



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

**Estructura y reactividad de sistemas oxocíclicos:
deltamida, escuaramida, croconamida y
rodizonamida**

Autor: Miguel Rubio Muñoz

Tutor/es: M^a Carmen Barrientos Benito

Co-tutor: Miguel Sanz-Novo

ÍNDICE

<i>ABSTRACT</i>	1
<i>RESUMEN</i>	1
1 INTRODUCCIÓN	2
2 OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO	6
3 METODOLOGÍA	7
3.1 INTRODUCCIÓN	7
3.1.1 ECUACIÓN DE SCHRÖDINGER	7
3.1.2 APROXIMACIÓN DE BORN-OPPENHEIMER	8
3.1.3 SUPERFICIE DE ENERGÍA POTENCIAL	9
3.1.4 FUNCIONES BASE	10
3.2 MÉTODOS COMPUTACIONALES	11
3.2.1 MÉTODOS AB INITIO	12
3.2.2 TEORÍA DEL FUNCIONAL DE LA DENSIDAD	13
3.3 TEORÍA DE ÁTOMOS EN MOLECULAS/ TH. DE BADER	14
3.4 ÍNDICES DE FUKUI Y ORBITALES MOLECULARES	16
3.4.1 ÍNDICES DE FUKUI	16
3.4.2 ORBITALES MOLECULARES	17
3.5 HARDWARE Y SOFTWARE	19
4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	20
4.1 ESTUDIO CONFORMACIONAL	20
4.1.1 2,3-Diamin ciclopropenona (deltamida)	20
4.1.2 3,4- Diamin ciclobut-3-en-1,2-diona (escuaramida):	23
4.1.3 4,5-Diamin ciclopent-4-en-1,2,3-triona (croconamida):	24
4.1.4 5,6-Diamin ciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraona (rodizonamida):	28
4.2 Estudio teórico de vibración y rotación	29

4.2.1	2,3-Diamin ciclopropenona (deltamida):.....	30
4.2.2	3,4- Diamin ciclobut-3-en-1,2-diona (escuaramida):	33
4.2.3	4,5-Diamin ciclopent-4-en-1,2,3-triona (croconamida):.....	35
4.2.4	5,6-Diamin ciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraona (rodizonamida):	37
4.3	Orbitales moleculares	40
4.4	Análisis topológico	44
4.5	Índices de Fukui	49
4.5.1	2,3-Diamin ciclopropenona:	50
4.5.2	3,4- Diamin ciclobut-3-en-1,2-diona:	51
4.5.3	4,5-Diamin ciclopent-4-en-1,2,3-triona:	52
4.5.4	5,6-Diamin ciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraona:	54
5	CONCLUSIONES.....	57
6	BIBLIOGRAFÍA.....	60
7	ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	64

ABSTRACT

In the present Final Degree Thesis, a computational study of four organic systems with carbonyl and amine functional groups, commonly referred to as deltamide, squaramide, croconamide and rhodizonamide, has been carried out using *ab initio* and Density Functional Theory methodologies. The chosen oxocycloderivative compounds are synthons of organic molecules that are used as catalysts, present a characteristic bifunctionality and constitute systems of great relevance in organocatalysis.

For the molecules studied, firstly, a conformational study was carried out, analyzing the structure and energy of each of the conformers. Subsequently, for the most stable conformer, a spectroscopic analysis has been carried out, predicting the vibrational and rotational spectra. Finally, in order to predict the chemical reactivity of the studied molecules, Fukui and global reactivity indices were calculated.

In all the molecules, the antiplanar arrangement of the NH₂ substituents leads to the most stable conformation. The results of the vibrational spectrum, for the four studied systems show characteristic high intensity vibration normal modes corresponding to the NH₂ antisymmetric bending and stretching of the cyclic carbons. Analysis of the rotation constants indicates that, as the size of the molecules increases, the values of the rotation constants decrease. This decrease results in a shift of the spectra towards lower frequencies and with smaller separation between transitions.

We hope that the predicted vibrational and rotational spectra for the molecules selected in this research work will allow to establish a fingerprint and will aid in their experimental determination by spectroscopic methods.

RESUMEN

En el presente Trabajo de Fin de Grado se ha realizado un estudio computacional de cuatro sistemas orgánicos con grupos funcionales carbonilo y amina, comúnmente denominados como deltamida, escuaramida, croconamida y rodizonamida utilizando metodologías *ab initio* y de la Teoría del Funcional de la Densidad. Los compuestos oxocicloderivados elegidos son sintones de moléculas orgánicas que se emplean como catalizadores, presentan una bifuncionalidad característica y constituyen sistemas de gran relevancia en organocatálisis.

Para cada una de las moléculas estudiadas se ha efectuado, en primer lugar, un estudio conformacional, analizándose la estructura y energía de cada uno de los conformeros. Posteriormente, para el conformero más estable se ha realizado un análisis espectroscópico llevándose a cabo una predicción de los espectros de vibración y de

rotación. Por último, con el objeto de predecir la reactividad química de las moléculas estudiadas se han calculado los índices de reactividad global y de Fukui.

En todas las moléculas estudiadas, la disposición antiplanar de los sustituyentes NH₂ conduce a la conformación más estable. Los resultados de los espectros de vibración obtenidos para los cuatro ciclos estudiados muestran modos normales de vibración característicos de alta intensidad correspondientes al bending antisimétrico de los grupos NH₂ y stretching de los carbonos cíclicos. El análisis de las constantes de rotación de las moléculas consideradas en este estudio indica que, a medida que aumenta el tamaño de las moléculas, los valores de las constantes de rotación disminuyen. Esta disminución tiene como consecuencia un desplazamiento de los espectros hacia frecuencias más bajas y con menor separación entre las transiciones.

Esperamos que las predicciones que hemos realizado de los espectros de vibración y rotación de las moléculas seleccionadas en el presente Trabajo de Investigación permitan establecer una huella dactilar y faciliten su determinación experimental mediante métodos espectroscópicos.

1 INTRODUCCIÓN

La organocatálisis, empleo de pequeñas moléculas orgánicas en reacciones catalíticas, ha ganado importancia en los últimos años dentro de la Química Orgánica, siendo una de las áreas de mayor desarrollo e interés científico. La investigación de nuevos organocatalizadores ha sido motivo de la entrega del premio Nobel de Química 2021 a los químicos orgánicos Benjamin L. List¹ y David M.W MacMillan² por su contribución al desarrollo de los mismos^{3,4}

Este trabajo se centra en el estudio mecanocuántico de moléculas de la familia de los derivados de los oxocarbonos cíclicos⁵, altamente utilizados en organocatálisis debido a sus propiedades características^{6,7,8}. Los sintones orgánicos objeto de estudio, representados en la *Figura 1*, son los ciclos *2,3-diamin-ciclopropenona (deltamida, DT)*, *3,4-diamin-ciclobut-3-en-1,2-diona (escuaramida, SQ)*, *4,5-diamin-ciclopent-4-en-1,2,3-triona (croconamida, CR)* y *4,6-diamin-ciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraona (rodizonamida, RH)*.

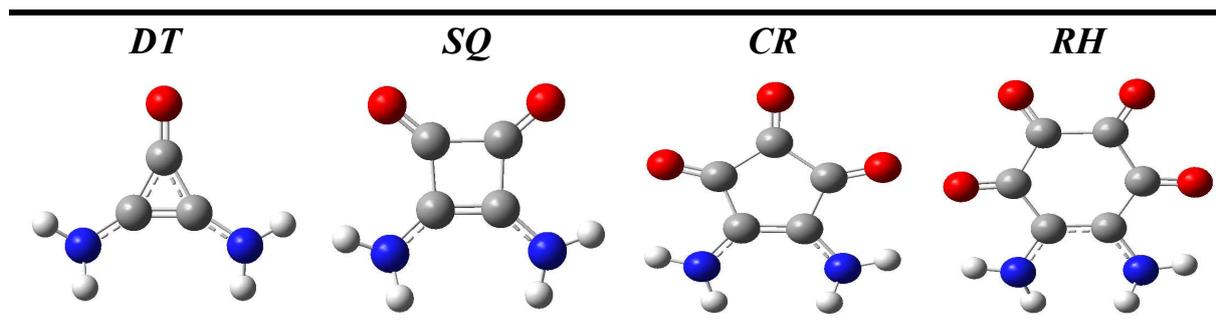


Figura 1. Estructura de las moléculas objeto de estudio.

Actualmente el uso de moléculas orgánicas quirales, capaces de catalizar transformaciones enantioselectivas, está adquiriendo importancia en la síntesis asimétrica. Estos sistemas permiten complementar la acción de las enzimas y los complejos de metales, por lo que su estudio presenta un alto interés en los últimos años⁹.

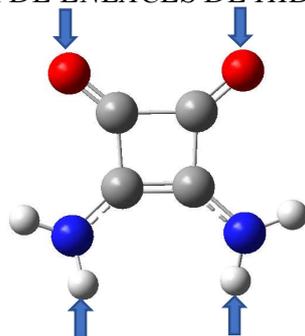
La quiralidad, concepto introducido en el ámbito científico por W. H. Thompson (Lord Kelvin) en el año 1884, es una propiedad característica de determinados sistemas que presentan dos estados distinguibles, que son imágenes especulares, y no son superponibles entre sí¹⁰. Esta propiedad presenta gran importancia en la química farmacológica puesto que los distintos enantiómeros no siempre presentan la misma actividad biológica, pudiendo causar graves problemas de salud. Tal es el caso de la Talidomida^{11,12}.

En la actualidad, la activación de sustratos mediante enlaces de hidrógeno ha adquirido importancia en catálisis enantioselectiva, surgiendo nuevos mecanismos de síntesis¹³. La formación de complejos moleculares en catálisis asimétrica está condicionada por el reconocimiento de reactivos, siendo uno de los métodos más efectivos la caracterización de enlaces de hidrógeno.

Los enlaces de hidrógeno son interacciones electrostáticas atractivas entre un grupo X-H y un grupo Y de alta densidad electrónica donde existe evidencia de formación de enlace¹⁴. Estos grupos funcionales pueden estar en la misma o en diferentes moléculas, interaccionando mediante enlaces de hidrógeno intramoleculares o intermoleculares respectivamente.

La importancia de los enlaces de hidrógeno en todos los ámbitos de la bioquímica ha incentivado el desarrollo de organocatalizadores con grupos funcionales capaces de establecer interacciones no covalentes. La familia de los oxocicloderivados con grupos carbonilo (C=O) y amino (NH₂) presenta un gran interés de estudio dentro de la organocatálisis debido a la bifuncionalidad catalítica que presentan¹⁵ (véase *Figura 2*).

ACEPTOR DE ENLACES DE HIDRÓGENO



DONADOR DE ENLACES DE HIDRÓGENO

Figura 2. Dualidad catalítica de la molécula de escuaramida.

La naturaleza estructural de las moléculas objeto de estudio (*Figura 1*), presencia enlaces C=C y grupos carbonilos, proporciona una rigidez característica que, junto con la inmovilización de los sustratos mediante enlaces de hidrógeno, supone una condición favorable para participar en reacciones catalíticas¹⁶.

Los oxocicloderivados representados en la *Figura 1* no presentan actividad catalítica enantioselectiva. Sin embargo, la sustitución de los hidrógenos laterales de los grupos NH₂, o bien la síntesis de aminoderivados con grupos R quirales, dan lugar a moléculas que pueden efectuar la catálisis de reacciones de gran enantioselectividad^{17,18}, véase *Figura 3*.

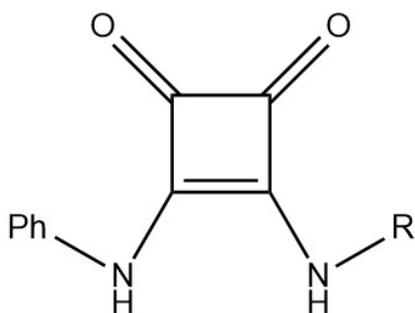


Figura 3. Ejemplo de organocatalizador derivado de la molécula de escuaramida. El grupo R es un sustituyente quiral.

Debido a este tipo de características, la catálisis enantioselectiva ha ganado importancia en el ámbito de la química orgánica llevando al desarrollo de moléculas capaces de catalizar reacciones cuyo producto sea un único enantiómero de alta pureza.

Durante el último siglo, el desarrollo exponencial de sistemas informáticos ha supuesto una mejora en los métodos de cálculos teóricos de los sistemas moleculares y, en consecuencia, una mayor aplicabilidad de la Química Teórica en la mayor parte de los ámbitos de la Ciencia.

Mediante modelizaciones computacionales se pueden estudiar sistemas moleculares en los que existen reacciones químicas, analizando los mecanismos de reacción y las propiedades de los reactivos que intervienen en estas. Esta utilidad de la Química Teórica ha supuesto una mejora en la síntesis de fármacos, pudiendo teorizar moléculas que presenten una actividad en ciertas reacciones biológicas¹⁹.

De manera general, las reacciones catalíticas presentan la siguiente dinámica: activación-operación-desactivación-regeneración. Estos procesos son difíciles de modelar mediante simulaciones computacionales, sin embargo, se pueden aplicar modelizaciones moleculares para el estudio de centros activos de reacción, superficies catalíticas, medios de reacción utilizados, o bien para el estudio estructural de los distintos sintones orgánicos, para evitar el gasto económico que presenta el desarrollo de nuevos catalizadores mediante estudios de ensayo-error²⁰.

Aunque *a priori* no se pueden conocer los mecanismos de una reacción química, mediante modelizaciones moleculares se pueden realizar predicciones sobre los procesos que pueden ocurrir en el transcurso de la reacción, incluyendo los estados de transición que intervienen en estos²¹. Aunque no se pueden predecir de manera exacta los mecanismos de las reacciones, si podemos obtener una idea aproximada de estos, así como de los posibles productos que se obtienen²².

Esta variedad de aplicaciones, junto con muchas otras, hacen que la Química Teórica y las modelizaciones moleculares sean una herramienta indispensable en el desarrollo de la ciencia tal y como la conocemos, ayudando al progreso y avance de nuevos organocatalizadores.

En el presente Trabajo de fin de Grado se ha llevado a cabo un estudio computacional, utilizando distintas metodologías de la Química Teórica, de las moléculas 2,3-diamin-ciclopropenona (**deltamida, DT**), 3,4-diamin-ciclobut-3-en-1,2-diona (**escuaramida, SQ**), 4,5-diamin-ciclopent-4-en-1,2,3-triona (**croconamida, CR**) y 4,6-diamin-ciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraona (**rodizonamida, RH**). Estas moléculas presentan gran relevancia en organocatálisis. Para el análisis estructural, energético y espectroscópico se han empleado metodologías *ab initio* y de la Teoría del Funcional de la Densidad dentro del contexto mecano cuántico. Además, se ha realizado un análisis topológico de la densidad electrónica con el objeto de analizar las interacciones de enlace y se han calculado los índices de reactividad que permiten racionalizar, interpretar y predecir diversos aspectos de la reactividad química.

2 OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

Los principales objetivos perseguidos, así como el procedimiento para su alcance, durante este Trabajo de Fin de Grado son los siguientes:

- Estudio de la geometría de diversos sintones orgánicos de interés catalítico mediante cálculos mecanocuánticos.

Estos cálculos constan de optimizaciones geométricas iniciales mediante metodologías Hatree-Fock (HF) a nivel 3-21G, y optimización geométrica y búsqueda conformacional mediante metodologías de la Teoría del Funciona del Densidad (DFT) a nivel B3LYP/6-311++G y B2PLYP/aug-cc-pVTZ

- Predicción teórica y análisis de los espectros de vibración y rotación a nivel B3LYP/6-311++G y B2PLYP/aug-cc-pVTZ.
- Estudio de la topología de la densidad electrónica mediante la teoría de átomos en moléculas (AIM) de Bader a nivel B3LYP/6-311++G, determinando los tipos de enlaces en función de los parámetros característicos de los puntos críticos de enlace.
- Análisis de reactividad de los sintones orgánicos propuestos, mediante el análisis de índices de Fukui y orbitales moleculares a niveles B3LYP/6-311++G(d,p) y B2PLYP/aug-cc-pVTZ respectivamente.

3 METODOLOGÍA

En este apartado se explican, de manera breve, las bases sobre las cuales se asienta la Química Teórica y Computacional, centradas en la ecuación de Schrödinger, la aproximación de Born-Oppenheimer (de la cual deriva la superficie de energía potencial) y las funciones base de cálculo matemático.

Además, se explican los fundamentos de la Mecánica Cuántica (metodología utilizada para todos los cálculos durante este trabajo), así como de la Teoría de Átomos en Moléculas de Bader (AIM/QTAIM) y los índices de Fukui, utilizados para estudiar la reactividad de las moléculas.

Para la explicación general del apartado de metodología se han utilizado libros de aspectos generales de la Química Computacional: Computational Chemistry (E. Lewars)²³, Quantum Chemistry (I. Levine)²⁴ y Practical Aspects of Computational Chemistry IV (J. Leszczynski, M. Shukla)²⁵.

3.1 INTRODUCCIÓN

La Química Teórica y Computacional presenta diversas aplicaciones en todos los ámbitos científicos, pudiendo realizar predicciones de sistemas mediante simulaciones computacionales de alta precisión.

El nacimiento de la Química Teórica data del año 1926 con la formulación de la ecuación central de la química, la ecuación de Schrödinger, lo que supuso un punto de inflexión para el desarrollo de la ciencia tal y como se conoce hoy en día. La Química Teórica, previa al desarrollo de la Teoría del Funciona de la Densidad, se centraba en la función de onda, donde se encuentra presente la información de un sistema.

Las predicciones de los sistemas moleculares se deben comparar con los resultados experimentales para verificar la fiabilidad de los resultados obtenidos, sin embargo, presentan gran utilidad predictiva para el cálculo de ciertas propiedades físico-químicas, de sistemas de difícil tratamiento experimental, facilitando notablemente la racionalización de datos obtenidos experimentalmente.

3.1.1 ECUACIÓN DE SCHRÖDINGER

El objetivo principal de la Química Teórica es la resolución de la ecuación de Schrödinger (I), siendo esta una ecuación matemática compleja que representa el sistema físico de un sistema:

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

Donde $\psi(r)$ representa la función de onda²⁶, encargada de la descripción física del sistema, \hat{H} representa el operador Hamiltoniano y E representa los valores propios de energía de un sistema.

El Hamiltoniano es un operador matemático que permite la obtención de los valores propios de la energía de la función de onda. El operador presenta la siguiente ecuación:

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m}\nabla^2 + V \quad (2)$$

El primer término de la ecuación corresponde a la contribución de la energía cinética del sistema y el segundo término corresponde al potencial. En un sistema polielectrónico, el Hamiltoniano se puede desglosar en dos términos, uno de ellos es el correspondiente a un operador electrónico y el restante es un operador nuclear:

$$\hat{H} = \hat{H}_{el} + \hat{H}_{nuc} \quad (3)$$

Cada operador correspondiente debe cumplir la ecuación (2), por lo tanto, la ecuación desarrollada para un Hamiltoniano polielectrónico presenta la siguiente estructura:

$$\hat{H} = T_{elec} + T_{nuc} + V_{ne} + V_{ee} + V_{nn} \quad (4)$$

$$\hat{H} = -\sum_i^{elec} \frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 - \sum_{\alpha}^{nuc} \frac{\hbar^2}{2M_{\alpha}} \nabla^2 - \sum_i^{elec} \sum_{\alpha}^{nuc} \frac{z_{\alpha} e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{i\alpha}} + \sum_i^{elec} \sum_{j>i}^{elec} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} + \sum_{\alpha}^{nuc} \sum_{\mu>\alpha}^{nuc} \frac{z_{\alpha} z_{\beta} e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{\alpha\beta}}$$

3.1.2 APROXIMACIÓN DE BORN-OPPENHEIMER

En el estudio de cualquier sistema, la energía y la función de onda se obtienen a partir de la resolución de la ecuación de Schrödinger:

$$\hat{H}\Psi(q_i, q_{\alpha}) = E\Psi(q_i, q_{\alpha}) \quad (5)$$

Donde q_i y q_{α} representan las coordenadas electrónicas y nucleares respectivamente. La resolución de la ecuación de Schrödinger presenta solución exacta para sistemas monoeléctricos hidrogenoides (^1H , $^2\text{He}^+$, H_2^+), para el resto de sistemas es necesario el desarrollo de aproximaciones que faciliten el tratamiento del Hamiltoniano molecular.

Born-Oppenheimer enunció una aproximación para la resolución de la ecuación de Schrödinger de utilidad fundamental en los tratamientos mecanocuánticos de cualquier molécula²⁷. Esta aproximación está basada en la separabilidad de los movimientos

electrónicos y nucleares, debida a la alta diferencia de masa entre estos ($m_a \gg m_i$), pudiendo considerar una posición fija de los núcleos durante el movimiento electrónico.

Esta consideración simplifica la ecuación de Schrödinger al eliminar el término de la energía cinética nuclear del Hamiltoniano.

$$(\hat{H}_{el} + V_{NN})\Psi = E\Psi \quad (6)$$

El parámetro V_{NN} es el potencial de repulsión entre los núcleos, dependiente de la distancia internuclear. Habitualmente se trata como constante, por lo tanto, se puede determinar la energía de los electrones en función de los parámetros geométricos de la molécula.

3.1.3 SUPERFICIE DE ENERGÍA POTENCIAL

La superficie de energía potencial (SEP) se define como la representación gráfica de la energía de un sistema en función de sus parámetros geométricos, basándose en la aproximación de Born-Oppenheimer, a partir de la cual se puede obtener información sobre la estructura molecular.

$$E = E(q_1, q_2 \dots q_i) \quad (7)$$

Los grados de libertad de un sistema de N átomos están determinados por $3N-6$ ($3N-5$ si son moléculas lineales). Si se modifican las distancias de enlace calculando la energía con cada variación, se pueden obtener superficies de energía $E(r)$. Dependiendo del número de coordenadas internas que se modifiquen, se obtendrá una superficie bidimensional (variación de una única coordenada), una superficie tridimensional (variación de dos coordenadas) o, una hipersuperficie (si se varían 3 o más coordenadas internas).

Las representaciones de las superficies de energía potencial presentan un elevado interés, pues aporta elevada información sobre las moléculas estudiadas, ayudando a la visualización y entendimiento entre la energía potencial y la geometría molecular.

En estas superficies se pueden observar máximos y mínimos, denominados puntos estacionarios, los cuales se definen matemáticamente como puntos en los que la primera derivada de la energía potencial respecto a cada coordenada se anula.

$$\frac{\partial E}{\partial q_1} = \frac{\partial E}{\partial q_2} = \dots = 0 \quad (8)$$

Una vez seleccionados los puntos estacionarios de la superficie de energía potencial, se deben definir como mínimos de energía o puntos silla. Para la descripción

de estos puntos estacionarios debemos tener en cuenta las derivadas parciales segundas de la energía en función de las coordenadas seleccionadas, pudiendo tener los siguientes valores:

$$\frac{\partial^2 E}{\partial q^2} > 0 \quad (9)$$

$$\frac{\partial^2 E}{\partial q^2} < 0 \quad (10)$$

Si se obtienen valores no nulos y positivos se dice que se trata de un mínimo de energía, pudiendo ser mínimos relativos o absolutos. Si, por el contrario, el valor es negativo se trata de un punto silla o estado de transición.

Un estado de transición es un punto de la superficie de energía potencial de máxima energía, que conecta dos estructuras de alta estabilidad mediante un modo normal de vibración (coordenada de reacción). La frecuencia de vibración de un enlace está relacionada con la constante de fuerza del mismo, que, en el caso de un estado de transición, al ser un estado de máxima energía presenta un valor negativo. Esto implica que la frecuencia del primer modo normal de vibración de un estado de transición presente un valor característico y elevado.

3.1.4 FUNCIONES BASE

En cualquier cálculo computacional es necesaria la descripción de los electrones presentes en el sistema objeto de estudio. Se define como *set* de funciones base al conjunto de funciones matemáticas utilizadas para representar los orbitales de los átomos y/o moléculas. Para su elección a la hora de realizar cálculos debe existir un equilibrio entre la calidad de la descripción de los orbitales y el coste computacional del cálculo.

Los orbitales moleculares se expresan como una combinación lineal de orbitales atómicos que, a su vez, están expresados como un producto de una parte angular, una parte radial y una constante de normalización.

$$\phi = \sum_i c_i \chi_i = \sum_i c_i N_i Y_i(\theta, \gamma) R_i(r) \quad (11)$$

$$\chi_i = N x^{l_x} y^{l_y} z^{l_z} e^{-\zeta r^2} \quad (12)$$

Las funciones base desarrolladas por Pople²⁸ pueden clasificarse en dos tipos, Slater²⁹ (STF) y Gaussian³⁰ (GTF) (12), siendo estas últimas las más utilizadas debido a la aproximación que proporcionan para la descripción de los orbitales moleculares. La selección de las mismas depende del grado de precisión requerido para el estudio, pues

la aproximación depende del tipo y tamaño de la base utilizada condicionando a su vez el coste computacional de los cálculos.

En algunos casos, si se busca evitar la distorsión de los orbitales atómicos y la variación de carga electrónica durante la formación de la molécula, se añaden funciones de polarización y funciones difusas, considerando cambios de densidad electrónica y polarización condicionados por enlaces en direcciones distintas a la disposición espacial del orbital.

Otra clasificación de las funciones base se desarrolló por T. H. Dunning y col.,³¹ donde se mejora la descripción de la correlación electrónica, llamadas *correlation-consistent (cc) basis set*. Para identificar las funciones base, la notación utilizada es cc-pVXZ, donde p representa las funciones de polarización, V la valencia, X el número de valencia desdoblada y Z el número de funciones utilizadas para la descripción de los orbitales de valencia.

Las funciones base utilizadas durante la realización de este trabajo son 6-311++G(d,p) y aug-cc-PVTZ.

3.2 MÉTODOS COMPUTACIONALES

La Química Teórica aborda el estudio de sistemas moleculares mediante diferentes metodologías, diferenciadas en la mecánica utilizada para el tratamiento de estos sistemas. Estas teorías se pueden ordenar en dos categorías:

- ***Mecánica molecular.***

Estudia los sistemas basándose en modelos matemáticos basados en la mecánica clásica. En estos modelos, las moléculas se consideran como una agrupación de esferas rígidas, cuyos enlaces se tratan como osciladores clásicos, ignorando la presencia de electrones. Como consecuencia de este tratamiento, la energía de la molécula cambia con la geometría.

El principio de esta mecánica se basa en expresar la energía de la molécula en función de la resistencia de los enlaces al sufrir una distorsión de los mismos, pudiendo aproximar la geometría al mínimo de energía.

- ***Mecánica cuántica.***

Estudia los sistemas mediante modelos matemáticos basados, como su nombre indica, en la mecánica cuántica. Se trata de un estudio cuantitativo del comportamiento de las partículas bajo la acción de fuerzas electromagnéticas,

mediante la resolución de la ecuación de Schrödinger, uno de los pilares de la Química Teórica.

Para el estudio de sistemas moleculares, dependiendo del tratamiento utilizado en la resolución de la ecuación de Schrödinger, se pueden diferenciar diferentes métodos de cálculo. Estos se pueden clasificar en metodologías *ab initio*, *semiempíricas* y *DFT*.

El estudio de las moléculas propuestas en este Trabajo Fin de Grado se realiza mediante métodos *ab initio* y DFT, siendo los más adecuados para los cálculos en moléculas de pequeño tamaño debido a la precisión de los mismos.

3.2.1 MÉTODOS AB INITIO

Los métodos *ab initio* se centran en el tratamiento de la ecuación de Schrödinger sin asumir parámetros externos. Para su resolución se plantea un Hamiltoniano efectivo, donde el cálculo de integrales tiene en cuenta únicamente constantes universales, sin emplear información experimental.

En los métodos *ab initio* se calculan los parámetros moleculares y la energía de los sistemas, determinados por sus configuraciones electrónicas. En macromoléculas o sistemas con átomos pesados, el estudio mediante esta metodología se ve dificultado por el elevado coste computacional que requiere.

Dentro de los métodos *ab initio* destacan dos mecánicas:

- **Métodos Hartree-Fock (HF)**³²: también llamado método del campo auto-consistente (SFC) es una aproximación en la cual el potencial electrónico se considera como un promedio y utilizan la aproximación de Born-Oppenheimer para considerar el potencial de repulsión nuclear (13) como una constante que se introduce a posteriori.

$$V_{NN} = \sum_{\mu,v} \frac{Z_{\mu}Z_v}{r_{\mu v}} \quad (13)$$

- **Métodos Post Hartree-Fock**: parten de la aproximación de campo auto-consistente, pero tienen en cuenta correlaciones electrónicas mediante diferentes métodos (variacionales, perturbaciones o agregados acoplados).

Los métodos más importantes son los que utilizan la aproximación de Moller-Plesset³³ para el tratamiento de la correlación electrónica basándose en la teoría de perturbaciones usada en el tratamiento de sistemas complejos. Estos

métodos se denotan como MP(N), donde N depende de los ajustes de perturbaciones realizados para el cálculo de la energía molecular.

La aproximación de Moller-Plesset presenta gran importancia, aplicándose tanto en metodologías *ab initio* como en DFT, pudiendo obtener energías de mayor precisión.

3.2.2 TEORÍA DEL FUNCIONAL DE LA DENSIDAD

En metodologías DFT (Density Functional Theory), al contrario que en los métodos *ab initio*, las propiedades de un sistema se estudian mediante la densidad electrónica, sustituyendo a la función de onda. De esta manera las coordenadas internas del sistema se reducen de $3N$ a únicamente 3.

Los métodos DFT están basados en los teoremas de Hohenberg-Kohn³⁴, donde se enuncia que las propiedades en el estado fundamental de átomos o moléculas están determinadas por la función de densidad electrónica del estado fundamental:

$$\rho_0(x, y, z) \rightarrow E_0 \quad (14)$$

La obtención de una energía molecular exacta es prácticamente inviable, esto es debido al desconocimiento del funcional de la energía, obligando a realizar aproximaciones para la obtención del mismo. Una de estas aproximaciones fue propuesta por Kohn-Sham³⁵, en la cual se define un funcional de la energía de intercambio y correlación.

$$E_{xc}[\rho] = \Delta\bar{T}[\rho] + \bar{V}_{ee}[\rho] \quad (15)$$

Donde el término V_{ee} hace referencia a la energía de correlación electrónica y T a la energía de intercambio. Si se elimina el término de la correlación electrónica, se obtiene una energía idéntica a la obtenida mediante métodos HF, pudiéndose realizar un cálculo energético mediante metodologías *ab initio* y luego realizar un cálculo de la energía de correlación mediante aproximaciones de gradientes.

Dentro de la metodología DFT existen numerosos funcionales para el cálculo de orbitales y energía de los sistemas, aunque los más populares son los conocidos como B3LYP y B2PLYP, denominándose funcionales híbridos o doble híbridos, pues combinan metodologías DFT con métodos *ab initio* (*HF/post-HF*).

El funcional B3LYP, propuesto por Axel D. Becke^{36,37}, es un funcional híbrido en el cual se combinan las metodologías DFT y HF para aumentar la precisión en los cálculos computacionales, sin elevar el coste de los mismos. Mediante este funcional se evalúan la energía cinética del sistema de electrones, los términos de interacción nuclear

y de Coulomb. La parte híbrida consiste en la evaluación del funcional de correlación e intercambio mediante métodos *ab initio*, fórmula de la *conexión adiabática*, y correcciones de gradiente de Lee-Yang-Parr³⁸.

El funcional doble híbrido B2PLYP³⁹ se puede considerar como una extensión de la idea del funcional de Becke, en el cual se reemplaza una parte del funcional por un cálculo exacto de la energía de intercambio mediante HF. En el funcional B2PLYP, además, se reemplaza parte del funcional de correlación por un cálculo de la energía mediante el método de perturbaciones de Moeller-Plesset, considerando así, una combinación de métodos HF, post-HF y DFT para la evaluación del funcional del sistema.

Mediante el funcional doble híbrido, el cálculo de energía se realiza en dos pasos, resolviendo los términos de energía de intercambio mediante DFT y HF, y la parte del funcional de correlación para, posteriormente sumar la energía de correlación calculada mediante métodos MP2.

Para que los funcionales sean aceptados por la comunidad científica deben cumplir dos condiciones, precisión en los resultados y aplicabilidad.

3.3 TEORÍA DE ÁTOMOS EN MOLECULAS/ TH. DE BADER

La Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas (QTAIM), desarrollada por el profesor Richard F. W. Bader⁴⁰, se centra en la densidad electrónica, $\rho(r)$, y densidad de energía en moléculas y átomos.

La topología de la densidad electrónica está condicionada por las fuerzas electrostáticas atractivas de los núcleos a las que se encuentran sometidas los electrones, siendo estas un máximo local en las zonas nucleares. Esta topología encarna una partición nuclear del espacio molecular, separando el mismo en espacios mononucleares, identificados como átomos en moléculas.

Como consecuencia, la densidad electrónica en una molécula está determinada por el balance de las fuerzas electrostáticas de los núcleos de la misma. Para realizar un estudio de la densidad electrónica, definimos puntos críticos como zonas del espacio en las cuales el gradiente de la densidad electrónica se anula. Considerando la Laplaciana de la densidad de carga electrónica (*ecuación 17*), se puede distinguir los puntos críticos como puntos silla, máximos o mínimos locales.

$$\nabla^2 \rho(r) = \frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial z^2} \quad (16)$$

Los puntos críticos se clasifican por el par (ω, σ) donde ω es el rango del punto, representado por el número de curvaturas no nulas de $\rho(r)$ en el mismo, y σ es la signatura, que representa la suma algebraica de los signos de las curvaturas de $\rho(r)$. Existen cuatro tipos de puntos críticos estables que no presentan valores propios nulos:

- Puntos críticos nucleares (3, -3): aquellos en los cuales $\rho(r)$ es un máximo local y se asocian a las posiciones de los núcleos.
- Puntos críticos de enlace (3, -1): máximos en un plano definido por dos vectores propios y mínimo a lo largo de la tercera coordenada.
- Puntos críticos de anillo (3, +1): mínimo en el plano definido por dos vectores propios y máximo a lo largo del tercer eje. Se asocia a puntos críticos en una estructura cíclica.
- Puntos críticos de caja (3, +3): $\rho(r)$ presenta un mínimo local.

El camino de enlace es un indicador universal de cualquier tipo de interacción interatómica en el cual existe una zona con un valor mínimo de la densidad electrónica denominado punto crítico de enlace (BCP). Para cada uno de los pares de átomos enlazados, existirá un BCP, donde el camino de enlace interseca la superficie de flujo nulo que los separa. Las interacciones químicas de enlace se caracterizan y clasifican en función de la densidad electrónica presente en el punto crítico, es decir, pudiéndose definir las propiedades de enlace.

Los parámetros topológicos que definen las propiedades de un enlace en el punto crítico son las siguientes:

- **Laplaciana de la densidad electrónica:** proporciona información sobre el tipo de enlace, presentando valores negativos cuando la densidad electrónica se concentre en el camino de enlace y valores positivos cuando la densidad electrónica se confine en zonas atómicas. Se pueden diferenciar tres casos particulares:
 - *Valores de $\rho(r)$ elevados y $\nabla^2 \rho(r) < 0$:* Concentración de carga en la zona internuclear y los electrones se encuentran interaccionando con ambos átomos (enlace covalente).
 - *Valores de $\rho(r)$ pequeños y $\nabla^2 \rho(r) > 0$:* Agotamiento de carga en las zonas internucleares y no existe una interacción compartida de los electrones (enlaces iónicos o interacciones electrostáticas).
 - *Interacciones intermedias:* presentan una caracterización e identificación compleja, se aleja de los casos límite anteriores.

- **Densidad de energía total $H(r)$** : suma de la densidad de energía cinética $G(r)$ y potencial $K(r)$, que permite determinar las interacciones presentes en un enlace. Si $H(r)$ es negativa, la densidad de carga se acumula en zonas internucleares (interacciones covalentes), mientras que si $H(r)$ es positiva, la densidad de carga se acumula en las zonas nucleares (interacciones iónicas).
- $|V(r)|/G(r)$: relación utilizada para determinar cuantitativamente el carácter de enlace. Este cociente toma valores >2 si la interacción atómica es covalente y, valores <1 si dicha interacción es iónica. En ciertos casos este cociente puede tomar valores intermedios, definiendo la interacción como parcialmente covalente.

3.4 **ÍNDICES DE FUKUI Y ORBITALES MOLECULARES**

Las moléculas no siempre se encuentran en los mismos entornos, pudiendo efectuar diferentes interacciones en función del sistema en el que se encuentren. Los análisis de reactividad de las moléculas permiten estudiar su comportamiento en función de las condiciones en las que se encuentren.

Estos estudios de reactividad se pueden realizar de diversas maneras. Durante este Trabajo de Fin de Grado se ha determinado los índices de Fukui, analizando la reactividad de cada átomo en cada una de las moléculas, y se han calculado los parámetros de reactividad generales a partir de los Orbitales Moleculares Frontera.

3.4.1 **ÍNDICES DE FUKUI**

En el estudio de las reacciones químicas tiene vital importancia el conocimiento de la densidad electrónica presente en cada átomo durante el proceso de reacción, pues es indicativo de la susceptibilidad de cada átomo a efectuar interacciones en presencia de otra molécula o átomo.

Esta densidad electrónica está relacionada con uno de los preceptos fundamentales de la teoría del funcional de la densidad, cuantificando la respuesta de la energía frente a perturbaciones en el número de electrones en una molécula. Estos cambios pueden considerarse como índices de reactividad, relacionando la estructura electrónica de la molécula con la afinidad de la misma frente a ciertos reactivos.

Estos índices pueden ser calculados mediante la teoría del orbital frontera (FO) propuesta por Fukui⁴¹, proporcionando una aproximación general para interpretar las reacciones químicas.

La teoría FO enuncia que la distribución de las densidades electrónicas en los orbitales frontera (HOMO y LUMO) es reconocida como el principal factor en la comportamiento estereoselectivo de la molécula frente a un reactivo, definiendo como función de Fukui $f(r)$ de una molécula a:

$$f(r) = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{V(r)} \quad (17)$$

representando la variación de la densidad electrónica con el cambio del número de electrones a un potencial externo constante. En esta expresión $\rho(r)$ es la densidad electrónica a una distancia r , N es el número de electrones y $V(r)$ es un potencial (siendo el potencial de atracción núcleo-electrón más cualquier potencial externo aplicado) a una distancia r .

Los cálculos para la obtención de la función de Fukui, $f_i(r)$, propuesta por Parr and Yand⁴², son complejos. Estos se pueden simplificar con la aplicación del análisis de población de Mulliken utilizado por Yang and Mortier⁴³, obteniendo así las funciones $f^+(r)$, $f^-(r)$ y $f^0(r)$. Estas funciones definen la densidad electrónica de un sistema de i electrones a una distancia r que, si se integran sobre una región atómica, definen funciones condensadas de Fukui. La función de Fukui condensada en átomos que gobierna el ataque nucleofílico, $f_i^+(r)$, ataque electrofílico, $f_i^-(r)$, y el ataque homolítico $f_i^0(r)$, se puede escribir, respectivamente, como

$$f_i^+(r) = Q_i(N + 1) - Q_i(N) \quad (18)$$

$$f_i^-(r) = Q_i(N) - Q_i(N - 1) \quad (19)$$

$$f_i^0(r) = [Q_i(N + 1) - Q_i(N - 1)]/2 \quad (20)$$

Estas funciones describen la capacidad de los átomos de estabilizar la variación de densidad electrónica que se introduzca en la molécula, es decir, en el caso de $f^+(r)$ la variación es correspondiente a la pérdida de un electrón, mientras que en $f^-(r)$ corresponde a la presencia de un electrón extra. El caso de la función $f^0(r)$ se considera como un indicador de la reactividad radicalaria.

3.4.2 ORBITALES MOLECULARES

Los orbitales moleculares proporcionan información sobre diferentes parámetros de reactividad como la afinidad electrónica o el potencial de ionización. Estos orbitales se determinan para el conformero de mínima energía, estudiando con mayor detenimiento los orbitales frontera.

Los orbitales frontera son el orbital ocupado de mayor energía (HOMO), que puede aportar información sobre el potencial de ionización molecular ($PI = -E_{HOMO}$), y el orbital desocupado de menor energía (LUMO) que proporciona información sobre la afinidad electrónica ($AE = -E_{LUMO}$). Además de estos parámetros, se pueden calcular los valores de los potenciales químicos (μ), dureza química (η), blandura (S) y el índice de electrofilia (ω) mediante el teorema de Koopmans⁴⁴.

El potencial de ionización (PI) es la energía necesaria para extraer el electrón más externo de la molécula en estado gaseoso y fundamental (*ecuación 21*). La afinidad electrónica (AE) es la energía liberada por el sistema al aceptar un electrón en estado gaseoso y fundamental (*ecuación 22*). Estos dos parámetros están directamente relacionados con los orbitales frontera, pudiéndose calcular su valor a partir de la energía de los orbitales:

$$PI = -E_{HOMO} \quad (21)$$

$$AE = -E_{LUMO} \quad (22)$$

El potencial químico, μ , se puede definir como la variación de la energía total con respecto al número de electrones manteniendo un potencial externo constante, $V(r)$. El valor del potencial químico de un sistema permite realizar predicciones sobre la estabilidad de las moléculas. En la *ecuación 22* se indica como calcular el potencial químico teniendo en cuenta la energía de los orbitales frontera.

$$\mu = \frac{1}{2} (E_{HOMO} + E_{LUMO}) \quad (22)$$

La reactividad de la molécula se puede analizar mediante los parámetros de dureza química y blandura (*global softnes*). La dureza química, η , representa la resistencia de una molécula frente a cambios en su densidad electrónica (*ecuación 23*). La blandura, S , es indicativo de la reactividad de una molécula, siendo el parámetro inverso de la dureza química (*ecuación 24*).

$$\eta = \frac{1}{2} (-E_{HOMO} + E_{LUMO}) \quad (23)$$

$$S = \frac{1}{\eta} \quad (24)$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (25)$$

El índice de electrofilia, ω , es un parámetro que proporciona información de los centros activos de un sistema, estando relacionado con el potencial químico y la dureza química (*ecuación 25*).

De manera adicional, la reactividad intrínseca de la molécula (R_i) se puede calcular mediante una diferencia energética de los orbitales frontera (*Ecuación 26*).

$$R_i = (-E_{HOMO} + E_{LUMO}) \quad (26)$$

3.5 *HARDWARE Y SOFTWARE*

Los recursos computacionales utilizados pertenecen al grupo de Química Teórica y Computacional de la Universidad de Valladolid. Para el cálculo computacional a niveles B3LYP y B2PLYP se ha dispuesto de un *cluster* compuesto por 16 nodos y dos procesadores interconectados a través de un servidor. Para el almacenamiento de programas y resultados de los cálculos se cuenta con un disco duro de 4,5 TB.

Todos los cálculos de este TFG han sido realizados mediante programas de cálculo computacional proporcionados por el grupo de Química Teórica y Computacional de la Universidad de Valladolid: los paquetes Gaussian 16⁴⁵ para la optimización geométrica, energética y los modos normales de vibración; AABS⁴⁶ para las predicciones de rotación; AIMall⁴⁷ para el estudio de la topología de enlace.

4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este apartado se muestran los resultados obtenidos para las distintas moléculas estudiadas. En primer lugar, se discuten las estructuras moleculares optimizadas, a continuación, se muestran los parámetros moleculares y espectros de vibración y rotación. Por último, se proporciona información sobre el análisis topológico del enlace y los orbitales moleculares obtenidos mediante cálculos mecanocuánticos.

4.1 ESTUDIO CONFORMACIONAL

La construcción tridimensional de las moléculas se realizó mediante la utilización del programa GaussView, partiendo de geometrías previas no optimizadas y empleando las distancias y ángulos de enlace típicos implementados en la base de datos de programa.

Debido a las características intrínsecas de las moléculas, como la presencia de insaturaciones C=C entre carbonos del ciclo y los grupos carbonilo (C=O), se supone la planaridad de los sustituyentes oxo y el ciclo insaturado. Debido a la presencia de grupos NH₂ con libertad de giro, se anticipan diversas disposiciones espaciales de mínima energía, siendo necesario realizar un estudio conformacional.

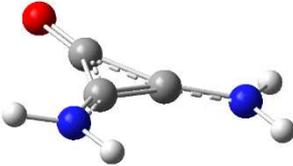
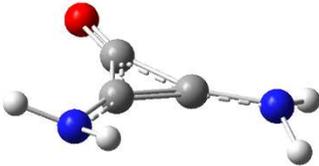
Para dicho estudio, se parte de las consideraciones estructurales previas. A continuación, la estructura seleccionada se optimiza a nivel HF/3-21G, metodología que proporciona una información muy básica sobre los parámetros geométricos y su estructura, pero que sirve como punto de partida (input) para realizar cálculos computacionales de mayor precisión.

Posteriormente, se realizan re-optimizaciones geométricas DFT utilizando los niveles de cálculos B3LYP/6-311++G(d,p) y B2PLYP/aug-cc-pVTZ respectivamente. A partir de las superficies de energía potencial obtenidas se estudian estados de transición entre mínimos locales.

4.1.1 2,3-Diamin ciclopropenona (deltamida)

La optimización mediante metodología B3LYP y el conjunto de funciones de base 6-311-G++(d,p) muestra una disposición plana del ciclo de la molécula, presentando los sustituyentes amino fuera del plano en disposición anti-planar. En la *Tabla 1* se muestran las variaciones en la disposición espacial de los grupos amino respecto a la optimización realizada a nivel HF/3-21-G.

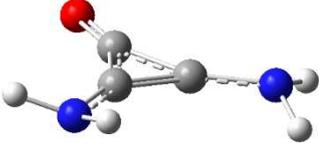
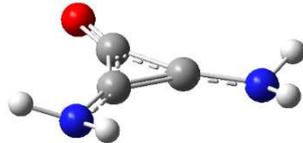
Tabla 1. Geometrías optimizadas a distintos niveles de cálculo de la molécula de deltamida.

<i>METODOLOGÍA</i>	<i>HF/3-21G</i>	<i>B3LYP/6-311++G(d,p)</i>
<i>ESTRUCTURA</i>		

Debido a la diferencia en la disposición espacial de los grupos NH₂ de las estructuras, se ha llevado a cabo una segunda optimización geométrica a nivel B2PLYP empleando el conjunto de funciones base aug-cc-pVTZ. Esta optimización se ha realizado por duplicado, utilizando como input la geometría obtenida con los métodos de la *Tabla 1*. En la *Tabla 2* se muestran las estructuras obtenidas después de la optimización geométrica.

Tabla 2. Comparación de las estructuras optimizadas de la molécula de deltamida a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

	<i>ANTI-PLANAR</i>	<i>SYN-PLANAR</i>
<i>METODOLOGÍA</i>	<i>B2PLYP/cc-aug-pVTZ</i>	<i>B2PLYP/aug-cc-pVTZ</i>
<i>INPUT</i>	<i>B3LYP/6-311++G(d,p)</i>	<i>HF/3-21G</i>
<i>ENERGÍA RELATIVA (kJ/mol)</i>	0	0,79

<i>ESTRUCTURA</i>		
-------------------	---	---

Tras la optimización de la geometría de la molécula se pueden observar diferencias en las estructuras y energías en función del input utilizado para cada una. Esto lleva a la conclusión de la existencia de una curva de energía potencial con dos mínimos de energía correspondientes a las disposiciones syn-planar y anti-planar de los hidrógenos de los grupos NH₂ respectivamente.

Ante esta situación, se propone un estado de transición en el cual los hidrógenos de uno de los grupos amina se encuentren en el plano del ciclo, mientras que el grupo NH₂ restante conserva su disposición espacial. El estado de transición propuesto se somete a una optimización geométrica a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ. En la *Figura 4* se muestra la estructura del estado de transición que conecta los conformeros syn y anti de la molécula de deltamida.

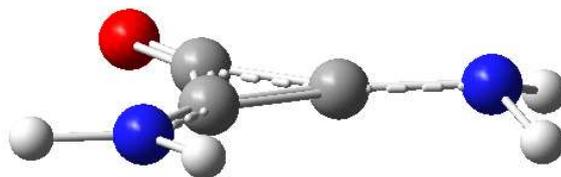


Figura 4. Estado de transición optimizado correspondiente al proceso de interconversión syn-anti.

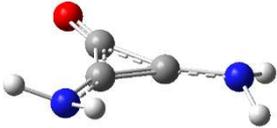
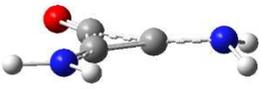
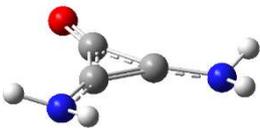
El estado de transición presenta una frecuencia imaginaria elevada, que corresponde al modo normal de vibración bending simétrico del grupo amino, con el cual se realiza una interconversión de la disposición espacial de dicho grupo, obteniendo los conformeros syn-planar y anti-planar. En la *Tabla 3* se muestra el desplazamiento y el valor de la frecuencia imaginaria del estado de transición.

Tabla 3. Modo normal de vibración imaginario del estado de transición de la *Figura 3*.

<i>METODOLOGÍA</i>	<i>B2PLYP/aug-cc-pVTZ</i>
<i>ν vibración (cm^{-1})</i>	-335,61
<i>ESTRUCTURA</i>	

En la *Tabla 4* se muestran las energías relativas de los conformeros syn y anti de la deltamida, así como el estado de transición implicado en su interconversión. La diferencia de energía entre los conformeros es mínima (0,79 kJ/mol), existiendo un estado de transición que conecta ambas disposiciones espaciales. Esto es indicativo de una situación de constante interconversión conformacional a temperatura ambiente debido a la baja energía de activación (1,84 kJ/mol) necesaria para ello.

Tabla 4. Confórmeros y estado de transición de la molécula 2,3-diamin ciclopropenona a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

	<i>ANTI-PLANAR</i>	<i>TS</i>	<i>SYN-PLANAR</i>
ENERGÍA RELATIVA (kJ/mol)	0	1,84	0,79
ESTRUCTURA			

La superficie de energía potencial correspondiente a estas estructuras se muestra en la *Figura 5*, donde se puede observar la situación mencionada previamente.

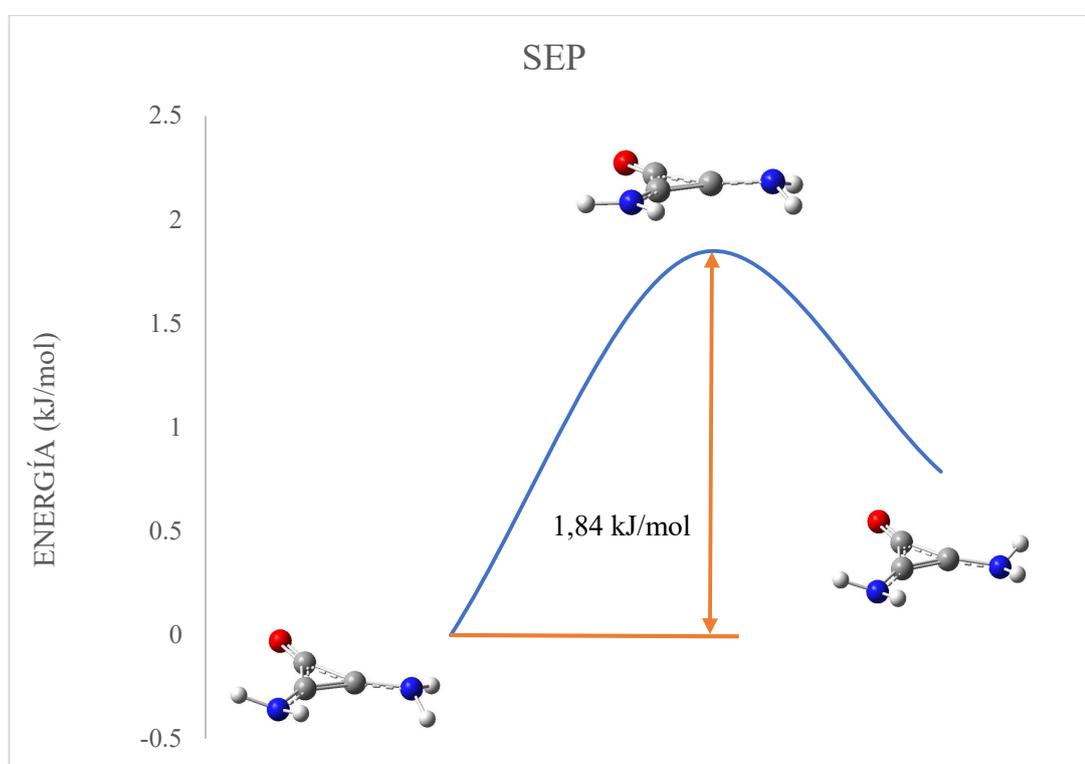


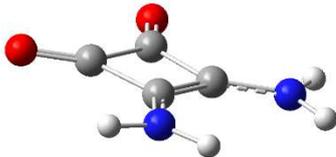
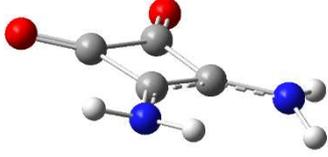
Figura 5. Representación gráfica de la curva de energía potencial y la energía de activación del proceso de interconversión conformacional de la molécula 2,3-diamin ciclopropenona a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

4.1.2 3,4- Diamin ciclobut-3-en-1,2-diona (escuaramida):

Para el estudio de la escuaramida, ciclo formado por cuatro átomos de carbono, se realiza un procedimiento análogo. En primer lugar, se parte de una geometría plana y se realiza una optimización geométrica inicial a nivel HF/3-21G. Utilizando la geometría resultante, se realizan re-optimizaciones a nivel de cálculo B3LYP/6-311++G(d,p). En

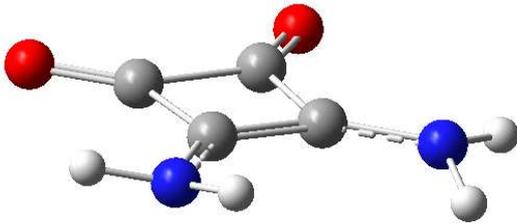
la *Tabla 5* se muestran las geometrías optimizadas a niveles HF/3-21G y B3LYP/6-311++G(d,p) para esta molécula.

Tabla 5. Geometrías optimizadas a distintos niveles de cálculo de la molécula de escuaramida.

<i>METODOLOGÍA</i>	<i>/HF/3-21G/</i>	<i>/B3LYP/6-311++G(d,p)/</i>
<i>ESTRUCTURA</i>		

La optimización geométrica se repite utilizando un nivel de cálculo B2PLYP/aug-cc-pVTZ, usando como input las coordenadas obtenidas en las optimizaciones de la *Tabla 5*. Estas optimizaciones, al contrario que en el caso de la 2,3-diaminociclopropenona, solo proporcionan una única disposición de mínima energía, la cual se muestra en la *Tabla 6*.

Tabla 6. Optimización de la molécula de escuaramida a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

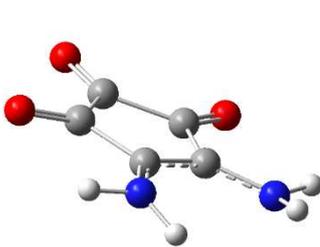
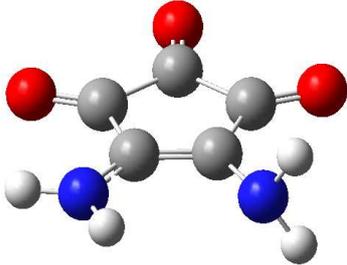
<i>METODOLOGÍA</i>	<i>B2PLYP/aug-cc-pVTZ</i>
<i>ESTRUCTURA</i>	

4.1.3 4,5-Diamin ciclopent-4-en-1,2,3-triona (croconamida):

El estudio geométrico y energético de la croconamida, ciclo formado por cinco átomos de carbono, sigue una metodología análoga a los estudios de las moléculas anteriores. Partiendo de una geometría plana, se realiza una optimización geométrica inicial a nivel HF/3-21G. Las coordenadas obtenidas tras la optimización se utilizan como input para una re-optimización a nivel de cálculo B3LYP/6-311++G(d,p). Posteriormente, tras haber realizado la dos optimizaciones a los niveles de cálculo mencionados, se realiza una re-optimización, utilizando como input las coordenadas atómicas resultantes de las mismas, a nivel B2PLYP/ aug-cc-pVTZ.

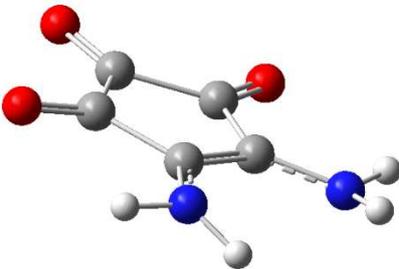
Las diferencias en las geometrías de las moléculas optimizadas mediante diferentes metodologías se observan en la *Tabla 7*.

Tabla 7. Geometrías optimizadas a diferentes niveles de cálculo de la croconamida.

<i>METODOLOGÍA</i>	<i>/B3LYP/6-311++G(d,p)/</i>	<i>/HF/3-21G/</i>
<i>ESTRUCTURA</i>		

La segunda optimización realizada mediante B2PLYP/aug-cc-pVTZ/ proporciona la misma geometría y energía independientemente del input utilizado en ella, existiendo únicamente un mínimo absoluto de energía. En esta geometría de mínima energía, los átomos de carbono del ciclo y los sustituyentes carbonilo se encuentran en el mismo plano mientras que, los grupos amina, se encuentran fuera del plano del ciclo en disposición anti-planar (véase *Tabla 8*).

Tabla 8. Optimización de la molécula 3,4-diamin ciclobut-3en-1,2-diona a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

<i>METODOLOGÍA</i>	<i>B2PLYP/aug-cc-pVTZ</i>
<i>ESTRUCTURA</i>	

Adicionalmente, en este caso se ha comprobado la existencia de otros mínimos locales en la superficie de energía mediante un doble scan de rotación de 18 ciclos de 20° sobre los ángulos diedros C=C-N-H (*Figura 6*). Se puede observar una zona donde existen dos mínimos locales isoenergéticos, conectados por una geometría de energía ligeramente superior (*Figura 7*). Estos dos mínimos locales se corresponden con las geometrías anti-planar de los hidrógenos de los grupos amina.

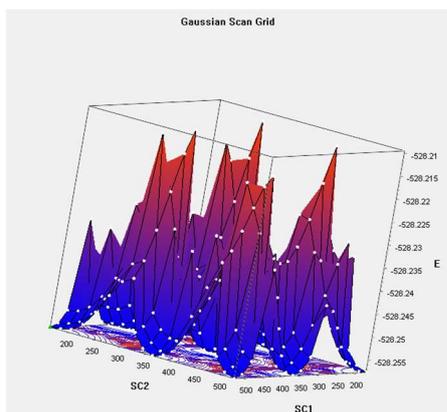


Figura 6. Superficie de energía potencial correspondiente a la variación de los ángulos diedros C=C-N-H de 18 ciclos de 20° para la croconamida.

La superficie de energía potencial, en una de las zonas de mínima energía, muestra dos geometrías moleculares donde los hidrógenos se encuentran en disposición anti-planar conectadas por un estado, de energía ligeramente superior, que presenta los NH₂ en una disposición coplanar con el ciclo de la molécula.

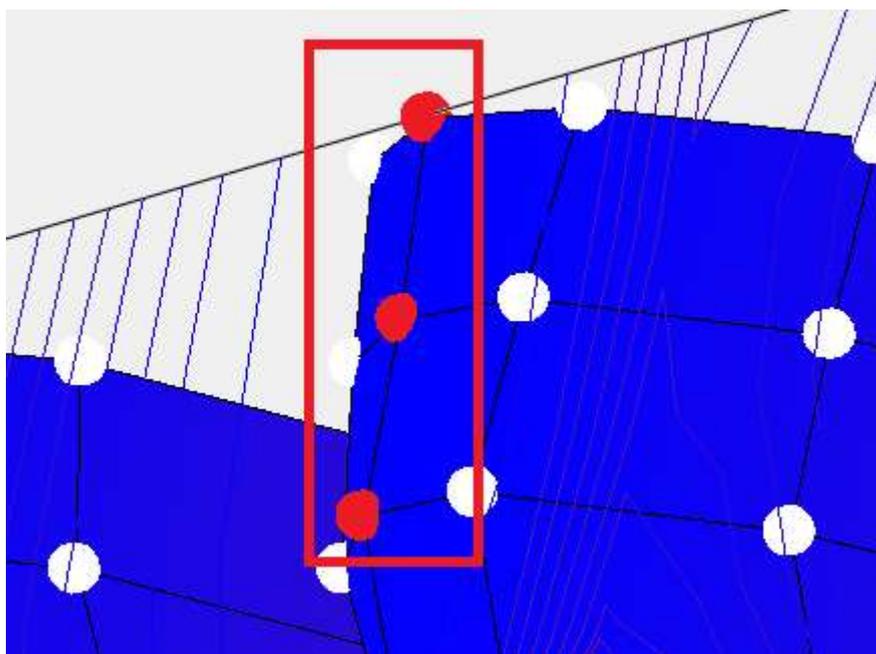


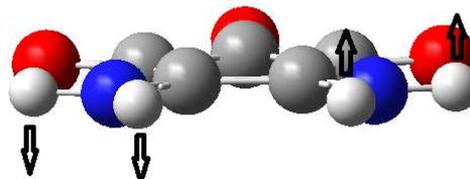
Figura 7. Ampliación del doble scan donde se observan los dos mínimos locales isoenergéticos y el estado de transición.

La geometría del punto intermedio se optimiza como estado de transición a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ para comprobar si existe un modo normal de vibración imaginario, indicativo de que dicha disposición espacial solo existe como estado de transición. En la *Tabla 9* se muestra el desplazamiento y el número de ondas del primer modo normal de vibración.

Tabla 9. Modo normal de vibración imaginario del estado de transición optimizado para la croconamida.

<i>METODOLOGÍA</i>	<i>B2PLYP/aug-cc-pVTZ</i>
<i>ν vibración (cm⁻¹)</i>	-214.32

ESTRUCTURA



Se trata de un modo normal de vibración imaginario que intercambia la disposición espacial de los hidrógenos simultáneamente, presentando un valor elevado, pudiendo afirmar que la estructura propuesta es un estado de transición entre la situación de doble mínimo.

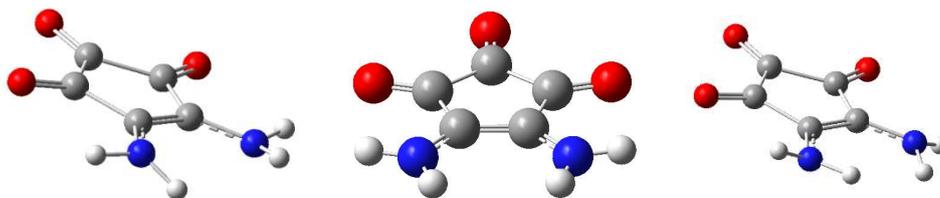
Se puede observar que, el modo de vibración imaginario del estado de transición de la croconamida corresponde a un bending antisimétrico de ambos grupos funcionales, manteniendo una disposición anti-planar de los hidrógenos.

En la *Tabla 10* se indican las geometrías y energías de la croconamida con los grupos amina en disposición anti-planar, así como el estado de transición. La energía relativa del estado de transición es pequeña (1,33 kJ/mol), pudiendo afirmar que la molécula se encuentra efectuando una vibración de bending antisimétrico que intercambia la disposición espacial de los grupos NH₂.

Tabla 10. Conformaciones optimizadas y estado de transición de la croconamida a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

	<i>ANTI-PLANAR</i>	<i>TS</i>	<i>ANTI-PLANAR</i>
<i>METODOLOGÍA</i>	<i>B2PLYP/aug-cc-pVTZ</i>	<i>B2PLYP/aug-cc-pVTZ</i>	<i>B2PLYP/aug-cc-pVTZ</i>
<i>ENERGÍA RELATIVA (kJ/mol)</i>	0	1,33	0

ESTRUCTURA



En la *Figura 8* se representa la superficie de energía potencial correspondiente a las geometrías de la *Tabla 10* para la croconamida.

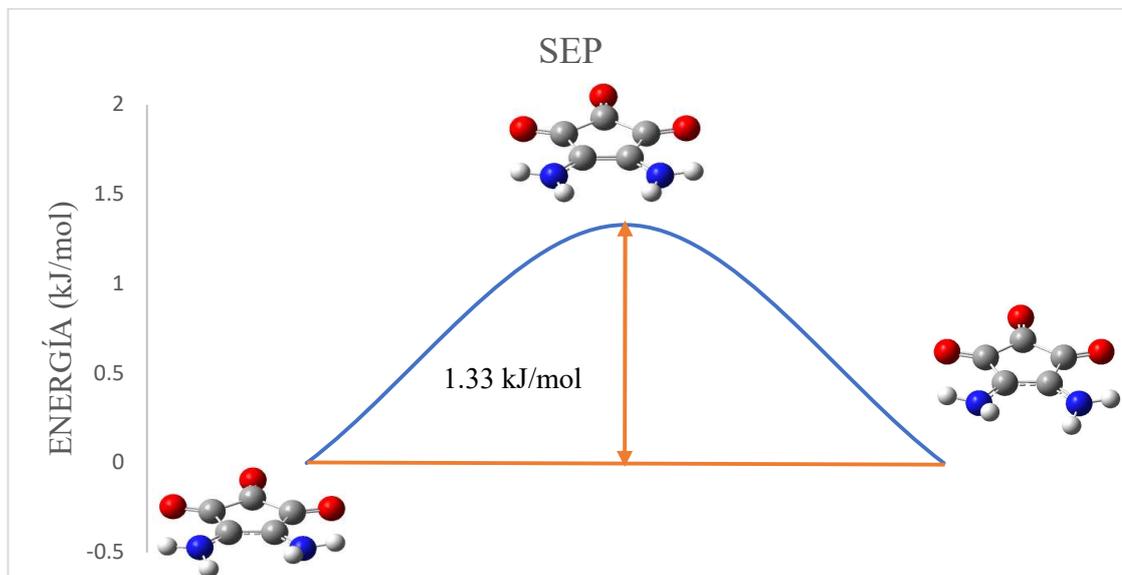
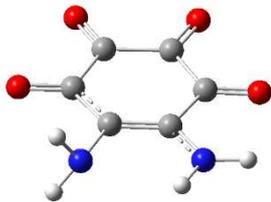
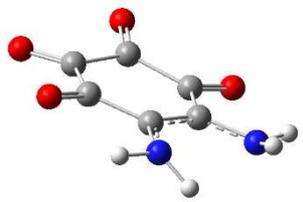


Figura 8. Representación de la curva de energía potencial de los conformeros de la croconamida obtenidos a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

4.1.4 5,6-Diamin ciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraona (rodizonamida):

La optimización de este ciclo se realiza, como en los casos anteriores, mediante un cálculo preliminar a nivel HF/3-21G/ para obtener una aproximación inicial de la geometría del mismo y, posteriormente una optimización mediante B3LYP/6-311++G(d,p) para el cálculo de todos los parámetros característicos, así como de los modos normales de vibración y la predicción de su espectro de rotación. En la *Tabla 11* se pueden observar las diferencias en la geometría en función del nivel del cálculo utilizado.

Tabla 11. Geometrías optimizadas a diferentes niveles de cálculo de la rodizonamida.

METODOLOGÍA	/HF/3-21G/	/B3LYP/6-311++G(d,p)/
ESTRUCTURA		

De nuevo, a nivel B3LYP/6-311++G(d,p) únicamente se obtiene un conformero que presenta una disposición anti-planar de los hidrógenos de los grupos NH₂, existiendo una ligera distorsión en el plano del ciclo. Como se ha visto en los casos

anteriores, puede suponerse un estado de transición que intercambie la disposición espacial de los dos grupos NH₂ manteniendo una conformación anti-planar.

A continuación, se trató de realizar una optimización geométrica a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ, de manera análoga a las moléculas anteriores. No obstante, el coste computacional del nivel utilizado para la optimización y el número de átomos pesados de la molécula han dificultado los cálculos impidiendo una convergencia en la optimización geométrica. Por lo tanto, las predicciones de rotación y vibración, así como de los orbitales moleculares se realizarán exclusivamente a nivel B3LYP/6-311++G(d,p)

4.2 Estudio teórico de vibración y rotación

Los análisis de los espectros de vibración y rotación facilitan la caracterización experimental de la molécula objeto de estudio pues, proporcionan información sobre las propiedades y características estructurales de las mismas. La predicción de los parámetros espectroscópicos de interés para las espectroscopías de vibración y rotación se lleva a cabo a nivel de cálculo B2PLYP/aug-cc-pVTZ, el mayor empleado en este Trabajo Fin de Grado.

Las bandas de los espectros de vibración están relacionadas con el número de átomos de las moléculas. En el análisis vibracional se describen los modos normales de mayor intensidad que se pueden identificar de manera experimental con mayor facilidad.

Por otro lado, para la predicción teórica de los espectros rotacionales es necesario la determinación de las constantes de rotación de las moléculas (A , B , C), así como de las componentes del momento dipolar eléctrico (μ_a , μ_b , μ_c). Adicionalmente, se puede realizar una predicción de la estructura hiperfina de cuadrupolo nuclear, debido a la existencia de varios átomos de ¹⁴N en las moléculas estudiadas. Para ello, es necesario calcular los valores de las constantes de acoplamiento de cuadrupolo nuclear de ¹⁴N (componentes diagonales del tensor de cuadrupolo χ_{aa} , χ_{bb} , χ_{cc}).

Las moléculas objeto de estudio son trompos asimétricos, donde los momentos de inercia de las componentes espaciales no son equivalentes y los niveles de energía de los espectros están determinados por los números cuánticos J' , K'_{-1} , K'_{+1} (en caso de no tener en cuenta la estructura hiperfina).

En este tipo de moléculas se diferencian tres tipos de transiciones, que se relacionan con las componentes del momento dipolar. Mediante el paquete AABS se representan en *rojo* las transiciones *tipo a*, en *verde* las transiciones *tipo b* y en *rosa* las transiciones *tipo c*.

En los siguientes subapartados se muestran los espectros de vibración y rotación de cada una de las moléculas estudiadas.

4.2.1 2,3-Diamin ciclopropenona (deltamida):

En la *Tabla 12* se describen los modos normales de vibración de mayor intensidad de la deltamida, indicando su frecuencia, intensidad y una breve descripción.

Tabla 12. Descripción de los modos normales de vibración de alta intensidad de la deltamida obtenidos a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

<i>Modo normal</i>	<i>Frecuencia (cm⁻¹)</i>	<i>Intensidad (km mot⁻¹)</i>	<i>Descripción</i>
6	463	463	Bending antisimétrico NH ₂
16	1382	240	Stretching antisimétrico C ₁ -C ₃ -C ₂
19	1727	675	Stretching C ₁ =O/ Bending C ₁ -C ₃ -C ₂ / Stretching C-N/ Bending H-N-H
20	1970	216	Stretching C ₁ =O/ C-N

El espectro vibracional completo de la molécula de deltamida se muestra en la *Figura 9*, donde se diferencian claramente los modos normales de mayor intensidad descritos en la *Tabla 12*.

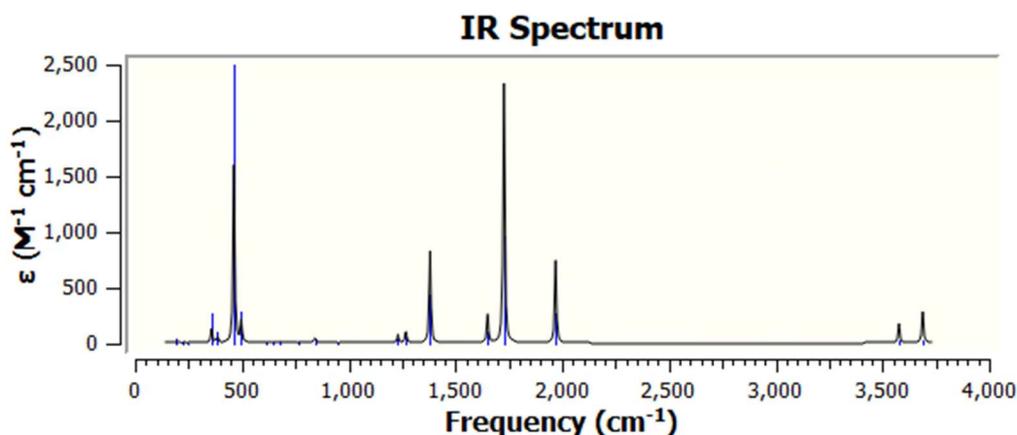


Figura 9. Espectro de vibración de la deltamida obtenido a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

En la *Tabla 13* se proporcionan los valores teóricos de los parámetros de rotación (constantes de rotación, momento dipolar y constantes de acoplamiento de cuadrupolo) necesarias para la predicción de los espectros de rotación de la deltamida. El cálculo de estos parámetros ha sido realizado a un nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

Tabla 13. Parámetros teóricos de rotación, calculados a nivel B2PLYP/ aug-cc-pVTZ.

PARÁMETROS	NIVEL DE CÁLCULO
<i>A</i> (MHz)	4049.32
<i>B</i> (MHz)	3986.43
<i>C</i> (MHz)	2011.46
$ \mu_a , \mu_b , \mu_c $ (D)	6.11/0.91/0.90
$^{14}\text{N}_5 \chi_{aa}$ (MHz)	2.207
$^{14}\text{N}_5 \chi_{bb}-\chi_{cc}$ (MHz)	6.755
$^{14}\text{N}_7 \chi_{aa}$ (MHz)	2.324
$^{14}\text{N}_7 \chi_{bb}-\chi_{cc}$ (MHz)	7.556

El momento dipolar total de la molécula de deltamida, representado en la *Figura 10*, es elevado (6,22 D) debido a la disposición de los sustituyentes de los carbonos del ciclo, lo que facilitará notablemente un posible estudio experimental. En la *Tabla 13* se indican los valores de las componentes del momento dipolar, siendo μ_a la componente de mayoritaria.

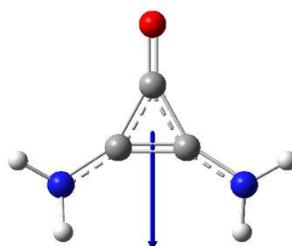


Figura 10. Representación del momento dipolar de la molécula de deltamida en el sistema de ejes principales de inercia.

Utilizando los valores de las constantes de rotación y de las componentes de los momentos dipolares, se realiza una predicción del espectro de rotación de la deltamida a una temperatura de 3K, representado en la *Figura 11 (a)*.

Como la componente del momento dipolar mayoritaria es μ_a , en el espectro se observan mayoritariamente transiciones *tipo a* (representadas en color rojo). Existen también transiciones *tipo b* y *c*, pues las componentes del momento dipolar no son nulas, sin embargo, no son apenas visibles en el espectro.

En espectro de la *Figura 11 (b)* se amplía la zona de frecuencias entre 14072-14077 MHz sin tener en cuenta el acoplamiento de momento cuadrupolar de los átomos de ^{14}N . En caso de predicciones que incluyan la estructura hiperfina, cada una de las transiciones se desdoblará generando un conjunto de componentes hiperfinas (ver *Figura 11 (c)*).

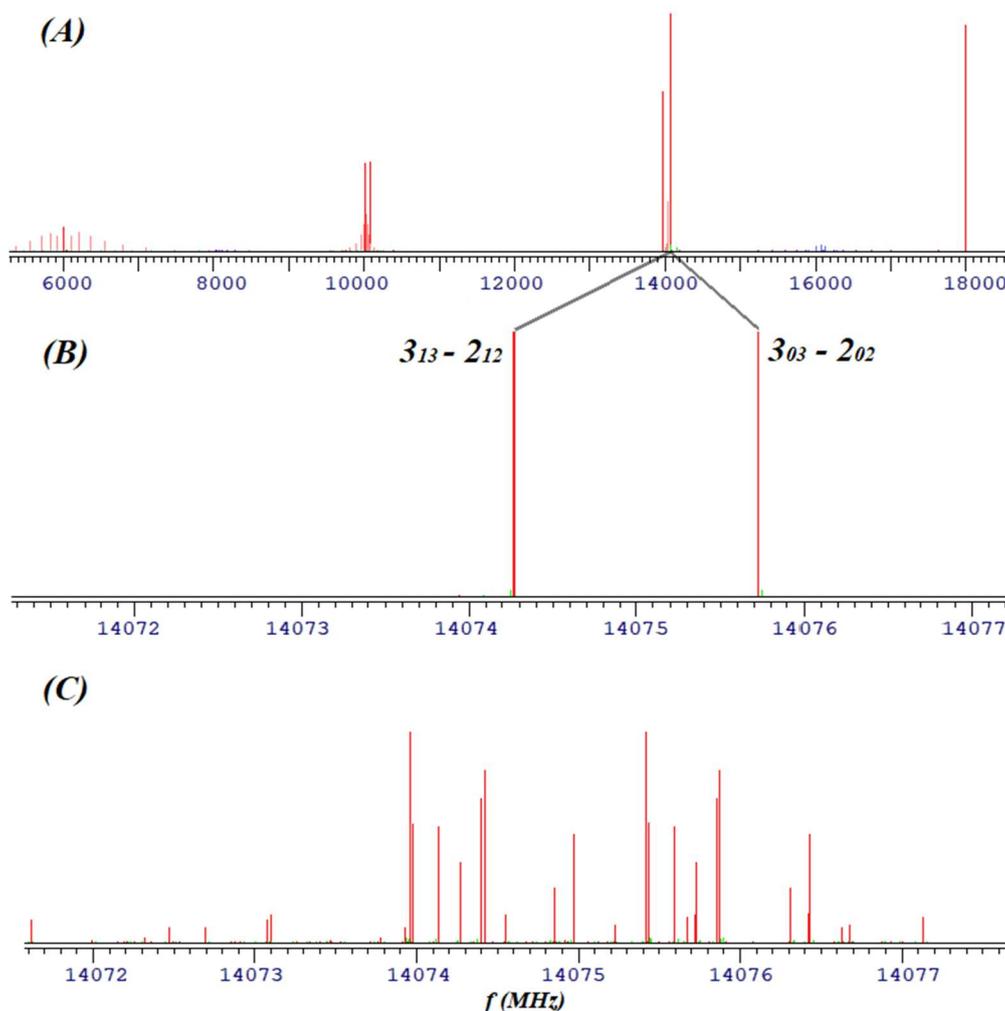


Figura 11. (A) Predicción del espectro de rotación de la deltamida entre 6–18 GHz. La estructura hiperfina causada por el acoplamiento de momento cuadrupolar no se ha considerado en esta primera simulación; (B) Ampliación del espectro de rotación predicho de la deltamida entre 14072-14077 MHz. Se observan dos transiciones de alta intensidad; (C) Predicción del espectro de rotación incluyendo la estructura hiperfina de dos núcleos de ^{14}N entre 14072-14077 MHz. Se observa un desdoblamiento de las transiciones del espectro B.

En este punto se puede realizar un estudio comparativo con el espectro de rotación de la tiourea, estudiado previamente mediante espectroscopía de microondas⁴⁸. Ambas moléculas presentan dos núcleos de ^{14}N , de manera que se observa una estructura hiperfina de una complejidad similar a la predicha teóricamente en el presente Trabajo Fin de Grado. Por tanto, se espera que estos resultados sean de gran utilidad para guiar un futuro estudio experimental. No solo será útil la predicción de los centros de frecuencias, sino también la predicción de la estructura hiperfina, que se puede emplear a modo de “huella dactilar” de la molécula para su identificación en el espectro de rotación obtenido en el laboratorio.

4.2.2 3,4- Diamin ciclobut-3-en-1,2-diona (escuaramida):

Siguiendo el mismo procedimiento que para la molécula de deltamida, en la *Tabla 14* se describen los modos normales de vibración de mayor intensidad de la escuaramida, indicando su frecuencia e intensidad y una breve descripción.

Tabla 14. Descripción de los modos normales de vibración de alta intensidad del espectro vibracional de la escuaramida obtenidos a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

<i>Modo normal</i>	<i>Frecuencia (cm⁻¹)</i>	<i>Intensidad (km mol⁻¹)</i>	<i>Descripción</i>
7	342	351	Bending antisimétrico NH ₂
21	1439	422	Stretching antisimétrico N-C-C-N
22	1635	165	Bending H-N-H
23	1651	241	Bending H-N-H
24	1694	730	Bending H-N-H/ Stretching C=O/ Stretching C=C
25	1789	345	Stretching antisimétrico O=C-C=O
27	3585	115	Stretching simétrico N-H

En la *Figura 12* se representa el espectro vibracional completo de la molécula de escuaramida. Se pueden observar claramente la diferencia de intensidad de los modos normales descritos en la *Tabla 14*.

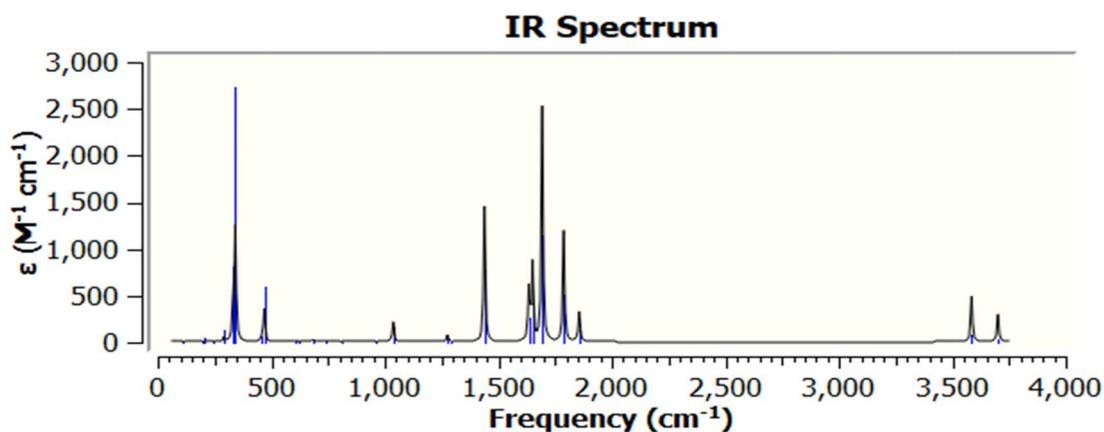


Figura 12. Espectro de vibración de la escuaramida obtenidos a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

Los valores teóricos de las constantes de rotación, momento dipolar y constantes de acoplamiento de cuadrupolo necesarias para la predicción de los espectros de rotación de la escuaramida se indican en la *Tabla 15*.

Tabla 15. Parámetros teóricos de rotación, calculados a nivel B2PLYP/ aug-cc-pVTZ.

PARÁMETROS	NIVEL DE CÁLCULO
A (MHz)	2582.7
B (MHz)	2360.7
C (MHz)	1234.4
$ \mu_a , \mu_b , \mu_c $ (D)	0.00/8.04/0.00
$^{14}\text{N}_8 \chi_{aa}$ (MHz)	3.07
$^{14}\text{N}_8 \chi_{bb}-\chi_{cc}$ (MHz)	1.57
$^{14}\text{N}_{11} \chi_{aa}$ (MHz)	3.07
$^{14}\text{N}_{11} \chi_{bb}-\chi_{cc}$ (MHz)	1.57

En la *Figura 13* se representa el momento dipolar total (8,04 D) de la molécula de escuaramida. Se aprecia un aumento en el momento dipolar total respecto a la molécula de deltamida, causado por la geometría de la molécula y la presencia de un grupo carbonilo adicional.

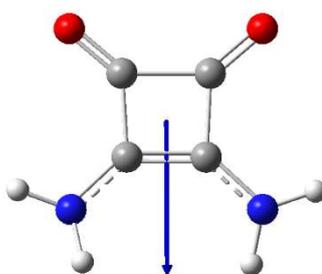


Figura 13. Representación del momento dipolar de la molécula de escuaramida en el sistema de ejes principales de inercia.

Utilizando los valores de las constantes de rotación y de las componentes de los momentos dipolares, siendo la componente mayoritaria μ_b , se realiza una predicción del espectro de rotación de la escuaramida a una temperatura de 3K, representado en la *Figura 14*, donde se pueden observar transiciones tipo b (representadas en color verde).

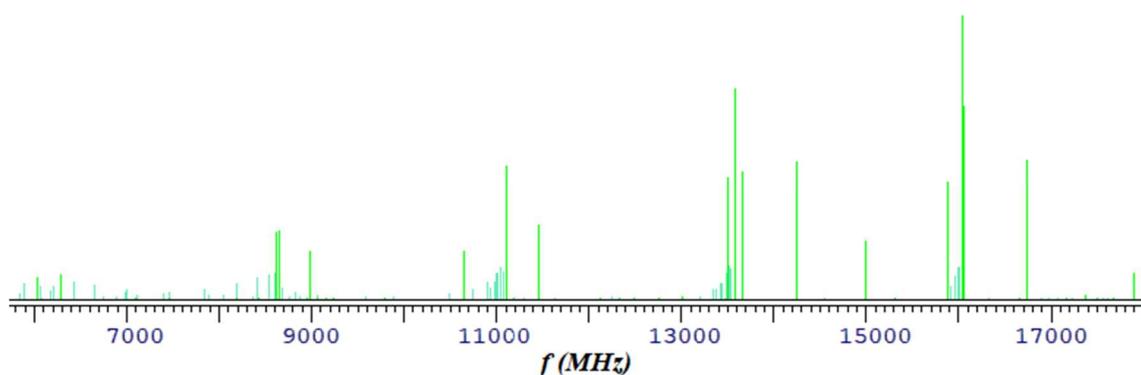


Figura 14. Espectro de rotación de la escuaramida a temperatura de 3K.

4.2.3 4,5-Diamin ciclopent-4-en-1,2,3-triona (croconamida):

En la *Tabla 16* se describen los modos normales de vibración de mayor intensidad de la croconamida, indicando su frecuencia e intensidad. Para la caracterización de estos, se realiza una breve descripción del desplazamiento de los átomos para cada modo normal.

Tabla 16. Descripción de los modos normales de vibración de alta intensidad del espectro vibracional de la croconamida.

<i>Modo normal</i>	<i>Frecuencia (cm⁻¹)</i>	<i>Intensidad (km mol⁻¹)</i>	<i>Descripción</i>
8	336	297	Bending antisimétrico NH ₂
26	1462	399	Stretching antisimétrico C ₅ -C ₄ C ₃ -C ₂ / Bending H-N-H
28	1631	559	Stretching C ₅ =O ₇ / C ₂ =O ₈ / Bending H-N-H
29	1682	864	Stretching C ₃ =C ₄ / Bending H-N-H / Stretching C=O
30	1711	296	Stretching C ₅ =O ₇ / C ₂ =O ₈ / Bending H-N-H
33	3568	178	Stretching simétrico H-N-H

La predicción del espectro vibracional completo de la croconamida se muestra en la *Figura 15*. La molécula de croconamida presenta 36 modos normales de vibración, donde los 6 modos normales descritos en la *Tabla 16* se pueden diferenciar con facilidad, al presentar una intensidad significativamente mayor que el resto.

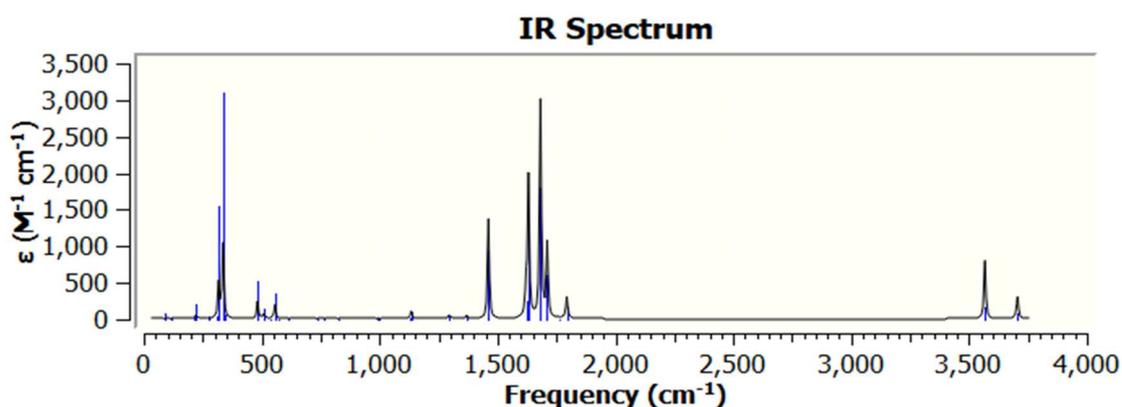


Figura 15. Espectro de vibración de la croconamida obtenidos a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

Para la predicción de los espectros de rotación y el análisis de las transiciones, como se ha realizado en las moléculas anteriores, se deben calcular los valores teóricos de las constantes de rotación, componentes de los momentos dipolares y constantes de rotación de cuadrupolo nuclear. En la *Tabla 17*, que se muestra a continuación, se indican los valores de los parámetros mencionados.

Tabla 17. Parámetros teóricos de rotación, calculados a nivel B2PLYP/ aug-cc-pVTZ.

PARÁMETROS	NIVEL DE CÁLCULO
<i>A</i> (MHz)	1675.1
<i>B</i> (MHz)	1615.8
<i>C</i> (MHz)	822.9
$ \mu_a , \mu_b , \mu_c $ (D)	0.00/8.69/0.00
$^{14}\text{N}_9 \chi_{aa}$ (MHz)	1.76
$^{14}\text{N}_9 \chi_{bb}-\chi_{cc}$ (MHz)	5.92
$^{14}\text{N}_{12} \chi_{aa}$ (MHz)	1.76
$^{14}\text{N}_{12} \chi_{bb}-\chi_{cc}$ (MHz)	5.92

En la *Figura 16* se representa el momento dipolar total (8,67 D) de la croconamida. Comparando este valor con la escuaramida, se observa un aumento del momento dipolar que, si se analiza la geometría y los sustituyentes, puede ser debido a la presencia de un grupo carbonilo en posición opuesta a los sustituyentes NH₂.

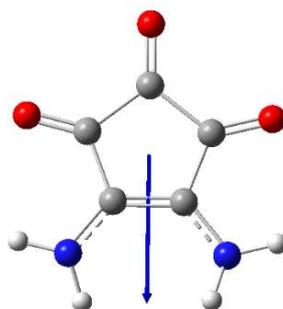


Figura 16. Representación del momento dipolar de la molécula de croconamida en el sistema de ejes principales de inercia.

La componente mayoritaria del momento dipolar es μ_b , al igual que para la molécula de escuaramida, por lo que en el espectro representado en la *Figura 17* solo se observan transiciones del *tipo b*. De manera análoga a las moléculas anteriores, teniendo en cuenta los valores de las constantes de rotación y de las componentes de los momentos dipolares, se realiza una predicción del espectro de rotación de la croconamida a una temperatura de 3K

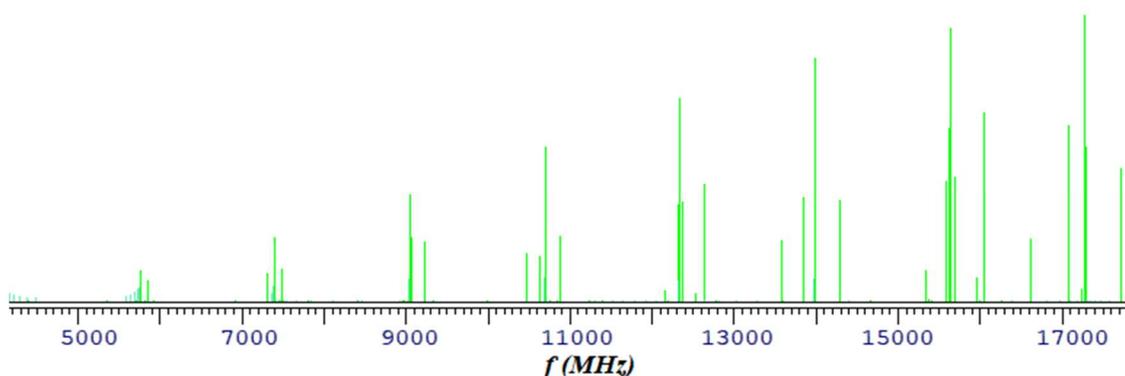


Figura 17. Espectro de rotación de la croconamida a temperatura de 3K.

4.2.4 5,6-Diamin ciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraona (rodizonamida):

El cálculo de frecuencias a nivel B3LYP/6-311++G(d,p) de la rodizonamida determina la existencia de 42 modos normales de vibración, de los cuales se describen 7 modos normales de alta intensidad en la *Tabla 18*.

Tabla 18. Descripción de las frecuencias de alta intensidad del espectro vibracional de la rodizonamida obtenidas a nivel B3LYP/6-311++G(d,p).

<i>Modo normal</i>	<i>Frecuencia (cm⁻¹)</i>	<i>Intensidad (km mol⁻¹)</i>	<i>Descripción</i>
17	604	237	Bending antisimétrico NH ₂
31	1415	362	Bending C ₁ -N ₁₁ -H ₁₃ / C ₂ -N ₁₄ -H ₁₆
33	1614	525	Bending H-N-H
34	1649	602	Stretching C ₁ =C ₂ / Bending H-N-H
35	1709	536	Stretching C ₃ =O ₉ / C ₆ =O ₁₀ / Bending H-N-H
37	1780	263	Stretching C ₄ =O ₈ / C ₅ =O ₇
39	3536	158	Stretching simétrico H-N-H

El espectro vibracional completo de la molécula de rodizonamida se representa en la *Figura 18*. En comparación a las 3 moléculas anteriores, el espectro muestra un mayor número de transiciones de intensidad elevada, sin embargo, se pueden observar claramente los modos normales de alta intensidad indicados en la *Tabla 18*.

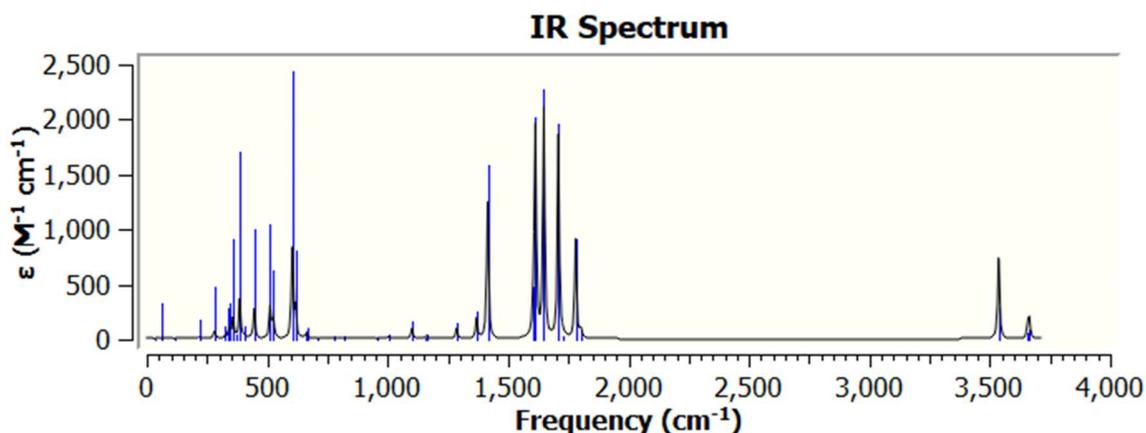


Figura 18. Espectro de vibración de la rodizonamida obtenido a nivel B3LYP/6-311++G(d,p).

En la *Tabla 19*, siguiendo el mismo procedimiento que en los casos anteriores, se indican los valores teóricos de los parámetros de rotación necesarios para la predicción de los espectros de rotación de la rodizonamida, calculados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p).

Tabla 19. Parámetros teóricos de rotación, calculados a nivel B3LYP/ 6-311++G(d,p).

<i>PARÁMETROS</i>	<i>NIVEL DE CÁLCULO</i>
<i>A (MHz)</i>	1130.05
<i>B (MHz)</i>	1117.47
<i>C (MHz)</i>	565.26
$ \mu_a , \mu_b , \mu_c $ (D)	8.38/0.00/0.00
$^{14}N_{11} \chi_{aa}$ (MHz)	1.98
$^{14}N_{11} \chi_{bb} - \chi_{cc}$ (MHz)	5.21
$^{14}N_{14} \chi_{aa}$ (MHz)	1.98
$^{14}N_{14} \chi_{bb} - \chi_{cc}$ (MHz)	5.21

El momento dipolar total de la rodizonamida se representa en la *Figura 19*, el cual presenta un valor numérico de 8,38 *Debyes*.

Siguiendo la tendencia vista en los casos anteriores, donde aumentaba el momento dipolar con el aumento del tamaño de la molécula, se podría suponer que esta molécula tendría el momento dipolar de mayor valor. Sin embargo, aunque presente un grupo carbonilo adicional, la disposición geométrica y la posición de los sustituyentes hace que se disminuya el valor del momento dipolar.

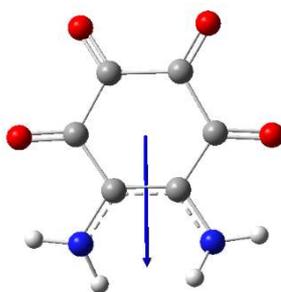


Figura 19. Representación del momento dipolar de la molécula de rodizonamida en el sistema de ejes principales de inercia.

Teniendo en cuenta las componentes de los momentos dipolares, se observa que hay un cambio en la componente mayoritaria, siendo en este caso μ_a . Este cambio observado tiene efecto en la predicción del espectro de rotación representado en la *Figura 20*, donde solo se observan transiciones *tipo a*.

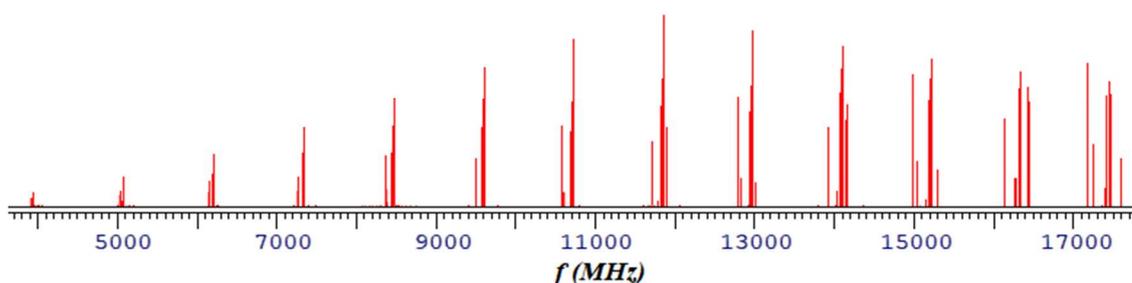


Figura 20. Espectro de rotación de la rodizonamida a temperatura de 3K.

En los espectros de vibración estudiados se pueden observar vibraciones de alta intensidad, correspondientes a los desplazamientos de bending antisimétrico y stretching de los carbonos cíclicos. Estas vibraciones son comunes en las cuatro moléculas, pudiéndose considerar modos de vibración característicos, que facilitan la determinación experimental de estos oxocicloderivados mediante espectroscopía infrarroja (IR)

Las moléculas estudiadas, presentan una estructura cíclica con sustituyentes carbonilo y NH_2 , con un grupo puntual de simetría C_1 . *A priori*, se podría deducir que todas ellas presentan el mismo eje principal de inercia. Sin embargo, al aumentar el número de oxígenos y carbonos cíclicos, existen variaciones de masa en el espacio molecular que ocasionan cambios en los momentos principales de inercia, afectando a las componentes de los momentos dipolares.

Estos cambios se observan, además, en los espectros de rotación, pues no presentan los mismos tipos de transiciones, estando sometidas a diferentes reglas de selección en los cambios de K'_{-1} , K'_{+1} .

Las predicciones de los espectros de rotación se realizan a una temperatura de 3K para evitar acoplamiento con las transiciones de vibración. En determinación experimental mediante espectroscopía de microondas se utilizan habitualmente chorros supersónicos con los que se minimiza las temperaturas características de vibración, rotación, pudiendo estudiar de manera selectiva las transiciones deseadas⁴⁸.

Adicionalmente, en los espectros de rotación se puede observar que, a medida que se aumenta el número de carbonos del ciclo, los espectros están desplazados hacia frecuencias más bajas, así como la existencia de un menor espaciado entre transiciones.

En los trompos asimétricos, la separación de los niveles de energía viene dado por las constantes de rotación A , B y C , que disminuyen notablemente con el aumento de átomos de las moléculas, causando el desplazamiento del espectro y la disminución en el espaciado de las bandas observado.

Para las predicciones de los espectros de rotación de las moléculas, se han proporcionado los valores de las constantes de acoplamiento de cuadrupolo nuclear para posteriores estudios. La estructura hiperfina en los espectros de rotación, combinada con las vibraciones características, puede tener gran utilidad para la determinación experimental de estas moléculas empleando espectroscopía de rotación o IR respectivamente.

4.3 Orbitales moleculares

En el apartado de metodología, se explican brevemente las características de los orbitales frontera y la información que se puede extraer a partir de ellos. Durante este subapartado se representarán los orbitales frontera de las moléculas y se calcularán los diferentes parámetros de reactividad moleculares: potencial de ionización, PI , afinidad electrónica, AE , potenciales químicos, μ , dureza química, η , blandura, S , el índice de electrofilia, ω , y la reactividad intrínseca, R_i .

Los cálculos de los orbitales frontera, realizados a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ, se representan en las tablas que se muestran a continuación (*Tabla 20: deltamida; Tabla 21: escuaramida; Tabla 22: croconamida; Tabla 23: rodizonamida*), donde se indica la energía de cada orbital y una breve descripción de las interacciones que presentan.

Tabla 20. Representación y descripción de los orbitales frontera de la molécula 2,3-diamin ciclopropenona calculados a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

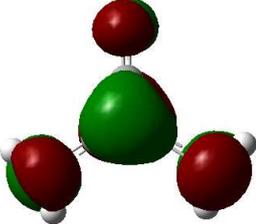
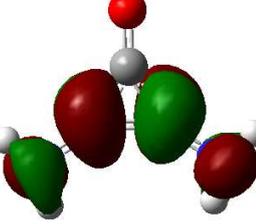
<i>ORBITAL</i>		<i>ENERGÍA (eV)</i>	<i>DESCRIPCIÓN</i>
<i>HOMO</i>		-0,33328	Enlazante en el ciclo y los grupos amina, antienlazante entre los sustituyentes y el ciclo
<i>LUMO</i>		-0,11979	Presenta un mayor carácter antienlazante

Tabla 21. Representación y descripción de los orbitales frontera de la molécula 3,4-diamin ciclobut-3-en-1,2-diona calculados a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

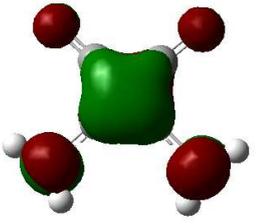
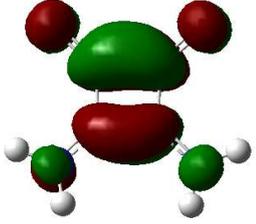
<i>ORBITAL</i>		<i>ENERGÍA (eV)</i>	<i>DESCRIPCIÓN</i>
<i>HOMO</i>		-0,32174	Presenta un alto carácter enlazante
<i>LUMO</i>		-0,17904	Presenta un mayor carácter antienlazante y parcialmente enlazante en el ciclo

Tabla 22. Representación y descripción de los orbitales frontera de la molécula 4,5-diamin ciclopent-4-en-1,2,3-triona calculados a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

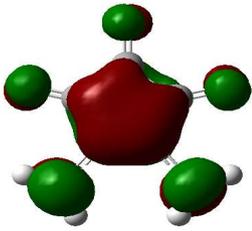
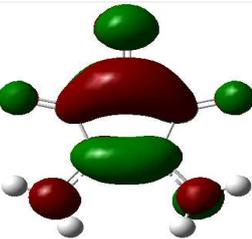
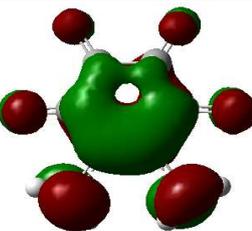
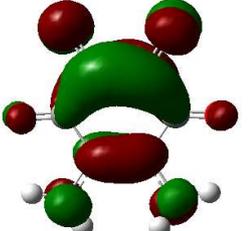
<i>ORBITAL</i>		<i>ENERGÍA (eV)</i>	<i>DESCRIPCIÓN</i>
<i>HOMO</i>		-0,31689	Presenta un alto carácter enlazante en el ciclo y antienlazante con los sustituyentes
<i>LUMO</i>		-0,22325	Presenta un mayor carácter antienlazante entre los sustituyentes y el ciclo. Parcialmente enlazante en el ciclo

Tabla 23. Representación y descripción de los orbitales frontera de la molécula 5,6-diamin ciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraona calculados a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

<i>ORBITAL</i>		<i>ENERGÍA (eV)</i>	<i>DESCRIPCIÓN</i>
<i>HOMO</i>		-0,31017	Presenta un alto carácter enlazante entre los C del ciclo. Antienlazante con los sustituyentes
<i>LUMO</i>		-0,24020	Presenta un mayor carácter antienlazante en conjunto. Zonas parcialmente enlazantes

Una vez representados, a partir de la energía de los orbitales frontera se pueden determinar los parámetros de reactividad con las fórmulas mencionadas al comienzo de este apartado. En la *Tabla 24* se muestran los valores de los parámetros de reactividad de todas las moléculas estudiadas, pudiendo analizar y comparar los resultados obtenidos.

Tabla 24. Cálculo de los parámetros de reactividad de las moléculas objeto de estudio. DT (deltamida)/ SQ (escuaramida)/ CR (croconamida)/ RH (rodizonamida).

	<i>PI (eV)</i>	<i>AE (eV)</i>	<i>μ (eV)</i>	<i>η (eV)</i>	<i>S (eV)</i>	<i>ω (eV)</i>	<i>R_i (eV)</i>
DT	0,33328	0,11979	-0,22654	0,10675	9,36768	0,24038	0,2135
SQ	0,32174	0,17904	-0,25039	0,07135	14,01542	0,43935	0,1427
CR	0,31689	0,22325	-0,27007	0,04682	21,35839	0,77892	0,0936
RH	0,31017	0,24020	-0,27609	0,03499	28,57959	1,08925	0,06998

Se observa que la energía del orbital frontera LUMO disminuye a medida que se aumenta número de carbonos presentes en el ciclo, aumentando así la afinidad electrónica. Esta disminución de energía se puede explicar con el aumento de las interacciones enlazantes entre los carbonos del ciclo del ciclo, existiendo interacciones enlazantes hasta en cuatro átomos de carbono en el caso de la molécula de rodizonamida.

En el caso del orbital frontera HOMO, la energía aumenta a medida que se aumentan los carbonos cíclicos, causando una disminución en el potencial de ionización de las moléculas. En las representaciones de los orbitales HOMO, se observa que la presencia de nuevos grupos funcionales C=O y NH₂ aumenta el carácter antienlazante del orbital.

La estabilidad de las moléculas se puede determinar con los potenciales químicos, cuanto menor sea su valor, menor posibilidad de descomposición. En la *Tabla 14*, se muestran los potenciales químicos de las moléculas, observando un aumento del valor absoluto a medida que se aumenta el tamaño de los ciclos, siendo la rodizonamida la molécula de mayor estabilidad.

La dureza química y la reactividad intrínseca son parámetros dependientes de la diferencia energética de los orbitales frontera. Cuanto menor sea esta diferencia HOMO-LUMO, menor será la energía de promoción electrónica hacia estados electrónicos excitados, siendo un indicador de una alta reactividad química. Los valores de la *Tabla 24* indican un aumento de la reactividad con el aumento del tamaño de las moléculas.

El índice de electrofilia de una molécula está relacionado con el potencial químico y con la dureza por la *Ecuación 25*. Sistemas con altos valores para el potencial y bajos valores de dureza presentarán una alta capacidad de estabilizar un electrón en el orbital LUMO.

Los resultados de la *Tabla 24* indican una mayor estabilidad y estabilización de un electrón en el orbital LUMO en las moléculas de croconamida y rodizonamida frente a la escuaramida y deltamida.

4.4 Análisis topológico

El estudio topológico molecular se realiza mediante el programa AIM⁴⁹, pudiendo determinar los puntos críticos existentes en una molécula. Como bien se ha explicado en el apartado de metodología, los puntos críticos que proporcionan mayor información son los de enlace y los de anillo.

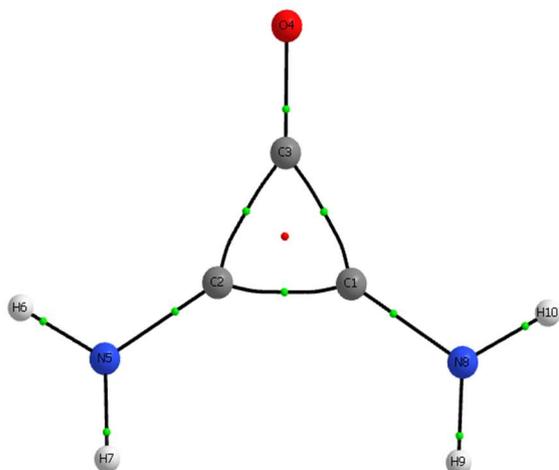
Las interacciones de los enlaces se determinan mediante los valores de la densidad electrónica, $\rho(r)$, la laplaciana de la densidad electrónica, $\nabla^2\rho(r)$, densidad de energía total, $H(r)$, y el cociente $|V(r)|/G(r)$. Dependiendo de los valores que adquieran estos parámetros, los enlaces se pueden clasificar en dos tipos, covalentes e iónicos (véase *Tabla 25*).

Tabla 25. Tipo de enlace en función de los valores de los parámetros de los puntos críticos.

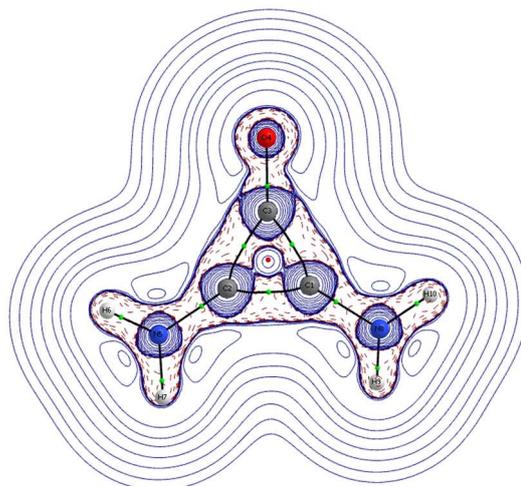
<i>Tipo de enlace</i>	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$ V(r) /G(r)$	H_{BCP}
<i>Iónico</i>	Baja	>0	<1	>0
<i>Covalente</i>	Alta	<0	>2	<0

Para el análisis de los enlaces presentes en estos sistemas moleculares se estudia la topología de la densidad electrónica a nivel B3LYP/6-311++G(d,p), obteniendo valores numéricos para los parámetros de los puntos críticos de enlace y de anillo. En la *Figura 21*, se representa gráficamente la topología de laplaciana la densidad electrónica (sobre el grafo molecular) y los puntos críticos de enlace y anillo para las moléculas de deltamida (DT), escuaramida (SQ), croconamida (CR) y rodizonamida (RH).

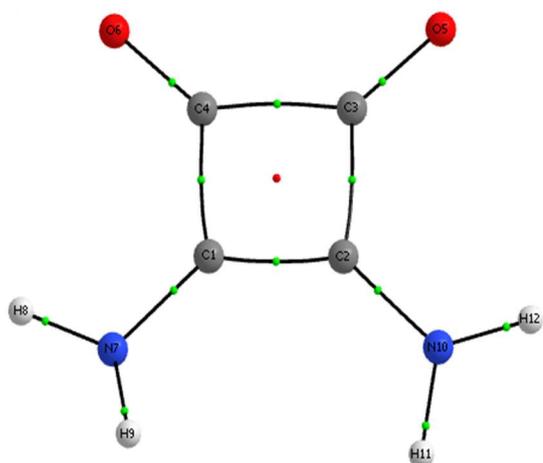
DT (A)



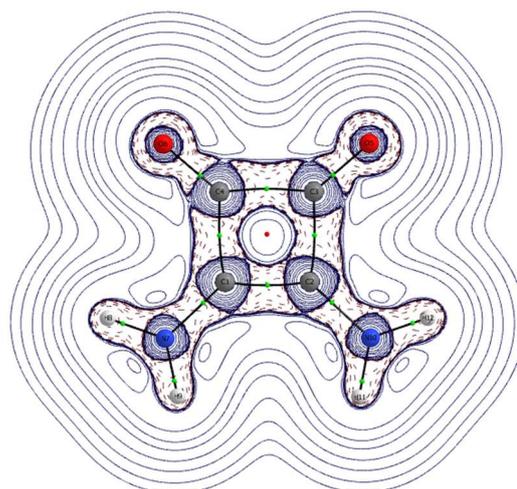
DT (B)



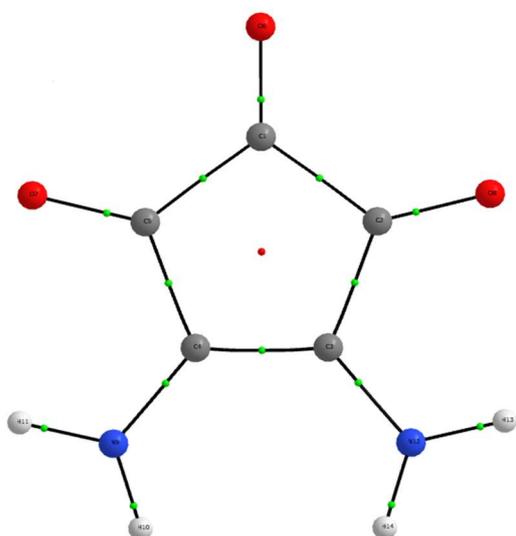
SQ (A)



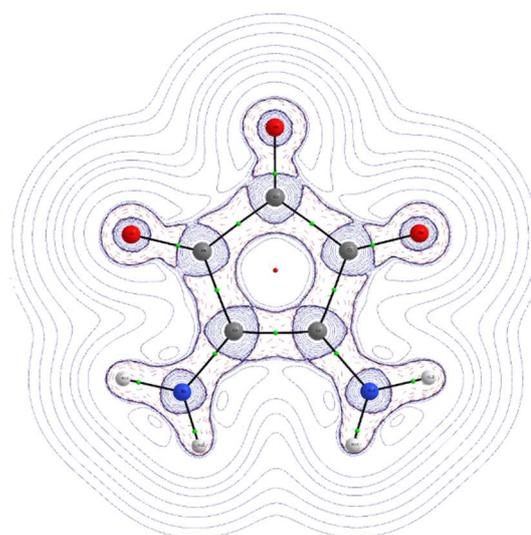
SQ (B)



CR (A)



CR (B)



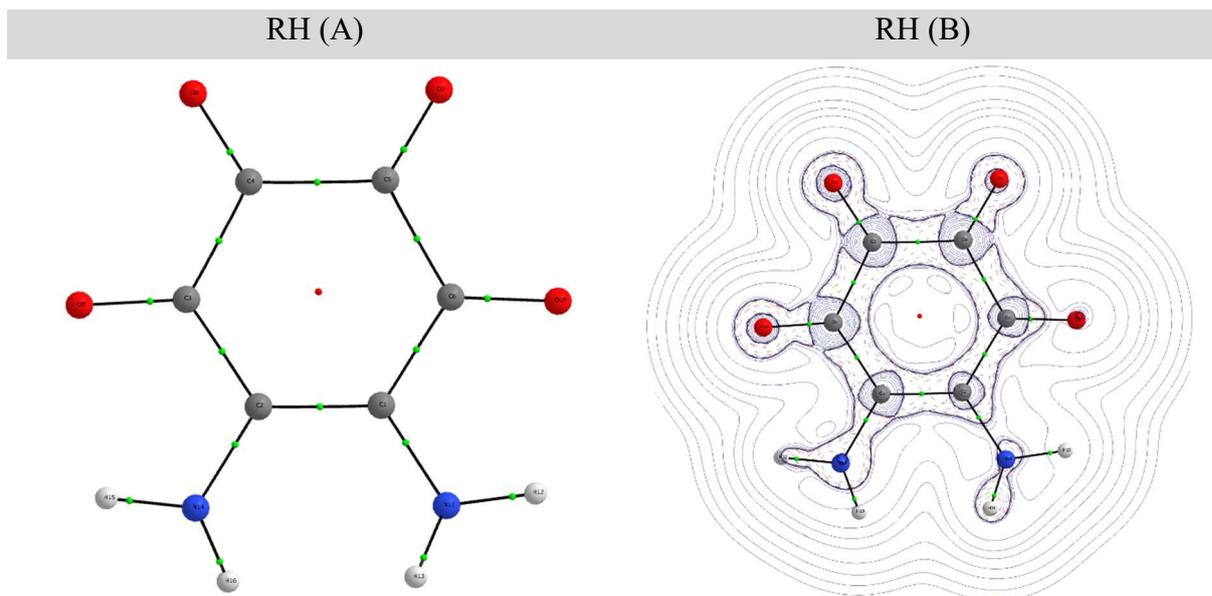


Figura 21. (A) Representación de la geometría de las moléculas y puntos críticos de enlace (verdes) y de anillo (rojos); (B) Representación de la laplaciana de la densidad electrónica sobre la estructura molecular de máxima estabilidad.

Vista la representación gráfica de la topología de la laplaciana de la densidad electrónica (*ver Figura 21 (DT)*), en la *Tabla 26* se indican los valores numéricos de los parámetros topológicos (*densidad electrónica, $\rho(r)$, laplaciana de la densidad electrónica, $\nabla^2\rho(r)$, relación cuantitativa para determinar el carácter de enlace, cociente $|V(r)|/G(r)$, y densidad energética total, $H(r)$) para cada uno de los enlaces presentes en la molécula de deltamida.*

Tabla 26. Propiedades topológicas (expresadas en unidades atómicas) en los puntos críticos de enlace de la molécula *2,3-diamin ciclopropenona*. Cálculos realizados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p).

<i>Enlace</i>	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$V(r)$	$G(r)$	$ V(r) /G(r)$	$H(r)$
C ₁ -C ₂	0.3062	-0.6947	-0.4691	0.1477	3.1760325	-0.3214
C ₃ -C ₁	0.27397	-0.5104	-0.3892	0.1308	2.97553517	-0.2584
C ₃ -C ₂	0.2739	-0.5102	-0.3891	0.1308	2.97477064	-0.2583
C ₃ -O ₄	0.4041	-0.2582	-1.2894	0.6124	2.10548661	-0.67697
C ₂ -N ₅	0.3122	0.87595	-0.6171	0.199	3.10100503	-0.418
N ₅ -H ₆	0.3395	-1.6359	-0.5174	0.0542	9.54612546	-0.4632
N ₅ -H ₇	0.3379	-1.522	-0.5098	0.05583	9.13129142	-0.45395
C ₁ -N ₈	0.31215	-0.8762	-0.6166	0.1988	3.10160966	-0.4178
N ₈ -H ₁₀	0.3395	-1.636	-0.5173	0.0542	9.54428044	-0.4631
N ₈ -H ₉	0.3379	-1.592	-0.5098	0.05585	9.12802149	-0.4539

Siguiendo el mismo procedimiento, en la *Tabla 27* se muestran los valores de las propiedades topológicas de los puntos críticos de enlace, representados en la *Figura 21 (SQ)*, de la molécula de escuaramida.

Tabla 27. Propiedades topológicas (expresadas en unidades atómicas) en los puntos críticos de enlace de la molécula *2,3-diamin ciclobut-3-en-1,2-diona*. Cálculos realizados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p)

<i>Enlace</i>	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$V(r)$	$G(r)$	$ V(r) /G(r)$	$H(r)$
C ₁ -C ₂	0.3096	-0.8269	-0.4285	0.1109	3.8638413	-0.3176
C ₂ -C ₃	0.2669	-0.6288	-0.3127	0.07774	4.0223823	-0.2349
C ₁ -C ₄	0.2669	-0.6287	-0.3126	0.07717	4.05079694	-0.2349
C ₃ -C ₄	0.2499	-0.5223	-0.2558	0.0626	4.08626198	-0.1306
O ₅ -C ₃	0.4123	0.0684	-1.3712	0.677	2.0254062	-1.711
C ₄ -O ₆	0.4123	-0.0682	-1.3713	0.677	2.02555391	-0.6942
C ₁ -N ₇	0.3196	-0.8666	-0.6801	0.2317	2.93526111	-0.4484
N ₇ -H ₈	0.3392	-1.658	-0.5186	0.05203	9.96732654	-0.4665
N ₇ -H ₉	0.3195	-1.627	-0.5162	0.05469	9.43865423	-0.4615
N ₁₀ -C ₂	0.3195	-0.8675	-0.6792	0.2311	2.93898745	-0.448
N ₁₀ -H ₁₁	0.3393	-1.627	-0.5163	0.05473	9.43358304	-0.4616
N ₁₀ -H ₁₂	0.3376	-1.657	-0.5183	0.05204	9.95964643	-0.4662

En la *Tabla 28*, de manera análoga a las moléculas anteriores, se presentan los valores de las propiedades topológicas de enlace, calculados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p), para la molécula de croconamida.

Tabla 28. Propiedades topológicas (expresadas en unidades atómicas) en los puntos críticos de enlace de la molécula *4,5-diamin ciclopent-4-en-1,2,3-triona*. Cálculos realizados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p)

<i>Enlace</i>	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$V(r)$	$G(r)$	$ V(r) /G(r)$	$H(r)$
C ₂ -C ₁	0.2562	-0.6129	-0.2719	0.05936	4.5805256	-0.2126
C ₂ -C ₃	0.2786	-0.7152	-0.3289	0.0751	4.3821	-0.2539
C ₃ -C ₄	0.3141	-0.8752	-0.4303	0.1057	4.0695	-0.3245
C ₁ -C ₅	0.2562	-0.6131	-0.2720	0.0594	4.5817	-0.2126
C ₅ -C ₄	0.2786	-0.7153	-0.3289	0.0751	4.3822	-0.2539
O ₆ -C ₁	0.4142	0.0550	-1.4057	0.7097	1.9806	-0.6960
C ₅ -O ₇	0.4040	-0.0815	-1.3249	0.6523	2.0312	-0.6726
O ₈ -C ₂	0.4040	-0.0815	-1.3249	0.6522	2.0312	-0.6726
C ₄ -N ₉	0.3198	-0.8657	-0.6795	0.2315	2.9348	-0.4479
N ₉ -H ₁₀	0.3397	-1.6161	-0.5143	0.0551	9.3266	-0.4592
N ₉ -H ₁₁	0.3359	-1.6540	-0.5158	0.0512	10.0839	-0.4647
C ₃ -N ₁₂	0.3197	-0.8654	-0.6793	0.2315	2.9347	-0.4478
N ₁₂ -H ₁₄	0.3396	-1.6155	-0.5141	0.0551	9.3261	-0.4590
N ₁₂ -H ₁₃	0.3360	-1.6550	-0.5161	0.0512	10.0851	-0.4649

Los valores de las propiedades topológicas de enlace de la rodizonamida se muestran en la *Tabla 29*, analizando de manera teórica los puntos críticos de enlace que se muestran en la *Figura 21 (RH)*.

Tabla 29. Propiedades topológicas (expresadas en unidades atómicas) en los puntos críticos de enlace de la molécula 5,6-diamin ciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraona. Cálculos realizados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p)

<i>Enlace</i>	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$V(r)$	$G(r)$	$ V(r) /G(r)$	$H(r)$
C ₁ -C ₂	0.3152	-0.8886	-0.4298	0.1038	4.1401	-0.3260
C ₃ -C ₂	0.2754	-0.7016	-0.3187	0.0716	4.4486	-0.2470
C ₄ -C ₃	0.2521	-0.5950	-0.2626	0.0569	4.6128	-0.2057
C ₅ -C ₆	0.2521	-0.5950	-0.2626	0.0569	4.6128	-0.2057
C ₅ -C ₄	0.2481	-0.5730	-0.2551	0.0559	4.5618	-0.1992
C ₆ -C ₁	0.2754	-0.7016	-0.3187	0.0716	4.4486	-0.2470
O ₇ -C ₅	0.4151	0.0801	-1.4179	0.7190	1.9721	-0.6989
O ₈ -C ₄	0.4151	0.0801	-1.4179	0.7190	1.9721	-0.6989
C ₃ -O ₉	0.4027	-0.0800	-1.3214	0.6507	2.0307	-0.6707
O ₁₀ -C ₆	0.4027	-0.0800	-1.3214	0.6507	2.0307	-0.6707
C ₁ -N ₁₁	0.3164	-0.8903	-0.6442	0.2108	3.0558	-0.4334
N ₁₁ -H ₁₂	0.3356	-1.6664	-0.5184	0.0509	10.1846	-0.4675
N ₁₁ -H ₁₃	0.3385	-1.6016	-0.5112	0.0554	9.2278	-0.4558
C ₂ -N ₁₄	0.3164	-0.8903	-0.6442	0.2108	3.0558	-0.4334
N ₁₄ -H ₁₆	0.3385	-1.6016	-0.5112	0.0554	9.2278	-0.4558
N ₁₄ -H ₁₅	0.3356	-1.6664	-0.5184	0.0509	10.1846	-0.4675

En el análisis de puntos críticos para todas las moléculas, los parámetros cumplen los valores característicos de interacciones del tipo covalente, sin presentar interacciones iónicas entre ninguno de los átomos.

En la topología de la densidad electrónica, se puede observar que no existe ningún punto crítico entre los hidrógenos de los grupos amina y los grupos carbonilo, lo que indica que no existen interacciones intramoleculares de puentes de hidrógeno entre los grupos.

Tabla 30. Propiedades topológicas (expresadas en unidades atómicas) en los puntos críticos de anillo de cada una de las moléculas estudiadas. DT (deltamida)/ SQ (escuaramida)/ CR (croconamida)/ RH (rodizonamida). Cálculos realizados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p)

	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$V(r)$	$G(r)$	$ V(r) /G(r)$	$H(r)$
<i>DT</i>	0.21837	0.47069	-0.39216	0.25491	1.53839	-0.13724
<i>SQ</i>	0.08942	0.48832	-0.15075	0.13642	1.10509	-0.01434
<i>CR</i>	0.0370	0.2685	-0.0528	0.0600	0.8806	0.0072
<i>RH</i>	0.01393	0.10428	-0.01428	0.02018	0.70794	0.00589

Los valores de los parámetros de los puntos críticos de cada una de las moléculas disminuyen con el aumento del número de carbonos presentes en los ciclos. En el caso

de la densidad electrónica, esta disminución implica una diferenciación de la misma, repartiéndose entre las zonas nucleares y disminuyendo las interacciones compartidas de los enlaces.

En el caso de la densidad de energía total, esta aumenta en relación al aumento de los carbonos de los ciclos, indicando una mayor diferenciación de la densidad de carga en las zonas nucleares.

Este desplazamiento de la densidad electrónica hacia las zonas internucleares aumenta la estabilidad de los ciclos al no concentrar tanta densidad de carga en el punto crítico de anillo, evitando así repulsiones interelectrónicas que favorezcan la desestabilización.

El estudio QTAIM realizado para estas moléculas se centra en la topología de enlace e interacciones intramoleculares mediante enlaces de hidrógeno. En futuros estudios, se puede estudiar la topología de la densidad electrónica en agregados con otras moléculas (por ejemplo agua) para la determinación de enlaces de hidrógeno intermoleculares, de manera análoga al estudio experimental del ácido escuárico realizado por *Sanz-Novo y col.*⁵⁰.

De manera complementaria al estudio de la topología de enlace, se han calculado e indicado los valores de los parámetros topológicos para los puntos críticos de anillo, los cuales se pueden utilizar como indicadores, junto con índices HOMA y NCIS, para evaluar la aromaticidad de los ciclos⁵¹.

4.5 Índices de Fukui

En las moléculas de deltamida, escuaramida y rodizonamida los índices de Fukui presentan valores negativos para algunos átomos. Para eliminar los valores negativos, estudios de la reactividad realizados por P. Kolandaivel y col.⁵² proponen un análisis mediante parámetros de selectividad local, $s(r)$, y reactividad local, $f(r)$, denominado descriptor atómico (sf_k) con los que se consigue eliminar la presencia de valores negativos:

$$s_k^\alpha f_k^\alpha = (f_k^\alpha)^2 S \quad (26)$$

Donde f_k representa la función de ataque electrófilo, nucleófilo o radicalario y S la blandura de la molécula, calculada en el apartado de orbitales moleculares.

Utilizando las ecuaciones de Fukui condensadas y la distribución de densidad electrónica se realizan cálculos a nivel B3PLYP/6-311++G(d,p) para la obtención de valores numéricos de los índices de Fukui de cada átomo.

4.5.1 2,3-Diamin ciclopropenona:

En la *Tabla 31* se presentan los valores de los índices de Fukui atómicos de la deltamida, indicando el valor más elevado para cada una de los índices de reactividad estudiados. De manera complementaria, se realizan cálculos de los descriptores atómicos de ataque nucleófilo, electrófilo y radicalario.

Tabla 31. Valores numéricos de los parámetros de reactividad de cada átomo de la molécula de deltamida, calculados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p).

Átomo	f^+	f^-	f^0	$s^+ f^+$	$s^- f^-$	$s^0 f^0$
C ₁	-0.00067	0.09452	0.04693	4.21E-06	0.08369	0.02063
C ₂	-0.00067	0.09453	0.04693	4.21E-06	0.08371	0.02063
C ₃	0.01988	-0.01444	0.00272	0.00370	0.00195	0.00007
O ₄	0.04571	0.28432 (1)	0.16502 (3)	0.01957	0.75726 (1)	0.25508 (3)
N ₅	0.03863	0.19644 (2)	0.11754	0.01398	0.36149 (2)	0.12941
H ₆	0.11800 (3)	0.03683	0.07742	0.13044 (3)	0.01271	0.05614
H ₇	0.31123 (2)	0.03728	0.17426 (1)	0.90739 (2)	0.01302	0.28445 (1)
N ₈	0.03863	0.19644 (3)	0.11754	0.01398	0.36149 (3)	0.12941
H ₉	0.31124 (1)	0.03727	0.17426 (2)	0.90745 (1)	0.01301	0.28445 (2)
H ₁₀	0.11800 (4)	0.03683	0.07742	0.13044 (4)	0.01271	0.05614

Los valores más altos de los índices de Fukui y descriptores atómicos de ataque nucleófilo se encuentran en uno de los hidrógenos de cada grupo amina (H₇ y H₈), presentando un valor equivalente para ambos. Este valor indica una estabilización mayor de carga negativa en el átomo de nitrógeno, pudiendo efectuar una deslocalización de su par electrónico libre.

Analizando los valores de los parámetros de reactividad de ataque radicalario, los átomos H₇, H₈ y O₄ presentan los valores más elevados. Esto se debe a la posibilidad de deslocalización del electrón libre en la estructura cíclica para estabilizar el radical.

Para el caso de un ataque electrófilo, el átomo que presenta un valor máximo de los parámetros de reactividad es el oxígeno, seguido de los dos nitrógenos de la molécula. Este valor, se debe a una conjugación de enlaces entre los grupos NH₂ y C=C, los cuales desplazan la densidad electrónica del doble enlace del grupo carbonilo hacia el átomo de oxígeno, dotándole así de una gran densidad electrónica que interacciona con moléculas deficitarias de electrones.

4.5.2 3,4- Diamin ciclobut-3-en-1,2-diona:

En la *Tabla 32*, siguiendo el mismo procedimiento que para la molécula de deltamida, se indican los valores de los índices de Fukui y descriptores atómicos de la molécula de escuaramida.

Tabla 32. Valores numéricos de los parámetros de reactividad atómicos de la escuaramida, calculados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p).

Átomo	f^+	f^-	f^0	$s^+ f^+$	$s^- f^-$	$s^0 f^0$
C ₁	-0.00834	0.07205	0.03186	0.00097	0.07276	0.01422
C ₂	-0.00834	0.07205	0.03186	0.00097	0.07276	0.01422
C ₃	0.01488	0.00147	0.00818	0.00310	0.00003	0.00094
C ₄	0.01488	0.00147	0.00818	0.00310	0.00003	0.00094
O ₅	0.04381	0.17874 (3)	0.11128 (3)	0.02690	0.44776 (3)	0.17354 (3)
O ₆	0.04381	0.17874 (4)	0.11128 (4)	0.02690	0.44776 (4)	0.17354 (4)
N ₇	0.03481	0.18444 (1)	0.10963	0.01698	0.47678 (1)	0.16843
H ₈	0.08452 (3)	0.03185	0.05819	0.10012	0.01422	0.04745
H ₉	0.33032 (1)	0.03145	0.18089 (1)	1.52924 (1)	0.01386	0.45858 (1)
N ₁₀	0.03481	0.18444 (2)	0.10963	0.01698	0.47678 (2)	0.16843
H ₁₁	0.33032(2)	0.03145	0.18089 (2)	1.52924 (2)	0.01386	0.45858 (2)
H ₁₂	0.08452 (4)	0.03185	0.05819	0.10012	0.01422	0.04745

Como en el caso de la molécula anterior, la preferencia frente a un ataque nucleófilo o radicalario se centra en los átomos de hidrógeno, uno de cada grupo amina presente en la molécula. Los índices de Fukui y descriptores atómicos de ataque nucleófilo para los átomos C₃ y C₄ presentan valores muy próximos a los hidrógenos, debido a la presencia de átomos de oxígeno que disminuyen su densidad electrónica por efectos inductivos.

En la molécula de escuaramida, los valores máximos de los parámetros de reactividad para las funciones de ataque nucleófilo se corresponden con los átomos de ¹⁴N, seguidos de los dos átomos de ¹⁶O, a diferencia de la deltamida cuyo valor máximo corresponde al oxígeno.

En el caso de la molécula de la deltamida el par electrónico libre de ambos átomos de ¹⁴N se conjuga con el único grupo carbonilo existente, lo que aumenta la probabilidad de que la densidad electrónica se concentre en el átomo de ¹⁶O. Sin embargo, en la escuaramida, la resonancia del par libre de cada uno de los nitrógenos ocurre con un único grupo carbonilo, disminuyendo el carácter nucleófilo de los átomos de oxígeno.

Las funciones de Fukui y los descriptores de ataque radicalario adquieren valor máximo para los átomos de H, debido a que el átomo de N es capaz de estabilizar el electrón libre mediante resonancia de su par electrónico libre.

4.5.3 4,5-Diamin ciclopent-4-en-1,2,3-triona:

Los valores de los índices de Fukui de la croconamida, mostrados en la *Tabla 33*, no presentan valores negativos. Sin embargo, siguiendo el mismo procedimiento que para las moléculas anteriores, se indica el valor de los descriptores atómicos. Los valores máximos de los descriptores no varían respecto a los índices de Fukui, siendo únicamente indicadores complementarios de la reactividad.

Tabla 33. Valores numéricos de los parámetros de reactividad de la croconamida, calculados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p).

Átomo	f^+	f^-	f^0	$s^+ f^+$	$s^- f^-$	$s^0 f^0$
C ₁	0.18805 (2)	0.00265	0.09535	0.75529	0.00015	0.19418
C ₂	0.01856	0.00481	0.01169	0.00736	0.00049	0.00292
C ₃	0.05735	0.05457	0.05596	0.07025	0.06360	0.06688
C ₄	0.05731	0.05456	0.05594	0.07015	0.06358	0.06682
C ₅	0.01862	0.00482	0.01172	0.00741	0.00050	0.00293
O ₆	0.19802 (1)	0.16900 (1)	0.18351 (1)	0.83750 (1)	0.61002 (1)	0.71926 (1)
O ₇	0.11913 (3)	0.16291 (2)	0.14102 (2)	0.30312 (2)	0.56684 (2)	0.42475 (2)
O ₈	0.11910 (4)	0.16291 (3)	0.14101 (3)	0.30296 (3)	0.56684 (3)	0.42466 (3)
N ₉	0.06074	0.13959	0.10017	0.07880	0.41618	0.21429
H ₁₀	0.02859	0.02763	0.02811	0.01746	0.01631	0.01688
H ₁₁	0.02257	0.02467	0.02362	0.01088	0.01300	0.01192
N ₁₂	0.06076	0.13958	0.10017	0.07885	0.41612	0.21431
H ₁₃	0.02259	0.02466	0.02363	0.01090	0.01299	0.01192
H ₁₄	0.02860	0.02763	0.02812	0.01747	0.01631	0.01688

Los índices de Fukui proporcionan valores anómalos, donde los átomos de O₆ y C₁, los cuales forman el grupo carbonilo central, presentan valores máximos. En el caso del átomo de C₁ estos valores son aceptables, pues presenta una densidad electrónica mínima al estar rodeado de grupos extractores de carga. Sin embargo, el valor más elevado corresponde al átomo O₆, el cual presenta una densidad de carga elevada al poder atraer la densidad electrónica del enlace C=O.

La función de Fukui de ataque electrófilo, f , presenta los valores máximos en los átomos O₆ y O₇, siendo átomos con elevada densidad electrónica. Estos valores llevan

a una incongruencia en el caso del átomo O₆, pues presenta los valores más altos para las funciones de Fukui de ataque nucleófilo y electrófilo.

En estudios de reactividad realizados por *M. Kavimani y col.*⁵³ se tienen en cuenta índices de Fukui relativos de ataque nucleófilo y electrófilo. Estos índices se obtienen por un cociente de ambas funciones. En este Trabajo de Fin de Grado, se extrapola la metodología de índices relativos utilizando los descriptores atómicos, obteniendo valores relativos (ecuaciones 27 y 28):

$$\frac{s_k^+ f_k^+}{s_k^- f_k^-} \rightarrow \text{Ataque nucleófilo} \quad (27)$$

$$\frac{s_k^- f_k^-}{s_k^+ f_k^+} \rightarrow \text{Ataque electrófilo} \quad (28)$$

En la Tabla 34 se muestran los valores relativos de los parámetros $s_k f_k$ calculados para cada átomo de la molécula de croconamida, evaluando su reactividad y corrigiendo las incongruencias mencionadas para esta molécula.

Tabla 34. Valores de los descriptores atómicos relativos de ataque electrófilo ($s^+ f^+ / s^- f^-$) y nucleófilo ($s^- f^- / s^+ f^+$), y descriptor atómico radicalario ($s^0 f^0$) de la croconamida.

Átomo	$s^+ f^+ / s^- f^-$	$s^- f^- / s^+ f^+$	$s^0 f^0$
C ₁	5035.6 (1)	0.0002	0.19418
C ₂	14.889 (3)	0.0672	0.00292
C ₃	1.1045	0.9054	0.06688
C ₄	1.1033	0.9063	0.06682
C ₅	14.923 (2)	0.0670	0.00293
O ₆	1.3729	0.7284	0.71926 (1)
O ₇	0.5347	1.8700 (4)	0.42475 (2)
O ₈	0.5345	1.8710 (3)	0.42466 (3)
N ₉	0.1893	5.2815 (1)	0.21429
H ₁₀	1.0707	0.9340	0.01688
H ₁₁	0.8370	1.1947	0.01192
N ₁₂	0.1895	5.2773 (2)	0.21431
H ₁₃	0.8392	1.1917	0.01192
H ₁₄	1.0714	0.9333	0.01688

Los descriptores relativos de ataque nucleófilo presentan valores máximos para los átomos de carbonos, existiendo una gran diferencia en el valor del C₁. Como estos valores máximos se encuentran entre átomos y grupos funcionales extractores de carga,

la densidad electrónica es mínima siendo altamente susceptible frente a un reactivo de carácter nucleófilo.

En el caso de los descriptores relativos de ataque electrófilo, los valores más elevados se corresponden con los átomos de ^{14}N , siendo átomos de alta densidad electrónica y con relativa facilidad para efectuar un enlace mediante compartición electrónica.

Las funciones de Fukui de ataque radicalario adquieren un valor máximo para el átomo O_6 . Un ataque radicalario en el oxígeno de este grupo carbonilo, desplazaría uno de los electrones del doble enlace $\text{C}=\text{O}$ hacia el átomo de C_1 que se puede estabilizar al ser un átomo de baja densidad electrónica.

4.5.4 5,6-Diamin ciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraona:

Siguiendo el mismo procedimiento que para las moléculas anteriores, en la *Tabla 35* se indican los valores de los índices de Fukui y los descriptores atómicos para un análisis de reactividad de la rodizonamida.

Tabla 35. Valores numéricos de los parámetros de reactividad de cada átomo de la rodizonamida, calculados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p).

Átomo	f^+	f^-	f^0	$s^+ f^+$	$s^- f^-$	$s^0 f^0$
C₁	0.04091	0.06455	0.05273	0.04783	0.11908	0.07946
C₂	0.04110	0.06465	0.05288	0.04828	0.11945	0.07990
C₃	-0.00901	0.00533	-0.00184	0.00232	0.00081	0.00010
C₄	0.11356 (4)	-0.01031	0.05163	0.36856 (4)	0.00304	0.07617
C₅	0.11364 (3)	-0.01028	0.05168	0.36908 (3)	0.00302	0.07633
C₆	-0.00887	0.00532	-0.00178	0.00225	0.00081	0.00009
O₇	0.16885 (1)	0.09527	0.13206 (1)	0.81481 (1)	0.25940	0.49842 (1)
O₈	0.16879 (2)	0.09518	0.13199 (2)	0.81423 (2)	0.25891	0.49786 (2)
O₉	0.08937	0.12381 (3)	0.10659	0.22827	0.43809 (3)	0.32471 (3)
O₁₀	0.08944	0.12377 (4)	0.10661	0.22862	0.43781 (4)	0.32480 (4)
N₁₁	0.05420	0.16980 (1)	0.11200 (3)	0.08396	0.82401 (1)	0.35850
H₁₂	0.01824	0.02608	0.02216	0.00951	0.01944	0.01403
H₁₃	0.02364	0.02550	0.02457	0.01597	0.01858	0.01725
N₁₄	0.05424	0.16970 (2)	0.11197 (4)	0.08408	0.82304 (2)	0.35831
H₁₅	0.01825	0.02608	0.02217	0.00952	0.01944	0.01404
H₁₆	0.02365	0.02553	0.02459	0.01599	0.01863	0.01728

Los valores de los índices de Fukui, al igual que en el caso anterior, presentan valores anómalos para las funciones de ataque nucleófilo, donde el valor máximo corresponde a los átomos O₇ y O₆, siendo estos átomos con alto carácter extractor de carga.

Para evitar los valores críticos de los índices de Fukui de ataque nucleófilo, se ha realizado el mismo procedimiento que para la molécula de croconamida obteniendo valores relativos de ataque nucleófilo, electrófilo y radicalario.

Tabla 36. Valores de los descriptores atómicos relativos de ataque electrófilo ($s^+ f^+ / s^- f^-$) y nucleófilo ($s^- f^- / s^+ f^+$), y descriptor atómico radicalario ($s^0 f^0$) de la rodizonamida.

Átomo	$s^+ f^+ / s^- f^-$	$s^- f^- / s^+ f^+$	$s^0 f^0$
C ₁	0.4017	2.4896	0.07946
C ₂	0.4042	2.4743	0.07990
C ₃	2.8576	0.3499	0.00010
C ₄	121.32 (2)	0.0082	0.07617
C ₅	122.20 (1)	0.0082	0.07633
C ₆	2.7799	0.3597	0.00009
O ₇	3.1412	0.3184	0.49842 (1)
O ₈	3.1449	0.3180	0.49786 (2)
O ₉	0.5210	1.9192	0.32471
O ₁₀	0.5222	1.9150	0.32480
N ₁₁	0.1019	9.8147 (1)	0.35850
H ₁₂	0.4891	2.0444	0.01403
H ₁₃	0.8594	1.1636	0.01725
N ₁₄	0.1022	9.7887 (2)	0.35831
H ₁₅	0.4897	2.0422	0.01404
H ₁₆	0.8581	1.1653	0.01728

Los descriptores atómicos relativos de ataque nucleófilo presentan valores máximos en los átomos C₄ y C₅. Estos carbonos, están unidos a átomos extractores de carga que, junto a los grupos carbonilos cercanos, generan un déficit electrónico de alta susceptibilidad frente a reactivos nucleófilos

Los valores más elevados para los descriptores relativos de ataque electrófilo, corresponden con los átomos N₁₁ y N₁₄, los cuales presentan un par electrónico libre y tienen cierto carácter de base de Lewis.

Los grupos carbonilos cercanos a los NH₂ pueden efectuar una conjugación de enlaces, pudiendo actuar los átomos O₉ y O₁₀ como centros de alta densidad electrónica y, por lo tanto, como bases de Lewis frente a reactivos deficitarios en electrones.

En el caso de reacciones radicalarias, los valores máximos se encuentran en los átomos O₇ y O₈. Como en el caso anterior, un ataque radicalario sobre el átomo de oxígeno desplaza uno de los electrones del enlace C=O con su consecuente estabilización. Se puede observar una equivalencia en los valores de ambos átomos que puede ser debida a una reacción de doble adición radicalaria en ambos átomos. Esta reacción de doble ataque radicalario desplazaría dos electrones a carbonos contiguos, creándose un doble enlace C=C de alta estabilidad.

Para un mejor entendimiento de las discusiones de reactividad de las moléculas, en la *Figura 22*, se muestran las moléculas objeto de estudio con su correspondiente etiquetado de los átomos.

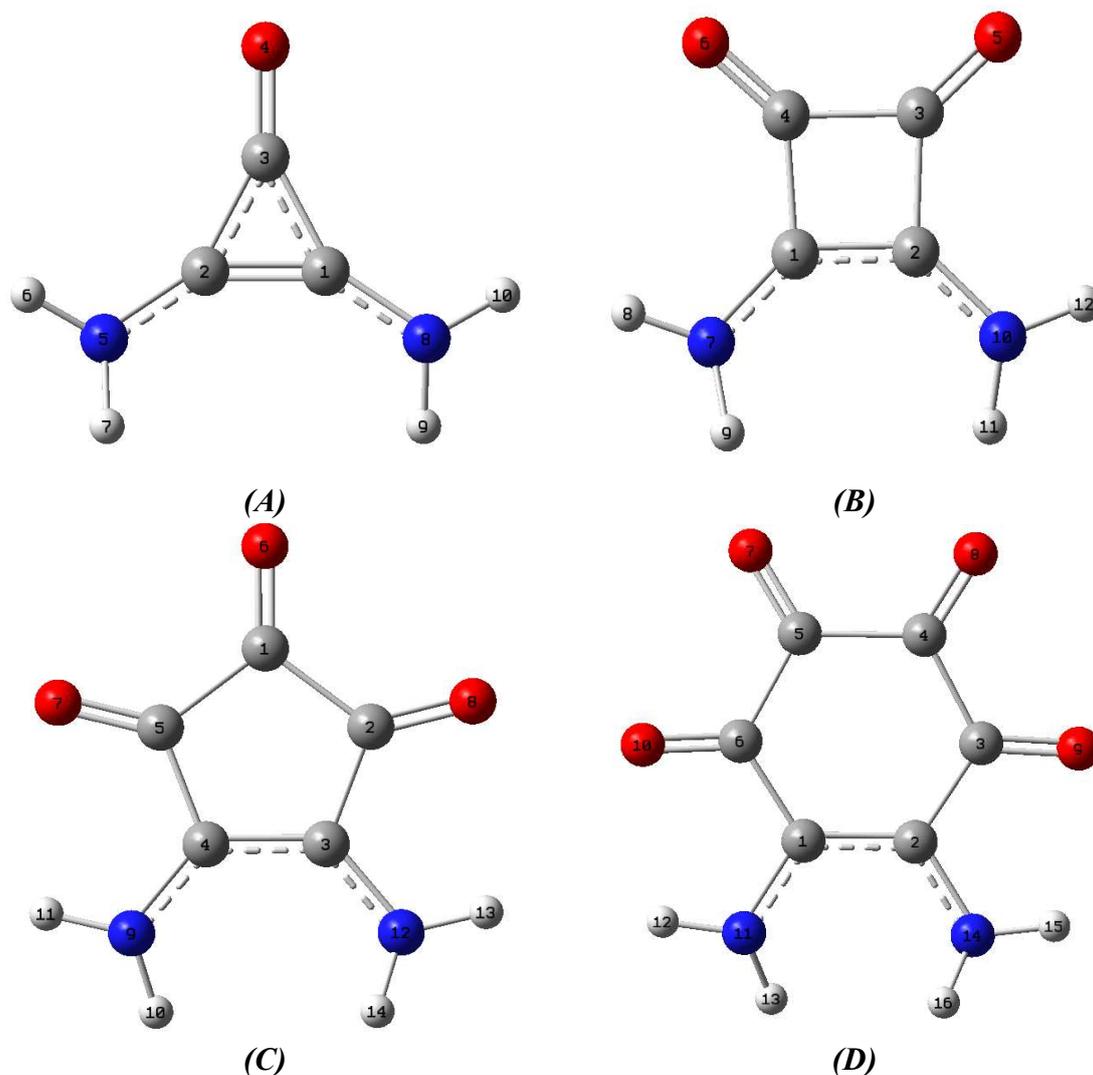


Figura 22. Representación de las moléculas objeto de estudio con etiquetado de los átomos presentes. *A)* Deltamida; *B)* escuaramida; *C)* Croconamida; *D)* Rodizonamida

En la molécula de deltamida, el oxígeno presenta el mayor valor para los índices de Fukui de ataque electrófilo, siendo el átomo de mayor densidad electrónica. Sin embargo, para la molécula de rodizonamida, el índice de Fukui de ataque electrófilo alcanza un valor máximo para los átomos de nitrógeno. Este análisis indica que a medida que se aumenta el número de carbonos de los ciclos, los oxígenos de los grupos carbonilos pierden carácter nucleófilo. En un estudio realizado por *D. Quiñonero y col.*⁵⁴, se expone la dificultad a la hora de determinar la aromaticidad de los oxocompuestos cíclicos, mencionando una pérdida de aromaticidad con el aumento de carbonos en el esqueleto cíclico, debida a la disminución del carácter nucleófilo de los grupos carbonilos.

5 CONCLUSIONES

En el presente Trabajo de Fin de Grado se ha llevado a cabo un estudio computacional, utilizando distintas metodologías de la Química Teórica, de las moléculas deltamida, escuaramida, croconamida, y rodizonamida, que presentan gran relevancia en organocatálisis. El estudio incluye la predicción de estructuras de equilibrio, estados de transición, índices de reactividad y espectros de vibración y rotación, así como una caracterización de las interacciones de enlace. Para ello se han empleado metodologías ab initio y de la teoría del funcional de la densidad dentro del contexto mecanocuántico. A partir del estudio realizado se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. Se ha realizado un estudio conformacional de las moléculas de deltamida, escuaramida, croconamida y rodizonamida. Los resultados obtenidos indican una única conformación de máxima estabilidad para todas las moléculas, donde los hidrógenos de los grupos NH_2 se encuentran en disposición anti-planar.

Para todas las moléculas se observa una superficie de energía potencial que presenta un doble mínimo. Estas estructuras de equilibrio corresponden a disposiciones espaciales antiplanares de los grupos NH_2 , interconectados por un estado de transición totalmente plano. La caracterización del estado de transición para la croconamida, muestra un modo normal de frecuencia de vibración imaginaria correspondiente al bending antisimétrico de los NH_2 que intercambia las disposiciones de tipo antiplanar.

2. Se ha realizado una predicción de los espectros de vibración para las conformaciones de mínima energía de las moléculas. Los resultados obtenidos indican que, los cuatro ciclos estudiados presentan modos normales de vibración característicos de alta intensidad para el bending antisimétrico de los grupos NH_2 y stretching de los carbonos cíclicos. Estas predicciones serán de utilidad a la hora

de la caracterización experimental de las moléculas mediante espectroscopía de IR.

3. Se han predicho teóricamente los parámetros más relevantes para la espectroscopía de rotación (momentos dipolares, constantes de rotación y componentes diagonales del tensor de cuadrupolo). El análisis de las constantes de rotación de las moléculas estudiadas indica que, a medida que se aumenta el tamaño de las moléculas disminuye el valor de las constantes de rotación, especialmente la constante C. Esta disminución tiene como consecuencia un desplazamiento de los espectros hacia frecuencias más bajas y con menor separación entre las transiciones.

En la molécula de deltamida, para comprobar el efecto del acoplamiento del momento cuadrupolar, se ha realizado una predicción del espectro de rotación incluyendo estructura hiperfina, donde se observa un desdoblamiento de dos transiciones observadas. Se espera que esta predicción sea de interés para una futura caracterización experimental mediante espectroscopía de rotación, donde la estructura hiperfina puede emplearse a modo de “huella dactilar” para la búsqueda de transiciones que correspondan con la molécula de estudio

4. Se ha determinado la reactividad de las cuatro moléculas estudiadas a partir del análisis de los orbitales moleculares frontera HOMO y LUMO. Los resultados de los diversos parámetros de reactividad estudiados indican que, en moléculas con esqueletos cíclicos de átomos de carbono, el aumento en el tamaño del ciclo tiene como consecuencia una mayor estabilidad y reactividad intrínseca. Esto se debe a una disminución en la energía del orbital frontera LUMO, causada por un aumento de las interacciones enlazantes del orbital entre los átomos del ciclo

5. Se ha estudiado la topología de enlace para las moléculas de deltamida, escuaramida, croconamida y rodizonamida, mediante la teoría de Bader de átomos en moléculas, calculando los valores de los parámetros característicos de los puntos críticos de enlace. Los resultados obtenidos del estudio indican un carácter covalente para todos los enlaces de las moléculas. De manera complementaria, se puede confirmar que los grupos funcionales carbonilo y amina no presentan interacciones de enlaces de hidrógeno, pudiendo formar agregados moleculares o clústeres con otras moléculas.

6. Se ha realizado un estudio de índices de Fukui con el objeto de analizar el carácter nucleófilo, electrófilo o el comportamiento frente a reactivos radicalarios de cada átomo de las moléculas estudiadas.

Los resultados obtenidos del estudio de los índices de Fukui indican que, los grupos funcionales carbonilo de los oxociclos de bajo número de carbonos (3-

4) presentan un alto carácter nucleófilo debido a la deslocalización del par electrónico libre del átomo de ^{14}N .

En reacciones de sustitución de los átomos de ^1H de los grupos NH_2 pueden ocurrir reacciones laterales debido al alto carácter nucleófilo de los ^{16}O , dificultando la funcionalización de catalizadores quirales derivados.

Para evitar reacciones laterales no deseadas, se puede recurrir a síntesis alternativas utilizando como precursores las moléculas de escuarato de dietilo y deltato de dietilo y aminas primarias quirales.

6 BIBLIOGRAFÍA

1. List, B. ASYMMETRIC ORGANOCATALYSIS. *Organic and Biomolecular Chemistry* 719–724 (2005) doi:10.53879/id.58.10.p0005.
2. MacMillan, D. W. C. The advent and development of organocatalysis. *Nature* vol. 455 304–308 (2008).
3. Ahrendt, K. A., Borths, C. J. & MacMillan, D. W. C. New strategies for organic catalysis: The first highly enantioselective organocatalytic diels - Alder reaction [16]. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 4243–4244 (2000).
4. List, B., A. Lerner, R. & F. Barbas, C. Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions [13]. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 2395–2396 (2000).
5. O. Morley, J. Theoretical studies on the electronic structure and nonlinear properties of dicyanomethylene substituted squaramides, croconamides and rhodizonamides. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **357**, 49–57 (1995).
6. Storer, I., Aciro, C. & H. Jones, L. Squaramides: Physical properties, synthesis and applications. *Chem. Soc. Rev.* **40**, 2330–2346 (2011).
7. Yoon, B. & Choi, S. J. Selective acetate recognition and sensing using SWCNTs functionalized with croconamides. *Sensors Actuators, B Chem.* **346**, 130461 (2021).
8. Karahan, S. & Tanyeli, C. Squaramide catalyzed α -chiral amine synthesis. *Tetrahedron Lett.* **59**, 3725–3737 (2018).
9. Newcomb Houk, K. & Benjamin List. Asymmetric Organocatalysis. *Acc. Chem. Res.* **12**, 92 (2004).
10. Prelog, V. Chirality in Chemistry. *Science (80-)*. **193**, 17–27.
11. Franks, M., Macpherson, G. & Figg, W. D. Thalidomide. **363**, 1802–1811 (2004).
12. Blanco, S., Macario, A. & López, J. C. The structure of isolated thalidomide as reference for its chirality-dependent biological activity: a laser-ablation rotational study. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **23**, 13705–13713 (2021).
13. Jacobsena, E. N. & MacMillanb, D. W. C. Organocatalysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* vol. 107 20618–20619 (2010).
14. Buckingham, A. D., Del Bene, J. E. & McDowell, S. A. C. The hydrogen bond. *Chem. Phys. Lett.* **463**, 1–10 (2008).
15. Chauhan, P., Mahajan, S., Kaya, U., Hack, D. & Enders, D. Adv Synth Catal - 2015 - Chauhan - Bifunctional Amine-Squaramides Powerful Hydrogen-Bonding Organocatalysts for Asymmetric.pdf. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **357**, 253–281 (2015).
16. Zwicker, V. E., Yuen, K. Y., Smith, D. G., Ho, J., Qin, L., Turner, P. & Jolliffe, K. A., Deltamides and Croconamides Expanding the Range of Dual H-bond Donors. *Chem. A Eur. J.* (2018).
17. Pittelkow, M., Jeppensen, B., Nielsen, D., Larsen, D., Solling, T. I., Brock-Nannestad, T. & Akselsen, O. M. Croconamides: A new dual hydrogen bond donating motif for anion recognition and organocatalysis. *Org. Biomol. Chem.* **15**,

- 2784–2790 (2017).
18. Zhao, B. L., Li, J. H. & Du, D. M. Squaramide-Catalyzed Asymmetric Reactions. *Chem. Rec.* **17**, 994–1018 (2017).
 19. Manly, C. J., Louise-May, S. & D. Hammer, J. The impact of informatics and computational chemistry on synthesis and screening. *Drug Discov. Today* **6**, 1101–1110 (2001).
 20. Ruetter, F., Sánchez, M., Sierraalta, A., Mendoza, C., Añez, R., Rodríguez, L., Lisboa, O., Daza, J., Manrique, P., Perdomo, Z. & Rosa-Brussin, M. Application of computational methods to catalytic systems. *J. Mol. Catal. A Chem.* **228**, 211–225 (2005).
 21. Ianni, J. C., Annamalai, V., Phuan, P. W., Panda, M. & Kozłowski, M. C. A priori theoretical prediction of selectivity in asymmetric catalysis: Design of chiral catalysts by using quantum molecular interaction fields. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **45**, 5502–5505 (2006).
 22. Lam, Y. H., Grayson, M. N., Holland, M. C., Simon, A. & Newcomb Houk, K. Theory and Modeling of Asymmetric Catalytic Reactions. *Acc. Chem. Res.* **49**, 750–762 (2016).
 23. Lewars, E. G. *Computational chemistry: Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics: Third Edition 2016. Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics: Third Edition 2016* (2016). doi:10.1007/978-3-319-30916-3.
 24. Levine, I. N. *Quantum Chemistry*. (2014).
 25. Leszczynski, J. & Shukla, M. K. *Practical Aspects of Computational Chemistry IV. Practical Aspects of Computational Chemistry IV* (2016). doi:10.1007/978-1-4899-7699-4.
 26. Aharonov, Y., Anandan, J. & Vaidman, L. Meaning of the wave function. *Phys. Rev. A* **47**, 4616–4626 (1993).
 27. Born, M. & Oppenheimer, J. R. On the Quantum Theory of Molecules.
 28. Pople, J. A. Molecular Orbital Methods in Organic Chemistry. *Acc. Chem. Res.* **3**, 217–223 (1970).
 29. Russek, A., Sherman, C. H. & Flinchbaugh, D. E. Simple, analytic, atomic wave functions. *Phys. Rev.* **126**, 573–579 (1962).
 30. Boys, S. F. A General Method of Calculation for the Stationary States of Any Molecular System. *Proc. R. Soc. Lond. A. Math. Phys. Sci.* **200**, 542–554 (1950).
 31. Woon, D. E. & Dunning, T. H. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. V. Core-valence basis sets for boron through neon. *J. Chem. Phys.* **103**, 4572–4585 (1995).
 32. Hartree, D. R. The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field. *Math. Proc. Cambridge Philos. Soc.* **24**, 89–110 (1927).
 33. Møller, P. MP2 notes. *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.* **53**, 1237–1243 (1934).
 34. Hohenberg, P. & Kohn, W. Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev.* **136**, (1964).

35. Kohn, W. & Sham, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* **10**, 289–295 (2006).
36. Becke, A. D. Density functional calculations of molecular bond energies. *J. Chem. Phys.* **84**, 4524–4529 (1986).
37. Becke, A. D. A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories. *J. Chem. Phys.* **98**, 1372–1377 (1993).
38. Lee, C., Yang, W. & Robert, G. P. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Dep. of Chemistry, Univ. of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina 27514* **37**, (1998).
39. Goerigk, L. & Grimme, S. Double-hybrid density functionals. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **4**, 576–600 (2014).
40. Bader, R. F. W. & Nguyen-Dang, T. T. Quantum Theory of Atoms in Molecules–Dalton Revisited. *Adv. Quantum Chem.* **14**, 63–124 (1981).
41. Fukui, K. Role of frontier orbitals in chemical reactions. *Science (80-.)*. **218**, 747–754 (1982).
42. Oláh, J., Alsenoy, C. Van & Sannigrahi, A. B. Condensed Fukui functions derived from stockholder charges: Assessment of their performance as local reactivity descriptors. *J. Phys. Chem. A* **106**, 3885–3890 (2002).
43. Yang, W. & Mortier, W. J. The Use of Global and Local Molecular Parameters for the Analysis of the Gas-Phase Basicity of Amines. *J. Am. Chem. Soc.* **108**, 5708–5711 (1986).
44. Phillips, J. C. Generalized Koopmans’ theorem. *Phys. Rev.* **123**, 420–424 (1961).
45. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ort, W. C. Gaussian 16, Revision C.01., (2016).
46. Z.Kisiel, L.Pszczolkowski, B.J.Drouin, C.S.Brauer, S.Yu, J.C.Pearson, I.R.Medvedev, S.Fortman, C. N. Assignment and Analysis of Broadband Spectra. *J.Mol.Spectrosc.* **270**, 134–144 (2012).
47. Keith, T. A. AIMALL (19.10.12), TK Gristmill Software, Overland Park, KS, USA. (2019).
48. Lesarri, A., Mata, S., Blanco, S., López, J. C. & Alonso, J. L. A rotational study of laser ablated thiourea. *J. Chem. Phys.* **120**, 6191–6196 (2004).
49. Todd A. Keith, TK Gristmill Software, Overland Park KS, USA, (aim.tkgristmill.com). AIMAll (Version 19.10.12). (2019).
50. Sanz-Novo, M., Alonso, E. R., León, I. & Alonso, J. L. The Shape of the Archetypical Oxocarbon Squaric Acid and Its Water Clusters. *Chem. - A Eur. J.* **25**, 10748–10755 (2019).
51. Palusiak, M. & Krygowski, T. M. Application of AIM parameters at ring critical points for estimation of π -electron delocalization in six-membered aromatic and quasi-aromatic rings. *Chem. - A Eur. J.* **13**, 7996–8006 (2007).
52. Kolandaivel, P., Praveena, G. & Selvarengan, P. Study of atomic and condensed atomic indices for reactive sites of molecules. *J. Chem. Sci.* **117**, 591–598 (2005).

53. Kavimani, M., Balachandran, V., Narayana, B., Vanasundari, K. & Revathi, B. Topological analysis (BCP) of vibrational spectroscopic studies, docking, RDG, DSSC, Fukui functions and chemical reactivity of 2-methylphenylacetic acid. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **190**, 47–60 (2018).
54. Quiñonero, D., Garau, C., Frontera, A., Ballester, P., Costa, A. & Pere M., D. Quantification of aromaticity in oxocarbons: The problem of the fictitious ‘nonaromatic’ reference system. *Chem. - A Eur. J.* **8**, 433–438 (2002).

7 *ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS*

TABLAS

Tabla 1. Geometrías optimizadas a distintos niveles de cálculo de la molécula deltamida.

Tabla 2. Comparación de las estructuras optimizadas de la molécula de deltamida a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

Tabla 3. Modo normal de vibración imaginario del estado de transición de la Figura 3.

Tabla 4. Confórmeros y estado de transición de la molécula 2,3-diamin ciclopropenona a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

Tabla 5. Geometrías optimizadas a distintos niveles de cálculo de la molécula de escuaramida.

Tabla 6. Optimización de la molécula de escuaramida a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

Tabla 7. Geometrías optimizadas a diferentes niveles de cálculo de la croconamida.

Tabla 8. Optimización de la molécula 3,4-diamin ciclobut-3en-1,2-diona a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

Tabla 9. Modo normal de vibración imaginario del estado de transición optimizado para la croconamida.

Tabla 10. Conformaciones optimizadas y estado de transición de la croconamida a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

Tabla 11. Geometrías optimizadas a diferentes niveles de cálculo de la rodizonamida.

Tabla 12. Descripción de los modos normales de vibración de alta intensidad de la deltamida obtenidos a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

Tabla 13. Parámetros teóricos de rotación, calculados a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

Tabla 14. Descripción de los modos normales de vibración de alta intensidad del espectro vibracional de la escuaramida obtenidos a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

Tabla 15. Parámetros teóricos de rotación, calculados a nivel B2PLYP/ aug-cc-pVTZ.

Tabla 16. Descripción de los modos normales de vibración de alta intensidad del espectro vibracional de la croconamida.

Tabla 17. Parámetros teóricos de rotación, calculados a nivel B2PLYP/ aug-cc-pVTZ.

Tabla 18. Descripción de las frecuencias de alta intensidad del espectro vibracional de la rodizonamida obtenidas a nivel B3LYP/6-311++G(d,p).

Tabla 19. Parámetros teóricos de rotación, calculados a nivel B3LYP/ 6-311++G(d,p).

Tabla 20. Representación y descripción de los orbitales frontera de la molécula 2,3-diamin ciclopropenona calculados a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

Tabla 21. Representación y descripción de los orbitales frontera de la molécula 3,4-diamin ciclobut-3-en-1,2-diona calculados a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

Tabla 22. Representación y descripción de los orbitales frontera de la molécula 4,5-diamin ciclopent-4-en-1,2,3-triona calculados a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

Tabla 23. Representación y descripción de los orbitales frontera de la molécula 5,6-diamin ciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraona calculados a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

Tabla 24. Cálculo de los parámetros de reactividad de las moléculas objeto de estudio. DT (deltamida)/ SQ (escuaramida)/ CR (croconamida)/ RH (rodizonamida).

Tabla 25. Tipo de enlace en función de los valores de los parámetros de los puntos críticos.

Tabla 26. Propiedades topológicas (expresadas en unidades atómicas) en los puntos críticos de enlace de la molécula 2,3-diamin ciclopropenona. Cálculos realizados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p).

Tabla 27. Propiedades topológicas (expresadas en unidades atómicas) en los puntos críticos de enlace de la molécula 2,3-diamin ciclobut-3-en-1,2-diona. Cálculos realizados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p).

Tabla 28. Propiedades topológicas (expresadas en unidades atómicas) en los puntos críticos de enlace de la molécula 4,5-diamin ciclopent-4-en-1,2,3-triona. Cálculos realizados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p).

Tabla 29. Propiedades topológicas (expresadas en unidades atómicas) en los puntos críticos de enlace de la molécula *5,6-diamin ciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraona*. Cálculos realizados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p).

Tabla 30. Propiedades topológicas (expresadas en unidades atómicas) en los puntos críticos de anillo de cada una de las moléculas estudiadas. DT (deltamida)/ SQ (escuaramida)/ CR (croconamida)/ RH (rodizonamida). Cálculos realizados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p).

Tabla 31. Valores numéricos de los parámetros de reactividad de cada átomo de la molécula de deltamida, calculados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p).

Tabla 32. Valores numéricos de los parámetros de reactividad atómicos de la escuaramida, calculados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p).

Tabla 33. Valores numéricos de los parámetros de reactividad de la croconamida, calculados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p).

Tabla 34. Valores de los descriptores atómicos relativos de ataque electrófilo ($s^+ f^+ / s^- f^-$) y nucleófilo ($s^- f^- / s^+ f^+$), y descriptor atómico radicalario ($s^0 f^0$) de la croconamida.

Tabla 35. Valores numéricos de los parámetros de reactividad de cada átomo de la rodizonamida, calculados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p).

Tabla 36. Valores de los descriptores atómicos relativos de ataque electrófilo ($s^+ f^+ / s^- f^-$) y nucleófilo ($s^- f^- / s^+ f^+$), y descriptor atómico radicalario ($s^0 f^0$) de la rodizonamida.

FIGURAS

Figura 1. Estructura de las moléculas objeto de estudio.

Figura 2. Dualidad catalítica de la molécula de escuaramida.

Figura 3. Ejemplo de organocatalizador derivado de la molécula de escuaramida. El grupo R es un sustituyente quiral.

Figura 4. Estado de transición optimizado correspondiente al proceso de interconversión syn-anti.

Figura 5. Representación gráfica de la curva de energía potencial y la energía de activación del proceso de interconversión conformacional de la molécula 2,3-diamin cicloopenona a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

Figura 6. Superficie de energía potencial correspondiente a la variación de los ángulos diedros C=C-N-H de 18 ciclos de 20° para la croconamida.

Figura 7. Ampliación del doble scan donde se observan los dos mínimos locales isoenergéticos y el estado de transición.

Figura 8. Representación de la curva de energía potencial de los conformeros de la croconamida obtenidos a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

Figura 9. Espectro de vibración de la deltamida obtenido a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

Figura 10. Representación del momento dipolar de la molécula de deltamida en el sistema de ejes principales de inercia.

Figura 11. (A) Predicción del espectro de rotación de la deltamida entre 6–18 GHz. La estructura hiperfina causada por el acoplamiento de momento cuadrupolar no se ha considerado en esta primera simulación; (B) Ampliación del espectro de rotación predicho de la deltamida entre 14072-14077 MHz. Se observan dos transiciones de alta intensidad; (C) Predicción del espectro de rotación incluyendo la estructura hiperfina de dos núcleos de ^{14}N entre 14072-14077 MHz. Se observa un desdoblamiento de las transiciones del espectro B.

Figura 12. Espectro de vibración de la escuaramida obtenidos a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

Figura 13. Representación del momento dipolar de la molécula de escuaramida en el sistema de ejes principales de inercia.

Figura 14. Espectro de rotación de la escuaramida a temperatura de 3K.

Figura 15. Espectro de vibración de la croconamida obtenidos a nivel B2PLYP/aug-cc-pVTZ.

Figura 16. Representación del momento dipolar de la molécula de croconamida en el sistema de ejes principales de inercia.

Figura 17. Espectro de rotación de la croconamida a temperatura de 3K.

Figura 18. Espectro de vibración de la rodizonamida obtenido a nivel B3LYP/6-311++G(d,p).

Figura 19. Representación del momento dipolar de la molécula de rodizonamida en el sistema de ejes principales de inercia.

Figura 20. Espectro de rotación de la rodizonamida a temperatura de 3K.

Figura 21. (A) Representación de la geometría de las moléculas y puntos críticos de enlace (verdes) y de anillo (rojos); (B) Representación de la laplaciana de la densidad electrónica sobre la estructura molecular de máxima estabilidad.

Figura 22. Representación de las moléculas objeto de estudio con etiquetado de los átomos presentes. A) Deltamida; B) escuaramida; C) Croconamida; D) Rodizonamida.