



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

VALIDACIÓN DE UN CONJUNTO DE FUNCIONALES DE LA DENSIDAD PARA EL ESTUDIO CONFORMACIONAL DE CICLOHEXANOS MONOSUSTITUIDOS

Autora: Carolina De Francisco Rodríguez

Tutor: Víctor M. Rayón Rico

2024/2025

ÍNDICE

RESUMEN / ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	7
OBJETIVOS	13
PLAN DE TRABAJO	15
METODOLOGÍA.....	17
Química Teórica y Computacional.....	17
Ecuación de Schrödinger	17
Aproximación de Born-Oppenheimer.....	19
Superficie de Energía Potencial (SEP)	20
Ecuación de Schrödinger electrónica	21
Teoría del Funcional de la Densidad (DFT)	22
Funciones de base	27
RESULTADOS	31
Parámetros geométricos.....	31
Discusión energética	41
-Entalpías	42
-Energías libres de Gibbs	49
CONCLUSIONES	51
BIBLIOGRAFÍA	53
LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS	55
ANEXO	59

RESUMEN / ABSTRACT

La Teoría del Funcional de la Densidad se ha convertido en estos últimos años en la metodología más ampliamente utilizada para la realización de cálculos mecanocuánticos en todo tipo de sistemas, desde reacciones orgánicas a complejos organometálicos. Sin embargo, la calidad de los funcionales aproximados usados en el contexto de esta teoría debe ser comprobada con antelación a su aplicación para un estudio concreto. En este trabajo hemos analizado seis funcionales de la densidad con el objetivo de comprobar su calidad a la hora de describir la preferencia conformacional axial-ecuatorial en ciclohexanos monosustituidos. En concreto, nos hemos centrado en el *metilciclohexano*, *etilciclohexano* y el *isopropilciclohexano*. Nuestros resultados sugieren que una base pequeña de calidad doble-zeta en combinación con los funcionales ω B97xD y M062X proporciona resultados en buen acuerdo con el experimento. Por el contrario, funcionales más sencillos como BP86, M06L o B3LYP deben descartarse puesto que no proporcionan resultados de suficiente calidad.

In recent years, Density Functional Theory has become the most widely used methodology for performing quantum mechanical calculations on all kinds of systems, ranging from organic reactions to organometallic complexes. However, the quality of the approximate functionals used in this context must be verified before they are applied to a particular study. In this work, we have analyzed six density functionals to assess their ability to describe the axial-equatorial conformational preference in monosubstituted cyclohexanes. We focused particularly on *methylcyclohexane*, *ethylcyclohexane* and *isopropylcyclohexane*. Our results suggest that a small double-zeta quality basis set combined with the ω B97xD and M062X functionals yields results that are in good agreement with experimental data. In contrast, simpler functionals such as BP86, M06L or B3LYP should be discarded since they do not yield sufficient accurate results.

INTRODUCCIÓN

El ciclohexano es un cicloalcano con fórmula molecular C₆H₁₂. A presión y temperatura ambiente es un líquido incoloro e inflamable. Es inmiscible en agua al tratarse de una molécula muy poco polar. Su toxicidad y volatilidad son muy altas, es medioambientalmente peligroso y presenta un aroma fuerte similar al petróleo. (INSST 2009; NCBI 2025).

Derivados del ciclohexano se encuentran en diversas clases de compuestos orgánicos de relevancia biológica e industrial, incluyendo productos naturales de origen vegetal, fabricación de nailon, plaguicidas, glúcidos y disolventes entre muchos otros.

Estructuralmente, el ciclohexano adquiere una conformación cíclica tridimensional en la que cada átomo de carbono presenta una hibridación sp³. Esta disposición geométrica facilita la disminución de la tensión presente en la conformación plana.

En una estructura plana, los ángulos de enlace son de 120°, lo que se desvía significativamente del ángulo tetraédrico ideal de 109.5°, característico de la hibridación sp³.

Además, la conformación eclipsada de los hidrógenos incrementaría significativamente la energía del sistema. Por lo tanto, la estructura plana resulta energéticamente desfavorable, por lo que el ciclohexano adopta una conformación tridimensional para minimizar estas tensiones. (Luis Lafuente 1997; Montaña Pedrero 2014; Wade 2017).

Considerando el ciclohexano como una estructura tridimensional, existen diferentes conformaciones. La más estable es la **conformación de silla** (ver **Figura 1**). La conformación adoptada carece de tensión angular, ya que los ángulos se acercan a los tetraédricos. Además, apenas hay tensión torsional, ya que los enlaces carbono-hidrógeno se encuentran alternados.

Por el contrario, la más inestable es la **conformación de semisilla**, en la que cinco de los seis átomos de carbono que tiene, se sitúan en un mismo plano, con lo que presenta una importante tensión angular y torsional.

Existen dos conformaciones intermedias denominadas **conformación de bote** y **conformación de bote torcido**. La primera de ellas es un máximo de energía en la superficie de potencial mientras que la segunda, al igual que ocurre con la conformación de silla, es un mínimo, es decir, una estructura estable.

La **Figura 1** muestra, de forma esquemática, la superficie de potencial de la molécula de ciclohexano con sus cuatro posibles conformaciones.

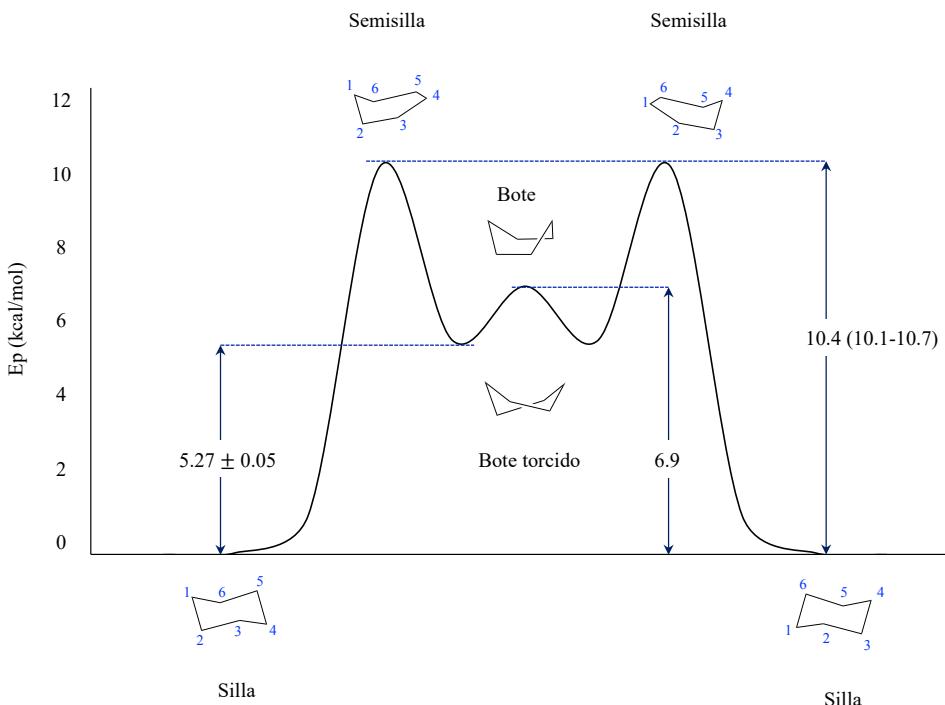


Figura 1. Superficie de potencial del ciclohexano. Las energías son valores experimentales en fase gas y en fase condensada (entre paréntesis) (Kang 2018). Para la estructura de bote no existe información experimental y proporcionamos un valor teórico (obtenido con el campo de fuerzas de AMBER).

En el gráfico de energía potencial, se observa cómo la molécula cambia entre las distintas conformaciones, cada una con un nivel energético diferente. A la izquierda, se aprecia la transición desde la conformación de silla (la de menor energía y, por tanto, la más estable) hasta la conformación de semisilla (la de mayor energía). Esta transformación implica un aumento de energía de 10.4 (10.1-10.7 en disolución) kcal/mol.

Para que una conformación de semisilla se transforme en su imagen espectral (otra conformación de semisilla con la misma energía), la molécula debe pasar por una serie de configuraciones intermedias. Estas son: primero, la conformación de bote torcido, seguida de la conformación de bote, y nuevamente la conformación de bote torcido. De todas estas conformaciones intermedias, la de bote torcido es la más estable, aunque sigue siendo menos estable (5.27 ± 0.05 kcal/mol) que la conformación de silla.

La conformación silla del ciclohexano presenta dos posiciones diferentes para los enlaces carbono-hidrógeno, denominadas: axial y ecuatorial.

En el caso de los sustituyentes axiales, estos se proyectan perpendicularmente al plano del anillo, a lo largo del eje de simetría de la molécula, mientras que los sustituyentes ecuatoriales se disponen de forma más paralela a la estructura del anillo.

En la siguiente figura se observan los átomos de hidrógeno axiales en color rojo y los ecuatoriales en color verde.

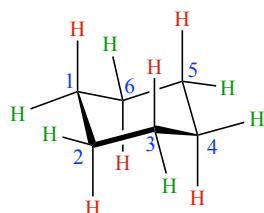


Figura 2. Ciclohexano con los carbonos numerados en sentido antihorario (en azul) y los sustituyentes axiales (rojo) y ecuatoriales (verde).

Las dos conformaciones de silla mostradas en la **Figura 1** intercambian las posiciones de los hidrógenos axiales y ecuatoriales, por lo que ambas conformaciones tienen exactamente la misma energía. Sin embargo, cuando un sustituyente se añade a un carbono del ciclohexano, se rompe la equivalencia energética entre las dos conformaciones de silla, lo que da lugar a dos conformaciones de diferente energía.

En este trabajo se va a analizar la preferencia conformacional axial-ecuatorial de tres derivados del ciclohexano: metilciclohexano, etilciclohexano e isopropilciclohexano.

Para ello, calcularemos mediante diferentes metodologías teóricas las diferencias de energía asociadas a los procesos mostrados en la **Figura 3**. Comúnmente, a estas diferencias de energías libres, o más concretamente a los valores ($-\Delta G^0$), se les denomina **valores A** (*A-values* o también *Winstein-Holness A-values*).

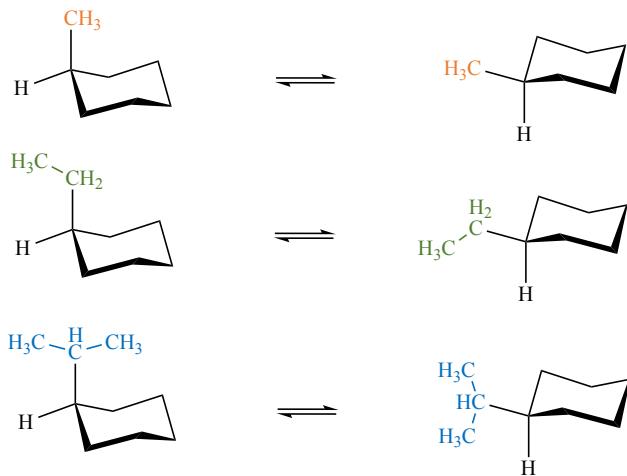


Figura 3. De arriba abajo se encuentran los tres derivados del ciclohexano sustituidos (metilciclohexano, etilciclohexano e isopropilciclohexano). A la izquierda se encuentra el sustituyente en posición axial y a la derecha en ecuatorial.

En 1999, Kenneth B. Wiberg y sus colaboradores, llevaron a cabo un estudio experimental sobre la preferencia conformacional y la constante de equilibrio de estos derivados del ciclohexano (Wiberg 1999).

Por medio de resonancia magnética nuclear (RMN) consiguieron obtener los *valores A*, más precisos de los que actualmente disponemos. En su estudio, también proporcionan valores de entalpías (ΔH°) y entropías (ΔS°) así como constantes de equilibrio. Adicionalmente, se comprobó la calidad de resultados teóricos obtenidos con métodos ab initio (MP2) y basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (en particular, con el funcional B3LYP). El primero de los métodos proporcionó resultados en buen acuerdo con los experimentos, pero B3LYP, sin embargo, mostró resultados mucho menos exactos.

Este resultado nos ha motivado a realizar un estudio teórico usando metodologías basadas en la DFT (**Density Functional Theory** o *Teoría del Funcional de Densidad*). Esta teoría se ha desarrollado mucho en los últimos años y disponemos actualmente de un conjunto muy amplio de modernos funcionales aproximados. La Teoría del Funcional de la Densidad se describirá más adelante, en el apartado de metodología. No obstante, nos gustaría resaltar aquí la principal problemática asociada a esta teoría.

La Teoría del Funcional de la Densidad se basa en dos teoremas que establecen que la energía electrónica del estado fundamental de un sistema atómico o molecular es un funcional de la

densidad electrónica (exacta). Sin embargo, no disponemos de herramientas teóricas que nos indiquen cuál es el camino que debemos seguir para construir ese funcional de la densidad. Actualmente, los funcionales aproximados DFAs (*Density Functional Approximations*), incorporan determinados términos o contribuciones con un significado físico definido, aunque, no es posible saber qué términos deben incorporarse ni, quizás más importante, qué peso deben tener esas contribuciones en el funcional de la densidad. Por ese motivo, la mayor parte de los funcionales se ajustan a resultados experimentales, lo que los convierte en metodologías semiempíricas. Como consecuencia, y como ocurre con todos los métodos empíricos o semiempíricos, su calidad debe evaluarse antes de su aplicación a un problema químico concreto. Si bien es cierto que existen numerosos estudios de evaluación de DFAs (*benchmark studies*), la utilidad de un funcional aproximado particular para un problema concreto, debe ser siempre comprobada con antelación.

En este Trabajo De Fin de Grado nos proponemos evaluar un conjunto de funcionales aproximados de la densidad para el estudio de la preferencia conformacional axial-ecuatorial en derivados del ciclohexano. En el trabajo de Wiberg y colaboradores, se encontró que el funcional B3LYP proporcionaba resultados peores para derivados del ciclohexano. Creemos, sin embargo, que los más modernos DFAs, de los que disponemos actualmente, deberían proporcionar resultados mucho más cercanos a los experimentales.

Existe, hasta donde sabemos, un único estudio previo de evaluación de DFAs en el equilibrio axial-ecuatorial de moléculas orgánicas (Yamada 2023). Sin embargo, este estudio utiliza una base relativamente extensa, 6-311+G(2df,2p), para la evaluación de las energías. El problema es que muchos sistemas orgánicos que incorporan derivados del ciclohexano son sistemas grandes para los que una base de este tamaño no se puede aplicar. En nuestro estudio evaluaremos la calidad de los funcionales de la densidad usando bases más pequeñas, lo que nos permitirá proponer una metodología que pueda ser usada de una forma más general en sistemas orgánicos de un tamaño mayor.

A continuación, presentaré los objetivos concretos de este proyecto, así como el plan de trabajo que nos hemos propuesto. Pasaré después a discutir brevemente los aspectos metodológicos más importantes de nuestro estudio para continuar con los resultados y la discusión de los aspectos más relevantes del mismo. Finalizaré este TFG con las conclusiones de nuestro estudio.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo de fin de grado es evaluar la calidad de un conjunto de funcionales aproximados de la densidad para reproducir correctamente la preferencia conformacional en ciclohexanos monosustituidos. Para ello nos hemos planteado los siguientes dos objetivos parciales:

- Estudiaremos, en primer lugar, los parámetros geométricos con dos bases de cálculo, 6-31G* y cc-pVTZ y seis funcionales (BP86, M06L, B3LYP, M062X, ω B97xD, B2PLYPD3) y compararemos los resultados obtenidos con los experimentales.
- En segundo lugar, analizaremos las energías de interconversión entre confórmeros usando los mismos conjuntos de base y funcionales del aparatazo anterior.

Por lo tanto, por medio de este trabajo, esperamos poder proporcionar una recomendación clara de que combinación del funcional y conjunto de base es adecuado para el estudio conformacional de ciclohexanos monosustituidos.

PLAN DE TRABAJO

Para la obtención de los objetivos que hemos enumerado en el apartado anterior proponemos el siguiente plan de trabajo:

1. Búsqueda de antecedentes bibliográficos.
2. Selección de un conjunto de funciones de base y de un conjunto de funcionales aproximados de la densidad apropiados para la realización de este trabajo.
3. Localización de los confórmeros axial y ecuatorial en las superficies de energía potencial de ciclohexanos estudiados.
4. Análisis de los resultados geométricos obtenidos con los funcionales aproximados de la densidad con el objetivo de determinar un nivel de cálculo que permita describir adecuadamente la geometría de esos sistemas.
5. Análisis de los resultados energéticos para determinar un nivel de cálculo que permita describir adecuadamente la preferencia conformacional.
6. Análisis global de los resultados obtenidos y propuesta de conclusiones.
7. Elaboración de la presente memoria.

METODOLOGÍA

En este apartado se describen de manera breve los principios fundamentales de la Química Teórica y Computacional, los cuales tienen como pilar la ecuación de Schrödinger. Asimismo, se expondrán los conceptos clave de la Mecánica Cuántica, ya que su marco teórico ha servido de base para los cálculos llevados a cabo en este Trabajo de Fin de Grado.

Química Teórica y Computacional

La *Química Teórica* es una rama de la química que se caracteriza por utilizar los principios de la física junto con herramientas matemáticas para interpretar los procesos químicos. En términos generales, proporciona marcos teóricos y modelos conceptuales que permiten comprender el comportamiento de los sistemas químicos. A esta rama también se la denomina *Química computacional*. Aunque hay matices que diferencian ambas denominaciones, en este TFG vamos a usarlas indistintamente.

La Química Computacional completa los estudios experimentales y proporciona en muchos casos información que de forma experimental es difícil o imposible obtener (por ejemplo, caminos de reacción que no se observan en el laboratorio). Igualmente, la Química Teórica permite estudiar sistemas difíciles de abordar desde el punto de vista experimental (por ejemplo, reacciones en el medio interestelar). Para este fin, la Química Computacional emplea una amplia gama de técnicas teóricas, cuya selección depende del sistema concreto y de la problemática que se pretenda estudiar.

A continuación, se presentarán los principios fundamentales utilizados para el desarrollo de este TFG. Todo este apartado se ha desarrollado consultando las siguientes fuentes: (Atkins 2008; Bertrán 2000; Cramer 2004).

Ecuación de Schrödinger

En la *Mecánica Cuántica*, la ecuación de Schrödinger determina la evolución del estado cuántico de un sistema físico con el tiempo.

Su herramienta fundamental es la función de onda (Ψ), que describe el estado cuántico fundamental del sistema. En el caso de sistemas atómicos o moleculares, la función de onda electrónica (ver más adelante la aproximación de Born-Oppenheimer), se puede interpretar

como una función de probabilidad. De este modo, la función de onda de un electrón determina la probabilidad de encontrar a ese electrón en una determinada región del espacio.

Junto con la función de onda, el otro elemento matemático necesario para describir mecanicamente cuánticamente un sistema molecular es el operador Hamiltoniano (\hat{H}). Este operador describe la energía total de un sistema y se puede descomponer en dos contribuciones: la energía cinética más la energía potencial.

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} \quad (1)$$

Siendo \hat{T} el operador de energía cinética y el \hat{V} el operador de la energía potencial.

La ecuación de Schrödinger más general es la dependiente del tiempo, que describe la evolución del estado cuántico de un sistema a lo largo del tiempo. Para estados estacionarios, es decir, estados para los que la función de onda (y su energía) no cambia con el tiempo, la ecuación de Schrödinger apropiada es la independiente del tiempo. La ecuación de Schrödinger independiente del tiempo presenta la siguiente forma:

$$\hat{H} \Psi = E \Psi \quad (2)$$

el Hamiltoniano molecular está formado por varios términos: la energía cinética de núcleos y de electrones, la repulsión entre núcleos, la atracción entre núcleos y electrones y la repulsión entre electrones (los tres últimos términos forman parte de la energía potencial, \hat{V}).

A efectos prácticos, podemos separar el Hamiltoniano molecular en contribuciones nucleares y electrónicas:

$$\hat{H} = \hat{H}_{Nuclear} + \hat{H}_{Electrónico} \quad (3)$$

donde la parte nuclear se define (en unidades atómicas) de la siguiente manera:

$$\hat{H}_{Nuclear} = -\frac{1}{2} \sum_A \frac{1}{M_A} \hat{\nabla}_i^2 + \sum_A \sum_{B>A} \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} = \hat{T}_n + \hat{V}_{n-n} \quad (4)$$

formado por la energía cinética nuclear \hat{T}_n y la energía de repulsión internuclear \hat{V}_{n-n} .

El Hamiltoniano electrónico, por su parte:

$$\hat{H}_{Electrónico} = -\frac{1}{2} \sum_i \hat{\nabla}_i^2 - \sum_A \sum_i \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}} = \hat{T}_e + \hat{V}_{n-e} + \hat{V}_{e-e} \quad (5)$$

incorpora la energía cinética de los electrones \hat{T}_e , la energía de interacción electrón-núcleo \hat{V}_{n-e} y la repulsión interelectrónica \hat{V}_{e-e} .

Esta separación del Hamiltoniano molecular en contribuciones nucleares y electrónicas nos permite preguntarnos si es posible realizar un tratamiento independiente de ambos términos. La justificación de este tratamiento es la conocida como *Aproximación de Born-Oppenheimer*, que se describe brevemente a continuación.

Aproximación de Born-Oppenheimer

La *Aproximación de Born-Oppenheimer* se basa en la diferencia de masas entre los núcleos y los electrones, lo que determina que la velocidad de los primeros será menor que la de los segundos. Esto sugiere que los electrones se van a poder adaptar instantáneamente a las diferentes configuraciones nucleares. Si esto es así, entonces podemos resolver la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo de forma separada: por un lado, para una determinada geometría nuclear, resolvemos el Hamiltoniano electrónico para, después, resolver la parte nuclear. Esta idea, descrita aquí de una forma muy aproximada, es la base de la conocida como aproximación de Born-Oppenheimer.

Para la parte electrónica, la ecuación de Schrödinger se puede describir de la siguiente manera:

$$\hat{H}_{Electrónico} (r, R) \cdot \Psi_e(r, R) = E_e(R) \cdot \Psi_e(r, R) \quad (6)$$

siendo el Hamiltoniano electrónico el definido por la ecuación (5), donde R representa el conjunto de coordenadas nucleares y r el conjunto de coordenadas electrónicas. (Para ser exactos, al Hamiltoniano (6) se le añade el término de repulsión internuclear, que formalmente pertenece al Hamiltoniano nuclear). Si la geometría nuclear se mantiene fija, R representa, entonces, un conjunto de parámetros, no de variables. La resolución de la ecuación de

Schrödinger electrónica es más sencilla que la ecuación global puesto que no es necesario resolver toda la parte nuclear. Una vez resuelta la parte electrónica, tenemos, para la nuclear, el siguiente Hamiltoniano:

$$\hat{H}_{Nuclear} = -\frac{1}{2} \sum_A \frac{1}{M_A} \hat{\nabla}_i^2 + E_e(R) \quad (7)$$

donde el término $E_e(R)$, proviene de resolver la parte electrónica, ecuación (6).

Superficie de Energía Potencial (SEP)

La ecuación (7), sugiere que la combinación de la energía electrónica con el término de repulsión internuclear, es decir, la energía $E_e(R)$, representa el potencial bajo en el que se mueven los núcleos. Esta combinación es fundamental en el estudio de los procesos químicos porque determina toda la dinámica nuclear. A ese potencial se le denomina *Superficie de Energía Potencial* (SEP).

El origen de este nombre es el siguiente: en una molécula formada por N átomos, se definen $3N$ coordenadas nucleares. De este total, tres están relacionadas con los movimientos de traslación y otras tres con los de rotación, salvo en el caso de moléculas lineales, donde solo hay dos coordenadas rotacionales.

Como estos movimientos no modifican las distancias internucleares, se considera que la energía electrónica del sistema $E_e(R)$, depende de $3N-6$ variables en moléculas no lineales, y de $3N-5$ si son lineales. Es decir, la energía electrónica representa una hipersuperficie $3N-6$ dimensional que determina el movimiento nuclear.

Dicha hipersuperficie ha de ser necesariamente compleja para cualquier sistema molecular, salvo moléculas diatómicas o triatómicas.

Sin embargo, no es necesario conocer los detalles de toda la SEP, podemos centrarnos únicamente en la identificación de los puntos extremos, es decir, los máximos y los mínimos.

Estos se clasifican como puntos estacionarios o críticos y cumplen con la siguiente condición matemática.

$$\frac{\partial E}{\partial q} = 0 \quad (8)$$

La clasificación de los puntos estacionarios es la siguiente:

- *Mínimos*: son aquellos en los que, al realizar la diagonalización de la matriz Hessiana, el valor propio que se obtiene es positivo.
- *Puntos de ensilladura de primer orden*: este tipo de puntos son similares a los puntos estacionarios mínimos, con la diferencia de que se obtiene un valor propio negativo al realizar la diagonalización de las derivadas segundas de la matriz Hessiana.

Los mínimos en la SEP se determinan a partir de situaciones de equilibrio, que corresponden a los reactivos, productos e intermedios de reacción. Por otro lado, los puntos de silla de primer orden se reconocen como los estados de transición que conectan mínimos en la hipersuperficie de la energía potencial.

La curvatura de la superficie de energía potencial en un punto crítico permite estimar las frecuencias de vibración del sistema en ese punto. Este proceso comienza identificando un mínimo o un punto de silla de primer orden, a continuación, se calculan las derivadas segundas de la energía respecto a las coordenadas internas de las moléculas (matriz Hessiana) con el fin de obtener las constantes de fuerza (k_i) que dependen de la frecuencia de vibración (ν_i) y la masa reducida (μ_i) a partir de los valores propios de la matriz diagonal.

$$k_i = \nu_i^2 \mu_i 4 \pi^2 \quad (9)$$

Una vez calculada esta matriz se podrá determinar las frecuencias asociadas a los modos normales de vibración.

Las frecuencias de vibración permiten predecir, por ejemplo, un espectro de infrarrojo. Pero, además, se pueden emplear para calcular propiedades termodinámicas, como la energía libre de Gibbs, entropías, entre otras; utilizando las ecuaciones de la Termodinámica Estadística.

Ecuación de Schrödinger electrónica

La *ecuación de Schrödinger electrónica* es una ecuación de por sí ya difícil de resolver. Depende de $4N$ coordenadas (siendo N el número de electrones), cada electrón tiene tres coordenadas espaciales y un valor de espín. De hecho, salvo para los átomos hidrogenoides, no es posible resolverla de forma exacta.

Por tanto, tenemos que hacer uso de métodos aproximados. Estos métodos aproximados pueden clasificarse, de forma general, de la siguiente manera:

- Mecánica *molecular* (métodos basados en campos de fuerzas)
- Mecánica *cuántica* (métodos basados en la función de onda)
 - Métodos *semiempíricos*
 - Métodos *ab initio*
- Métodos basados en la *Teoría del Funcional de la Densidad* (DFT)

En este trabajo hemos utilizado la Teoría del Funcional de la Densidad, que será la que se describa con más detalle a continuación. Sin embargo, es importante mencionar, al menos, la base de los métodos basados en la función de onda y, en concreto, los métodos *ab initio*.

Los métodos basados en la función de onda resuelven la ecuación de Schrödinger electrónica directamente usando diferentes aproximaciones, normalmente basadas en desarrollos de la energía y la función de onda (de forma análoga a un desarrollo en serie de Taylor).

La cuestión está en que estas aproximaciones tienen una base física rigurosa, por los que los desarrollos están bien definidos y nos aseguramos de que, si llevamos el desarrollo hasta los últimos términos, la solución que encontramos acaba convergiendo a la solución exacta.

Normalmente, al igual que ocurre con un desarrollo de Taylor, no es necesario llegar hasta el final y, dependiendo del grado de exactitud que queramos en los resultados, nos quedaremos con más o menos términos en el desarrollo. Pero, la cuestión clave aquí, es que la exactitud de los resultados está controlada en todo momento.

Teoría del Funcional de la Densidad (DFT)

Por sus siglas en inglés *Density Functional Theory*, se trata de una teoría basada en los teoremas de P. Hohenberg y W. Kohn (1964) y W. Kohn y L.J. Sham (1965). Como distinción por sus contribuciones al desarrollo de esta teoría en el campo de la química teórica y computacional, Walter Kohn en 1998 fue galardonado con el Premio Nobel de Química.

El primero de los dos teoremas establece que la energía del estado fundamental de un sistema puede expresarse como un funcional de la densidad electrónica:

$$E = E [\rho] \quad (10)$$

(Un funcional se puede definir como una función de funciones, es decir, un funcional lee una función y devuelve un número. Las funciones leen un número y devuelven otro número).

Como se puede observar, la ecuación (10) depende solo de tres variables en el espacio real. Es decir, el uso de la densidad como herramienta fundamental en vez de la función de onda, reduce considerablemente la complejidad matemática del problema.

Esto significa que los métodos basados en esta teoría son mucho más baratos, desde el punto de vista computacional, que los basados en la función de onda.

Sin embargo, esta ventaja se ve eclipsada por la principal desventaja de esta metodología, el funcional de la densidad, $E [\rho]$, es desconocido y, lo que es peor, no disponemos de ninguna guía o principio físico que nos indique cómo se debe construir.

Esta es la diferencia fundamental con los métodos basados en la función de onda, para estos últimos existe un procedimiento sistemático que nos permite alcanzar la solución exacta del problema, en la Teoría del Funcional de la Densidad, ese procedimiento simplemente es desconocido.

Lo que se ha hecho, entonces, es proponer diferentes aproximaciones al funcional exacto de la densidad, el cual, como acabamos de comentar, es desconocido. Estas aproximaciones se conocen como DFAs (*Density Functional Approximations*). Como se ha mencionado anteriormente, estas aproximaciones funcionarán mejor o peor para un problema químico concreto, pero no es posible mejorar sus resultados de una forma sistemática. Si alguna aproximación da un resultado que no es satisfactorio tendremos que cambiarla por otra que funcione mejor. En los métodos basados en la función de onda, por el contrario, cualquiera puede ser mejorado de forma sistemática para dar la respuesta correcta.

Todas las DFAs se basan en el siguiente desarrollo:

$$E [\rho] = T [\rho] + E_{n-e} [\rho] + E_{e-e} [\rho] \quad (11)$$

La energía total de un sistema se expresa como un funcional de la densidad electrónica $E [\rho]$, que se descompone en tres contribuciones fundamentales: en primer lugar, se encuentra la energía cinética, representada por $T [\rho]$, a continuación, la energía de interacción electrón-núcleo, $E_{n-e} [\rho]$, y, por último, se encuentra $E_{e-e} [\rho]$, el funcional que describe la energía de repulsión entre electrones.

Esta última puede descomponerse, a su vez en dos funcionales. Por un lado, el funcional de Coulomb que se expresa como $J [\rho]$ y representa la interacción electrostática clásica entre distribuciones electrónicas de carga. Por otro lado, el funcional de intercambio, $K [\rho]$, que incorpora efectos cuánticos derivados del Principio de exclusión de Pauli y de la naturaleza antisimétrica de la función de onda electrónica:

$$E [\rho] = T [\rho] + E_{n-e} [\rho] + J [\rho] + K [\rho] \quad (12)$$

De la ecuación (12), los funcionales $E_{n-e} [\rho]$ y $J [\rho]$, se conocen de forma exacta mientras que $T [\rho]$ y $K [\rho]$, son desconocidos. De estos dos últimos, el término que resulta más difícil de describir en términos de la densidad es la energía cinética. Habitualmente se calcula de una forma aproximada (se denomina entonces $T_s [\rho]$) y el error cometido (desconocido evidentemente) se incorpora al funcional de intercambio $K [\rho]$ que pasa a denominarse funcional de correlación de intercambio, $E_{xc} [\rho]$:

$$E [\rho] = T_s [\rho] + E_{n-e} [\rho] + J [\rho] + E_{xc} [\rho] \quad (13)$$

Los tres primeros términos de la ecuación (13) se pueden calcular con expresiones conocidas (el primero no es exacto, como se mencionó antes), sin embargo, la clave está en encontrar expresiones para el funcional de correlación-intercambio que proporcionen buenos resultados para los problemas químicos. Como se comentó anteriormente, no existe una guía de cómo debemos construir ese funcional.

El funcional de correlación-intercambio se describe en términos de contribuciones con un significado físico bien definido. La complejidad del funcional aumenta con el número de términos que se incluyan en él. En principio, la calidad del funcional debería seguir el mismo patrón: mejor cuanto más complejo. Sin embargo, como las contribuciones se proponen sin una guía física bien definida, la calidad de un funcional, en su última instancia, siempre debe comprobarse comparando sus resultados con valores experimentales (o con valores teóricos suficientemente exactos).

Los funcionales de correlación-intercambio se clasifican de la siguiente manera (la clasificación que se muestra a continuación es una versión algo más simplificada de la que se usa habitualmente en el mundo de la Teoría del Funcional de la Densidad, recibe el nombre de Escalera de Jacob, *Jacob's Ladder*).

1. **Local Density Approximation** (LDA) o Aproximación de la Densidad Local, en este funcional, tanto la energía como el funcional de intercambio dependen exclusivamente del valor de la densidad electrónica en cada punto del espacio, sin considerar su variación espacial. Es un modelo estrictamente local.
2. **Generalized Gradient Approximation** (GGA) o Aproximación del Gradiente, esta clase de funcionales son los denominados semilocaless, ya que incorporan no solo la densidad electrónica en un punto concreto, sino también su gradiente. Al obtener más información, este tipo de funcionales proporcionan una descripción más precisa de las propiedades moleculares.
3. Funcionales híbridos, son aquellos funcionales que incorporan la energía del intercambio proveniente del método de Hartree-Fock.
4. Funcionales dobles híbridos, incluyen adicionalmente un término proveniente de la teoría de perturbaciones de la función de onda.

En principio, cuanto más abajo en esta clasificación, mejor es el DFA. Sin embargo, esto debe siempre contrastarse con resultados experimentales (o teóricos basados en la función de onda).

Una cuestión importante en la nomenclatura es que a los funcionales LDA o GGA se les denomina habitualmente *funcionales puros*. Esto es debido a que los funcionales híbridos y doble híbridos incorporan términos (de intercambio o de la teoría de perturbaciones) que en realidad proceden de los métodos basados en la función de onda y que no pueden expresarse en términos de la densidad. Por este motivo, se les denomina *funcionales híbridos*, ya que representan una mezcla de los dos mundos: la Teoría del funcional de la Densidad y los métodos basados en la función de onda.

Otro aspecto muy relevante en la DFT es el hecho de que la mayor parte de los DFAs que hay disponibles actualmente (pero no todos) contienen parámetros empíricos. Esto proporciona una mayor flexibilidad a los DFAs, considerando las limitaciones propias de los modelos físicos empleados. No obstante, al igual que ocurre con todos los métodos semiempíricos, es necesario actuar con especial precaución cuando se aplican fuera del contexto para el que fueron parametrizados.

Por tanto, debido a los dos motivos mencionados (la ausencia de un criterio físico de mejora y el empleo de parámetros empíricos), resulta apropiado comprobar la calidad de los DFAs mediante estudios preliminares de referencia o calibrado, comúnmente conocidos como estudios *benchmark*. Su objetivo principal es la identificación de los funcionales que resulten

más adecuados para diferentes sistemas o estudios de referencia con la finalidad de emplearlos posteriormente en sistemas «reales».

El principal objetivo de este trabajo de fin de grado se enmarca precisamente en este contexto. Los funcionales utilizados en el estudio para el análisis de la preferencia conformacional en ciclohexanos sustituidos se indican a continuación, especificando el tipo de familia al que pertenecen. El orden de complejidad es creciente en el sentido en el que se enumeran. De nuevo, es importante recordar que mayor complejidad no necesariamente viene acompañada de mayor calidad. Lo que sí es cierto, es que cuanto más complejo es un funcional, más caro es desde el punto de vista computacional. Y este, es un factor muy importante a tener en cuenta, si dos funcionales proporcionan resultados parecidos, parece lógico decantarse por el que menos recursos computacionales requiera.

- **BP86** (*Becke Perdew 1986*): se trata de un funcional de tipo GGA en la escalera de Jacob. Proporciona, en general, razonables geometrías de equilibrio y frecuencias vibracionales.
- **M06L** (*Minnesota 2006 Local*): es otro funcional GGA, pero más moderno y mejorado, sobre todo en lo que respecta a las energías de reacción y al tratamiento de los metales de transición.
- **B3LYP** (*Becke 3 Lee Yang Parr*): es el funcional híbrido más conocido y frecuentemente utilizado. Los resultados energéticos mejoran notablemente respecto a los obtenidos con GGAs.
- **M062X** (*Minnesota 2006 doble exchange*): es un funcional híbrido más moderno que B3LYP, está parametrizado para proporcionar buenas energías de reacción entre otras aplicaciones.
- **ω B97xD** (*omega Becke 1997 exchange Dispersion*): se trata de un funcional híbrido particularmente adecuado para el estudio de interacciones intermoleculares aunque proporciona resultados muy buenos también para estudios de reactividad.
- **B2PLYPD3** (*Becke Double hybrid Perturbation Lee Yang Parr Dispersion third generation*): es un funcional doble híbrido, en principio el más avanzado de los funcionales analizados en este trabajo, pero también el más caro desde el punto de vista computacional.

Funciones de base

Las metodologías basadas en la mecánica cuántica, orientadas a la resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica en sistemas moleculares poliatómicos, requieren el uso de un conjunto de funciones de base que permita representar los orbitales moleculares como una combinación lineal de dichas funciones. La Teoría del Funcional de la Densidad, puede implementarse sin la necesidad de acudir a estos conjuntos de base. Sin embargo, para cálculos moleculares, los DFAs se han establecido en los mismos paquetes de cálculo donde ya estaban programados los métodos basados en la función de onda y que utilizaban conjuntos de base, así que, la mayor parte de los cálculos DFT vienen también acompañados de una base.

El modelo más sencillo de conjunto de base sería la *Combinación Lineal de Orbitales Atómicos* (CLOA) que considera a los orbitales atómicos, empleándolos directamente como funciones base. Ahora bien, tanto en los métodos basados en la función de onda como en aquellos fundamentados en la densidad electrónica, es habitual utilizar funciones matemáticas que no necesariamente están vinculadas a los orbitales atómicos, es decir, no es imprescindible restringirse al uso de orbitales atómicos como funciones base, ya que es posible seleccionar cualquier tipo de conjunto de funciones que resulte adecuado para describir el sistema en estudio.

La representación de los orbitales moleculares (ϕ) como una combinación lineal de funciones de base (χ_i) se expresa de la siguiente manera:

$$\phi = \sum_i C_i \chi_i \quad (14)$$

C_i se refiere al coeficiente de expansión del orbital molecular y χ_i se trata de la función de base que se encuentra centrada en los átomos.

Para expresar los orbitales atómicos se utiliza la siguiente ecuación:

$$\chi = N Y(\theta, \gamma) R(r) \quad (15)$$

siendo N la constante de normalización. La parte angular, que se compone generalmente de los armónicos esféricos se expresa como $Y(\theta, \gamma)$ y, por último, $R(r)$, describe la parte radial.

Dependiendo de la parte radial, se pueden diferenciar dos tipos de funciones de base:

1. *Slater-type orbitals* (STO) o Funciones de tipo Slater, representan de forma más exacta el comportamiento atómico a las diferentes distancias de enlace, tanto cortas como largas. Por el contrario, las integrales resultan complejas de evaluar, lo que incrementa el costo y se limita su uso a moléculas pequeñas y métodos semiempíricos.

$$R_n(r) = r^{(n-1)} e^{-\zeta r} \quad (16)$$

2. *Gaussian-type orbitals* (GTO) o Funciones de tipo Gaussiana, este tipo de funciones se utilizan con mayor frecuencia que las de tipo Slater (STO), ya que permiten un cálculo analítico más sencillo de las integrales. No obstante, necesitan un mayor número de funciones y presentan una descripción menos exacta.

$$R_n(r) = r^{(2n-2-l)} e^{-\zeta r^2} \quad (17)$$

En las ecuaciones (16) y (17), n es el número cuántico principal, r es la distancia electrón núcleo y ζ es una constante. La principal diferencia entre ambos tipos de orbitales es la dependencia del exponencial con r que es cuadrática en la GTO pero lineal en la STO.

A continuación, después de seleccionar el tipo de función, se escoge el número de funciones requeridas para la descripción de los orbitales. Con el objetivo de disminuir la cantidad de funciones de base necesarias, es habitual, aplicar el procedimiento conocido como *contracción de funciones* que permite reducir el tamaño de la base y clasificar las funciones según el tamaño de acuerdo con los siguientes criterios:

- Base mínima: en este tipo de base se hace uso de una contracción por cada orbital atómico ocupado en el estado fundamental del átomo (por ejemplo, CLOA es un tipo de base mínima).
- Base doble-zeta: se utilizan dos contracciones por cada orbital atómico ocupado.
- Base triple-zeta: se emplean tres contracciones por cada orbital atómico ocupado.

Y así sucesivamente, aumentando el número de contracciones por orbital atómico. A medida que el tamaño de la base crece, más flexible es la función de onda y mejores son los resultados computacionales, sin embargo, también son más caros. Por tener una referencia, para sistemas de tamaño medio (a partir de 10 átomos pesados) el uso de bases de calidad cuádruple-zeta es ya demasiado costoso.

A lo largo de este trabajo se han empleado dos conjuntos de base:

- **6-31G***: base de calidad doble-zeta del laboratorio de Pople. Este conjunto de base es mínimo para el orbital 1s del carbono (con **6** funciones en su desarrollo), pero doble zeta en la valencia (con **3** y **1** función en su desarrollo, respectivamente).
- **cc-pVTZ** (*correlation consistent polarized Valence Triple-Zeta*): base de calidad triple-zeta del laboratorio de Dunning.

El primer conjunto de base es mucho más eficiente desde el punto de vista computacional, pero el segundo proporciona mejores resultados especialmente cuando se trata de energías de reacción.

Todos los cálculos llevados a cabo a lo largo de este trabajo se han realizado con el paquete de programas Gaussian 16 (Gaussian 16 2016).

RESULTADOS

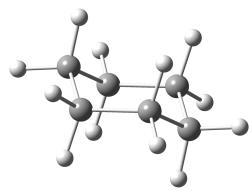
Este apartado lo vamos a dividir en dos subapartados. En primer lugar, se abordará la discusión de los parámetros geométricos, comparando los resultados obtenidos a través de los funcionales de la densidad aproximados con los valores experimentales, (o bien con otros resultados teóricos previos si no hay información experimental). También, analizaremos como cambian los parámetros geométricos con la posición del sustituyente. Seguidamente, presentamos la discusión energética donde compararemos también nuestros resultados teóricos con los experimentales, lo que nos permitirá concluir qué funcionales de la densidad son apropiados para el estudio conformacional de ciclohexanos sustituidos.

Parámetros geométricos

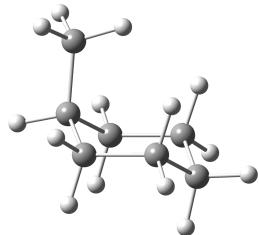
En este primer apartado vamos a estudiar los parámetros geométricos proporcionados por los diferentes funcionales de la densidad. Nuestro primer objetivo es comparar los resultados teóricos con los experimentales para comprobar la calidad de los funcionales utilizados. Después, vamos a analizar cómo cambian esos parámetros estructurales cuando pasamos de una conformación axial a una ecuatorial. Las diferencias en los valores no serán muy grandes, lo que representa un reto importante para las metodologías teóricas. Por otro lado, este estudio nos proporcionará información de cómo se modifica la geometría del ciclohexano con el cambio conformacional, lo que quizás podamos relacionar con la preferencia energética por el confórmero más estable.

Para comenzar con este apartado, mostramos en la **Figura 4** la geometría de todas las especies incluidas en este estudio junto con la especie de referencia, el ciclohexano. Los confórmeros axiales se muestran a la izquierda de la figura y los confórmeros ecuatoriales a la derecha.

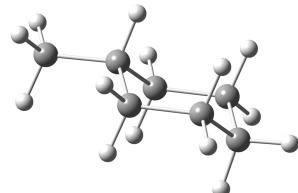
Vamos a comenzar la discusión analizando en detalle los parámetros geométricos del **ciclohexano** dado que es el sistema más simple y del que disponemos de información experimental.



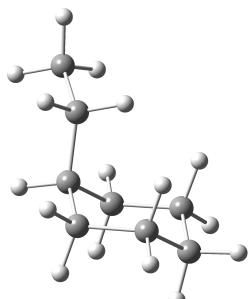
Ciclohexano



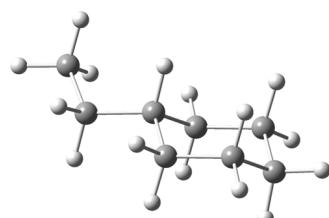
Metilciclohexano (axial)



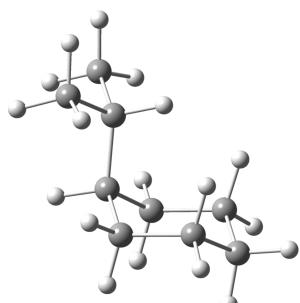
Metilciclohexano (ecuatorial)



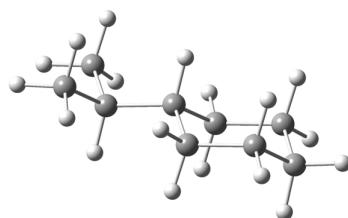
Etilciclohexano (axial)



Etilciclohexano (ecuatorial)



Isopropilciclohexano (axial)



Isopropilciclohexano (ecuatorial)

Figura 4. Geometrías del ciclohexano y de las especies monosustituidas.

En la **Tabla 1** se recogen los parámetros geométricos más relevantes del ciclohexano obtenidos con tres funcionales y dos conjuntos de base. Para que la tabla no fuera demasiado compleja hemos escogido dos funcionales puros, los menos sofisticados desde el punto de vista físico, BP86 y M06L, y un funcional híbrido, ω B97xD. Los resultados obtenidos con los otros funcionales híbridos (B3LYP y M062X) y el funcional doble híbrido (B2PLYPD3) son muy parecidos a los observados con ω B97xD por lo que, en vez de mostrarlos en esta tabla, los recogemos en la **Tabla 15** y la **Tabla 18** en el **anexo** de este trabajo.

Tabla 1. Parámetros geométricos del ciclohexano obtenidos con tres funcionales de la densidad y dos conjuntos de base, 6-31G* y cc-pVTZ. Los valores experimentales (Wilberg 1999; NIST 2022) se muestran en la segunda columna. Distancias en Angstrom y ángulos en grados.

Exptal	6-31G*			cc-pVTZ		
	BP86	M06L	ω B97xD	BP86	M06L	ω B97xD
C-C	1.530	1.542	1.525	1.532	1.537	1.522
C-H (a)	1.101	1.110	1.102	1.099	1.105	1.095
C-H (e)	1.093	1.107	1.098	1.096	1.101	1.091
C-C-H (a)	108.8	109.1	109.1	109.1	109.1	109.1
C-C-H (e)	110.6	110.3	110.5	110.3	110.3	110.3
H-C-H	106.7	106.4	106.2	106.7	106.4	106.2
C-C-C	111.3	111.4	111.2	111.3	111.5	111.2
C-C-C-C	55.3	54.9	55.4	55.2	54.7	55.4
						55.1

Ambas bases de cálculo mostraron resultados similares a los valores experimentales. Al compararlas entre ellas, se observa que, si bien la base cc-pVTZ es computacionalmente más costosa, las diferencias en los valores obtenidos no son significativas en términos generales. Por ejemplo, las mayores diferencias en las distancias de enlace son 0.014 Å con la base 6-31G* (BP86) y 0.008 Å con la base cc-pVTZ (BP86) en la distancia C-H (e) ecuatorial. En cuanto a los ángulos, el error más elevado es 0.5° con la base doble-zeta (M06L) y el mismo valor con la base triple-zeta (M06L) para el ángulo H-C-H.

En un análisis más detallado de los funcionales, se observa que a medida que aumenta su complejidad (de izquierda a derecha, en la **Tabla 1**), los resultados calculados se acercan más

a los experimentales. En términos generales, las funciones M06L y ω B97xD, con ambas bases, son los que muestran la mayor proximidad a los valores experimentales. Por el contrario, el funcional BP86 presenta una mayor discrepancia.

En cualquier caso, los resultados mostrados en la **Tabla 1** coinciden con los datos experimentales en que la distancia C-H (a) axial es siempre mayor que la ecuatorial. La diferencia entre ambas es menor según los cálculos teóricos, sobre los 0.003 - 0.004 Å, mientras que la diferencia experimental es 0.008 Å. En cuanto a la diferencia entre los ángulos C-C-H axial y ecuatorial, experimentalmente se ha encontrado un valor de 1.8° (a favor del ecuatorial) mientras que los resultados teóricos predicen valores entre 1.2° y 1.5°.

Para visualizar mejor la calidad de los diferentes funcionales y bases con respecto del experimento, la **Tabla 2** recoge los errores relativos promedio porcentuales en valor absoluto de los parámetros geométricos obtenidos con los funcionales de la tabla anterior y los dos conjuntos base. Al igual que hicimos con las distancias de enlace, en el **anexo** se presentan las tablas donde se muestran los errores relativos de todos los funcionales estudiados.

Al analizar los errores relativos, se observa que ambas bases de cálculo proporcionan resultados con errores muy bajos. Revisando con mayor detalle la base de cálculo 6-31G*, se aprecia que el menor error se obtiene con el funcional ω B97xD. Esto es coherente con el hecho de que este funcional es el más costoso computacionalmente, lo que sugiere una mayor exactitud. De manera similar, en la base cc-pVTZ, el funcional ω B97xD también muestra los valores con el menor porcentaje de error. Es interesante ver que los dos funcionales de la misma calidad, como son BP86 y M06L, da resultados claramente diferentes. El error relativo del primero es claramente mayor que el del segundo, especialmente en las distancias de enlace y en el ángulo diedro. Es también interesante observar que esta distancia se reduce (al menos en las distancias de enlace) cuando pasamos de la base 6-31G* a la cc-pVTZ. Esto significa que el funcional BP86 muestra una mayor dependencia con la calidad del conjunto de base que el funcional M06L.

Por lo tanto, en lo respecta a los funcionales puros, nuestra recomendación sería el uso del funcional M06L frente al BP86, especialmente si el conjunto de base es de calidad doble-zeta. En lo que se refiere al conjunto de base, la de calidad triple-zeta (cc-pVTZ) proporciona mejores resultados que la 6-31G*, pero no hay gran diferencia con los funcionales M06L y ω B97xD. Por tanto, aunque la recomendación general es usar una base de mayor calidad, si el tamaño del

sistema es grande y éste exige el uso de una base inferior, la 6-31G* junto con los funcionales mencionados proporciona buenos resultados.

En todo caso, conviene resaltar que todos los errores que hemos discutido se encuentran por debajo del 1.0% por lo que podemos concluir que las predicciones teóricas en lo que respecta a parámetros geométricos muestran un muy buen acuerdo con los resultados experimentales.

Tabla 2. Errores relativos promedio porcentuales en valor absoluto de las distancias y ángulos de enlace mostrados en la **Tabla 1**.

	6-31G*			cc-pVTZ		
	BP86	M06L	ω B97xD	BP86	M06L	ω B97xD
Distancias	0.9%	0.3%	0.2%	0.5%	0.4%	0.3%
Ángulos	0.2%	0.2%	0.1%	0.2%	0.2%	0.1%
Diedro	0.7%	0.2%	0.1%	1.0%	0.3%	0.3%

A continuación, en la **Tabla 3** se presentan los valores geométricos optimizados para el **metilciclohexano** obtenidos con del conjunto de base cc-pVTZ y seis funcionales de densidad. En la segunda columna se encuentran los valores obtenidos por Wilberg y colaboradores con el método basado en la función de onda MP2 y la base 6-311G**, otra base de calidad triple-zeta (Wilberg 1999). En el **anexo** se recogen los mismos parámetros geométricos, pero con los dos conjuntos de base, 6-31G* y cc-pVTZ para las moléculas metilciclohexano, etilciclohexano e isopropilciclohexano. Hemos decidido presentar en la **Tabla 3** únicamente los resultados obtenidos con la base superior para centrarnos en el análisis de los funcionales de la densidad. En todo caso, el acuerdo entre ambas bases es bueno, al igual que ocurría en el ciclohexano, con diferencias máximas del 0.4 %.

Con el objetivo de discutir la calidad de los funcionales aproximados de la densidad, hemos comparado los resultados obtenidos con los proporcionados por el método MP2 por Wiberg y colaboradores (Wiberg 1999), ya que no disponemos de resultados experimentales. MP2 es un método de una calidad alta para la predicción de geometrías y nos servirá, en este caso, de referencia.

La **Figura 5** indica los parámetros discutidos en la **Tabla 3**.

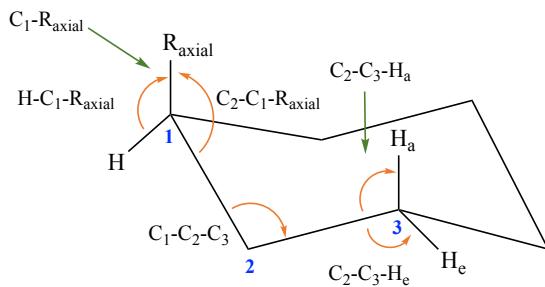


Figura 5. Parámetros geométricos del metilciclohexano mostrados en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Parámetros geométricos del metilciclohexano obtenidos con seis funcionales de la densidad y el conjunto de base cc-pVTZ con el sustituyente en posición axial (a) y ecuatorial (e). Los valores MP2 (Wiberg 1999) se muestran en la segunda columna. Distancias en Angstrom y ángulos en grados.

Metilciclohexano	MP2	BP86	M06L	B3LYP	M062X	ω B97xD	B2PLYPD3
C ₁ -C ₂ -C ₃ (a)	112.5	113.0	112.5	113.1	112.6	112.8	112.7
C ₁ -C ₂ -C ₃ (e)	111.9	112.3	112.1	112.4	112.0	112.2	112.1
H _a -C ₃ -H _e (a)	—	106.1	105.8	106.1	106.5	106.3	106.4
H _a -C ₃ -H _e (e)	—	106.4	106.1	106.4	106.8	106.7	106.7
C ₂ -C ₃ -H _a (a)	110.1	109.9	109.9	109.9	110.0	109.9	110.0
C ₂ -C ₃ -H _a (e)	109.1	109.1	109.1	109.2	109.1	109.1	109.1
C ₁ -R (a)	1.532	1.538	1.523	1.534	1.528	1.528	1.530
C ₁ -R (e)	1.528	1.532	1.517	1.528	1.522	1.523	1.524
C ₂ -C ₁ -R _{axial} (a)	112.0	112.4	112.0	112.5	112.0	112.2	112.1
C ₂ -C ₁ -R _{axial} (e)	107.7	107.5	107.5	107.5	107.7	107.6	107.6
H-C ₁ -R (a)	107.2	106.9	107.3	106.8	107.2	107.1	107.1
H-C ₁ -R (e)	108.5	108.1	108.5	107.9	108.6	108.3	108.3

El funcional B2PLYPD3 resultó ser el que presenta una mayor concordancia con MP2, tanto en longitudes de enlace como en ángulos. Esta similitud es coherente con la naturaleza del método, ya que B2PLYPD3 incorpora una corrección de segundo orden tipo MP2 junto con el intercambio exacto de Hartree-Fock, lo que permite obtener una fracción significativa de la

correlación electrónica que describe MP2. El grado de acuerdo entre estas dos metodologías es muy grande con diferencias que no superan el 0.2 %.

Por otro lado, los funcionales híbridos M062X y ω B97xD también muestran valores próximos a los de MP2, con diferencias menores del 0.4%. Por el contrario, los funcionales que más se diferencian de los resultados MP2 son BP86 y M06L con diferencias de hasta un 0.7 %. En todo caso, es importante destacar que todos los funcionales tienen un grado de acuerdo alto entre ellos y con MP2, con diferencias siempre menores del 1.0% tanto en ángulos como en distancias de enlace.

En conjunto, los resultados indican que los métodos que incluyen una parte explícita de intercambio exacto y/o tratamiento de la correlación electrónica, como B2PLYPD3, ω B97xD y M062X, son los que ofrecen mayor similitud con respecto a MP2, siendo más adecuados para los estudios donde la precisión estructural es un factor importante. En todo caso, y con diferencias menores del 1.0%, los funcionales locales BP86 y M06L, junto con la base cc-pVTZ proporcionan también buenos resultados.

Pasamos ahora a discutir las diferencias entre los parámetros geométricos de los confórmeros axial y ecuatorial. La **Tabla 4** recoge estas diferencias obtenidas con los seis funcionales y el conjunto de base cc-pVTZ.

Tabla 4. Diferencias entre los parámetros geométricos de los confórmeros ecuatorial y axial (*axial → ecuatorial*) del metilciclohexano obtenidos con la base de cálculo cc-pVTZ y los seis funcionales estudiados.

<i>Metilciclohexano</i>	<i>BP86</i>	<i>M06L</i>	<i>B3LYP</i>	<i>M062X</i>	ω <i>B97xD</i>	<i>B2PLYPD3</i>
C ₁ -C ₂ -C ₃	-0.7	-0.4	-0.8	-0.6	-0.6	-0.6
H _a -C ₃ -H _e	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
C ₂ -C ₃ -H _a	-0.8	-0.7	-0.8	-0.9	-0.8	-0.8
C ₁ -R _{axial}	-0.005	-0.006	-0.006	-0.005	-0.006	-0.005
C ₂ -C ₁ -R _{axial}	-4.9	-4.5	-5.0	-4.3	-4.6	-4.5
H-C ₁ -R _{axial}	1.2	1.2	1.2	1.3	1.2	1.2

Como es de esperar, se pueden observar ciertas diferencias entre los valores geométricos de las conformaciones ecuatorial y axial, recogidas en la tabla anterior. Sin embargo, resulta interesante ver que estas diferencias son pequeñas, especialmente en aquellos parámetros que, en principio, cabría esperar que fueran más sensibles a la posición del sustituyente.

Así, por ejemplo, el ángulo $C_2-C_3-H_a$ no muestra una variación grande al pasar de un confórmero a otro, entre 0.7° y 0.9° . Su valor es inferior en el confórmero ecuatorial, debido a un menor impedimento estérico. Pero las diferencias son menores de 1.0° , en todos los casos.

Los ángulos de enlace se caracterizan por constantes de fuerza más pequeñas que las distancias de enlace, por lo que, es donde deberíamos observar mayores diferencias entre conformaciones, sin embargo, las diferencias son, como acabamos de comentar, realmente pequeñas.

Por el contrario, el ángulo $C_2-C_1-R_{\text{axial}}$ cambia notablemente al pasar de una conformación a otra. Las diferencias son similares con todos los funcionales, entre 4.3° y 5.0° . En todos los casos, el ángulo es mayor en el confórmero axial, esto sugiere que el sustituyente, perturba su propio entorno más que las posiciones 1,3-sinaxiales.

Del mismo modo, el ángulo $H-C_1-R_{\text{axial}}$ se incrementa 1.2° - 1.3° al pasar del confórmero axial al ecuatorial. De nuevo, el sustituyente en conformación axial perturba mayoritariamente su propio entorno. Igualmente, la distancia C_1-R_{axial} muestra una disminución de 0.005 \AA - 0.006 \AA al pasar a la posición ecuatorial.

Los resultados MP2 muestran la misma tendencia en todos los casos (Wiberg 1999). Todos estos resultados están de acuerdo con el estudio de Cortés-Guzman y colaboradores (Cortés-Guzman 2003) donde se sugiere que la preferencia por el confórmero ecuatorial no es debida a interacciones repulsivas 1,3- sinaxiales (que, de hecho, los autores sugieren que tienen carácter atractivo) sino a la desestabilización del anillo producida por el sustituyente en posición axial.

A continuación, se analizarán los parámetros geométricos del **etilciclohexano** presentados en la **Tabla 5**.

En este caso, dado que el ciclohexano posee un grupo etilo como sustituyente, la molécula pierde su simetría: para el metilciclohexano y el isopropilciclohexano los ángulos $C_2-C_1-R_{\text{axial}}$ y $C_6-C_1-R_{\text{axial}}$ son iguales, pero para el etilciclohexano ya no lo son.

Cuando se mide el ángulo C₂-C₁-R_{axial}, los valores obtenidos son muy parecidos a los observados en el metilciclohexano debido lógicamente a que ambos comparten un entorno estructural similar.

Por el contrario, al medir el ángulo C₆-C₁-R_{axial}, los resultados se asemejan más a los registrados para el isopropilciclohexano, como es de esperar dado que tienen el mismo entorno estructural.

Los resultados recogidos en la **Tabla 5** muestran que la mayor diferencia entre el confórmero ecuatorial y axial se produce, de nuevo, para el ángulo C₂-C₁-R_{axial} (o bien C₆-C₁-R_{axial}). Podemos observar que usando el mismo funcional, por ejemplo, ω B97xD, el ángulo C₂-C₁-R_{axial} muestra una diferencia de -4.0° y en C₆-C₁-R_{axial} de -6.1°. Esta diferencia se debe a que el grupo etilo se encuentra orientado hacia un lado (como hemos indicado antes, el etilciclohexano ya no es simétrico). Los valores negativos nos indican, de nuevo, que el ángulo mayor se encuentra en el confórmero axial.

Por otro lado, los parámetros asociados a las interacciones 1,3-sinaxial no se ven apenas modificados, al igual que ocurría con el metilciclohexano. Concluimos, por tanto, que el sustituyente afecta más a los parámetros estructurales asociados a su entorno más inmediato que a los asociados a las interacciones 1,3-sinaxial.

Tabla 5. Diferencias entre los parámetros geométricos de los confórmeros ecuatorial y axial (*axial → ecuatorial*) del etilciclohexano obtenidos con la base de cálculo cc-pVTZ y los seis funcionales estudiados.

<i>Etilciclohexano</i>	<i>BP86</i>	<i>M06L</i>	<i>B3LYP</i>	<i>M062X</i>	ω <i>B97xD</i>	<i>B2PLYPD3</i>
C ₁ -C ₂ -C ₃	-0.5	-0.1	-0.6	-0.3	-0.4	-0.4
H _a -C ₃ -H _e	0.2	0.3	0.2	0.4	0.4	0.3
C ₂ -C ₃ -H _a	-0.8	-0.7	-0.7	-0.8	-0.7	-0.7
C ₁ -R _{axial}	-0.005	-0.005	-0.005	-0.005	-0.005	-0.005
C ₂ -C ₁ -R _{axial}	-4.5	-3.7	-4.6	-3.6	-4.0	-3.9
C ₆ -C ₁ -R _{axial}	-6.1	-5.7	-6.3	-5.6	-6.1	-5.8
H-C ₁ -R _{axial}	1.2	1.2	1.2	1.3	1.2	1.2

Acto seguido, analizaremos las diferencias entre los confórmeros del **isopropilciclohexano**, recogidos en la **Tabla 6**.

Al igual que en los casos anteriores se observa que las variaciones entre los confórmeros axial y ecuatorial para los mismos funcionales son mínimas. Es relevante recordar que el ángulo C₂-C₁-R_{axial}, presenta un valor similar al del ángulo C₆-C₁-R_{axial} en el etilciclohexano. Por ejemplo, utilizando el funcional ω B97xD, el valor es de 6.1° en el etilciclohexano y de 5.9° en el isopropilciclohexano.

La similitud entre los ángulos ya fue analizada previamente, y recordamos que se debe a que comparten un entorno estructural común.

En el caso del ángulo H-C₁-R_{axial}, se observa que varía muy poco con el funcional utilizado o con los diferentes ciclohexanos monosustituidos. Por lo tanto, se puede concluir que la naturaleza del sustituyente no ejerce una influencia significativa sobre el hidrógeno situado en el carbono C₁.

Tabla 6. Diferencias entre los parámetros geométricos de los confórmeros ecuatorial y axial (*axial* → *ecuatorial*) del isopropilciclohexano obtenidos con la base de cálculo cc-pVTZ y los seis funcionales estudiados.

<i>Isopropilciclohexano</i>	<i>BP86</i>	<i>M06L</i>	<i>B3LYP</i>	<i>M062X</i>	ω <i>B97xD</i>	<i>B2PLYPD3</i>
C ₁ -C ₂ -C ₃	0.0	0.6	-0.1	0.6	0.4	0.3
H _a -C ₃ -H _e	0.2	0.3	0.2	0.3	0.3	0.3
C ₂ -C ₃ -H _a	-0.8	-0.7	-0.8	-0.9	-0.8	-0.8
C ₁ -R _{axial}	-0.003	-0.004	-0.004	-0.003	-0.004	-0.003
C ₂ -C ₁ -R _{axial}	-6.2	-5.6	-6.4	-5.5	-5.9	-5.7
H-C ₁ -R _{axial}	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.1

En resumen, a partir de los resultados obtenidos con los funcionales empleados y la base cc-pVTZ, se concluye que el sustituyente en posición axial altera principalmente su entorno geométrico inmediato, mientras que su influencia sobre los hidrógenos en posición 1,3-sinaxial (cuya interacción se considera comúnmente el origen de la preferencia conformacional) es relativamente limitada.

Resulta satisfactorio comprobar que todos los funcionales empleados proporcionan la misma información, con diferencias menores a 1.0°, en el caso de los ángulos. También podemos comprobar que la perturbación ejercida por un sustituyente es directamente proporcional a su volumen: el sustituyente isopropilo modifica el ángulo C₂-C₁-R_{axial} entre 5.5°-6.4° dependiendo del funcional, mientras que el sustituyente metilo lo hace entre 4.3°-5.0°.

Discusión energética

Comenzamos este segundo apartado de resultados donde analizaremos las energías relativas entre las dos posibles conformaciones de los ciclohexanos monosustituidos.

Las energías experimentales que tomaremos como referencia se obtuvieron en experimentos de resonancia magnética nuclear mediante gráficos de van't Hoff, es decir, representando el valor de la constante de equilibrio asociada a la interconversión axial → ecuatorial, a diferentes temperaturas y ajustando a la ecuación.

$$\ln K = \frac{\Delta S^\circ}{R} - \frac{\Delta H^\circ}{R} \frac{1}{T} \quad (18)$$

A partir de los valores de entalpía y entropía puede obtenerse la energía libre de Gibbs (ΔG°) usando la ecuación habitual:

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ \quad (19)$$

aunque, en el estudio de Wiberg y colaboradores los valores de energía libre se obtuvieron directamente de las constantes de equilibrio. Ambos procedimientos son, en principio, equivalentes.

Comenzaremos este apartado discutiendo los valores de **entalpía** asociadas a los procesos de interconversión. Los valores de energía libre son más complejos de calcular, discutiremos este punto más adelante en este trabajo. En cualquier caso, y con el objetivo de comprobar la calidad de los funcionales de la densidad utilizados en este estudio, la comparación de los valores de entalpía ya nos va a proporcionar resultados significativos.

-Entalpías

En la **Tabla 7**, se encuentran recogidos los datos experimentales (Wilberg 1999) para los tres ciclohexanos monosustituidos estudiados en este trabajo comparándolos con los resultados obtenidos con el conjunto de base 6-31G* y los seis funcionales aproximados de la densidad que hemos utilizado.

Junto con los valores experimentales, mostramos en la tercera columna los valores QCISD calculados por Wiberg y colaboradores (Wilberg 1999). QCISD es un método correlacionado basado en la función de onda que proporciona resultados de buena calidad, comparables, en principio, a los proporcionados por nuestros funcionales más sofisticados (M062X, ω B97xD y B2PLYPD3).

La temperatura de trabajo de los resultados teóricos es 298 K con el objetivo de que nuestras predicciones se hagan a temperatura ambiente, lo que nos parece más práctico. Es importante indicar que la entalpía muestra una dependencia baja con la temperatura. Por ejemplo, Wiberg y colaboradores muestran que entre 0 K y 298 K los valores QCISD cambian en 0.02 kcal/mol (metilciclohexano), 0.15 kcal/mol (etilciclohexano) y 0.14 kcal/mol (isopropilciclohexano). En todo caso, la ecuación de van't Hoff asume que la entalpía es independiente de la temperatura en el rango de temperaturas de trabajo que en el estudio experimental se encontraba entre los 147 K y 166 K.

Tabla 7. Valores de las entalpías, ΔH (en kcal/mol), asociadas a la interconversión (*axial* \rightarrow *ecuatorial*) experimentales, QCISD (Wilberg 1999) y los obtenidos con el conjunto de base 6-31G* y los seis funcionales estudiados. Temperatura: 298 K.

	<i>Exptal</i>	<i>QCISD</i>	<i>BP86</i>	<i>M06L</i>	<i>B3LYP</i>	<i>M062X</i>	ω <i>B97xD</i>	<i>B2PLYPD3</i>
Met	-1.76 \pm 0.10	-1.92	-2.29	-1.49	-2.33	-1.79	-1.64	-1.94
Et	-1.54 \pm 0.12	-1.67	-2.26	-1.27	-2.33	-1.68	-1.51	-1.82
Iprop	-1.40 \pm 0.15	-1.46	-2.23	-1.00	-2.33	-1.44	-1.25	-1.59

Los valores recogidos en la **Tabla 7** son todos negativos, lo que indica una preferencia por el confórmero ecuatorial, como es bien conocido.

Experimentalmente se observa que la preferencia conformacional disminuye al aumentar el tamaño del sustituyente, siendo mayor en el caso del metilciclohexano (Met) -1.76 kcal/mol, después con -1.54 kcal/mol el etilciclohexano (Et) y, por último, el isopropilciclohexano (Iprop) con -1.40 kcal/mol.

Todos los funcionales muestran la misma tendencia salvo B3LYP. Sin embargo, las diferencias entre un sustituyente y otro sí dependen del funcional, por ejemplo, la diferencia entre el Met y el Iprop para el BP86 es 0.06 kcal/mol, mientras que para M06L es 0.49 kcal/mol y experimentalmente el valor es 0.36 kcal/mol.

Los funcionales más complejos dan diferencias más parecidas a las experimentales. Esto descartaría el funcional BP86 como un funcional apropiado para este estudio.

De los demás funcionales es interesante el resultado obtenido con M06L, porque es el más barato computacionalmente.

Para tener una idea más precisa de la calidad de los funcionales vamos a hacer una comparación cuantitativa. Para ello, recogemos en la **Tabla 8** los errores absolutos de cada funcional comparado con los valores experimentales.

Tabla 8. Errores absolutos de las entalpías, ΔH (en kcal/mol), asociadas a la interconversión (*axial* \rightarrow *ecuatorial*) obtenidos con el conjunto de base 6-31G* y los seis funcionales estudiados. Los valores experimentales y QCISD (Wilberg 1999) se muestran como referencia.

	<i>Exptal</i>	<i>QCISD</i>	<i>BP86</i>	<i>M06L</i>	<i>B3LYP</i>	<i>M062X</i>	ω <i>B97xD</i>	<i>B2PLYPD3</i>
Met	-1.76±0.10	-1.92	0.53	0.27	0.57	0.03	0.12	0.18
Et	-1.54±0.12	-1.67	0.72	0.27	0.79	0.14	0.03	0.28
Iprop	-1.40±0.15	-1.46	0.83	0.40	0.93	0.04	0.15	0.19

Los cálculos realizados con la base 6-31G* indican que el funcional M06L proporciona resultados semicuantitativos. Por el contrario, BP86 y B3LYP muestran los mayores errores y deberían ser descartados.

Para obtener valores más precisos y cuantitativos nuestra recomendación es emplear el funcional M062X o bien ω B97xD. El funcional B2PLYPD3 ofrece buenos resultados, pero el elevado coste computacional le convierte en una opción menos práctica.

En la **Tabla 9** se encuentran los valores de las entalpías obtenidos con el conjunto de base cc-pVTZ. Utilizando esta base de cálculo se puede observar que los funcionales muestran la misma tendencia que la que acabamos de discutir para la base 6-31G*: la preferencia conformacional disminuye al aumentar el tamaño del sustituyente.

Tabla 9. Valores de las entalpías, ΔH (en kcal/mol), asociadas a la interconversión (*axial* \rightarrow *ecuatorial*) experimentales, QCISD (Wilberg 1999) y los obtenidos con el conjunto de base cc-pVTZ y los seis funcionales estudiados.

	<i>Exptal</i>	<i>QCISD</i>	<i>BP86</i>	<i>M06L</i>	<i>B3LYP</i>	<i>M062X</i>	ω <i>B97xD</i>	<i>B2PLYPD3</i>
Met	-1.76±0.10	-1.92	-2.35	-1.47	-2.43	-1.87	-1.73	-1.96
Et	-1.54±0.12	-1.67	-2.30	-1.23	-2.42	-1.74	-1.57	-1.83
Iprop	-1.40±0.15	-1.46	-2.28	-0.96	-2.41	-1.50	-1.44	-1.57

Las diferencias entre un sustituyente y otro sí dependen del funcional, como ocurre con la base 6-31G*, por ejemplo, la diferencia entre Met y Iprop para el funcional BP86 es 0.07 kcal/mol, mientras que para M06L es 0.51 kcal/mol y el valor experimental es 0.36 kcal/mol.

Los funcionales más complejos ofrecen valores entálpicos más cercanos a los resultados experimentales, esto se puede confirmar con el caso del B2PLYPD3, ya que es el más complejo y la diferencia entre el Met y el Iprop tiene un valor de 0.39 kcal/mol, cuyo valor es muy próximo al experimental 0.36 kcal/mol. Esto, de nuevo, descartaría al funcional B3LYP como un funcional apropiado para este estudio, ya que su dependencia con el sustituyente es apenas perceptible.

Destaca el caso de M062X y ω B97xD, ya que se trata de funcionales no muy caros computacionalmente, pero que proporcionan unos valores realmente muy próximos a los experimentales.

En la **Tabla 10**, se recogen los errores absolutos de cada funcional comparado con los valores experimentales (Wiberg 1999).

Tabla 10. Errores absolutos de las entalpías, ΔH (en kcal/mol), asociadas a la interconversión (*axial* \rightarrow *ecuatorial*) obtenidos con el conjunto de base cc-pVTZ y los seis funcionales estudiados. Los valores experimentales y QCISD (Wilberg 1999) se muestran como referencia.

	<i>Exptal</i>	<i>QCISD</i>	<i>BP86</i>	<i>M06L</i>	<i>B3LYP</i>	<i>M062X</i>	$\omega B97xD$	<i>B2PLYPD3</i>
Met	-1.76 \pm 0.10	-1.92	0.59	0.29	0.67	0.11	0.03	0.20
Et	-1.54 \pm 0.12	-1.67	0.76	0.31	0.88	0.20	0.03	0.29
Iprop	-1.40 \pm 0.15	-1.46	0.88	0.44	1.01	0.10	0.04	0.17

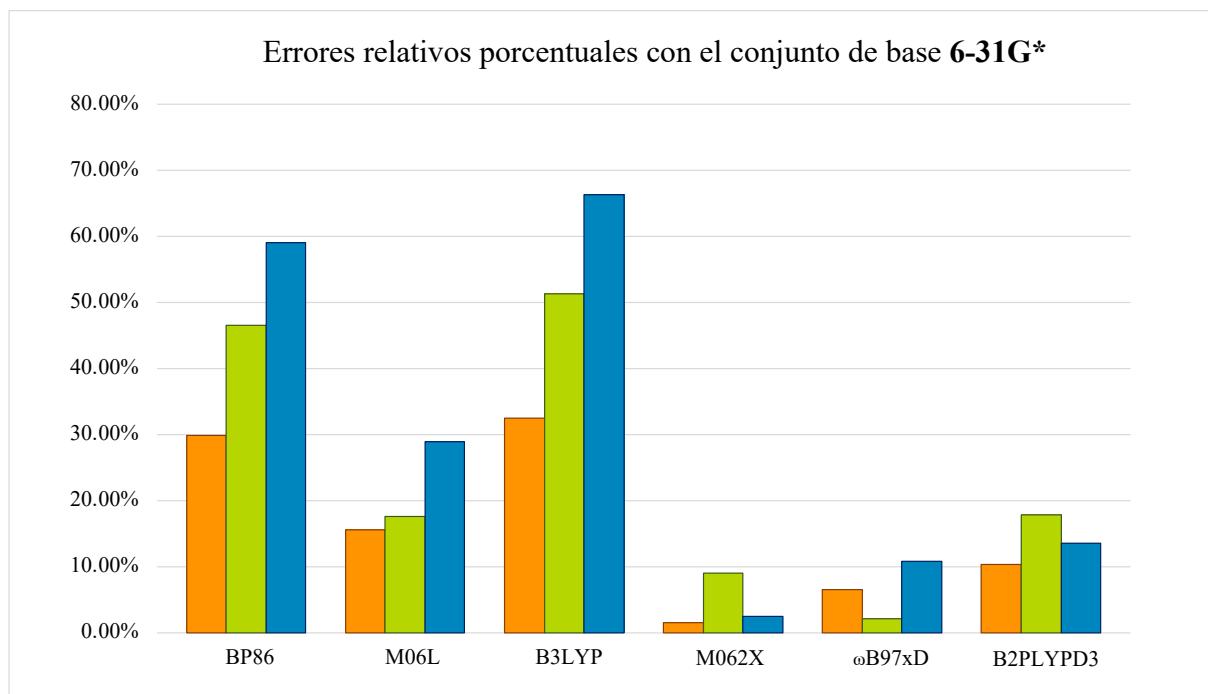
Al comparar ambas bases de cálculo, se observa una leve diferencia, siendo la base cc-pVTZ la que ofrece errores ligeramente más bajos. Los errores más pequeños con cc-pVTZ son los obtenidos con los funcionales M062X y ω B97xD, al igual que ocurría con la base 6-31G*. De nuevo, los resultados B2PLYPD3 no son malos, pero están al nivel de M06L, siendo el primero un funcional muchísimo más costoso que el segundo. Por tanto, estos resultados sugieren desaconsejar el uso de B2PLYPD3 para el estudio conformacional de ciclohexanos sustituidos.

A continuación, se presenta la **Tabla 11**, donde se muestra los errores relativos en porcentaje utilizando el conjunto de base 6-31G*. Para poder analizar esta tabla, se utilizará también la **Gráfica 1**.

Tabla 11. Errores relativos porcentuales asociados a la interconversión (*axial* \rightarrow *ecuatorial*) obtenidos con el conjunto de base 6-31G* y los seis funcionales estudiados.

	<i>BP86</i>	<i>M06L</i>	<i>B3LYP</i>	<i>M062X</i>	$\omega B97xD$	<i>B2PLYPD3</i>
Met	29.89	15.61	32.49	1.58	6.59	10.31
Et	46.53	17.65	51.29	9.04	2.12	17.88
Iprop	59.03	28.91	66.38	2.55	10.80	13.62

Gráfica 1. Gráfica que recoge los errores relativos porcentuales asociados a la interconversión (*axial → ecuatorial*) obtenidos con el conjunto de base 6-31G* y los seis funcionales estudiados. En naranja se encuentra el metilciclohexano (Met), en verde el etilciclohexano (Et) y en azul el isopropilciclohexano (Iprop).



Podemos observar que el funcional que presenta el menor error para el metilciclohexano y para el isopropilciclohexano, es el M062X, mientras que, para el etilciclohexano, el funcional más preciso es el ω B97xD. En conjunto, podemos decir que si se usa la base de cálculo 6-31G*, el funcional M062X es el más adecuado para llevar a cabo estos cálculos teóricos.

Un resultado interesante que podemos concluir de la **Gráfica 1** es que los funcionales BP86, M06L y B3LYP presentan los mayores errores y muestran una tendencia creciente en función del tamaño del sustituyente: a mayor tamaño del sustituyente, mayor es el error observado. En nuestra opinión, esto se debe a que estos funcionales no consideran las fuerzas de dispersión.

Por el contrario, los funcionales M062X, ω B97xD y B2PLYPD3, que sí permiten describir las fuerzas de dispersión, ofrecen mejores resultados, es decir, presentan errores más pequeños y esos errores no son dependientes del tamaño del sustituyente.

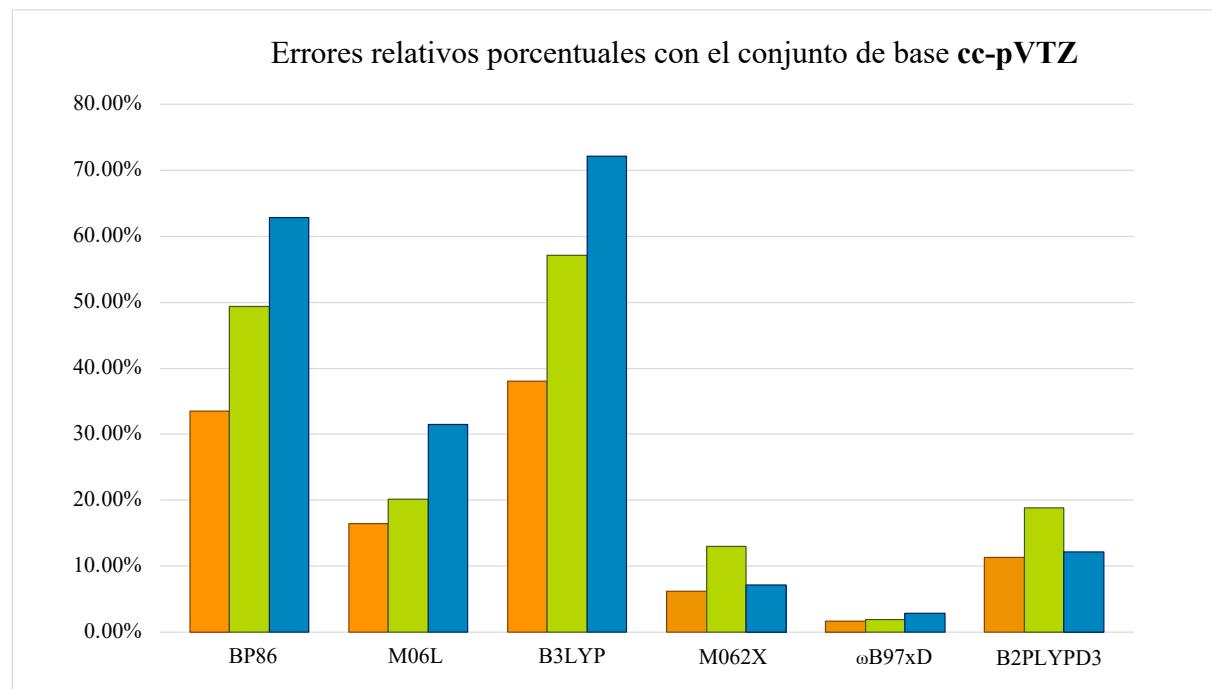
De nuevo, los resultados mostrados en la **Gráfica 1** indican que el funcional B2PLYPD3 proporciona claramente peores valores que M062X y ω B97xD siendo un funcional, en principio, más sofisticado y, por tanto, más caro computacionalmente que estos últimos.

En el caso de utilizar el conjunto de base cc-pVTZ, los errores relativos obtenidos se encuentran recogidos en la **Tabla 12** y representados en la **Gráfica 2**.

Tabla 12. Errores relativos porcentuales asociados a la interconversión (*axial* → *ecuatorial*) obtenidos con el conjunto de base cc-pVTZ y los seis funcionales estudiados.

	<i>BP86</i>	<i>M06L</i>	<i>B3LYP</i>	<i>M062X</i>	ω <i>B97xD</i>	<i>B2PLYPD3</i>
Met	33.52	16.48	38.07	6.25	1.70	11.36
Et	49.35	20.13	57.14	12.99	1.95	18.83
Iprop	62.86	31.43	72.14	7.14	2.86	12.14

Gráfica 2. Gráfica que recoge los errores relativos porcentuales asociados a la interconversión (*axial* → *ecuatorial*) obtenidos con el conjunto de base cc-pVTZ y los seis funcionales estudiados. En naranja se encuentra el metilciclohexano (Met), en verde el etilciclohexano (Et) y en azul el isopropilciclohexano (Iprop).



Se observa que para los tres ciclohexanos sustituidos el funcional con menor error es el ω B97xD, seguido del M062X y el B2PLYPD3. De nuevo se distinguen errores mayores con los funcionales puros y estos errores, son crecientes con el tamaño del sustituyente. De forma cualitativa, como muestran las **gráficas 1 y 2**, los resultados con las bases 6-31G* y cc-pVTZ son realmente muy parecidos.

Para concluir, los mejores resultados en cuanto a la preferencia conformacional se refiere, se obtienen con la combinación ω B97xD/cc-pVTZ y M062X/cc-pVTZ. Sin embargo, teniendo en cuenta que los resultados obtenidos con la base 6-31G* son también razonables, podemos concluir, considerando tanto la calidad de los resultados como el coste computacional, que para sistemas de tamaño medio-grande el uso de los funcionales M062X y ω B97xD con la base 6-31G* debería proporcionar resultados de una calidad suficiente.

Antes de pasar a discutir los resultados de las energías libres de Gibbs nos gustaría destacar que todos los resultados teóricos mostrados en este trabajo se han realizado en **fase gas**. Los resultados experimentales de energías relativas entre confórmeros se realizaron, sin embargo, en **fase condensada**.

En principio, no es complejo simular el comportamiento de estos sistemas en disolución. Sin embargo, la dependencia de tanto los parámetros geométricos como de los energéticos con el tipo de fase es muy pequeña para estos sistemas con sustituyentes poco polares (Yamada 2023).

Por otro lado, los valores en fase gas pueden ser comparados con los valores teóricos proporcionados por Wiberg y colaboradores, que se obtuvieron de la misma manera. En tercer lugar, los valores en fase gas muestran una preferencia conformacional intrínseca, no influenciada por el tipo de disolvente, lo que también nos parece muy interesante para este estudio.

-Energías libres de Gibbs

Para terminar este Trabajo de Fin de Grado vamos a comentar muy brevemente las energías libres de Gibbs de los confórmeros axial y ecuatorial de las que también disponemos de resultados experimentales. La **Tabla 13** y la **Tabla 14** muestran las diferencias de energía libre de Gibbs entre los dos confórmeros obtenidos con los dos conjuntos de base y los seis funcionales analizados.

Tabla 13. Valores de la energía libre de Gibbs ΔG (kcal/mol) asociadas a la interconversión (*axial → ecuatorial*) experimentales, QCISD (Wilberg 1999) y los obtenidos con el conjunto de base 6-31G* y los seis funcionales estudiados.

	<i>Exptal</i>	<i>QCISD</i>	<i>BP86</i>	<i>M06L</i>	<i>B3LYP</i>	<i>M062X</i>	$\omega B97xD$	<i>B2PLYPD3</i>
Met	-1.80±0.02	-1.98	-2.36	-1.64	-2.41	-1.86	-1.76	-2.04
Et	-1.75±0.02	-1.96	-2.34	-1.49	-2.41	-1.90	-1.58	-1.93
Iprop	-1.96±0.02	-2.33	-2.28	-1.35	-2.39	-1.41	-1.38	-1.73

Tabla 14. Valores de la energía libre de Gibbs ΔG (kcal/mol) asociadas a la interconversión (*axial → ecuatorial*) experimentales, QCISD (Wilberg 1999) y los obtenidos con el conjunto de base cc-pVTZ y los seis funcionales estudiados.

	<i>Exptal</i>	<i>QCISD</i>	<i>BP86</i>	<i>M06L</i>	<i>B3LYP</i>	<i>M062X</i>	$\omega B97xD$	<i>B2PLYPD3</i>
Met	-1.80±0.02	-1.98	-2.35	-1.59	-2.48	-1.94	-1.84	-2.05
Et	-1.75±0.02	-1.96	-2.37	-1.40	-2.48	-1.94	-1.62	-1.93
Iprop	-1.96±0.02	-2.33	-2.38	-1.28	-2.51	-1.44	-1.70	-1.72

Los resultados mostrados en las **Tablas 13** y **14** indican que el grado de acuerdo entre los valores teóricos y los experimentales es inferior al discutido anteriormente con las entalpías, especialmente para los funcionales más sofisticados. De hecho, el resultado más relevante es que ahora ningún funcional proporciona ni siquiera un acuerdo cualitativo: las diferencias entre las energías libres de Gibbs de los confórmeros axial y ecuatorial decrecen al pasar del meticiclohexano al etilciclohexano para aumentar con el isopropilciclohexano que muestra la

mayor diferencia de los tres compuestos. Esta tendencia, que no es la misma que observábamos en la entalpía, no es reproducida por ningún funcional.

El hecho de que las diferencias de entalpías sí se describan correctamente con los funcionales analizados ya sugiere que el problema no está en los funcionales en sí mismos sino en el cálculo de las contribuciones térmicas a la energía libre de Gibbs y, en particular, en el cálculo de la entropía. Wiberg y colaboradores ya apuntan en esta dirección y en su estudio realizan un análisis más sofisticado del cálculo de entropía. Sus energías QCISD, de hecho, muestran un buen grado de acuerdo con los resultados experimentales (Wiberg 1999).

Realizar un estudio similar alargaría este trabajo y nos parece que no aportaría nada relevante a las conclusiones principales del Trabajo de Fin de Grado. Las correcciones térmicas son relativamente insensibles al nivel de teoría por lo que lo que nos parece más importante analizar la calidad de los funcionales a la hora de describir las contribuciones electrónicas a la preferencia conformacional y esas contribuciones electrónicas donde realmente se muestran es en las entalpías.

CONCLUSIONES

Las conclusiones más interesantes de este estudio pueden resumirse del siguiente modo:

- En lo que se refiere a las predicciones teóricas de las geometrías moleculares, todos los funcionales proporcionan un buen acuerdo con el experimento (con errores máximos del 1.0%). Los funcionales más sofisticados dan lugar a errores más pequeños, pero para aplicaciones generales podemos recomendar cualquiera de los funcionales que hemos analizado. Con respecto del conjunto de base, la conclusión es parecida: los resultados obtenidos con la base triple-zeta son mejores que los de la base doble-zeta, pero las diferencias no son grandes y cualquiera de las dos puede usarse para estudios generales sobre este tipo de sistemas.
- En lo que se refiere a la preferencia conformacional, los resultados que logramos analizando las entalpías relativas nos indican que para obtener resultados semicuantitativos es mejor usar una base de calidad triple-zeta. No obstante, una base de calidad doble-zeta proporciona valores que también están en razonable acuerdo con el experimento. En cuanto a los funcionales, aquí sí observamos una gran diferencia entre los más sofisticados (M062X, ω B97xD y B2PLYPD3) y los más sencillos (BP86, M06L y B3LYP). Los primeros dan, claramente, resultados superiores a los segundos y deben usarse si queremos obtener resultados suficientemente exactos. De entre el primer grupo de funcionales hemos observado que B2PLYPD3 proporciona peores resultados que M062X y ω B97xD, aun siendo computacionalmente bastante más caro. Por ese motivo desaconsejamos el uso de este funcional doble híbrido.

Como conclusión general, recomendamos el uso de los dos siguientes niveles de cálculo para el estudio conformacional de ciclohexanos sustituidos: M062X/cc-pVTZ y ω B97xD /cc-pVTZ. Si no estamos interesados en una gran exactitud o si los sistemas tienen un tamaño grande, estos dos funcionales pueden también usarse con una base de calidad doble-zeta como 6-31G*.

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.

Cortés-Guzman, F., Hernández-Trujillo, J., Cuevas, G. 2003, The Nonexistence of Repulsive 1,3-Diaxial Interactions in Monosubstituted Cyclohexanes, *J. Phys. Chem. A*, 107, 9253-9256.

Cramer, C. J. 2004. Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models, John Wiley & Sons.

Gaussian 16, Revision C.01, Frisch, M. J. et al 2016, Gaussian, Inc., Wallingford CT.

INSST, Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Documentación límites exposición profesional. Ciclohexano. 2009 (consultado el 12/2/2025).

Kang, Y. K., Park, H.S. 2014, Puckering transitions in cyclohexane: Revisited, *Chem. Phys. Lett.*, 702, 82-89.

Luis Lafuente, S. V., Burguete Azcárate, M. I., Altava Benito, B. 1997, Introducción a la Química Orgánica, Ed. Universidad Jaume I.

Montaña Pedrero, A. M. 2014, Química Orgánica Estructural, Vol. II, Ed. Pearson, 3^a Ed.

NCBI, National Center for Biotechnology Information (2025). PubChem Compound LCSS for CID 8078, Cyclohexane. Retrieved February 12, 2025.

NIST, Computational Chemistry Comparison and Benchmark Database, NIST Standard Reference Database, Number 101 Release 22, May 2022, Editor: Russell D. Johnson III.
DOI:10.18434/T47C7Z

Wade, L. G. 2017, Química Orgánica, Vol. I, Ed. Pearson, 9^a Ed.

Wiberg, K. B., Hammer, J. D., Castejon, H., Bailey, W. F., DeLeon, E. K., Jarret, R. M. 1999, Conformational Studies in the Cyclohexane Series. 1. Experimental and Computational Investigation of Methyl, Ethyl, Isopropyl, and tert-Butylcyclohexanes, *J. Org. Chem.*, 64, 2085-2095.

Yamada, K., Inokuma, T. 2023, Evaluation of quantum chemistry calculation methods for conformational analysis of organic molecules using A-value estimation as a benchmark test, *RSC Adv.*, 13, 35904-35910.

LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS

- **Tablas**

Tabla 1. Parámetros geométricos del ciclohexano obtenidos con tres funcionales de la densidad y dos conjuntos de base, 6-31G* y cc-pVTZ. Los valores experimentales (Wilberg 1999; NIST 2022) se muestran en la segunda columna. Distancias en Angstrom y ángulos en grados.	33
Tabla 2. Errores relativos promedio porcentuales en valor absoluto de las distancias y ángulos de enlace mostrados en la Tabla 1	35
Tabla 3. Parámetros geométricos del metilciclohexano obtenidos con seis funcionales de la densidad y el conjunto de base cc-pVTZ con el sustituyente en posición axial (a) y ecuatorial (e). Los valores MP2 (Wiberg 1999) se muestran en la segunda columna. Distancias en Angstrom y ángulos en grados.	36
Tabla 4. Diferencias entre los parámetros geométricos de los confórmeros ecuatorial y axial (axial → ecuatorial) del metilciclohexano obtenidos con la base de cálculo cc-pVTZ y los seis funcionales estudiados.....	37
Tabla 5. Diferencias entre los parámetros geométricos de los confórmeros ecuatorial y axial (axial → ecuatorial) del etilciclohexano obtenidos con la base de cálculo cc-pVTZ y los seis funcionales estudiados.....	39
Tabla 6. Diferencias entre los parámetros geométricos de los confórmeros ecuatorial y axial (axial → ecuatorial) del isopropilciclohexano obtenidos con la base de cálculo cc-pVTZ y los seis funcionales estudiados.....	40
Tabla 7. Valores de las entalpías, ΔH (en kcal/mol), asociadas a la interconversión (axial → ecuatorial) experimentales, QCISD (Wilberg 1999) y los obtenidos con el conjunto de base 6-31G* y los seis funcionales estudiados. Temperatura: 298 K.....	42
Tabla 8. Errores absolutos de las entalpías, ΔH (en kcal/mol), asociadas a la interconversión (axial → ecuatorial) obtenidos con el conjunto de base 6-31G* y los seis funcionales estudiados. Los valores experimentales y QCISD (Wilberg 1999) se muestran como referencia.....	43
Tabla 9. Valores de las entalpías, ΔH (en kcal/mol), asociadas a la interconversión (axial → ecuatorial) experimentales, QCISD (Wilberg 1999) y los obtenidos con el conjunto de base cc-pVTZ y los seis funcionales estudiados.	44

Tabla 10. Errores absolutos de las entalpías, ΔH (en kcal/mol), asociadas a la interconversión (axial → ecuatorial) obtenidos con el conjunto de base cc-pVTZ y los seis funcionales estudiados. Los valores experimentales y QCISD (Wilberg 1999) se muestran como referencia.....	45
Tabla 11. Errores relativos porcentuales asociados a la interconversión (axial → ecuatorial) obtenidos con el conjunto de base 6-31G* y los seis funcionales estudiados.....	45
Tabla 12. Errores relativos porcentuales asociados a la interconversión (axial → ecuatorial) obtenidos con el conjunto de base cc-pVTZ y los seis funcionales estudiados.....	47
Tabla 13. Valores de la energía libre de Gibbs ΔG (kcal/mol) asociadas a la interconversión (axial → ecuatorial) experimentales, QCISD (Wilberg 1999) y los obtenidos con el conjunto de base 6-31G* y los seis funcionales estudiados.....	49
Tabla 14. Valores de la energía libre de Gibbs ΔG (kcal/mol) asociadas a la interconversión (axial → ecuatorial) experimentales, QCISD (Wilberg 1999) y los obtenidos con el conjunto de base cc-pVTZ y los seis funcionales estudiados.....	49
Tabla 15. Parámetros geométricos del ciclohexano obtenidos con seis funcionales de la densidad y el conjunto de base 6-31G*. Los valores experimentales (Wiberg 1999; NIST 2022) se muestran en la segunda columna. Con el sustituyente en posición axial (a) y ecuatorial (e). Diferencias entre el confórmero (axial → ecuatorial). Distancias en Angstrom y ángulos en grados.....	59
Tabla 16. Errores relativos promedio de las distancias y ángulos de enlace mostrados en la Tabla 15 con el conjunto de base 6-31G*.....	59
Tabla 17. Errores relativos promedio porcentual de las distancias y ángulos de enlace mostrados en la Tabla 15 con el conjunto de base 6-31G*.....	60
Tabla 18. Parámetros geométricos del ciclohexano obtenidos con seis funcionales de la densidad y el conjunto de base cc-pVTZ. Los valores experimentales (Wiberg 1999; NIST 2022) se muestran en la segunda columna. Con el sustituyente en posición axial (a) y ecuatorial (e). Diferencias entre el confórmero (axial → ecuatorial). Distancias en Angstrom y ángulos en grados.....	60
Tabla 19. Errores relativos de las distancias y ángulos de enlace mostrados en la Tabla 18 con el conjunto de base cc-pVTZ.....	61
Tabla 20. Errores relativos promedio porcentual de las distancias y ángulos de enlace mostrados en la Tabla 18 con el conjunto de base cc-pVTZ.....	61

Tabla 21. Parámetros geométricos del etilciclohexano obtenidos con seis funcionales de la densidad y el conjunto de base cc-pVTZ con el sustituyente en posición axial (a) y ecuatorial (e). Distancias en Angstrom y ángulos en grados.....	62
Tabla 22. Parámetros geométricos del isopropilciclohexano obtenidos con seis funcionales de la densidad y el conjunto de base cc-pVTZ con el sustituyente en posición axial (a) y ecuatorial (e). Distancias en Angstrom y ángulos en grados.	62
Tabla 23. Parámetros geométricos del metilciclohexano obtenidos con seis funcionales de la densidad y el conjunto de base 6-31G* con el sustituyente en posición axial (a) y ecuatorial (e). Los valores MP2 (Wiberg 1999) se muestran en la segunda columna. Distancias en Angstrom y ángulos en grados.	63
Tabla 24. Diferencias entre los parámetros geométricos de los confórmeros ecuatorial y axial (axial → ecuatorial) del metilciclohexano obtenidos con la base de cálculo 6-31G* y los seis funcionales estudiados.....	64
Tabla 25. Parámetros geométricos del etilciclohexano obtenidos con seis funcionales de la densidad y el conjunto de base 6-31G* con el sustituyente en posición axial (a) y ecuatorial (e). Distancias en Angstrom y ángulos en grados.....	64
Tabla 26. Diferencias entre los parámetros geométricos de los confórmeros ecuatorial y axial (axial → ecuatorial) del etilciclohexano obtenidos con la base de cálculo 6-31G* y los seis funcionales estudiados.	65
Tabla 27. Parámetros geométricos del isopropilciclohexano obtenidos con seis funcionales de la densidad y el conjunto de base 6-31G* con el sustituyente en posición axial (a) y ecuatorial (e). Distancias en Angstrom y ángulos en grados.	65
Tabla 28. Diferencias entre los parámetros geométricos de los confórmeros ecuatorial y axial (axial → ecuatorial) del isopropilciclohexano obtenidos con la base de cálculo 6-31G* y los seis funcionales estudiados.....	66

- **Figuras**

Figura 1. Superficie de potencial del ciclohexano. Las energías son valores experimentales en fase gas y en fase condensada (entre paréntesis) (Kang 2018). Para la estructura de bote no existe información experimental y proporcionamos un valor teórico (obtenido con el campo de fuerzas de AMBER).	8
Figura 2. Ciclohexano con los carbonos numerados en sentido antihorario (en azul) y los sustituyentes axiales (rojo) y ecuatoriales (verde).	9
Figura 3. De arriba abajo se encuentran los tres derivados del ciclohexano sustituidos (metilciclohexano, etilciclohexano e isopropilciclohexano). A la izquierda se encuentra el sustituyente en posición axial y a la derecha en ecuatorial.	10
Figura 4. Geometrías del ciclohexano y de las especies monosustituidas.	32
Figura 5. Parámetros geométricos del metilciclohexano mostrados en la Tabla 3	36

ANEXO

Tabla 15. Parámetros geométricos del ciclohexano obtenidos con seis funcionales de la densidad y el conjunto de base 6-31G*. Los valores experimentales (Wiberg 1999; NIST 2022) se muestran en la segunda columna. Con el sustituyente en posición axial (a) y ecuatorial (e). Diferencias entre el confórmero (*axial* → *ecuatorial*). Distancias en Angstrom y ángulos en grados.

Exptal	6-31G*					
	BP86	M06L	B3LYP	M062X	ω B97xD	B2PLYPD3
C-C	1.530	1.542	1.525	1.537	1.531	1.532
C-H (a)	1.101	1.110	1.102	1.100	1.099	1.099
C-H (e)	1.093	1.107	1.098	1.098	1.096	1.096
C-C-H (a)	108.8	109.1	109.1	109.1	109.0	109.1
C-C-H (e)	110.6	110.3	110.5	110.3	110.4	110.3
H-C-H	106.7	106.4	106.2	106.5	106.8	106.7
C-C-C	111.3	111.4	111.2	111.5	111.1	111.3
C-C-C-C	55.3	54.9	55.4	54.7	55.8	55.2
<i>Dif C-H</i> (a→e)	0.008	0.003	0.004	0.002	0.003	0.002
<i>Dif C-C-H</i> (a→e)	-1.8	-1.2	-1.4	-1.2	-1.4	-1.2

Tabla 16. Errores relativos promedio de las distancias y ángulos de enlace mostrados en la **Tabla 15** con el conjunto de base 6-31G*.

	BP86	M06L	B3LYP	M062X	ω B97xD	B2PLYPD3
C-C	-0.012	0.005	-0.007	-0.001	-0.002	-0.003
C-H (a)	-0.009	-0.001	0.001	0.002	0.002	0.003
C-H (e)	-0.014	-0.005	-0.005	-0.003	-0.003	-0.003
C-C-H (a)	-0.2	-0.2	-0.3	-0.2	-0.3	-0.3
C-C-H (e)	0.2	0.0	0.3	0.2	0.3	0.3
H-C-H	0.2	0.4	0.2	-0.2	-0.1	0.0

C-C-C	-0.1	0.0	-0.2	0.2	0.0	0.0
C-C-C-C	0.4	-0.1	0.6	-0.5	0.1	0.0

Tabla 17. Errores relativos promedio porcentual de las distancias y ángulos de enlace mostrados en la **Tabla 15** con el conjunto de base 6-31G*.

	<i>BP86</i>	<i>M06L</i>	<i>B3LYP</i>	<i>M062X</i>	<i>ωB97xD</i>	<i>B2PLYPD3</i>
C-C	0.8%	-0.3%	0.5%	0.1%	0.1%	0.2%
C-H (a)	0.8%	0.1%	-0.1%	-0.2%	-0.1%	-0.3%
C-H (e)	1.3%	0.5%	0.4%	0.2%	0.3%	0.2%
C-C-H (a)	0.2%	0.2%	0.3%	0.2%	0.2%	0.2%
C-C-H (e)	-0.2%	0.0%	-0.3%	-0.2%	-0.3%	-0.2%
H-C-H	-0.2%	-0.4%	-0.2%	0.2%	0.1%	0.0%
C-C-C	0.1%	0.0%	0.2%	-0.2%	0.0%	0.0%
C-C-C-C	-0.7%	0.2%	-1.1%	1.0%	-0.1%	-0.1%
Distancias	0.9%	0.3%	0.3%	0.2%	0.2%	0.2%
Ángulos	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%	0.1%	0.1%
Diedro	0.7%	0.2%	1.1%	1.0%	0.1%	0.1%

Tabla 18. Parámetros geométricos del ciclohexano obtenidos con seis funcionales de la densidad y el conjunto de base cc-pVTZ. Los valores experimentales (Wiberg 1999; NIST 2022) se muestran en la segunda columna. Con el sustituyente en posición axial (a) y ecuatorial (e). Diferencias entre el confórmero (axial → ecuatorial). Distancias en Angstrom y ángulos en grados.

Exptal	cc-pVTZ					
	<i>BP86</i>	<i>M06L</i>	<i>B3LYP</i>	<i>M062X</i>	<i>ωB97xD</i>	<i>B2PLYPD3</i>
C-C	1.530	1.537	1.522	1.533	1.528	1.529
C-H (a)	1.101	1.105	1.095	1.095	1.095	1.094
C-H (e)	1.093	1.101	1.091	1.093	1.091	1.091
C-C-H (a)	108.8	109.1	109.1	109.1	109.0	109.1

C-C-H (e)	110.6	110.3	110.6	110.2	110.4	110.3	110.3
H-C-H	106.7	106.4	106.2	106.4	106.8	106.7	106.7
C-C-C	111.3	111.5	111.2	111.6	111.1	111.3	111.3
C-C-C-C	55.3	54.7	55.4	54.4	55.7	55.1	55.3
<i>Dif C-H (a→e)</i>	0.008	0.004	0.004	0.002	0.004	0.004	0.003
<i>Dif C-C-H (a→e)</i>	-1.8	-1.2	-1.5	-1.1	-1.4	-1.2	-1.2

Tabla 19. Errores relativos de las distancias y ángulos de enlace mostrados en la **Tabla 18** con el conjunto de base cc-pVTZ.

	<i>BP86</i>	<i>M06L</i>	<i>B3LYP</i>	<i>M062X</i>	<i>ωB97xD</i>	<i>B2PLYPD3</i>
C-C	-0.007	0.008	-0.002	0.002	0.002	0.001
C-H (a)	-0.004	0.006	0.006	0.006	0.006	0.007
C-H (e)	-0.008	0.002	0.000	0.002	0.002	0.002
C-C-H (a)	-0.3	-0.3	-0.3	-0.2	-0.2	-0.2
C-C-H (e)	0.2	0.0	0.3	0.2	0.3	0.3
H-C-H	0.2	0.5	0.2	-0.2	0.0	0.0
C-C-C	-0.2	0.0	-0.3	0.2	-0.1	0.0
C-C-C-C	0.6	-0.1	0.8	-0.5	0.2	0.0

Tabla 20. Errores relativos promedio porcentual de las distancias y ángulos de enlace mostrados en la **Tabla 18** con el conjunto de base cc-pVTZ.

	<i>BP86</i>	<i>M06L</i>	<i>B3LYP</i>	<i>M062X</i>	<i>ωB97xD</i>	<i>B2PLYPD3</i>
C-C	0.5%	-0.5%	0.2%	-0.2%	-0.2%	-0.1%
C-H (a)	0.3%	-0.5%	-0.5%	-0.6%	-0.6%	-0.6%
C-H (e)	0.8%	-0.2%	0.0%	-0.2%	-0.1%	-0.2%
C-C-H (a)	0.2%	0.2%	0.3%	0.2%	0.2%	0.2%
C-C-H (e)	-0.2%	0.0%	-0.3%	-0.2%	-0.2%	-0.2%
H-C-H	-0.2%	-0.5%	-0.2%	0.2%	0.0%	0.0%

C-C-C	0.2%	0.0%	0.3%	-0.1%	0.1%	0.0%
C-C-C-C	-1.0%	0.3%	-1.5%	0.9%	-0.3%	0.0%
Distancias	0.5%	0.4%	0.2%	0.3%	0.3%	0.3%
Ángulos	0.2%	0.2%	0.3%	0.2%	0.1%	0.1%
Diedro	1.0%	0.3%	1.5%	0.9%	0.3%	0.0%

Tabla 21. Parámetros geométricos del etilciclohexano obtenidos con seis funcionales de la densidad y el conjunto de base cc-pVTZ con el sustituyente en posición axial (a) y ecuatorial (e). Distancias en Angstrom y ángulos en grados.

<i>Etilciclohexano</i>	<i>BP86</i>	<i>M06L</i>	<i>B3LYP</i>	<i>M062X</i>	<i>ωB97xD</i>	<i>B2PLYPD3</i>
C ₁ -C ₂ -C ₃ (a)	113.1	112.5	113.2	112.6	112.8	112.8
C ₁ -C ₂ -C ₃ (e)	112.6	112.4	112.7	112.3	112.5	112.4
H _a -C ₃ -H _e (a)	106.1	105.8	106.2	106.4	106.3	106.4
H _a -C ₃ -H _e (e)	106.4	106.1	106.4	106.8	106.7	106.7
C ₂ -C ₃ -H _a (a)	109.9	109.8	109.9	109.9	109.9	109.9
C ₂ -C ₃ -H _a (e)	109.1	109.2	109.2	109.1	109.1	109.2
C ₁ -R (a)	1.544	1.530	1.540	1.533	1.534	1.535
C ₁ -R (e)	1.540	1.525	1.535	1.528	1.529	1.530
C ₂ -C ₁ -R _{axial} (a)	112.0	111.4	112.1	111.4	111.6	111.6
C ₂ -C ₁ -R _{axial} (e)	107.5	107.7	107.5	107.8	107.6	107.7
H-C ₁ -R (a)	106.5	106.8	106.4	106.7	106.6	106.6
H-C ₁ -R (e)	107.7	108.0	107.6	108.0	107.8	107.9

Tabla 22. Parámetros geométricos del isopropilciclohexano obtenidos con seis funcionales de la densidad y el conjunto de base cc-pVTZ con el sustituyente en posición axial (a) y ecuatorial (e). Distancias en Angstrom y ángulos en grados.

<i>Isopropilciclohexano</i>	<i>BP86</i>	<i>M06L</i>	<i>B3LYP</i>	<i>M062X</i>	<i>ωB97xD</i>	<i>B2PLYPD3</i>
C ₁ -C ₂ -C ₃ (a)	112.9	112.2	113.1	112.1	112.4	112.4
C ₁ -C ₂ -C ₃ (e)	112.9	112.8	113.0	112.7	112.8	112.7

H _a -C ₃ -H _e (a)	106.1	105.8	106.1	106.4	106.3	106.3
H _a -C ₃ -H _e (e)	106.3	106.1	106.3	106.7	106.6	106.6
C ₂ -C ₃ -H _a (a)	109.9	109.8	109.9	109.9	109.8	109.9
C ₂ -C ₃ -H _a (e)	109.1	109.1	109.1	109.0	109.0	109.1
C ₁ -R (a)	1.556	1.542	1.552	1.542	1.545	1.545
C ₁ -R (e)	1.553	1.538	1.549	1.539	1.541	1.542
C ₂ -C ₁ -R _{axial} (a)	113.8	113.3	113.9	113.3	113.5	113.5
C ₂ -C ₁ -R _{axial} (e)	107.6	107.7	107.5	107.8	107.6	107.7
H-C ₁ -R (a)	105.8	106.1	105.9	106.1	106.1	106.1
H-C ₁ -R (e)	107.1	107.3	107.1	107.3	107.3	107.2

Tabla 23. Parámetros geométricos del metilciclohexano obtenidos con seis funcionales de la densidad y el conjunto de base 6-31G* con el sustituyente en posición axial (a) y ecuatorial (e). Los valores MP2 (Wiberg 1999) se muestran en la segunda columna. Distancias en Angstrom y ángulos en grados.

Metilciclohexano	MP2	BP86	M06L	B3LYP	M062X	ω B97xD	B2PLYPD3
C ₁ -C ₂ -C ₃ (a)	112.5	113.0	112.5	113.1	112.6	112.8	112.8
C ₁ -C ₂ -C ₃ (e)	111.9	112.2	112.1	112.3	112.0	112.1	112.1
H _a -C ₃ -H _e (a)	—	106.1	105.9	106.2	106.4	106.4	106.3
H _a -C ₃ -H _e (e)	—	106.4	106.2	106.4	106.8	106.7	106.6
C ₂ -C ₃ -H _a (a)	110.1	109.9	109.8	109.9	110.0	109.9	110.0
C ₂ -C ₃ -H _a (e)	109.1	109.1	109.1	109.2	109.1	109.1	109.1
C ₁ -R (a)	1.532	1.542	1.525	1.538	1.531	1.533	1.533
C ₁ -R (e)	1.528	1.537	1.520	1.533	1.526	1.528	1.528
C ₂ -C ₁ -R _{axial} (a)	112.0	112.4	112.0	112.4	112.0	112.2	112.2
C ₂ -C ₁ -R _{axial} (e)	107.7	107.5	107.5	107.5	107.7	107.6	107.6
H-C ₁ -R (a)	107.2	106.9	107.3	106.8	107.2	107.0	107.0
H-C ₁ -R (e)	108.5	108.1	108.5	108.0	108.6	108.3	108.2

Tabla 24. Diferencias entre los parámetros geométricos de los coníferos ecuatorial y axial (axial → ecuatorial) del metilciclohexano obtenidos con la base de cálculo 6-31G* y los seis funcionales estudiados.

<i>Metilciclohexano</i>	<i>BP86</i>	<i>M06L</i>	<i>B3LYP</i>	<i>M062X</i>	<i>ωB97xD</i>	<i>B2PLYPD3</i>
C ₁ -C ₂ -C ₃	-0.7	-0.4	-0.8	-0.6	-0.7	-0.7
H _a -C ₃ -H _e	0.3	0.3	0.3	0.4	0.3	0.3
C ₂ -C ₃ -H _a	-0.8	-0.7	-0.8	-0.9	-0.8	-0.8
C ₁ -R _{axial}	0.005	0.006	-0.005	-0.005	-0.005	-0.005
C ₂ -C ₁ -R _{axial}	-4.9	-4.5	-5.0	-4.3	-4.6	-4.6
H-C ₁ -R _{axial}	1.2	1.2	1.2	1.3	1.2	1.2

Tabla 25. Parámetros geométricos del etilciclohexano obtenidos con seis funcionales de la densidad y el conjunto de base 6-31G* con el sustituyente en posición axial (a) y ecuatorial (e). Distancias en Angstrom y ángulos en grados.

<i>Etilciclohexano</i>	<i>BP86</i>	<i>M06L</i>	<i>B3LYP</i>	<i>M062X</i>	<i>ωB97xD</i>	<i>B2PLYPD3</i>
C ₁ -C ₂ -C ₃ (a)	113.0	112.5	113.1	112.6	112.8	112.8
C ₁ -C ₂ -C ₃ (e)	112.5	112.5	112.6	112.3	112.4	112.4
H _a -C ₃ -H _e (a)	106.2	105.9	106.2	106.4	106.3	106.3
H _a -C ₃ -H _e (e)	106.4	106.2	106.4	106.8	106.7	106.6
C ₂ -C ₃ -H _a (a)	109.9	109.8	109.9	109.9	109.9	109.9
C ₂ -C ₃ -H _a (e)	109.1	109.1	109.2	109.1	109.2	109.2
C ₁ -R (a)	1.549	1.533	1.545	1.537	1.539	1.539
C ₁ -R (e)	1.545	1.527	1.540	1.532	1.534	1.534
C ₂ -C ₁ -R _{axial} (a)	112.0	111.4	112.0	111.4	111.6	111.7
C ₂ -C ₁ -R _{axial} (e)	107.5	107.7	107.5	107.8	107.7	107.6
H-C ₁ -R (a)	106.5	106.7	106.5	106.7	106.6	106.6
H-C ₁ -R (e)	107.7	108.0	107.7	108.0	107.9	107.8

Tabla 26. Diferencias entre los parámetros geométricos de los coníferos ecuatorial y axial (*axial → ecuatorial*) del etilciclohexano obtenidos con la base de cálculo 6-31G* y los seis funcionales estudiados.

<i>Etilciclohexano</i>	<i>BP86</i>	<i>M06L</i>	<i>B3LYP</i>	<i>M062X</i>	<i>ωB97xD</i>	<i>B2PLYPD3</i>
C ₁ -C ₂ -C ₃	-0.5	-0.1	-0.6	-0.3	-0.4	-0.4
H _a -C ₃ -H _e	0.2	0.3	0.2	0.4	0.4	0.3
C ₂ -C ₃ -H _a	-0.7	-0.7	-0.7	-0.8	-0.7	-0.8
C ₁ -R _{axial}	0.004	0.005	-0.005	-0.005	-0.005	-0.004
C ₂ -C ₁ -R _{axial}	-4.5	-3.8	-4.5	-3.6	-3.9	-4.0
C ₆ -C ₁ -R _{axial}	-6.2	-5.7	-6.3	-5.6	-6.0	-5.9
H-C ₁ -R _{axial}	1.3	1.2	1.2	1.3	1.2	1.2

Tabla 27. Parámetros geométricos del isopropilciclohexano obtenidos con seis funcionales de la densidad y el conjunto de base 6-31G* con el sustituyente en posición axial (a) y ecuatorial (e). Distancias en Angstrom y ángulos en grados.

<i>Isopropilciclohexano</i>	<i>BP86</i>	<i>M06L</i>	<i>B3LYP</i>	<i>M062X</i>	<i>ωB97xD</i>	<i>B2PLYPD3</i>
C ₁ -C ₂ -C ₃ (a)	112.8	112.2	113.0	112.1	112.4	112.4
C ₁ -C ₂ -C ₃ (e)	112.9	112.9	112.9	112.7	112.9	112.8
H _a -C ₃ -H _e (a)	106.1	105.9	106.2	106.4	106.3	106.3
H _a -C ₃ -H _e (e)	106.4	106.2	106.4	106.7	106.6	106.5
C ₂ -C ₃ -H _a (a)	109.9	109.8	109.9	109.9	109.9	109.9
C ₂ -C ₃ -H _a (e)	109.1	109.0	109.1	109.0	109.1	109.1
C ₁ -R (a)	1.561	1.544	1.557	1.546	1.549	1.549
C ₁ -R (e)	1.558	1.540	1.554	1.543	1.546	1.546
C ₂ -C ₁ -R _{axial} (a)	113.8	113.3	113.9	113.3	113.5	113.5
C ₂ -C ₁ -R _{axial} (e)	107.6	107.6	107.5	107.7	107.6	107.7
H-C ₁ -R (a)	105.9	106.2	106.0	106.2	106.2	106.1
H-C ₁ -R (e)	107.2	107.3	107.2	107.4	107.4	107.3

Tabla 28. Diferencias entre los parámetros geométricos de los conformeres ecuatorial y axial (*axial* → *ecuatorial*) del isopropilciclohexano obtenidos con la base de cálculo 6-31G* y los seis funcionales estudiados.

<i>Isopropilciclohexano</i>	<i>BP86</i>	<i>M06L</i>	<i>B3LYP</i>	<i>M062X</i>	<i>ωB97xD</i>	<i>B2PLYPD3</i>
C ₁ -C ₂ -C ₃	0.0	0.7	0.0	0.6	0.4	0.3
H _a -C ₃ -H _e	0.2	0.3	0.2	0.3	0.3	0.2
C ₂ -C ₃ -H _a	-0.8	-0.7	-0.8	-0.9	-0.8	-0.9
C ₁ -R _{axial}	-0.003	-0.004	-0.003	-0.003	-0.003	-0.003
C ₂ -C ₁ -R _{axial}	-6.2	-5.7	-6.4	-5.5	-5.9	-5.8
H-C ₁ -R _{axial}	1.3	1.2	1.2	1.2	1.2	1.1