



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Máster en Técnicas Avanzadas en Química
Análisis y Control de Calidad Químicos

Estudio estructural del Peróxido de Benzoilo

Autor: Elena Rábano Pérez

Tutor/es: Iker León y José Luis Alonso

ÍNDICE

| | | |
|-------|--|----|
| 1. | RESUMEN/ABSTRACT | 5 |
| 2. | INTRODUCCIÓN | 6 |
| 2.1 | Peróxido de benzoilo | 6 |
| 2.2 | Descomposición del BPO | 7 |
| 2.3 | BPO como iniciador radicalario | 8 |
| 2.4 | Peróxido de benzoilo en la industria | 9 |
| 2.5 | Otros estudios estructurales del BPO | 10 |
| 3. | JUSTIFICACIÓN | 12 |
| 4. | OBJETIVOS | 13 |
| 5. | METODOLOGÍA | 14 |
| 5.1 | Metodología teórica | 14 |
| 5.1.1 | Mecánica molécula | 15 |
| 5.1.2 | Métodos mecanocuánticos | 20 |
| 5.2 | Espectroscopía de rotación | 31 |
| 5.2.1 | Fundamentos | 31 |
| 5.2.2 | Parámetros de interés | 31 |
| 5.2.3 | Reglas de selección | 33 |
| 5.2.4 | Expansión supersónica y ablación láser | 33 |
| 6. | RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 35 |
| 6.1 | Búsqueda conformacional del BPO | 35 |
| 6.2 | Viabilidad del análisis rotacional del BPO | 38 |
| 6.3 | Búsqueda conformacional del BPO y sus complejos con agua, hidroquinona y ácido pícrico 40 | |
| 6.3.1 | Complejo BPO-Agua | 41 |
| 6.3.2 | Complejo BPO-Hidroquinona | 43 |
| 6.3.3 | Complejo BPO-ácido pícrico | 44 |
| 6.3.4 | Comparación interacciones complejos | 46 |
| 6.4 | Viabilidad análisis rotacional de los complejos | 47 |
| 6.4.1 | BPO-Agua | 47 |
| 6.4.2 | BPO-Hidroquinona | 49 |
| 6.4.3 | BPO-Ácido pícrico | 50 |
| 6.5 | Análisis de interacciones NBO | 52 |

| | | |
|-----|--|----|
| 6.6 | Relación estructura-propiedad inhibición BPO | 59 |
| 7. | CONCLUSIONES | 61 |
| 8. | BIBLIOGRAFÍA | 62 |
| 9. | ÍNDICE DE FIGURAS, ESQUEMAS, TABLAS Y ECUACIONES | 66 |

1. RESUMEN/ABSTRACT

En este trabajo de fin de máster se estudia el panorama conformacional del peróxido de benzoilo, comúnmente utilizado como iniciador radicalario.

Mediante la utilización de métodos computacionales se buscan las estructuras más relevantes. Para comenzar, se identifican los posibles conformeros con mecánica molecular. A continuación, las estructuras se optimizan con métodos del Teorema del Funcional de la Densidad. Esto nos permite obtener las estructuras más estables y realizar la predicción de sus espectros de rotación, a partir de los cuales se podría comparar el espectro experimental, para proceder a su asignación en estudios posteriores.

Finalmente se lleva a cabo un estudio computacional de las interacciones del conformero más estable del peróxido de benzoilo con diversas moléculas, como son el agua, la hidroquinona y el ácido pícrico, a fin de determinar una relación entre las interacciones producidas y la disminución de la velocidad de descomposición autocatalítica de esta molécula.

Palabras clave: (Química Computacional, Espectroscopia de Rotación, Conformeros)

ABSTRACT

In this project the conformational landscape of benzoyl peroxide, commonly used as a radical initiator, is studied.

Using computational methods, the most relevant structures are obtained. To begin with, possible conformers are identified using molecular mechanics. The structures are then optimised using Density Functional Theorem methods. This allows us to obtain the most stable structures and make a prediction of the rotational spectra, from which the experimental spectra can be compared, in subsequent studies, in order to proceed to their assignment.

Finally, a computational study of the interactions of the most stable conformer of benzoyl peroxide with various molecules, such as water, hydroquinone and picric acid, is carried out in order to determine a relationship between the interactions produced and the decrease in the autocatalytic decomposition rate of this molecule.

Keywords: (Computational Chemistry, Rotational Spectroscopy, Conformers)

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Peróxido de benzoilo

El peróxido de benzoilo, también conocido como BPO, o BP, es un compuesto orgánico que pertenece a la familia de los peróxidos. Tal y como se muestra en la Figura 1, consta de dos anillos de bencilo que están acoplados por un grupo peróxido.

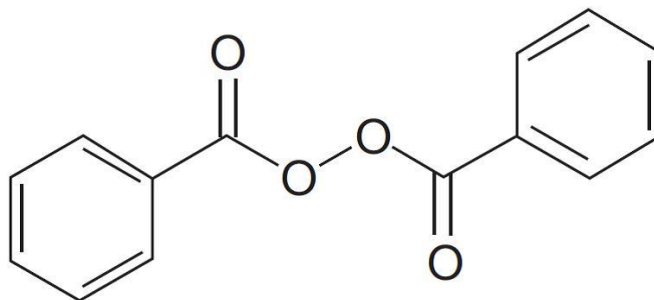


Figura 1. Peróxido de benzoilo.

Es un sólido cristalino incoloro, no tóxico, inodoro e insípido con un punto de fusión entre 104 ° C y 106 ° C, presentando riesgo de explosión a partir de 107 ° C.

Es fácilmente soluble en alcohol, éter y agua, siendo su valor de solubilidad en esta última de 9,1 mg / litro a 25 ° C. ¹

Comercialmente podemos encontrar este compuesto en dos formas, ambos sólidos cristalinos:

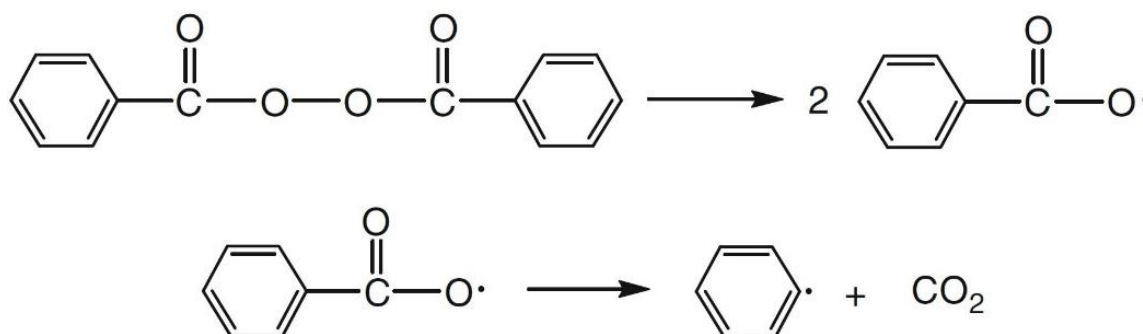
- El BPO seco, generalmente contiene menos del 5% de agua.
- El BPO húmedo, cuyas formulaciones comunes contienen entre 50 y 85 % de peróxido de benzoilo y entre 15 y 50 % de agua.²

El BPO es una molécula ampliamente utilizada en el tratamiento del acné vulgar,³ y como iniciador de radicales libres para producir polimerizaciones,⁴ también tiene otros usos como blanqueante, por ejemplo, en el blanqueamiento de harina.⁵

2.2 Descomposición del BPO

Los peróxidos de diacilo son propensos a descomponerse bajo diversas condiciones como calentamiento, fricción o impacto debido a la existencia de un enlace O-O débil, por lo que se utilizan principalmente como iniciadores radicalarios.⁶ En el caso concreto del BPO, puede descomponerse de dos formas que pueden ser simultáneas: mediante la ruptura del enlace O-O, e inducida por radicales libres.²

La ruptura del enlace O-O provoca una descomposición simétrica (homólisis) como podemos ver en el Esquema 1, formando dos radicales benzoiloxi que a su vez pueden seguir descomponiéndose en otros radicales.⁴



Esquema 1. Descomposición del BPO formando dos radicales benzoiloxi que posteriormente pueden seguir descomponiéndose. Fuente: *Principles of Polymer Design and Synthesis*.⁴

La otra forma de descomposición del BPO antes mencionada es la inducida por radicales libres, presentes normalmente en una solución de peróxido de benzoilo en descomposición, los cuales actuarían sobre el BPO generando a su vez más radicales libres, por lo que tendríamos una reacción de orden superior que acompañaría a la descomposición unimolecular.⁷

El hecho de que los radicales libres generados ocasionen a su vez una mayor descomposición de la molécula, hace que la reacción de descomposición del BPO sea autocatalítica, pues el producto actúa como catalizador y promueve la posterior conversión del reactivo en el producto.

2.3 BPO como iniciador radicalario

Los polímeros se construyen mediante la unión de un gran número de "monómeros", siendo éstos pequeñas moléculas con grupos funcionales (compuestos orgánicos) que pueden reaccionar entre sí formando una molécula mayor.

La polimerización en cadena es iniciada por una especie reactiva R^* producida a partir de un iniciador. Este iniciador puede ser un radical libre, que se agrega a una molécula de monómero, formando un nuevo centro radicalario. El proceso se repite a medida que se agregan sucesivamente muchas más moléculas de monómero para propagar continuamente el centro reactivo.

El peróxido de benzoilo puede actuar como iniciador ya que produce dos fragmentos con electrones desapareados. Después de su generación, los radicales libres reaccionan con una unidad de monómero creando así cadenas del polímero en crecimiento, tal y como se refleja en la Figura 2.⁴

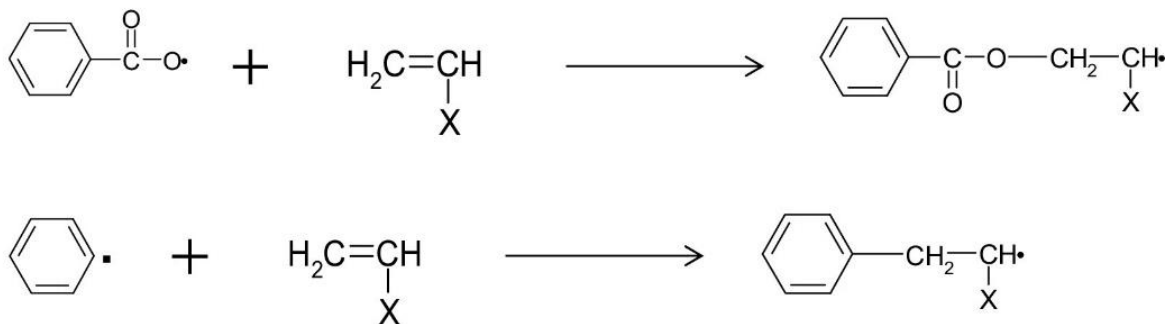


Figura 2. Ejemplo de polimerización iniciada por los productos de descomposición del BPO, el radical benzoiloxi y el radical fenilo, dando como resultado grupos terminales benzoiloxi y fenilo, respectivamente, en los extremos de la cadena polimérica. Fuente: *End group analysis of styrene-butyl acrylate copolymers initiated with benzoyl peroxide by stepwise chemolysis-pyrolysis gas chromatography.*⁴⁴

Los peróxidos orgánicos se utilizan ampliamente en las industrias del plástico y el caucho. Por ejemplo, podemos destacar la utilización del BPO como iniciador en la polimerización de acetato de polivinilo.⁸

2.4 Peróxido de benzoilo en la industria

Los peróxidos orgánicos constituyen un peligro potencial ya que presentan descomposición autocatalítica, la cual puede provocar un escape térmico retardado o incluso una explosión. Esto se debe a que se descomponen muy rápidamente o de forma explosiva si se exponen a un ligero calor, fricción, impacto mecánico o contaminación con materiales incompatibles.

Generalmente, este tipo de reacción comienza con una velocidad de reacción lenta que se acelera a medida que se consume el reactivo y se produce el autocatalizador. Bajo ciertas condiciones, las reacciones autocatalíticas pueden requerir consideraciones de diseño especiales, incluido el potencial de fuga térmica.⁷

El BPO es relativamente estable en condiciones normales de temperatura; sin embargo, en su estado seco, el BPO tiene una alta sensibilidad y se quema o explota fácilmente bajo la influencia del calor, la fricción o el impacto. Numerosas explosiones en todo el mundo han sido causadas por BPO, lo que generalmente ha resultado en graves víctimas y daños a la propiedad. Por ejemplo en Zhengzhou, China, una explosión de BPO causó recientemente 27 muertes.⁹

Para aumentar la seguridad del BPO es común diluirlo. La dilución hace que los peróxidos inestables sean más seguros de fabricar, manipular y usar. Esto se debe a que el potencial de descomposición violenta está inversamente relacionado con el peso molecular. Los peróxidos de menor peso molecular son extremadamente sensibles a los golpes y pueden deflagrar o detonar fácilmente. Por ello los peróxidos son especialmente inestables cuando están secos, y sólo deben almacenarse en condiciones de humedad (agua o hidrocarburos inertes).¹⁰

Además del agua podrían utilizarse inhibidores, como por ejemplo la hidroquinona o el ácido pícrico para frenar la descomposición autocatalítica del BPO. El efecto debería ser la disminución de la velocidad de descomposición.¹¹

Un ejemplo interesante del uso del BPO junto al inhibidor hidroquinona es en la síntesis de poli metilmetacrilato-estireno, (PMMA), un polímero utilizado entre otras muchas cosas como pegamento en roturas óseas. Para ello se dispone de dos líquidos, uno que tiene el monómero de MMA e inhibidores como la hidroquinona y el oxígeno, (los cuales se incluyen para que no

se produzca la reacción de polimerización antes de tiempo), y un segundo líquido que contiene el iniciador, BPO. Al ponerse ambos líquidos en contacto se inicia la polimerización.

Debido a la presencia de inhibidores, se neutralizan todos los radicales libres, tanto los procedentes del iniciador como los producidos por él, de forma que la polimerización está completamente parada hasta que se consume el inhibidor, denominando a esto como tiempo de inducción. Por tanto, el uso de inhibidores no solo provocaría la disminución de la velocidad de polimerización capturando los radicales formados, sino que además disminuiría la velocidad autocatalítica de descomposición del iniciador. Una vez consumidos los inhibidores, se inicia la reacción de polimerización. Es importante este tiempo de inducción, pues permite al cirujano un mayor tiempo de trabajo moldeando la mezcla hasta que esta se endurezca, obteniendo mejores resultados.¹²

Por otro lado, la inhibición del BPO con la hidroquinona ha sido estudiada por Kenzie Nozaki y Paul D. Bartlett en el trabajo titulado *La Cinética de Descomposición del Peróxido de Benzoilo en Disolventes*.¹¹ En este artículo tratan como afecta a la velocidad de descomposición del BPO el uso de distintos inhibidores como son, en orden de mayor a menor inhibición: el ácido pírico, la hidroquinona y el oxígeno entre otros.

2.5 Otros estudios estructurales del BPO

El artículo *The crystal structure of dibenzoyl peroxide and the dihedral angle in covalent peroxides* de M. Sax y R.K. McMullan,¹³ nos proporciona información estructural de interés sobre la molécula de BPO.

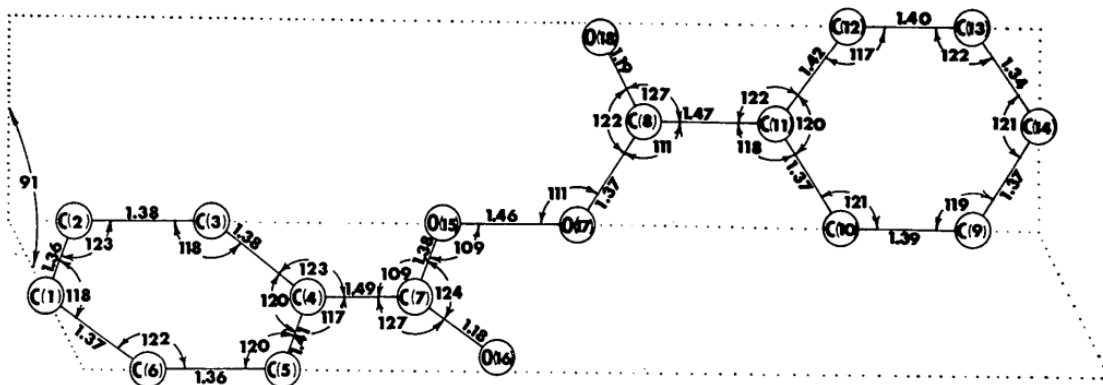


Figura 3. Estructura más estable del BPO. Fuente: *The crystal structure of dibenzoyl peroxide and the dihedral angle in covalent peroxides*.¹³

Como puede verse en la Figura 3, los dos grupos fenilos de la molécula se encuentran en planos que se cruzan en un ángulo de 91° a lo largo de una línea casi paralela al enlace O-O.

Por otro lado, el artículo *Molecular structure-associated pharmacodynamic investigation on benzoyl peroxide using spectroscopic and quantum computational tools* de R. Aarthi, S. Ramalingam, S. Periandy & K. Senthil Kannan¹ realiza un estudio computacional en el que también se obtiene esta disposición de la molécula. Este estudio va más allá obteniendo la estructura tras desaparecer el enlace peróxido, por lo que podríamos ver el resultado de la descomposición del BPO como puede observarse en la Figura 4.

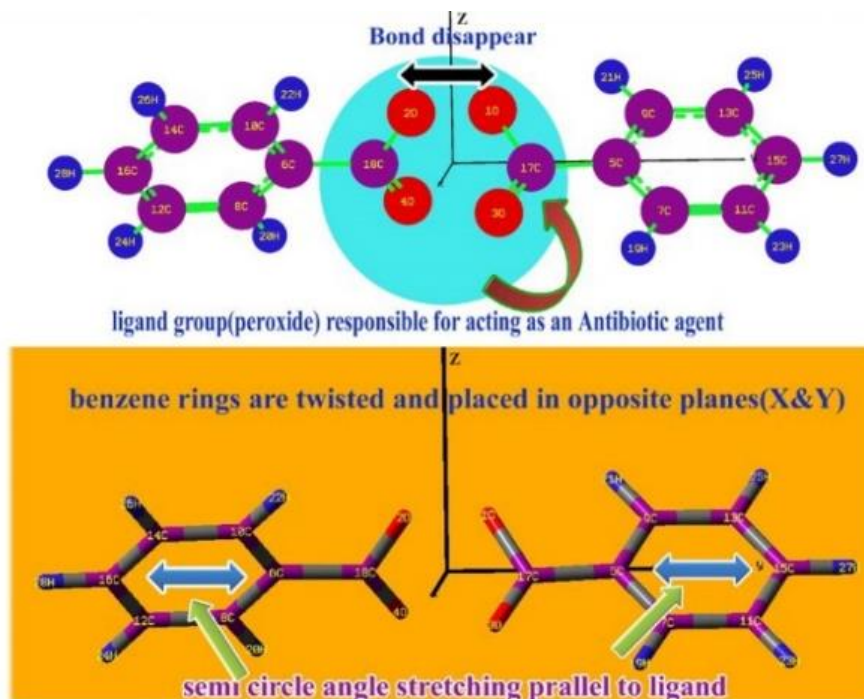


Figura 4. Resultado descomposición BPO. Fuente: *Molecular structure-associated pharmacodynamic investigation on benzoyl peroxide using spectroscopic and quantum computational tools*.¹

3. JUSTIFICACIÓN

Como se ha mencionado en el apartado anterior, en la actualidad el BPO tiene un amplio uso industrial, como iniciador radicalario y como fármaco en el tratamiento de acné. Sin embargo, en el proceso de producción, uso, almacenamiento y transporte, el BPO es excepcionalmente vulnerable a accidentes de combustión y explosión debido a cambios térmicos, fricción o impacto.

Por tanto, el estudio estructural del BPO en disolución o con moléculas que actúan como inhibidores puede arrojar luz sobre las interacciones producidas y permitir el diseño de nuevos inhibidores de mayor eficacia. Además, es importante comprender las características de descomposición de los productos químicos térmicamente energéticos para obtener un diseño inherentemente más seguro.

El grupo de espectroscopía molecular (GEM) ha desarrollado técnicas que permiten la transferencia de moléculas termolábiles que se encuentran en fase sólida a fase gas. De esta forma, sería posible, observar los conformeros más estables en el espectro obtenido mediante espectroscopía de rotación, para poder determinar su estructura y poder extraer información relevante debido a la relación estructura-propiedad. No obstante, un primer paso importante es evaluar la viabilidad de dicho estudio.

4. OBJETIVOS

- *Determinar los conformeros más estables del BPO y con sus complejos con el agua y con los inhibidores hidroquinona y ácido pícrico.
- *Evaluar las interacciones del conformero más estable del BPO en disolución.
- *Evaluar las interacciones del conformero más estable del BPO con los inhibidores hidroquinona y ácido pícrico.
- *Obtener mediante métodos computacionales los parámetros estructurales más relevantes para un futuro estudio por espectroscopía de rotación: sus componentes del momento dipolar y sus constantes de rotación.
- *Dar una información inicial de la molécula, de la molécula en disolución y de los complejos con los inhibidores que sirva de base para posibles estudios posteriores. Es decir, predecir el espectro rotacional de los conformeros de interés, lo que nos permitirá evaluar la viabilidad de un estudio por espectroscopía de rotación y facilitar la posterior interpretación del espectro obtenido experimentalmente.

5. METODOLOGÍA

Como veremos en la parte de resultados, los sistemas moleculares estudiados en este trabajo presentan varios confórmeros, por lo que será necesario un análisis conformacional previo, donde veremos sus estabildades. Más concretamente, se realizará un análisis de las energías y parámetros espectroscópicos más relevantes para la espectroscopia de rotación, los cuales podrían utilizarse para una identificación conformacional en trabajos posteriores. Por ello, en esta sección se resumen los aspectos más importantes de las metodologías empleadas.

5.1 Metodología teórica

La estructura de una molécula en tres dimensiones puede tener diversos isómeros estructurales conocidos como confórmeros, es decir, diferentes estereoisómeros que pueden interconvertirse entre sí a través de variaciones en sus parámetros geométricos.

La búsqueda de estos isómeros se denomina **análisis conformacional**. Podemos realizar un análisis conformacional mediante la química computacional, mucho más efectiva que utilizar simplemente la intuición química (podría llevar a no considerar todos los confórmeros, o dar lugar a errores).

La química computacional emplea distintos conceptos para caracterizar moléculas. Podemos dividir los métodos de la química computacional en dos grandes líneas, por un lado, los basados en la química cuántica, los cuales tienen un elevado coste computacional (mucho tiempo de procesamiento de datos, y el uso de ordenadores muy potentes). Estos son los métodos más precisos, sin embargo, debido al elevado coste computacional, solo permiten el estudio de moléculas sencillas. Por otro lado, están los métodos basados en la mecánica clásica, conocidos como métodos de la mecánica molecular, los cuales permiten el estudio de moléculas de mayor tamaño gracias a que introduce diferentes simplificaciones, reduciendo así su precisión. En las siguientes páginas se procede a explicar ambos métodos.

5.1.1 Mecánica molecular

La mecánica molecular (MM), como ya hemos mencionado, se establece en un modelo mecano clásico simple de la estructura molecular que considera a las moléculas como un conjunto de átomos en el espacio, unidos entre sí mediante enlaces y dirigidos por un conjunto de funciones de potencial mecano-clásicas.¹⁴ Por ello, permite estudiar las moléculas a través de un modelo de bolas (átomos) y muelles (enlaces), que verifican la ley de elasticidad de Hooke.

Al realizar la simplificación de **no considerar los electrones**, es de esperar que el método no proporcione valores de la energía precisos. A pesar de esto es perfectamente válido para realizar estudios de macromoléculas tales como las proteínas o, en el caso de moléculas pequeñas tales como ligandos, para una primera búsqueda conformacional. Esto permite evaluar la energía de las estructuras en un tiempo reducido y con un coste computacional muchísimo menor que otros métodos.

Para conocer si un confórmero es una estructura estable, y por lo tanto es probable su existencia, se evalúa la **superficie de energía potencial, PES**, una relación matemática que une la estructura molecular y la energía resultante. Cuando se emplea el término superficie, estamos indicando que esa función energética es continua cuando se expresa en términos de esas variables.¹⁵ Esta superficie de energía potencial tiene tantas dimensiones como grados de libertad haya dentro de una molécula, por lo que para moléculas poliatómicas sería una hipersuperficie. Los mínimos de energía en la PES se corresponderían con las estructuras estables, los confórmeros o isómeros estructurales de la molécula bajo investigación. Entre cada confórmero hay diferentes caminos de interconversión, pasando por un estado de transición, que sería un máximo en energía.¹⁶

Por tanto, una estructura en equilibrio corresponde al fondo de un pozo en la superficie de energía potencial global, es decir, está en un punto en el que son cero todas las primeras derivadas de la energía con respecto a las coordenadas geométricas individuales y cuya representación diagonal de la matriz de derivadas segundas de la energía, tiene todos los elementos positivos.

Para calcular estas energías el software necesita las posiciones relativas en el espacio de los átomos que la componen, además de una serie de datos como las constantes de fuerza (k) de

los distintos enlaces, los posibles ángulos de giro y torsiones, disolvente (si es el caso), etc... Para obtener las constantes de fuerza de los enlaces el software recurre a las bases de datos del programa utilizado, las cuales han sido halladas de forma experimental o mediante cálculos *ab initio*. Estos métodos calculan, para la geometría inicial, la energía y sus primeras derivadas con respecto a todas las coordenadas geométricas, y utilizan esta información para proyectar una nueva geometría. Este proceso se repite hasta alcanzar la energía más baja, realizando así una **optimización geométrica**.

Además, estos métodos utilizan técnicas de muestreo para reemplazar los procedimientos sistemáticos en las moléculas complejas, pues conforme el número de grados de libertad se incrementa se dificulta la identificación de los confórmeros de menor energía a causa del gran número de disposiciones que es preciso examinar. Los más comunes son los llamados métodos de Monte Carlo (que generan al azar las diferentes conformaciones de la muestra) y las técnicas de la dinámica molecular (que siguen el movimiento entre los diferentes confórmeros con el tiempo).¹⁷ La primera suele ir acompañada de varias estrategias como lo son el realizar torsiones, frecuencias de bajo modo,

Para calcular la energía potencial de las estructuras se aplica la aproximación de no considerar electrones, de este modo la energía de una molécula en su estado fundamental puede estudiarse como una función de las coordenadas de los núcleos atómicos. Esta función es conocida como **Campo de Fuerzas o Force Field (FF)**, un conjunto de parámetros obtenidos a partir de datos experimentales, para describir las interacciones entre átomos y las funciones de potencial derivadas de la mecánica clásica empleadas. La base de datos de compuestos empleada durante la parametrización es esencial para una correcta búsqueda conformacional, además de para modelar distintas propiedades.

La expresión de la energía potencial de una determinada geometría es la suma de distintos términos como son: la tensión de enlaces, la torsión alrededor de los enlaces simples y ángulos de flexión, y las fuerzas intermoleculares tales como los enlaces de hidrógeno o de van der Waals. Algunas de estas fuerzas se muestran en la Figura 5.

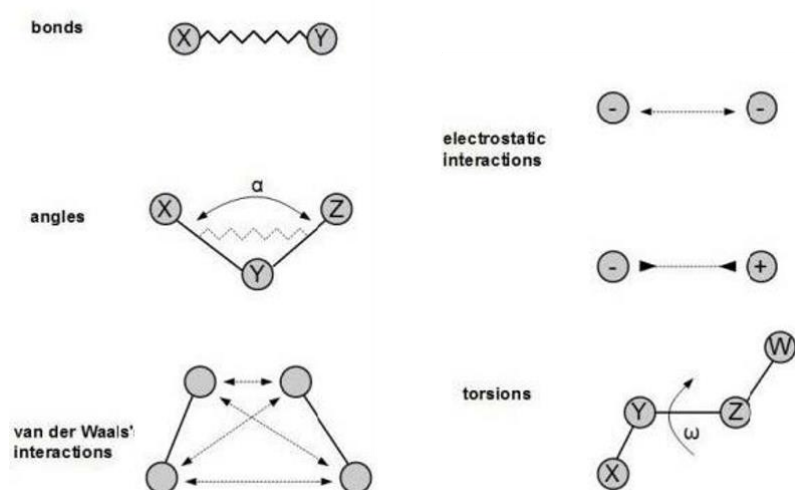


Figura 5. Términos fundamentales de un campo de fuerzas. Fuente *Growth of intermetallic compound between indium-based thermal interface material and copper substrate: molecular dynamics simulations.*⁴⁵

Algunos de los campos de fuerzas de mayor interés son:

- La familia MM, utilizados para moléculas pequeñas, existiendo distintas variaciones dentro de este tipo que se designan con números (por ejemplo, MM2, MM3...).
- Los AMBER (Assisted Model Building and Energy Refinement), se utilizan en el estudio de algunos sistemas orgánicos, además de proteínas y ácidos nucleicos.
- Los CHARMM (Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics), son campos de fuerzas parametrizados con datos experimentales y utilizados tanto para moléculas pequeñas como complejos solvatados de macromoléculas biológicas.
- El MMFF (Merck Molecular Force Field), es uno de los campos de fuerza más extendidos por su gran reproducibilidad en sistemas con varios grupos funcionales.
- Los OPLS (Optimized Potentials for Liquid Simulations) simula las propiedades del estado líquido, se utiliza para el agua y líquidos orgánicos. Otorgan especial importancia en la derivación de las interacciones no enlazadas por comparación con la termodinámica del estado líquido.¹⁸

En este trabajo se ha utilizado el campo de fuerza MMFF, por lo que se desarrollará más en profundidad a continuación.

5.1.1.1 MERCK MOLECULAR FORCE FIELD

El campo de fuerzas MMFF (*Merck Molecular Force Field*) fue diseñado para su utilización en compuestos farmacéuticos tratando con precisión las interacciones energéticas conformacionales y las interacciones no enlazantes.

Es adecuado para estudiar moléculas tanto en fase gas como en fases condensadas. Tiene un gran número de **términos cruzados**, siendo estos los términos que aparecen al considerar que los enlaces, ángulos de enlace y diedros en una molécula no están aislados, sino que pueden estar influenciados por los átomos y grupos químicos vecinos. Están representados por funciones que dependen de dos o más coordenadas de movimiento, por lo que los funcionales que los describen son combinaciones de los funcionales para los términos por separado. Por lo tanto, sus expresiones son más complejas. Incluir más términos cruzados conlleva por tanto un mayor gasto computacional.¹⁴

La gran cantidad de términos cruzados es la razón principal de su gran transferibilidad, es decir, las propiedades calculadas no diferirán en gran medida al cambiar las condiciones en las que se encuentre la molécula.¹⁹

El cálculo de la energía se obtiene como la suma de una serie de contribuciones que dependen de las coordenadas espaciales de los núcleos. Los términos que componen la función energía pueden ser agrupados en:

■ **Términos de valencia:** asociados a movimientos de tensión, flexión, torsión y flexión fuera del plano. Son términos que dependen directamente de los enlaces químicos.

- **Tensión de enlaces:** Se utiliza la ley de Hooke a la que se le añaden términos adicionales del desarrollo en serie de Taylor:

$$E_{enlace} = k_{enlace} (r_{ij} - r_{ij,eq})^2 \left[1 + cs(r_{ij} - r_{ij,eq}) + \frac{7}{12} cs^2 (r_{ij} - r_{ij,eq})^2 \right] \quad (1)$$

donde k_{enlace} , es la constante de fuerza, r_{ij} , es la distancia entre átomos, $r_{ij,eq}$ es la distancia de equilibrio entre los átomos, y cs es la constante de estiramiento cúbica.

- **Deformación de ángulos de valencia:** Se utiliza una función análoga a la del caso anterior en la que se sustituyen las distancias de enlace por ángulos entre enlaces:

$$E_{\text{ángulo}} = K_{\theta}(\theta_{ijk} - \theta_{ijk,eq})^2 [1 + cb(\theta_{ijk} - \theta_{ijk,eq})] \quad (2)$$

donde K_{θ} es la constante de fuerza, θ_{ijk} es el ángulo de enlace entre los átomos i , j , y k , $\theta_{ijk,eq}$ es el ángulo de equilibrio, y cb es la constante cúbica de doblado.

Para ángulos próximos a la linealidad se tiene la siguiente aproximación:

$$E_{\text{ángulo,lineal}} = K_{ijk,lineal} (1 + \cos \theta_{ijk}) \quad (3)$$

- Tensión-Doblado:

$$E_{\text{estiramiento-doblado}} = [k_{ijk} (r_{ij} - r_{ij,eq}) + k_{kji} (r_{ij} - r_{ij,eq})] (\theta_{ijk} - \theta_{ijk,eq}) \quad (4)$$

donde k_{ijk} y k_{kji} son las constantes de fuerza que unen los estiramientos ij y kj al ángulo ijk .

- Doblado fuera del plano (OOP, *Out of plane*):

$$E_{OOP} = k_{oop} (\chi_{ijk,l})^2 \quad (5)$$

donde el término $\chi_{ijk,l}$ es el ángulo entre el enlace jl y el plano ijk , en el que j es el átomo central.

- Torsiones: Debido a que la torsión es un movimiento periódico (circular), la función que la describe también lo es:

$$E_{\text{torsión}} = \frac{1}{2} [V_1(1 + \cos \phi) + V_2(1 + \cos 2\phi) + V_3(1 + \cos 3\phi)] \quad (6)$$

donde los términos V son constantes de fuerza de la serie de Fourier y ϕ es el ángulo diedro.

■ Términos de no valencia: son los términos que reflejan las interacciones a larga distancia entre átomos no enlazados:

- Interacciones de Van der Waals: Surge de las interacciones entre las nubes electrónicas de dos átomos no enlazados:

$$E_{VdW} = \epsilon_{ij} \left(\frac{1.07 R_{ij}^*}{R_{ij} + 0.07 R_{ij}^*} \right)^7 \left(\frac{1.12 R_{ij}^{*7}}{R_{ij}^7 + 0.07 R_{ij}^{*7}} - 2 \right) \quad (7)$$

donde R_{ij} es la distancia entre los átomos i y j , R_{ij}^* es la distancia cuya energía de interacción entre átomos es mínima y ϵ_{ij} es la profundidad del pozo de energía potencial entre átomos.

- Términos cruzados: como ya hemos mencionado, aparecen al considerar que los enlaces, ángulos de enlace y diedros en una molécula no están aislados, sino que pueden estar influenciados por los átomos y grupos químicos vecinos.
- Interacciones electrostáticas: Describen la interacción coulombica entre átomos con cargas parciales:

$$E_{ij} = \frac{q_i q_j}{D(R_{ij} + \delta)^n} \quad (8)$$

donde D es la constante dieléctrica, δ es la constante dieléctrica de amortiguación, y los términos q las cargas de los respectivos átomos.

- Estrategias de parametrización: Son funciones que miden de la desviación entre los valores de energía predichos y los valores experimentales. La elección de estas funciones es arbitraria.¹⁴

5.1.2 Métodos mecanocuánticos

Los métodos de la mecánica cuántica se basan en la resolución de la ecuación de Schrödinger:

$$\hat{H} * \Psi = E * \Psi \quad (9)$$

siendo Ψ la función de onda de un determinado nivel energético, denominada normalmente función propia o eigenfunción del estado estacionario; E : es la energía del estado estacionario. Se denomina valor propio o eigenvalor; \hat{H} es el operador hamiltoniano, el cual corresponde al observable “energía”, es decir, la suma de las energías cinética y potencial del sistema bajo estudio.

Esta ecuación sólo puede resolverse de manera exacta para átomos o moléculas que contienen un electrón. Por tanto, deben realizarse varias aproximaciones para resolver la ecuación de Schrödinger:

- Aproximación de la separación de orbitales π

Para poder caracterizar la contribución π de un enlace, se puede considerar la separación de las contribuciones σ y π .

- Aproximación de Born-Oppenheimer

La función de onda molecular total $\Psi(R,r)$ depende tanto de las posiciones de los núcleos como de las posiciones de los electrones. Debido a la gran diferencia entre la masa de los electrones y los núcleos, los electrones al ser más ligeros se moverán a mayor velocidad, respondiendo de forma instantánea a cualquier cambio en las posiciones relativas de los núcleos. Por tanto, se pueden separar las variables nucleares de las variables electrónicas, permitiendo dividir la función de onda total, en una función de onda electrónica $\psi(r)$ y en una función de onda nuclear $\Phi(R)$, del mismo modo el Hamiltoniano se puede desglosar en una parte electrónica y otra nuclear:

$$\hat{H} = \hat{H}_{elec} * \hat{H}_{nuc} \quad (10)$$

Esto implica que las posiciones de los núcleos pueden fijarse (se suprimen los términos nucleares considerándolos constantes al calcular las derivadas, y se parametriza el término de atracción electrónica entre núcleos y electrones), de manera que sólo sea necesario resolver la parte electrónica.

$$\hat{H}_{elec} * \Psi_{elec} = E_{elec} * \Psi_{elec} \quad (11)$$

Al usar esta aproximación para calcular la E de una molécula el cálculo se hace en función de unas coordenadas nucleares dadas. De modo que la SEP en este caso sería una función continua de la energía de un sistema molecular en función de sus coordenadas.¹⁵

El Hamiltoniano electrónico puede dividirse a su vez en distintos términos, de los cuales, el correspondiente a la repulsión interelectrónica, (el cual se debe a que en sistemas polielectrónicos las partículas no se mueven de forma independiente, sino que existe correlación electrónica), no tiene solución exacta.

$$\hat{H}_{elec} = T_e + V_{ne} + V_{ee} \quad (12)$$

Siendo T_e la energía cinética de los electrones, V_{ne} el potencial de repulsión núcleo-electrón, V_{ee} el potencial de repulsión interelectrónica.

Por tanto, se plantea un nuevo problema que nos lleva a varios planteamientos dentro de la mecánica cuántica:

- No tratar la repulsión interelectrónica: métodos HF (métodos basados en la función de onda)
- Tratar la repulsión interelectrónica: métodos post-HF (métodos basados en la función de onda) y métodos DFT (método de la teoría del funcional de la densidad).

En las siguientes páginas se desarrollará más en profundidad tanto los métodos basados en la función de onda como los de la teoría del funcional de la densidad.

5.1.2.1 Métodos basados en la función de onda

La función de onda electrónica $\psi(r)$ depende de las coordenadas de todos los electrones en la molécula. Una manera de tratar estos electrones es utilizar la aproximación de los electrones independientes, la cual asume que el comportamiento de los orbitales moleculares resulta de la combinación lineal de los orbitales atómicos que lo forman. De esta forma cada electrón estará en un orbital distinto. Así se aplica la aproximación de la partícula independiente para los electrones, de manera que el término de un electrón se considera independiente del resto, permitiendo dividir el operador Hamiltoniano en operadores individuales para cada electrón.¹⁷ De esta manera los métodos basados en la función de onda poseen una función de onda del sistema que puede escribirse como el producto de las funciones de onda de cada partícula. Dentro de estos métodos nos encontramos dos variantes, como ya se adelantó, según si tratan la correlación electrónica o no.

Método de Hartree-Fock (HF)

Estos métodos utilizan la aproximación de Hartree-Fock, la cual consiste en tratar el término de repulsión electrón-electrón del hamiltoniano, rescribiéndolo como una expresión que describe la repulsión que un electrón siente desde la posición media de los otros electrones. Es decir, el término de la repulsión electrón-electrón se sustituye por **un campo de energía potencial** producido por las posiciones medias de los electrones restantes, permitiendo un enorme progreso en la realización de los cálculos de orbitales moleculares. Esta modificación permite describir la función de onda de varios electrones como un producto antisimetrizado (determinante de Slater) de funciones de onda de un electrón.²⁰

El principal defecto del método HF es que ignora la repulsión interelectrónica, también conocida como **correlación de electrones**. La energía de correlación de electrones se define como la diferencia entre la energía exacta y la energía en el límite de HF.²⁰ El no tratar la correlación de electrones ocasiona que la energía calculada resulte siempre mayor que la verdadera energía que posee el sistema. Esto es debido a que los electrones se evitan unos a otros mejor de lo que predice este modelo, ya que un determinado electrón ve a cualquier otro como una partícula en movimiento y los dos se ajustan mutuamente (correlacionan) sus movimientos para minimizar su energía de interacción.

Por esta razón, se debe procurar minimizar el resultado para cometer el menor error posible. Para ello se plantea el determinante secular cuya resolución puede realizarse por distintos métodos.^{21,17} En el método de Hartree-Fock, la función de onda molecular total se aproxima como un determinante de Slater compuesto de orbitales de espín ocupados (cada orbital de espín es un producto de un orbital espacial convencional y una función de espín).

Para poder utilizarlos en cálculos prácticos, los orbitales espaciales se aproximan como una combinación lineal (una suma ponderada) de funciones de base. Estos se identifican generalmente con orbitales atómicos, pero pueden ser realmente cualquier función matemática que da una función de onda razonable.²¹

Métodos Post Hartree-Fock

Los métodos post-HF realizan el cálculo de la energía de correlación. De nuevo, se encuentran distintas metodologías como variacionales, perturbativos y de agregados acoplados. Uno de los más utilizados son los métodos perturbativos Moller-Plesset.^{21,16}

5.1.2.2 TEORÍA DEL FUNCIONAL DE LA DENSIDAD (DFT).

Como hemos visto, los métodos basados en la función de onda tienen importantes inconvenientes, en el caso del método HF la inexactitud, y en el caso de los métodos post-HF las altas demandas computacionales. Por tanto se plantea un nuevo enfoque, remplazando la función de onda electrónica de muchos cuerpos por la densidad electrónica como la cantidad básica, basándose en que la energía total del estado fundamental de un sistema con N electrones se puede describir mediante un funcional de densidad electrónica.²² La ventaja es

que la densidad depende únicamente de las tres coordenadas del espacio, mientras que la función de onda depende de las coordenadas de cada una de las N partículas que componen el sistema.¹⁵

Esta teoría del funcional de la densidad se basa en dos teoremas de Hohenberg y Kohn (1964).

- El primer teorema establece que la densidad de electrones del estado fundamental instaure todas las propiedades del estado fundamental de un sistema electrónico ya que determina de forma única la función de onda electrónica.
- El segundo teorema establece que la energía de una distribución de electrones puede describirse como un funcional de la densidad de electrones, siendo un funcional una función cuya variable es otra función.

El funcional de la densidad de electrones es un mínimo para la densidad del estado fundamental, es decir, cumple el principio variacional. En otras palabras, dada una densidad específica de electrones, su energía será mayor o igual a la energía exacta. Por lo tanto, el problema de resolver la ecuación de Schrödinger de muchos cuerpos, que presentan los métodos basados en la función de onda, se sustituye por algo más simple, minimizar una densidad funcional.^{22,16}

Sin embargo, los teoremas de Hohenberg y Kohn no proporcionan una expresión para el funcional de la energía y la utilidad de los cálculos DFT depende del uso de aproximaciones adecuadas.

Para ello, el funcional se describe como la energía total según la expresión de Hartree, correspondiente a un sistema idealizado con electrones no interactuantes, a la que se añade una desviación mediante un término adicional, **el de intercambio-correlación**.

Ésta es la expresión de Kohn-Sham (13), en la que se incluyen las interacciones de las distintas partículas dentro de la molécula, mediante la suma de los respectivos funcionales de la densidad electrónica:

$$E[\rho] = T_s[\rho] + E^H[\rho] + E_{en}[\rho] + E_{nn}[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (13)$$

siendo $T_s[\rho]$ la energía cinética de los electrones sin interacción entre ellos, $E^H[\rho]$ la energía de Hartree, $E_{en}[\rho]$ la energía de interacción electrón-núcleo, $E_{nn}[\rho]$ la energía de interacción núcleo-núcleo y $E_{xc}[\rho]$ el funcional de intercambio-correlación.²³

Dentro de este último, el funcional de intercambio-correlación, existen varios tipos, que detallan en mejor o peor medida la forma de la densidad electrónica. Se pueden clasificar de la siguiente manera:

- Funcionales LD: son aquellos que son modelados basándose en la aproximación de la densidad local (LDA). En el centro de este enfoque está la idea de un gas de electrones uniforme, por lo que estos funcionales dependen sólo de la densidad local de electrones. Por tanto, para calcular el valor del funcional de intercambio-correlación en un punto r se utiliza el valor de la densidad electrónica ρ en dicha posición.
- Funcionales LSD: son aquellos basados en la aproximación de la densidad de espín local (LSDA) propuesta por Slater. Esta aproximación, constituye una generalización directa de LDA para incluir el espín del electrón en los funcionales. Pero, aunque el LSDA da las longitudes de los enlaces de las moléculas y de los sólidos con una precisión asombrosa (de $\sim 2\%$), la experiencia ha demostrado que conduce a energías de enlace excesivas y a la subestimación de las alturas de barrera. La moderada precisión que proporciona el LSDA es, por tanto, insuficiente para la mayoría de las aplicaciones en química. Tiene una expresión como la siguiente, (14).

$$E_{xc}[\rho] = \int d^3r \rho(r) \varepsilon_{xc}(\rho(r)) \quad (14)$$

- Funcionales GGA: son aquellos basados en la aproximación de gradiente generalizada (GGA). (Generalized Gradient Approximation). Esta aproximación va más allá del LSDA, pues tiene en cuenta la no homogeneidad de la densidad electrónica real, para ello añade el gradiente de la densidad local. Al incorporar una dependencia no solo de la densidad electrónica sino también de su gradiente se describe mejor la naturaleza no homogénea de las densidades moleculares.²²
- Funcionales híbridos: son métodos híbridos que combinan distintos funcionales.

Los funcionales que se van a utilizar en este trabajo son de tipo (***Generalized Gradient Approximation***) GGA híbrido B3LYP^{24,25}.

El funcional B3LYP, combina dos funcionales, por una parte el representado por B3, el cual es el funcional de intercambio de Becke, que añade tres parámetros a la expresión y por otro lado estaría el de correlación no local de Lee, Yang y Parr (LYP), diseñado para proporcionar la energía de correlación por sí mismo, a diferencia de otros, que son una corrección del funcional LSDA (*Local Spin Density Approximation*).²⁶

Realizar algunas modificaciones en la teoría DFT lleva a una mayor precisión, un mayor rango de aplicación y menor empirismo. Para ello debe tenerse en cuenta la dispersión como se verá continuación.

DISPERSIONES DE GRIMME Y DE BECKE JOHNSON

Para alcanzar la mayor precisión química posible en las simulaciones teóricas de grandes sistemas deben incluirse las interacciones de dispersión, las cuales pueden ser definidas empíricamente como la parte atractiva del potencial de interacción de tipo van der Waals (vdW) entre átomos y moléculas que no están directamente unidos entre sí.²⁷ Vamos a hablar de dos métodos de dispersión, la dispersión de Grimme y la de Becke Johnson:

- **El método de dispersión de Grimme** modifica la teoría del funcional de la densidad de Kohn-Sham, aportando una mayor precisión, un mayor rango de aplicación y menor empirismo (los principales parámetros se obtienen de primeros principios).

La mayor precisión de este método es debida principalmente a que los coeficientes de dispersión dependientes del índice de coordinación (geometría) son independientes de la conectividad de los átomos. Estos coeficientes son calculados mediante métodos *ab initio* de gran precisión.

Las innovaciones más importantes con respecto de los métodos anteriores son los coeficientes de dispersión específicos para pares de átomos y radios de corte, ambos obtenidos mediante primeros principios.

Todas estas modificaciones hacen que:

- La energía de dispersión calculada sea casi exacta para átomos con interacciones débiles.

- Se suministre una descripción sólida de todos los elementos químicamente relevantes.
- Se proporcione similar o mejor exactitud para moléculas ligeras y una mejora importante para sistemas metálicos.

A pesar de todas estas ventajas también tiene inconvenientes, siendo el principal que la corrección no es dependiente o no afecta a la estructura electrónica. No obstante es muy empleado y es válido para complejos de van der Waals e interacciones intramoleculares que suelen tener lugar en problemas conformacionales.²⁸

- **El método de dispersión de Becke-Johnson (BJ)** modifica la teoría del funcional de la densidad de Kohn-Sham, obteniendo mejores resultados y efectos de dispersión intramoleculares más claros, tratándose de un método más preciso especialmente para problemas de correlación electrónica de medio alcance.

Para ello crea coeficientes de dispersión C_6 interatómicos e intermoleculares notablemente precisos, así como geometrías y energías de enlace de complejos, con la finalidad de mejorar las interacciones no covalentes.^{29,30}

$$E_{disp} = - \sum_{ij} \frac{C_{6\ i,j}}{\left(k \frac{C_{6\ i,j}}{E_{C\ i,j}}\right) + R_{i,j}^6} \quad (15)$$

donde $E_{C\ i,j}$ es la suma de los valores absolutos de las energías de correlación de los átomos i y j libres, k es un parámetro universal que limita la energía de dispersión de cada par i,j . $R_{i,j}$ es la distancia entre los átomos.

5.1.2.3 BASES DE CÁLCULO

Hemos visto tanto los métodos basados en la función de onda como los del funcional de la densidad. Algo que tienen en común es que para poder resolver la ecuación de Schrödinger electrónica deben definir los orbitales moleculares, mediante un conjunto de funciones base.

La expresión de la función de onda ϕ se puede construir como una combinación lineal de los orbitales atómicos χ , donde el conjunto de N funciones χ_i son el conjunto de funciones base. Esta construcción se conoce como combinación lineal de orbitales atómicos (LCAO).

$$\phi = \sum C_i \chi_i \quad (16)$$

Estos orbitales atómicos pueden expresarse a su vez como:

$$\chi = N Y(\theta, \gamma) R(r) \quad (17)$$

donde N es el coeficiente de normalización, $Y(\theta, \gamma)$ la parte angular, comúnmente descrita mediante armónicos esféricos y $R(r)$ la parte radial.

En cuanto a la parte radial $R(r)$ pueden utilizarse para describirla dos tipos de funciones, diferenciándose principalmente en la forma de la porción radial del orbital, las funciones gaussianas (GTO, Gaussian type orbital) y las de tipo Slater (STO, Slater type orbitals), donde estas últimas realizan una mejor descripción.

Las GTO difieren en su forma de las STO especialmente en el núcleo, donde la STO tiene una cúspide mientras que la GTO es continuamente diferenciable (Figura 6).

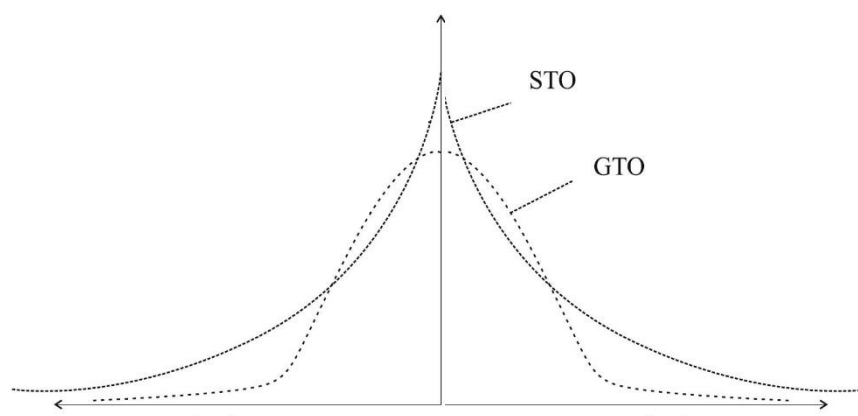


Figura 6. Funciones GTO y STO. Fuente: *Computational Chemistry and Molecular Modeling*.¹⁶

En nuestro caso utilizaremos las GTO, de mayor eficiencia computacional a pesar de describir peor la parte radial del orbital. La expresión común para este tipo de funciones es:

$$R(r) = r^{(2n-2-l)} e^{-\zeta r^2} \quad (18)$$

Se puede mejorar la forma radial de las GTO haciéndolas más próximas a las STO sin perjudicar la eficiencia computacional. Para ello se utiliza una combinación lineal de gaussianas para definir la función base, a lo que se denomina función de base "contraída", siendo las

gaussianas individuales a partir de las cuales se forma, gaussianas "primitivas". El número total de primitivas utilizadas para hacer todas las funciones contraídas se conoce como "grado de contracción". Gracias a esta combinación de distintas funciones gaussianas mediante la contracción, se crea una nueva función del mismo tipo, pero con distinta forma (Ecuación 19).

$$R(r) = \sum_j C_j e^{-\zeta r^2} \quad (19)$$

Para imitar las bases de cálculo STO con las GTO se necesitan los coeficientes y exponentes de contracción óptimos, los cuales fueron determinados en primer lugar y para un gran número de átomos de la tabla periódica por Hehre, Stewart y Pople en 1969.

Para describir cada orbital formalmente ocupado o parcialmente ocupado de un átomo, se utiliza una función de base, conociéndose el total como conjunto de bases mínimo. Este conjunto presenta dos inconvenientes, por un lado, no permite que los electrones nucleares se acerquen lo suficiente al núcleo, y por otro no permite que los electrones de valencia se deslocalicen. Una solución es ampliar el tamaño del conjunto de bases, creando bases de valencia desdoblada (múltiple zeta) en las que se representa por una parte el núcleo con una función base que es contracción de distintas funciones gaussianas, (Figura 7), y por otra los orbitales de valencia con varias funciones.^{31,32}

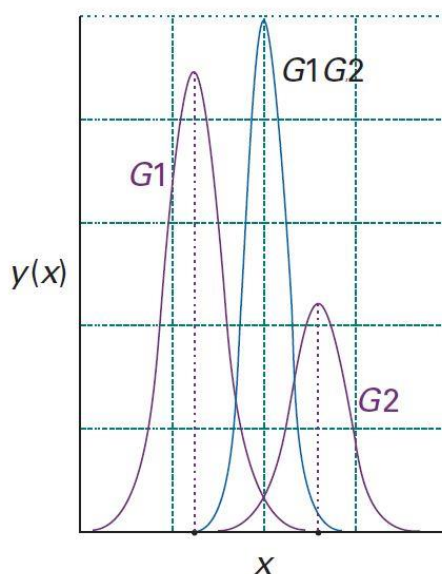
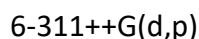


Figura 7. Contracción de gaussianas. El producto de dos funciones Gaussianas (G1 y G2) es una Gaussiana localizada entre las dos gaussianas que se contraen (G1G2). Fuente: *Physical Chemistry*.³⁵

En este trabajo se han utilizado **bases de Pople**, concretamente:



La separación en la base queda descrita por el guion, que divide el núcleo (a la izquierda) de la valencia (a la derecha).

En este caso cada función base del núcleo se compone de seis funciones gaussianas. Para los orbitales de valencia se divide en dos funciones de base, denominadas a menudo función interior y función exterior. Utiliza en este caso una función triple zeta (311). Esto quiere decir que la función de base interna se compone de tres funciones gaussianas contraídas, (número 3) mientras que la función base externa añade dos gaussianas primitivas por separado (indicado por los dos números 1).

Cuando un conjunto de bases no tiene la flexibilidad necesaria para permitir que un electrón débilmente ligado se localice lejos de la densidad restante, pueden producirse errores significativos en las energías y otras propiedades moleculares.

Para hacer frente a esta limitación, los conjuntos de bases estándar a menudo se "aumentan" con funciones de base difusa. En la familia de conjuntos de bases de Pople, la presencia de funciones difusas se indica con un "+". Se utiliza para los átomos pesados (del segundo periodo en adelante). Un segundo más indica la presencia de funciones s difusas en H.^{20,24}

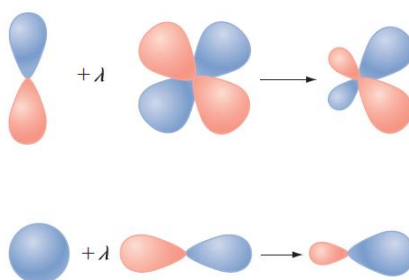


Figura 8. Efecto de las funciones de polarización. Fuente: *Quantum Chemistry & Spectroscopy*.³²

Estas funciones están menos contraídas que los orbitales de valencia, pues, aunque tienen el mismo número cuántico angular difieren en los exponentes que son más pequeños. Esto ocasiona que puedan extenderse a regiones espaciales más alejadas de los núcleos.

Finalmente, se introducen las funciones de polarización, que en nuestra base se corresponden con la parte en el interior del paréntesis (d,p). La utilidad de estas funciones radica en que describen mejor la distorsión de los orbitales atómicos cuando la densidad de carga está

deformada por la interacción de unos átomos con otros. Es decir, aumentan la “flexibilidad” de las funciones base en la región de valencia.

Para ello las funciones de polarización combinan los orbitales a calcular con orbitales de un mayor número cuántico angular, creando un efecto de cambio en la densidad electrónica. Para ello se multiplica un factor λ , cuyo valor está comprendido entre 0 y 1.

La d quiere decir que los orbitales atómicos tipo p de los átomos pesados se combinan con funciones que describen orbitales tipo d, en cuanto a la p, de forma análoga los orbitales de tipo s de los hidrógenos (o helio) se combinan con los de tipo p. (Figura 8).^{24,17}

5.2 Espectroscopía de rotación

Los datos proporcionados por un estudio computacional pueden aplicarse para realizar una parte experimental. Para ello debemos definir la espectroscopía de rotación, así como de qué depende la obtención del espectro de la molécula o qué información nos proporciona. Además, puesto que este trabajo se desarrollaría mediante expansión supersónica y ablación láser, comentaremos sus aspectos más relevantes de forma rápida.

5.2.1 Fundamentos

La espectroscopía de rotación consiste en el estudio de la interacción entre la radiación electromagnética y la materia cuando las moléculas al cambiar su nivel de energía de rotación absorben o emiten energía dando lugar a señales, las cuales aparecen en la región de microondas. Los niveles de energía vienen dados por la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo, la cual predice que funciones de onda pueden formar estados estacionarios.

5.2.2 Parámetros de interés

Constantes de rotación.

Las constantes de rotación son específicas de cada estructura debido a su dependencia con la distribución espacial de las masas, por lo que permiten realizar una predicción de las transiciones rotacionales. Esta predicción permite identificar las estructuras más estables analizadas mediante comparación con la obtención experimental.

En el estudio de sistemas en rotación, el parámetro más importante para la energía es el momento de inercia (I) dado por la expresión:

$$I_{A,B,C} = \sum m_i r_i^2 \quad (20)$$

donde m_i es la masa de cada átomo y r la distancia desde el átomo considerado al eje correspondiente.

El problema de rotación se trata matemáticamente en términos de un sistema de eje fijo de molécula con su origen en el centro de masa de la molécula y sus ejes orientados a lo largo de los ejes inerciales principales. Estos ejes son designados por a , b , y c . Las constantes rotacionales A , B y C , podemos definir las según la ecuación 21, siendo inversamente proporcionales a los momentos de inercia I_a , I_b e I_c , respectivamente.

$$B = \frac{h}{8\pi^2 I_B} \quad (21)$$

Donde h es la constante de Plank e I es el momento de inercia en el eje B. La fórmula es análoga para las constantes rotacionales A y C.

Momento dipolar.

El momento dipolar es un parámetro de interés en el estudio de un espectro de rotación puesto que su proyección a lo largo de los ejes de la molécula, μ_a , μ_b y μ_c , está relacionada con la intensidad de las transiciones. Esto se debe a que la intensidad de la transición es proporcional a la integral momento de transición $\langle \psi_1 | \mu_{a,b,c} | \psi_2 \rangle$, donde ψ_1 y ψ_2 es la función de onda de los estados inicial y final respectivamente.³³

Además del momento dipolar, otro factor a tener en cuenta para la intensidad de las transiciones es la población del estado inferior de una transición. Para obtener la población N_J del nivel J relativa a N_0 se aplica la ley de distribución de Boltzmann:

$$\frac{N_J}{N_0} = (2J + 1) \exp\left(-\frac{E_r}{kT}\right) \quad (22)$$

donde $(2J+1)$ es la degeneración del nivel J.

Como se menciona en el siguiente apartado, en este trabajo las transiciones que tendrán lugar vendrán dadas desde estados iniciales bajos, pues serán los únicos con la suficiente población para dar una intensidad de línea adecuada. Esto es debido a que se ha utilizado expansión supersónica, en la que se producen colisiones entre la muestra y el gas portador de forma que se enfrían las moléculas para adquirir la velocidad del gas portador. A causa de este

enfriamiento, los niveles rotacionales y vibracionales de la muestra pasan al nivel fundamental.³⁴

5.2.3 Reglas de selección

Para que una molécula proporcione un espectro de rotación debe tener un momento dipolar permanente, siendo este el requisito principal. Además, debemos tener en cuenta que no todas las transiciones están permitidas, hay unas reglas de selección que deben cumplir. Para describir las reglas de selección hay que tener en cuenta la variación en los números cuánticos del momento angular, J , y la proyección del momento angular sobre el eje z de la molécula, K .³⁵

$\Delta J = -1, 0, 1$: Proporciona las ramas P , Q y R .

- Las transiciones de tipo a poseen las siguientes reglas de selección: $\Delta K_a = 0$; $\Delta K_c = \pm 1$.
- Las de tipo b : $\Delta K_a = \pm 1$; $\Delta K_c = \pm 1$.
- Y las de tipo c : $\Delta K_a = \pm 1$; $\Delta K_c = 0$.

De esta forma, las transiciones de cada tipo dependen de la proyección del momento dipolar a lo largo del eje que les corresponde. En conclusión, tanto la intensidad de las transiciones como si estas son de tipo a , b o c , proporcionan información sobre las componentes del momento dipolar de la estructura molecular, permitiendo un apoyo extra en la identificación de los conformeros, además de las constantes de rotación.³⁴

5.2.4 Expansión supersónica y ablación láser

Para efectuar la determinación de la estructura molecular por espectroscopía de rotación necesitamos llevar la molécula de estudio a fase gas, en nuestro caso se trata de una molécula termolábil por lo que para que la molécula no se descomponga a la hora de volatilizar la muestra hay que buscar una alternativa al calentamiento. Se utilizaría la **ablación láser**, que consiste en la eyección de material desde una superficie sólida como resultado de la irradiación producida por medio de pulsos láser. La ablación con láser puede proceder fototérmicamente, utilizando energía fotónica para calentar la superficie, o fotoquímicamente, utilizando energía fotónica sin calentamiento para romper los enlaces químicos dentro de la superficie. Así la ablación láser permite volatilizar parte de las moléculas

neutras mediante pulsos de radiación, que de otra forma no podrían llevarse a fase gas, sin deteriorarlas.³⁶ Se utilizaría un láser de Nd:YAG, el cual tiene un medio activo sólido, es decir, posee un metal de transición, en este caso Nd⁺³ y con él se dopa un sólido cristalino, en este caso Y₃Al₅O₁₅ conocido como YAG (cristal de Ytrio Granate Aluminio).

Para poder realizar el estudio conformacional de una molécula interesa además que la molécula no presente interacciones con el entorno (pues influiría en las conformaciones), es decir condiciones de aislamiento. Esto se consigue mediante **expansión supersónica**, ya que se crea una zona libre de colisiones en la que el entorno en el que se encuentran las moléculas es el propicio para este tipo de espectroscopía. Para ello se dispone de aparatos que permiten introducir la muestra a través de un jet supersónico, es decir, un gas portador, el cual contiene una pequeña proporción de la muestra a elevada presión en un recinto de alto vacío, que al pasar por un pequeño orificio llamado Nozzle, origina su expansión supersónica.³³ Esta metodología permite una serie de ventajas gracias a que las moléculas de la muestra soportan un fuerte enfriamiento de los grados de libertad rotacionales, vibracionales y traslacionales. La ventaja de mayor importancia es que se produce una simplificación del espectro, pues se aumenta la intensidad de las transiciones fundamentales al tener una mayor población en el nivel fundamental. Además, se produce una mayor direccionalidad de la velocidad y un aumento de esta (alcanza velocidades supersónicas).³⁷ Finalmente, solo las especies más estables estarán presentes en una expansión supersónica.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 Búsqueda conformacional del BPO

En este trabajo se ha estudiado la molécula peróxido de benzoilo, de fórmula molecular $C_{14}H_{10}O_4$, con un total de 28 átomos en su estructura la cual, como se muestra en la Figura 9, es muy rígida, debido a sus anillos aromáticos.

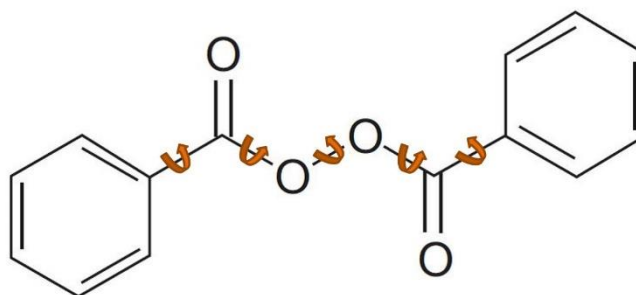


Figura 9. Posibles torsiones peróxido de benzoilo.

Se construye la molécula con el programa MAESTRO, y se realiza, con este mismo programa, una primera búsqueda conformacional con el campo de fuerzas MMFFs. La ventana energética utilizada para los conformeros es de hasta $60 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. La ventana energética nos proporciona solo los conformeros de energía inferior a la considerada, es decir, el programa solo guardará como estructuras estables aquellos mínimos de la SEP que no disten más de $60 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ de la estructura más estable encontrada. Normalmente, se usa una ventana energética de alrededor de $30 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ para evitar un número excesivo de conformeros que no sean relevantes, pero, en este caso, al ser una estructura rígida hemos ampliado la ventana. Se obtuvieron un total de 6 conformeros distintos.

Estas estructuras obtenidas con mecánica molecular serán reoptimizadas, mediante un cálculo de mecánica cuántica, nivel B3LYP/6-311++G(d,p), donde se ganará precisión en los resultados además de reducir el número de conformeros obtenidos, pues algunas de las estructuras convergen en una misma. Finalmente obtenemos cuatro conformeros.

Tabla 1. Conformeros más estables del BPO.

| Confórmero | BPO1 | BPO2 | BPO3 | BPO4 |
|---------------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| A(MHz) | 1706.1 | 1575.4 | 693.3 | 694.5 |
| B(MHz) | 162.9 | 161.1 | 289.6 | 275.9 |
| C(MHz) | 160.6 | 146.2 | 246.7 | 231.0 |
| μ_A (D) | 0.0 | 0.0 | -3.9 | 3.2 |
| μ_B (D) | 0.0 | 0.0 | 5.2 | 5.7 |
| μ_C (D) | -1.1 | 0.0 | 1.2 | 0.8 |
| ΔE (cm^{-1}) | 0.0 | 605.4 | 1684.5 | 2122.0 |
| ΔE_{ZPE} (cm^{-1}) | 0.0 | 553.4 | 1613.7 | 2036.6 |
| ΔG (cm^{-1}) | 0.0 | 930.2 | 1818.9 | 2082.9 |

A, B y C son las constantes rotacionales medidas en MHz. μ_a , μ_b y μ_c se corresponden con los valores de las tres componentes del momento dipolar expresadas en Debyes ($1 \text{ D} \approx 3.33564 \cdot 10^{-34} \text{ C}\cdot\text{m}$). ΔE_{ZPE} se trata de la energía relativa incluyendo la ZPE. Por último, la ΔG es la energía libre de Gibbs calculada a 298 K. Todas las energías están expresadas en cm^{-1} .

La Tabla 1 muestra los valores energéticos y los parámetros estructurales más relevantes para la espectroscopía de rotación, mientras que la Figura 10 muestra las estructuras. Se obtiene que la estructura BPO1 es el conformero más estable. En la estructura observada podemos prever, (se comprobará posteriormente mediante un cálculo NBO), la existencia de una interacción entre los grupos carbonílicos.

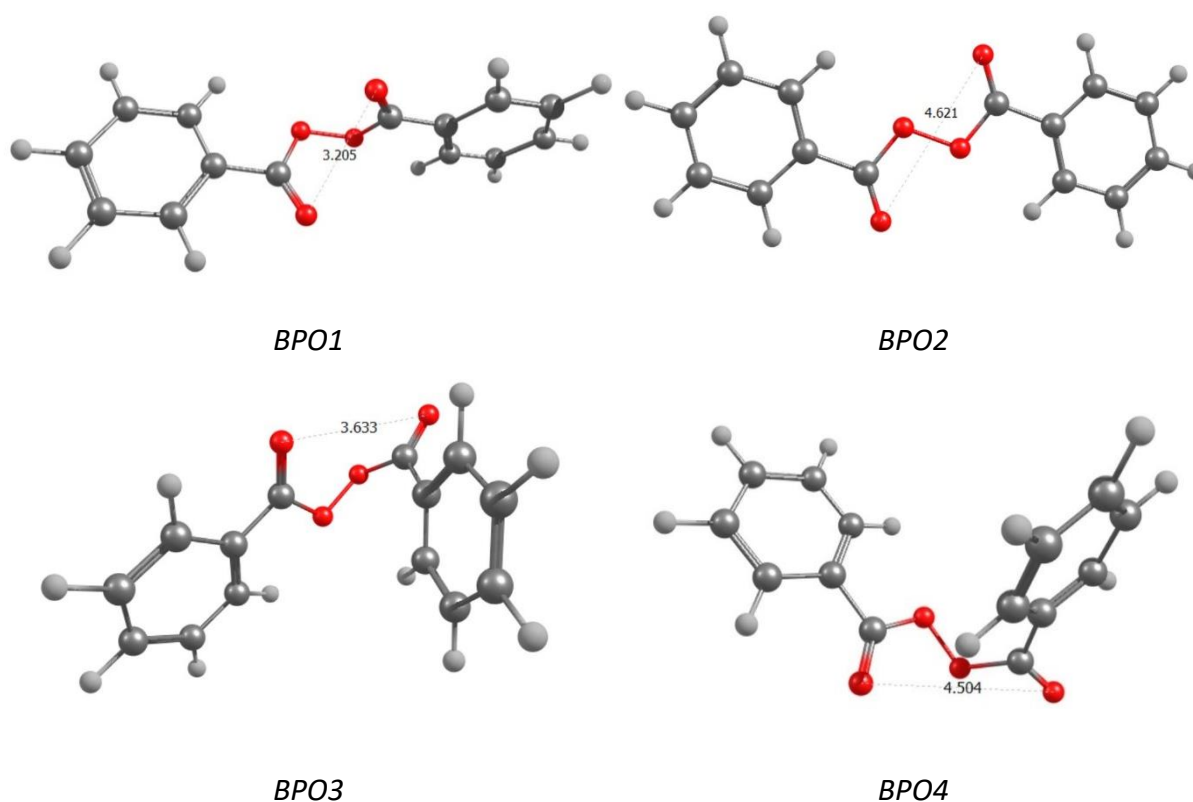


Figura 10. Conformeros más estables del peróxido de benzilo. Se muestra la distancia interacción entre los oxígenos en Amstrongs (\AA).

La Figura 10 muestra las cuatro estructuras más estables. Como puede verse, se diferencian entre sí en la posición relativa de los anillos aromáticos: mientras que la estructura más estable, el BPO1, tiene los dos anillos casi perpendiculares, la estructura BPO2 los tiene en el mismo plano. Las estructuras más inestables obtenidas, BPO3 y BPO4, poseen sus anillos aromáticos más próximos entre sí, acosta de alejar los grupos carbonílicos. Si nos fijamos en las distancias de enlace entre los oxígenos carbonílicos, siendo esta una interacción que más estabiliza la molécula (*vide infra*), se aprecia que la estructura más estable, BPO1, es la que tiene una menor distancia de esta interacción y, por tanto, una mayor fortaleza.

Otro detalle relevante es ver cómo, no solo la estructura BPO1 es el conformero más relevante, sino que será, posiblemente, el único conformero observable (o, al menos, con mucha población) en un experimento mediante expansiones supersónicas debido a que el resto de especies se hayan a 500 cm^{-1} o más. Así, a partir de ahora nos centraremos en esta estructura.

Podemos comparar la estructura obtenida con la estructura obtenida mediante rayos X en un sólido (“The crystal structure of dibenzoyl peroxide and the dihedral angle in covalent peroxides” de M. Sax y R.K. McMullan).¹³ Los ángulos obtenidos por el cálculo computacional, Figura 11, son muy semejantes a los obtenidos por difracción de rayos X en el artículo. Lo mismo ocurre con las distancias de enlace, Figura 12. Todo ello confirma que en el sólido cristaliza la forma más estable.

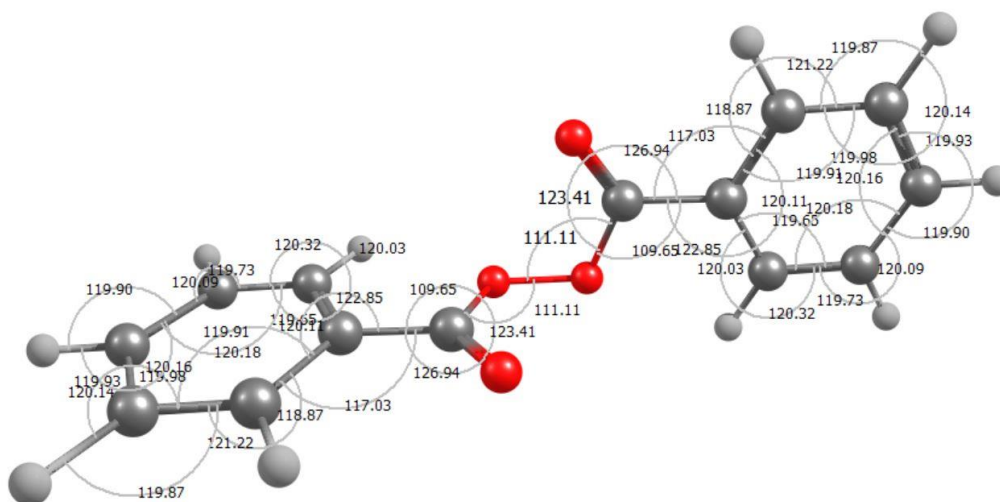


Figura 11. Ángulos de enlace BPO (°).

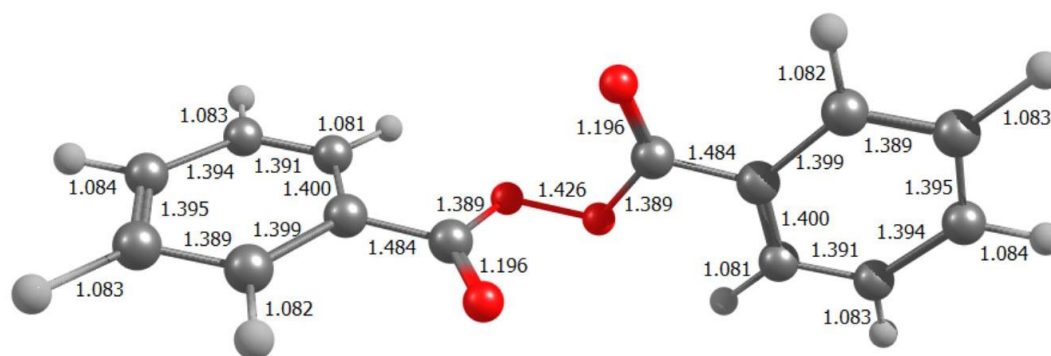


Figura 12. Distancias de enlace BPO. Amstrongs (Å).

La Tabla 2 muestra una comparativa entre las distancias y ángulos de enlace del BPO obtenidos teóricamente con los valores experimentales sacados de la referencia 13. Se aprecia que la estructura obtenida, sobre la cual se realizará el posterior estudio de sus interacciones con otras moléculas, tiene unos parámetros estructurales muy semejantes a los obtenidos experimentalmente. Eso implica que el nivel de cálculo elegido es adecuado, pudiendo utilizarlo asimismo en el estudio de complejos que veremos posteriormente.

| | Distancia de enlace calculado (Å) | Distancia experimental (Å) | | Ángulo enlace calculado (°) | Ángulo enlace experimental (°) |
|--------------|-----------------------------------|----------------------------|-------|-----------------------------|--------------------------------|
| O-O | 1.43 | 1.46 | O-O-C | 111.1 | 111 |
| O=C-O | 1.39 | 1.37 | O-C=O | 123.4 | 122 |
| O=C-C | 1.48 | 1.47 | O-C-C | 109.7 | 111 |
| C=C | 1.39/1.40 | 1.34/1.42 | O=C-C | 126.9 | 127 |
| | | | C-C=C | 117.0 | 118/122 |

Tabla 2. Comparativa entre las distancias y ángulos de enlace. Lo valores experimentales se han obtenido de la referencia 13.

6.2 Viabilidad del análisis rotacional del BPO

Antes de proceder a la realización de un espectro debe estudiarse la viabilidad de este, para saber si es posible su determinación mediante espectroscopía de rotación. Un primer problema sería llevar la molécula a fase gas, pues como ya habíamos mencionado, el BPO tiene un punto de fusión entre 104°C y 106°C, con riesgo de explosión al alcanzar los 107°C, por tanto, no se puede calentar la muestra para proceder a su análisis rotacional, puesto que la molécula se descompondría o explotaría. Una forma de solventar este problema es llevar a la molécula a fase gas mediante ablación laser.^{38,39,40} Relacionado con este problema estaría

la inestabilidad del BPO (formación de radicales), para lo cual la expansión supersónica proporcionaría un medio en el que la molécula estaría aislada, anulando su descomposición.

Otro factor a tener en cuenta para la viabilidad de un futuro trabajo experimental es la complejidad del espectro, así como su rango de medida, para ello se lleva a cabo una predicción previa.

Como el estudio se realizará en trabajos posteriores mediante expansión supersónica, la distribución conformacional deberá reflejar las poblaciones relativas si las barreras de interconversión entre conformeros son lo suficientemente altas. Asimismo, los conformeros más abundantes y poblados serán los más estables. Por ello, la predicción se realiza del conformero de menor energía, es decir, el conformero BPO1. No obstante, la región a medir será la misma zona de frecuencias para todos los conformeros.

Utilizando el programa JB95,⁴¹ se predice el espectro rotacional de este conformero a partir de las constantes rotacionales y los momentos dipolares, obtenidos previamente en la optimización geométrica (ver la Tabla 1). Las transiciones observadas en esta predicción son de tipo *c*, ya que, como podemos ver en la Tabla 1, atendiendo a las componentes del momento dipolar eléctrico, esta estructura presenta solamente momento dipolar de tipo *c*. El espectro resultante se muestra en la Figura 13.

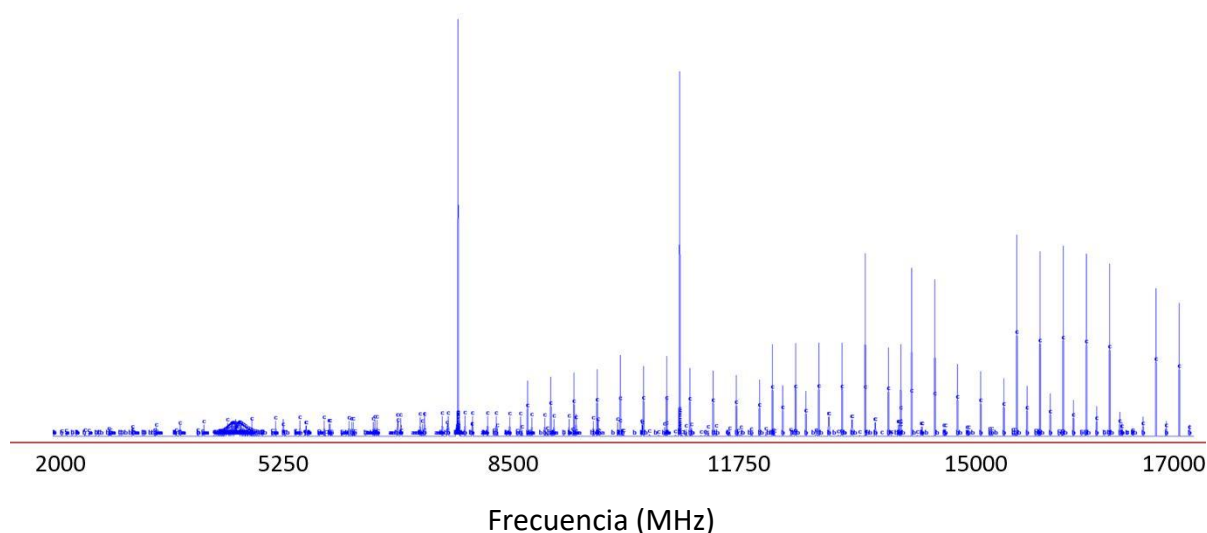


Figura 13. Predicción del espectro de rotación del conformero más estable del BPO en el rango 2000-17000. Eje de frecuencias expresadas en MHz.

La Figura 13 muestra que la intensidad máxima de las líneas del espectro se localiza en torno a 15 GHz, por lo que será la zona óptima de medida y usaremos primeramente el espectrómetro diseñado para medir en la región 6000-18000 MHz.

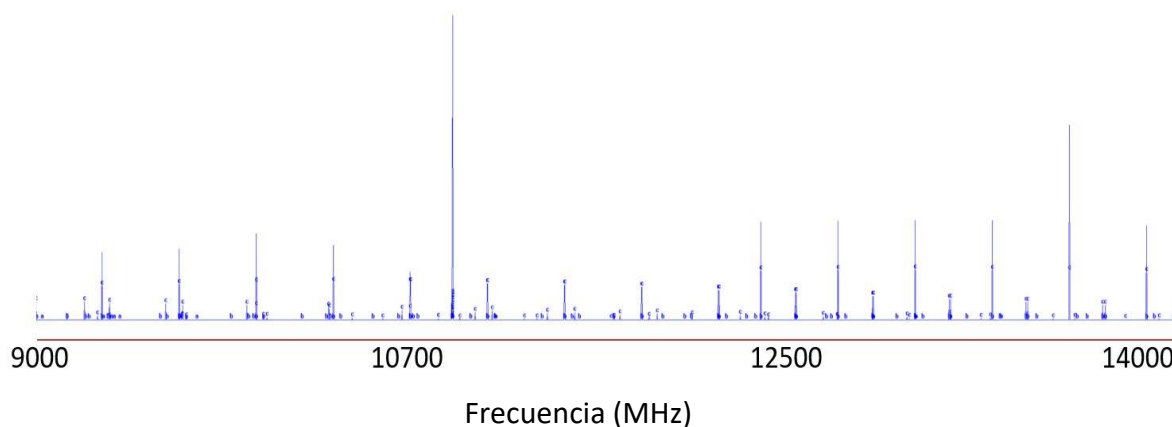


Figura 14. Ampliación de la zona 9000-14000 MHz del espectro rotacional predicho para el conformero más estable del BPO.

En la Figura 14, podemos ver una ampliación del espectro. Se aprecia que las transiciones de tipo *c* serían fácilmente reconocibles, por lo que, a priori, sería un conformero fácil de localizar: estará muy poblado y presentará un patrón de líneas claro.

Si encontrásemos este conformero y sobrasen líneas en el espectro procederíamos a buscar el segundo conformero. No obstante, es de mencionar que el segundo conformero en energía (BPO2) no podría observarse mediante espectroscopía de rotación al presentar un centro de inversión y no ser activa en microondas. En cualquier caso, su población sería muy baja.

6.3 Búsqueda conformacional del BPO y sus complejos con agua, hidroquinona y ácido pícrico

Una vez tenemos la estructura más estable del BPO procedemos a analizar sus interacciones con otras moléculas. Para ello se construye la molécula BPO además de las moléculas de interés, en nuestro caso agua, hidroquinona y ácido pícrico, con el programa MAESTRO.

Una vez se han construido estas moléculas se lleva a cabo una primera búsqueda conformacional con el campo de fuerzas MMFFs. La ventana energética utilizada en este caso fue de hasta 30 kJ·mol⁻¹. Estas estructuras obtenidas con mecánica molecular, serán

reoptimizadas, mediante un cálculo de mecánica cuántica, nivel B3LYP/6-311++G(d,p). Los resultados obtenidos son los siguientes:

6.3.1 Complejo BPO-Agua

En la Tabla 3 podemos ver las tres estructuras más estables de la interacción BPO con el agua. Se aprecia que tenemos 3 estructuras considerablemente estables, aunque la BPO-W-69 es la más estable.

Tabla 3 *Confórmeros de mayor estabilidad del complejo BPO-Agua.*

| Confórmero | BPO-W-69 | BPO-W-10 | BPO-W-56 |
|--|----------|----------|----------|
| A(MHz) | 1019.3 | 1050.9 | 956.2 |
| B(MHz) | 164.1 | 162.2 | 159.8 |
| C(MHz) | 148.2 | 151.3 | 137.2 |
| μ_A (D) | -1.5 | 0.0 | 2.2 |
| μ_B (D) | -0.3 | 3.9 | 0.0 |
| μ_C (D) | -0.5 | 0.0 | 0.7 |
| ΔE (cm^{-1}) | 0.0 | 171.7 | 208.9 |
| ΔE_{ZPE} (cm^{-1}) | 0.0 | 164.2 | 184.3 |
| ΔG (cm^{-1}) | 217.1 | 36.9 | 0.0 |

A, B y C son las constantes rotacionales medidas en MHz. μ_a , μ_b y μ_c se corresponden con los valores de las tres componentes del momento dipolar expresadas en Debyes ($1 D \approx 3.33564 \cdot 10^{-34} C \cdot m$). ΔE_{ZPE} se trata de la energía relativa incluyendo la ZPE. Por último, la ΔG es la energía libre de Gibbs calculada a 298 K. Todas las energías están expresadas en cm^{-1} .

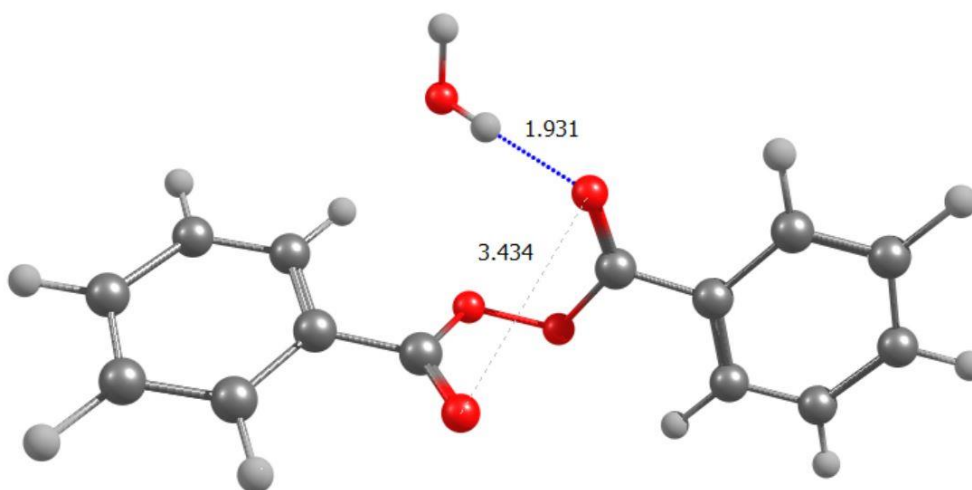


Figura 15. Estructura del complejo más estable para el BPO con agua (BPO-W-69). Distancias en Amstrongs (Å).

En las Figuras 15-17 podemos ver la interacción del BPO con una molécula de agua para los tres conformeros más estables. La Figura 15 muestra que, en la estructura más estable (BPO-W-69) el agua forma un enlace de hidrógeno moderadamente fuerte con el grupo carbonilo del BPO, donde el agua actúa como donador de protones y el BPO como aceptor.

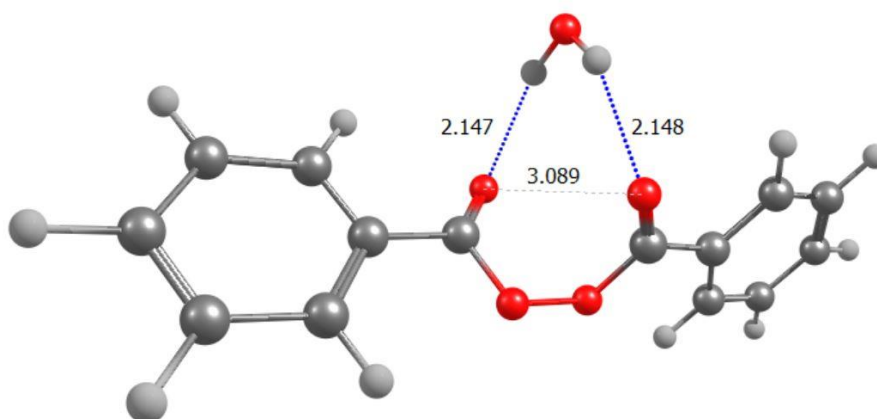


Figura 16. Estructura del complejo más estable para el BPO con agua (BPO-W-10). Distancias en Amstrongs (Å).

Por otro lado, la estructura del conformero BPO-W-10 muestra (Figura 16) como el complejo se estabiliza con el agua actuando como doble donador de protones con ambos carbonilos. En este caso sacrifica la direccionalidad del enlace de hidrógeno para realizar dos enlaces de hidrógenos algo más débiles. Esta otra estructura vemos que es mucho más simétrica.

La estructura BPO-W-56 mostrada en la Figura 17, presenta la mayor distancia de enlace entre sus oxígenos carbonílicos. Por otra parte, la distancia del enlace de hidrógeno con el agua es la menor de las vistas, es decir, es el enlace más fuerte.

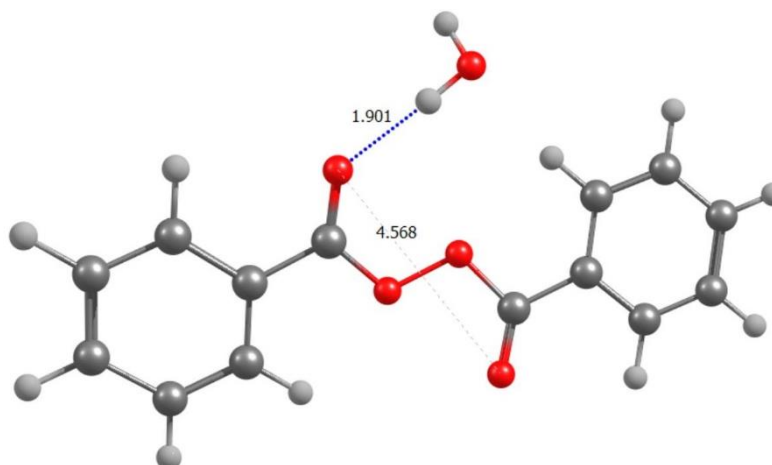


Figura 17. Estructura del complejo más estable para el BPO con agua (BPO-W-56). Distancias en Amstrongs (Å).

6.3.2 Complejo BPO-Hidroquinona

En la Tabla 3 podemos ver las tres estructuras más estables de la interacción BPO con la hidroquinona.

Tabla 4. Conformeros de mayor estabilidad del complejo BPO-Hidroquinona.

| Conformero | BPO-HQ 2 | BPO-HQ 20 | BPO-HQ 6 |
|--------------------------------------|----------|-----------|----------|
| A(MHz) | 420.9 | 419.9 | 427.9 |
| B(MHz) | 113.9 | 113.7 | 109.9 |
| C(MHz) | 103.6 | 103.1 | 97.6 |
| μ_A (D) | -3.3 | 1.5 | -2.9 |
| μ_B (D) | 1.0 | -1.8 | -0.3 |
| μ_C (D) | -1.7 | -0.2 | -3.0 |
| ΔE (cm ⁻¹) | 0.0 | 104.9 | 177.4 |
| ΔE_{ZPE} (cm ⁻¹) | 0.0 | 84.7 | 152.8 |
| ΔG (cm ⁻¹) | 0.0 | 36.6 | 133.3 |

A, B y C son las constantes rotacionales medidas en MHz. μ_a , μ_b y μ_c se corresponden con los valores de las tres componentes del momento dipolar expresadas en Debyes ($1 D \approx 3.33564 \cdot 10^{-34} C \cdot m$). ΔE_{ZPE} se trata de la energía relativa incluyendo la ZPE. Por último, la ΔG es la energía libre de Gibbs calculada a 298 K. Todas las energías están expresadas en cm⁻¹.

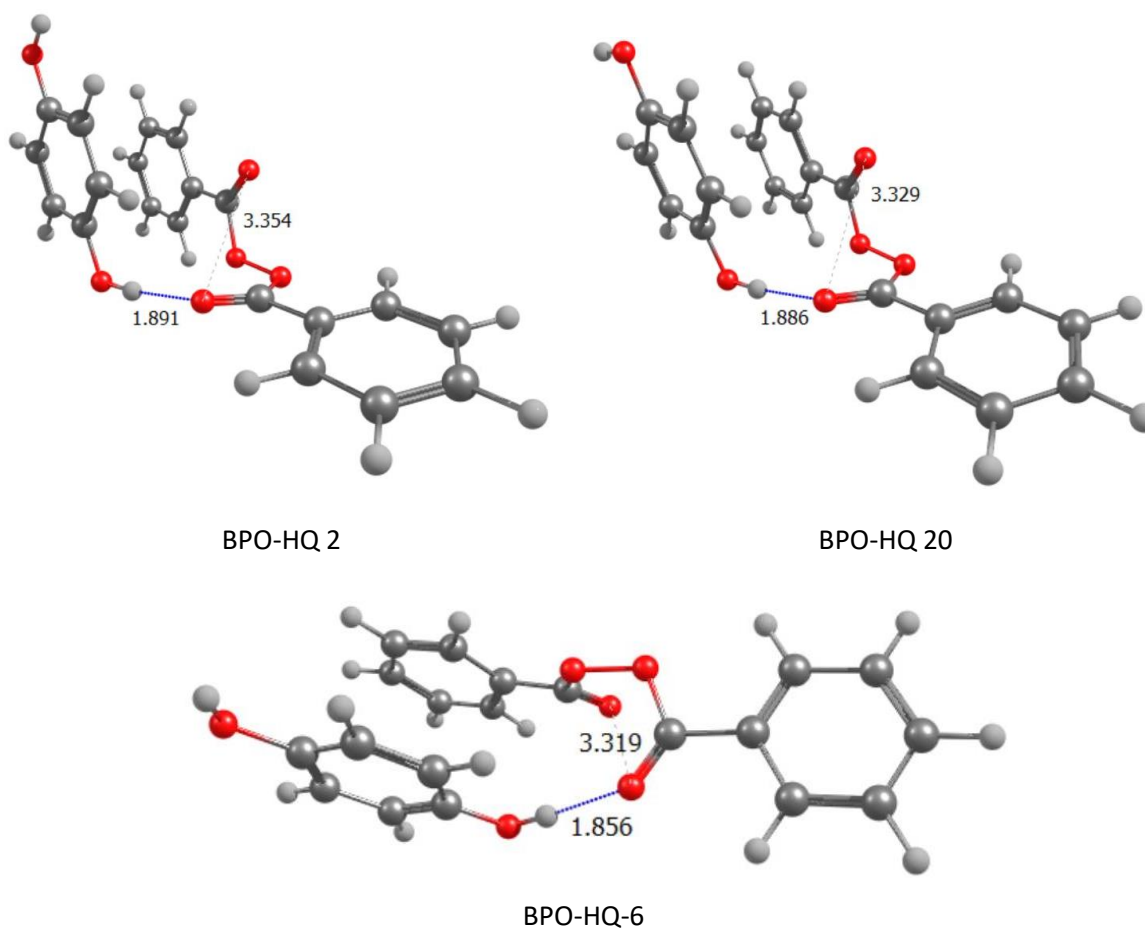


Figura 18. Estructuras más estables del complejo BPO con la hidroquinona. Distancias en Amstrongs (Å).

En la Figura 18 podemos ver la interacción del BPO con una molécula del inhibidor hidroquinona para las tres estructuras más estables. Lo único que varía entre las dos estructuras más estables, BPO-HQ 2 y BPO-HQ 20, es la orientación del grupo hidroxilo libre, que en un caso está en posición *cis* respecto al otro hidroxilo y, en la estructura BPO-HQ 20 está en posición *trans*. En ambos casos, la hidroquinona se coloca en paralelo a uno de los anillos del BPO (interacciones de *stacking* por fuerzas dispersivas), y forma un enlace de hidrógeno a través de su hidrógeno del grupo alcohol con el oxígeno carbonílico del BPO. En este caso la interacción intramolecular del BPO a través de sus oxígenos carbonílicos parece que se ve debilitada (mayor distancia de enlace que la molécula de BPO aislada), a costa de favorecer las interacciones intermoleculares entre el BPO y la hidroquinona. Además de las estructuras que se muestran en la Tabla 4, existen otras estructuras de baja energía ($\sim 150 \text{ cm}^{-1}$) basadas en las que se muestran en la Figura 18, pero con los anillos ligeramente desplazados y con el grupo hidroxilo no interaccionante de la hidroquinona apuntando a ambos lados.

6.3.3 Complejo BPO-ácido pícrico

En la Tabla 5 vemos los complejos más estables obtenidos hasta la fecha entre el BPO y el ácido pícrico. No todos los conformeros obtenidos mediante mecánica molecular han sido reoptimizados geoméricamente mediante cálculos mecanocuánticos debido al tamaño del complejo, el cual ocasiona que el coste computacional empleando la metodología B3LYP/6-311++G(d,p) sea alto y todavía faltan varias estructuras. No obstante, se ha conseguido optimizar las 41 estructuras más estables obtenidas mediante mecánica molecular.

Tabla 5. Conformerros de mayor estabilidad del complejo BPO-Acido Pítrico.

| Confórmero | BPO-AP-38 | BPO-AP-1 | BPO-AP-43 | BPO-AP-4 | BPO-AP-46 | BPO-AP-18 |
|----------------------------------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|-----------|
| A(MHz) | 216.8 | 203.6 | 214.5 | 199.0 | 209.1 | 200.2 |
| B(MHz) | 95.1 | 94.6 | 95.7 | 103.4 | 94.7 | 95.5 |
| C(MHz) | 89.4 | 90.0 | 89.3 | 97.9 | 89.5 | 89.1 |
| μ_A (D) | -1.5 | 2.8 | -1.4 | -1.1 | 2.5 | 2.7 |
| μ_B (D) | -1.7 | 0.8 | -1.7 | -1.6 | -0.6 | 1.6 |
| μ_C (D) | -0.1 | 0.9 | -0.1 | -1.0 | -1.7 | -0.4 |
| $\Delta E(\text{cm}^{-1})$ | 0.2 | 108.3 | 61.6 | 348.6 | 304.2 | 434.4 |
| $\Delta E_{ZPE}(\text{cm}^{-1})$ | 0.0 | 45.0 | 55.9 | 278.4 | 285.3 | 350.2 |
| $\Delta G(\text{cm}^{-1})$ | 738.0 | 236.1 | 826.6 | 681.0 | 784.5 | 0.0 |

A, B y C son las constantes rotacionales medidas en MHz. μ_a , μ_b y μ_c se corresponden con los valores de las tres componentes del momento dipolar expresadas en Debyes ($1 \text{ D} \approx 3.33564 \cdot 10^{-34} \text{ C}\cdot\text{m}$). ΔE_{ZPE} se trata de la energía relativa incluyendo la ZPE. Por último, la ΔG es la energía libre de Gibbs calculada a 298 K. Todas las energías están expresadas en cm^{-1} .

Este caso es diferente a los vistos anteriormente, pues la interacción de los oxígenos carbonílicos del BPO no se da con un grupo hidroxilo, sino con el nitrógeno del grupo nitro. Por ejemplo, se observa en la Figura 19 que la estructura del complejo más estable presenta dos interacciones intermoleculares, ambas mediante los oxígenos carbonílicos del BPO. Además, se reforzaría la interacción de los oxígenos carbonílicos gracias a la disposición que adopta la molécula.

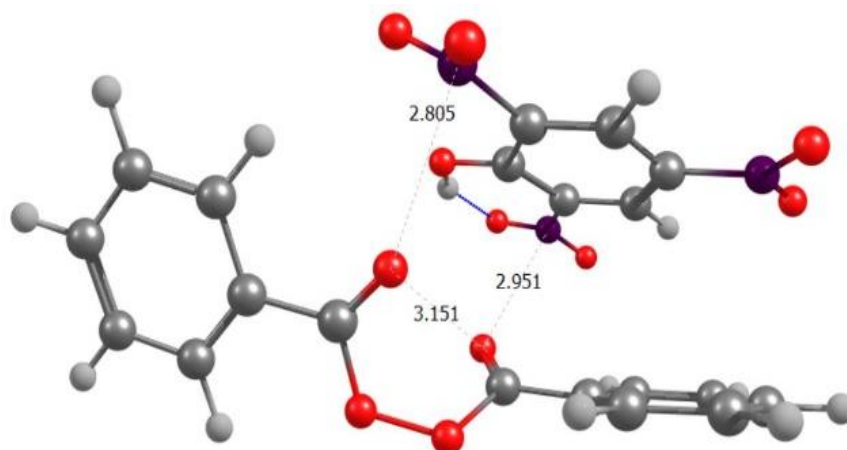


Figura 19. Estructura más estable obtenida del complejo BPO-AP-38. Distancias en Amstrongs (Å).

La estructura BPO-AP-1 observada en la Figura 20, se corresponde con la segunda estructura obtenida hasta la fecha más estable del complejo. Presenta solamente una interacción en sus oxígenos carbonílicos. La estructura BPO-AP-43 es muy similar con una pequeña variación de apenas unos grados en la orientación relativa de los anillos aromáticos que interaccionan. Es muy posible que la barrera de interconversión entre ellas sea prácticamente inexistente.

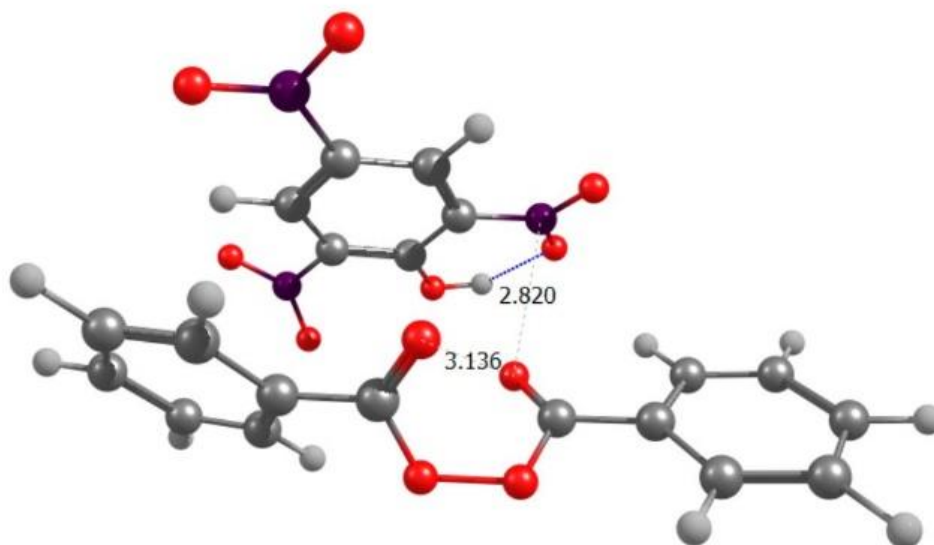


Figura 20. Segunda estructura más estable obtenida del complejo BPO-AP-1. Distancias en Amstrongs (Å).

Con respecto al resto de estructuras, se basan en distintas orientaciones entre las moléculas, lo cual desestabiliza al complejo: por ejemplo, la estructura BPO-AP-4 es muy similar a la estructura BPO-AP-38 pero con el anillo aromático del ácido pícrico situado entre los dos anillos del BPO. Esto hace que se pierda la estabilización de las fuerzas dispersivas entre los anillos, perdiendo dicha energía de estabilización.

6.3.4 Comparación interacciones complejos

En la Tabla 6 se recogen los valores de las distancias de enlace entre los grupos carbonilos del BPO, tanto en la molécula sola como en los complejos, además las distancias intermoleculares entre el carbonilo del BPO y el átomo o grupo funcional con el que interacciona en cada complejo. Podemos observar que las distancias intermoleculares con el grupo carbonilo son menores en todos los casos que las intramoleculares, por lo tanto, serán más fuertes que estas. En cuanto a las distancias de enlace intramoleculares, se observa que los complejos que presentan un mayor debilitamiento de esta interacción dentro del BPO (mayor distancia de enlace que la molécula aislada), son los que presentan las interacciones intermoleculares más fuertes y viceversa.

| | Distancia de la interacción intramolecular (Å) entre los grupos C=O | Distancia de la interacción intermolecular (Å) | Tipo interacción |
|-----------|---|--|------------------|
| BPO | 3.205 | - | - |
| BPO-HQ-2 | 3.354 | 1.891 (OH•••C=O) | Enlace de H |
| BPO-HQ-20 | 3.329 | 1.886 (OH•••C=O) | Enlace de H |
| BPO-W-69 | 3.434 | 1.931 (OH•••C=O) | Enlace de H |
| BPO-W-10 | 3.089 | 2.147 (OH•••C=O) | Enlace de H |
| BPO-AP-38 | 3.151 | 2.805/2.951 (N•••C=O) | C=O•••N |
| BPO-AP-1 | 3.136 | 2.820 (N•••C=O) | C=O•••N |

Tabla 6. Comparación de distancias de interacción intramoleculares con intermoleculares en Amstrongs.

6.4 Viabilidad análisis rotacional de los complejos

Los complejos presentados en este trabajo, exceptuando el BPO con una molécula de agua, requerirían de un diseño experimental nuevo: como se ha mencionada en la metodología, estas moléculas presentan una presión de vapor baja por lo que hay que llevarlas a fase gas mediante técnicas de ablación láser. En este caso, se requeriría del diseño de una tobera de ablación para dos muestras distintas. Por ello, es importante saber la viabilidad de poder obtener el espectro rotacional de las especies presentadas en este trabajo de antemano, con vistas a una futura utilización.

Para la realización de las distintas predicciones de los espectros rotacionales de los complejos de BPO con el agua, la hidroquinona y el ácido pícrico se procede de manera análoga al espectro rotacional predicho para el conformero BPO-1, prediciendo en cada caso el espectro rotacional de la estructura del complejo más estable encontrada.

6.4.1 BPO-Agua

En el caso de la estructura más estable del complejo del BPO con el agua, el momento dipolar de mayor magnitud observado en la Tabla 3 sería para las transiciones de tipo α . Como se ha explicado anteriormente, esto facilita su búsqueda. La Figura 21 muestra el espectro predicho para el conformero más estable del BPO-agua. Como puede verse, el mejor rango de medida para la realización de este espectro sería el comprendido en la región de 2 a 8 GHz

nuevamente. La Figura 22 muestra una sección del espectro para ilustrar el patrón de las transiciones de tipo *a* que nos esperamos en el experimento.

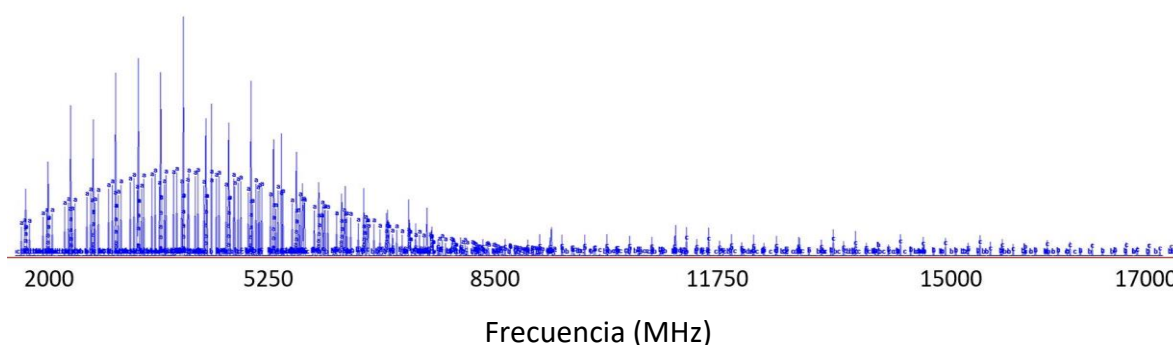


Figura 21. Predicción espectro de rotación del complejo BPO-W-69.

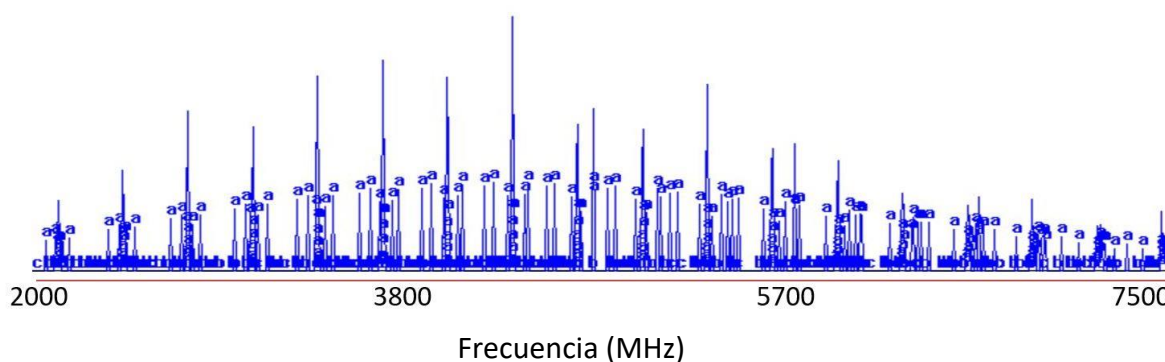


Figura 22. Transiciones tipo a de la predicción del espectro del complejo BPO-W-69.

En este caso el segundo complejo más estable, el BPO-W-10, tiene unas constantes rotacionales similares al más estable, por lo que las frecuencias a las que aparecerían las transiciones serían muy parecidas. Del mismo modo podría diferenciarse una estructura de la otra en un espectro experimental atendiendo a las componentes del momento dipolar: en este segundo complejo la única componente sería la de tipo *b*, mientras que en la estructura del complejo más estable el componente del momento dipolar de tipo *b* era el minoritario y posiblemente ni se verían. Con respecto a la tercera estructura más estable podría diferenciarse bien por las reglas de selección o bien por las constantes de rotación.

Resumiendo, la búsqueda del complejo BPO-agua se realizaría en el espectrómetro de baja frecuencia (2-8GHz), el confórmero más estable sería fácil de localizar, además de que el resto de confórmeros menos poblados serían diferenciables entre ellos bien por las constantes de rotación o bien por las reglas de selección. Su estudio es viable.

6.4.2 BPO-Hidroquinona

Atendiendo a las constantes del momento dipolar eléctrico vistas en la Tabla 4, la predicción del espectro de rotación del complejo BPO-HQ-2 presentará sobre todo transiciones de tipo a y c , siendo las de tipo a de mayor intensidad.

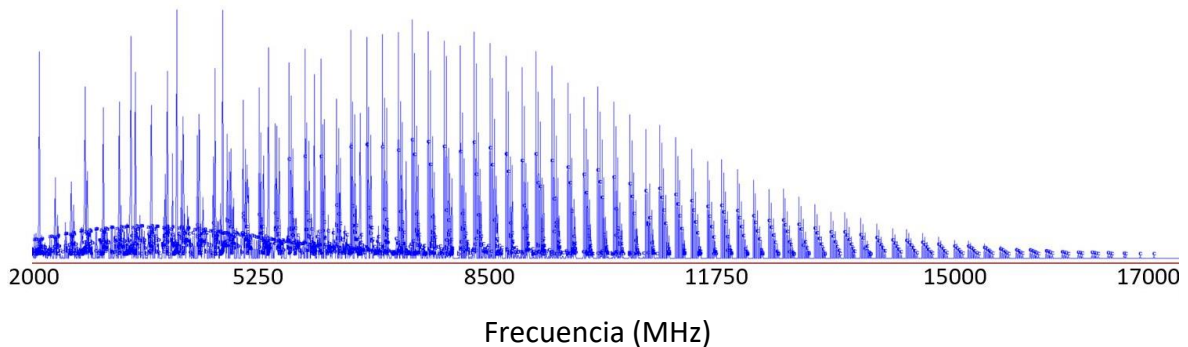


Figura 23. Predicción espectro rotacional BPO-HQ-2

En la Figura 23 podemos ver el espectro predicho del BPO-HQ-2 con ambas transiciones, las de tipo a y c . Se observa que, al contrario que para el BPO, la mejor zona para obtener el espectro experimental sería de 2 a 10 GHz, por lo que se utilizaría el espectrómetro que opera en la región de 2-8 GHz.

No obstante, el hecho de que el complejo posea un momento dipolar alto de tipo a , facilitaría su asignación: Las transiciones de tipo a siguen unos patrones fácilmente distinguibles, separados por una distancia aproximadamente igual a la suma de las otras constantes rotacionales ($B + C$), por lo que su asignación sería sencilla. El patrón regular que presentarían se muestra en la Figura 24.

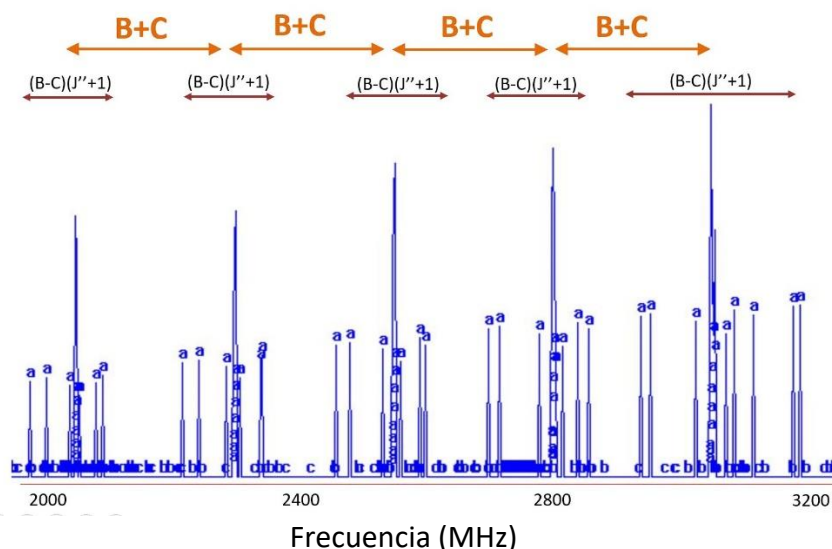


Figura 24. Transiciones tipo a en la predicción del espectro de rotación del complejo BPO-HQ-2.

Las transiciones de tipo *c*, aunque generalmente son aparentemente más caóticas, en este caso siguen a su vez un patrón bastante claro, por lo que su asignación también resultaría sencilla. Podemos observarlas en la Figura 25.

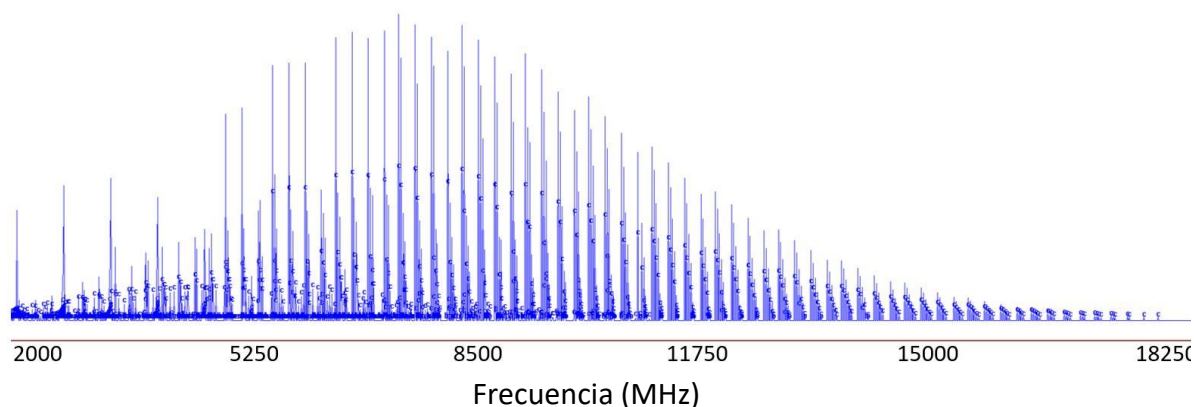


Figura 25. Transiciones de tipo *c* en la predicción del espectro del complejo BPO-HQ-2.

Otro aspecto a tener en cuenta es como la segunda estructura más estable del complejo con la hidroquinona (ver Tabla 4), BPO-HQ-20, tiene unas constantes rotacionales prácticamente idénticas a las del confórmero BPO-HQ-2, por lo que saldrían a frecuencias muy similares. A la hora de distinguir entre un confórmero y otro al interpretar el espectro se atendería a las componentes del momento dipolar eléctrico. En el caso del BPO-HQ-20 la componente mayoritaria es de tipo *b*, por lo que estas transiciones serían las más intensas mientras que en el BPO-HQ-2 las transiciones más intensas eran las de tipo *a*. Además, la estructura BPO-HQ-20 no presentaría transiciones de tipo *c*.

Resumiendo, la búsqueda de este complejo se realizaría en el espectrómetro de baja frecuencia (2-8 GHz), el confórmero más estable sería fácil de localizar, además de que el resto de confórmeros menos poblados (menos estables) serían diferenciables entre ellos. Su estudio es viable, aunque requeriría del diseño de una segunda tobera.

6.4.3 BPO-Ácido pícrico

Debido a que la masa del complejo BPO-ácido pícrico aumenta considerablemente, la predicción del espectro del ácido pícrico daría lugar a un espectro más concentrado en la zona de bajas frecuencias que los vistos previamente. La Tabla 5 muestra que las transiciones predichas para el confórmero más estable (BPO-AP-38) corresponderían a los tipos *a* y *b* por

su mayor magnitud. La Figura 26 muestra el espectro predicho, confirmando que las transiciones rotacionales aparecen a baja frecuencia.

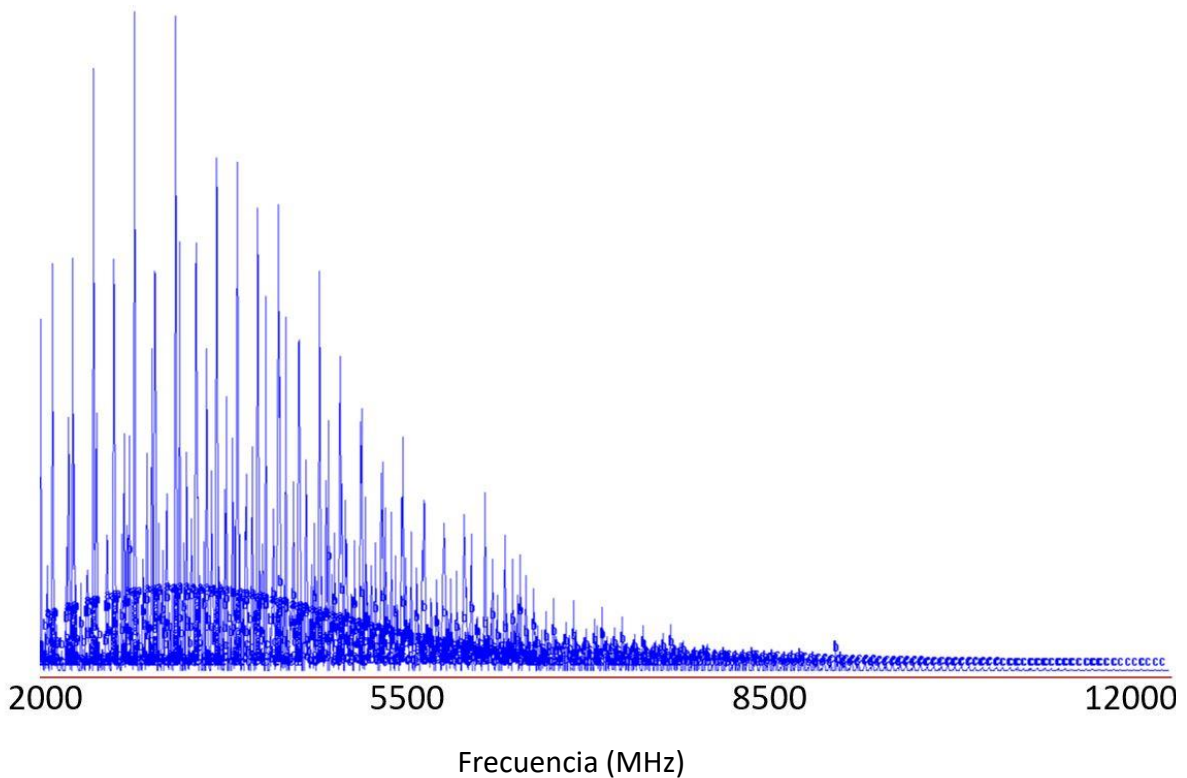


Figura 26. Predicción espectro rotacional del complejo BPO-AP-38.

Como puede verse en la Figura 26, el espectrómetro a utilizar sería el de 2-8 GHz, más concretamente en la zona de 2-6 GHz. Esto es bueno puesto que el grupo GEM dispone de un amplificador de estado sólido para esa región, lo cual permite una polarización más homogénea. A continuación, en la Figura 27 se muestra el espectro simulado empleando únicamente las transiciones de tipo α , al ser siempre más sencillas de localizar debido a la estructura tan regular que presentan. Como puede verse, su asignación no sería compleja.

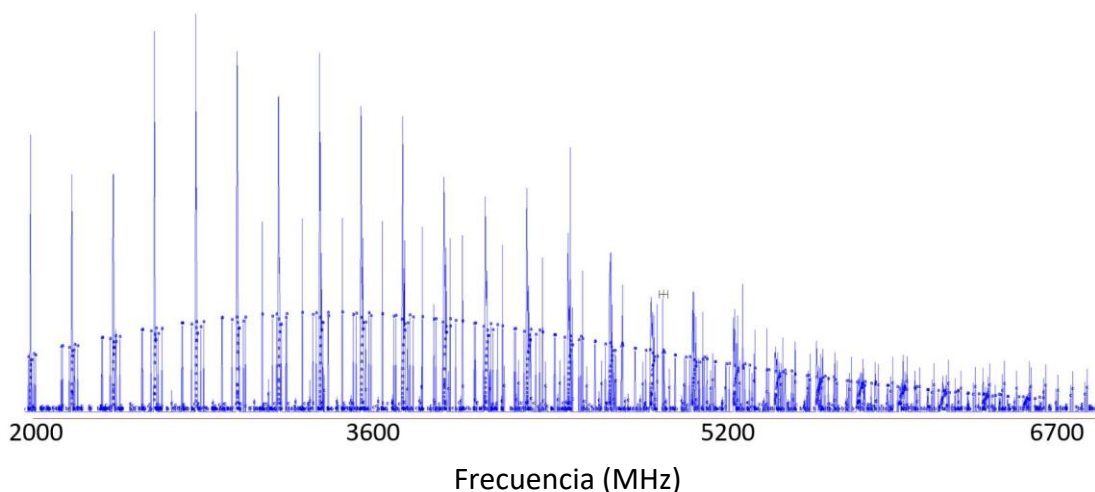


Figura 27. Transiciones de tipo α en la predicción del complejo BPO-AP-38.

Resumiendo, la búsqueda de este complejo se realizaría en el espectrómetro de baja frecuencia (2-8GHz), donde los conformeros más estables serían fáciles de localizar al presentar todos transiciones de tipo α . Por contra, no podrían diferenciarse ni por momento dipolar ni por las constantes de rotación. Para poder diferenciarlos entre los tres complejos más estables, habría que detectar necesariamente los tres. No obstante, debido a que la molécula del ácido pícrico tiene átomos de nitrógeno, podría usarse la estructura hiperfina para diferenciarlos, aunque a costa de un trabajo mucho más complicado. Su estudio sería muy complejo, además de que requeriría del diseño de una segunda tobera.

6.5 Análisis de interacciones NBO

A fin de intentar entender algunas de las interacciones que estabilizan a los distintos complejos, se ha realizado un análisis NBO (Natural bond orbital) para las estructuras más estables de cada uno (conformeros BPO1, BPO-W-69, BPO-HQ-2 y BPO-AP-38).

Como se mencionó arriba, la estructura más estable del BPO parece tener una estabilización extra debido a la existencia de una interacción entre los oxígenos de los grupos carbonílicos. Para comprobarlo, realizamos el análisis NBO del BPO. La Figura 28 muestra cómo, efectivamente, existe una interacción entre los grupos carbonilos. Esta interacción, es una interacción $n \rightarrow \pi^*$, muy importante no solo en la estabilización de moléculas pequeñas tales como la aspirina, sino que es clave en la estabilización de las proteínas.^{42,43}

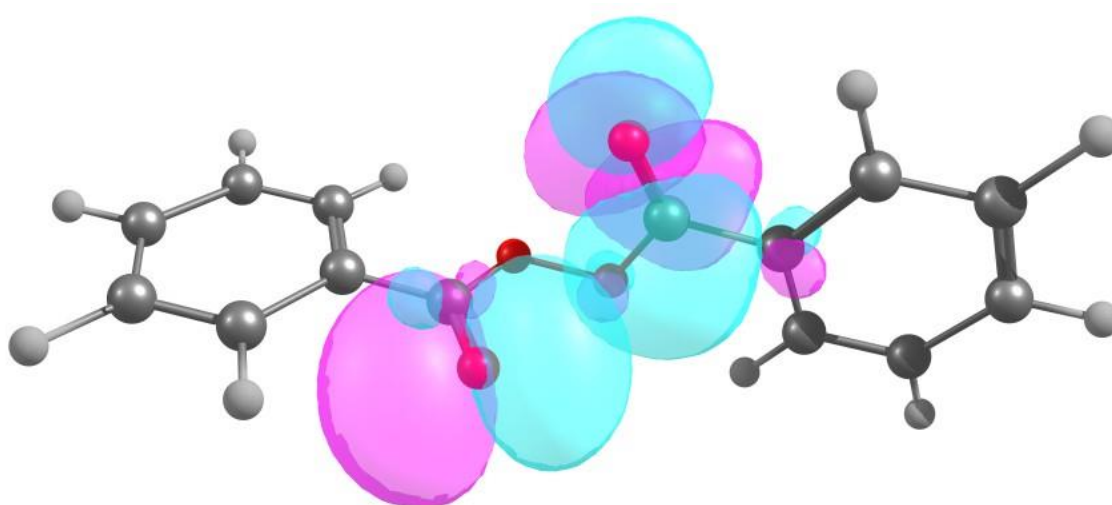


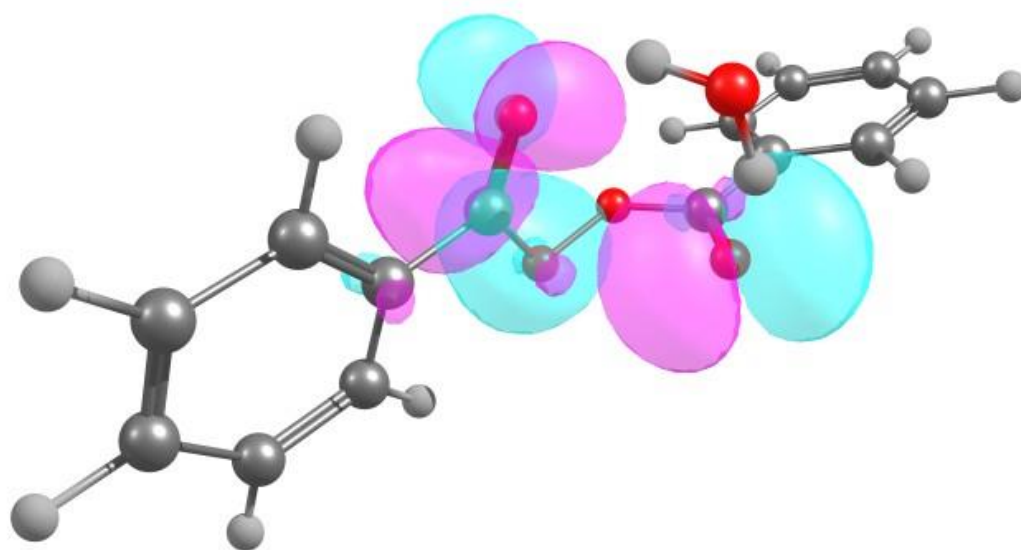
Figura 28. Análisis NBO de la molécula BPO.

La interacción $n \rightarrow \pi^*$ sucede por la interacción entre la deslocalización de un par solitario de electrones (n) de un átomo de oxígeno (en este caso procedente de uno de los grupos carbonilos del BPO) con el orbital antienlazante (π^*) de un grupo carbonilo (en este caso el segundo grupo carbonilo del BPO). Debido a la simetría de la molécula estas interacciones se producen indistintamente en cualquiera de los dos oxígenos carbonílicos (es decir, la interacción está dos veces). La Tabla 7 muestra los valores (kcal/mol) de estas interacciones calculados en el paso de la teoría de perturbaciones de segundo orden. El valor obtenido, de 0.27 kcal/mol es considerable y podría ser la razón de por qué el BPO es estable cuando se encuentra puro además del punto de fusión tan alto en comparación con moléculas como el fenol o benceno.

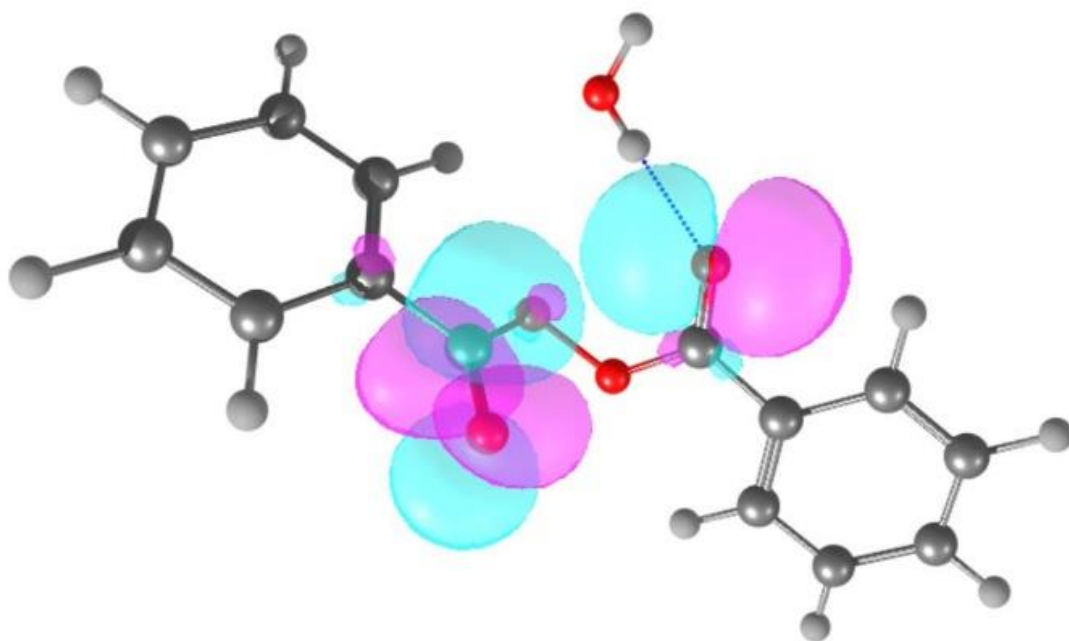
| Interacciones Intramoleculares entre los C=O | |
|--|--|
| | $\Delta E_{\text{aceptor-donante}}$ kcal/mol |
| BPO1 | 0.27 |
| BPO-W-69 | 0.08 |
| BPO-W-10 | 0.31 |
| BPO-HQ-2 | 0.07 |
| BPO-AP-38 | 0.68 |

Tabla 7. Valores (kcal/mol) de estas interacciones intra e intermoleculares calculados.

En las Figuras 29, 30 y 31 se muestra las interacciones entre el BPO y los distintos complejos. Como puede verse en la Figura 29, la introducción de una molécula de agua ocasiona ambos efectos en el BPO. Por un lado, el complejo del BPO-agua más estable (BPO-W-69) perturba la interacción entre carbonilos mientras que, por otro lado, en estructuras como la (BPO-W-10) apenas perturba la interacción $n \rightarrow \pi^*$. Este hecho podría indicar la razón por la que el BPO se almacena de forma hidratada ya que, aunque ciertamente provoca cierta creación de radicales, el grado de radicalización es bajo.



BPO-W-10



BPO-W-69

Figura 29. NBO de los dos complejos más estables del BPO-agua.

Como puede verse en la Figura 30, la introducción de la hidroquinona conlleva a una interacción $\text{OH}\cdots\text{O}=\text{C}$ considerablemente fuerte, de forma que los orbitales moleculares implicados en la interacción $n\rightarrow\pi^*$ ya no sucede, pues el valor de dicha interacción es muy bajo (0.07 kcal/mol que, de hecho, no aparece por defecto en los valores proporcionados por Gaussian y se ha tenido que bajar el filtro de corte para cuantificarlo). Estos resultados concuerdan con que la hidroquinona actúe como un inhibidor de la descomposición autocatalítica del BPO, pues al romperse el enlace peróxido del BPO formando un radical libre, la interacción con la hidroquinona capturaré el radical.

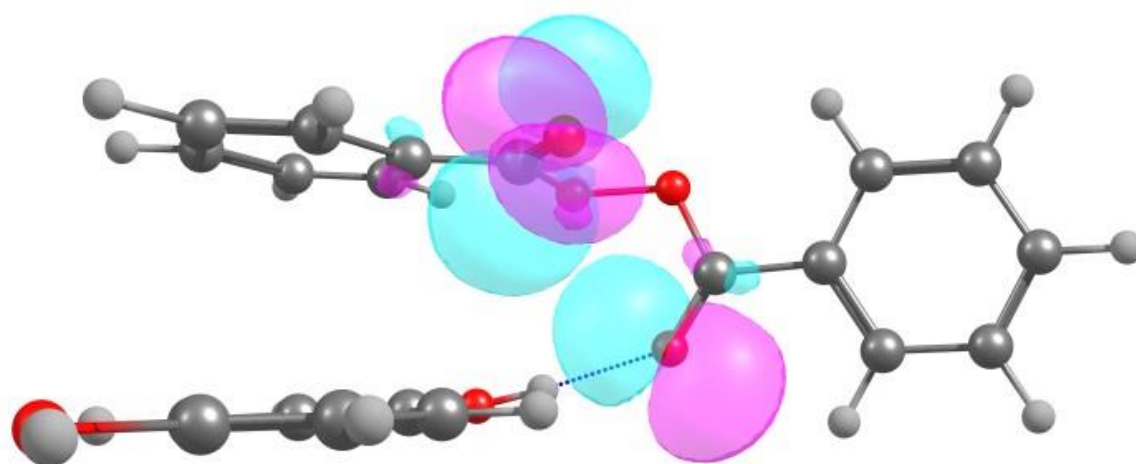


Figura 30. Análisis NBO del complejo BPO-hidroquinona. BPO-HQ-2.

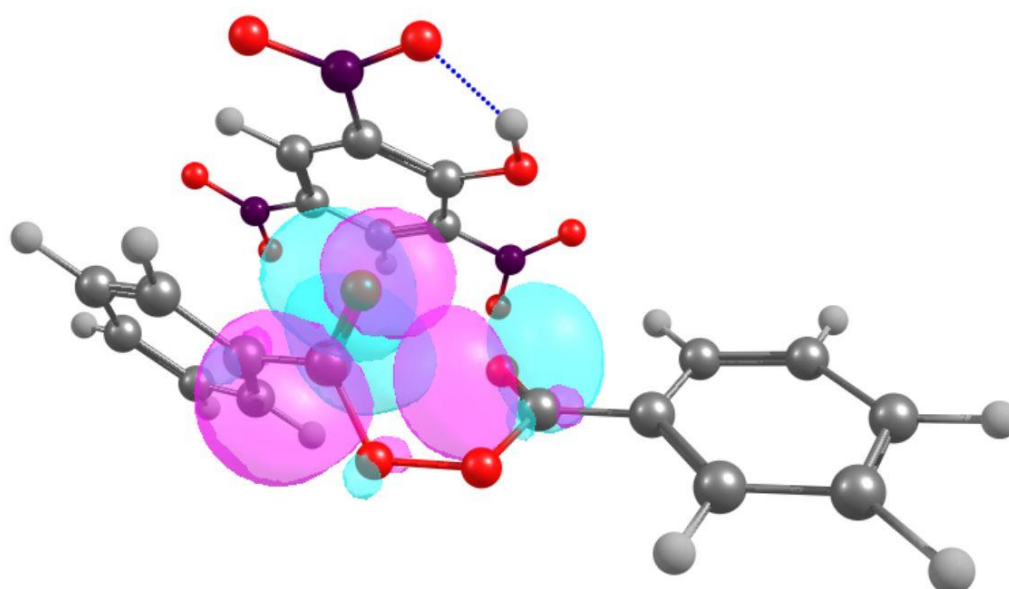


Figura 31. NBO del complejo más estable BPO ácido pícrico. BPO-AP-38.

En la Figura 31 podemos ver que las interacciones intramoleculares entre BPO y el ácido pícrico, al igual que ocurre con el complejo con la hidroquinona, hace que los anillos aromáticos se acerquen entre ellos, dejando a la molécula preparada para inhibir el radical en caso de ruptura del enlace. No obstante, en este caso la interacción entre el BPO y el ácido pícrico curiosamente provoca que los grupos carbonílicos queden más próximos, por lo que presentan una mayor interacción, estabilizando mucho la molécula. Esto concuerda con que el ácido pícrico esté entre los inhibidores más eficientes.¹¹

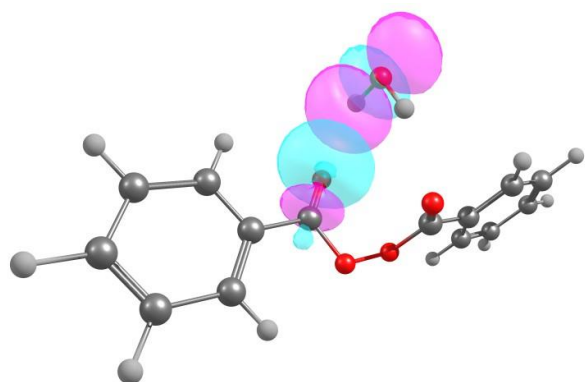
En cuanto a las interacciones intermoleculares del BPO nos encontramos que tiene tendencia a que sus oxígenos carbonílicos (con dos pares de electrones libres) interactúen como donantes, bien con el enlace O-H, bien con el enlace N-O.

| Interacciones Intermoleculares | | | | |
|--------------------------------|---------|-------------|-------------|--|
| | | Donante NBO | Aceptor NBO | $\Delta E_{\text{aceptor-donante}}$ kcal/mol |
| BPO-W-10 | NBO 59 | C=O | O-H | 0.60 |
| | NBO 60 | | O-H | 0.04 |
| BPO-W-69 | NBO 59 | | O-H | 2.42 |
| | NBO 60 | | O-H | 3.29 |
| BPO-HQ-2 | NBO 81 | | O-H | 4.83 |
| | NBO 82 | | O-H | 4.25 |
| BPO-AP-38 | NBO 112 | | N-O | 0.31 |
| | NBO 118 | | N-O | 0.22 |

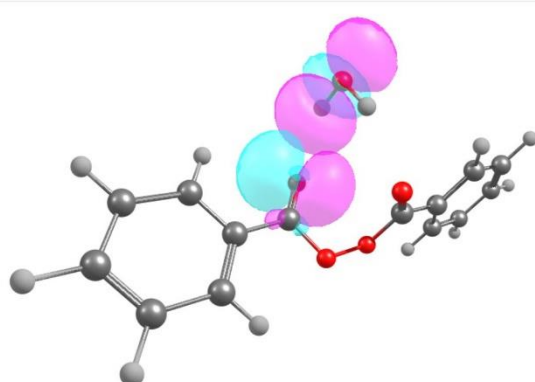
Tabla 8. Interacciones intermoleculares entre el grupo C=O y los grupos funcionales con los que interacciona en los distintos complejos estudiados en este trabajo.

La Tabla 8 muestra las interacciones intramoleculares entre el grupo funcional C=O del BPO y los grupos funcionales con los que interacciona para los complejos con agua, hidroquinona y ácido pícrico, mientras que la Figura 22 recoge la imagen de los orbitales moleculares implicados en dicha interacción. Para el agua tenemos dos extremos opuestos, por un lado, el complejo BPO-W-69 presenta una energía de interacción alta, mientras que la estructura BPO-W-10 presenta una energía de interacción baja. En disolución la molécula de BPO estará rodeada de muchas moléculas de agua, por lo que los dos complejos se formarán indistintamente. La diferencia entre estos dos complejos radica en la colocación relativa de la molécula del agua respecto del BPO, en el caso del BPO-W-69 es más direccional, por lo que

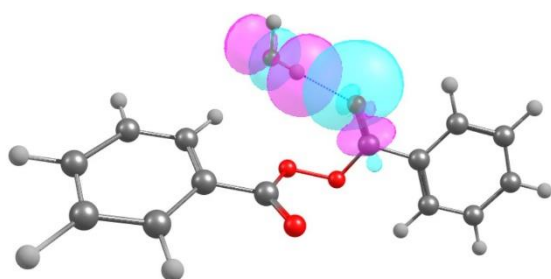
presenta una mayor interacción, mientras que la BPO-W-10 se coloca entre los dos carbonilos del BPO, sacrificando la direccionalidad para obtener una doble interacción.



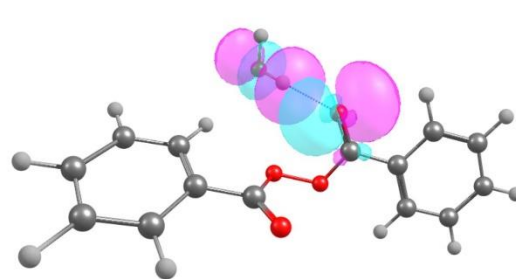
NBO 59 BPO-W-10



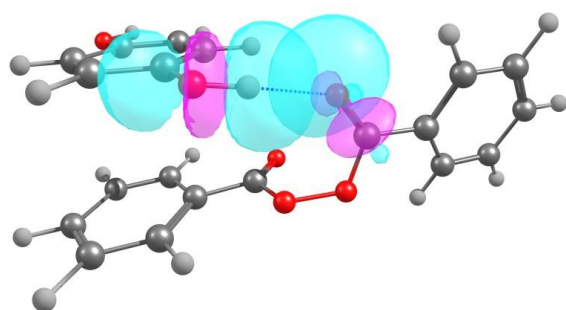
NBO 60 BPO-W-10



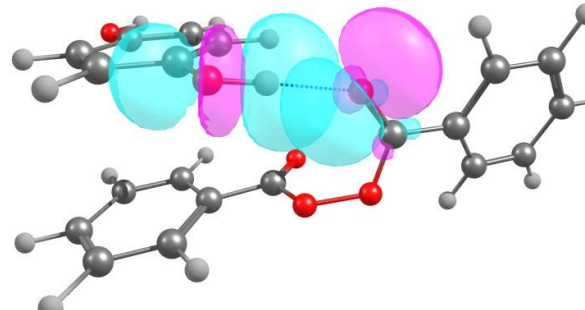
NBO 59 BPO-W-69



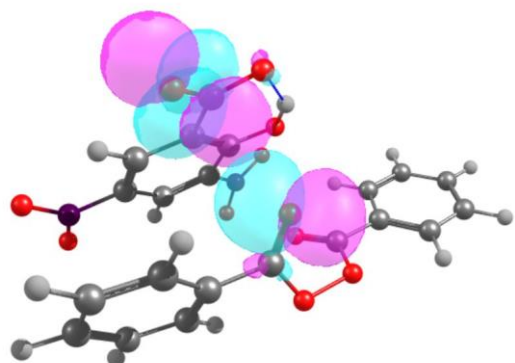
NBO 60 BPO-W-69



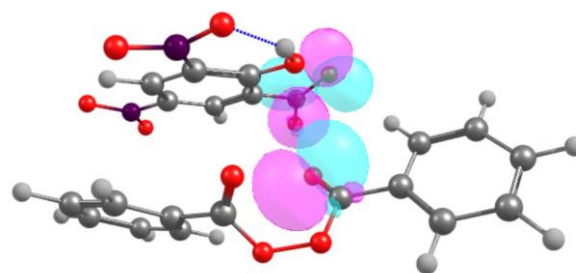
NBO 81 BPO-HQ-2



NBO 82 BPO-HQ-2



NBO 112 BPO-AP-38



NBO 118 BPO-AP-38

Figura 32. Análisis NBO de las interacciones intermoleculares entre el BPO y sus complejos.

En el caso de la hidroquinona la interacción creada entre los grupos hidroxilo y carbonilos es muy fuerte, además de la interacción entre los dos anillos aromáticos, dando una gran estabilidad al complejo. Esto concuerda con los resultados de la bibliografía que afirman que la hidroquinona actúa como inhibidor de la descomposición autocatalítica del BPO, pues como esta interacción es tan fuerte, al romperse el enlace peróxido del BPO para formar un radical libre éste quedaría atrapado por la hidroquinona. De esta manera se atraparían los radicales libres hasta que se acabase el inhibidor, por tanto, el BPO se descompondría a una velocidad menor.

En la Figura 32 podemos observar que la estructura BPO-AP-38 presenta interacción por medio de sus dos grupos carbonilo, que actúan como donantes de carga al grupo NO₂. Estas interacciones no son iguales, debido a que la molécula de ácido pícrico presenta un grupo hidroxilo que rompe la geometría de la molécula, pues si bien los dos grupos nitro están en posición orto respecto al grupo hidroxilo, el hidrógeno hidroxílico apunta hacia uno de los oxígenos del grupo NO₂, formando un puente de hidrógeno. Este hecho hace que uno de los grupos nitro esté más estabilizado que el otro, de manera que puede aceptar más carga del oxígeno carbonílico del BPO, por lo que la interacción en este caso es mayor (0.31 kcal/mol frente a 0.22 kcal/mol). En cualquier caso, esta interacción (Tabla 8) es muy débil y haciendo que la interacción $n \rightarrow \pi^*$ no se debilite (de hecho, como se ha explicado anteriormente se fortalece). En este caso, el ácido pícrico estabiliza al BPO además de que, en caso de romperse el enlace entre los carbonilos del BPO, al igual que ocurre con la hidroquinona, al formarse un radical libre del BPO éste quedaría atrapado por el ácido pícrico.

En resumen, como habíamos visto en la bibliografía hay dos formas de hacer que no se produzca una descomposición autocatalítica, disminuyendo así el riesgo de explosión o incendio:

- Aumentar la estabilidad del enlace peróxido del BPO: ocurre gracias a la interacción entre los grupos carbonilos. Podemos ver que al añadir agua, la energía del enlace ha aumentado de 0.27 kcal/mol a 0.31 kcal/mol en el caso de la estructura BPO-W-10. Del mismo modo, al añadir el inhibidor ácido pícrico, BPO-AP-38, la energía de enlace pasa de 0.27 kcal/mol a 0.68 kcal/mol.
- Capturar los radicales formados al producirse la rotura del enlace peróxido: en los casos de los mayores inhibidores del BPO, la hidroquinona y el ácido pícrico, las

estructuras son muy estables debido a las interacciones entre los anillos aromáticos y el resto de los grupos funcionales. En todos los casos, el grupo carbonilo del BPO interacciona con algún grupo funcional de los inhibidores. Estos dos hechos provocan que el inhibidor se encuentre “preparado” para neutralizar los radicales a medida que se forman.

6.6 Relación estructura-propiedad inhibición BPO

La Tabla 9 recoge un resumen de las energías de interacción más relevantes de este trabajo.

| | Interacciones Intramoleculares del BPO | Interacciones Intermoleculares |
|-----------|--|--|
| | $\Delta E_{\text{aceptor-donante}}$ kcal/mol | $\Delta E_{\text{aceptor-donante}}$ kcal/mol |
| BPO1 | 0.27 | - |
| BPO-W-10 | 0.31 | 0.60/ 0.04 |
| BPO-W-69 | 0.08 | 2.42/ 3.29 |
| BPO-HQ-2 | 0.07 | 4.83/ 4.25 |
| BPO-AP-38 | 0.68 | 0.31 |
| BPO-AP-38 | 0.68 | 0.22 |

Tabla 9. Comparación interacciones.

Las interacciones intermoleculares que presenta el oxígeno carbonílico del BPO con otras moléculas son mayores que las interacciones intramoleculares en la mayoría de los casos, (el caso de la hidroquinona es el más acusado, en su presencia el BPO disminuye mucho su interacción intramolecular, mientras que la interacción intermolecular es muy alta), siendo el ácido pícrico la excepción. De esta forma los dos inhibidores de la descomposición autocatalítica del BPO, hidroquinona y ácido pícrico, podrían presentar dos formas/mecanismos distintos de inhibir la descomposición autocatalítica: fortalecer el enlace para que no se rompa o atrapar sus radicales para desfavorecer las rupturas posteriores del enlace. Sin embargo, estos inhibidores que actúan de formas tan contrarias presentan ciertas similitudes que nos permiten plantear dos hipótesis.

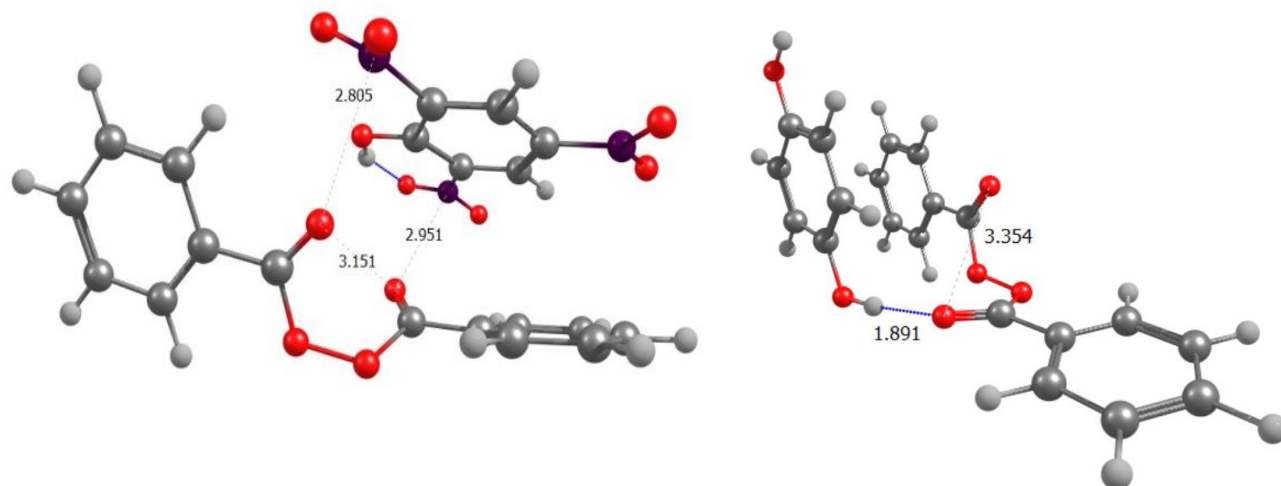


Figura 33. Comparación estructuras BPO-AP-38 y BPO-HQ-2

En primer lugar, analizando las estructuras de los complejos formados con inhibidores (Figura 33) se puede plantear la hipótesis de que la presencia de un anillo aromático en el inhibidor es clave: permite que interactúe con el anillo aromático de la molécula de BPO, otorgando una mayor estabilidad y permitiendo el acercamiento de los grupos funcionales que interactuarán con el carbonilo del BPO, inhibiendo el radical de inmediato; permite que se cree una mayor estabilidad de la interacción $n \rightarrow \pi^*$ del BPO estabilizando la molécula.

La segunda hipótesis sería la preferencia de la presencia de oxígenos en las moléculas inhibitoras, cuyo enlace con otros átomos como hidrógeno o nitrógeno, sería el encargado de interactuar con los oxígenos carbonílicos aceptando la carga de estos.

7. CONCLUSIONES

El estudio del panorama conformacional del peróxido de benzoilo proporcionó 4 conformeros estables por debajo de 60 kJ/mol para el campo de fuerzas MMFFs. La posterior optimización de estas cuatro estructuras determinó un conformero prioritario (más estable) estabilizado por una interacción $n \rightarrow \pi^*$. La predicción del espectro del BPO permitió comprobar su viabilidad para un estudio rotacional.

Se estudiaron los complejos formados por el BPO y otras moléculas, concretamente, el agua, la hidroquinona y el ácido pícrico. Las interacciones del BPO, tanto intramoleculares como intermoleculares obtenidas, permitieron observar que, la formación de complejos disminuiría la velocidad de descomposición del BPO, disminuyendo así su peligrosidad, bien a costa de reforzar las interacciones intramoleculares o bien interaccionando con la molécula de manera que tras su ruptura procedan a atrapar el radical libre formado.

La viabilidad del estudio de estos complejos mediante espectroscopía de rotación se evaluó realizando predicciones de sus espectros, si bien actualmente no se dispondría del equipamiento técnico necesario para su realización, únicamente pudiéndose realizar el del complejo BPO-Agua. No obstante, los estudios serían viables.

Mediante un análisis NBO se obtiene la energía de las interacciones tanto intramoleculares del BPO como las intermoleculares, las cuales podrían confirmar lo visto anteriormente de que la formación de complejos podría disminuir la velocidad de descomposición del BPO, reforzando las interacciones intramoleculares o interaccionando con la molécula de manera que tras su ruptura procedan a atrapar el radical libre formado.

La comparación de las estructuras más estables obtenidas para los complejos inhibidores permitió plantear dos hipótesis, siendo la primera la presencia de un anillo aromático en los inhibidores que interaccione con la molécula de BPO para otorgarle una mayor estabilidad y permitir el acercamiento de los grupos funcionales entre los que se produciría la interacción con los oxígenos carbonílicos del BPO, y la segunda, la presencia de oxígenos en los inhibidores, cuyos enlaces con otros átomos serían los encargados de aceptar las cargas cedidas por el BPO.

8. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Aarthi, R.; Ramalingam, S.; Periandy, S.; Kannan, K. S. Molecular Structure-Associated Pharmacodynamic Investigation on Benzoyl Peroxide Using Spectroscopic and Quantum Computational Tools. *https://doi.org/10.1080/16583655.2018.1451116* **2018**, 12 (1), 104–122. <https://doi.org/10.1080/16583655.2018.1451116>.
- (2) Lu, K. T.; Chen, T. C.; Hu, K. H. Investigation of the Decomposition Reaction and Dust Explosion Characteristics of Crystalline Benzoyl Peroxides. *J. Hazard. Mater.* **2009**, 161 (1), 246–256. <https://doi.org/10.1016/J.JHAZMAT.2008.03.078>.
- (3) Brammann, C.; Müller-Goymann, C. C. An Update on Formulation Strategies of Benzoyl Peroxide in Efficient Acne Therapy with Special Focus on Minimizing Undesired Effects. *Int. J. Pharm.* **2020**, 578 (December 2019), 119074. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119074>.
- (4) Su, W.-F. *Principles of Polymer Design and Synthesis, Lecture Notes in Chemistry 82.*; 2013; Vol. 82.
- (5) Nisar, N.; Mustafa, F.; Tahir, A.; Qadri, R.; Yang, Y.; Khan, M. I.; Wang, F. Proximate Composition, Functional Properties and Quantitative Analysis of Benzoyl Peroxide and Benzoic Acid in Wheat Flour Samples: Effect on Wheat Flour Quality. *PeerJ* **2020**, 2020 (3), 1–19. <https://doi.org/10.7717/peerj.8788>.
- (6) Liu, H.; Yu, J. T.; Pan, C. Diacyl Peroxides: Practical Reagents as Aryl and Alkyl Radical Sources. *Chem. Commun.* **2021**, 57 (55), 6707–6724. <https://doi.org/10.1039/d1cc02322e>.
- (7) Liu, S. H.; Hou, H. Y.; Shu, C. M. Thermal Hazard Evaluation of the Autocatalytic Reaction of Benzoyl Peroxide Using DSC and TAM III. *Thermochim. Acta* **2015**, 605, 68–76. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2015.02.008>.
- (8) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.; International Agency for Research on Cancer. Re-Evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. **1999**, 1586.
- (9) Xu, Y.; Zhang, H.; Cao, W.; Zhang, Y.; Tan, Y.; Shu, C. M.; Luo, J. W. Autocatalytic Decomposition Properties and Thermal Decomposition of Benzoyl Peroxide. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2021**, 146 (6), 2601–2611. <https://doi.org/10.1007/s10973-021-10677-7>.
- (10) ACS Committee on Chemical Safety. *Safety in Academic Laboratories: Best Practices for First- and Second-Year University Students*; 2017.
- (11) Bartlett, P. D.; Nozaki, K. The Kinetics of Decomposition of Benzoyl Peroxide in Solvent. **1966**, 7 (7).
- (12) Morejón, L.; Mendizábal, E.; Delgado, J. A.; Davidenko, N.; López-Dellamary, F.; Manríquez, R.; Ginebra, M. P.; Gil, F. J.; Planell, J. A. Synthesis and characterization of poly (methyl methacrylate-styrene) copolymeric beads for bone cements http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0327-07932005000300002&script=sci_arttext&lng=pt (accessed May 19, 2022).

- (13) Sax, M.; McMullan, R. K. The Crystal Structure of Dibenzoyl Peroxide and the Dihedral Angle in Covalent Peroxides. *Acta Crystallogr.* **1967**, *22* (2), 281–288. <https://doi.org/10.1107/s0365110x67000477>.
- (14) Andrés Bort, J. M. (ed. .; Alvariño Herrero, J. M.; Andrés Bort, J. M.; Borondo Rodríguez, F.; Caballol Lorenzo, R.; Frau Munar, J. *Química Teórica y Computacional*, 1st ed.; Castelló de la Plana, U. J. I. S. de C. i P., Ed.; 2001.
- (15) Fabáni, E. S. Cálculos Computacionales de Estructuras Moleculares. **2012**, 1–98.
- (16) Ramachandran, K. I.; Deepa, G.; Namboori, K. *Computational Chemistry and Molecular Modeling*; Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008.
- (17) Engel, T.; Reid, P.; Hehre, W. *Química Física*; Pearson, 2006.
- (18) Ponder, J. W.; Case, D. A. Force Fields for Protein Simulations. *Adv. Protein Chem.* **2003**, *66*, 27–85.
- (19) Dehne, G. C. Review of McNaught & Wilkinson (1997): Compendium of Chemical Terminology, IUPAC Recommendations. *Terminol. Int. J. Theor. Appl. Issues Spec. Commun. / Int. J. Theor. Appl. Issues Spec. Commun.* **1997**, *4* (2), 347–351. <https://doi.org/10.1075/term.4.2.08deh>.
- (20) Bachrach, S. M. *Computational Organic Chemistry*, Second.; Wiley, 2014.
- (21) Lewars, E. G. Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics. *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*. 2011, pp 1–664. <https://doi.org/10.1007/978-90-481-3862-3>.
- (22) Orio, M.; Pantazis, D. A.; Neese, F. Density Functional Theory. *Photosynthesis Research*. 2009, pp 443–453. <https://doi.org/10.1007/s11120-009-9404-8>.
- (23) Bockstedte, M.; Kley, A.; Neugebauer, J.; Scheffler, M. Density-Functional Theory Calculations for Poly-Atomic Systems: Electronic Structure, Static and Elastic Properties and Ab Initio Molecular Dynamics. *Comput. Phys. Commun.* **1997**, *107* (1–3), 187–222. [https://doi.org/10.1016/s0010-4655\(97\)00117-3](https://doi.org/10.1016/s0010-4655(97)00117-3).
- (24) Cramer, C. J. *Essentials of Computational Chemistry*; John Wiley & Sons Ltd, 2004. [https://doi.org/10.1016/0025-5408\(96\)80018-3](https://doi.org/10.1016/0025-5408(96)80018-3).
- (25) Singh, David J., Nordstrom, L. Density Functional Theory and Methods. In *Planewaves, Pseudopotentials and the LAPW Method*; Springer US, 1994; pp 5–21. https://doi.org/10.1007/978-0-387-29684-5_2.
- (26) Density Functional (DFT) Methods.
- (27) Grimme, S. Density Functional Theory with London Dispersion Corrections. *Ltd. WIREs Comput Mol Sci* **2011**, *1*, 211–228. <https://doi.org/10.1002/wcms.30>.
- (28) Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. A Consistent and Accurate Ab Initio Parametrization of Density Functional Dispersion Correction (DFT-D) for the 94 Elements H-Pu. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132* (15), 1–20. <https://doi.org/10.1063/1.3382344>.

- (29) Becke, A. D.; Johnson, E. R. A Density-Functional Model of the Dispersion Interaction. *J. Chem. Phys.* **2005**, *123* (15), 154101. <https://doi.org/10.1063/1.2065267>.
- (30) Grimme, S.; Elich, S.; Goerikg, L. Effect of the Damping Function in Dispersion Corrected Density Functional Theory. *J. Comput. Chem.* **2011**, *32* (7), 1456–1465. <https://doi.org/10.1002/jcc>.
- (31) James B. Foresman; AEleen Frisch. *Exploring Chemistry With Electronic Structure Methods: A Guide to Using Gaussian: Foresman, James B., Frisch, AEleen: 9780963676931: Amazon.Com: Books.*
- (32) Engel, T. Quantum Chemistry. Pearson 2013, p 533.
- (33) Alonso, J. L.; López, J. C. Microwave Spectroscopy of Biomolecular Building Blocks. In *Encyclopedia of Signaling Molecules*; 2015; pp 2–4. https://doi.org/10.1007/128_2014_601.
- (34) Hollas, J. M. Modern Spectroscopy. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy*. Wiley and sons 1988, p 449. [https://doi.org/10.1016/0584-8539\(88\)80069-2](https://doi.org/10.1016/0584-8539(88)80069-2).
- (35) Atkins, P.; de Paula, J. *Química Física*, 8th ed.; Editorial Médica Panamericana, 2008.
- (36) Teresa Flores Reyes; Luis Ponce. Solución Láser Para Un Problema Espinoso, La Ablación Láser Como Método Para Remover Las Espinas Del Fruto de Tuna. *GmbH & Co.* 2011, p 126.
- (37) Stefano Rampino. Schematic diagram of a supersonic expansion from a nozzle. The change... | Download Scientific Diagram.
- (38) Mata, S.; Peña, I.; Cabezas, C.; López, J. C.; Alonso, J. L. A Broadband Fourier-Transform Microwave Spectrometer with Laser Ablation Source: The Rotational Spectrum of Nicotinic Acid. *J. Mol. Spectrosc.* **2012**, *280* (1), 91–96. <https://doi.org/10.1016/J.JMS.2012.08.004>.
- (39) Alonso, J. L.; López, J. C. Gas-Phase IR Spectroscopy and Structure of Biological Molecules. In *Gas-Phase IR Spectroscopy and Structure of Biological Molecules*; Rijs, A. M., Oomens, J., Eds.; 2015; pp 335–402.
- (40) León, I.; Alonso, E. R.; Mata, S.; Alonso, J. L. Shape of Testosterone. *J. Phys. Chem. Lett.* **2021**, *12*, 6987. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcllett.1c01743>.
- (41) JB95 Spectral fitting program | NIST <https://www.nist.gov/services-resources/software/jb95-spectral-fitting-program> (accessed Jun 24, 2022).
- (42) Choudhary, A.; Gandla, D.; Krow, G. R.; Raines, R. T. Nature of Amide Carbonyl–Carbonyl Interactions in Proteins. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (21), 7244. <https://doi.org/10.1021/JA901188Y>.
- (43) Choudhary, A.; Kamer, K. J.; Raines, R. T.; Program, G.; Biophysics, I. An N π * Interaction in Aspirin: Implications for Structure and Reactivity. *J. Org. Chem* **2011**, *76*, 7933–7937. <https://doi.org/10.1021/jo201389d>.
- (44) Ohtani, H.; Takeuchi, K.; Iguni, Y.; Kaneko, A.; Kiura, M.; Momose, H. End Group

Analysis of Styrene-Butyl Acrylate Copolymers Initiated with Benzoyl Peroxide by Stepwise Chemolysis-Pyrolysis Gas Chromatography. *J. Anal. Appl. Pyrolysis* **2017**, *124*, 677–681. <https://doi.org/10.1016/J.JAAP.2016.12.004>.

- (45) Falat, T.; Platek, B. Growth of Intermetallic Compound between Indium-Based Thermal Interface Material and Copper Substrate: Molecular Dynamics Simulations. *Mater. Sci. Pol.* **2015**, *33* (2), 445–450. <https://doi.org/10.1515/msp-2015-0054>.

9. ÍNDICE DE FIGURAS, ESQUEMAS, TABLAS Y ECUACIONES

| | |
|--|----|
| Figura 1. Peróxido de benzoilo..... | 6 |
| Figura 2. Ejemplo de polimerización iniciada por los productos de descomposición del BPO, el radical benzoiloxi y el radical fenilo, dando como resultado grupos terminales benzoiloxi y fenilo, respectivamente, en los extremos de la cadena polimérica. Fuente: End group analysis of styrene-butyl acrylate copolymers initiated with benzoyl peroxide by stepwise chemolysis-pyrolysis gas chromatography. ⁴⁴ | 8 |
| Figura 3. Estructura más estable del BPO. Fuente: The crystal structure of dibenzoyl peroxide and the dihedral angle in covalent peroxides. ¹³ | 10 |
| Figura 4. Resultado descomposición BPO. Fuente: Molecular structure-associated pharmacodynamic investigation on benzoyl peroxide using spectroscopic and quantum computational tools. ¹ | 11 |
| Figura 5. Términos fundamentales de un campo de fuerzas. Fuente Growth of intermetallic compound between indium-based | 17 |
| Figura 6. Funciones GTO y STO. Fuente: Computational Chemistry and Molecular Modeling. ¹⁶ | 28 |
| Figura 7. Contracción de gaussianas. El producto de dos funciones Gaussianas (G1 y G2) es una Gaussiana localizada entre las dos gaussianas que se contraen(G1G2). Fuente: Physical Chemistry. ³⁵ | 29 |
| Figura 8. Efecto de las funciones de polarización. Fuente: Quantum Chemistry & Spectroscopy. ³² ... | 30 |
| Figura 9. Posibles torsiones peróxido de benzoilo..... | 35 |
| Figura 10. Confórmeros más estables del peróxido de benzoilo. Se muestra la distancia interacción entre los oxígenos en Amstrongs (Å). | 36 |
| Figura 11. Ángulos de enlace BPO (°). | 37 |
| Figura 12. Distancias de enlace BPO. Amstrongs (Å). | 38 |
| Figura 13. Predicción del espectro de rotación del confórmero más estable del BPO en el rango 2000-17000. Eje de frecuencias expresadas en MHz. | 39 |
| Figura 14. Ampliación de la zona 9000-14000 MHz del espectro rotacional predicho para el confórmero más estable del BPO..... | 40 |
| Figura 15. Estructura del complejo más estable para el BPO con agua (BPO-W-69). Distancias en Amstrongs (Å)..... | 41 |
| Figura 16. Estructura del complejo más estable para el BPO con agua (BPO-W-10). Distancias en Amstrongs (Å)..... | 42 |
| Figura 17. Estructura del complejo más estable para el BPO con agua (BPO-W-56). Distancias en Amstrongs (Å)..... | 42 |
| Figura 18. Estructuras más estables del complejo BPO con la hidroquinona. Distancias en Amstrongs (Å). | 43 |
| Figura 19. Estructura más estable obtenida del complejo BPO-AP-38. Distancias en Amstrongs (Å).. | 45 |
| Figura 20. Segunda estructura más estable obtenida del complejo BPO-AP-1. Distancias en Amstrongs (Å). | 46 |
| Figura 21. Predicción espectro de rotación del complejo BPO-W-69..... | 48 |
| Figura 22. Transiciones tipo a de la predicción del espectro del complejo BPO-W-69. | 48 |
| Figura 23. Predicción espectro rotacional BPO-HQ-2 | 49 |
| Figura 24. Transiciones tipo a en la predicción del espectro de rotación del complejo BPO-HQ-2. | 49 |
| Figura 25. Transiciones de tipo c en la predicción del espectro del complejo BPO-HQ-2. | 50 |
| Figura 26. Predicción espectro rotacional del complejo BPO-AP-38. | 51 |
| Figura 27. Transiciones de tipo a en la predicción del complejo BPO-AP-38. | 51 |
| Figura 28. Análisis NBO de la molécula BPO. | 52 |
| Figura 29. NBO de los dos complejos más estables del BPO-agua. | 54 |

| | |
|--|----|
| Figura 30. Análisis NBO del complejo BPO-hidroquinona. BPO-HQ-2. | 55 |
| Figura 31. NBO del complejo más estable BPO ácido pícrico. BPO-AP-38..... | 55 |
| Figura 32. Análisis NBO de las interacciones intermoleculares entre el BPO y sus complejos..... | 57 |
| Figura 33. Comparación estructuras BPO-AP-38 y BPO-HQ-2 | 60 |

Esquema 1. Descomposición del BPO formando dos radicales benzoiloxi que posteriormente pueden seguir descomponiéndose. Fuente: Principles of Polymer Design and Synthesis.⁴ 7

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Confórmeros más estables del BPO. | 36 |
| Tabla 2. Comparativa entre las distancias y ángulos de enlace. Lo valores experimentales se han obtenido de la referencia 13. | 38 |
| Tabla 3 Confórmeros de mayor estabilidad del complejo BPO-Agua..... | 41 |
| Tabla 4. Confórmeros de mayor estabilidad del complejo BPO-Hidroquinona..... | 43 |
| Tabla 5. Confórmeros de mayor estabilidad del complejo BPO-Acido Pícrico. | 44 |
| Tabla 6. Comparación de distancias de interacción intramoleculares con intermoleculares en Amstrongs. | 47 |
| Tabla 7. Valores (kcal/mol) de estas interacciones intra en intermoleculares calculados. | 53 |
| Tabla 8. Interacciones intermoleculares entre el grupo C=O y los grupos funcionales con los que interacciona en los distintos complejos estudiados en este trabajo. | 56 |
| Tabla 9. Comparación interacciones. | 59 |

| | |
|--|----|
| Ecuación 1. Expresión tensión de enlace, términos de valencia del campo de fuerzas MMFFs. | 18 |
| Ecuación 2. Expresión deformación de ángulos, términos de valencia del campo de fuerzas MMFFs | 19 |
| Ecuación 3. Expresión deformación ángulos próximos a la linealidad, términos de valencia del campo de fuerzas MMFFs. | 19 |
| Ecuación 4 Expresión tensión-doblado, términos de valencia del campo de fuerzas MMFFs | 19 |
| Ecuación 5. Expresión doblado fuera del plano, términos de valencia del campo de fuerzas MMFFs. | 19 |
| Ecuación 6. Expresión torsiones, términos de valencia del campo de fuerzas MMFFs..... | 19 |
| Ecuación 7. Expresión interacciones de Van der Waals, términos de valencia del campo de fuerzas MMFFs..... | 19 |
| Ecuación 8. Expresión interacciones electrostáticas, términos de valencia del campo de fuerzas MMFFs..... | 20 |
| Ecuación 9. Ecuación de Schrödinger..... | 20 |
| Ecuación 10. Operador Hamiltoniano..... | 21 |
| Ecuación 11. Ecuación de Schrödinger electrónica..... | 21 |
| Ecuación 12. Expresión Hamiltoniano electrónico..... | 21 |
| Ecuación 13. Expresión de Kohn-Sham | 24 |
| Ecuación 14. Expresión funcionales LSDA..... | 25 |
| Ecuación 15. Coeficientes de dispersión C6, dispersión de Becke-Johnson.(BJ) | 27 |
| Ecuación 16. Expresión combinación lineal de orbitales atómicos. (LCAO) | 28 |
| Ecuación 17. Expresión orbitales atómicos..... | 28 |
| Ecuación 18. Expresión parte radial funciones gaussianas (GTO)..... | 28 |
| Ecuación 19. Contracción funciones combinando distintas funciones gaussianas..... | 29 |
| Ecuación 20. Expresión momento de inercia (I)..... | 32 |
| Ecuación 21. Expresión constante rotacional B. | 32 |
| Ecuación 22. Ley de distribución de Boltzmann..... | 32 |