 4.8. Análisis de la densidad electrónica: teoría de la estructura molecular del Profesor Richard Bader

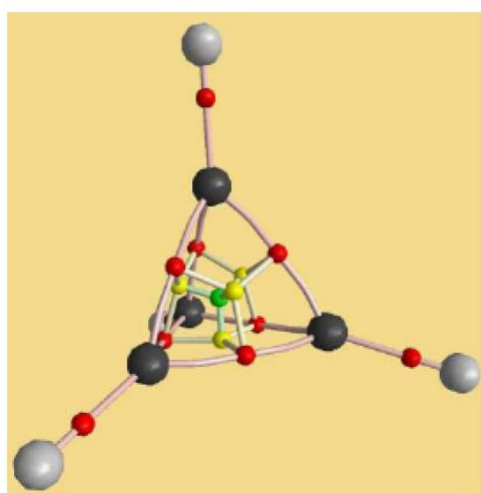
Esta teoría redefine el concepto de enlace químico, los átomos en las moléculas o la estructura molecular y sus cambios geométricos a partir de la densidad electrónica de carga. Este formalismo matemático permite ir un paso más allá de estudios mucho más simples como los análisis poblacionales o un esquema de localización electrónica. Así la idea de la teoría se basaría en que conceptos como enlace químico, átomo en la molécula o estructura molecular pueden definirse a partir de las propiedades topológicas de la densidad electrónica de carga.

Estas propiedades topológicas tienen asociado un campo vectorial y es en donde este campo se hace cero cuando tenemos un punto crítico que denominaremos con la nomenclatura  $(r, s)$ .

- $r$ : número de valores propios no nulos de la matriz Hessiana del campo vectorial, el rango.
- $s$ : la signatura, es decir, la diferencia entre los valores propios positivos menos los negativos.

Los puntos de mayor interés son aquellos que tienen un rango 3:

- $(3,-3)$ : máximo local del campo vectorial asociado a las posiciones de los núcleos.
- $(3,+3)$ : mínimo local del campo vectorial asociado a estructuras cíclicas tridimensionales.
- $(3,-1)$ : punto de silla de primer orden asociado a la presencia de un enlace entre dos átomos.
- $(3,+1)$ : punto de silla de segundo orden asociado a puntos críticos de anillo de estructuras cíclicas.



- Punto crítico de enlace  $(3,-1)$
- Punto crítico de anillo  $(3,1)$
- Punto crítico de jaula o caja  $(3,3)$

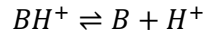
Figura 6. Esquema de los puntos de interés en la teoría de Richard Bader del análisis de la densidad electrónica de carga.

El mayor interés estará en los puntos críticos  $(3,-1)$  de enlace que permitirán establecer la existencia de enlaces entre átomos de la molécula.

## 4.9. Propiedades moleculares

### 4.9.1. Cálculo del pKa

Para el proceso de disociación de una molécula con un hidrógeno ácido en su base conjugada y el protón tenemos una constante de reacción denominada constante de acidez o constante de disociación ácida,  $K_a$ :



Reacción de  
disociación

$$K_a = \frac{|B||H^+|}{|BH^+|} \quad [17]$$

En nuestro sistema de estudio tenemos una situación algo más problemática, ya que la forma básica y ácida de la reacción de disociación presentan conforméromos. Por tanto, vamos a plantear una serie de ecuaciones que introduzcan a los diferentes conforméromos en su forma neutra y protonada.

$$B = GI + GII + GIII + AI + AII \quad [18]$$

$$BH^+ = AH^+ + GH^+ \quad [19]$$

En la ecuación [18] tenemos que B son las especies neutras donde están los tres conforméromos gauche (GI, GII, GIII) y dos conforméromos anti (AI, AII) de los que se hablará en el TFG. Después en la ecuación [19] tenemos que BH<sup>+</sup> son las especies protonadas, donde tenemos solo dos conforméromos (la deducción de ello se verá en el apartado de resultados del TFG) uno anti (AH<sup>+</sup>) y otro gauche (GH<sup>+</sup>). Introduciendo las ecuaciones [18] y [19] en la ecuación [17] obtenemos la siguiente expresión:

$$K_a = \frac{|GI + GII + GIII + AI + AII||H^+|}{|AH^+ + GH^+|} \quad [20]$$

$$K_a = \frac{|GI||H^+|}{|AH^+ + GH^+|} + \frac{|GII||H^+|}{|AH^+ + GH^+|} + \frac{|GIII||H^+|}{|AH^+ + GH^+|} + \frac{|AI||H^+|}{|AH^+ + GH^+|} + \frac{|AII||H^+|}{|AH^+ + GH^+|} \quad [21]$$

A continuación tendremos que multiplicar y dividir por  $\frac{|GH^+|}{|GH^+|}$  en los sumandos con conforméromos gauche neutros y por  $\frac{|AH^+|}{|AH^+|}$  en los sumandos con conforméromos anti neutros. Se obtendrán las fórmulas de las microconstantes de acidez de los distintos conforméromos además de la fracción molar de los conforméromos protonados correspondientes.

$$K_a = K_{GH^+/GI} \cdot \eta_{GH^+} + K_{GH^+/GII} \cdot \eta_{GH^+} + K_{GH^+/GIII} \cdot \eta_{GH^+} + K_{AH^+/AI} \cdot \eta_{AH^+} + K_{AH^+/AII} \cdot \eta_{AH^+} \quad [22]$$

Obtenemos así la ecuación fenomenológica para el cálculo de la constante de acidez. Después se tomaría el menos logaritmo de la constante para obtener el pKa que es la forma en la que se suele expresar esta propiedad y que da cuenta del carácter ácido o básico de la molécula

considerada. Finalmente, las poblaciones se han calculado asumiendo una situación de equilibrio conformacional y aplicando la ecuación de Boltzmann. Implícitamente estamos considerando que el equilibrio conformacional se alcanza mucho más rápido que el equilibrio asociado a la reacción de protonación/desprotonación.

#### 4.9.2. Afinidad protónica

La afinidad protónica se define como la entalpía de la reacción de incorporación de un protón en fase gas cambiada de signo. Mide la tendencia de la molécula a la protonación.



$$AP = -\Delta H = -[G(MH^+) - G(M) - G(H^+)] \quad [23]$$

Donde M es una molécula cualquiera en su forma neutra, MH<sup>+</sup> es la forma protonada de dicha molécula, AP es afinidad protónica y donde G es la energía libre de Gibbs absoluta de la especie que se indique.

De nuevo vamos a tener la problemática de los conformeros neutros y protonados. Se puede calcular una afinidad protónica con cada uno de los conformeros neutros y protonados y obtendríamos cinco valores de las cinco posibilidades que tenemos (los cinco conformeros neutros y sus respectivos protonados). Para poder obtener un único valor vamos a proceder a darle un peso a los cálculos dependiendo de los conformeros involucrados teniendo en cuenta primero las poblaciones de los conformeros neutros y después los protonados siguiendo las fórmulas que vamos a describir a continuación:

$$AP(GH^+) = AP(GI) \cdot \eta_{GI/G} + AP(GII) \cdot \eta_{GII/G} + AP(GIII) \cdot \eta_{GIII/G} \quad [24]$$

$$AP(AH^+) = AP(AI) \cdot \eta_{AI/A} + AP(AII) \cdot \eta_{AII/A} \quad [25]$$

$$AP(PEA) = AP(GH^+) \cdot \eta_{GH^+} + AP(AH^+) \cdot \eta_{AH^+} \quad [26]$$

En las ecuaciones [24], [25] y [26] las AP serán las afinidades protónicas calculadas siguiendo la ecuación [23] correspondientes a la especie que se indique. Después los símbolos  $\eta_{GI/G}$ ,  $\eta_{GII/G}$ ,  $\eta_{GIII/G}$ ,  $\eta_{AI/A}$  y  $\eta_{AII/A}$  corresponden con las poblaciones relativas del conformero que se indica respecto al resto de conformeros de su tipo (población del gauche i frente a todos los gauches). Y por último, tenemos  $\eta_{GH^+}$  y  $\eta_{AH^+}$  que son las poblaciones de cada uno de los conformeros protonados. De esta manera se tienen en cuenta las poblaciones de cada especie para el cálculo de la afinidad protónica. El cálculo de las poblaciones se ha realizado a través de la expresión de Boltzmann asumiendo equilibrio termodinámico.



Todos los cálculos teóricos recogidos en este trabajo de fin de grado han sido realizados con el paquete de programas Gaussian 16 (G16) [Gaussian16, 2016].

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Análisis conformacional de la PEA neutra en fase gas

El paisaje conformacional de la 2-feniletilamina (PEA) neutra en fase gas fue estudiado por Laura Fulgencio [Fulgencio, 2018]. En fase gas se encontraron 5 conformeros que se muestran en la Figura 7. Las energías relativas se muestran la Tabla 2. Los resultados obtenidos están en muy buen acuerdo con los publicados por López y colaboradores quienes analizaron el paisaje conformacional de la PEA mediante espectroscopía rotacional [López et al., 2007].

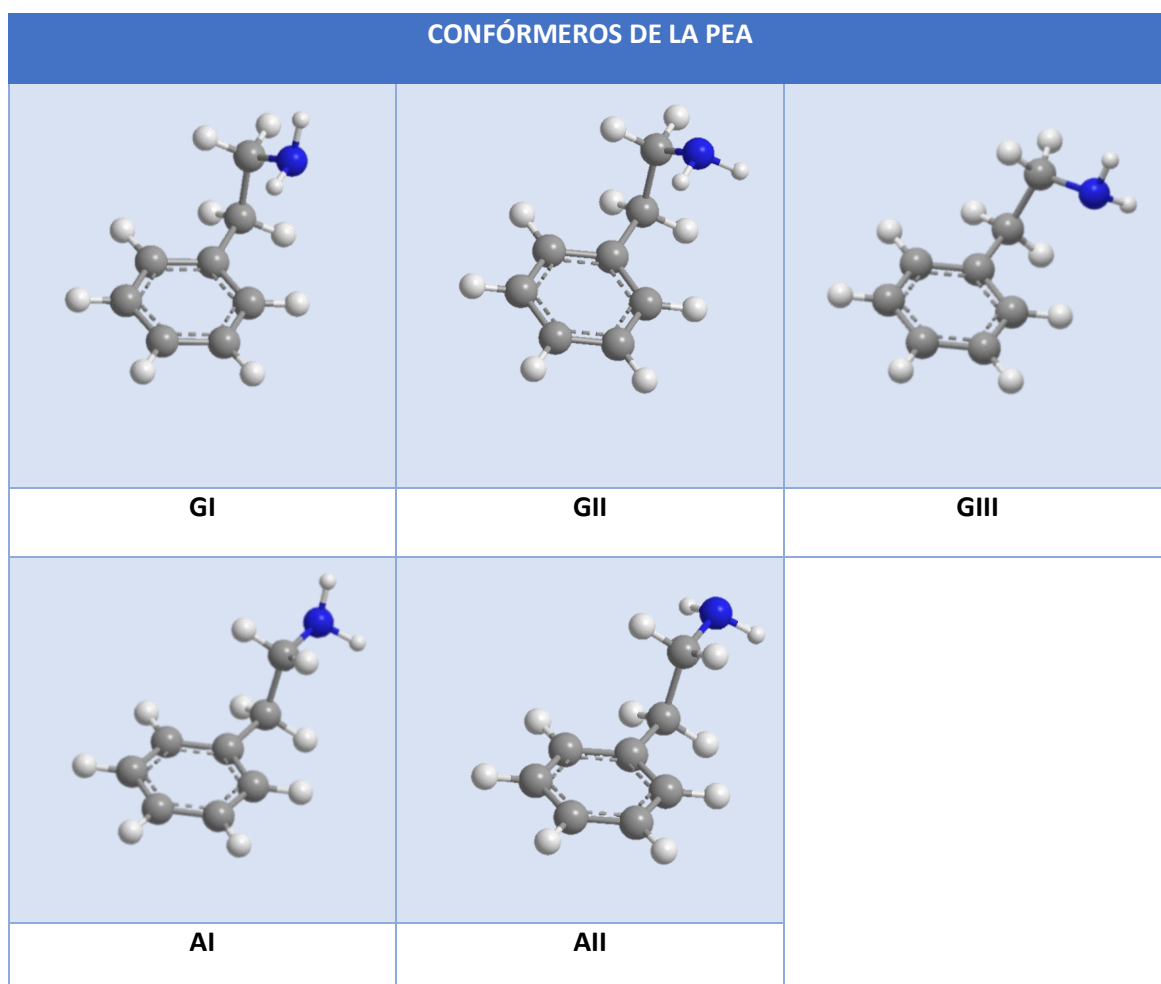


Figura 7. Geometrías optimizadas de la PEA neutra a nivel de cálculo M06-2X/6-311++G\*\*.

Tabla 2. Valores de la energía electrónica de los conformeros neutros (en Hartree) junto a las energías electrónicas relativas en kcal/mol y  $\text{cm}^{-1}$  entre paréntesis, y las energías libres de Gibbs. El conformero GI es el más estable y, por tanto, será el conformero de referencia. Nivel de cálculo M06-2X/6-311++G\*\*.

	$E_e$	$\Delta E_e$	$\Delta G$
AI	-366,1532	1,21 (425)	1,17 (410)
AII	-366,1532	1,17 (411)	1,12 (393)
GI	-366,1551	0,00 (0)	0,00 (0)
GII	-366,1548	0,20 (69)	0,06 (23)
GIII	-366,1519	1,99 (697)	1,65 (578)

La Tabla 2 muestra las energías relativas electrónicas de los diferentes conformeros mostrados en la Figura 7 y las energías de Gibbs relativas. Como podemos ver, el conformero más estable es el conformero GI seguido por el GII. Los conformeros anti son los siguientes más bajos en energía, con energías relativas muy próximas. El conformero AII es ligeramente más estable que el AI. Su similar estabilidad es razonable ya que sus estructuras no difieren demasiado y su estructura extendida favorece que no haya interacciones con el anillo. Finalmente, el conformero menos estable es el GIII. Como vemos, salvo para el conformero GIII, los conformeros gauche son más estables que los anti. Esto indica que es mucho más favorable presentar una estructura plegada que extendida debido a la interacción intramolecular que se produce entre los hidrógenos ácidos del grupo amino y la densidad electrónica  $\pi$  del grupo fenilo. En el caso del GIII [Fulgencio, 2018] se realizó un análisis topológico de la densidad electrónica de carga, encontrando que en este conformero existe una interacción repulsiva debida a la orientación del par de electrones con respecto del anillo aromático. Dicha interacción repulsiva es la causante de la menor estabilidad del conformero respecto de los demás.

## 5.2. Estudio conformacional de la PEA protonada en fase gas

El primer paso del trabajo es el estudio de las conformaciones energéticamente más estables de la feniletilamina cuando se la protona. Observando previamente las cinco conformaciones estables de la PEA sin protonar, lo más probable es que la situación se simplifique. La adición de un protón al grupo amino traerá una situación más simétrica que reducirá el número de conformeros previsiblemente.

### 5.2.1. Búsqueda de los conformeros protonados

Para el análisis energético vamos a partir de las geometrías de los conformeros neutros ya estudiados. A dichos conformeros les vamos a añadir un protón en el grupo amino formando entre ellos un ángulo de  $120^\circ$  en una proyección de Fisher. Esta adición la podemos ver visualmente en la Figura 8 y 9. Cabe pensar que obtendremos una situación más simplificada de los conformeros protonados, ya que, al añadir el protón, en los dos conformeros anti, ya vemos cómo tenemos la misma estructura para optimizar. Lo mismo sucede con los conformeros GI,

GII y GIII que generan una misma estructura inicialmente. Así pues, a priori, podríamos llegar a tener dos conformeros protonados, uno anti y otro gauche.

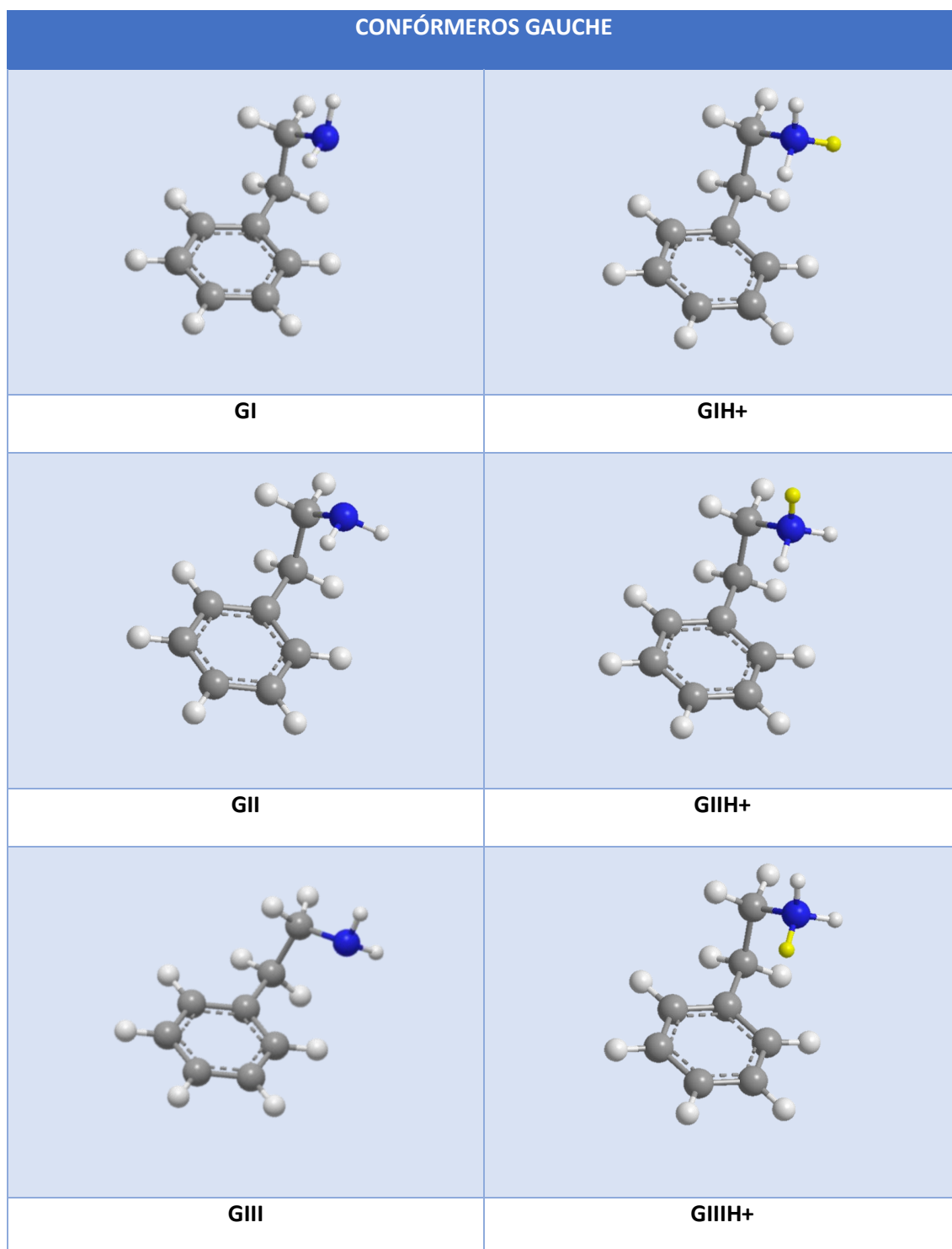


Figura 8. Representación gráfica de los conformeros Gauche sin protonar a la izquierda y protonado a la derecha, en amarillo se señala el protón añadido en la protonación de la molécula.

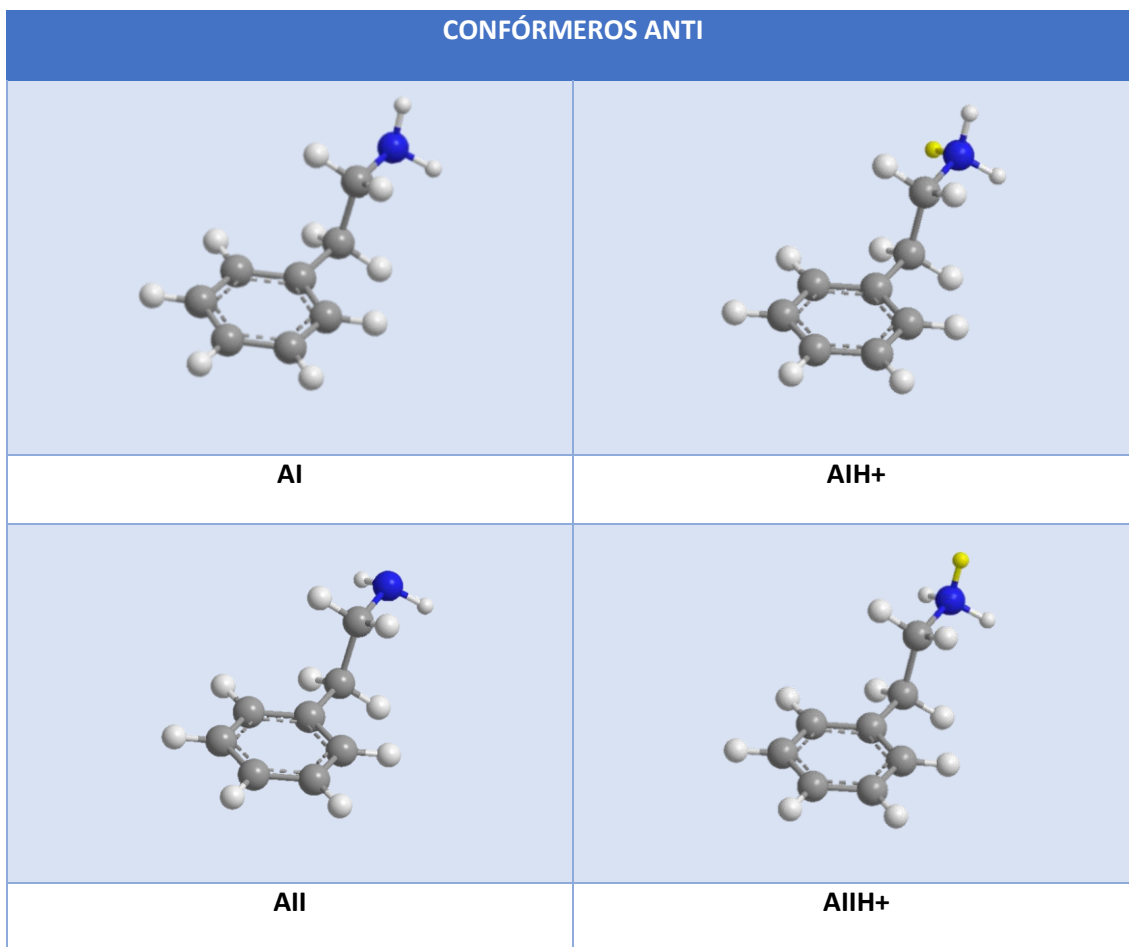


Figura 9. Representación gráfica de los conformeros Anti sin protonar a la izquierda y protonado a la derecha, en amarillo se señala el protón añadido en la protonación de la molécula.

Si observamos el nitrógeno cuando eclipsa el átomo de carbono adyacente vemos ese plano de simetría local que se ha creado y por la que inicialmente se piensa que tras la protonación se simplifica la situación como se puede ver fácilmente en la Figura 10.

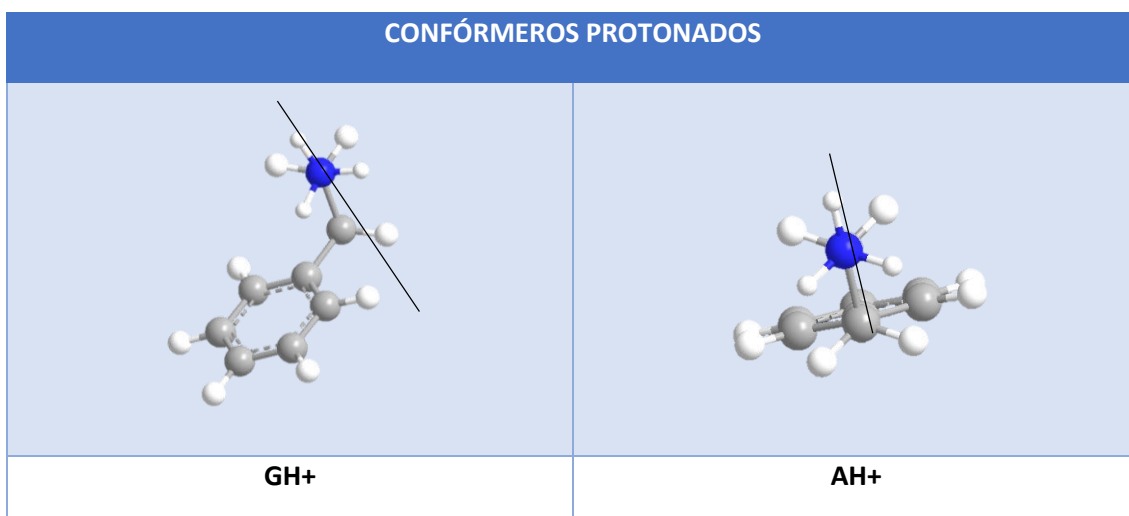


Figura 10. Ilustración del plano de simetría local que se crea en las moléculas protonadas en el N cuando está eclipsado con respecto a su carbono adyacente.

Primero se realizó un cálculo inicial con una base pequeña y un funcional que permitieran que el coste computacional fuera bajo, pudiendo así determinar si los conformeros, ahora protonados, convergían como se acaba de discutir a un único conformero gauche y a uno anti. Se realizó el primer cálculo usando la base 6-31G\* y el funcional M06L y se recogen los resultados obtenidos en la Tabla 3.

Tabla 3. Energías absolutas de la PEA protonada obtenidas al nivel M06L/6-31G\* en Hartree y las energías relativas respecto del conformero anti más estable, AI, y del gauche más estable, GI, en kcal/mol y  $\text{cm}^{-1}$ .

Conformero	E (Hartree)	$\Delta E$ (kcal/mol)	$\Delta E$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
AI	-366,5278491	0,0000000	0,000
AII	-366,5278434	0,0035768	1,251
GI	-366,5350654	0,0000000	0,000
GII	-366,5350654	0,0000000	0,000
GII	-366,5350653	0,0000628	0,022

Observando las energías absolutas obtenidas (segunda columna de la Tabla 3) vemos que los valores empiezan a cambiar en el sexto decimal para los conformeros anti y en el séptimo decimal para los conformeros gauche. También a este nivel de cálculo vemos como los valores de los conformeros gauche protonados son más estables que los conformeros anti protonados.

Para ver si las diferencias energéticas son lo suficientemente pequeñas, se toman energías relativas dentro de cada tipo de conformero (anti o gauche) y expresando cada variación en kcal/mol y  $\text{cm}^{-1}$  como se expresa en las columnas tercera y cuarta de la Tabla 3. Para los conformeros anti vemos que la diferencia energética entre AI y AII es  $4 \cdot 10^{-3}$  kcal/mol ( $1 \text{ cm}^{-1}$ ) mientras que para los conformeros gauche las diferencias son menores que  $6 \cdot 10^{-5}$  kcal/mol ( $0.02 \text{ cm}^{-1}$ ) por lo que concluimos que, en efecto, una vez protonada la PEA sólo disponemos de un conformero de tipo gauche (GH+) y otro de tipo anti (AH+) que se representan en la Figura 11.

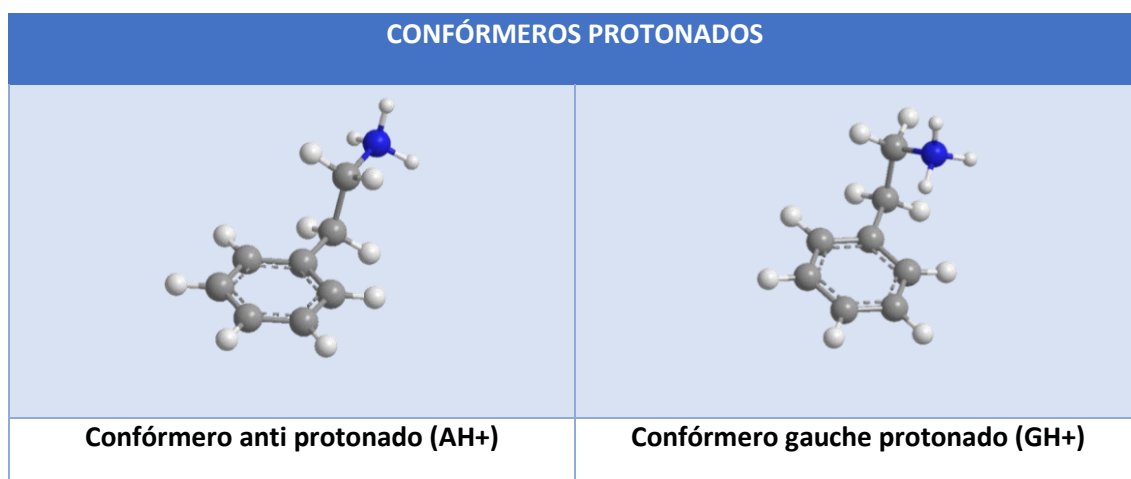


Figura 11. Conformeros estables de la PEA protonada.

### 5.2.2. Análisis energético

Se realiza el cálculo de la optimización de las geometrías de los dos confórmeros protonados a diferentes niveles de cálculo. Se pueden usar ya las geometrías optimizadas con el nivel de cálculo que nos ha servido para dilucidar que tenemos solo dos confórmeros estables para reducir el tiempo de cálculo de los nuevos niveles, ya que son cálculos mucho más precisos y exactos y que, por tanto, cuestan más computacionalmente. Los niveles de cálculos usados se indicaron en el apartado de metodología. Los valores de las energías relativas del confórmero AH+ a todos los niveles de cálculo se recogen en la Tabla 4.

Tabla 4. Energías relativas electrónicas y de Gibbs en kcal/mol del confórmero anti AH+ respecto al confórmero más estable el GH+. Entre paréntesis tenemos dichas energías relativas pero en unidades de  $\text{cm}^{-1}$ .

6-31G*		
	$\Delta E_e$	$\Delta G$
wB97xD	4,97 (1739)	4,34 (1519)
M06-2X	5,05 (1767)	4,36 (1523)
6-311++G**		
	$\Delta E_e$	$\Delta G$
wB97xD	5,12 (1790)	4,67 (1634)
M06-2X	5,25 (1837)	4,64 (1623)
CCSD	4,63 (1621)	4,19 (1465)

Los valores energéticos se calcularon en relación con el confórmero más estable según las energías absolutas, que fue en todos los casos el confórmero gauche protonado (GH+). No se indica la diferencia entre el propio confórmero gauche protonado consigo mismo, ya que en todos los casos será nulo como es obvio, por lo que estas tablas corresponden a la diferencia de energía entre el confórmero anti (AH+) y el gauche (GH+).

Las diferencias entre las energías electrónicas relativas ( $\Delta E_e$ ) obtenidas con una base u otra no son muy grandes. Las diferencias energéticas aumentan ligeramente al pasar a una base mayor: con el funcional wB97xD pasamos de 4,97 (6-31G\*) a 5,12 (6-311++G\*\*) kcal/mol mientras que con el funcional M06-2X pasamos de 5,05 a 5,25 kcal/mol. Por tanto, no se observa que la preferencia conformacional sea particularmente sensible a la elección del conjunto de base.

Fijándonos ahora en el cambio de funcional, vemos que, tanto para la base pequeña como para la base grande, los valores que se obtienen son muy cercanos. Las energías relativas wB97xD y M06-2X se diferencian en 0,08 kcal/mol con la base 6-31G\* y 0,07 kcal/mol con la 6-311++G\*\*. Esta diferencia es muy pequeña mostrando que la preferencia conformacional tampoco muestra una gran dependencia del funcional escogido. Por tanto, cualquiera de los dos funcionales parece adecuado para el estudio de este sistema ya que tampoco suponen un gran coste computacional ninguno de los dos.

Comparando los valores recogidos en la Tabla 4 (PEA protonada) con los valores mostrados en la Tabla 2 (para la PEA neutra), observamos que la separación energética entre los dos conformeros gauche y anti protonados es considerablemente mayor que la encontrada entre los conformeros gauche y anti neutros. La separación energética en las moléculas neutras es de 1,17 kcal/mol (entre GI y AII) mientras que en las protonadas la diferencia es más del doble: 5,25 kcal/mol al mismo nivel de cálculo M06-2X/6-311++G\*\*. Por tanto, la adición de un protón está muy favorecida en la forma gauche, es probable que se produzca alguna interacción electrostática entre los protones ácidos y el anillo bencénico ya que el conformero anti no se podría favorecer por este efecto al tener esa estructura extendida.

En lo que se refiere a las energías libres de Gibbs, se ve que la variación de los distintos conformeros sigue siendo la misma que al tener en cuenta solo la energía electrónica (el conformero más estable es el gauche). La separación energética gauche-anti se reduce ahora hasta los 4,34-4,67 kcal/mol dependiendo de la base y el funcional usado.

Finalmente, para el cálculo CCSD y la base mayor, se obtiene la menor diferencia de todos los niveles de cálculo seleccionados. Es posible, pues, que se necesiten más cálculos aún más sofisticados para ver más claramente cuál sería la separación energética de los conformeros de manera más precisa, sin embargo, una diferencia de 0,5 kcal/mol para el tipo de estudio que estamos realizando es aceptable.

La conclusión más importante de este apartado es que a todos los niveles se obtiene que el conformero más estable con bastante diferencia es el conformero gauche. Además, se observa que las energías relativas no son particularmente sensibles ni al cambio de base ni al funcional utilizado.

### 5.2.3. Poblaciones relativas

La diferencia energética entre los dos conformeros es bastante grande, por lo que cabe esperar que el conformero gauche esté mucho más poblado que el conformero anti. En la Tabla 5 se muestran las poblaciones de Boltzmann para los dos conformeros, lo que nos permitirá ver en qué forma se van a encontrar las moléculas de PEA protonadas. Para el cálculo de estas poblaciones de Boltzmann debemos utilizar los valores de la energía libre de Gibbs relativa que se han obtenido con los diferentes niveles de cálculo. A efectos comparativos, en la Tabla 6 se muestran las poblaciones para los cinco conformeros de la PEA neutra.

Tabla 5. Energías relativas de Gibbs y poblaciones relativas de Boltzmann a todos los niveles de cálculo.

6-31G*		
wB97xD	$\Delta G$ (kcal/mol)	N%
AH+	4,34	0,1%
GH+	0,00	99,9%
M06-2X	$\Delta G$ (kcal/mol)	N%
AH+	4,36	0,1%
GH+	0,00	99,9%
6-311++G**		
wB97xD	$\Delta G$ (kcal/mol)	N%
AH+	4,67	0,0%
GH+	0,00	100,0%
M06-2X	$\Delta G$ (kcal/mol)	N%
AH+	4,64	0,0%
GH+	0,00	100,0%
CCSD	$\Delta G$ (kcal/mol)	N%
AH+	4,19	0,1%
GH+	0,00	99,9%

Tabla 6. Energías de Gibbs relativas y poblaciones de las moléculas neutras a nivel de cálculo M06-2X/6-311++G\*\*.

6-311++G**		
M06-2X	$\Delta G$ (kcal/mol)	N%
AI	1,17	6,1%
AII	1,12	6,7%
GI	0,00	44,5%
GII	0,06	39,9%
GIII	1,65	2,7%

Para la PEA protonada, a todos los niveles de cálculo es obvio que prácticamente tendremos a todas las moléculas en su forma gauche en un 99,9%. Cabe destacar la diferencia que vemos con respecto a la molécula sin protonar, donde tenemos un 87,1% (44,5% GI + 39,9% GII + 2,7% GIII) de moléculas en su forma gauche, un porcentaje alto, pero bastante menor que en la forma protonada (99,9%). Obviamente esto se debe a que las diferencias energéticas entre los conformeros gauche y anti sin protonar son mucho menores que las protonadas en comparación. Como se ha comentado, esta mayor preferencia conformacional por el conformero plegado en la especie protonada es debida a una más favorable interacción entre el



grupo amino protonado y el grupo fenilo. Este aspecto se analizará con más detalle en el apartado 5.2.5.

En este apartado se ve aún más claro que el sistema no es especialmente sensible al nivel de cálculo, todos los niveles de teoría empleados proporcionan el mismo resultado, la molécula protonada se encontrará prácticamente en su totalidad (99,9%) en su forma plegada (gauche).

#### 5.2.4. Parámetros geométricos

Después del análisis energético y el análisis de las poblaciones relativas, donde vemos que el conformero gauche protonado es el más estable y, por tanto, es la forma en la que encontraremos a la molécula en fase gas con casi exclusividad, ahora pasamos al análisis de algunos de los parámetros geométricos para ver cuánto puede influir la adición de un protón. Nos centraremos principalmente en la disposición relativa del grupo fenilo con respecto del grupo amino, ya que es ahí donde puede haber cambios en los parámetros geométricos. Habrá dos partes de análisis, uno entre los dos conformeros protonados y otro comparando los conformeros protonados con los parámetros que presentaban las moléculas no protonadas.

La nomenclatura para los átomos de mayor interés que se utiliza se muestra en la Figura 12, siendo el carbono alfa el que está directamente unido al N, el carbono beta el inmediatamente contiguo al alfa y el gamma será el carbono del benceno al que está unido la cadena nitrogenada de la molécula.

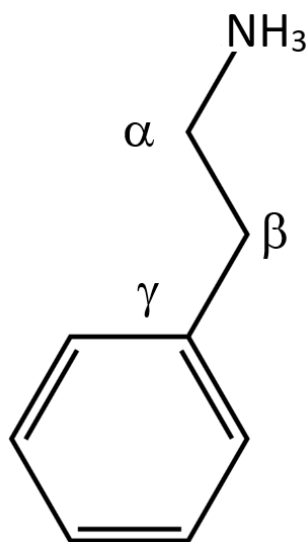


Figura 12. Carbonos de interés geométrico.

##### 5.2.4.1. Distancias con respecto al Nitrógeno

La principal distancia de interés será del grupo amino al primer carbono del anillo bencénico, es decir, al carbono gamma. Con esto buscamos ver si se ha producido un acercamiento o alejamiento del grupo funcional con respecto al anillo tras la adición del protón. Así pues, se recoge en la Tabla 7 las distancias tanto en las moléculas neutras como en las protonadas del

nitrógeno al carbono gamma y también al resto de carbonos para ver qué cambios se llegan a producir. El nivel de cálculo que vamos a discutir es M06-2X/6-311++G\*\*.

*Tabla 7. Distancias de enlace del nitrógeno con respecto a los carbonos de interés en unidades de Å en fase gas. Se muestra además el valor promedio de los conformeros no protonados para facilitar el análisis de los datos y la diferencia entre los valores promedio y las moléculas protonadas de cada conformero. Nivel de cálculo M06-2X/6-311++G\*\*.*

	d N-C $\alpha$ (Å)	d N-C $\beta$ (Å)	d N-C $\gamma$ (Å)
AH+	1,528	2,510	3,830
AI	1,462	2,452	3,791
AII	1,458	2,535	3,844
Promedio (neutra)	1,460	2,495	3,819
<b>Diferencias</b>	<b>-0,068</b>	<b>-0,015</b>	<b>-0,011</b>
GH+	1,517	2,472	2,878
GI	1,461	2,453	2,963
GII	1,456	2,539	3,057
GIII	1,462	2,462	3,074
Promedio (neutra)	1,459	2,493	3,010
<b>Diferencias</b>	<b>-0,058</b>	<b>0,021</b>	<b>0,132</b>

Primero hay que comentar cómo se ha realizado el cálculo de los valores promedio de las distancias de enlace, ya que lo que se ha realizado es un cálculo ponderado teniendo en cuenta las poblaciones relativas de los conformeros. Los anti tienen un 47,88% de AI y un 52,12% de AII. Los gauche sería un 51,07% de GI, 45,79% de GII y 3,14% de GIII.

Las distancias de los carbonos alfa y beta en cada conformero protonado rondan unos valores similares entre ellos: 1,52-1,53 Å N-C $\alpha$  y 2,51-2,47 N-C $\beta$  (los valores para los conformeros neutros son muy parecidos: 1,46 y 2,49-2,50 Å, respectivamente). La gran diferencia se encuentra en la distancia del nitrógeno al carbono gamma donde el conformero anti AH+ presenta una distancia de casi 1 Armstrong más con respecto al conformero gauche protonado (3,83 frente a 2,88 Å) debido a su estructura extendida. Esto es también aplicable a los conformeros no protonados que muestran distancias similares (N-C $\gamma$ : 3,82 frente a 3,01 Å).

Como podemos ver, la distancia del nitrógeno al carbono alfa es mayor en las moléculas protonadas que en las neutras (incrementos entre 0,058 y 0,068 Å) valores que son prácticamente iguales, se genera la misma elongación al añadir un protón en el primer enlace de la molécula.

Esta elongación que se produce en el primer enlace podemos ver cómo se amortigua para el carbono beta. En ambos casos, conformeros anti y gauche, la diferencia entre moléculas protonadas y sin protonar se puede considerar prácticamente despreciable (-0,015 Å para anti, 0,021 Å para gauche). Como único detalle podemos apreciar que en el conformero gauche la diferencia es positiva, es decir que la distancia en la molécula protonada es menor que en la no

protonada, y en el conformero anti es negativa, sigue siendo ligeramente mayor la distancia en la molécula protonada.

La cosa cambia en las distancias al carbono gamma. Para el conformero anti observamos que la distancia N-C $\gamma$  entre la especie protonada y la neutra no cambia mucho: 0,011 Å, una diferencia prácticamente despreciable. Sin embargo, en el conformero gauche se ha producido una contracción de la distancia, siendo el efecto más notable en la adición del protón. El nitrógeno se encuentra 0,132 Å más cerca del carbono gamma en la especie protonada, indicativo de una interacción electrostática entre los protones ácidos y el anillo bencénico. Podremos ver si existe tal interacción en el apartado en el que veremos los puntos críticos de enlace, esto podría explicar la mayor estabilidad del conformero gauche con respecto al conformero anti.

Así pues, hemos visto como la adición de un protón genera una cierta repulsión que solo influirá al primer enlace (unión del nitrógeno con el carbono alfa) y vemos como además se produce un mayor acercamiento del grupo amino del conformero gauche protonado al anillo bencénico con respecto a sus homólogos no protonados.

#### 5.2.4.2. Ángulos de la cadena lateral

Tres serán los ángulos de mayor interés en esta molécula, el primero el ángulo de torsión entre el nitrógeno y los tres carbonos de la cadena lateral, después el ángulo formado por el nitrógeno y los dos primeros carbonos y el tercer ángulo será el formado por los carbonos etiquetados. También vamos a realizar un promedio de los ángulos para cada tipo de conformero en la molécula neutra, siguiendo el mismo procedimiento descrito en el anterior apartado, y las diferencias entre el ángulo que muestre cada conformero protonado con respecto al promedio de su conformero neutro. Las medidas de estos ángulos se recogen en la Tabla 8.

*Tabla 8. Ángulos de interés en las distintas moléculas de feniletilamina en fase gas junto con el valor promedio de los conformeros no protonados y la diferencia entre los valores promedio y las moléculas protonadas de cada conformero. Nivel de cálculo M06-2X/6-311++G\*\*.*

	N-C $\alpha$ -C $\beta$ -C $\gamma$ (°)	N-C $\alpha$ -C $\beta$ (°)	C $\alpha$ -C $\beta$ -C $\gamma$ (°)
AH+	180,000	111,132	109,066
AI	178,187	110,038	111,487
AII	180,000	115,54	111,508
Promedio (neutra)	179,132	112,905	111,498
<b>Diferencias</b>	<b>-0,868</b>	<b>1,773</b>	<b>2,432</b>
GH+	55,640	108,877	111,067
GI	62,567	110,083	111,607
GII	60,536	115,721	111,821
GIII	70,225	110,521	112,876
Promedio (neutra)	61,878	112,678	111,745
<b>Diferencias</b>	<b>6,238</b>	<b>3,801</b>	<b>0,678</b>

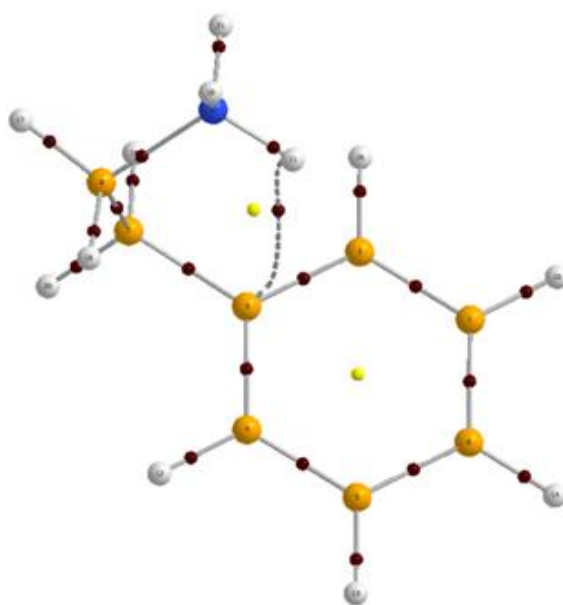
En los conformeros anti apenas hay variación de los ángulos descritos, en los tres casos por debajo de los 3°. Viendo además el análisis del apartado anterior, podemos afirmar que la variación en la geometría al añadir un protón apenas se ve modificada en estos conformeros.

Sin embargo, los cambios producidos en los conformeros gauche son al menos más significativos. El mayor cambio se observa en el ángulo de torsión, al protonarse la cadena lateral se ha cerrado ligeramente más (6° aproximadamente). El ángulo que forma el nitrógeno con los carbonos alfa y beta también es ligeramente menor (4° aproximadamente) una vez que está protonada la molécula. Solo el ángulo que forman los tres carbonos es el que no se ve modificado apenas.

Esta información junto con el análisis anterior de las distancias de enlace nos permite ver cómo en la protonación de los gauche se produce un acercamiento del nitrógeno al anillo bencénico que se ve traducido por una menor distancia del nitrógeno al carbono gamma y por un ángulo de torsión de la cadena reducido en 6° respecto del promedio de los gauche neutros.

#### 5.2.5. Análisis de la densidad electrónica de carga

Este tipo de análisis se realiza para evidenciar posibles puentes de hidrógeno u otras interacciones intramoleculares que puedan explicar la preferencia conformacional observada. En la Figura 13 se muestra la única interacción que se encuentra en el conformero gauche protonado ya que en el anti, como era de esperar, no se encontraron interacciones intramoleculares.



*Figura 13. Análisis de la densidad de carga del conformero protonado GH+.*

Los puntos de color rojo, que principalmente se encuentran entre dos átomos enlazados, son los llamados puntos críticos de enlace o BCP. En el conformero gauche protonado aparece un punto crítico de enlace entre el hidrógeno ácido y el carbono gamma. La interacción será de tipo

atractiva, lo que está de acuerdo con: (a) la mayor estabilidad frente al confórmero anti protonado, (b) la menor distancia del nitrógeno al anillo en comparación con el promedio de las neutras y (c) el ligero cambio en el ángulo de torsión que acerca el grupo funcional al anillo bencénico. Además, sustenta que la diferencia de energía entre los gauche y anti en las moléculas PEA protonadas sea mucho mayor que en fase gas, ya que en esta última fase los gauche neutros no presentan esta interacción atractiva.

La no aparición de puntos críticos de enlace en confórmeros anti protonados y sin protonar permite también explicar su menor cambio en sus parámetros geométricos y la menor estabilidad que presenta el confórmero anti protonado respecto del gauche protonado.

### 5.3. Estudio conformacional de la PEA neutra en disolución acuosa

El estudio de la PEA neutra en disolución acuosa fue realizado al mismo nivel de cálculo elegido para el sistema protonado M06-2X/6-311++G\*\* usando el modelo de disolvente SMD [Fulgencio, 2018]. En la Tabla 9 se presentan las diferencias entre energías libres de Gibbs de solvatación, en fase gas (ya calculadas y comentadas en el apartado 5.2.2.) y en disolución en kcal/mol. Quizá conviene aquí recordar que la energía libre de Gibbs en disolución se obtiene sumando a la energía libre en fase gas, la energía de solvatación:  $\Delta G_{\text{disol}} = \Delta G_{\text{gas}} + \Delta G_{\text{sol}}.$

*Tabla 9. Energías libres de Gibbs relativas de solvatación, en fase gas y en disolución para la especie neutra con respecto a GI al nivel de cálculo M06-2X/6-311++G\*\* en unidades de kcal/mol y  $\text{cm}^{-1}$  entre paréntesis.*

	$\Delta G_{\text{sol}} \text{ (kcal/mol)}$	$\Delta G_{\text{gas}} \text{ (kcal/mol)}$	$\Delta G_{\text{disol}} \text{ (kcal/mol)}$
AI	-0,63 (-219)	1,17 (410)	0,55 (176)
AII	-1,20 (-420)	1,12 (393)	-0,08 (-27)
GI	0,00 (0)	0,00 (0)	0,00 (0)
GII	-0,76 (-266)	0,06 (23)	-0,70 (-244)
GIII	-1,66 (-579)	1,65 (578)	0,00 (-1)

Analizando la energía libre de Gibbs relativa de solvatación (el paso de la fase gas a disolución), se observa cómo el proceso es favorable en todos los confórmeros, especialmente en AII y GIII. Por lo general, los confórmeros anti son los más favorecidos por la solvatación debido a su estructura extendida que permite un mejor acceso al disolvente. En este caso, sin embargo, el confórmero GII y, especialmente, el confórmero GIII están claramente favorecidos. En el caso de GIII, el confórmero presentaba una interacción repulsiva causante de su menor estabilidad en fase gas, verá su proceso de solvatación mucho más favorecido, ya que esto permitirá que la interacción repulsiva se vea disminuida aumentando su estabilidad en medio acuoso.

Fijándonos en la energía libre de Gibbs de disolución, el confórmero GII es el más estable seguido por AII, después GI y GIII se encuentran prácticamente igual de favorecidos y por último tenemos al confórmero AI. Vamos a comparar con lo obtenido en fase gas para ver mejor la variación de estabilidad que ha habido.

	Más estable								Menos estable
Gas	GI	≥	GII	>	AII	≥	AI	>	GIII
Disolución	GII	≥	AII	≥	GIII	≥	GI	>	AI

Claramente el orden en disolución ha variado completamente en comparación con la fase gas. Las diferencias energéticas entre confórmeros en disolución son menores que en fase gas como podemos ver al comparar los valores de las energías libres de Gibbs relativas de la Tabla 2 donde por ejemplo la mayor separación es de 578 cm<sup>-1</sup> (confórmero GI y GIII) mientras que en disolución es de 244 cm<sup>-1</sup> (confórmero GI y GII) en valor absoluto, la mitad. En el citado TFG se realizó este estudio a diversos niveles de cálculo y la ordenación podía variar, pero la principal consecuencia es que en disolución acuosa el paisaje conformacional variaba muy significativamente con el de la fase gaseosa.

## 5.4. Estudio conformacional de la PEA protonada en disolución acuosa

### 5.4.1. Análisis energético

Para el estudio conformacional de la PEA en disolución acuosa se va a seguir dos modelos de solvatación, el SMD y el CPCM. Para los cálculos de las diferentes energías se va a mantener el mismo funcional M06-2X y simplemente vamos a ver si el cambio de base puede afectar en este cálculo. Se mantiene este funcional por lo visto anteriormente, ya que proporciona buenos resultados a un buen coste computacional y además el estudio de la PEA neutra se realizó con este funcional también. En la Tabla 10 se recogen todos los valores calculados en el estudio en disolución a todos los niveles usando los dos métodos de disolvente.

Tabla 10. Datos de las energías libres de Gibbs relativas de solvatación, gas y disolución del confórmero anti protonado AH<sup>+</sup> con respecto del gauche GH<sup>+</sup>. En columnas se indica el nivel de cálculo de las energías de solvatación y el método de disolvente. En filas está el nivel de cálculo de la energía libre de Gibbs relativa en fase gas que se ha utilizado para el cálculo de la energía libre de Gibbs de disolución. Todos los datos se encuentran en kcal/mol.

	SMD						CPCM					
	M06-2X/6-31G*			M06-2X/ 6-311++G**			M06-2X/6-31G*			M06-2X/ 6-311++G**		
	ΔG solv	ΔG gas	ΔG disol	ΔG solv	ΔG gas	ΔG disol	ΔG solv	ΔG gas	ΔG disol	ΔG solv	ΔG gas	ΔG disol
wB97xD 6-31G*	-3,54	4,34	0,80	-3,83	4,34	0,51	-3,37	4,34	0,97	-3,73	4,34	0,61
M06-2X 6-31G*	-3,54	4,36	0,81	-3,83	4,36	0,53	-3,37	4,36	0,98	-3,73	4,36	0,62
wB97xD 6-311++G**	-3,54	4,67	1,13	-3,83	4,67	0,84	-3,37	4,67	1,30	-3,73	4,67	0,94
M06-2X 6-311++G**	-3,54	4,64	1,10	-3,83	4,64	0,81	-3,37	4,64	1,27	-3,73	4,64	0,91
CCSD 6-311++G**	-3,54	4,19	0,65	-3,83	4,19	0,36	-3,37	4,19	0,82	-3,73	4,19	0,46

Primero debemos fijarnos que las energías de solvatación obtenidas con los diferentes modelos y niveles de cálculo son muy parecidos (entre -3,37 y -3,83 kcal/mol) lo que indica una baja dependencia del modelo de disolvente y el nivel de teoría. Lo más llamativo de los resultados mostrados en la Tabla 10 es que ahora es el confórmero anti protonado el que presenta una energía de solvatación más favorable (3,37-3,83 kcal/mol más favorable que el gauche). Este cambio tiene bastante sentido ya que la estructura anti es una estructura extendida y permite un mejor acceso a las moléculas de disolvente. Además, ya se vio que el confórmero gauche protonado presentaba una interacción atractiva con el anillo bencénico por lo que el disolvente hará que esta interacción se debilite y por ello es menos favorable que para el anti que tiene el grupo amino protonado fácilmente accesible a las moléculas de disolvente.

La energía libre de Gibbs de disolución (suma de las energías libres de Gibbs de solvatación y de fase gas) muestra que en disolución sigue siendo más favorable el confórmero gauche que el anti protonado. La energía de solvatación no termina de compensar la separación energética de los confórmeros en fase gas y es por eso que la estabilidad relativa del confórmero anti sigue siendo menor. Sin embargo, como podemos ver, las separaciones energéticas entre los confórmeros son bastante pequeñas en comparación con la fase gas (0,81-1,27 kcal/mol a nivel M06-2X/6-311++G\*\* frente a 4,64 kcal/mol, ver Tabla 5), las poblaciones ahora cambiarán mucho más, el confórmero gauche será mayoritario, pero no tanto.

El cambio a una base mayor en el cálculo de las energías de solvatación genera que la separación energética entre los dos confórmeros en disolución sea menor. La diferencia vista entre usar la base 6-31G\* y 6-311++G\*\* es de unas 0,3 kcal/mol una diferencia no muy elevada.

Los métodos de disolvente en el continuo utilizados generan resultados bastante similares. La energía relativa de Gibbs en disolución es ligeramente mayor para el modelo CPCM que para el SMD al mismo nivel de cálculo de energías de solvatación. Por ejemplo, en la primera fila vemos cómo pasamos de 0,80 a 0,97 kcal/mol para el nivel M06-2X/6-31G\* y de 0,51 a 0,61 kcal/mol en el nivel M06-2X/6-311++G\*\*. Las diferencias no son significativas por lo que cualquiera de los dos modelos serviría para este estudio.

Dependiendo de la energía libre de Gibbs en fase gas que introduzcamos en los cálculos obtenemos unas separaciones u otras, es bastante complicado ver una tendencia. Por tanto, la tendencia observada en los valores de la energía libre en disolución es la misma que la observada en fase gas. Por ejemplo, observando en la primera columna, el funcional wB97xD al cambiar de base a una mayor aumenta ligeramente la diferencia energética entre confórmeros, se pasa de 0,80 a 1,13 kcal/mol, y para el funcional M06-2X tenemos que de 0,81 se pasa a 1,10 kcal/mol. Sin embargo, las diferencias que se encuentran al cambiar de funcional son totalmente despreciables, es decir, que la selección del funcional no influye en las diferencias energéticas entre confórmeros.

En conclusión, nuestros cálculos predicen que la separación energética gauche/anti para la especie protonada en disolución se encuentra entre los 0,4 y 0,8 kcal/mol con el modelo SMD o bien 0,5 y 0,9 con el modelo CPCM (base 6-311++G\*\*).

Los datos obtenidos con el cálculo CCSD nos proporcionan la menor separación energética entre conformeros (0,36-0,46 kcal/mol con la base 6-311++G\*\* en función del modelo de disolvente) sin embargo las diferencias con respecto a los otros niveles de cálculo no son excesivamente grandes por lo que este cálculo más sofisticado está en buen acuerdo con el resto de niveles ya que sigue prediciendo la mayor estabilidad del conformero gauche protonado.

#### 5.4.2. Poblaciones relativas

En disolución se ha visto cómo la separación energética entre los dos conformeros protonados ha variado muy significativamente, por lo que las poblaciones también lo harán. Al haber una separación menor no tendremos a la molécula principalmente en su forma gauche como sucedía en fase gas. Tras lo evidenciado en las energías se pasa a recoger las poblaciones que presentan los dos conformeros en disolución en la Tabla 11.

*Tabla 11. Poblaciones de los conformeros protonados a los diferentes niveles de cálculos realizados para la energía libre de Gibbs relativas de solvatación con los dos métodos seleccionados (SMD y CPCM) y para los niveles de cálculo elegidos para las energías libres de Gibbs relativas en fase gas.*

	SMD				CPCM			
	M06-2X/6-31G*		M06-2X/6-311++G**		M06-2X/6-31G*		M06-2X/6-311++G**	
	AH+	GH+	AH+	GH+	AH+	GH+	AH+	GH+
<b>wB97xD 6-31G*</b>	20,6%	79,4%	29,6%	70,4%	16,2%	83,8%	26,2%	73,8%
<b>M06-2X 6-31G*</b>	20,3%	79,7%	29,2%	70,8%	16,0%	84,0%	25,9%	74,1%
<b>wB97xD 6-311++G**</b>	13,0%	87,0%	19,5%	80,5%	10,0%	90,0%	17,0%	83,0%
<b>M06-2X 6-311++G**</b>	13,5%	86,5%	20,3%	79,7%	10,5%	89,5%	17,7%	82,3%
<b>CCSD 6-311++G**</b>	25,2%	74,8%	35,3%	64,7%	20,1%	79,9%	31,6%	68,4%

Para obtener estas poblaciones se usan las energías libres de Gibbs relativas en disolución. Principalmente las moléculas se encontrarán en su forma gauche protonada, aunque en menor proporción que en fase gas (ya no estamos en el 99,9%). En las energías de solvatación se observa que la separación energética aumenta con el tamaño de la base, por lo que ahora las poblaciones son menores con la base grande, como es lógico.

Estudiando el efecto del modelo se ve que con el modelo CPCM se predice que habrá una menor proporción de conformero anti protonado que con el método SMD.



Atendiendo ahora a los niveles de la energía libre de Gibbs en fase gas, se refleja más que para los funcionales wB97xD y M06-2X, con la misma base, generan resultados muy similares mientras que, al cambiar a una base más grande, aumenta el porcentaje de gauche frente al anti. El cálculo con CCSD genera obviamente el valor con mayor porcentaje de confórmero anti al tener la menor separación energética.

En conclusión, nuestros cálculos predicen una población relativa 65-80/35-20 gauche/anti en función del nivel de teoría y el modelo de disolvente. Para disminuir la amplitud de esta horquilla sería necesario realizar cálculos más sofisticados que redujeran la incertidumbre que aún tenemos en las diferencias de las energías libres de Gibbs (Tabla 10). Dichos cálculos son computacionalmente costosos y no han sido considerados para la realización de este TFG.

#### 5.4.3. Parámetros geométricos

##### 5.4.3.1. Comparación entre los confórmeros protonados y neutros solvatados

Vamos a realizar el mismo estudio geométrico realizado en los confórmeros en fase gas estudiado en el apartado 5.2.4. de la memoria. Recordemos que se eligió como buen nivel de cálculo el M06-2X/6-311++G\*\* puesto que la molécula no es sensible al cambio de base o de funcional. Analizaremos las mismas distancias de enlace y ángulos de importancia que describimos en dicho apartado utilizando los porcentajes de los confórmeros en fase condensada, ya que son diferentes a la fase gas y dichos valores geométricos se recogen en la Tabla 12 y 13. Tenemos pues 25,84% de AI y 74,16% de AII; en gauche tenemos 19,05% de GI, 61,77% de GII y 19,18% de GIII.

*Tabla 12. Distancias de enlace del nitrógeno con respecto a los carbonos de interés en unidades de Å en fase condensada. Se muestra además el valor promedio de los confórmeros no protonados para facilitar el análisis de los datos y la diferencia entre los valores promedio y las moléculas protonadas de cada confórmero.*

	d N-C $\alpha$ (Å)	d N-C $\beta$ (Å)	d N-C $\gamma$ (Å)
AH+	1,496	2,474	3,804
AI	1,467	2,462	3,796
AII	1,464	2,523	3,835
Promedio (neutra)	1,465	2,507	3,825
<b>Diferencias</b>	<b>0,031</b>	<b>-0,033</b>	<b>-0,021</b>
GH+	1,497	2,477	2,971
GI	1,468	2,469	2,993
GII	1,465	2,530	3,050
GIII	1,468	2,460	3,025
Promedio (neutra)	1,466	2,505	3,034
<b>Diferencias</b>	<b>0,031</b>	<b>-0,028</b>	<b>-0,063</b>

Tabla 13. Ángulos de interés en las distintas moléculas de feniletilamina en fase condensada. Se muestra además el valor promedio de los confórmeros no protonados para facilitar el análisis de los datos y la diferencia entre los valores promedio y las moléculas protonadas de cada confórmero.

	N-C $\alpha$ -C $\beta$ -C $\gamma$ (°)	N-C $\alpha$ -C $\beta$ (°)	C $\alpha$ -C $\beta$ -C $\gamma$ (°)
AH+	180,000	110,131	109,941
AI	179,286	110,600	111,157
All	180,000	114,622	111,247
Promedio (neutra)	179,816	113,583	111,224
<b>Diferencias</b>	<b>0,184</b>	<b>-3,452</b>	<b>-1,283</b>
GH+	60,503	110,270	112,344
GI	63,151	111,006	111,913
GII	61,208	114,950	111,899
GIII	63,797	111,071	113,300
Promedio (neutra)	62,075	113,454	112,170
<b>Diferencias</b>	<b>-1,572</b>	<b>-3,184</b>	<b>0,174</b>

En fase condensada vemos que las distancias de enlace tampoco se ven modificadas con la adición de un protón tanto para los confórmeros anti como los gauche, con una variación prácticamente en la misma magnitud en ambos confórmeros. Respecto de los ángulos podríamos decir lo mismo.

Quizás cabe destacar más que, si observamos los datos de cada confórmero no protonado entre su propio tipo, vemos que hay grandes diferencias entre valores dentro de cada tipo de confórmero. Por ejemplo, en el ángulo entre el nitrógeno y los dos carbonos adyacentes hay una diferencia de 4° aproximadamente, entre los confórmeros AI y All, una variación más grande que el promedio, siendo el confórmero All el más poblado en fase condensada. También vemos que el confórmero GII varía mucho más que el resto, dando el menor ángulo de torsión y aumentando la amplitud en el ángulo entre el nitrógeno y los dos carbonos adyacentes. Tal y como vimos en el apartado 2.3., GII y All son los más estables y es por ello que generan más influencia en los parámetros geométricos de sus respectivos confórmeros protonados.

#### 5.4.3.2. Comparación entre fase gas y fase condensada

Una vez estudiados los parámetros geométricos más significativos tanto en fase gas como en fase condensada, vamos a proceder a realizar un estudio comparado de los confórmeros al pasar de una fase a otra. Lo que se pretende es buscar si la cadena lateral del anillo bencénico se abre cuando pasamos a fase condensada, lo cual puede ser causante de la menor estabilidad del confórmero gauche protonado en comparación con su fase gaseosa. Para ello se ha realizado unas tablas comparativas de los parámetros geométricos en fase gas y en disolución con los promedios de los gauche y anti no protonados frente a los protonados (Tabla 14 y 15).

Tabla 14. Distancias de enlace desde el nitrógeno en fase gas y condensada a los distintos carbonos de la cadena lateral del anillo bencénico en unidades Å. También se incluye la diferencia entre la distancia en fase gas menos la condensada y se señalan en amarillo las diferencias en las que la especie protonada es mayor.

	d N-C $\alpha$ (Å)			d N-C $\beta$ (Å)			d N-C $\gamma$ (Å)		
	Gas	F. Cond.	$\Delta d$	Gas	F. Cond.	$\Delta d$	Gas	F. Cond.	$\Delta d$
<b>Anti</b>	1,460	1,465	<b>-0,005</b>	2,495	2,507	<b>-0,012</b>	3,819	3,825	<b>-0,006</b>
<b>AH+</b>	1,528	1,496	0,032	2,510	2,474	0,036	3,830	3,804	0,026
<b>Gauche</b>	1,459	1,465	<b>-0,006</b>	2,493	2,505	<b>-0,012</b>	3,010	3,034	<b>-0,025</b>
<b>GH+</b>	1,517	1,497	0,020	2,472	2,477	<b>-0,005</b>	2,878	2,971	<b>-0,093</b>

Tabla 15. Ángulos de interés en la molécula en fase gas y condensada. También se incluye la diferencia entre ángulos en fase gas menos la condensada y se señalan en amarillo las diferencias en las que la especie protonada es mayor.

	N-C $\alpha$ -C $\beta$ -C $\gamma$ (°)			N-C $\alpha$ -C $\beta$ (°)			C $\alpha$ -C $\beta$ -C $\gamma$ (°)		
	Gas	F. Cond.	$\Delta d$	Gas	F. Cond.	$\Delta d$	Gas	F. Cond.	$\Delta d$
<b>Anti</b>	179,13 2	179,81 6	<b>-0,684</b>	112,90 5	113,58 3	<b>-0,677</b>	111,49 8	111,22 4	0,274
<b>AH+</b>	180,00 0	180,00 0	0,000	111,13 2	110,13 1	1,001	109,06 6	109,94 1	<b>-0,875</b>
<b>Gauche</b>	61,878	62,075	<b>-0,197</b>	112,67 8	113,45 4	<b>-0,776</b>	111,74 5	112,17 0	<b>-0,426</b>
<b>GH+</b>	55,640	60,503	<b>-4,863</b>	108,87 7	110,27 0	<b>-1,393</b>	111,06 7	112,34 4	<b>-1,277</b>

En estas tablas vemos de manera más clara las diferencias entre los valores en fase gas y en fase condensada para cada conformero protonado y sin protonar (recordar que los valores de los conformeros anti y gauche sin protonar se han calculado haciendo una media ponderada de cada valor de sus diferentes componentes). Se han realizado las diferencias restando el valor correspondiente de la fase condensada al valor en fase gas. En amarillo hemos seleccionado aquellas diferencias que son negativas, es decir, cuando el valor de la fase condensada es mayor.

Para los conformeros anti, gauche y gauche protonado vemos como casi todos sus valores de las diferencias son negativos. En las distancias de enlace estas diferencias son prácticamente despreciables, no tienen mayor relevancia. Lo que sí que es interesante son las variaciones en los ángulos de la cadena.

En los confórmeros anti las diferencias en los ángulos que se observan no son muy grandes, ninguna llega a un grado, por lo que es evidente que, al ser una estructura extendida, el hecho de quedar envuelta en disolvente no tiene gran efecto. En los confórmeros gauche, el mayor efecto lo presenta la especie protonada ya que los cambios en la molécula neutra no son muy grandes, pero sí mayores que en su homóloga anti. En GH+ se abre ligeramente la cadena para permitir un mejor acceso a las moléculas de disolvente. El efecto es significativamente más importante en la molécula protonada donde el ángulo de torsión es unos 5° mayor, se separa del anillo. El resto de cambios no son muy grandes, bastante más que en el resto de confórmeros, pero no hay que olvidar que es una cadena de tres carbonos, es una estructura bastante rígida (como podemos comprobar en las diferencias del ángulo formado por los tres carbonos en todos los datos recogidos).

Por tanto, en lo que se refiere a los aspectos geométricos, la causa de la pérdida de estabilidad del confórmero gauche protonado en su fase condensada es esta apertura de la cadena que debilita la interacción electrostática atractiva que presentaba con el anillo bencénico. Apertura que queda patente en el ángulo de torsión estudiado y en la ligera separación del nitrógeno con respecto al carbono gamma como evidencia la Tabla 14.

### 5.5. Cálculo del pKa

Tal y como se expuso en la metodología, vamos a proceder al cálculo de la constante de acidez de la molécula de PEA con los datos recogidos en fase gas y condensada. Como ya se ha ido viendo a lo largo del trabajo, se ha elegido como nivel de cálculo M06-2X/6-311++G\*\*. El valor experimental se obtiene del Handbook of Chemistry and Physics [Lide, 2000].

Teniendo en cuenta la fórmula fenomenológica del cálculo teórico del pKa tenemos que a 25°C:

<b>pKa (a 25°C)</b>	<b>10,28</b>
<b>pKa experimental (a 25°C)</b>	<b>9,83</b>

Como podemos ver, los resultados están en buen acuerdo con los experimentales, dejando patente que este nivel de cálculo es muy adecuado para este sistema. Pequeñas variaciones en las energías de Gibbs podrían causar variaciones importantes en el pK ya que dicha energía se encuentra en una exponencial y su efecto matemáticamente puede ser muy grande. Nuestra molécula presenta un pKa ligeramente básico propio de las sustancias con grupos amino.

## 5.6. Cálculo de la afinidad protónica

El cálculo de esta propiedad se realiza utilizando los datos en fase gas de los confórmeros manteniendo el nivel de cálculo seleccionado M06-2X/6-311++G\*\*. El valor experimental se toma de la base de datos del Webbook [Hunter et al., 1998].

<b>Afinidad protónica (kcal/mol)</b>	<b>221,9</b>
<b>Afinidad protónica experimental (kcal/mol)</b>	<b>223,8</b>

Como se puede observar, los valores calculados son también muy parecidos a los experimentales, tal y como pasaba para el pKa, evidenciando de nuevo la buena elección del nivel de cálculo. La comparación directa de energías es más favorable que la comparación de los pKa, como se ha comentado, en estos últimos la energía relativa se encuentra en una exponencial por lo que pequeñas diferencias se ven incrementadas.

## 6. CONCLUSIONES

Tras el análisis de todo el estudio realizado con las moléculas neutras y protonadas de la PEA, podemos concluir que:

1. Tras la protonación de los conformeros estables de la PEA neutra se pasa de tres conformeros gauche y dos conformeros anti a tan solo uno de cada tipo. En el análisis conformacional en fase gas se observa que el conformero GH<sup>+</sup> es mucho más estable que el AH<sup>+</sup> a cualquier nivel de cálculo, con una separación energética bastante más grande que entre los conformeros neutros. El cambio de base y de funcional no generaban grandes cambios en la separación energética entre conformeros quedando patente, pues, que la energía del sistema no es sensible al cambio de base o de funcional. Esta mayor estabilidad da lugar a que la población de la PEA protonada sea muy mayoritariamente el conformero gauche.
2. La mayor estabilidad conseguida en el conformero gauche en fase gas queda evidenciada cuando se realiza el estudio de la densidad de carga donde aparece un punto crítico de enlace entre el hidrógeno ácido y el carbono gamma que corresponde con un enlace de tipo electrostático atractivo que no aparecía en los conformeros neutros generando así una mayor separación frente al anti. Esta interacción en GH<sup>+</sup> se ve también reflejada en la menor distancia del nitrógeno al carbono gamma del anillo bencénico y en el menor ángulo de torsión frente al promedio de los conformeros gauche, se ha producido un acercamiento (atracción).
3. En disolución acuosa el paisaje conformacional cambia para las moléculas neutras ya que la separación energética entre conformeros disminuye bastante. La solvatación por lo general es más favorable en las moléculas anti que en las gauche ya que su estructura extendida permite un mejor acercamiento de las moléculas del disolvente. En las moléculas protonadas sucede lo mismo: la solvatación es más favorable para el conformero anti que para el gauche ya que además la interacción con el disolvente afectará a la interacción del protón ácido con el carbono gamma disminuyendo su efecto estabilizador. Sin embargo, en disolución sigue siendo más estable el conformero GH<sup>+</sup> aunque la separación energética entre ambos ha disminuido considerablemente. Esto se ve reflejado en el cambio en las poblaciones de la PEA protonada en disolución 65-80/35-20 % favorable al conformero gauche. El conformero anti se ve por tanto en mayor proporción con respecto de lo que ocurría en fase gas donde su población era menor del 0,1%.
4. Para el cálculo del pKa y de la afinidad protónica se ha encontrado la problemática de la cantidad de conformeros disponibles y por tanto su correcta participación en el valor teórico de las propiedades de la molécula. Los resultados obtenidos están de buen acuerdo con lo experimental por lo que se concluye que el nivel de cálculo seleccionado para este estudio es correcto.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Atkins P., de Paula J., 2008, Química Física. Ed: Panamericana.
- Bertrán J., Branchandell V., Moreno M., Sodupe, M., 2000, Química Cuántica: Fundamentos y Aplicaciones Computacionales. Ed. Síntesis.
- Bouchet, A.; Schütz, M.; Chiavarino, B.; Crestoni, M.E.; Fornarinib. S.; Dopfer, O. Phys. Chem. Chem. Phys., 2015,17, 25742-25754.
- Cramer, C.J., 2004, Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models. Ed: John Wiley & Sons.
- Fulgencio de Frutos, L. TFG: Estudio conformacional de la 2-feniletilamina. 2018, Universidad de Valladolid.
- Gaussian 16, Revision B.01, Frisch, M. J.; et al. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Phenethylamine, CID=1001, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Phenethylamine> (acceso el 21 de Junio, 2019).
- Lide, D.R. (ed.), 2000, CRC Handbook of Chemistry and Physics. 81st Edition, 8-52.
- López J. C., Cortijo V., Blanco S., Alonso J. L., 2007, Conformational study of 2-phenylethylamine by molecular-beam Fourier transform microwave spectroscopy. Phys. Chem. Chem. Phys., 9, 4521–4527.
- Lu, H.; Chen, X.; Zhan, C. J., 2007, First-Principles Calculation of pKa for Cocaine, Nicotine, Neurotransmitters, and Anilines in Aqueous Solution Phys. Chem. B, 111, 10599-10605.
- Hunter, E.P.; Lias, S.G., Evaluated Gas Phase Basicities and Proton Affinities of Molecules: An Update, J. Phys. Chem. Ref. Data, 1998, 27, 3, 413-656.

## 8. LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS

### 8.1. Listado de Tablas

Tabla	Descripción	Página
1	Niveles de cálculo para el estudio en fase gas de los conformeros de PEA protonada.	16
2	Valores de la energía electrónica de los conformeros neutros (en Hartree) junto a las energías electrónicas relativas en kcal/mol y $\text{cm}^{-1}$ entre paréntesis, y las energías libres de Gibbs. El conformero GI es el más estable y, por tanto, será el conformero de referencia. Nivel de cálculo M06-2X/6-311++G**.	22
3	Energías absolutas de la PEA protonada obtenidas al nivel M06L/6-31G* en Hartree y las energías relativas respecto del conformero anti más estable, AI, y del gauche más estable, GI, en kcal/mol y $\text{cm}^{-1}$ .	25
4	Energías relativas electrónicas y de Gibbs en kcal/mol del conformero anti AH+ respecto al conformero más estable el GH+. Entre paréntesis tenemos dichas energías relativas pero en unidades de $\text{cm}^{-1}$ .	26
5	Energías relativas de Gibbs y poblaciones relativas de Boltzmann a todos los niveles de cálculo.	28
6	Energías de Gibbs relativas y poblaciones de las moléculas neutras a nivel de cálculo M06-2X/6-311++G**.	28
7	Distancias de enlace del nitrógeno con respecto a los carbonos de interés en unidades de Å en fase gas. Se muestra además el valor promedio de los conformeros no protonados para facilitar el análisis de los datos y la diferencia entre los valores promedio y las moléculas protonadas de cada conformero. Nivel de cálculo M06-2X/6-311++G**.	30
8	Ángulos de interés en las distintas moléculas de feniletilamina en fase gas junto con el valor promedio de los conformeros no protonados y la diferencia entre los valores promedio y las moléculas protonadas de cada conformero. Nivel de cálculo M06-2X/6-311++G**.	31



9	Energías libres de Gibbs relativas de solvatación, en fase gas y en disolución para la especie neutra con respecto a GI al nivel de cálculo M06-2X/6-311++G** en unidades de kcal/mol y $\text{cm}^{-1}$ entre paréntesis.	33
10	Datos de las energías libres de Gibbs relativas de solvatación, gas y disolución del confórmero anti protonado AH+ con respecto del gauche GH+. En columnas se indica el nivel de cálculo de las energías de solvatación y el método de disolvente. En filas está el nivel de cálculo de la energía libre de Gibbs relativa en fase gas que se ha utilizado para el cálculo de la energía libre de Gibbs de disolución. Todos los datos se encuentran en kcal/mol.	34
11	Poblaciones de los confórmeros protonados a los diferentes niveles de cálculos realizados para la energía libre de Gibbs relativas de solvatación con los dos métodos seleccionados (SMD y CPCM) y para los niveles de cálculo elegidos para las energías libres de Gibbs relativas en fase gas.	36
12	Distancias de enlace del nitrógeno con respecto a los carbonos de interés en unidades de Å en fase condensada. Se muestra además el valor promedio de los confórmeros no protonados para facilitar el análisis de los datos y la diferencia entre los valores promedio y las moléculas protonadas de cada confórmero.	37
13	Ángulos de interés en las distintas moléculas de feniletilamina en fase condensada. Se muestra además el valor promedio de los confórmeros no protonados para facilitar el análisis de los datos y la diferencia entre los valores promedio y las moléculas protonadas de cada confórmero.	38
14	Distancias de enlace desde el nitrógeno en fase gas y condensada a los distintos carbonos de la cadena lateral del anillo bencénico en unidades Å. También se incluye la diferencia entre la distancia en fase gas menos la condensada y se señalan en amarillo las diferencias en las que la especie protonada es mayor.	39
15	Ángulos de interés en la molécula en fase gas y condensada. También se incluye la diferencia entre ángulos en fase gas menos la condensada y se señalan en amarillo las diferencias en las que la especie protonada es mayor.	39

## 8.2. Listado de Figuras

Figura	Descripción	Página
1	Estructuras en 2D de la 2-feniletilamina (izquierda) y su ácido conjugado 2-feniletilamonio (derecha).	2
2	Estructura 2D de algunas moléculas sustituidas de la feniletilamina donde se señala el esqueleto de la feniletilamina (de izquierda a derecha: dopamina, adrenalina y éxtasis).	3
3	Curva de energía potencial para un sistema diatómico.	7
4	SEP de un sistema hipotético.	8
5	Descripción gráfica de las funciones de tipo gaussiana GTO y de tipo Slater STO.	15
6	Esquema de los puntos de interés en la teoría de Richard Bader del análisis de la densidad electrónica de carga.	18
7	Geometrías optimizadas de la PEA neutra a nivel de cálculo M06-2X/6-311++G**.	21
8	Representación gráfica de los conformeros Gauche sin protonar a la izquierda y protonado a la derecha, en amarillo se señala el protón añadido en la protonación de la molécula.	23
9	Representación gráfica de los conformeros Anti sin protonar a la izquierda y protonado a la derecha, en amarillo se señala el protón añadido en la protonación de la molécula.	24
10	Ilustración del plano de simetría local que se crea en las moléculas protonadas en el N cuando está eclipsado con respecto a su carbono adyacente.	24
11	Conformeros estables de la PEA protonada.	25
12	Carbonos de interés geométrico.	29
13	Análisis de la densidad de carga del conformero protonado GH+.	32