



**Universidad de Valladolid**

Facultad de Ciencias

## **Trabajo Fin de Grado**

Grado en Química

# **Estudio Conformacional de 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol y Triptolina mediante Métodos Computacionales y Espectroscopía de Rotación**

*Autor: Sergio Martin Cuesta*

*Tutor: Alberto E. Lesarri Gómez*

*Co-Tutora: Rizalina T. Saragi*



# ÍNDICE

1 – RESUMEN/ABSTRACT	Pág 1
2 - METODOLOGÍA TEÓRICA	Pág 3-33
<b>2.1 - INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN CON LA MATERIA</b>	<b>Pág 3-14</b>
<u>2.1.1 - ONDAS Y PARTÍCULAS</u>	<u>Pág 3-9</u>
<u>2.1.2 - ENSANCHAMIENTO DE LÍNEA ESPECTRAL</u>	<u>Pág 9-14</u>
<b>2.2 - ESPECTROSCOPIA DE ROTACIÓN</b>	<b>Pág 14-19</b>
<u>2.2.1 - MECÁNICA CLÁSICA</u>	<u>Pág 14-16</u>
<u>2.2.2 - TROMPOS ASIMÉTRICOS</u>	<u>Pág 16-19</u>
<u>2.2.3 - REGLAS DE SELECCIÓN</u>	<u>Pág 19</u>
<b>2.3 - CÁLCULO COMPUTACIONAL</b>	<b>Pág 20-32</b>
<u>2.3.1 - INTRODUCCIÓN Y SUPERFICIES DE ENERGÍA POTENCIAL</u>	<u>Pág 20-22</u>
<u>2.3.2 - TEORÍA HARTREE-FOCK Y POSTERIORES ADICIONES</u>	<u>Pág 22-26</u>
<u>2.3.3 - BASES DE FUNCIONES</u>	<u>Pág 26-28</u>
<u>2.3.4 - CÁLCULO DE MAGNITUDES TERMODINÁMICAS Y GEOMÉTRICAS</u>	<u>Pág 28-32</u>
3 - MOLÉCULAS DE ESTUDIO	Pág 33-36
<b>3.1 - TRIPTOLINA</b>	<b>Pág 33-34</b>
<u>3.1.1 - PROPIEDADES FÍSICAS</u>	<u>Pág 33</u>
<u>3.1.2 - SEGURIDAD</u>	<u>Pág 33</u>
<u>3.1.3 - SÍNTESIS</u>	<u>Pág 34</u>
<u>3.1.4 - UTILIDADES</u>	<u>Pág 34</u>
<b>3.2 - TETRAHIDROCARBAZOL</b>	<b>Pág 35-36</b>
<u>3.2.1 - PROPIEDADES FÍSICAS</u>	<u>Pág 35</u>
<u>3.2.2 - SEGURIDAD</u>	<u>Pág 35</u>
<u>3.2.3 - SÍNTESIS</u>	<u>Pág 36</u>
<u>3.2.4 - UTILIDADES</u>	<u>Pág 36</u>

4 - INSTRUMENTACIÓN	Pág 37-39
5 - RESULTADOS	Pág 40-55
<b>5.1 - ESTEREOQUÍMICA A <i>PRIORI</i></b>	<b>Pág 40-44</b>
<u>5.1.1 - TRIPTOLINA</u>	<u>Pág 41-43</u>
<u>5.1.2 - TETRAHIDROCARBAZOL</u>	<u>Pág 43-44</u>
<b>5.2 - MECÁNICA MOLECULAR</b>	<b>Pág 44-45</b>
<u>5.2.1 - TRIPTOLINA</u>	<u>Pág 44</u>
<u>5.2.2 - TETRAHIDROCARBAZOL</u>	<u>Pág 45</u>
<b>5.3 - CÁLCULOS ORBITALES MOLECULARES</b>	<b>Pág 45-50</b>
<u>5.3.1 - TRIPTOLINA</u>	<u>Pág 46-49</u>
<u>5.3.2 - TETRAHIDROCARBAZOL</u>	<u>Pág 49-50</u>
<b>5.4 - ESPECTRO DE ROTACIÓN DEL TETRAHIDROCARBAZOL</b>	<b>Pág 51-55</b>
6 - CONCLUSIONES	Pág 55-56
7 - REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFÍA	Pág 57-59
8 - LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS	Pág 59-60
9 - ANEXO	Pág 61-66

# 1 - RESUMEN

En este TFG se han estudiado la triptolina y el tetrahydrocarbazol, dos derivados de indol precursores de fármacos en el área de la salud mental y la neurología.

El trabajo ha incluido objetivos computacionales y experimentales. Los métodos computacionales se han utilizado para determinar el número de conformaciones de cada molécula y predecir sus propiedades electrónicas, estructurales y espectroscópicas. Los métodos teóricos utilizados han incluido la mecánica molecular para la búsqueda conformacional y los métodos de orbitales moleculares MP2 y B3LYP con la base de funciones 6-311++G(d,p). Los métodos teóricos predijeron dos conformeros axial y ecuatorial para la triptolina y un único conformero para el tetrahydrocarbazol. El trabajo experimental ha consistido en la observación del espectro de rotación del tetrahydrocarbazol, el cual se ha llevado a cabo mediante espectroscopía de microondas de banda ancha en chorro supersónico, utilizando un espectrómetro CP-FTMW. El estudio del espectro ha permitido detectar un único isómero para el tetrahydrocarbazol, para el que se han medido un gran número de transiciones. El ajuste con un Hamiltoniano de rotación ha proporcionado las constantes de rotación y los parámetros de acoplamiento de cuadrupolo nuclear experimentales, que se han comparado con las predicciones teóricas.

Se incluye un listado de posibilidades de síntesis y usos indexados en las referencias, así como fichas técnicas para cada especie química.

## *ABSTRACT*

In this Diploma work we have studied tryptoline and tetrahydrocarbazole, two indole-based drug precursors in the area of mental health and neurology.

The work has included computational and experimental objectives. The computational methods have been used to determine the number of conformations and to predict the electronic, structural and spectroscopic properties. The theoretical methods included molecular mechanics for the conformational search and the molecular orbital methods MP2 y B3LYP with the basis function 6-311++G(d,p). The theoretical methods predicted two axial and equatorial conformers for tryptoline and a single conformer for tetrahydrocarbazol. The experimental work consisted in the observation of the rotational spectrum of tetrahydrocarbazol, for which it was used broadband microwave spectroscopy in a supersonic jet, using a CP-FTMW spectrometer. The spectral study detected a single isomer for tetrahydrocarbazole, for which a large number of transitions were measured. A fit with a rotational Hamiltonian provided the experimental rotational constants and nuclear quadrupole coupling parameters, which were compared with the theoretical predictions.

A list of synthesis possibilities and applications indexed in the references is included, as well as data sheets for each commercial chemical species.



## 2- METODOLOGÍA TEÓRICA

### 2.1- INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN CON LA MATERIA

#### 2.1.1- ONDAS Y PARTÍCULAS

Debido al propósito de este trabajo, se omiten los desarrollos matemáticos previos a la ecuación de onda en favor de una visión más general acerca de la teoría que nos permite comprender cómo se obtienen los espectros interpretables, elemento central de la espectroscopía de rotación que configura la parte experimental de este tratado. Por esa misma pretensión no se incluyen todos los pasos para la obtención de las diversas ecuaciones que se necesitan, teniendo en cuenta la capacidad de un lector con conocimientos en física química y/o uno más interesado en su aplicación.

El libro de referencia usado en esta parte de la introducción, consistente en física ondulatoria y espectroscopía molecular se encuentra en la sección de bibliografía [1].

De esta manera comenzamos planteando la ecuación de onda unidimensional o plana,

$$y(x, t) = A \text{sen}(wt - kx + \varphi)$$

que en este ámbito denominamos de la siguiente forma:

$$E(r, t) = E_0 \cos(kr - wt + \Phi_0)$$

Siendo  $E$  el campo eléctrico,  $E_0$  su amplitud,  $k$  es el número de ondas,  $w$  es la frecuencia angular,  $t$  es el tiempo,  $r$  es el vector desplazamiento y  $\Phi_0$  el ángulo de fase inicial.

Se define la velocidad de la onda electromagnética como:

$$c = \lambda v$$

La frecuencia no depende del medio material, pero sí la velocidad, de modo que se relaciona con su valor en el vacío (conocido) mediante el índice de refracción del medio ( $n$ ).

$$c = \frac{c_0}{n}$$

La magnitud que se muestra en la mayor parte de la bibliografía espectroscópica es el número de ondas (símbolo  $\bar{\nu}$ ), que es el inverso de la longitud de ondas. Por razones históricas hoy en día sigue siendo norma en este ámbito.

La onda eléctrica que habíamos definido es periódica para el tiempo y para el espacio ( $t$  y  $r$ ) de forma que puede observarse en un instante de tiempo o en un punto del espacio como una función de la posición o del tiempo respectivamente:

$$E = E_0 \cos(kr + \varphi) \quad E = E_0 \cos(wt + \varphi)$$

Si llamamos  $z$  a la recta directora de la onda, la polarización es el ángulo que forma con los ejes ortonormales  $x$  e  $y$ , pudiendo situarse en cualquier posición de ese plano. Esto da lugar matemáticamente a la descomposición de  $E$  en las componentes  $\vec{i}$  y  $\vec{j}$ .

La relación de Planck-Einstein y la longitud de onda de De Broglie pusieron de manifiesto la dualidad onda-partícula al relacionar magnitudes propias de ondas clásicas (frecuencia, longitud de onda...) con magnitudes asociadas a la materia y la masa (momento lineal):

$$E = h\nu \qquad \lambda = \frac{h}{p}$$

La segunda siendo demostrada más tarde por el experimento de difracción de electrones por un cristal de níquel.

Respecto al espectro de frecuencias electromagnético, y dado que este trabajo versa experimentalmente sobre la rotación, se concreta que el rango de frecuencias mínimas capaces de excitar dicho movimiento molecular se encuentra entre 3 GHz y 3000 GHz, llamado región de microondas. Las regiones que dan lugar a las distintas transiciones son aproximadas y pueden mezclarse en los tramos extremos de cada región, aunque la rotación es el movimiento más bajo en energía después del cuasi-continuo de traslación y no debería mostrar transiciones de vibración ni de otro tipo.

Para explicar cómo se emite y absorbe la radiación es necesario partir de la hipótesis del cuerpo negro, una cavidad a temperatura constante y sin pérdidas de energía, de tal modo que la radiación emitida es absorbida por las propias paredes del cuerpo. Existe en él un orificio de dimensiones idealmente reducidas que emite radiación con una densidad volumétrica de energía  $\rho_\nu$  y una intensidad  $I_\nu$ .

Estas funciones de densidad e intensidad dependen únicamente de la temperatura y la frecuencia de la onda, según la ley de Planck:

$$\rho_\nu = \frac{8\pi h\nu^3}{c^3(e^{h\nu/kT}-1)} \qquad \text{y} \qquad I_\nu = \rho_\nu \frac{c}{4}$$

lo que da lugar a la conocida gráfica de distribución de frecuencias a distintas temperaturas, la cual otorgó un resultado mucho más próximo a la realidad que la teoría clásica, sobre todo a bajas longitudes de onda:



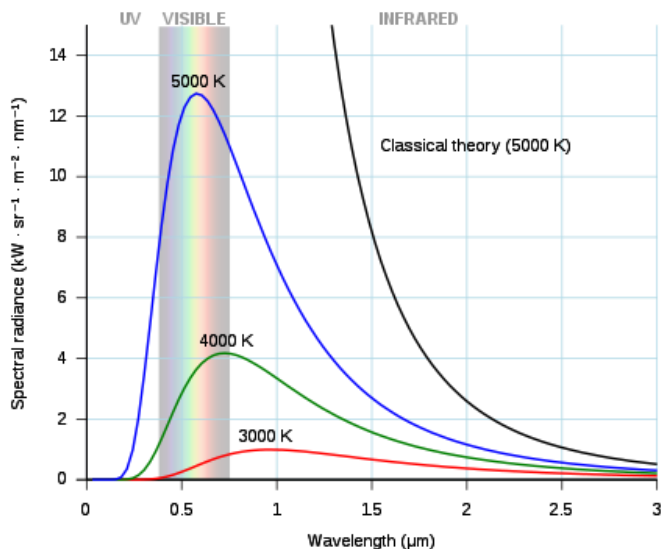


Figura 2.1.1-1 Distribución de frecuencias radiantes a distintas temperaturas (Fuente: E. A. Caimi, "La energía radiante en la atmósfera", EUDEBA 1979) [2]

De este resultado se deriva la ley de desplazamiento de Wien, que postula el desplazamiento del máximo a longitudes de onda más cortas al aumentar la temperatura.

Así mismo se obtuvo la ley de distribución de Boltzmann para el equilibrio térmico, en el cual se encontraría un sistema de dos niveles de energía con poblaciones  $N_0$  y  $N_1$ , que operando se expresa:

$$\frac{N_1}{N_0} = e^{-hv_{10}/kT}$$

Einstein propuso más tarde una constante (coeficientes de Einstein) denotada  $B_{m \rightarrow n}$  que determina el ratio al cual las partículas del sistema cambian de energía, ya sea por absorción o por emisión; respectivamente:

$$\frac{dN_1}{dt} = B_{1 \leftarrow 0} \rho_\nu v_{10} N_0 \qquad \frac{dN_1}{dt} = -B_{1 \rightarrow 0} \rho_\nu v_{10} N_1$$

También se definió un coeficiente de emisión espontánea para hacer justicia al hecho empírico de la desexcitación sin fuente externa de radiación:

$$\frac{dN_1}{dt} = -A_{1 \rightarrow 0} N_1$$

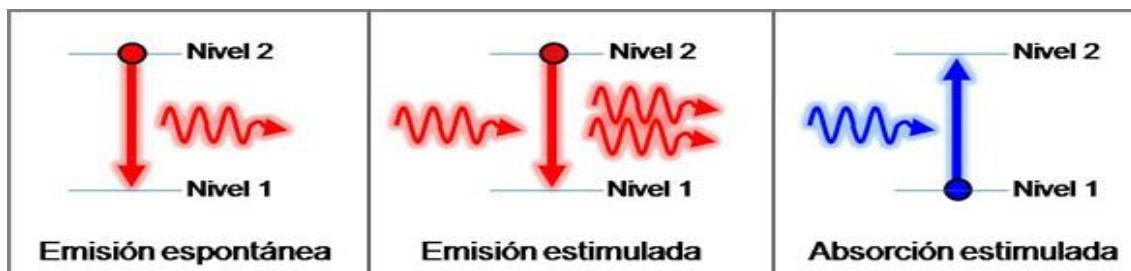


Figura 2.1.1-2 Emisión y absorción de energía en procesos espectroscópicos (Fuente: Página web del Centro de Láseres Pulsados, CLPU) [3]

Ya que la situación es de equilibrio, el ratio de absorción debe equivaler a la suma de los ratios de emisión:

$$N_0 B_{1 \leftarrow 0} \rho_\nu = A_{1 \rightarrow 0} N_1 + B_{1 \rightarrow 0} \rho_\nu N_1$$

Dividiendo los números de ocupación en esta expresión y comparando con la distribución de Boltzmann:

$$\rho_\nu = \frac{A_{1 \rightarrow 0}}{B_{1 \leftarrow 0} e^{h\nu_{10}/kT} - B_{1 \rightarrow 0}}$$

Esta densidad también la define la ley de Planck (página 2). Si se hacen equivalentes ambas expresiones se obtienen dos resultados interesantes: primero, los coeficientes de absorción y emisión (B) tienen que ser iguales, y segundo,

$$A_{1 \rightarrow 0} = \frac{8\pi h\nu^3}{c^3} B_{1 \leftarrow 0}$$

Por lo tanto la emisión espontánea se puede obtener a partir de un coeficiente de absorción.

La interacción de la onda electromagnética con la materia puede abordarse desde el punto de vista semiclásico; esto es, tratando la energía de las moléculas (partículas) mediante la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo:

$$\hat{H}\psi_n = E_n\psi_n$$

y la onda de forma clásica. La letra psi representa la función de onda de cada estado energético, luego en un sistema de dos niveles de debe proporcionar una onda que cumpla la condición de Planck-Bohr (Planck-Einstein en la página 2) para provocar una transición efectiva dada la cuantización de la energía.

La molécula se describe como un conjunto de electrones con cargas  $q$  y vectores de posición  $r_i$  con respecto a un centro de masas que sería el núcleo (diferencia de muchos órdenes de magnitud entre la masa del electrón y de los nucleones). El sistema posee un momento dipolar neto desdoblado en componentes cartesianas:  $\mu_x \mu_y \mu_z$

La interacción onda-materia en sí se expresa matemáticamente mediante la adición a la ecuación de Schrödinger de la perturbación dependiente del tiempo:

$$\hat{H}' = -\mu E(t)$$

en la que  $E$  es la onda electromagnética unidimensional expresada en la página 1.

Las soluciones de las ecuaciones de onda del sistema son:

$$\Psi_i = \psi_i e^{-i\omega_0 t}$$

y la función de onda total del sistema se obtiene como combinación lineal de estas

soluciones, donde el coeficiente dependiente del tiempo de cada sumando se denota  $a_i$

La ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo (completa) es:

$$\hbar i \frac{\partial \Psi}{\partial t} = [\hat{H} + \hat{H}'(t)]\Psi$$

Sustituyendo con las soluciones anteriores e integrando para todo el espacio se llega a las siguientes ecuaciones:

$$i\hbar \frac{da_0}{dt} = a_0 \langle \psi_0 | \hat{H}' | \psi_0 \rangle + a_1 \langle \psi_0 | \hat{H}' | \psi_1 \rangle e^{-itw_{10}}$$

$$i\hbar \frac{da_1}{dt} = a_1 \langle \psi_0 | \hat{H}' | \psi_0 \rangle e^{itw_{10}} + a_1 \langle \psi_1 | \hat{H}' | \psi_1 \rangle$$

(Recuérdese que siempre se está considerando un sistema de dos niveles)

Consideremos ahora la integral de transición de momento dipolar entre los estados de partida y llegada:

$$M_{10} = M_{01} = \langle \psi_1 | \mu | \psi_0 \rangle$$

que es una operación de gran importancia pues determina las reglas de selección y por tanto la intensidad de las líneas espectrales. La frecuencia de Rabi utiliza esta relación

$$w_R = \frac{M_{10}E}{\hbar}$$

para, junto a algunas aproximaciones, lograr la resolución analítica del par de ecuaciones diferenciales anteriormente mencionadas; el hamiltoniano dependiente del tiempo se toma como  $-\mu E_0 \cos(\omega t)$  y se llega a la conclusión de que es una función impar. También lo son por tanto las integrales de Dirac en las que aparece (los estados moleculares tienen cada uno una paridad definida), se usan algunas identidades trigonométricas y aproximaciones de resonancia de los términos imaginarios:

$$\frac{da_0}{dt} = \frac{iw_R e^{i(\omega - \omega_{10})t} a_1}{2}$$

$$\frac{da_1}{dt} = \frac{iw_R e^{-i(\omega - \omega_{10})t} a_0}{2}$$

La diferencia  $\Delta = \omega - \omega_{10}$  se conoce como frecuencia de desafinado, y cuantifica cuánto se aleja la radiación incidente de la frecuencia de resonancia del sistema.

Resolviendo esas ecuaciones diferenciales y para la condición de resonancia ( $\omega - \omega_{10} = 0$ ) se obtienen un par de ecuaciones simples que representan la probabilidad de transición entre estados:

$$|a_1|^2 = \text{sen}^2 \left( \frac{w_R t}{2} \right)$$

$$|a_0|^2 = 1 - \text{sen}^2 \left( \frac{w_R t}{2} \right) = \text{cos}^2 \left( \frac{w_R t}{2} \right)$$

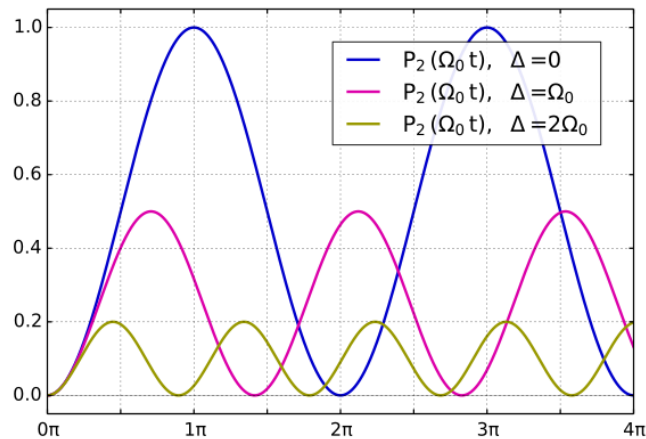


Figura 2.1.1-3. Probabilidad de transición entre estados para las oscilaciones de Rabi (Fuente: Licencia libre de Creative Commons, usuario online)[4]

$$(\Omega = [\omega_R^2 + \Delta^2]^{1/2})$$

Este esquema no concuerda con la realidad pues se deben tener en cuenta efectos como la emisión espontánea y la relajación colisional, que rompen la coherencia de fase del sistema y por tanto la periodicidad homogénea de la función, provocando el amortiguamiento del ciclo. La situación sin amortiguamiento se llama oscilación de Rabi, por la frecuencia anteriormente mencionada. Esta ausencia de amortiguamiento puede provocarse aumentando el campo eléctrico E hasta que la frecuencia de Rabi sea mayor que la frecuencia de relajación, aunque en algunos procesos de relajación muy rápidos no es viable en la práctica.

Cuando se pierde la coherencia, el sistema se satura, lo que significa que la mitad de las moléculas se encuentran en el estado superior y la otra mitad en el inferior.

En la región de microondas es clásicamente viable el acceso a fuentes de radiación lo bastante potentes como para mantener una situación de coherencia, por lo que no se considerará en esta sección el caso de campo débil.

Para continuar, se plantea la situación siguiente: supóngase un volumen ortogonal con un número determinado de moléculas en el estado fundamental y otro número determinado en el estado excitado. Un flujo de fotones definido por  $I_0/h\nu$  donde  $i$  sub cero es la intensidad incidente llega al sistema por una de las caras del volumen. Si se tienen en cuenta solo absorción y emisión estimulada entonces:

$$\frac{dN_1}{dt} = -B_{1 \rightarrow 0} \rho N_1 + B_{1 \leftarrow 0} \rho N_0 = \frac{I_0}{h\nu} \sigma (N_0 - N_1)$$

donde sigma es una sección transversal de área dentro de ese volumen. La variación del flujo, si lo llamamos  $F$ , sería:

$$\frac{dF}{dx} = -\sigma(N_0 - N_1)F$$

Si se integra la fuerza a todo el camino de absorción (x), se concluye:

$$I = I_0 e^{-\sigma(N_0 - N_1)x}$$

que es la ley de Bouguer-Lambert-Beer, en otros términos:

$$I = I_0 e^{-cI\varepsilon}$$

donde  $\varepsilon$  es el coeficiente de absorción molar y I la longitud de celda.

### **2.1.2- ENSANCHAMIENTO DE LÍNEA ESPECTRAL**

En esta parte de la introducción teórica se explican las causas que desvían de la idealidad el aspecto de un espectro de microondas como el que se obtuvo experimentalmente y que se presenta en la sección de resultados. Aunque se muestren como tal en diversos esquemas didácticos y simplificados para sistemas reales, en alta resolución un espectro consiste en una serie de “picos” que se ven afectados por multitud de procesos físicos, algunos evitables o con posibilidad de minimización, otros inevitables, y que les confieren un área o rango de frecuencias entorno a la frecuencia teórica que caracteriza a la transición, por supuesto, cuantizada.

Las funciones de forma de línea que representan estos procesos pueden clasificarse en homogéneas, si todas las moléculas de la muestra tienen la misma función, como el ensanchamiento por presión en fase gas, o inhomogéneas, en el caso de que el ensanchamiento dependa de la posición geométrica de la molécula en la muestra, como sucede en muchas situaciones en disolución. En el experimento que ocupa este trabajo se operó en fase gas, pero una función inhomogénea que sí podría tenerse en cuenta es el ensanchamiento Doppler, que se debe a la distribución de Boltzmann de velocidades moleculares.

#### ***2.1.2.1 – Ensanchamiento natural***

Esta causa de la anchura de línea está relacionada con la emisión espontánea. En este punto debe considerarse el tiempo de vida medio de un estado excitado en un sistema de dos niveles ( $\tau_{sp}$ ). La función de onda del sistema, como se comentó antes es:

$$\Psi = a_0\Psi_0 + a_1\Psi_1$$

donde los factores de la combinación lineal son constantes al no existir una radiación externa. En el momento inicial en el que el sistema se excita el momento dipolar será:

$$M = \langle \Psi | \mu | \Psi \rangle$$

y en términos de la frecuencia de oscilación de Bohr sería:

$$M = 2a_0a_1\mu_{10}\cos(w_{10}t)$$

si asumimos momentos dipolares fijos en el espacio. Las constantes “a” deben ser números reales. En esta situación es observable macroscópicamente un dipolo oscilante. Seguidamente la población del estado excitado empezará a decrecer lentamente con el tiempo debido a la emisión espontánea, descendiendo a la par la amplitud de la oscilación del momento dipolar, a una ratio de la mitad del coeficiente de emisión espontánea ( $\gamma=A_{1\rightarrow 0}$ ). La función que describe este proceso es:

$$M = M_0e^{-\gamma t/2}\cos(w_{10}t)$$

En una situación de no amortiguamiento la onda oscila indefinidamente a la frecuencia de Bohr, sin embargo con amortiguamiento habría que definir una distribución de frecuencias a partir de una onda oscilante función del tiempo  $f(t)$ . La transformación de Fourier es la herramienta matemática pertinente para ello:

$$F(w) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t)e^{-iwt}dw$$

Se va a sustituir ahora la función periódica por la parte dependiente del tiempo del momento dipolar (M) anterior, que tras resolver la integral resultará:

$$F(w) = \frac{1}{2} \left[ \frac{1}{\frac{\gamma}{2} + i(w - w_{10})} + \frac{1}{\frac{\gamma}{2} + i(w + w_{10})} \right]$$

El segundo término puede despreciarse ya que  $w$  es muy próximo a  $w_{10}$  y  $w_{10}$  mucho mayor que  $\gamma$ . La emisión de radiación por parte del dipolo oscilante es proporcional al momento dipolar al cuadrado en la aproximación semiclásica, por lo que se toma el cuadrado de la función anterior (tras eliminar el segundo término). Esta nueva función es de tipo Lorentziano (una distribución de probabilidad continua que describe la forma de las líneas del espectro mediante una mediana y un ancho mitad a la mitad del máximo, cuando se producen ensanchamientos como los tratados en esta sección) no normalizada.

La normalización se describe de la siguiente forma:

$$\int_{-\infty}^{\infty} g(w - w_{10})dw = \int_{-\infty}^{\infty} g(v - v_{10})dv = 1$$

Transformando la velocidad angular en frecuencia y normalizando, la función de forma de línea resulta:

$$g(v - v_{10}) = \frac{\gamma}{(\gamma/2)^2 + (2\pi)^2(v - v_{10})^2}$$



El tiempo medio entre colisiones es proporcional al inverso de la presión, por lo que:

$$\Delta\nu_{1/2} = bp$$

donde b es un factor cuya resolución teórica es problemática, por lo que se calcula de forma experimental. Un valor típico es 10 MHz por Torr de presión del gas.

Es notable el desplazamiento que la presión puede producir en la frecuencia de las señales.

### 2.1.2.3 - *Ensanchamiento Doppler*

En este caso, la función de forma de línea es inhomogénea. Se denomina a la función homogénea correspondiente a la transición considerada  $g_H$  y a la inhomogénea  $g_I$

Se tiene una función de forma de línea total:

$$g(\nu - \nu_0) = \int_{-\infty}^{\infty} g_I(\nu'_0 - \nu_0) g_H(\nu_0 - \nu'_0)$$

Como se vio anteriormente las funciones homogéneas de línea son de tipo Lorentziana. Las funciones inhomogéneas, sin embargo, son de tipo Gaussiano. La convolución anterior (combinación matemática de dos funciones), es una tercera función llamada de Voigt.

Para comprender el efecto Doppler, se plantea una molécula que se mueve a velocidad  $v$  y una onda con un vector de desplazamiento  $k$ . Solo la componente de  $v$  paralela a  $k$  es efectiva. En esta situación, la molécula percibe una frecuencia modificada:

$$\nu' = \nu \pm \frac{v}{c} = \nu \left(1 \pm \frac{vk}{c|k|}\right)$$

No se va a considerar la corrección de efecto Doppler de segundo orden, por su baja magnitud y complejidad.

La frecuencia de resonancia de la molécula se ve modificada, por tanto:

$$\nu'_0 = \frac{\nu_0}{1 \pm \frac{v}{c}}$$

Se requiere seguidamente una distribución de velocidades moleculares. La distribución de Maxwell-Boltzmann que deduce la termodinámica estadística es la siguiente:

$$p_v dv = \left(\frac{m}{2kT\pi}\right)^{1/2} e^{-\frac{mv^2}{2kT}} dv$$

La función inhomogénea por efecto Doppler normalizada, finalmente es:

$$g_D(\nu - \nu_0) = \frac{1}{\nu_0} \left(\frac{mc^2}{2kT\pi}\right)^{1/2} e^{-\frac{mc^2(\nu-\nu_0)^2}{2kT\nu_0^2}}$$



Podemos escribir, como en los casos anteriores, un FWHM que es una relación fácilmente aplicable en situaciones prácticas:

$$\Delta\nu_D = 2\nu_0 \sqrt{\frac{2kT \ln 2}{mc^2}}$$

La función gaussiana que define este proceso es más estrecha y apuntada que una Lorentziana, lo que la convierte en una función más beneficiosa en análisis espectroscópico debido a su mejor separación del ruido base.

#### **2.1.2.4 - Ensanchamiento por tiempo de tránsito**

Este tipo de causa de anchura de línea ocurre debido a la interacción temporal entre la radiación de la fuente y el haz de moléculas que se analizan. El tiempo en el que interaccionan se denomina tau ( $\tau$ ), y para esta sección se debe suponer un haz monocromático perfecto (una sola frecuencia), y una intensidad de haz suficientemente baja como para que no se observen oscilaciones de tipo Rabi, como se comentó en apartados anteriores.

La distribución de frecuencias asociada al campo eléctrico de la fuente se trata con una transformación de Fourier, tal y como se hizo para el ensanchamiento natural:

$$F(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} E_0 \cos(\omega_0 t) e^{-i\omega t} d\omega \approx E_0 \frac{\sin(\omega_0 - \omega) \frac{\tau}{2}}{(\omega_0 - \omega)}$$

y de nuevo, se desprecia el término  $\omega_0 + \omega$

La intensidad es proporcional al cuadrado del campo eléctrico, luego:

$$|F(\omega)|^2 = \frac{\sin^2(\omega_0 - \omega) \frac{\tau}{2}}{(\omega_0 - \omega)^2}$$

Esta función es una Lorentziana no normalizada, que tras la normalización resulta:

$$g(\omega - \omega_0) = \frac{2 \sin^2(\omega - \omega_0) \frac{\tau}{2}}{\tau \pi (\omega - \omega_0)}$$

El FWHM en este caso se aproxima mediante la siguiente expresión:

$$\Delta\nu_{1/2} = \frac{5,6}{\tau}$$

Aunque es una contribución pequeña a la anchura de banda, es significativa en experimentos con fuente de microondas.

### 2.1.2.5 - Ensanchamiento por potencia

Este ensanchamiento se debe al uso, no poco extendido en la actualidad, de fuentes de radiación de alta potencia, que causan la separación de líneas espectrales próximas, permitiendo su análisis. Aunque la deducción teórica en este caso sea muy compleja, existe una aproximación válida acudiendo al principio de incertidumbre de Heisenberg. A alta potencia el sistema oscila a la frecuencia de Rabi (véanse apartados anteriores) y por tanto a una frecuencia angular de:

$$\omega_R = \mu_{10} \frac{E}{\hbar}$$

luego el sistema se encuentra en el estado excitado durante un tiempo:

$$\Delta t = \frac{h}{E\mu_{10}}$$

De esta forma se puede aproximar la incertidumbre a:

$$h \approx \Delta E \frac{h}{E\mu_{10}}$$

lo que arroja un incremento de anchura de línea de aproximadamente:

$$\Delta\nu = \frac{\omega_R}{4\pi^2}$$

## 2.2 - ESPECTROSCOPIA DE ROTACIÓN

### 2.2.1 - MECÁNICA CLÁSICA

Para comenzar a estudiar el movimiento de rotación que dará lugar a la parte experimental del estudio de la triptolina y el tetrahydrocarbazol, primero es conveniente definir las magnitudes que constituyen este movimiento desde un punto de vista clásico, que se podrá aplicar posteriormente al estudio semiclásico de la energía molecular y de los números cuánticos que identifican una transición, que es el proceso que en última instancia se debe interpretar a partir de la información experimental obtenida.

La definición más sencilla de la rotación se obtiene relacionando cada magnitud con su equivalente en movimiento rectilíneo, más intuitivo físicamente hablando.

De esta forma, el desplazamiento angular ( $\theta$ ) equivale al desplazamiento lineal dividido entre el radio de la circunferencia que describe el movimiento, relación idéntica a la de la velocidad ( $\omega$ ), la cual puede derivarse para obtener aceleración ( $\alpha$ ) de la misma

manera que la velocidad lineal. Otro tipo de aceleración interesante es la centrípeta, responsable del cambio constante de dirección del vector velocidad que ocurre en cualquier rotación. Su fórmula es  $a_c = v^2/r$  donde  $v$  y  $r$  son velocidad y radio (magnitudes lineales). El momento angular es de especial importancia en lo sucesivo, y se relaciona con el momento lineal mediante un producto vectorial con el radio:

$$L = r \times p$$

(Se ha simplificado la notación de los vectores, suprimiendo la flecha superior  $\rightarrow$ )

Aunque también puede expresarse en función del momento de inercia; una medida de la distribución de masas respecto a un sistema de referencia. Para un objeto tridimensional como una molécula del tipo que ocupan este trabajo esta inercia se representa mediante un tensor, es decir, una matriz que da cuenta de las componentes en el espacio de ese momento:

$$\begin{pmatrix} L_x \\ L_y \\ L_z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} I_{xx} & I_{yx} & I_{zx} \\ I_{xy} & I_{yy} & I_{zy} \\ I_{xz} & I_{yz} & I_{zz} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \omega_x \\ \omega_y \\ \omega_z \end{pmatrix}$$

Si se concreta la fórmula que relaciona los momentos lineal y angular a una molécula, como conjunto de núcleos que rotan alrededor de un sistema de referencia:

$$L = \sum m_\alpha r_\alpha \times (\omega \times r_\alpha)$$

(teniendo en cuenta la definición de momento lineal, la relación de momentos comentada anteriormente y el hecho de que la masa es un escalar)

A través de la identidad matemática producto cruzado, se puede reescribir la ecuación anterior como:

$$L = \sum m_\alpha [\omega(x_\alpha^2 + y_\alpha^2 + z_\alpha^2) - r_\alpha(x_\alpha \omega_x + y_\alpha \omega_y + z_\alpha \omega_z)]$$

Seguidamente se incluyen en la matriz del tensor de inercia las componentes del vector de posición que se derivan de la ecuación anterior:

$$\begin{pmatrix} L_x \\ L_y \\ L_z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sum m_\alpha (y_\alpha^2 + z_\alpha^2) & -\sum m_\alpha x_\alpha y_\alpha & -\sum m_\alpha x_\alpha z_\alpha \\ -\sum m_\alpha x_\alpha y_\alpha & \sum m_\alpha (x_\alpha^2 + z_\alpha^2) & -\sum m_\alpha z_\alpha y_\alpha \\ -\sum m_\alpha x_\alpha z_\alpha & -\sum m_\alpha z_\alpha y_\alpha & \sum m_\alpha (y_\alpha^2 + x_\alpha^2) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \omega_x \\ \omega_y \\ \omega_z \end{pmatrix}$$

Donde los elementos de la diagonal son los tres momentos de inercia de la molécula y los elementos fuera de la diagonal son los productos de inercia.

Siguiendo con la aproximación clásica, el movimiento de un sistema de masas se compone de movimiento del centro de masas y movimiento alrededor del centro de masas. La posición del CDM se expresa de la siguiente forma:

$$r_{CM} = \frac{\sum m_{\alpha} r_{\alpha}}{\sum m_{\alpha}}$$

Volviendo al tensor de inercia, al poseer estas características de real y simétrico, puede ser diagonalizado a través de una matriz de transformación ortogonal, cuyas columnas están compuestas por vectores propios (eigenvectors) de I. La matriz diagonalizada resultante se expresa:

$$I' = \begin{pmatrix} I_{x'x'} & 0 & 0 \\ 0 & I_{y'y'} & 0 \\ 0 & 0 & I_{z'z'} \end{pmatrix}$$

dando lugar a un nuevo sistema de coordenadas llamado sistema de ejes principales, en el que la notación se simplifica para los elementos de la diagonal, pasando a denominarse  $I_x$   $I_y$   $I_z$ , que configuran respectivos momentos angulares  $L_x$   $L_y$   $L_z$

La energía cinética del movimiento de rotación relacionada con estos momentos de inercia se desarrolla de la siguiente manera:

$$T = \frac{1}{2} (\omega_x \omega_y \omega_z) \begin{pmatrix} I_x \omega_x \\ I_y \omega_y \\ I_z \omega_z \end{pmatrix} = \frac{L_x^2}{2I_x} + \frac{L_y^2}{2I_y} + \frac{L_z^2}{2I_z}$$

Existen unos criterios para seleccionar los ejes de la molécula: el z es el eje de mayor orden de simetría para la rotación, el x se encuentra fuera del plano molecular en el caso de que el sistema sea plano. En otra notación que será de utilidad en apartados siguientes se ordenan según la magnitud del momento de inercia:

$$I_A \leq I_B \leq I_C$$

Las comparaciones entre los momentos dan lugar a una clasificación de las moléculas: lineal si los momentos B y C son iguales y A es 0, esférica si todos son iguales, si B y C son iguales y mayores que A será simétrica prolata, si B y A son iguales y menores que C será simétrica oblate, y finalmente si A es menor que B y B menor que C será asimétrica.

### **2.2.2 - TROMPOS ASIMÉTRICOS**

La triptolina y el tetrahidrocarbazol son, según los criterios del punto anterior, trompos asimétricos. La energía total de rotación expuesta previamente para masas simples debe ampliarse a un momento angular total que dé cuenta de todas las contribuciones que existen en un sistema de núcleos y electrones real. Así, se define este momento como  $J$ , suma de momentos rotacional, orbital electrónico, spin y momento angular vibracional.

$$E = \frac{J_a^2}{2I_A} + \frac{J_b^2}{2I_B} + \frac{J_c^2}{2I_C}$$

Luego en aproximación semiclásica, el Hamiltoniano adopta la siguiente expresión:

$$\hat{H} = \frac{\hat{J}_a^2}{2I_A} + \frac{\hat{J}_b^2}{2I_B} + \frac{\hat{J}_c^2}{2I_C}$$

Desgraciadamente, el trompo asimétrico no tiene soluciones analíticas generales, por lo que el cálculo computacional es de obligado uso. Sin embargo, para ciertos valores de  $J$  sí es posible su resolución, partiendo de la base de un trompo simétrico. Se definen:

$$A = \frac{\hbar^2}{2I_A}$$

y también  $B$  y  $C$  de la misma manera.

La expresión del hamiltoniano en estos términos es:

$$\hbar^2 \hat{H} = A \hat{J}_a^2 + B \hat{J}_b^2 + C \hat{J}_c^2 = \left(\frac{A+B}{2}\right) \hat{J}^2 + \left(C - \frac{A+B}{2}\right) \hat{J}_c^2 + \left(\frac{A-B}{4}\right) [(\hat{J}^+)^2 + (\hat{J}^-)^2]$$

donde los superíndices más y menos de  $J$  indican operadores escalera, que en álgebra lineal tienen la función de reducir o aumentar el valor propio de otro operador.

Se presentan a continuación los elementos de matriz correspondientes a un trompo simétrico, con el que se realiza la correlación:

$$\langle JK | \hat{J} | JK \rangle = \hbar^2 J(J+1)$$

$$\langle JK | \hat{J}_c^2 | JK \rangle = \hbar^2 K^2$$

$$\langle JK + 2 | (\hat{J}^-)^2 | JK \rangle = \hbar^2 [(J-K)(J+K+1)(J-K-1)(J+K+2)]^{1/2}$$

$$\langle JK - 2 | (\hat{J}^+)^2 | JK \rangle = \hbar^2 [(J+K)(J-K+1)(J+K-1)(J-K+2)]^{1/2}$$

$K$  es la proyección de  $\hat{J}$  sobre el eje  $z$  de la molécula.

Con esta nueva base de funciones adaptada a conveniencia, el hamiltoniano contiene elementos matriciales con incremento de  $K$  igual a 0 o  $\pm 2$

El método a partir de aquí consiste en plantear la matriz del hamiltoniano y transformarla matemáticamente en otra matriz la cual pueda resolverse en determinantes seculares de bloques cuadrados de la misma.

$$(\lambda = C + A \text{ ó } C + B \text{ para } J=1)$$

El etiquetado de los niveles de energía del trompo asimétrico se relaciona con los de los trompos simétricos con los que se correlaciona y que se muestran en la Figura 2.2.2-1 (prolate a la izquierda y oblate a la derecha), utilizando los números cuánticos  $J$  y  $K$ .

Los niveles de energía para el trompo simétrico prolate son (energía creciente con  $K_a$ ):

$$E_p = (A - B) K_a^2 + BJ(J + 1)$$

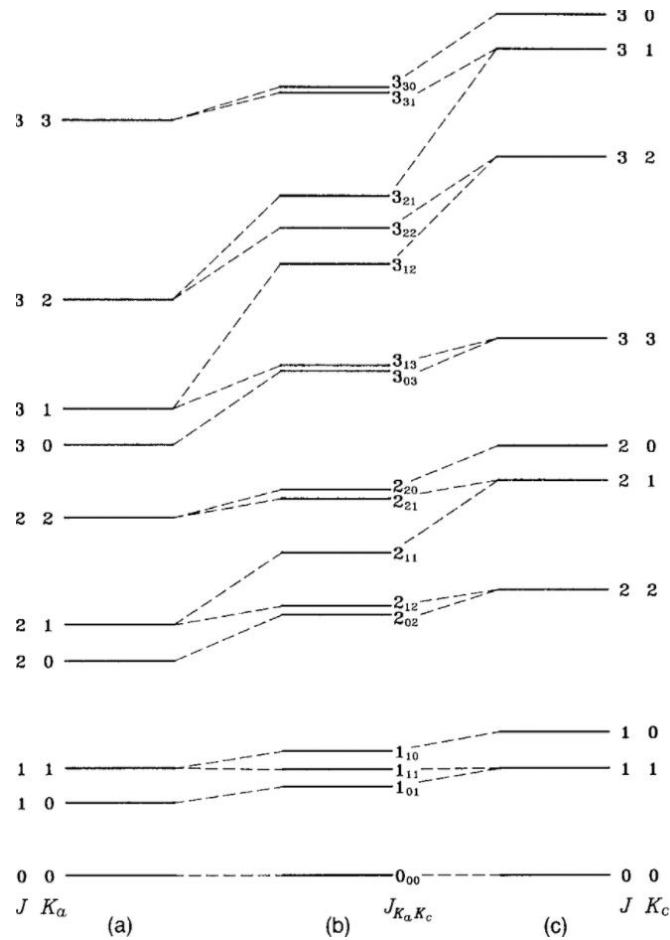


Figura 2.2.2-1. Correlación de trompos asimétricos con trompos simétricos (Fuente: C. Brand, Tesis doctoral, *Shaping and Modelling of Electronically Excited States of Indoles*, 23/01/2013)[6]

y para el oblate (energía creciente con  $K_c$ ):

$$E_o = (C - B) K_c^2 + BJ(J + 1)$$

Por tanto, para cada estado del trompo asimétrico se utilizan dos valores de  $K_a$  y  $K_c$ , que no son números cuánticos representativos del trompo asimétrico sino del simétrico, pero aparecen como etiquetas de correlación. A veces se utiliza el factor  $\tau$  (que es equivalente a  $K_a - K_c$ ) e lugar de las  $K$  para mayor distinguibilidad. El grado de asimetría del trompo se puede cuantificar mediante el parámetro de asimetría de Ray llamado  $\kappa$ , respecto a las situaciones límite simétricas comentadas anteriormente:

$$\kappa = \frac{2A - B - C}{A - C}$$

Puede plantearse otro número cuántico en los casos de acoplamiento de cuadrupolo nuclear, presente en los anexos para las transiciones de rotación de la parte experimental. Este número cuántico, llamado  $F$ , consiste en la suma de momentos angulares de rotación  $J$  y de spin nuclear  $I$ , que por acoplamiento de ambos desdobra los estados de rotación de acuerdo a la expresión  $J + I, J + I - 1, \dots |J - I|$ .

A través de los valores experimentales obtenidos pueden inferirse varias magnitudes de gran importancia en determinación estructural. Mediante los momentos de inercia se deducen ángulos de enlace y distancias interatómicas, pero deben tenerse en cuenta los niveles de vibración para moléculas poliatómicas, dado que de ellos depende la constante de rotación  $B$ . La distancia interatómica se puede expresar más generalmente como  $r_e$  extrapolando  $B$  al mínimo del foso de potencial (recuérdese que el nivel fundamental de vibración  $r_0$  y el mínimo de la función no coinciden). De esta forma:

$$B_v = B_e - \alpha_e \left( v + \frac{1}{2} \right) + \gamma_e \left( v + \frac{1}{2} \right)^2 + \dots$$

En moléculas poliatómicas no lineales hay  $3N-6$  valores de alfa para cada  $A$ ,  $B$  y  $C$ :

$$A_v = A_e - \sum_{i=1}^{3N-6} \alpha_i^A \left( v_i + \frac{d_i}{2} \right)$$

$B$  y  $C$  tienen expresiones análogas. La degeneración de cada modo  $i$  es  $d_i$ .

Calcular  $r_e$  es un trabajo pesado para moléculas poliatómicas por lo que se suelen registrar estructuras mediante  $r_0$  de manera frecuente. Sin embargo, existen técnicas sofisticadas como la sustitución isotópica para obtener estructuras de sustitución  $r_s$  más precisas, pero requieren de la síntesis y análisis rotacional de un gran número de isótopos de la misma molécula.

### **2.2.3 - REGLAS DE SELECCIÓN**

Se trata de las reglas de selección para trompos asimétricos, que de nuevo, es la situación que concierne a las moléculas de las que versa este proyecto. En este caso, deben observarse los momentos dipolares de la molécula a lo largo de los tres ejes principales de inercia:  $\mu_a$ ,  $\mu_b$ ,  $\mu_c$ . El número cuántico de momento angular  $J$  no puede variar fuera de  $0, \pm 1$  (ramas P, Q, R para  $\Delta J = -1, 0, 1$ , respectivamente).

Las transiciones de rotación están basadas en esos momentos dipolares y se clasifican en tres tipos.

TIPO a: La componente en a debe ser no nula. Las transiciones con incremento de  $K_a$  par y  $K_c$  impar están permitidas (incrementos de más de una unidad son más débiles).

TIPO b: el momento en b es distinto a 0 y las transiciones con incremento impar de  $K_a$  y  $K_c$  en una unidad están permitidas. Incrementos en tres o más unidades se observan débilmente.

TIPO c: si el momento en c es distinto de 0, entonces  $K_a$  puede incrementarse en una unidad y transiciones débiles en más/menos 3,5... (de dos en dos unidades) son observables.  $K_c$  puede variar en unidades pares.

Las reglas de selección de acoplamiento de cuadrupolo nuclear son:  $\Delta F = -1, 0, 1$ .

## 2.3 - CÁLCULO COMPUTACIONAL

### 2.3.1 - INTRODUCCIÓN Y SUPERFICIES DE ENERGÍA POTENCIAL

La posibilidad de resolver de forma exacta la ecuación de Schrödinger se reduce a sistemas monoeléctricos, de manera que el uso de sistemas informáticos es imprescindible para el cálculo de las diferentes magnitudes termodinámicas, electrónicas y geométricas de interés en sistemas complejos como son la triptolina y el tetrahydrocarbazol, dada su capacidad de cálculo a un volumen y una velocidad inalcanzables para el sujeto humano. Estos programas utilizan métodos diferentes con bases de cálculo distintas según la precisión requerida, el tiempo disponible y la memoria que posea el hardware, siendo necesario en muchos casos disponer el cálculo por partes, de menor a mayor complejidad, para refinar progresivamente los datos de entrada y optimizar los recursos disponibles.

Estos métodos y bases se discutirán posteriormente.

La información de esta sección de química computacional se encuentra en un libro de referencia citado en la bibliografía [7].

El concepto clave que debe tratarse primero es el de superficie de energía potencial (SEP): consiste en una representación de la energía interna de una molécula respecto a una variable independiente de tipo geométrico; puede ser un ángulo de torsión una distancia de enlace, o alguna combinación de parámetros de esa categoría. En general esta variable o grupo de ellas se la conoce como coordenada de reacción. Se presenta de forma similar a un diagrama de reacción, típico de la química sintética, salvo que en lugar de reactivos que se transforman en intermedios y productos, se tienen conformeros que se transforman los unos en los otros mediante estados de transición y estructuras estables.

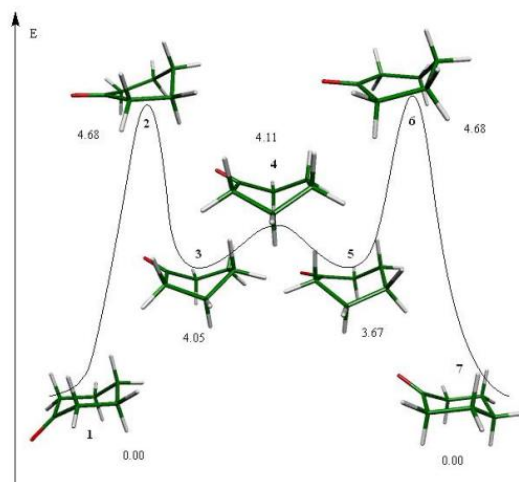


Figura 2.3.1-1. Superficie de Energía Potencial conformacional de la ciclohexanona (Fuente: M. de Buschbeck, G. Cuevas, Rev. Centro Inv. Univ. La Salle, 7 (28), 5-22, 2007)[8]



En la figura puede observarse a modo de ejemplo la SEP de la ciclohexanona, con energías relativas en kcal/mol y las diferentes conformaciones en bote, silla, sobre, etc.

Aunque pueden representarse de forma monodimensional, bidimensional o tridimensional, tienen en común la existencia de puntos mínimos y máximos, ambos susceptibles de ser locales o absolutos. matemáticamente, estos puntos críticos se localizan, para un caso multidimensional general anulando la parcial del potencial con respecto a la coordenada de reacción:

$$\frac{\partial V}{\partial R_i} = 0 \quad (i \in 3N - 6)$$

La segunda condición, al tratarse de un mínimo de energía, es:

$$\frac{\partial^2 V}{\partial R_i^2} > 0$$

que proporcionará las estructuras (confórmeros) más estables.

Si en su lugar se habla de un máximo de energía, es decir, de un estado de transición, la condición es la siguiente:

$$\frac{\partial^2 V}{\partial R_i^2} < 0$$

En el caso general dan lugar a 3N-6 derivadas por cada coordenada independiente, pudiendo expresarse en forma matricial. A esta matriz se la conoce como hessiano:

$$\begin{bmatrix} \frac{\partial^2 V}{\partial R_1^2} & \frac{\partial^2 V}{\partial R_1 R_2} & \dots \\ \frac{\partial^2 V}{\partial R_2 R_1} & \frac{\partial^2 V}{\partial R_2^2} & \dots \\ \dots & \dots & \dots \end{bmatrix}$$

Para distinguir el tipo de punto crítico que es cada coordenada, se debe realizar un cambio de variable para cada R por una normalizada,  $\xi$  que proporciona una matriz diagonalizada cuyos elementos se extienden hasta  $\xi_{3N-6}$

Si todas estas segundas derivadas son positivas para un punto de las coordenadas entonces se trata de un mínimo, situación correspondiente a una estructura estable. Si por el contrario todas son positivas menos una se trata de un punto de silla o estado de transición. Se conoce como coordenada de reacción a aquella derivada que es en solitario negativa.

El espectro vibracional no es objeto de experimentación en este trabajo, pero su simulación computacional es necesaria para obtener ciertos parámetros geométricos y para confirmar la condición de mínimo de energía (estructura optimizada). El tratamiento es similar, con un hessiano en el que la diagonal está compuesta por las constantes de fuerza ya que:

$$k = \frac{d^2V}{dR^2}$$

Los modos normales representan movimientos por la SEP y por tanto si es un mínimo auténtico todos ellos deben ser positivos. (Un solo negativo indica estado de transición).

Las SEP no solo sirven para determinar la termodinámica relativa de una serie de confórmeros, sino también su cinética; la diferencia de energía entre un confórmero y el siguiente estado de transición da una idea de la velocidad de interconversión entre formas, al depender la constante de velocidad de esta diferencia de energías:

$$k = Ae^{-\Delta E/KT}$$

donde el factor preexponencial A va a ser muy similar para una serie de confórmeros.

### 2.3.2 - TEORÍA HARTREE-FOCK Y POSTERIORES ADICIONES

Se introdujo el hamiltoniano de energía y la ecuación de Schrödinger en puntos anteriores, pero ahora es pertinente desarrollar este primero de la forma más general, teniendo en cuenta todas las contribuciones cinéticas y potenciales a todos los núcleos y electrones que componen cada átomo:

$$\hat{H} = -\frac{\hbar}{2m_e} \sum_i^{\text{electrones}} (\nabla_i^2) - \frac{\hbar^2}{2} \sum_A^{\text{núcleos}} \left( \frac{\nabla_A^2}{M_A} \right) - \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \sum_i^{\text{electrones}} \sum_A^{\text{núcleos}} \left( \frac{Z_A}{r_{Ai}} \right) + \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \sum_i^{\text{electrones}} \sum_j^{\text{electrones}} \left( \frac{1}{r_{ij}} \right) + \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \sum_A^{\text{núcleos}} \sum_B^{\text{núcleos}} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}$$

donde la notación minúscula se refiere a electrones y la mayúscula se reserva para núcleos. Esta ecuación puede simplificarse mediante la aproximación de Born-Oppenheimer, de tal suerte que los núcleos se consideran inmóviles dada su diferencia abismal de velocidad con respecto a los electrones. Se obtiene la ecuación de Schrödinger electrónica:

$$\hat{H} = -\frac{\hbar}{2m_e} \sum_i^{\text{electrones}} (\nabla_i^2) - \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \sum_i^{\text{electrones}} \sum_A^{\text{núcleos}} \left( \frac{Z_A}{r_{Ai}} \right) + \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \sum_i^{\text{electrones}} \sum_j^{\text{electrones}} \left( \frac{1}{r_{ij}} \right)$$

Esta ecuación contiene aún demasiados términos, por lo que se aplica otra aproximación, la de Hartree-Fock (HF), que consiste en suponer independencia relativa en el movimiento de electrones. Estos se describen de esta forma con funciones espinorbitales ( $\chi_i$ ), en las que se promedia el efecto del campo eléctrico del resto de

electrones sobre el calculado. La función de onda se trata como un determinante de Slater, que asegura su condición antisimétrica (necesaria en fermiones):

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{bmatrix} \chi_1(1) & \cdots & \chi_n(1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_1(N) & \cdots & \chi_n(N) \end{bmatrix}$$

Estos espinorbitales son producto de las funciones espaciales ( $\psi$ ) y las de spin ( $\alpha, \beta$ ). De este tratamiento matemático se deduce que sólo puede haber dos electrones por orbital molecular y que estos están apareados (uno con alfa y otro con beta) para evitar la repetición de filas en el determinante y por tanto que se anule.

Las ecuaciones diferenciales que surgen de este desarrollo son resolubles exactamente. Podría aplicarse una última aproximación para simplificar estas ecuaciones consistente en hacer un paralelismo con la función de onda del átomo de hidrógeno (resoluble exactamente sin aproximaciones).

Las funciones espaciales (u orbitales moleculares,  $\psi$ ) se obtienen como combinación lineal de funciones de base ( $\varphi$ ) en lo que se conoce como LCAO (combinación lineal de orbitales atómicos).

La aplicación del método de Hartree-Fock a la ecuación de Schrödinger resulta en un grupo de ecuaciones llamadas de Roothaan-Hall:

$$cF = cS\varepsilon$$

donde  $c$  son los coeficientes de la combinación lineal antes mencionada,  $\varepsilon$  es la energía orbital,  $S$  es el solapamiento y  $F$  es una matriz de Fock (equivalente al Hamiltoniano), que depende de una serie de elementos, entre los cuales se encuentran unas integrales cuya cantidad depende de la cuarta potencia de la cantidad de funciones de base. Es por esto que el volumen de cálculos de una operación computacional se dispara exponencialmente con el tamaño de la base de cálculo.

Si se utiliza la base completa de Hartree-Fock (cálculo límite), el método tiende a un error por exceso en la energía total de la molécula debido a la sobreestimación de la repulsión interelectrónica en la aproximación correspondiente, entre otras causas. Se denomina energía de correlación a la diferencia entre la energía HF y la energía exacta. Momento dipolar, energías de reacción o parámetros geométricos son menos sensibles a este error por depender menos de la correlación entre electrones. En el caso de la reacción de disociación de enlaces homolíticos se tiene un error particularmente grosero debido al cambio en el número de pares de electrones entre reactivos y productos, que modifica incongruentemente la energía de correlación. Se da un error por defecto en la geometría de equilibrio tanto más apreciable cuanto más electronegativos sean los átomos observados (en las moléculas de este trabajo no se encuentran especies marcadamente electronegativas), lo que lleva también a un aumento sistemático del error en las frecuencias de vibración (por exceso), y posiblemente a una reducción del momento dipolar respecto al experimental.

En este punto de la explicación, se puede extender el concepto del modelo teórico a una generalidad en la química computacional, debido a la imposibilidad habitual de resolver la ecuación de Schrödinger. Estos modelos se pueden clasificar según la complejidad de la base y el grado de realismo de la correlación electrónica (ausencia de aproximaciones). El modelo de Hartree-Fock representaría la mínima correlación, al igual que puede plantearse una base mínima, y existirían, al menos hipotéticamente, bases y correlaciones completas. Se prefieren aquellos que cumplan una serie de reglas básicas: el error debe crecer de forma aproximadamente lineal con el número de átomos, el modelo debe obtener una sola energía y basarse meramente en la posición relativa de los núcleos (y cuáles sean estos) para obtenerla, además de ser esta energía un límite de la experimental (método variacional). Para que un modelo se popularice, deber tener un campo de aplicación útil en al menos un grupo de moléculas.

El modelo de Hartree-Fock original se aplica precisamente a moléculas de 50 a 100 átomos, lo que lo hace impreciso para la triptolina y el tetrahidrocarbazol.

Los modelos basados en este pero posteriores en el tiempo y mejorados son capaces de cubrir las necesidades de este trabajo, aumentando el coste computacional y refinando la idea de correlación electrónica. Estos utilizan los orbitales moleculares desocupados que surgían del tratamiento matemático de Roothaan-Hall que se discutió anteriormente, los mismos que el método Hartree-Fock original ignoraba para el cálculo de propiedades fundamentales.

### 2.3.2.1 - Modelo de interacción de las configuraciones

Se parte de la idea de que una base hipotéticamente completa, que tuviera en cuenta matemáticamente todos los estados excitados posibles, es equivalente a la resolución de la ecuación de Schrödinger general y completa de forma exacta. Esta versión total de la interacción de configuraciones no es aplicable (hay infinitos estados excitados). La praxis real consiste en limitar la cantidad de estados superiores al fundamental y plantear una combinación lineal de funciones de onda Hartree-Fock partiendo de la fundamental y promocionando electrones uno a uno. Los coeficientes de la combinación se calculan mediante:

$$\sum (H_{st} - E_i \delta_{st}) a_s = 0$$

Se puede realizar una aproximación llamada de núcleo congelado según la cual se desprecian las transiciones desde la capa interna electrónica. Otra aproximación consiste en limitar los electrones que transicionan; si se trata de un solo electrón se llama método CIS, si se trata de dos electrones (mayor precisión) se denomina CID, cuya formulación es:

$$\Psi_{CID} = a_0 \Psi_0 + \sum_i^{OM \text{ ocupados}} \sum_j^{OM \text{ ocupados}} \sum_a^{OM \text{ desocupados}} \sum_b^{OM \text{ desocupados}} a_{ij}^{ab} \Psi_{ij}^{ab}$$

si se quiere añadir tanto transiciones dobles como solitarias, se denomina CISD y se le suma un término:

$$\sum_i^{OM \text{ ocupados}} \sum_a^{OM \text{ no ocupados}} a_i^a \Psi_i^a$$

Aunque tienen el problema de ser inconsistentes con el tamaño del sistema.

### 2.3.2.2 - Modelos Møller-Plesset

En este modelo, se busca el Hamiltoniano exacto como variación del Hamiltoniano de Hartree-Fock, sabiendo que la energía y la función de onda en esta aproximación son de valor muy próximo a aquellas exactas:

$$\hat{H} = \hat{H}_0 + \lambda V$$

donde lambda es un parámetro adimensional y V es una perturbación leve del Hamiltoniano.

La energía exacta en estos términos resulta:

$$E = E^0 + \sum \lambda^n E^n$$

Con formulación idéntica para la función de onda exacta.

Estas ecuaciones se aplican sobre la ecuación de Schrödinger obteniendo perturbaciones del tipo:

$$\hat{H}_0 \Psi^2 + V \Psi^1 = E^0 \Psi^2 + E^1 \Psi^1 + E^2 \Psi_0$$

donde cada nueva ecuación se multiplica por la función de onda de Hartree-Fock y se integra a todo el espacio; por ejemplo:

$$E^2 = \int \dots \int \Psi_0 (\hat{H}_0 + V) \Psi^1 \prod d\tau_n$$

Por tanto, la energía Hartree-Fock se obtendría como suma de las energías de primer orden y orden cero. Las correcciones posteriores a la energía se pueden expresar en función de la energía de los orbitales ocupados y desocupados y unas integrales de interacción electrón-electrón que varían al promocionar electrones y dependen de los orbitales moleculares. Estas integrales pueden relacionarse con aquellas que surgían de las ecuaciones de Roothaan-Hall y que dependían de las funciones de base.

La correlación electrónica en este modelo puede ser de varios órdenes según la cantidad de perturbaciones, siendo el más común y el utilizado en este trabajo el de segundo orden, o MP2. Este método no es variacional, por lo que puede introducir un error sistemático por defecto en la energía total.

### 2.3.2.3 - Modelos del funcional de la densidad

Existe la posibilidad de acudir a un caso ideal para obtener los términos exactos de correlación e intercambio electrónicos. Esta situación es la de un gas de electrones con densidad constante en el espacio. Este método es por tanto el primero en esta lista que no es *ab initio*, es decir, en este caso sí se utilizan datos empíricos externos. Su coste computacional también es menor que en modelos anteriores.

La energía Hartree-Fock ahora se desglosa en cinética, potencial, coulombiana y de intercambio/correlación, respectivamente:

$$E_{DFT} = E_T + E_V + E_J + E_{XC}$$

cuyo último término sustituye a la energía de correlación H-F

Estas energías pueden expresarse matemáticamente en función de las integrales bielectrónicas. De forma similar a las ecuaciones de Roothaan-Hall, en este modelo surgen otras llamadas de Kohn-Sham. Todas las contribuciones excepto la cinética dependen de la densidad electrónica. El funcional de intercambio y correlación electrónicos pueden modificarse para obtener un resultado mejor en diversos sistemas pero depende de la especie química; nuevos funcionales se desarrollan continuamente en la actualidad.

### 2.3.3 - BASES DE FUNCIONES

Todos los métodos de cálculo requieren de una base de funciones para representar los orbitales atómicos, como se vio en la página 22. Históricamente se planteó primero el uso de funciones del tipo hidrogenoides en coordenadas cartesianas pero su peso de computación era realmente elevado por lo que se rebajó mediante el uso de orbitales Slater sin nodos (STO):

$$\phi = \frac{\left(\frac{2\zeta}{a_0}\right)^{n+0.5}}{[(2n)!]^{0.5}} r^{n-1} e^{-\frac{\zeta r}{a_0}} Y_l^m(\theta, \phi)$$

la Zeta griega  $\zeta$  indica la carga nuclear efectiva. También están presentes los números cuánticos.

Esta tendencia continuó hasta el desarrollo de funciones gaussianas para describir los orbitales atómicos:

$$g_{ijk} = N x^i y^j z^k e^{-r^2 \alpha}$$

en coordenadas cartesianas centradas en cada núcleo, donde  $\alpha$  es un coeficiente orbital. El orden de la función depende de  $i, j$  y  $k$ ; si todos ellos son cero se tiene un orbital  $s$ , si dos de ellos son nulos y el restante es la unidad se tiene una función  $p$ . Finalmente si se cumple la condición de que  $i+j+k=2$  se tiene un orbital tipo  $d$ . Normalmente se plantea una base como combinación lineal de gaussianas (función contraída) y se ajustan los

coeficientes alfa con datos experimentales o aproximaciones al mínimo de energía atómica.

### **2.3.3.1 - Base mínima**

La base más reducida posible aún contiene la cantidad de funciones necesaria para describir cada electrón. Estas bases engloban cada orbital correspondiente a la capa  $n$  del átomo en cuestión, incluso aquellas  $n(s,p,d)_{x,y,z}$  que estén desocupadas, porque tienen importancia en la descripción del enlace intramolecular (donación de pares electrónicos a orbitales desocupados). La base de este tipo más extendida es la llamada STO-3G, pues se ajustan sus funciones gaussianas en términos de un grupo de tres de las mismas a las funciones de Slater equivalentes (ajuste por mínimos cuadrados).

Estas bases mínimas tienen un defecto sistemático al considerar todos los entornos atómicos como electrónicamente esféricos, cuando algunos elementos distan mucho de esta condición. También poseen otro al centrar los orbitales en los núcleos y limitar el análisis del enlace químico; distribución electrónica dependiente de varios núcleos a la vez.

### **2.3.3.2 - Bases de valencia desdoblada**

La función de estas bases es básicamente corregir el defecto mayor de las bases mínimas: las funciones dejan de estar esféricas exclusivamente para estar descritas en dos grupos; internas y externas, es decir, más compactas respecto al núcleo o más libres. En este caso las coordenadas cartesianas se calculan de forma independiente, rompiendo con la necesidad de una forma esférica, y los coeficientes de cada función se adecúan a cada tipo de enlace en el cual está presente cada electrón de la molécula, para dar más peso a la parte interna o a la externa. Los orbitales del core de no valencia no se desdoblan.

Una de estas bases es la 3-21G, que asigna 3 gaussianas para el core, dos para la parte interna y una para la parte externa en el caso de los orbitales de valencia. Otra es la 6-31G, con seis gaussianas de core y cuatro de valencia repartidas de la siguiente forma: 3 para la parte interna y una para la externa.

### **2.3.3.3 - Bases de polarización**

Si las bases desdobladas corregían el primer defecto de la base mínima, las de polarización se centran en el segundo del que se habló anteriormente: el centro de los orbitales se disponía en el átomo. Esto se palía en este tipo de bases mediante la introducción de funciones de número cuántico secundario superior al que les corresponde naturalmente (d a las que se describen con s y p, p para el hidrógeno) y así alejar la distribución de carga hacia el espacio interatómico. Matemáticamente se puede describir este fenómeno por dos vías, el desarrollo en serie de Taylor o los orbitales híbridos de Pauling (sp, pd).

Las bases más ligeras de este tipo son entre otras la 6-31G\*, que parte de la 6-31G de valencia desdoblada y le añade funciones de polarización d a cada átomo que no sea hidrógeno, concretamente seis gaussianas de segundo orden.

Aquellos sistemas que requieran de la polarización de orbitales s del hidrógeno por su naturaleza de enlace se describen con una base 6-31G\*\*

### 2.3.3.4 - Funciones difusas

Ciertos cálculos computacionales requieren de la descripción de aniones (acidez, estados excitados, absorción ultravioleta). Estos electrones añaden una condición extra, debido a su fuerte asociación a un átomo específico. En estos casos se añaden funciones difusas tipo p o s para todos los núcleos excepto el hidrógeno y s para este (en el caso de que se añada). Dado que parten de las bases anteriores se denominan, en el caso del ejemplo anterior que se viene usando, 6-31+G\* o 6-31++G\*\*

## 2.3.4 - CÁLCULO DE MAGNITUDES TERMODINÁMICAS Y GEOMÉTRICAS

Como se ha explicado hasta ahora, y desde luego, como puede deducirse fácilmente, los distintos modelos y bases suponen volúmenes computacionales y costes en tiempo y hardware muy variables, además de tener una aplicación no absoluta, en tanto unas aproximaciones son más válidas a un tipo de moléculas u otras, véase según su tamaño, disposición de átomos de grupos electrónicamente especiales, geometrías, etc.

Debe tenerse en cuenta de forma general que los cálculos geométricos son mucho más pesados y largos y que aquellos de energías y valores termodinámicos.

Para la optimización de una geometría molecular (paso previo ineludible a cualquier cálculo termodinámico), se deben calcular las distancias internucleares de equilibrio. El funcional de la densidad llamado B3LYP y MP2 otorgan resultados notables en esta magnitud, sobre todo comparados con HF. Los dobles enlaces tienen un error sistemático en HF, ya que se promocionan electrones de OM enlazantes (ocupados) a antienlazantes (desocupados) y se debilita el enlace.

Tabla 2.3.4-1 Desviaciones absolutas de métodos de cálculo con respecto a uno dado (Fuente: Delano P. Chong, *Canadian Journal of Chemistry* Volume 96, Number 3, March 2018)[9]

Method	Level of theory					
	G2	C2	G3	C3	C4	E4
CCSD(T)	0.0132	0.0144	0.0064	0.0027	0	
CCSD	0.0084	0.0097	0.0035	0.0034	0.0067	
MP3	0.0045	0.0068	0.0047	0.0070	0.0097	
MP2	0.0113	0.0128	0.0053	0.0042	0.0038	
HF	0.0182	0.0171	0.0230	0.0237	0.0247	
B3LYP	0.0064	0.0079	0.0052	0.0048	0.0052	0.0051

Note: G2, 6-31G\*; C2, cc-pVDZ; G3, 6-311+G(2d,p); C3, cc-pVTZ; C4, cc-pVQZ; E4, et-pVQZ.



Si se observan los enlaces C-N y C-O B3LYP y MP2 siguen siendo eficaces con un ligero error por exceso pero Hartree-Fock se desvía demasiado.

Todo lo aplicado a distancias de enlace es extrapolable a los ángulos de enlace.

El siguiente paso en el cálculo computacional debe ser la optimización de la geometría. Cuando se realiza esta búsqueda el algoritmo encuentra un mínimo de energía local, como se explicó en el apartado de superficies de energía potencial, pero este mínimo puede ser o no el absoluto de la molécula. La obtención de estos confórmeros depende del *input* o geometría de partida que se le otorgue al programa, el cual tenderá a buscar el mínimo más próximo a dicha geometría. Debe tenerse especial cuidado con esto, y aplicar un método iterativo en el cual una estructura optimizada por un método sea el punto de partida de otra optimización con un método más avanzado, o recurrir a datos experimentales o de otros trabajos para elaborar un *input* lo más próximo posible, aproximadamente, a la geometría real. Estas iteraciones, además de llevarse a cabo manualmente por el profesional, son las que los programas utilizan dentro de un mismo método para optimizar geometrías; deben cumplirse varios criterios, entre los que se encuentran, de alguna forma:

- La energía no debe reducirse más allá de cierto valor
- El gradiente de energía debe aproximarse a 0 según un límite arbitrario (más decimales comporta más peso computacional)
- Ciertos parámetros geométricos establecidos no deben modificarse más allá de valores establecidos.

A continuación, se habla de energías de reacción y energías termodinámicas. Comenzando arbitrariamente por las energías de disociación homolítica, puede decirse al respecto que los modelos HF son muy poco recomendables y los B3LYP y MP2 vuelven a imponerse una vez más. En la página 22 se habla de este tipo de proceso y sus pormenores con las aproximaciones realizadas. Las afinidades protónicas se comportan de forma similar para los tres modelos de uso común que se están comparando en estas páginas.

Tabla 2.3.4-2 Entalpías de los confórmeros del ácido fumárico en varios niveles de cálculo (Fuente: R. Ugarte, C. Bustos, I. Moreno-Villoslada, J. Chil.; Chem. Soc. 56, N° 2 (2011), págs.: 656-662)[10]

Calculation Method	Conformers			
	S <sub>1</sub> <sup>*</sup>	S <sub>nv</sub>	T <sub>n</sub>	S <sub>v</sub>
HF/6-31G(d)	6.56	9.77	32.81	0
HF/6-31G(d,p)	6.44	9.80	32.79	0
MP2/6-31G(d,p)	4.76	8.54	65.75	0
B3LYP/6-31G(d,p)	2.53	8.64	53.66	0
BLYP/6-31G(d,p)	5.37	8.92	42.18	0
BLYP/STO-6G	-0.80	5.68	28.45	0

\* No hindered rotor approximation analysis: 6-31G(d), 6-31G(d,p).

Se utilizan las siguientes relaciones termodinámicas:

$$\Delta H = \Delta U + \Delta(PV)$$

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

aunque el incremento de presión y volumen suele considerarse constante.

Los cálculos de funciones de estado sucesivas comienzan con la variación de energía interna entre 0K y la temperatura deseada:

$$\Delta U = \left(\frac{3}{2}\right)RT + \left(\frac{3}{2}\right)RT + N_A \sum_i^{\text{modos normales}} \frac{hv_i}{e^{\frac{hv_i}{kT}} - 1}$$

teniendo en cuenta las energías traslacional, rotacional y vibracional sucesivamente. Estos cálculos requieren por tanto de la computación de las frecuencias de vibración previamente.

Seguidamente se añade la energía de vibración del punto cero:

$$U_{vib}(0) = 0.5nN_A \sum_i^{\text{modos normales}} hv_i$$

Y por último se calcula la entropía como entropía traslacional, rotacional, vibracional y electrónica, con entropía residual. Todas las ecuaciones termodinámicas se aplican a moléculas poliatómicas no lineales (como triptolina y tetrahidrocarbazol):

$$\begin{aligned} S = nR & \left[ \frac{3}{2} + \ln \left( \left( \frac{nRT}{P} \right) \left( \frac{2mkT}{h^2} \right)^{3/2} \right) \right] \\ & + nR \left[ \frac{3}{2} + \ln \left( \left( \frac{\sqrt{\pi}}{\sigma} \right) \left( \frac{1}{hc\beta B_A} \right)^{1/2} \left( \frac{1}{hc\beta B_B} \right)^{1/2} \left( \frac{1}{hc\beta B_C} \right)^{1/2} \right) \right] \\ & + nR \sum_i^{\text{modos normales}} \left[ \left( \frac{\mu_i}{e^{\mu_i} - 1} \right) + \ln \left( \frac{1}{1 - e^{-\mu_i}} \right) \right] + nR \ln g_0 \\ & - nR [\ln(nN_A) - 1] \end{aligned}$$

donde los parámetros más peculiares son sigma, el número de simetría, y g<sub>0</sub>, la degeneración del estado fundamental electrónico.

Estas ecuaciones requieren de algunas aproximaciones que no se cumplen en todos los casos (oscilador armónico...)

En cuanto a energías conformacionales, MP2 calcula las diferencias de forma más precisa que otros, siendo H-F la más errada (error por exceso). Cuando existen una gran cantidad de confórmeros es necesario restringir la búsqueda con métodos como los de dinámica molecular o los Monte Carlo.

Cuando se calculan conformaciones de una misma molécula se debe prestar especial atención a mecanismos de baja energía como la pseudorotación de Berry y la inversión quiral que pueden generar transiciones geométricas no detectables.

Otra magnitud importante que se calcula en optimización geométrica es el momento dipolar, el cual responde de manera homogénea a casi todos los niveles de cálculo. Como se viene diciendo en secciones anteriores, el modelo límite de HF sobreestima la separación de cargas y por tanto el momento dipolar, error que no se comete en modelos de correlación electrónica.

Tabla 2.3.4-3 Comparación de métodos de cálculo para una misma base, aplicados a magnitudes termodinámicas (Fuente: D. Vasilescu; *J. Mol. Struct. Theochem* 803 (45-60); febrero 2007)[11]

	EXP	HF	MP2	BPW91	B3LYP	mPW1PW91
<i>Monomer</i>						
<i>E</i> (H)		-92.9063758566	-92.8993777787	-93.4437044145	-93.4555276704	-93.4209865309
$\mu$ (D)	2.99(a) 2.985(b)	3.27	2.91	2.84	2.93	2.94
$\langle \alpha \rangle (a_0^3)$	17.48(c)	15.83	16.46	17.19	16.79	16.58
$B_{rot}$ (GHz)	44.31597(a)	46.56379	43.63539	44.10161	44.93935	45.05826
ZPE (kcal mol <sup>-1</sup> )	9.943(d)	11.078	9.844	9.908	10.211	10.316
<i>Dimer</i>						
<i>E</i> (H)		-185.819520826	-185.810336295	-186.897079432	-186.922344623	-186.853492528
$\mu$ (D)	6.55(e)	7.25	6.82	6.73	6.91	6.94
$\langle \alpha \rangle (a_0^3)$		32.42	33.85	35.54	34.62	34.20
$B_{rot}$ (GHz)	1.746 (f)	1.69091	1.73543	1.70094	1.74224	1.75632
ZPE (kcal mol <sup>-1</sup> )		22.876	20.523	20.530	21.181	21.389

(a), Bhattacharya and Gordy [43]. (b), Ruoff [51]. (c), Hirschfelder et al. [50]. (d), Bowman et al. [27]. (e), Campbell and Kukulich [44]. (f), Buxton et al. [48].

Pese a que se obtengan cargas totales y momentos dipolares, la asignación de cargas atómicas tal y como se haría en una representación química al uso (cargas formales, híbridos de resonancia...) no es posible de computar, dado que es una aproximación, al fin y al cabo, visual, que se utiliza meramente para comprender mejor las propiedades de la especie de estudio. La magnitud más próxima a esta idea que se puede calcular es un mapa de densidad electrónica, además de la población de Mulliken:

Este análisis matemático comienza integrando para todo el espacio y todas las funciones de base la densidad electrónica de H-F:

$$\int \rho dr = \sum_{\mu}^{base} \sum_{\nu}^{base} P_{\nu\mu} \int \phi_{\mu} \phi_{\nu} dr = n$$

donde P es la matriz densidad y  $\phi_i$  son las funciones atómicas.

De esta manera se obtiene n, el número total de electrones, el cual es equivalente a la suma de los productos de matrices densidad y solapamiento. Se presenta a continuación el problema de asignar cada electrón a un elemento de la matriz densidad. Según la aproximación de Mulliken, a cada átomo se le otorga la mitad de la carga en la que participa, dando como resultado final la carga atómica:

$$Q_A = Z_A - q$$

para un átomo "A" cuyo número atómico es Z.

Otra opción consiste en ajustar el potencial electrostático calculado con esta misma magnitud descrita por una distribución de carga centrada en los átomos. Se calcula el potencial electrostático punto a punto en el espacio de la molécula y se asigna un potencial aproximado para cada punto, basado en dicha distribución centrada en el núcleo:

$$\varepsilon_p^{approx} \sum_A^{nucleos} \frac{e^2 Q_A}{4\pi\varepsilon_0 R_{Ap}}$$

Aunque la selección de los puntos espaciales no está estandarizada.

En otro orden de cosas, la geometría de un estado de transición no puede ser determinada experimentalmente por lo que no se puede asignar a un modelo y base la mayor corrección respecto a este dato experimental. Se asume que un nivel adecuado es el MP2/6-311G\*\* al igual que para las energías de activación, por el mismo motivo. Como es habitual, Hartree-Fock es el método con peores resultados. Determinar el verdadero ET puede ser realmente complicado teniendo en cuenta la posible variedad de ellos que pueden no ser el mínimo absoluto de energía o inclusive que el ET de una reacción no sea el mínimo absoluto, por cuestiones diversas, como la cinética.

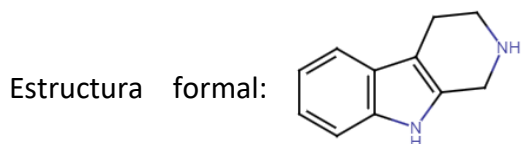
Además de la plétora de magnitudes escalares y vectoriales que la química computacional calcula, también puede generar representaciones gráficas de magnitudes cuya distribución geométrica es relevante, y entre ellas, la propia forma molecular o los orbitales moleculares. Un concepto interesante es el de HOMO y LUMO, conocidos orbitales frontera que determinan la nucleofilia y electrofilia, pero que no se incluirán en este trabajo que se centra en el estado electrónico fundamental. Los mapas de densidad electrónica, parámetro que se trata en puntos anteriores, son muy ilustrativos en cuanto a reactividad regioselectiva se refiere, además de permitir localizar átomos y enlaces.

Los resultados teóricos suelen verificarse con la ayuda de diferentes técnicas estructurales experimentales, tanto difracción (por ejemplo difracción de rayos-X, de neutrones o electrones), como por técnicas espectroscópicas (tanto rotación, vibración o electrónica) u otras.

## 3 - MOLÉCULAS DE ESTUDIO


### 3.1 - TRIPTOLINA

#### 3.1.1 - PROPIEDADES FÍSICAS



Fórmula molecular:	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>
Masa molar:	172.226
Color:	blanco amarillento
Estado comercial:	polvo cristalino
Punto de fusión:	206-208°C
Índice de refracción:	1.670
Presión de vapor:	0.0 ± 0.8 mmHg (25°C)

#### 3.1.2 - SEGURIDAD

Símbolo:		GHS07 (Irritante)
Palabra de señalización:	Warning	
Almacén:	Refrigerador	
Riesgos:	H315-H319-H335 (Irritación de la piel, irritación ocular severa, posible irritación respiratoria)	
Precauciones:	P261-P305 + P351 + P338 (no respirar en forma vaporizada, si entra en contacto con los ojos lavar vigorosamente, retírense las lentes de contacto)	
Equipo de protección:	Gafas, guantes, máscara N95 (US)	
RID/ADR:	NonHarmful (sin riesgo en transporte por carretera o rail)	

### **3.1.3 - SÍNTESIS**

La triptolina puede obtenerse por métodos muy diversos, aquí se mencionan algunas de las moléculas de partida y sus rendimientos sintéticos:

- etil 3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato (76%) [12] los cuales publicaron varias rutas más en la revista Tetrahedron (volumen 39)
- 3-metil-1,3-oxazolidina + triptamina (6%), 3-feniloxazolidina+triptamina (48%) por Singh y Sarin en 1988
- triptamina y ácido glicoxílico (80%) con número de patente WO2008/148617 A1
- formaldehído y triptamina (12%) por Izumi y Kido en 2011
- 2-bencil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1H- $\beta$ -carbolina (93%) [13] cuyos autores publicaron varias síntesis más en la revista Tetrahedron (volumen 59)
- 2,3,4,9-Tetrahidro-2-(2-fenilmetil)-1H-pirido(3,4-b)indol (99%) [14]
- triptamina+3,4,4-trimetil-1-(4-metilfenil)sulfonilimidazolidina (41%) [15]
- ácido 1,2,3,4-tetrahidropirido[3,4-b]indol-1-carboxílico (89%) por Gynther en 1988

### **3.1.4 - UTILIDADES**

La triptolina no se utiliza en tal forma como componente final, sino sus derivados. Estos funcionan como inhibidores en farmacología, véase la enzima monoamino oxidasa A, pinolina y 5-hidroxitriptolina, serotonina y epinefrina [16]

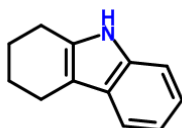
La naturaleza de los medicamentos derivados de la triptolina los hace útiles en el área de la salud mental y el sistema nervioso, por ejemplo en la enfermedad de Alzheimer [17]. Otros usos incluyen:

- Antitérmicos. También se les han atribuido propiedades analgésicas, hipotérmicas, reducción del hambre, paliativo de defectos derivados del uso de apomorfina [16]
- Resensibilización de MRSA a los antibióticos tipo beta-lactamas [18]
- En investigación biomédica se han realizado experimentos relacionados con su actividad neurológica en ratas, estudio del comportamiento, coordinación motora y prevalencia en estado libre [19]
- El derivado más importante puede ser el triptófano, aminoácido esencial, en el cual se basan multitud de fármacos de uso popular en aspectos de la salud mental referidos anteriormente.

## 3.2 - TETRAHIDROCARBAZOL

### 3.2.1 - PROPIEDADES FÍSICAS

Estructura formal:



Fórmula molecular:	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N
Masa molar:	171.238
Color:	blanco
Estado comercial:	polvo cristalino
Punto de fusión:	118-120°C
Índice de refracción:	1.666
Presión de vapor:	0.0 ± 0.7 mmHg (25°C)

### 3.2.2 - SEGURIDAD

Símbolo:



GHS07 (Irritante)

Palabra de señalización:	Warning
Almacén:	Refrigerador
Riesgos:	H315-H319-H335 (Irritación de la piel, irritación ocular severa, posible irritación respiratoria)
Precauciones:	P261, P264, P271, P280, P302+P352, P304+P340, P305+P351+P338, P312, P321, P332+P313, P337+P313, P362, P403+P233, P405, P501 (Similar a la triptolina, mayores riesgos derivados de mayor volatilidad)
Equipo de protección:	Gafas, guantes, máscara N95 (US)
RID/ADR:	NonHarmful (sin riesgo en transporte por carretera o rail)

### **3.2.3.- SÍNTESIS**

Existen más de 100 rutas de síntesis documentadas para el tetrahydrocarbazol, seguidamente se citan algunas de ellas (rendimientos entre paréntesis):

- fenilhidracina + ciclohexanona en ácido acético y catálisis por zeolitas, especialmente H-Y (desconocido) [20]
- Estos mismos reactivos iniciales se usaron con un rendimiento del (97%) [21]
- 2-(2-nitrofenil)-2-ciclohexen-1-ona (95%) [22]
- ciclohexanona y orto-cloroanilina (92%) [23]
- monóxido de carbono + fenilhidracina + ciclopenteno (99%) [24]
- ácido meta-yodobenzoico + 4-(Benziloxi)butiraldehído (57%) [25]
- 2,3-Dihidro-1H-carbazol-4(9H)-ona (60%) [26]
- 9-terc-butil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol (97%) [27]

### **3.2.4.- UTILIDADES**

Al igual que la triptolina, el tetrahydrocarbazol se funcionaliza para ser utilizado en los productos finales. Su campo de aplicación general es también la medicina, pero en este caso su función comprende más áreas del organismo. Los usos de la molécula incluyen:

- Se han estudiado carbazoles como inhibidores del protozoo *Toxoplasma Gondii*, causante de la toxoplasmosis, enfermedad que causa complicaciones en algunos animales y en fetos humanos [28]
- Puede combatir la afección del riñón poliquístico según la patente WO2006/012310 A2
- Al unirse a ditioatos puede tener actividad antitumoral [29]
- Si se utilizan peróxidos intermedios en reacciones ácido-catalizadas se pueden obtener antivirales [30]
- Asimismo otros derivados se utilizan como agentes antimicrobianos [31]
- Antitumorales, analgésicos y antirreumáticos según una antigua patente de febrero de 1975 por Berger y compañía.
- Diversas patentes sugieren el uso como inhibidores enzimáticos (pla2, lipoxigenasa...) e inhibidores de la corrosión en zinc sumergido en HCl



## 4 - INSTRUMENTACIÓN

Para la parte experimental se optó por la espectroscopía de microondas con chorro supersónico, con transformada de Fourier y excitación de banda ancha o *chirp-pulse*.

La transformación de Fourier es una herramienta matemática tipo aplicación lineal que transforma funciones en el tiempo en funciones de frecuencias discretas. Su definición formal es la siguiente, para una función  $f$ :

$$\hat{f}(\xi) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(x)e^{-2i\pi\xi x} dx$$

Las técnicas de TF permiten registrar simultáneamente todo el rango del espectro, además de tener una resolución superior a aparatos tradicionales.

Un pulso tipo *chirp* es un barrido rápido de frecuencia ascendente o descendente. En este caso se emite en un periodo de tiempo muy corto, siendo este la causa de la excitación de todo el rango espectral al mismo tiempo. Cada pulso se emite en unos pocos microsegundos, recogiendo a continuación la emisión de desexcitación molecular (o *free induction decay*). La adquisición de un gran número de FIDs garantiza una intensidad de línea suficiente, en cuanto al cociente señal/ruido se refiere.

La parte más característica de esta técnica es la expansión supersónica en la cámara del espectrómetro. En este caso se logran condiciones de alto vacío, pero la colisión del haz en expansión con las moléculas de aire residual (nunca puede existir un vacío perfecto, ni en el aparato de este trabajo, ni en otros de ultra-alto vacío) genera una onda de choque cuya morfología se muestra a continuación:

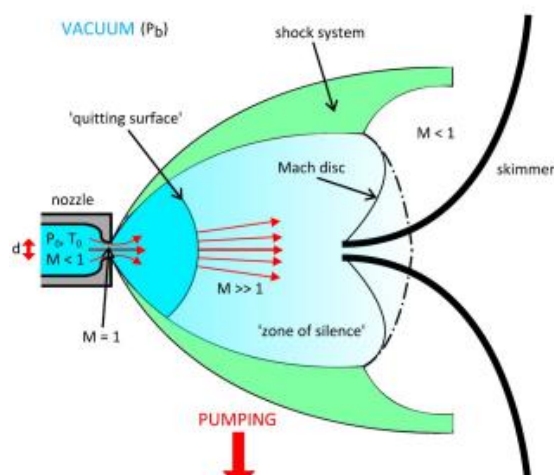


Figura 4 – 1. Esquema general de un chorro supersónico, resaltando la zona de silencio (Fuente: A. Ayasli, Universidad de Innsbruck, Tesis de Máster, 2018) [32]

Los laterales y el frente sufren bruscas caídas de velocidad y aumento de temperatura. Este frente se denomina disco de Mach, nombre que proviene del número de Mach ( $M$ ), cociente entre la velocidad de flujo y la velocidad del sonido local.

A la salida de la tobera ambas velocidades son iguales, hasta el límite conocido como *quitting surface*, más allá se encuentra la zona de silencio, en la cual  $M > 1$  y por tanto la muestra alcanza velocidades supersónicas. Un *skimmer* puede ser necesario dentro de esta zona para evitar que la muestra llegue al disco de mach, donde  $M < 1$ . A través de este orificio la muestra es colimada y redirigida. En nuestro caso no se utilizó *skimmer*.

Gracias a la separación que esta técnica provoca entre las moléculas y a la ausencia de colisiones en general, la rotación es libre y algunas de las causas de ensanchamiento de línea tales como la producida por la presión se eliminan, resultando en un espectro de rotación con transiciones muy finas y distinguibles.

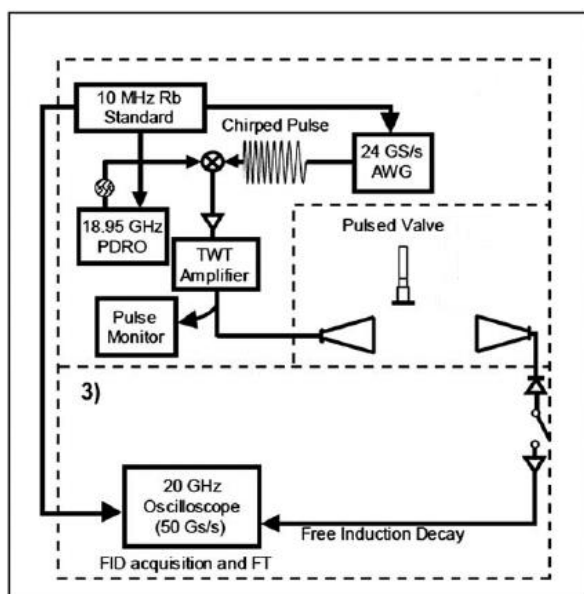
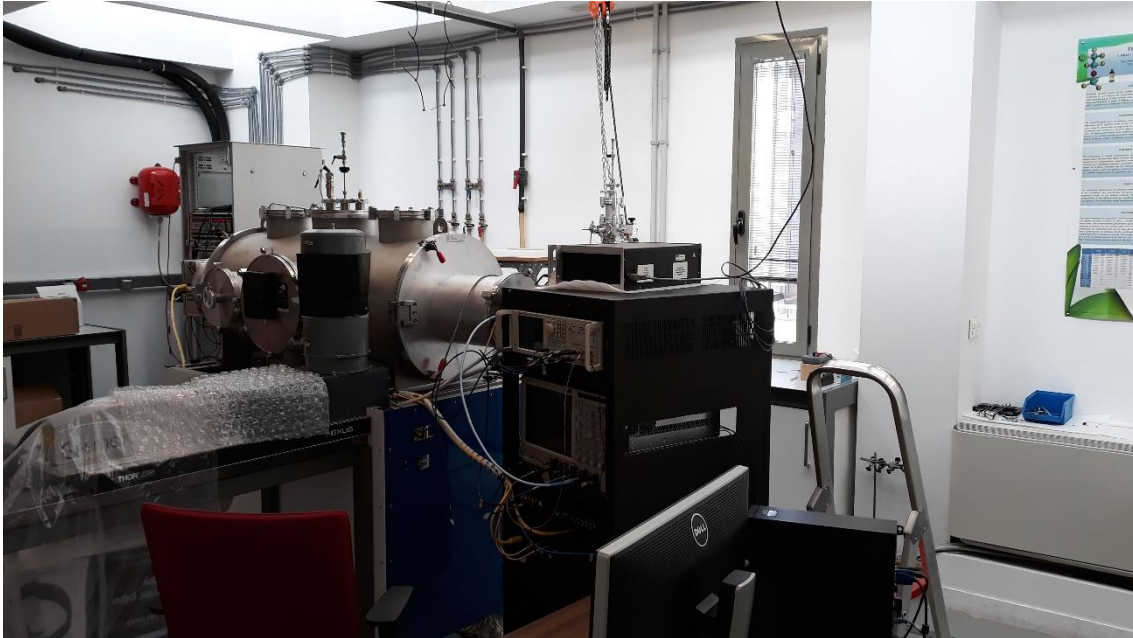


Figura 3 – 2. Esquema de bloques de un espectrómetro microondas con TF (Fuente: R. G. Bird, D. W. Pratt, J. Neill, B. H. Pate; *Faraday Discuss*; 2009) [33]

El chorro del inyector se genera con un gas portador a alta presión y un orificio de tobera muy estrecho, que comunica la cámara de estancamiento con la de expansión, entre las cuales hay una gran diferencia de presiones, lo que provoca una inyección considerable de moléculas de analito en la cámara de expansión.

Debe tenerse en cuenta que, para mantener el vacío en la cámara de expansión esta debe contar con un sistema de vaciado, que en este caso consiste en una bomba difusora que trabaja con ciclos de evaporación-condensación de aceites minerales de bajo punto de ebullición. La bomba se refrigera por flujo de agua en una espiral externa. Unida a esta bomba se encuentra otra de tipo rotativa primaria, que se compone de una cámara circular y una pala rotatoria que absorbe, transporta, comprime y emite gas.

La señal detectada es aquella emitida espontáneamente por la muestra tras la excitación de los estados de rotación. Un osciloscopio registra la onda de salida y un sistema informático realiza la transformación de Fourier.



*Figura 4 – 3. Foto del espectrómetro de microondas de banda ancha utilizado en este trabajo*



*Figura 4 – 4. Foto de uno de los inyectores de muestra del espectrómetro de microondas*

## 5 - RESULTADOS

### 5.1 - ESTEREOQUÍMICA A *PRIORI*

El objetivo central de este trabajo consiste en determinar la conformación y estructura de las moléculas de estudio, incluyendo la posible existencia de diferentes confórmeros en fase gas. Para ello se ha llevado a cabo el análisis espectral de rotación y la computación de sus propiedades estructurales mediante métodos computacionales de orbitales moleculares. Todo ello permite obtener predicciones teóricas de las estructuras y energías electrónicas, así como de otras propiedades como las frecuencias de vibración y propiedades eléctricas. Estas predicciones se contrastan con los resultados experimentales, todo lo cual debe proporcionar resultados fiables acerca de la estabilidad relativa de los confórmeros y la estructura molecular. Para llegar a estas conclusiones el primer paso es necesariamente plantear los posibles confórmeros *a priori* utilizando argumentos químicos.

El análisis del espectro extenderá los trabajos previos de espectroscopía electrónica existentes sobre estas dos moléculas, contenidos en la sección de referencias [34,35].

Las dos moléculas estudiadas están basadas en la estructura del indol. El indol es un compuesto aromático heterocíclico plano formado por un anillo bencénico fusionado con un anillo de cinco miembros de pirrol. En la triptolina y el tetrahydrocarbazol se fusiona en las posiciones 2 y 3 una molécula de indol con un anillo de seis miembros, bien un ciclohexano o una piperidina. Por tanto, las posibles variaciones conformacionales de la triptolina y el tetrahydrocarbazol se deberán al anillo de seis miembros.

La Figura 5.1-1 muestra las posibles conformaciones de un ciclo saturado de seis miembros, para el que existen las formas prototípicas de silla, bote, torsionada (*twist*), sofá y media-silla. En el caso de la triptolina y el tetrahydrocarbazol la presencia del grupo indol introduce un doble enlace en el anillo de seis miembros, lo que producirá la planaridad de los cuatro átomos próximos a las posiciones de fusión 2 y 3. Como resultado, cabe esperar que el anillo de ciclohexano o piperidina adopte una conformación semejante al ciclohexeno, que es una media-silla. Esta conformación se caracteriza por el hecho de que los dos átomos fuera del plano se sitúan uno por encima y otro por debajo del plano de los otros cuatro átomos.

Además de estas consideraciones es necesario tener en cuenta la presencia de un heteroátomo de nitrógeno en el caso de la triptolina. Debido a la configuración piramidal del grupo amino pueden aparecer conformaciones adicionales para el átomo de hidrógeno de este grupo. Estas previsiones han permitido generar unas estructuras iniciales, que se han utilizado posteriormente para realizar los cálculos teóricos.

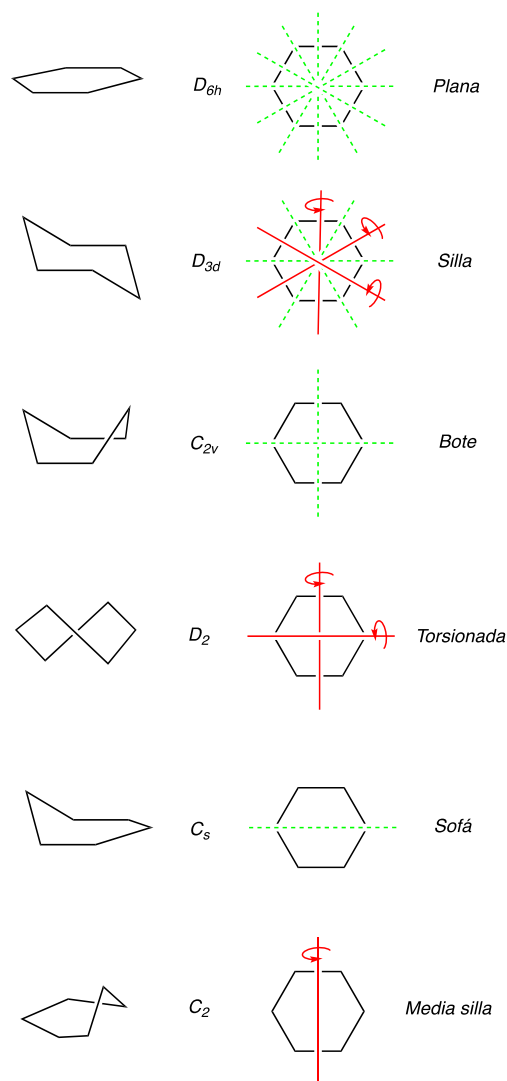


Figura 5.1-1. Conformaciones prototipo de un anillo saturado de seis miembros. Se indica el grupo puntual y los ejes (rojo) y planos de simetría (verde) para cada conformación (no se muestran los ejes perpendiculares al plano del dibujo).

### 5.1.1 - TRIPTOLINA

La Figura 5.1.1-1 muestra la estructura inicial de la triptolina utilizando una representación de bolas y palillos obtenida con el programa MOLDEN. Pese a que en esta representación los dobles enlaces no se representan de forma diferenciada (solo considera distancias interatómicas y ángulos relativos) la presencia de estos es evidente por el número de hidrógenos.

Como se ha mencionado, la mayor parte de la molécula es rígida y plana, exceptuando el anillo de seis miembros de piperidina (a la derecha en la representación de la Figura). En esta zona dos átomos poseen flexibilidad estérica, un carbono y un nitrógeno. Si se visualiza la estructura eclipsando la parte plana y con el nitrógeno posicionado a la izquierda se obtiene la vista de la Figura 5.1.1-2. En esta vista se observan dos posibles conformaciones de media-silla respecto a esos dos átomos.

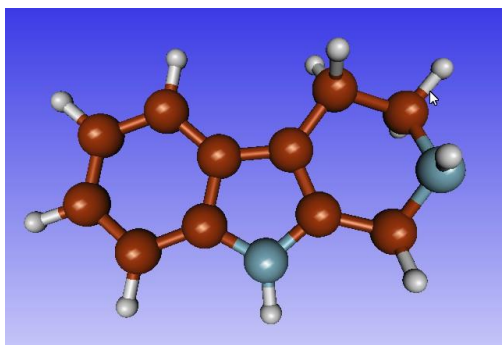
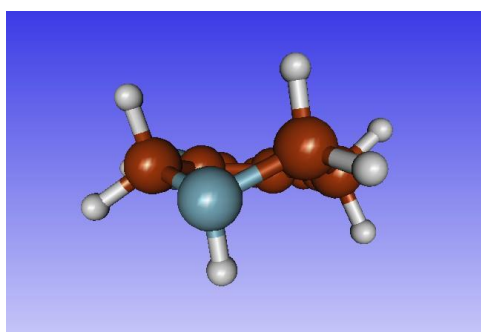
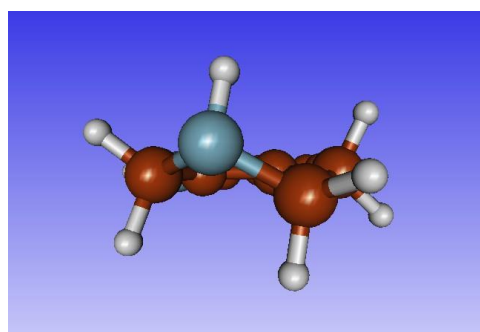


Figura 5.1.1-1. Estructura inicial de triptolina.

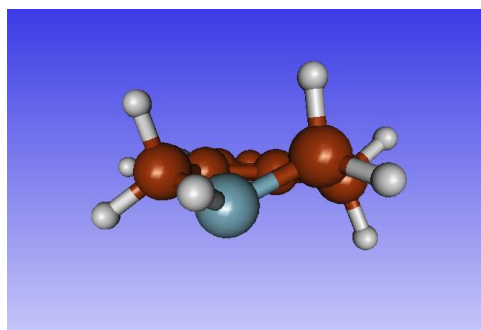


-

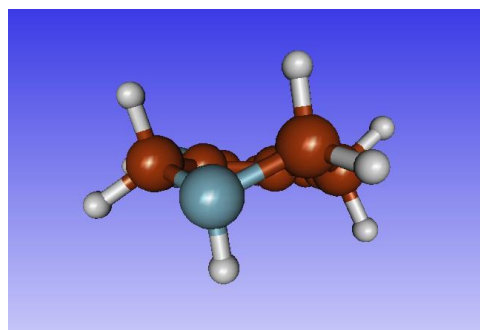


+

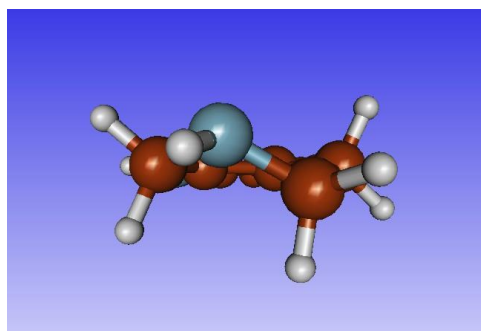
Figura 5.1.1-2. Conformaciones media-silla de triptolina (+ y -) relativas a la posición del grupo amino.



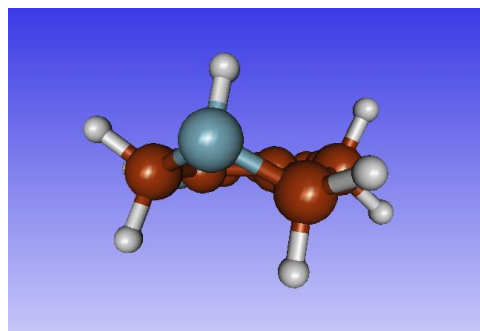
- equatorial



- axial



+ equatorial



+ axial

Figura 5.1.1-3. Conformaciones axial/ecuatorial de triptolina mostrando los cuatro posibles isómeros.

No existe una denominación estándar para este tipo de disposición, por lo que se ha adoptado en la Figura 5.1.1-2 el rótulo de “+” si el nitrógeno se proyecta por encima del plano de la molécula y “-” si lo hace hacia abajo, por supuesto en el marco relativo que se ha establecido anteriormente.

Dentro de ambas conformaciones existen dos posibilidades respecto al hidrógeno del grupo amino, axial o ecuatorial. Por este motivo, resultan finalmente cuatro posibles conformaciones para la triptolina, que se muestran en la Figura 5.1.1-3:

- Ecuatorial –
- Ecuatorial +
- Axial –
- Axial +

En una primera consideración se han obviado las conformaciones en bote o con otras estructuras debido a su conocida inestabilidad, similar a la del ciclohexano puesto como ejemplo en el apartado de superficies de energía potencial (Figura 2.3.1-1).

### **5.1.2 - TETRAHIDROCARBAZOL**

El tetrahidrocarbazol se muestra en la Figura 5.1.2-1. Muy similar a la triptolina en su estructura, el tetrahidrocarbazol sustituye el grupo amino flexible por un carbono alifático, perdiendo por lo tanto un grado de estereoquímica (el axial y ecuatorial) ya que ambos hidrógenos del carbono  $sp^2$  son equivalentes.

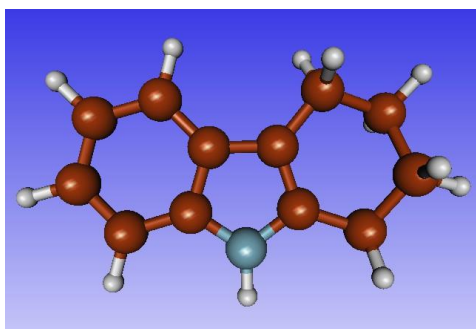


Figura 5.1.2-1. Estructura inicial de tetrahidrocarbazol.

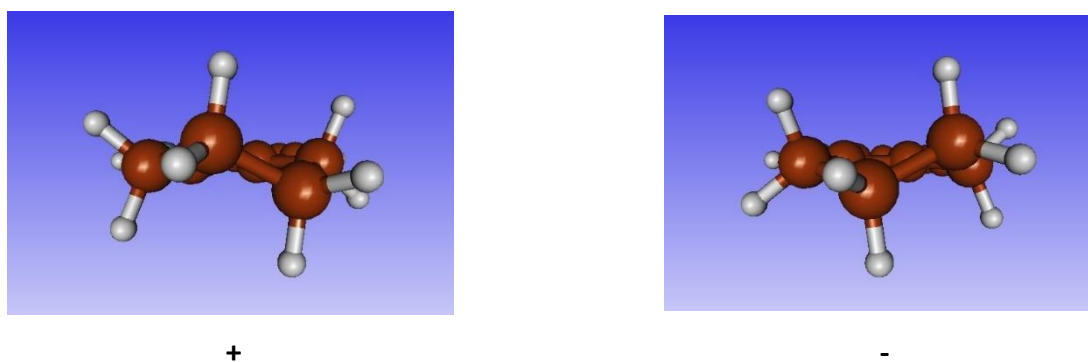


Figura 5.1.2-2 Conformaciones medio-silla de tetrahidrocarbazol mostrando los dos posibles isómeros.

Por tanto resultarán solo dos posibles conformaciones medio-silla, por lo que cabe esperar la presencia de conformeros “+” y “-”, que se muestran en la Figura 5.1.2-2.

## 5.2 - MECÁNICA MOLECULAR

El método de Mecánica Molecular (MM) se utilizó como primera aproximación sencilla para la búsqueda conformacional y el cálculo de estructuras iniciales. Este método no se incluye en el apartado de introducción teórica debido a su parco uso en este trabajo y su desligamiento de todos los otros métodos expuestos. Su fundamento, a diferencia de aquellos, es la mecánica clásica. El método MM calcula las conformaciones y las energías totales aproximando la molécula a un sistema macroscópico en el que los enlaces se comportan como muelles sin masa (utilizando radios de Van de Waals) que obedecen la ley de Hooke, la energía potencial es la que se deriva de campos de fuerzas centrales (centrados en los núcleos). Este método ignora por tanto la distribución electrónica de la molécula.

El cálculo de MM se realizó con el programa MacroModel y el campo de fuerzas de Merck (MMFFs) como primer paso para obtener los conformeros aproximados y sus energías relativas. Este cálculo tiene un propósito meramente estimativo, ya que los valores numéricos en este nivel de cálculo tienen errores considerables.

### 5.2.1 - TRIPTOLINA

La búsqueda conformacional con MM produjo tanto las formas axiales como las ecuatoriales, de acuerdo con las consideraciones previas. Según este cálculo las dos formas axiales, tanto “+” como “-”, corresponden a las estructuras de menor energía, mientras que las formas ecuatoriales poseen una energía relativa superior, más inestables. Es interesante comentar que este método de cálculo no diferencia entre las formas + y -, para las que se calcula la misma energía. Los resultados de MM se muestran en la Tabla 5.2.1-1.

*Tabla 5.2.1-1 Resultado de la búsqueda conformacional para la triptolina utilizando Mecánica Molecular y el campo de fuerzas MMFFs*

Confórmero	Energía relativa (kJ/mol)
+ axial	0
- axial	0
+ ecuatorial	5.989
- ecuatorial	5.989



## **5.2.2 - TETRAHIDROCARBAZOL**

En este caso el programa no pudo diferenciar en energía los dos confórmeros hallados, que corresponden a las conformaciones denominadas “+” y “-”. Los resultados para el tetrahidrocarbazol se muestran en la Tabla 5.2.2-1.

*Tabla 5.2.2-1 Resultado de la búsqueda conformacional para el tetrahidrocarbazol utilizando Mecánica Molecular y un campo de fuerzas MMMFs*

Confórmero	Energía relativa (kJ/mol)
+	0
-	0

Las predicciones de MM para ambas moléculas, aunque imprecisas, son capaces de generar estructuras iniciales que permiten los cálculos más avanzados de orbitales moleculares, los cuales posibilitan confirmar la existencia de las distintas conformaciones y sus energías relativas de forma precisa.

## **5.3 - CÁLCULOS DE ORBITALES MOLECULARES**

Para ambas moléculas se optó por dos niveles de cálculo, B3LYP como funcional de la densidad y Møller-Plesset de segundo orden como aproximación post Hartree-Fock. Estos métodos son extremadamente comunes en la literatura científica y permiten obtener datos con dos niveles de precisión distintos, pero ambos de aceptable calidad para el análisis estructural, energético y espectroscópico. El método MP2 es algo más complejo y costoso computacionalmente, y puede resultar más preciso en algunas de las magnitudes moleculares, pero dependiendo también de la base de funciones utilizada. Ambos niveles de cálculo son eficaces en un rango amplísimo de moléculas, y por tanto aplicables a las moléculas de este trabajo en cuanto a los criterios de metodología se refiere, ya que se trata de moléculas orgánicas que contienen solo elementos de la primera fila de la Tabla periódica.

La base de funciones atómicas que se han elegido para estos cálculos ha sido en todos los casos la base gaussiana de Pople de tipo triple zeta 6-311++G(d,p). Esta base de funciones es una de las más conocidas por su extensa aplicabilidad y aceptable coste computacional para la descripción de la energía electrónica. La información detallada sobre los niveles de cálculo y las bases de funciones se ha presentado en la sección de *cálculo computacional* de este TFG.

### 5.3.1 – TRIPTOLINA

Los resultados computacionales para la triptolina se presentan en las Tablas 5.3.1-1 (MP2) y 5.3.1-2 (B3LYP). Ambas tablas presentan por columnas los resultados para cada uno de los cuatro isómeros iniciales, que se han ordenado por sus energías electrónicas.

Tabla 5.3.1-1 Cálculos MP2 de la triptolina

	MP2			
	Confórmeros			
	axial +	axial -	ecuatorial -	ecuatorial +
A / MHz	2082.75	2082.60	2090.48	2090.40
B / MHz	555.79	555.81	557.99	558.00
C / MHz	446.59	446.61	447.81	447.82
$\kappa$	-0.867	-0.867	-0.866	-0.866
(22)N $\chi_{aa}$ / MHz	1.785	1.787	1.798	1.799
(22)N $\chi_{bb}$ / MHz	1.858	1.854	1.871	1.869
(22)N $\chi_{cc}$ / MHz	-3.643	-3.640	-3.668	-3.668
(24)N $\chi_{aa}$ / MHz	-4.086	-4.085	2.043	2.044
(24)N $\chi_{bb}$ / MHz	2.412	2.412	2.679	2.678
(24)N $\chi_{cc}$ / MHz	1.674	1.673	-4.721	-4.721
$D_J$ / MHz	4.183E-06	4.182E-06	4.138E-06	4.139E-06
$D_{JK}$ / MHz	4.860E-07	5.410E-07	-6.000E-09	1.100E-08
$D_K$ / MHz	8.535E-05	8.531E-05	8.737E-05	8.736E-05
$d_1$ / MHz	-9.640E-07	-9.640E-07	-9.660E-07	-9.660E-07
$d_2$ / MHz	-8.700E-08	-8.700E-08	-9.400E-08	-9.400E-08
$\mu_a$ / D	-0.296	-0.291	-1.868	-1.867
$\mu_b$ / D	-1.401	1.389	1.902	1.900
$\mu_c$ / D	-0.326	-0.363	0.908	-0.902
E / h	-534.453	-534.453	-534.452	-534.452
$\Delta E$ / kJ mol <sup>-1</sup>	0.010	0.000	2.607	2.607
$E_{ZPE}$ / h	-534.242	-534.242	-534.241	-534.241
$\Delta E_{ZPE}$ / kJ mol <sup>-1</sup>	0.000	0.050	1.714	1.575
G / h	-534.277	-534.277	-534.277	-534.277
$\Delta G$ / kJ mol <sup>-1</sup>	0.000	0.425	2.313	2.145

La información recogida en las Tablas incluye diferentes tipos de parámetros:

- Parámetros estructurales. Las primeras magnitudes listadas corresponden a las constantes de rotación ( $A > B > C$ ), que dependen de los momentos de inercia. Como era de esperar por la geometría molecular la triptolina se presenta como un trompo asimétrico, ya que las tres constantes son distintas. La constante A destaca por su cuantía sobre las demás. Este dato, junto el grado de asimetría de

Ray ( $\kappa = \frac{2B-A-C}{A-C}$ ), que toma valores de -0.867, indica que la molécula se aproxima bastante en todos los casos a un trompo simétrico prolata, cuyo valor límite sería -1. La definición de estos y otros parámetros de interés se recoge en la sección de *espectroscopía de rotación* (Capítulo 2.3). Un aspecto muy importante que se observa de las constantes de rotación es que, pese a haber iniciado los cálculos con cuatro estructuras distintas, tanto el método MP2 como B3LYP convergen a solo dos estructuras, una axial y otra ecuatorial. Las dos estructuras de partida denominadas + y - convergen en los dos casos a los mismos parámetros estructurales. La observación detallada de las estructuras indica que se trata de dos formas enantioméricas y, por tanto, poseen exactamente las mismas constantes de rotación.

- b) Parámetros de acoplamiento de cuadrupolo nuclear. Los siguientes parámetros ( $\chi_{aa}$ ,  $\chi_{bb}$ ,  $\chi_{cc}$ ) son las constantes de acoplamiento del cuadrupolo nuclear debidas a la presencia de dos átomos de  $^{14}\text{N}$ , que presentan estos efectos debido a su spin nuclear de  $I=1$ . Debido a la presencia de dos átomos de nitrógeno distintos existen dos conjuntos de parámetros, que se han rotulado como N(22) y N(24), que corresponden, respectivamente, al grupo indol y al anillo de piperidina. Las letras aa, bb, cc corresponden a los elementos correspondientes de la diagonal principal de la matriz  $\chi_{\alpha\alpha}$  ( $\alpha = a, b, c$ ) que representa el tensor de acoplamiento (3x3) de cuadrupolo. No se han indicado los valores no diagonales  $\chi_{\alpha\beta}$  ( $\alpha \neq \beta = a, b, c$ ), que suelen ser más pequeños. Como era de esperar, en el nitrógeno contenido en el anillo de piperidina los valores cambian considerablemente entre los conformeros con distinta posición relativa axial o ecuatorial del átomo de hidrógeno del grupo amino. No hay cambio en las formas + y - ya que como hemos indicado corresponden a una única estructura. Los parámetros de cuadrupolo nuclear proporcionan información sobre el entorno electrónico del átomo cuadrupolar ( $^{14}\text{N}$ ).
- c) Constantes de distorsión centrífuga. En el siguiente bloque se encuentran las constantes de distorsión centrífuga ( $D_J$ ,  $D_{JK}$ ,  $D_K$ ,  $d_1$ ,  $d_2$ ) correspondientes a un rotor asimétrico. Estas constantes proceden del Hamiltoniano de rotación semirrígido de Watson (explicado en la sección 2.2) en la reducción simétrica. Las constantes de distorsión centrífuga son muy similares en todas las formas conformacionales, ya que tienen una menor dependencia de los cambios geométricos que no modifican la conectividad de la molécula, tales como las formas axiales y ecuatoriales.
- d) Momento dipolar eléctrico. Seguidamente pueden verse las componentes del momento dipolar eléctrico  $\mu_\alpha$  ( $\alpha = a, b, c$ ) en el sistema de ejes principales de inercia. Las componentes de momento dipolar se modifican significativamente con la posición del hidrógeno axial o ecuatorial. En ambos casos la componente más grande es  $\mu_b$ , pero  $\mu_a$  es mucho mayor en la forma ecuatorial.
- e) Energía electrónica. En el apartado de energías se consideran tres valores: electrónica, electrónica con corrección de energía en el punto cero y energía libre de Gibbs. La corrección del punto cero implica restar de la energía en el

nivel fundamental la energía que falta desde ese punto hasta el mínimo absoluto de potencial o punto de equilibrio. Las conformaciones axiales son más estables que las ecuatoriales. A nivel de cálculo MP2 se dan muy pequeñas diferencias entre los conformeros axiales que pueden considerarse despreciables, por lo que puede asegurarse que las dos formas axiales y ecuatoriales representan la misma estructura. La diferencia de energía entre las formas ecuatoriales y axiales es baja ( $\Delta E = 2.6 \text{ kJ mol}^{-1}$ ), por lo que ambas podrían estar pobladas a temperatura ambiente.

- f) Las energías de Gibbs se calculan para poder determinar la relación de población entre los distintos conformeros ( $\Delta G = -RT \ln K$ ). Cabe destacar que los cálculos teóricos se realizan suponiendo condiciones normales de presión y temperatura (1 atm, 298 K).

Tabla 5.3.1-2 Cálculos B3LYP de la triptolina

	B3LYP			
	Conformeros			
	axial +	axial -	ecuatorial -	ecuatorial +
A / MHz	2090.54	2090.54	2098.64	2098.64
B / MHz	555.64	555.64	557.63	557.63
C / MHz	446.53	446.53	447.56	447.56
$\kappa$	-0.867	-0.867	-0.867	-0.867
(22)N $\chi_{aa}$ / MHz	1.991	1.991	2.002	2.002
(22)N $\chi_{bb}$ / MHz	2.116	2.116	2.144	2.144
(22)N $\chi_{cc}$ / MHz	-4.107	-4.107	-4.146	-4.146
(24)N $\chi_{aa}$ / MHz	-4.245	-4.245	2.369	2.369
(24)N $\chi_{bb}$ / MHz	2.580	2.580	2.936	2.936
(24)N $\chi_{cc}$ / MHz	1.664	1.664	-5.304	-5.304
$D_J$ / MHz	4.078E-06	4.078E-06	4.029E-06	4.029E-06
$D_{JK}$ / MHz	5.760E-07	5.760E-07	1.010E-07	1.010E-07
$D_K$ / MHz	8.485E-05	8.485E-05	8.679E-05	8.679E-05
$d_1$ / MHz	-9.430E-07	-9.430E-07	-9.420E-07	-9.420E-07
$d_2$ / MHz	-8.700E-08	-8.700E-08	-9.400E-08	-9.400E-08
$\mu_a$ / D	-0.501	-0.501	-1.937	-1.937
$\mu_b$ / D	1.372	1.372	1.853	1.853
$\mu_c$ / D	0.371	-0.371	0.903	-0.903
E / h	-536.091	-536.091	-536.090	-536.090
$\Delta E$ / $\text{kJ mol}^{-1}$	0.000	0.000	3.092	3.092
$E_{ZPE}$ / h	-535.880	-535.880	-535.879	-535.879
$\Delta E_{ZPE}$ / $\text{kJ mol}^{-1}$	0.000	0.000	2.652	2.652
G / h	-535.916	-535.916	-535.914	-535.914
$\Delta G$ / $\text{kJ mol}^{-1}$	0.000	0.000	2.888	2.888

Se representan a continuación en una figura visualmente simple las energías electrónicas relativas obtenidas con mecánica molecular y los métodos post Hartree-Fock MP2 y funcional de la densidad B3LYP.

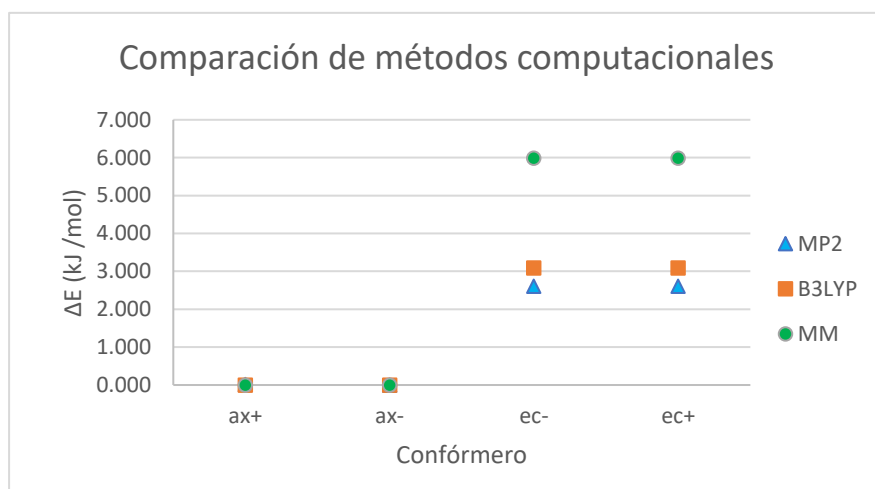


Figura 5.3.1-1 Comparación de energías electrónicas por varios métodos computacionales

En la figura se aprecia una estimación mayor de la diferencia energética al utilizar métodos de menor calidad. El cálculo MM predice diferencias axial-ecuatorial de  $6 \text{ kJ mol}^{-1}$ , mientras que los métodos MP2 y B3LYP predicen cerca de  $3 \text{ kJ mol}^{-1}$ . En los cálculos químico-cuánticos la diferencia energética es menor a nivel MP2 ( $2.6 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) que B3LYP ( $3.1 \text{ kJ mol}^{-1}$ ).

### **5.3.2 - TETRAHIDROCARBAZOL**

El tetrahidrocarbazol es muy similar en estructura a la triptolina, pero en principio pierde un grado de isomería conformacional con respecto a aquella. Dos de sus diferencias notables serán la presencia de un único átomo cuadrupolar de  $^{14}\text{N}$  y el distinto momento dipolar, dado que el nitrógeno es un átomo que modifica la polaridad mucho más que el  $\text{CH}_n$  en las moléculas en las que participa.

Los resultados de las predicciones MP2 y B3LYP para el tetrahidrocarbazol se encuentran en la Tabla 5.3.2-1.

En este caso solo existe un átomo con momento cuadrupolar de interés, el nitrógeno rígido (denotado con otro número posicional N(9) por la distinta computación relativa de la geometría, pero hace referencia al mismo N(22) de la triptolina).

Tabla 5.3.2-1 Cálculos MP2 y B3LYP del tetrahidrocarbazol

	MP2		B3LYP	
	Confórmeros		Confórmeros	
	+	-	+	-
A / MHz	2038.22	2038.16	2047.74	2047.74
B / MHz	559.36	559.40	558.69	558.69
C / MHz	447.35	447.37	447.02	447.02
$\kappa$	-0.859	-0.859	-0.860	-0.860
(9)N $\chi_{aa}$ / MHz	1.740	1.739	1.945	1.945
(9)N $\chi_{bb}$ / MHz	1.878	1.878	2.134	2.134
(9)N $\chi_{cc}$ / MHz	-3.618	-3.617	-4.079	-4.079
$D_J$ / kHz	4.237E-06	4.236E-06	4.105E-06	4.105E-06
$D_{JK}$ / kHz	6.840E-07	7.030E-07	7.630E-07	7.630E-07
$D_K$ / kHz	8.305E-05	8.304E-05	8.321E-05	8.321E-05
$d_1$ / kHz	-9.830E-07	-9.830E-07	-9.620E-07	-9.620E-07
$d_2$ / kHz	-9.000E-08	-9.000E-08	-9.100E-08	-9.100E-08
$\mu_a$ / D	-1.754	-1.755	-1.841	-1.841
$\mu_b$ / D	1.761	1.761	1.700	1.700
$\mu_c$ / D	-0.040	0.045	-0.051	0.051
E / h	-518.441	-518.441	-520.063	-520.063
$\Delta E$ / kJ mol <sup>-1</sup>	0.000	0.000	0.000	0.000
$E_{ZPE}$ / h	-518.218	-518.218	-519.840	-519.840
$\Delta E_{ZPE}$ / kJ mol <sup>-1</sup>	0.000	0.000	0.000	0.000
G / h	-518.255	-518.255	-519.876	-519.876
$\Delta G$ / kJ mol <sup>-1</sup>	0.000	0.000	0.000	0.000

Los parámetros moleculares contenidos en la Tabla 5.3.2-1 son los mismos que en las Tablas anteriores. Como resulta evidente, no hay una diferencia significativa de energía entre confórmeros + y -, que también coinciden en el resto de magnitudes excepto por el signo del momento dipolar en el eje de inercia c. Al igual que en la triptolina esta situación se explica por el hecho de que las formas + y - resultan ser imágenes especulares. Por tanto, los dos isómeros considerados inicialmente para el tetrahidrocarbazol son enantiómeros.

Con estos datos se podría confirmar la existencia de solo una conformación para el tetrahidrocarbazol y dos conformaciones para la triptolina. No obstante, estas hipótesis se han verificado experimentalmente mediante el estudio experimental del espectro de rotación, en el caso del tetrahidrocarbazol.

## 5.4 - ESPECTRO DE ROTACIÓN DEL TETRAHIDROCARBAZOL

Durante el periodo de tiempo del TFG se ha podido llevar a cabo únicamente el estudio experimental del tetrahidrocarbazol. El estudio de la triptolina no pudo iniciarse por falta de tiempo. Por tanto, la comparación de los métodos computacionales con el experimento solo se ha realizado para el tetrahidrocarbazol.

El estudio de los dos compuestos se inició por el tetrahidrocarbazol debido a su menor punto de fusión, y se llevó a cabo utilizando un espectrómetro de microondas de banda ancha con transformación de Fourier como el que refiere el Capítulo 4 (*Instrumentación*). El carbazol posee un punto de fusión de aproximadamente 119°C, apropiado para asegurar una correcta inyección de muestra con el dispositivo de calentamiento del espectrómetro. El procedimiento experimental fue el siguiente:

- Se seleccionó un inyector de calentamiento con una tobera (nozzle) de 1.3 mm de diámetro de orificio. Este inyector dispone de un compartimento para muestra en el cual se dispuso una cantidad aproximada de muestra sólida inferior a medio gramo. La muestra de tetrahidrocarbazol se obtuvo comercialmente.
- El inyector se une a una válvula pulsada y a la línea de conducción de gases empleando juntas tóricas de goma, que aseguran el cierre hermético del inyector. La válvula pulsada tiene un pistón de teflón que al abrirse introduce gas en la cámara de expansión del espectrómetro. Se comprueba el funcionamiento de la válvula de inyección y se conecta a una botella de gas portador. En este caso el portador es neón.
- Una vez preparada la muestra en el inyector se evacúa la cámara de expansión hasta obtener condiciones de alto vacío ( $10^{-6}$  mbar), el cual se controla con un medidor de presión.
- Una vez completados estos pasos se realiza una rampa de temperaturas a distintas presiones de inyección hasta obtener un ensayo de espectro aceptable. En este caso se hicieron los siguientes experimentos:

1º. 1 bar / 110 C°; 120 C°; 125 C°

2º. 1.5 bar / 130 °C; 135 C°

3º. 2 bar / 135 °C

4º. 1.5 bar / 135°C; 150°C

En esas últimas condiciones se comenzó el registro final del espectro.

- Por último, se realizó la adquisición de espectros sucesivos en el rango de frecuencias entre 2000 MHz y 8000 MHz con una velocidad de repetición de 5 Hz. Se acumularon  $10^6$  espectros en un intervalo aproximado de 12 h.

El espectro obtenido se muestra en la Figura 5.4-1. En el espectro aparecen algunas señales no moleculares, que no se tuvieron en cuenta. En concreto, entre 1800 y 2200 MHz aproximadamente se observa un conjunto de señales que proceden probablemente de la telefonía móvil y wifi. Estas señales no son coherentes y en general se amortiguan progresivamente al aumentar el número de promediados del espectro. Como control de operación del espectrómetro se utilizaron dos transiciones de rotación del dímero de agua, presente como impureza en el gas portador y en la línea de gases. Estas transiciones se sitúan a 7354 MHz y 4863 MHz. Por último, el propio osciloscopio produce también dos señales a 3125 MHz y 6250 MHz.

Para la asignación del espectro se utilizaron las predicciones computacionales, junto con el programa de simulación gráfica JB95. Una vez identificadas las primeras transiciones experimentales en torno a las posiciones predichas por los cálculos, se van realizando ajustes sucesivos de las transiciones del espectro al Hamiltoniano de rotación con un número cada vez mayor de transiciones, mejorando los parámetros experimentales y realizando nuevas predicciones cada vez más precisas.

Finalmente se midieron experimentalmente 246 transiciones de rotación para el tetrahidrocarbazol, que se adjuntan en el Anexo de este documento. En el Anexo se indica también el tipo de transiciones observadas, que fueron  ${}^aR(J+1 \leftarrow J)$ ,  ${}^bR(J+1 \leftarrow J)$  y  ${}^bQ(J \leftarrow J)$ .

Las transiciones de rotación se ajustaron finalmente al Hamiltoniano de rotación semirrígido de Watson empleando los programas CALPGM de Pickett. La Figura 5.4-1 muestra tanto el espectro observado (negro, valores positivos) como el espectro simulado (rojo, valores negativos) que corresponde al ajuste experimental, observando que hay muy buena concordancia y que todas las transiciones intensas han sido asignadas, lo que asegura que no existen otras especies en el espectro.

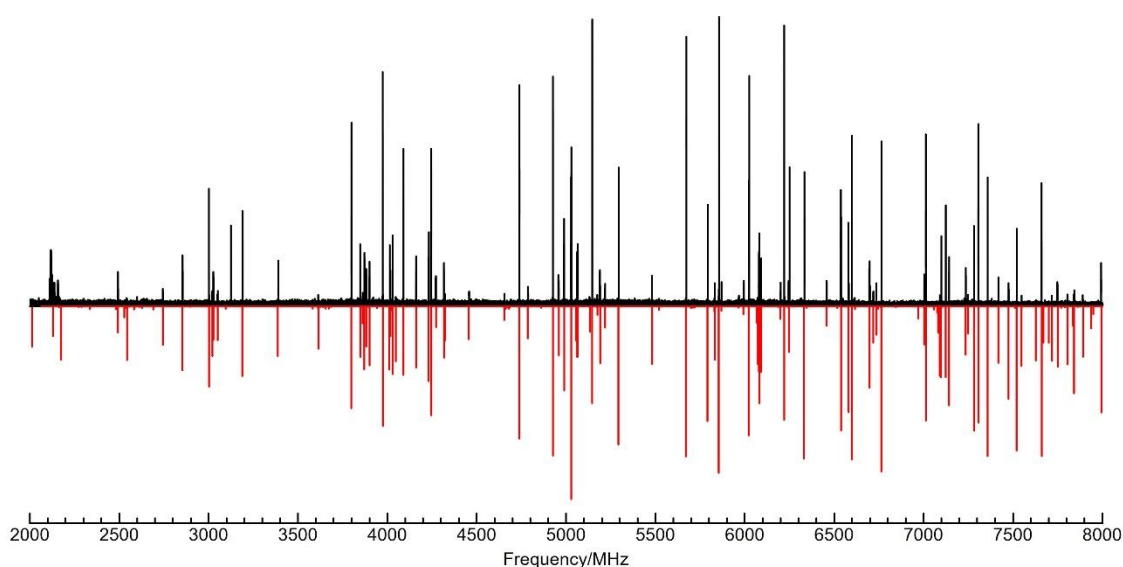


Figura 5.4-1 Espectro de rotación del tetrahidrocarbazol (región 2000-8000 MHz)



Es importante indicar también que las transiciones observadas mostraron efectos hiperfinos debidos a acoplamiento de cuadrupolo nuclear, con lo que cada transición de rotación se parte en varias componentes. La Figura 5.4.2 muestra dos transiciones de rotación típicas con las componentes hiperfinas. Cada componente se rotula atendiendo a los números cuánticos de cuadrupolo nuclear  $F = I+J$ , donde  $I$  representa el spin nuclear del átomo de  $^{14}\text{N}$  ( $I=1$ ) y  $J$  es el número cuántico del momento angular de rotación.

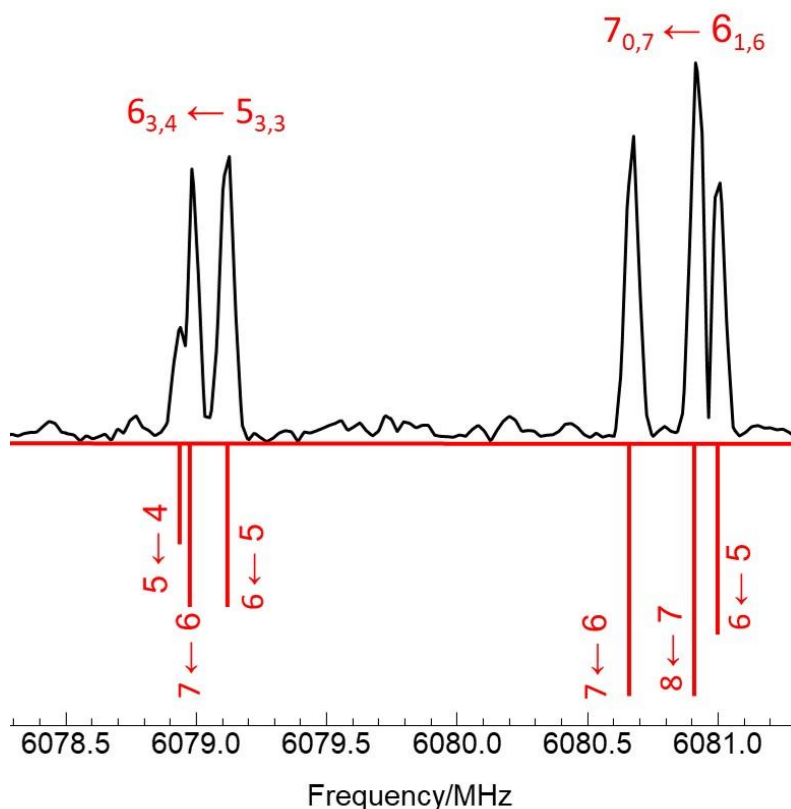


Figura 5.4-2 Ejemplo de componentes hiperfinas de acoplamiento de cuadrupolo nuclear en el espectro de rotación del tetrahydrocarbazol. Los números cuánticos de rotación son  $J_{K-1, K+1}$  y  $F$ .

Los resultados del ajuste final del tetrahydrocarbazol se encuentran en la Tabla 5.4-1, incluyendo sus errores experimentales. Los errores de cada medida hacen referencia a la última cifra decimal. El aspecto más importante es que no pudo determinarse ningún parámetro de distorsión centrífuga. Este hecho se explica por la rigidez estructural de la molécula y los números cuánticos de rotación bajos ( $J < 11$ ) que se midieron en el trabajo. Por tanto, la determinación de la distorsión centrífuga necesitaría de un rango de frecuencia más amplio, con números cuánticos más grandes.

Respecto a los parámetros de acoplamiento de cuadrupolo nuclear se pudieron determinar los tres elementos no diagonales del tensor de cuadrupolo nuclear  $\chi_{aa}$ ,  $\chi_{bb}$ , y  $\chi_{cc}$ . Los parámetros no diagonales se fijaron a cero.

La desviación estándar del ajuste de 8 kHz indica un buen ajuste, ya que es inferior a los errores estimados de las frecuencias experimentales (10-20 kHz).

Tabla 5.4-1 Cálculo experimental de los parámetros de rotación del tetrahidrocarbazol.

	Experiment	errors
A / MHz	2043.55803	22
B / MHz	560.282158	68
C / MHz	448.210487	68
$\kappa$	-0.860	-1
(9)N $\chi_{aa}$	1.7918	11
(9)N $\chi_{bb}$	1.7887	90
(9)N $\chi_{cc}$	-3.5805	90

Las Figuras 5.4-3, 5.4-4 y 5.4-5 muestran gráficamente las diferencias entre las constantes de rotación experimentales y los valores predichos. Los valores experimentales de B y C quedan ambos por encima de las predicciones, aunque las diferencias son pequeñas (aproximadamente 1 MHz) y representan desviaciones relativas por debajo del 0.22%. Contrariamente, para la constante de rotación A el valor experimental queda entre los dos teóricos y las diferencias son mayores (< 5 MHz, aproximadamente 0.24%).

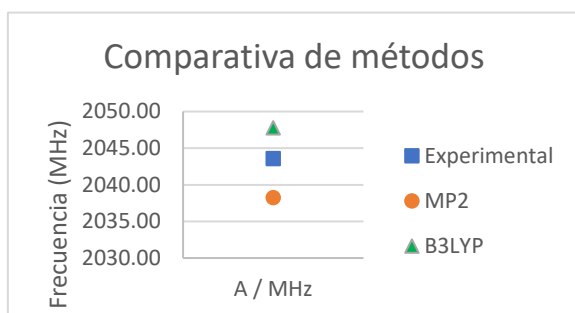


Figura 5.4-3 Comparación de la constante de rotación A en varios niveles de cálculo

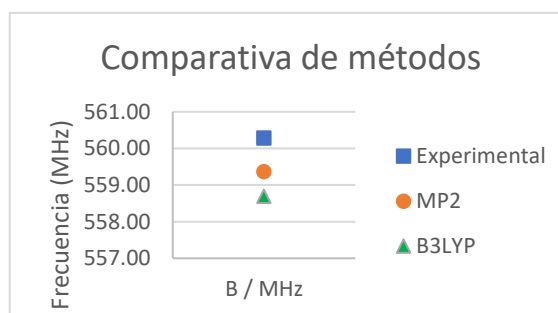


Figura 5.4-4 Comparación de la constante de rotación B en varios niveles de cálculo

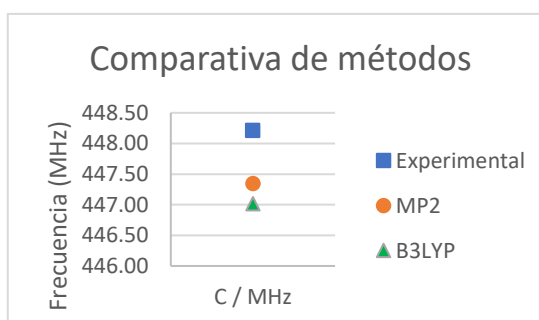


Figura 5.4-5 Comparación de la constante de rotación C en varios niveles de cálculo

La comparación de los elementos diagonales del tensor de cuadrupolo del átomo de  $^{14}\text{N}$  se muestra en la Figura 5.4-6 e indica un buen acuerdo, en general más próximo a la predicción del método MP2.

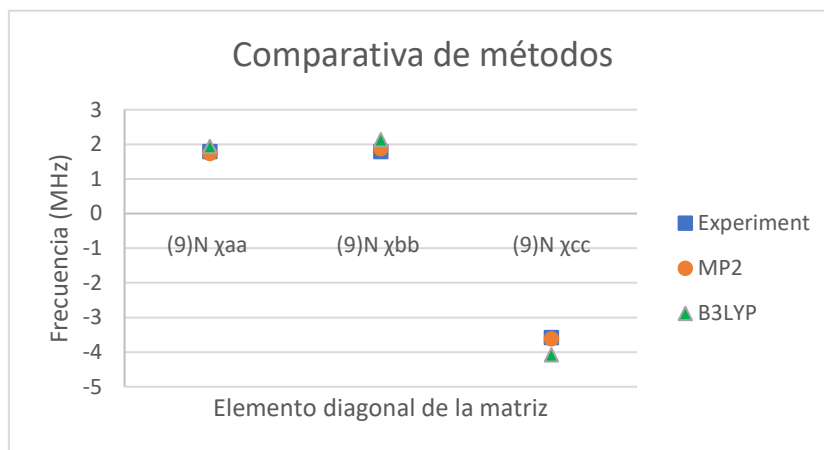


Figura 5.4-6 Comparación a distintos niveles de cálculo de los elementos diagonales de las constantes de acoplamiento del cuadrupolo nuclear de  $^{14}\text{N}$

En conclusión, los valores experimentales, siempre referencia de la realidad, se sitúan muy próximos a los dos niveles de cálculo MP2 y B3LYP, y no muestran una clara superioridad del uno frente al otro debido a su dispersión respecto al valor experimental. Sin embargo, se puede aventurar una tendencia peor para la predicción basada en la teoría del funcional de la densidad si uno se fija en los valores del cuadrupolo nuclear. En cualquier caso, los dos modelos teóricos elegidos son aceptables para la investigación espectroscópica del tetrahidrocarbazol.

## 6 - CONCLUSIONES

En este TFG se han utilizado tanto métodos computacionales como espectroscópicos para el estudio de las moléculas de tetrahidrocarbazol y triptolina. Los métodos computacionales, fundamentalmente *ab initio* (MP2) y funcional de densidad (B3LYP), han permitido obtener el número de conformaciones estables para cada molécula y sus propiedades electrónicas, estructurales y espectroscópicas.

De esta forma, se han caracterizado dos moléculas sobre las que no existían estudios previos con este nivel de detalle ni precisión, y se ha determinado su estereoquímica:

- El carbazol posee una sola conformación de media-silla
- La triptolina posee dos conformeros media-silla axial y ecuatorial con una separación en energía muy baja ( $2.6-3.1 \text{ kJ mol}^{-1}$ ), que podría permitir la interconversión a temperatura ambiente, siendo la forma más estable la forma ecuatorial. La clave de la diferencia conformacional es el hidrógeno unido al grupo amino flexible, y al igual que en el carbazol, la posición relativa del resto de carbonos es indistinguible.

Asimismo, los métodos computacionales han permitido calcular magnitudes de relevancia química tales como:

- Constantes de rotación
- Constantes de acoplamiento de cuadrupolo nuclear
- Constantes de distorsión centrífuga
- Momento dipolar total
- Energía electrónica total
- Energía libre de Gibbs
- Energía del punto cero

El trabajo experimental ha utilizado espectroscopía de microondas de banda ancha CP-FTMW y ha permitido observar el espectro de rotación del tetrahidrocarbazol. El espectro revela un único conformero, para el cual se han determinado experimentalmente los siguientes parámetros:

- Constantes de rotación
- Constantes de acoplamiento de cuadrupolo nuclear

El acuerdo ente los resultados experimentales y teóricos ha sido muy satisfactorio.

Este trabajo es a su vez una demostración de las capacidades de la Química computacional y los métodos teóricos en la actualidad, siendo capaz de proporcionar un acuerdo excelente con los datos experimentales, revelándose una herramienta exitosa. Asimismo, el cálculo computacional es mucho más barato que el experimental, en tanto un ordenador de 50 GB de capacidad pudo aproximarse a un espectrómetro CP-FTMW muchos órdenes de magnitud más caro, además de no requerir de la compra de una muestra de la especie a estudiar. Cada vez más empresas apuestan por este tipo de

química como paso previo a estudios de reactividad en pro de tener una guía que elimine la necesidad de realizar costosas pruebas de síntesis para optimizar un proceso o para comprobar su viabilidad. No obstante, la verificación experimental sigue siendo necesaria y constituye una herramienta importante para la comprobación y desarrollo de modelos mecanocuánticos.

Finalmente, pueden extraerse conclusiones con respecto a los propios métodos de cálculo, comparativamente hablando. Se utilizaron en este caso dos de los niveles más comunes en la actualidad para moléculas de tamaño medio sin consideraciones especiales, resultando ambos aceptables, si bien uno de mayor precisión, y el otro de menor coste computacional y más rápido. La selección del método debe tener en cuenta ambos criterios.

## 7 - REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFIA

- [1] Bernath P F 1995 Spectra of Atoms and Molecules (Oxford)
- [2] Caimi E A 1979 *La energía radiante en la atmósfera* (EUDEBA)
- [3] Anon ¿Qué son la emisión espontanea, la emisión estimulada y la inversión de población? *CLPU*
- [4] Anon 2014 Mplwp Rabi oscillations.svg *Wikipedia Creative Commons*
- [5] Nordmann A 2007 FWHM.svg *Wikipedia Creative Commons*
- [6] Brand C 2013 *Shaping and Modelling of Electronically Excited States of Indoles* (Dusseldorf)
- [7] Engel T and Reid P Química computacional *Química Física* (Washington: Pearson) pp 598–655
- [8] de Buschbeck M and Cuevas G 2007 Estudio riguroso de la superficie de energía potencial de la ciclohexanona y sus derivados monometilados *Rev. Centro Inv. Univ. La Salle 7 (28)* 5–22
- [9] Chong D P 2018 MP2 or B3LYP: computed bond distances compared with CCSD(T)/cc-pVQZ *Canadian Journal of Chemistry* **96**
- [10] Ugarte R, Bustos C and Moreno-Villoslada I 2011 Theoretical study of the isomerization of maleic acid into fumaric acid *Journal of the Chilean Chemical Society* **56** 656–62
- [11] Adrian-Scotto M and Vasilescu D 2007 Density functional theory study of (HCN)<sub>n</sub> clusters up to n=10 *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **803** 45–60
- [12] Wender P A and White A W 1983 Methodology for the facile and regio-controlled synthesis of indoles *Tetrahedron* **39**
- [13] Dantale S W and Söderberg B C G 2003 A novel palladium-catalyzed synthesis of  $\beta$ -carboline: application in total synthesis of naturally occurring alkaloids *Tetrahedron* **59**
- [14] Bailey P D, Beard M A, Dang H P T, Phillips T R, Price R A and Whittaker J H 2008 Debenzylation using catalytic hydrogenolysis in trifluoroethanol, and the total synthesis of (-)-raumacline *Tetrahedron Letters* **49** 2150–3
- [15] Hiemstra H C, Bieräugel H, Wijnberg M and Pandit U K 1983 Models of folate coenzymes—VIII *Tetrahedron* **39** 3981–6
- [16] Rommelspacher H, Kauffmann H, Cohnitz C H and Coper H 1977 Pharmacological properties of tetrahydronorharmine (Tryptoline) *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* **298** 83–91
- [17] Teponnou G A K, Joubert J and Malan S F 2017 Tacrine, Trolox and Tryptoline as Lead Compounds for the Design and Synthesis of Multi-target Agents for Alzheimer's Disease Therapy *The Open Medicinal Chemistry Journal* **11**

- [18] Wang X, Chen J, Wang W, Jaunarajs A and Wang X 2019 Tryptoline-based benzothiazoles re-sensitize MRSA to  $\beta$ -lactam antibiotics *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **27**
- [19] Nistico G, de Sarro G B and Langer S Z 1987 Behavioural and electrocortical power spectrum effects of 5-methoxytryptoline and other analogs after intraventricular administration in rats *European Journal of Pharmacology* **142** 121–8
- [20] Bhattacharya D, Gammon D W and van Steen E 1999 Synthesis of 1,2,3,4-tetrahydrocarbazole over zeolite catalysts *Catalysis Letters* **61**
- [21] Fleming I, Frackenpohl J and Ila H 1998 Cleavage of sulfonamides with phenyldimethylsilyllithium *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* 1229–36
- [22] Scott T L, Burke N, Carrero-Martínez G and Söderberg B C G 2007 Synthesis of 1,2,3,4-tetrahydrocarbazoles and related tricyclic indoles *Tetrahedron* **63** 1183–90
- [23] Jin Z, Guo S-X, Qiu L-L, Wu G-P and Fang J-X 2011 Well-defined NHC–Pd complex-mediated intermolecular direct annulations for synthesis of functionalized indoles (NHC = N-hetero-cyclic carbene) *Applied Organometallic Chemistry* **25** 502–7
- [24] Linnepe (née Köhling) P, Schmidt A M and Eilbracht P 2006 2,3-Disubstituted indoles from olefins and hydrazines via tandem hydroformylation–Fischer indole synthesis and skeletal rearrangement *Org. Biomol. Chem.* **4** 302–13
- [25] Leogane O and Lebel H 2008 One-Pot Multicomponent Synthesis of Indoles from 2-Iodobenzoic Acid *Angewandte Chemie International Edition* **47** 350–2
- [26] Kukushkin S Yu, Ivanov P Yu, Alekseeva L M, Levina V I, Kobrakov K I, Grigor'ev N B and Granik V G 2005 Comparison of reactivities of 1- and 4-oxotetrahydrocarbazoles in reactions with nucleophilic and electrophilic reagents *Russian Chemical Bulletin* **54** 1887–91
- [27] Barluenga J, Jiménez-Aquino A, Aznar F and Valdés C 2009 Modular Synthesis of Indoles from Imines and *o*-Dihaloarenes or *o*-Chlorosulfonates by a Pd-Catalyzed Cascade Process *Journal of the American Chemical Society* **131** 4031–41
- [28] Walton J G A, Patterson S, Liu G, Haraldsen J D, Hollick J J, Slawin A M Z, Ward G E and Westwood N J 2009 Synthesis and biological evaluation of functionalised tetrahydro- $\beta$ -carboline analogues as inhibitors of *Toxoplasma gondii* invasion *Organic & Biomolecular Chemistry* **7**
- [29] El-Nassan H B 2015 Synthesis and antitumor activity of tetrahydrocarbazole hybridized with dithioate derivatives *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **30** 308–15
- [30] Gulzar N and Klussmann M 2014 Synthesis of Antiviral Tetrahydrocarbazole Derivatives by Photochemical and Acid-catalyzed C-H Functionalization via Intermediate Peroxides (CHIPS) *Journal of Visualized Experiments*
- [31] Padmavathi S and Tajne M R 2016 Design, synthesis, molecular docking studies and anti-microbial activity of novel 1,2,3,4-tetrahydrocarbazole derivatives *International Current Pharmaceutical Journal* **5** 73–8

- [32] Ayasli A 2018 *Building and calibrating a 2D Velocity Map Imaging Spectrometer for characterisation of pulsed molecular beams.*
- [33] Bird R G, Pratt D W, Neill J and Pate B H 2009 Structural studies of biomolecules in the gas phase by chirped-pulse Fourier transform microwave spectroscopy *Faraday Discuss*
- [34] Minguela-Gallardo J A, Yi J T, Plusquellic D F and Álvarez-Valtierra L 2022 Rotationally resolved electronic S1 spectra of tryptoline and oxindole: Reversal of the 1L and 1L state character *Journal of Molecular Structure* **1247**
- [35] Oeltermann O, Brand C, Leo Meerts W, Tatchen J and Schmitt M 2011 Rotationally resolved electronic spectroscopy of 2,3-bridged indole derivatives: Tetrahydrocarbazole *Journal of Molecular Structure* **993**



# 8 - LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS

## 1 - FIGURAS

<i>Figura 2.1.1-1</i>	<i>Distribución de frecuencias radiantes a distintas temperaturas</i>	<i>Pág 5</i>
<i>Figura 2.1.1-2</i>	<i>Emisión y absorción de energía en procesos espectroscópicos</i>	<i>Pág 5</i>
<i>Figura 2.1.1-3</i>	<i>Probabilidad de transición entre estados para las oscilaciones de Rabi</i>	<i>Pág 8</i>
<i>Figura 2.1.2.1-1</i>	<i>Full Width at Half Maximum</i>	<i>Pág 11</i>
<i>Figura 2.2.2-1</i>	<i>Correlación de trompos asimétricos con trompos simétricos</i>	<i>Pág 18</i>
<i>Figura 2.3.1-1</i>	<i>Superficie de Energía Potencial conformacional de la ciclohexanona</i>	<i>Pág 20</i>
<i>Figura 2.3.4-1</i>	<i>Desviaciones absolutas de métodos de cálculo con respecto a uno dado</i>	<i>Pág 28</i>
<i>Figura 2.3.4-2</i>	<i>Entalpías de los conformeros del ácido fumárico en varios niveles de cálculo</i>	<i>Pág 29</i>
<i>Figura 2.3.4-3</i>	<i>Comparación de métodos de cálculo para una misma base, aplicados a magnitudes termodinámicas</i>	<i>Pág 31</i>
<i>Figura 4 – 1</i>	<i>Esquema general de un chorro supersónico, resaltando la zona de silencio</i>	<i>Pág 37</i>
<i>Figura 4 – 2</i>	<i>Esquema de bloques de un espectrómetro microondas con TF</i>	<i>Pág 38</i>
<i>Figura 4 – 3</i>	<i>Foto del espectrómetro de microondas de banda ancha utilizado en este trabajo</i>	<i>Pág 39</i>
<i>Figura 4 – 4</i>	<i>Foto de uno de los inyectores de muestra del espectrómetro de microondas</i>	<i>Pág 39</i>
<i>Figura 5.1-1</i>	<i>Conformaciones prototipo de un anillo saturado de seis miembros</i>	<i>Pág 41</i>
<i>Figura 5.1.1-1</i>	<i>Estructura inicial de triptolina</i>	<i>Pág 42</i>
<i>Figura 5.1.1-2</i>	<i>Conformaciones media-silla de triptolina (+ y -)</i>	<i>Pág 42</i>
<i>Figura 5.1.1-3</i>	<i>Conformaciones axial/ecuatorial de triptolina</i>	<i>Pág 42</i>
<i>Figura 5.1.2-1</i>	<i>Estructura inicial de tetrahidrocarbazol</i>	<i>Pág 43</i>
<i>Figura 5.1.2-2</i>	<i>Conformaciones medio-silla de tetrahidrocarbazol</i>	<i>Pág 43</i>
<i>Figura 5.3.1-1</i>	<i>Comparación de energías electrónicas por varios métodos computacionales</i>	<i>Pág 49</i>
<i>Figura 5.4-1</i>	<i>Espectro de rotación del tetrahidrocarbazol (región 2000-8000 MHz)</i>	<i>Pág 52</i>
<i>Figura 5.4-2</i>	<i>Ejemplo de componentes hiperfinas de acoplamiento de cuadrupolo nuclear en el espectro de rotación del tetrahidrocarbazol.</i>	<i>Pág 53</i>
<i>Figura 5.4-3</i>	<i>Comparación de la constante de rotación A en varios niveles de cálculo</i>	<i>Pág 54</i>
<i>Figura 5.4-4</i>	<i>Comparación de la constante de rotación B en varios niveles de cálculo</i>	<i>Pág 54</i>
<i>Figura 5.4-5</i>	<i>Comparación de la constante de rotación C en varios niveles de cálculo</i>	<i>Pág 54</i>

<i>Figura 5.4-6</i>	<i>Comparación a distintos niveles de los elementos diagonales de las constantes de acoplamiento del cuadrupolo nuclear</i>	<i>Pág 54</i>
---------------------	---	---------------

## **2 - TABLAS**

<i>Tabla 5.2.1-1</i>	<i>Resultado de la búsqueda conformacional para la triptolina utilizando Mecánica Molecular y un campo de fuerzas MMMFs</i>	<i>Pág 44</i>
<i>Tabla 5.2.2-1</i>	<i>Resultado de la búsqueda conformacional para el tetrahydrocarbazol utilizando Mecánica Molecular y un campo de fuerzas MMMFs</i>	<i>Pág 45</i>
<i>Tabla 5.3.1-1</i>	<i>Cálculos MP2 de la triptolina</i>	<i>Pág 46</i>
<i>Tabla 5.3.1-2</i>	<i>Cálculos B3LYP de la triptolina</i>	<i>Pág 48</i>
<i>Tabla 5.3.2-1</i>	<i>Cálculos MP2 y B3LYP del tetrahydrocarbazol</i>	<i>Pág 50</i>
<i>Tabla 5.4-1</i>	<i>Cálculos experimentales de algunas de las magnitudes computadas</i>	<i>Pág 53</i>

## 9 - ANEXO

Tabla 9-1. Listado de frecuencias experimentales y diferencias (observada-calculada) para el ajuste del espectro de rotación del tetrahidrocarbazol. Se indican los números cuánticos ( $J, K_{-1}, K_{+1}, F=J+J$ ), los tipos de transiciones observadas (R y Q), así como las reglas de selección para los pseudo-números cuánticos  $K_a$  y  $K_c$ . El estado de partida se indica con doble prima y el estado de llegada con una prima.

$N$	$J'$	$K_{-1}'$	$K_{+1}'$	$F'$	$J''$	$K_{-1}''$	$K_{+1}''$	$F''$	Frec. / MHz	obs-calc / MHz		
1	4	1	3	5	3	1	2	4	4245.2250	0.0017	R	a
2	4	1	3	4	3	1	2	4	4244.8875	0.0049	R	a
3	4	1	3	4	3	1	2	3	4245.3125	0.004	R	a
4	4	1	3	3	3	1	2	2	4245.1625	0.0008	R	a
5	4	0	4	5	3	0	3	4	3973.8500	-0.0015	R	a
6	4	0	4	4	3	0	3	4	3974.7500	0.0013	R	a
7	4	0	4	4	3	0	3	3	3973.9875	-0.0056	R	a
8	4	0	4	3	3	0	3	3	3972.8625	-0.0028	R	a
9	4	1	4	5	3	1	3	4	3798.1500	0.0021	R	a
10	4	1	4	4	3	1	3	4	3799.6375	0.0072	R	a
11	4	1	4	4	3	1	3	3	3798.2750	0.0066	R	a
12	4	1	4	3	3	1	3	3	3796.4125	0.0076	R	a
13	4	1	4	3	3	1	3	2	3798.2250	-0.0183	R	a
14	5	2	3	6	5	1	4	6	4012.3750	-0.0151	Q	b
15	5	2	3	5	5	1	4	5	4012.6375	0.0043	Q	b
16	5	1	5	6	4	0	4	5	5791.5688	0.0025	R	b
17	5	1	5	5	4	0	4	4	5792.2375	-0.003	R	b
18	5	1	5	4	4	0	4	3	5791.4688	-0.0082	R	b
19	2	1	1	3	1	1	0	2	2129.0062	0.0004	R	a
20	3	1	3	4	2	1	2	3	2853.5563	-0.0073	R	a
21	3	1	3	3	2	1	2	2	2853.775	0	R	a
22	5	1	4	6	4	1	3	5	5293.6188	-0.0047	R	a
23	5	1	4	5	4	1	3	4	5293.7	0.0039	R	a
24	1	1	1	2	0	0	0	1	2491.6813	0.0022	R	b
25	1	1	1	1	0	0	0	1	2492.2188	0.0036	R	b
26	1	1	1	0	0	0	0	1	2490.8812	0.0067	R	b
27	4	0	4	5	3	1	3	4	2744.1813	0.0004	R	b
28	4	0	4	4	3	1	3	3	2743.725	0.009	R	b
29	4	0	4	3	3	1	3	2	2744.4313	0.0046	R	b
30	3	0	3	4	2	0	2	3	3001.1	0.0033	R	a
31	3	0	3	3	2	0	2	3	3001.8625	0.0103	R	a
32	3	0	3	3	2	0	2	2	3001.2188	0.004	R	a
33	3	0	3	2	2	0	2	2	3000.2125	0.0176	R	a

34	6	1	5	7	6	0	6	7	3019.8375	0.0009	Q	b
35	6	1	5	6	6	0	6	6	3018.425	0.0078	Q	b
36	6	1	5	5	6	0	6	5	3020.0875	0.0106	Q	b
37	3	2	2	4	2	2	1	3	3025.35	0	R	a
38	3	2	2	3	2	2	1	2	3025.9313	0.0052	R	a
39	3	2	2	2	2	2	1	1	3025.0312	0.0011	R	a
40	3	2	1	4	2	2	0	3	3049.7125	0.0025	R	a
41	3	2	1	3	2	2	0	2	3050.1875	-0.0017	R	a
42	3	2	1	2	2	2	0	1	3049.4188	0.0075	R	a
43	3	1	2	4	2	1	1	3	3189.6438	0.0104	R	a
44	3	1	2	3	2	1	1	2	3189.7812	-0.0009	R	a
45	3	1	2	2	2	1	1	1	3189.4688	0.0061	R	a
46	2	1	2	3	1	0	1	2	3388.0312	0.0078	R	b
47	2	1	2	2	1	0	1	2	3389.1813	0.0072	R	b
48	2	1	2	2	1	0	1	1	3388.65	0.0134	R	b
49	2	1	2	1	1	0	1	0	3388.1937	0.0034	R	b
50	7	1	6	8	7	0	7	8	3613.7938	0.0213	Q	b
51	7	1	6	7	7	0	7	7	3612.2812	0.0079	Q	b
52	7	1	6	6	7	0	7	6	3613.9813	-0.0064	Q	b
53	7	2	5	8	7	1	6	8	3848.625	0.0036	Q	b
54	7	1	6	8	6	2	5	7	3862.1188	-0.0089	R	b
55	7	1	6	7	6	2	5	6	3861.5	-0.0027	R	b
56	5	0	5	6	4	1	4	5	3871.3187	0.0062	R	b
57	5	0	5	5	4	1	4	4	3870.8938	0.0061	R	b
58	5	0	5	4	4	1	4	3	3871.4813	0.0033	R	b
59	8	2	6	9	8	1	7	9	3881.4375	0.0033	Q	b
60	8	2	6	8	8	1	7	8	3881.2188	-0.0024	Q	b
61	8	2	6	7	8	1	7	7	3881.475	0.0139	Q	b
62	6	2	4	7	6	1	5	7	3899.8875	0.0037	Q	b
63	6	2	4	6	6	1	5	6	3900.0062	0.0097	Q	b
64	6	2	4	5	6	1	5	5	3899.8438	-0.021	Q	b
65	9	2	7	10	9	1	8	10	4017.0875	0.0075	Q	b
66	9	2	7	9	9	1	8	9	4016.6875	-0.0134	Q	b
67	4	2	3	5	3	2	2	4	4029.1438	0.0008	R	a
68	4	2	3	4	3	2	2	3	4029.4062	0.0036	R	a
69	4	2	3	3	3	2	2	2	4029.075	-0.001	R	a
70	4	3	2	5	3	3	1	4	4045.4688	-0.0047	R	a
71	4	3	1	5	3	3	0	4	4046.7313	0.0057	R	a
72	4	3	1	4	3	3	0	3	4047.2188	-0.0052	R	a
73	4	2	2	5	3	2	1	4	4089.2438	0.0014	R	a
74	4	2	2	4	3	2	1	3	4089.375	0.001	R	a
75	4	2	2	5	4	1	3	5	4160.0563	0.0054	Q	b
76	4	2	2	4	4	1	3	4	4160.3625	-0.0025	Q	b
77	4	2	2	3	4	1	3	3	4159.975	0.005	Q	b
78	3	1	3	4	2	0	2	3	4230.7688	0.0014	R	b
79	3	1	3	3	2	0	2	3	4232.1438	0.0145	R	b

80	3	1	3	3	2	0	2	2	4231.4938	0.0019	R	b
81	3	1	3	2	2	0	2	1	4230.6438	-0.001	R	b
82	10	2	8	11	10	1	9	11	4270.675	0.0096	Q	b
83	10	2	8	10	10	1	9	10	4270.125	-0.0026	Q	b
84	3	2	1	4	3	1	2	4	4316.0437	0.0119	Q	b
85	3	2	1	3	3	1	2	3	4316.3	0.0005	Q	b
86	3	2	1	2	3	1	2	2	4315.9313	-0.0065	Q	b
87	8	1	7	9	8	0	8	9	4321.6062	0.0051	Q	b
88	8	1	7	8	8	0	8	8	4320.0625	0.0092	Q	b
89	2	2	0	3	2	1	1	3	4455.9563	0.0012	Q	b
90	2	2	0	2	2	1	1	2	4455.9062	0.0138	Q	b
91	11	2	9	12	11	1	10	12	4653.8	-0.0121	Q	b
92	11	2	9	11	11	1	10	11	4653.1125	-0.0133	Q	b
93	11	2	9	10	11	1	10	10	4653.8625	-0.012	Q	b
94	5	1	5	6	4	1	4	5	4737.6	0.0007	R	a
95	5	1	5	5	4	1	4	4	4737.6938	0.0056	R	a
96	2	2	1	3	2	1	2	3	4786.4187	-0.0077	Q	b
97	2	2	1	2	2	1	2	2	4784.7	0.0001	Q	b
98	2	2	1	1	2	1	2	1	4787.3813	-0.0045	Q	b
99	5	0	5	6	4	0	4	5	4925.2875	0.008	R	a
100	5	0	5	5	4	0	4	4	4925.4438	0.0037	R	a
101	5	0	5	4	4	0	4	4	4924.1625	-0.0042	R	a
102	3	2	2	4	3	1	3	4	4958.2188	0.006	Q	b
103	3	2	2	3	3	1	3	3	4956.85	-0.0009	Q	b
104	3	2	2	2	3	1	3	2	4958.6938	0.0042	Q	b
105	6	0	6	7	5	1	5	6	4988.175	-0.0029	R	b
106	6	0	6	6	5	1	5	5	4987.8375	0.0039	R	b
107	6	0	6	5	5	1	5	4	4988.2937	0.0034	R	b
108	4	1	4	5	3	0	3	4	5027.825	0.0064	R	b
109	4	1	4	4	3	0	3	3	5028.5375	-0.008	R	b
110	4	1	4	3	3	0	3	2	5027.7	-0.0018	R	b
111	5	2	4	6	4	2	3	5	5028.8438	0.0077	R	a
112	5	2	4	5	4	2	3	4	5028.9938	0.0053	R	a
113	5	3	3	6	4	3	2	5	5061.3	-0.0005	R	a
114	5	3	3	5	4	3	2	4	5061.5625	0.0094	R	a
115	5	3	3	4	4	3	2	3	5061.2375	0.0024	R	a
116	5	3	2	6	4	3	1	5	5065.6625	0	R	a
117	5	3	2	5	4	3	1	4	5065.8938	-0.0095	R	a
118	5	3	2	4	4	3	1	3	5065.5875	-0.0116	R	a
119	9	1	8	9	9	0	9	9	5129.6375	0.0138	Q	b
120	5	2	3	6	4	2	2	5	5145.9625	-0.0004	R	a
121	4	2	3	5	4	1	4	5	5189.2125	0.0047	Q	b
122	4	2	3	4	4	1	4	4	5187.9938	0.0086	Q	b
123	4	2	3	3	4	1	4	3	5189.525	0.0027	Q	b
124	8	1	7	9	7	2	6	8	5217.4875	0.0001	R	b
125	8	1	7	8	7	2	6	7	5216.8688	-0.0076	R	b

126	8	1	7	7	7	2	6	6	5217.5813	0.0061	R	b
127	5	2	4	6	5	1	5	6	5480.4438	-0.0007	Q	b
128	5	2	4	5	5	1	5	5	5479.2812	-0.0042	Q	b
129	5	2	4	4	5	1	5	4	5480.6875	0.007	Q	b
130	6	1	6	7	5	1	5	6	5671.3438	0.0034	R	a
131	6	1	6	6	5	1	5	5	5671.4125	-0.0029	R	a
132	6	2	5	7	6	1	6	7	5832.5813	0.0097	Q	b
133	6	2	5	6	6	1	6	6	5831.4438	-0.0006	Q	b
134	6	2	5	5	6	1	6	5	5832.7625	0	Q	b
135	14	3	11	14	14	2	12	14	5852.7125	-0.0063	Q	b
136	14	3	11	13	14	2	12	13	5852.8	-0.0066	Q	b
137	6	0	6	7	5	0	5	6	5854.4625	-0.0022	R	a
138	6	0	6	6	5	0	5	5	5854.6313	-0.0027	R	a
139	13	3	10	12	13	2	11	12	5868.8375	0.0152	Q	b
140	15	3	12	16	15	2	13	16	5965.8688	-0.0051	Q	b
141	15	3	12	15	15	2	13	15	5965.6438	-0.0068	Q	b
142	12	3	9	12	12	2	10	12	5993.3188	-0.0079	Q	b
143	12	3	9	11	12	2	10	11	5993.1375	0.0086	Q	b
144	10	1	9	10	10	0	10	10	6020.6313	-0.0035	Q	b
145	10	1	9	9	10	0	10	9	6022.3063	-0.0141	Q	b
146	6	2	5	7	5	2	4	6	6023.4625	-0.0048	R	a
147	6	2	5	6	5	2	4	5	6023.5813	0.0068	R	a
148	6	4	2	7	5	4	1	6	6071.8313	0.0148	R	a
149	6	3	4	7	5	3	3	6	6078.9875	0.01	R	a
150	6	3	4	6	5	3	3	5	6079.1188	-0.0005	R	a
151	6	3	4	5	5	3	3	4	6078.9438	-0.0093	R	a
152	7	0	7	8	6	1	6	7	6080.9187	-0.008	R	b
153	7	0	7	7	6	1	6	6	6080.675	0.0011	R	b
154	7	0	7	6	6	1	6	5	6081.0063	0.0014	R	b
155	6	3	3	7	5	3	2	6	6090.525	0.0045	R	a
156	6	3	3	6	5	3	2	5	6090.6375	-0.0033	R	a
157	11	3	8	12	11	2	9	12	6199.5813	0.0181	Q	b
158	11	3	8	11	11	2	9	11	6199.8438	-0.0064	Q	b
159	11	3	8	10	11	2	9	10	6199.525	-0.0118	Q	b
160	6	2	4	5	5	2	3	4	6219.725	-0.0234	R	a
161	7	2	6	8	7	1	7	8	6245.5188	-0.0065	Q	b
162	7	2	6	7	7	1	7	7	6244.4125	-0.0053	Q	b
163	7	2	6	6	7	1	7	6	6245.6875	0.0022	Q	b
164	6	1	5	7	5	1	4	6	6332.2563	0.0097	R	a
165	6	1	5	6	5	1	4	5	6332.325	0.0025	R	a
166	10	3	7	11	10	2	8	11	6457.6125	-0.0068	Q	b
167	10	3	7	10	10	2	8	10	6457.9812	0.0028	Q	b
168	6	1	6	7	5	0	5	6	6537.6313	0.004	R	b
169	6	1	6	6	5	0	5	5	6538.225	0.0091	R	b
170	6	1	6	5	5	0	5	4	6537.575	0.01	R	b

171	2	2	1	3	1	1	0	2	6578.8313	-0.0023	R	b
172	2	2	1	2	1	1	0	2	6578.2563	-0.0014	R	b
173	2	2	1	2	1	1	0	1	6579.3313	-0.0003	R	b
174	2	2	1	1	1	1	0	1	6580.2375	0.0096	R	b
175	2	2	1	1	1	1	0	0	6577.5437	0.0011	R	b
176	9	1	8	10	8	2	7	9	6580.525	-0.0126	R	b
177	9	1	8	9	8	2	7	8	6579.9563	-0.0113	R	b
178	9	1	8	8	8	2	7	7	6580.6062	-0.0047	R	b
179	7	1	7	8	6	1	6	7	6599.15	-0.0105	R	a
180	7	1	7	7	6	1	6	6	6599.225	-0.0033	R	a
181	2	2	0	3	1	1	1	2	6697.3063	0.0053	R	b
182	2	2	0	2	1	1	1	2	6696.6625	-0.0011	R	b
183	2	2	0	2	1	1	1	1	6696.1313	0.0036	R	b
184	2	2	0	1	1	1	1	1	6697.125	0.0054	R	b
185	2	2	0	1	1	1	1	0	6698.4625	0.0023	R	b
186	8	2	7	9	8	1	8	9	6718.2438	-0.0019	Q	b
187	8	2	7	8	8	1	8	8	6717.1625	0.0093	Q	b
188	8	2	7	7	8	1	8	7	6718.3813	-0.0022	Q	b
189	9	3	6	10	9	2	7	10	6735.2125	-0.0123	Q	b
190	9	3	6	9	9	2	7	9	6735.6125	-0.0005	Q	b
191	7	0	7	8	6	0	6	7	6764.0938	0.0045	R	a
192	7	0	7	7	6	0	6	6	6764.25	-0.0057	R	a
193	8	3	5	9	8	2	6	9	7002.35	-0.0229	Q	b
194	8	3	5	8	8	2	6	8	7002.7375	-0.0033	Q	b
195	7	2	6	8	6	2	5	7	7012.1063	-0.0079	R	a
196	7	2	6	7	6	2	5	6	7012.2063	0.0045	R	a
197	7	4	4	7	6	4	3	6	7089.7313	0.0042	R	a
198	7	4	3	8	6	4	2	7	7090.2812	0.008	R	a
199	7	4	3	7	6	4	2	6	7090.425	-0.0057	R	a
200	7	3	5	8	6	3	4	7	7097.9625	-0.0054	R	a
201	7	3	5	7	6	3	4	6	7098.0625	0.0079	R	a
202	7	3	4	8	6	3	3	7	7123.6125	0	R	a
203	8	0	8	9	7	1	7	8	7141.4313	0.0196	R	b
204	8	0	8	8	7	1	7	7	7141.2375	-0.0036	R	b
205	7	3	4	8	7	2	5	8	7234.9875	-0.0192	Q	b
206	7	3	4	7	7	2	5	7	7235.3	-0.0023	Q	b
207	9	2	8	10	9	1	9	10	7248.5	-0.0102	Q	b
208	9	2	8	9	9	1	9	9	7247.4313	-0.0008	Q	b
209	9	2	8	8	9	1	9	8	7248.625	-0.0058	Q	b
210	7	1	7	8	6	0	6	7	7282.3188	-0.0041	R	b
211	7	1	7	7	6	0	6	6	7282.8063	-0.0038	R	b
212	7	2	5	8	6	2	4	7	7306.7625	-0.0001	R	a
213	7	2	5	7	6	2	4	6	7306.6813	-0.0098	R	a
214	7	1	6	8	6	1	5	7	7358.0188	-0.0063	R	a

215	7	1	6	7	6	1	5	6	7358.1	-0.0118	R a
216	6	3	3	7	6	2	4	7	7418.1688	0.0117	Q b
217	6	3	3	6	6	2	4	6	7418.3313	0.0022	Q b
218	3	2	2	4	2	1	1	3	7475.175	-0.0028	R b
219	3	2	2	3	2	1	1	2	7475.75	-0.0026	R b
220	3	2	2	2	2	1	1	1	7474.8563	-0.0015	R b
221	8	1	8	9	7	1	7	8	7521.1813	-0.0214	R a
222	8	1	8	8	7	1	7	7	7521.25	-0.0156	R a
223	5	3	2	6	5	2	3	6	7547.3688	-0.0079	Q b
224	4	3	1	5	4	2	2	5	7627.675	-0.0021	Q b
225	8	0	8	9	7	0	7	8	7659.65	0.0046	R a
226	8	0	8	8	7	0	7	7	7659.8	0.0044	R a
227	4	3	2	5	4	2	3	5	7716.7938	-0.0088	Q b
228	4	3	2	4	4	2	3	4	7716.275	-0.006	Q b
229	4	3	2	3	4	2	3	3	7716.925	-0.0117	Q b
230	5	3	3	6	5	2	4	6	7749.2563	-0.0108	Q b
231	5	3	3	5	5	2	4	5	7748.8438	-0.0018	Q b
232	5	3	3	4	5	2	4	4	7749.35	-0.0032	Q b
233	6	3	4	7	6	2	5	7	7804.775	-0.0022	Q b
234	6	3	4	6	6	2	5	6	7804.3875	-0.003	Q b
235	6	3	4	5	6	2	5	5	7804.8438	0.0018	Q b
236	3	2	1	4	2	1	2	3	7842.275	0.0113	R b
237	3	2	1	3	2	1	2	2	7840.9625	0.0077	R b
238	3	2	1	2	2	1	2	1	7842.9688	0.0101	R b
239	7	3	5	8	7	2	6	8	7890.6438	0.0129	Q b
240	7	3	5	7	7	2	6	7	7890.2563	0.0129	Q b
241	8	2	7	9	7	2	6	8	7993.9188	-0.0044	R a
242	8	2	7	8	7	2	6	7	7993.9938	-0.0071	R a
243	8	3	6	9	7	3	5	8	8117.3813	0.0098	R a
244	9	0	9	9	8	1	8	8	8167.4813	-0.0158	R b
245	9	0	9	8	8	1	8	7	8167.6562	0.0185	R b
246	9	3	7	9	9	2	8	9	8181.4813	0.0176	Q b