



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

**ESPECTROSCOPÍA, CONFORMACIÓN Y ESTRUCTURA DE
COMPUESTOS HETEROBIARILÍCOS ASIMÉTRICOS:
2-(2-PIRIDIL)BENZO[B]TIOFENO**

Autor: Domingo Heras Elvira

Tutores: Alberto Lesarri Gómez y Cristóbal Pérez Cuadrado

2023

“Hay que reírse cuando dicen que la ciencia fracasa.

Tontería; lo que fracasa es la mentira;

la ciencia marcha adelante,

arrollándolo todo.”

El árbol de la ciencia – Pío Baroja

Contenidos

RESUMEN/ABSTRACT	6
1. INTRODUCCIÓN	8
2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS	11
2.1 Rotación molecular: la ecuación de Schrödinger	13
2.2 Modelo del rotor rígido	14
2.3 Distorsión centrífuga	17
2.4 Acoplamiento del cuadrupolo nuclear	18
2.5 Métodos computacionales	19
2.5.1 Cálculos empíricos: mecánica molecular y métodos semiempíricos	20
2.5.2 Métodos ab initio	21
2.5.3 Teoría del Funcional de la Densidad	21
2.5.4 Funciones base	23
3. TÉCNICAS EXPERIMENTALES.....	25
3.1 Expansión supersónica	25
3.2 Chirped-pulse FTMW	27
4. RESULTADOS.....	31
4.1 Modelado de la estructura monomérica.....	31
4.2 Análisis de la superficie de energía potencial.....	36
4.3 Modelado del agregado monohidratado.....	39
4.4 Análisis del espectro de rotación del monómero.....	44
4.4.1 Aspectos experimentales.....	44
4.4.2 Características del espectro.....	45
4.4.3 Especies isotópicas	51
4.4.4 Análisis de población	51
4.5 Discusión estructural e interacciones no covalentes.....	53
4.5.1 Planaridad de la molécula	53
4.5.2 Interacciones no covalentes	58
4.5.3 Natural Bond Orbitals	61
5. CONCLUSIONES.....	64
6. REFERENCIAS	67
ANEXOS.....	74

Abstract

Sulfur containing heterocycles hoard a major scientific interest for its key role in natural and pharmaceutical products. This project deals with 2-(2-pyridyl)benzo[b]thiophene, a heterobiaryllic molecule whose insights are addressed using computational methods and rotational spectroscopy.

Theoretical calculations have included density functional predictions (B3LYP-D3 and B2PLYP-D3) for the title molecule and its monohydrate, using Ahlrichs (def2-TZVP) and Pople basis sets (6-311G(d)). The investigation of the rotational spectrum used chirped-pulse broadband Fourier transform microwave spectroscopy in a supersonic jet expansion, operating in the 2-8 GHz region.

Two conformers were detected in the rotational spectrum. The *cis*-locked geometry has emerged as preferential, although transitions associated with the *trans* species have been also detected. The rotational constants and the nuclear quadrupole coupling constants determined experimentally present a satisfactory agreement with the computational predictions. Both conformers are effectively planar, with a small inertial defect caused by low-frequency vibrations. Finally, the non-covalent interactions have been rationalized using the non-covalent interactions index and natural bond orbitals calculations. Both methods confirm the role of the N \cdots S interaction to drive the molecular orientation.

Resumen

Los heterociclos que contienen azufre han acaparado un gran interés por el papel preponderante que ocupan en la química de productos naturales y farmacéuticos. Este trabajo versa sobre la molécula de 2-(2-piridil)benzo[b]tiofeno, perteneciente a la familia de compuestos heterobiarílicos y cuyo estudio combinará cálculos computacionales y espectroscopía de rotación.

Los cálculos teóricos para el monómero y su monohidrato han incluido predicciones de la teoría del funcional de la densidad (B3LYP-D3 y B2PLYP-D3) combinando bases de Ahlrichs (def2-TZVP) y Pople (6-311G(d)). La sección experimental se ha desarrollado mediante espectroscopía de microondas de banda ancha con excitación multifrecuencia y transformada de Fourier, operando en la región de 2-8 GHz.

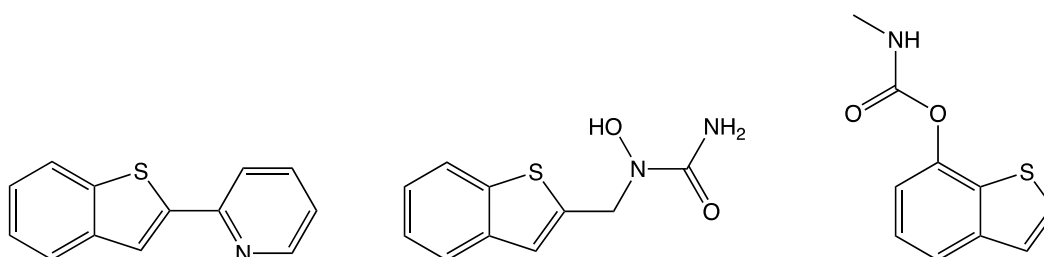
Se han detectado dos confórmeros en el espectro de rotación, erigiéndose la geometría cis como la más estable, aunque ha sido posible detectar a su vez transiciones correspondientes al confórmero trans. Las constantes de rotación y de acoplamiento de cuadrupolo nuclear determinadas experimentalmente presentan un alto grado de concordancia con los valores teóricos. Ambos confórmeros son eminentemente planos, aunque con un pequeño defecto de inercia asociado a vibraciones de baja frecuencia. Finalmente, se ofrece una discusión sobre las interacciones no covalentes racionalizadas mediante el índice de interacciones no covalentes y los orbitales naturales de enlace. Ambos apuntan a la interacción N \cdots S como la responsable de la estabilización de la especie cis, gobernando la disposición geométrica de la molécula.

Introducción

La civilización se ha construido gracias al impulso humano por inventar. La necesidad de superar diferentes retos ha hecho que con el paso de los años el conocimiento científico haya avanzado con paso firme, dando paulatinamente respuesta a los desafíos que conciernen a la sociedad.

La molécula objeto de este estudio es la 2-(2-piridil)benzotiofeno (PBT), un compuesto heterobiarílico asimétrico basado en un núcleo de benzo[b]tiofeno y otro de piridina (Esquema 1). Esta molécula se enmarca dentro de varios de los retos a los que se enfrenta el mundo moderno. El primero de ellos es la síntesis de nuevos fármacos. Hay que remontarse casi un siglo atrás para entender el papel preponderante que ocupan los heterociclos en la Química médica. La presencia de un heteroátomo juega un papel clave al disponer de un par de electrones no compartidos, así como por la diferencia de electronegatividad que surge entre el heteroátomo y los átomos de carbono contiguos. Es por ello por lo que estos heterociclos suponen el engranaje primario de multitud de fármacos y son los sustituyentes específicos y su posición lo que centra numerosas líneas de investigación de muchos grupos.

Los derivados del benzotiofeno han acaparado numerosas miradas, puesto que el heterociclo se considera el centro de la actividad biológica de algunos medicamentos ya autorizados como el *zileutón* (autorizado por la EMA y la FDA para el tratamiento del asma), así como de algunos insecticidas como el *mobam* [1], que se muestran también en el esquema.



Esquema 1.1. De izquierda a derecha: Moléculas de 2-(2-piridil)benzotiofeno (PBT), *zileutón* y *mobam*.

Entre los antecedentes de este trabajo, la molécula de este trabajo se ha estudiado como ligando en el complejo de rutenio [Ru(II)(1,10-fenantrolina)₂(2-(2-piridil)benzo[b]tiofeno)](CF₃SO₃)₂, mostrando una actividad anticancerígena moderada en estudios *in vitro* con células de adenocarcinoma de colon y de cáncer de ovario [2].

Otro de los motores que impulsa la investigación presente es la evolución de las tecnologías actuales hacia modelos más limpios y sostenibles. Esta transformación se encuentra guiada, en parte, por la necesidad de desarrollar catalizadores más eficientes y responsables con el medio ambiente. Esta búsqueda incluye el estudio de diferentes combinaciones entre centros metálicos (generalmente metales de transición) con diferentes tipos de ligandos, entre los que se encuentra, de nuevo, la molécula de PBT [3].

Numerosos estudios han apuntado la eficiencia de algunos complejos bis-ciclometalados de iridio como sustancias fotosensibles en diferentes procesos como la generación fotoinducida de H₂ a partir de agua [4], la fotopolimerización de radicales libres [5], así como su papel catalizador en algunas síntesis orgánicas [6].

Uno de estos complejos es el que aglutina dos ligandos de PBT sobre un centro metálico de Ir(II) que porta a su vez otros ligandos, generalmente menos voluminosos, los cuales son ajustados de cara a optimizar sus propiedades fisicoquímicas y electroquímicas [7].

El papel que desempeñan los ligandos de PBT como centros fotosensibles ha despertado también interés en los campos de la bioimagen [8]. Igualmente son objeto de estudio por su papel en los dispositivos de estado sólido que emiten luz tras una descarga electroquímica, también denominados LECs por sus siglas en inglés (*Ligt-emitting electrochemical cell*), donde desempeñan un rol central en el proceso electroluminiscente [9].

La caracterización de los componentes primarios de estos grandes entes moleculares que incluyen varios ligandos voluminosos permite entender su comportamiento primario para posteriormente entrelazar los diferentes fragmentos y considerar al sistema en su conjunto. Esta aproximación al problema, denominada de bloques constructivos (*building blocks*), sumada al estudio de algunos agregados moleculares como es el caso del agregado con agua, permite un abordaje distinto a nivel molecular que constituye un buen punto de partida para intentar extrapolar su funcionamiento a sistemas biológicos reales. No obstante, se debe tener en cuenta que los experimentos espectroscópicos de alta resolución se realizan en fase gas, en

contraposición a la mayoría de modelos reales, los cuales comprenden fases condensadas. Los experimentos en fase gas permiten una comparación directa con los cálculos mecanocuánticos que representan a la molécula individual aislada, lo que permite obtener información sobre sus propiedades moleculares intrínsecas. La modelización del disolvente o de las fases condensadas representa una fase posterior que no se aborda en este trabajo.

La versatilidad de campos de aplicación en los que la molécula de PBT ocupa un papel central sugiere una investigación estimulante sobre ella, a lo cual contribuye positivamente el hecho de que nunca se haya registrado su espectro de microondas ni de vibración, por lo que la determinación de sus constantes espectroscópicas y parámetros geométricos suscita un interés que invita a su dilucidación. La molécula se enmarca también dentro de las líneas de trabajo del grupo de investigación, que ha estudiado otros sistemas biarílicos o bicíclicos conectados por un enlace sencillo, como por ejemplo la anabasina [10] o la fenazona [11].

Fundamentos teóricos

En este capítulo se presenta un resumen de los fundamentos teóricos. Una descripción más detallada puede encontrarse en la bibliografía.

La espectroscopía estudia el fenómeno de interacción resonante entre la materia y la radiación electromagnética. La radiación electromagnética cubre un amplio rango de longitudes de onda, desde las radiofrecuencias hasta los rayos gamma, dando lugar a diferentes tipos de transiciones entre niveles de energía atómicos o moleculares (spin nuclear/electrónico, rotación, vibración, electrónicos ...)

En este trabajo se ha empleado la espectroscopía de rotación. Este tipo de espectroscopía emplea un intervalo de longitudes de onda que abarca desde los 30 cm hasta 1 mm, dividiendo la región del espectro en centimétricas (aprox. 3-30 GHz), milimétricas (30-300 GHz) y submilimétricas (0,3-1 THz). El extremo de la región submilimétrica continua en el infrarrojo lejano. Los cambios de energía que sufre la molécula durante una transición entre niveles de rotación son generalmente muy pequeños, del orden de unos pocos J/mol. Dependiendo de las dimensiones de la molécula, las transiciones de rotación se sitúan en diferentes regiones de espectro. En nuestro trabajo se han empleado las bandas S y C de la región centimétrica (2-8 GHz) [12].

Para entender los orígenes de la técnica hay que remontarse a la recta final de la década de 1930, cuando se registraron las primeras medidas de microondas de la molécula de amoníaco. Hay cierto consenso en asignar este primer hito a Claud E. Cleeton y Neal H. Williams [13]. Sin embargo, fue coincidiendo con el final de la Segunda Guerra Mundial cuando la técnica experimentó un desarrollo muy notable [14]. La tecnología militar había vivido un auge importante con la invención del radar y de generadores de microondas como el *klystron*, así como detectores de punta de contacto de silicio. Estos componentes se investigaron primero

con fines exclusivamente militares o de comunicaciones y más tarde se aplicaron a estudios de tipo espectroscópico [15].

Durante la segunda mitad del siglo XX se desarrollan diversas técnicas experimentales en el dominio de frecuencia (p.e. la modulación de Stark o de fuente), extendiendo el rango y aplicabilidad de esta técnica. A partir de los años 70 se incorporan las técnicas de excitación pulsada en el dominio del tiempo o de transformación de Fourier, que mejoran la resolución y sensibilidad. Igualmente se introducen desde los años 80 los sistemas de expansión en chorro supersónico, que permiten la generación de agregados moleculares y una reducción de la temperatura de rotación (aprox. 2 K). Finalmente, otro hito importante que marcaría el curso de la espectroscopía de microondas llegó a comienzos de este siglo con el nacimiento de las técnicas de banda ancha mediante excitación pulsada multifrecuencia (*chirped pulse*) de la mano del grupo de Brooks Pate en la Universidad de Virginia [16]. Este tipo de técnicas son las que se han empleado en este trabajo, ya que permiten registrar la totalidad de la banda de trabajo en un único experimento.

La espectroscopía de rotación se ha erigido como un pilar básico de las técnicas de caracterización estructural en fase gas. Su elevada resolución y alta precisión ofrecen las condiciones idóneas para la determinación directa de los parámetros estructurales de la molécula a través de los momentos de inercia. Al tratarse de una técnica capaz de llegar a un nivel de precisión estructural tan elevado, brinda la posibilidad de analizar en detalle la relación estructura-propiedad de las moléculas, lo cual supone una ventaja sobre otras técnicas espectroscópicas (en particular infrarrojo). Los dos únicos requisitos que exige son la necesidad de presentar la muestra en fase gas (no siempre es fácil vaporizarlas) y que la molécula presente un momento dipolar eléctrico permanente.

Además, en las regiones de frecuencias más altas, la espectroscopía de rotación es un nexo imprescindible para indagar en la composición del medio interestelar [17]. La comparación de las frecuencias detectadas por los radiotelescopios con las registradas en el laboratorio permite confirmar la presencia de distintas especies potencialmente candidatas a estar en el espacio.

2.1 Rotación molecular: la ecuación de Schrödinger

El estudio de moléculas entraña una dificultad mayor al de sistemas atómicos, dificultad que se pone de manifiesto si atendemos al operador del Hamiltoniano molecular, el cual podemos dividir en cinco términos: dos correspondientes a los operadores de energía cinética de los núcleos y electrones; y otros tres que dan cuenta de los operadores de energía potencial responsables de las interacciones coulombianas atractivas entre núcleos y electrones, las repulsivas entre núcleos y las repulsivas entre electrones [18].

$$[\hat{T}_{nuc}(r_\alpha) + \hat{T}_{elec}(r_i) + \hat{V}_{coulomb}(r_\alpha, r_i)] \psi(r_\alpha, r_i) = E \psi(r_\alpha, r_i) \quad (2.1)$$

Para resolver la ecuación de Schrödinger molecular es útil aprovechar la gran diferencia entre la movilidad de los electrones y los núcleos, dado que la masa de estos últimos es varios órdenes de magnitud mayor. Esto permite tratar por separado los movimientos electrónicos y los nucleares, en lo que denominamos la Aproximación de Born-Oppenheimer.

La Aproximación de Born-Oppenheimer permite así imaginar a los electrones moviéndose rápidamente formando una nube que envuelve a los pesados núcleos o, dicho de otro modo, los electrones se mueven en el potencial creado por los núcleos.

El hecho de desacoplar el movimiento de los electrones del de los núcleos lleva a que, para valores fijos de coordenadas nucleares, podamos determinar las funciones de onda y las energías electrónicas resolviendo la ecuación de Schrödinger electrónica.

$$\psi(r_\alpha, r_i) = \psi_{electronica}(r_\alpha, r_i) \psi_{nuclear}(r_\alpha) \quad (2.2)$$

Así, la función de onda total del sistema puede descomponerse en los distintos movimientos de la molécula (traslación, rotación y vibración), además de la función de onda electrónica. Lo mismo ocurre para el Hamiltoniano total y para la expresión de la energía.

$$\psi_{tot} = \psi_{electronica} \psi_{vibración} \psi_{rotación} \psi_{traslación} \quad (2.3)$$

$$E_{tot} = E_{electronica} + E_{vibración} + E_{rotación} + E_{traslación} \quad (2.4)$$

En este trabajo nos centraremos únicamente en la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo para el movimiento de rotación:

$$\hat{H}_{rot} \psi_{rot} = E_{rot} \psi_{rot} \quad (2.5)$$

Supondremos que la molécula se encuentra en sus estados fundamentales electrónico y de vibración y que no existe ningún acoplamiento con los movimientos de vibración.

2.2 Modelo del rotor rígido

El modelo más simple para el tratamiento del movimiento de rotación es el del rotor rígido. La energía de rotación clásica en este modelo viene dada por la siguiente ecuación:

$$E_{rot} = \frac{1}{2} \omega^T I \omega = \frac{P^2}{2I} \quad (2.6)$$

donde ω es la velocidad angular, $P = I\omega$ el momento angular e I el tensor del momento de inercia, que presenta la siguiente forma en un sistema de N átomos:

$$I = \sum_{i=0}^N m_i \begin{pmatrix} y_i^2 + z_i^2 & -x_i y_i & -x_i z_i \\ -y_i x_i & x_i^2 + z_i^2 & -y_i z_i \\ -z_i x_i & -z_i y_i & x_i^2 + y_i^2 \end{pmatrix} \quad (2.7)$$

donde m_i son las masas de los núcleos, los cuales se consideran masas puntuales, y (x,y,z) las coordenadas espaciales en un sistema de ejes Cartesiano. Como se observa no aparecen las masas de los electrones por ser despreciables frente a los núcleos.

El primer paso para simplificar la ecuación (2.6) es diagonalizar el tensor de inercia, refiriendo el sistema de ejes al centro de masas de la molécula. Los ejes principales de inercia se denotan como a, b, c . Existen diversas maneras de orientar estos ejes, pero siempre se elige por convenio aquella que cumple la relación $I_a \leq I_b \leq I_c$. Los recíprocos de los momentos de inercia son las constantes de rotación A, B, C :

$$A = \frac{h^2}{2I_a} ; B = \frac{h^2}{2I_b} ; C = \frac{h^2}{2I_c} \quad (2.8)$$

En función del valor que toman los momentos de inercia cualquier molécula puede ser clasificada en alguno de los siguientes 4 grupos:

- **Moléculas lineales** (grupo puntual $C_{\infty v}$ o $D_{\infty h}$: $I_a=0$; $I_b=I_c$): presentan un momento de inercia nulo en torno al eje C_{∞} , como el sulfuro de carbonilo (OCS).

- **Trompos esféricos** (grupo puntual T_d , O_h : $I_a=I_b=I_c$): tienen todos sus momentos de inercia iguales. Se enmarcan aquí moléculas como el metano (CH_4) o el tetracloruro de carbono (CCl_4).
- **Trompos simétricos** (presentan un eje de simetría): poseen dos momentos de inercia iguales entre sí y diferentes al tercero. Se pueden dividir en dos casos extremos:
 - Prolate ($I_a < I_b = I_c$), cuya geometría se aproxima a la de un cigarrillo (el eje de simetría se ubica en el eje a). Ejemplo: cloroformo (CH_3Cl)
 - Oblate ($I_a = I_b < I_c$), más parecidos a un disco (el eje de simetría se encuentra en el eje c). Ejemplos: amoníaco (NH_3) y benceno (C_6H_6)
- **Trompos asimétricos** ($I_a \neq I_b \neq I_c$): donde se enmarcan la inmensa mayoría de moléculas.

La solución de la ecuación de Schrödinger para el rotor rígido facilita los niveles de energía del sistema, que pueden obtenerse de forma analítica solo para moléculas lineales y trompos simétricos. Las componentes del operador momento angular en los ejes del sistema molecular se denotan como $\hat{J}_x; \hat{J}_y; \hat{J}_z$, las cuales no conmutan entre sí, pero individualmente cada una de ellas sí lo hace con el operador \hat{J}^2 . Lo mismo ocurre con el sistema de ejes de laboratorio (X, Y, Z). Generalmente los ejes se escogen de tal manera que los ejes que conmuten sean x, X .

De la mecánica cuántica sabemos que los operadores que conmutan poseen un conjunto de funciones propias $\Psi_{J K M}$ que puede ser calculado, proporcionando los siguientes valores propios para el trompo simétrico:

$$\hat{J}^2 \Psi_{J K M} = \hbar^2 J(J + 1) \Psi_{J K M} \quad (2.9)$$

$$\hat{J}_z \Psi_{J K M} = \hbar K \Psi_{J K M} \quad (2.10)$$

$$\hat{J}_Z \Psi_{J K M} = \hbar M \Psi_{J K M} \quad (2.11)$$

Los valores propios de estas expresiones son los números cuánticos más útiles en espectroscopía de rotación: J , el momento angular total, puede tomar cualquier valor entero positivo o nulo, mientras que K y M denotan las proyecciones del momento angular sobre el eje de simetría de la molécula y un eje del espacio (z y Z , respectivamente) oscilando entre $-J$ y J . La energía de rotación para un trompo simétrico se recoge a continuación:

$$E_{oblate} = BJ(J + 1) + (A - B)K^2 \quad (2.12)$$

$$E_{prolate} = AJ(J + 1) + (C - A)K^2 \quad (2.13)$$

Las expresiones energéticas presentan un grado de dificultad mucho mayor para los trompos asimétricos y solo pueden resolverse para valores de J muy bajos. Por otra parte, uno de los puntos más importantes es el hecho de que el número cuántico J ahora no conmuta con K . Por este motivo se introducen dos pseudo números cuánticos K_{+1} y K_{-1} (o K_a y K_c) que permiten correlacionar el trompo asimétrico con los casos límite prolate y oblate. El grado de asimetría de la molécula puede ser calculado mediante el parámetro de Ray:

$$\kappa = \frac{2B - A - C}{A - C} \quad (2.14)$$

El valor de este parámetro indica hacia qué tipo de trompo simétrico se asemeja más una molécula asimétrica ($\kappa = -1$ para prolate, $\kappa = +1$ oblate). Un valor de $\kappa = 0$ indica el grado de asimetría máximo.

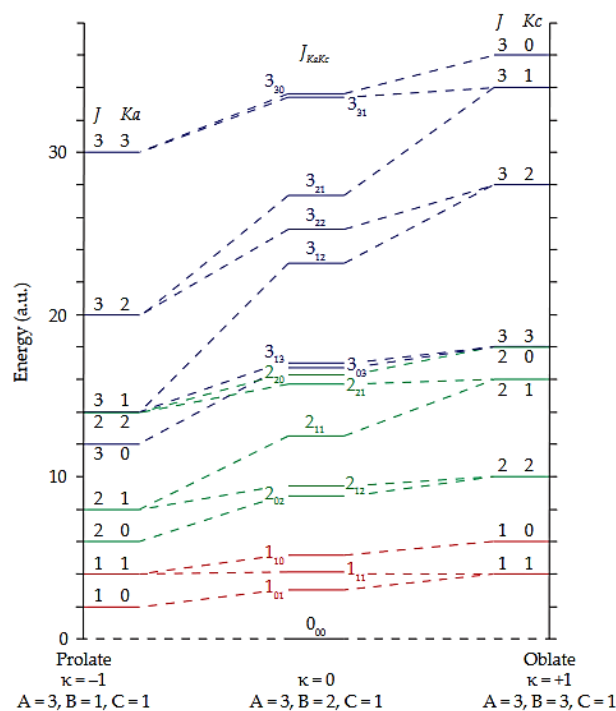


Figura 2.1. Diagrama de correlación para los niveles energéticos de un trompo asimétrico entre los dos valores límite para oblate y prolate. Se usa la notación de King-Hainer-Cross (J_{KaKc}).

Una de las cuestiones clave en espectroscopía son las reglas de selección. No todas las transiciones entre niveles energéticos estarán permitidas, solo aquellas que satisfagan ciertas condiciones. La primera de ellas es la condición de resonancia Planck-Bohr y la segunda de

ellas está relacionada con el momento dipolar de la transición y exige que la integral del momento de transición sea no nula: $\langle \psi_{rot}^{final} | \mu | \psi_{rot}^{inicial} \rangle \neq 0$

En el caso de un trompo asimétrico las reglas de selección generales están deducidas en la bibliografía e incluyen:

- **Momento dipolar permanente:** $\mu \neq 0$
Debido a la presencia de tres componentes de momento dipolar las transiciones pueden presentar reglas de selección debidas a uno o más ejes de inercia.
- **Incremento de una unidad en J :**

$$\Delta J = \begin{cases} +1, \text{ Rama R} \\ 0, \text{ Rama Q} \\ -1, \text{ Rama R} \end{cases}$$
- **Incrementos en los pseudo números cuánticos.**
Se recogen en la Tabla 2.1.
- **Incrementos del número cuántico M**
Se aplican únicamente en presencia de campos externos eléctricos o magnéticos.

Tabla 2.1. Reglas de selección para un trompo asimétrico.

Tipo de transición	Momento dipolar	ΔK_a	ΔK_b
<i>a</i>	$\mu_a \neq 0$	0 ; $\pm 2 \dots$ (par)	$\pm 1, \pm 3 \dots$ (impar)
<i>b</i>	$\mu_b \neq 0$	$\pm 1, \pm 3 \dots$ (impar)	$\pm 1, \pm 3 \dots$ (impar)
<i>c</i>	$\mu_c \neq 0$	$\pm 1, \pm 3 \dots$ (impar)	0 ; $\pm 2 \dots$ (par)

2.3 Distorsión centrífuga

El modelo del rotor rígido es válido para el cálculo de trompos asimétricos a valores bajos de J . Sin embargo, la flexibilidad que poseen algunas moléculas hace que los núcleos distorsionen ligeramente su posición durante la rotación, la llamada distorsión centrífuga. Se antoja necesario incluir algunas correcciones a través de la Teoría de Perturbaciones que hacen que el hamiltoniano se transforme con un término adicional:

$$H_{rot} = H_{rotor\ rígido} + H_{distorsión\ centrífuga} \quad (2.15)$$

Las correcciones de distorsión centrífuga son varios órdenes de magnitud menores que las constantes de rotación, pero este efecto desplaza la frecuencia de las transiciones, por lo que es necesario introducir una serie de términos en el Hamiltoniano para poder realizar la asignación de líneas del espectro. Los términos de distorsión centrífuga para un trompo asimétrico fueron introducidos por Watson en 1977 y se encuentran descritos en la bibliografía [19]. El Hamiltoniano semirrígido de Watson utiliza dos posibles modelos: el asimétrico (A-reduced), usado preferentemente para trompos asimétricos, y el simétrico (S-reduced). Ambos modelos dependen de cinco parámetros de distorsión. Por ejemplo, para el Hamiltoniano de la reducción simétrica los parámetros se denominan $D_J, D_{JK}, D_K, d_1,$ y d_2 y el Hamiltoniano toma la forma:

$$H_{rot} = AJ_a^2 + BJ_b^2 + CJ_c^2 - D_J J^4 - D_{JK} J^2 J_c^2 - D_K J_c^4 + d_1 J^2 (J_+^2 + J_-^2) + d_2 (J_+^2 + J_-^2) \quad (2.16)$$

donde $J_+ y J_- = (J_a - iJ_b)$

2.4 Acoplamiento de cuadrupolo nuclear

Los núcleos atómicos de las moléculas con un spin nuclear $I \geq 1$ poseen una distribución de carga no esférica que al interactuar con el gradiente de campo eléctrico de la molécula producen un desdoblamiento de las líneas espectrales denominado estructura hiperfina de acoplamiento de cuadrupolo nuclear. Por ello, la determinación de la estructura hiperfina de un espectro de rotación suele ser un paso obligado para la confirmación de estructuras de especies químicas semejantes [20].

Este fenómeno, descubierto por Good en 1946 [21], atribuye este desdoblamiento al acoplamiento entre el momento angular de spin nuclear I y el momento angular de rotación J , lo cual da lugar a un momento angular total F caracterizado por un nuevo número cuántico:

$$F = I + J, I + J - 1, \dots, |I - J| \quad (2.17)$$

La interacción de cuadrupolo nuclear se caracteriza mediante el tensor de cuadrupolo χ

$$\chi = \begin{pmatrix} \chi_{aa} & \chi_{ab} & \chi_{ac} \\ \chi_{ba} & \chi_{bb} & \chi_{bc} \\ \chi_{ca} & \chi_{cb} & \chi_{cc} \end{pmatrix} \quad (2.18)$$

Los elementos del tensor, denotados de manera general como χ_{gg} ($g = x, y, z$), se definen como:

$$\chi_{gg} = eq_{gg}Q = e \frac{\partial^2 V}{\partial g^2} Q \quad (2.19)$$

donde e es la carga del electrón, q es el gradiente de campo eléctrico, Q es el momento de cuadrupolo nuclear y V es el potencial eléctrico. La constante de acoplamiento χ_{gg} es proporcional al gradiente de campo eléctrico circundante, por lo que es un parámetro útil para caracterizar el entorno electrónico del núcleo en cuestión.

Para elementos con un núcleo de acoplamiento débil, como es el caso del ^{14}N ($I = 1$) estudiado en este proyecto, suele ser posible determinar solo los elementos diagonales del tensor, los cuales no son linealmente independientes y satisfacen la siguiente condición:

$$\chi_{aa} + \chi_{bb} + \chi_{cc} = 0 \quad (2.20)$$

por lo que es habitual calcular del espectro dos valores independientes, como χ_{aa} y $\chi_{bb} - \chi_{cc}$.

2.5 Métodos computacionales

La función de onda electrónica de una molécula diatómica es función de un único parámetro. Para moléculas poliatómicas, la presencia de varios núcleos complica los cálculos mecanocuánticos, ya que la función de onda electrónica depende de las distancias interatómicas, ángulos de enlace y ángulos diedros. Un tratamiento teórico completo de una molécula poliatómica incluye el cálculo de la función de onda electrónica para un intervalo de cada uno de estos parámetros [22].

Al intentar extender nuestros cálculos más allá de átomos hidrogenoides, el número de funciones base precisas para construir los orbitales moleculares de una molécula aumenta, con las dificultades de cálculo que lleva aparejadas. Esto es relevante además puesto que no solo van a aparecer integrales monocéntricas y bicéntricas, sino que pueden darse de hasta 4 centros.

La evaluación completa de todas las integrales electrónicas no posee soluciones analíticas, por lo que actualmente se resuelve numéricamente. Sin embargo, no es necesario resolver todas

las integrales para ofrecer unos resultados precisos en Química Cuántica. Nace aquí la primera división de los métodos teóricos en diferentes aproximaciones:

- Mecánica molecular
- Métodos semiempíricos
- Métodos *ab initio*
- Teoría del funcional de la densidad

2.5.1 Cálculos empíricos: Mecánica molecular y modelos semiempíricos

Los métodos basados en la mecánica molecular constituyen la aproximación más sencilla para interpretar las ecuaciones que rigen el movimiento de los sistemas moleculares. Basados en los modelos de la mecánica clásica (como el oscilador armónico y anarmónico), no consideran ningún efecto cuántico, sino que se limitan a evaluar la energía mecánica involucrada en la deformación molecular, considerando la molécula como un sistema de bolas y muelles.

Fundamentalmente aplican los modelos de la física clásica para la descripción del enlace molecular, considerando que los núcleos se someten a un campo de fuerzas (Force Field, FF) donde se engloban términos que dan cuenta empíricamente de las interacciones electrostáticas no enlazantes, así como de distancias, tensiones y ángulos de enlace. Por este motivo, una de las dificultades de esta aproximación radica en el cálculo de la energía potencial de la molécula, la cual puede aproximarse de la siguiente manera:

$$E = E_{stretch} + E_{bending} + E_{torsion} + E_{vdWaals} + E_{oop\ bend} + E_{elect.int} \quad (2.21)$$

Existen numerosos programas (AVOGADRO, CHAMBER, CHARMM, etc) que implementan estos métodos, pero todos presentan el inconveniente de que el cálculo se basa en un elevado número de parámetros correspondientes a una familia de compuestos que se ha usado para parametrización del modelo, pero que no siempre se corresponde con los del sistema objeto de estudio.

Sin embargo, la rapidez que ofrece esta metodología la posiciona como el punto de partida para realizar, con un bajo coste computacional, la búsqueda conformacional de un sistema molecular.

En este proyecto, se usará el método MMFF (Merck Molecular Force Field), que emplea términos anarmónicos para las distancias y ángulos de enlace y que presenta además la ventaja de estar parametrizado a partir de cálculos *ab initio*. Este método se ha utilizado únicamente para las estructuras iniciales de partida.

Los métodos semiempíricos, hoy en día en desuso, combinan algunas integrales mecanocuánticas con datos empíricos y constituyen una aproximación ligeramente mejor que los cálculos de mecánica molecular.

2.5.2 Métodos *ab initio*

Se denominan métodos *ab initio* a aquellos que resuelven sin aproximaciones empíricas la ecuación de Schrödinger para un sistema molecular, partiendo de un conjunto de funciones base y un nivel de cálculo determinado. La precisión del cálculo depende de su nivel. Los niveles de cálculo se clasifican en métodos de Hartree-Fock (sin correlación electrónica), post-Hartree-Fock y multirreferenciales. Dependiendo del método elegido los cálculos *ab initio* pueden alcanzar una gran precisión. Sin embargo, los niveles más avanzados requieren tiempos de cálculo muy considerables. Por ese motivo se han desarrollado los métodos alternativos de teoría del funcional de la densidad, que se explican más abajo, y que necesitan menos requerimientos computacionales y tiempo de cálculo.

2.5.3 Teoría del Funcional de la Densidad

La Teoría del Funcional de la Densidad (DFT por sus siglas en inglés), o métodos de densidad electrónica, se inspira en el teorema de Hohenberg-Kohn, el cual afirma que la energía del estado electrónico fundamental de un sistema puede determinarse si se conoce su densidad electrónica $\rho(\vec{r})$. La energía es por tanto un funcional (función de funciones) de la densidad y se expresa de la siguiente manera:

$$E(\rho) = T(\rho) + E_{en}(\rho) + E_{ee}(\rho) \quad (2.22)$$

donde se incluyen las energías cinéticas T , de interacción electrón-núcleo E_{en} y electrón-electrón E_{ee} .

El teorema no desarrolla de manera sistemática cómo se debe construir el funcional, pero la implementación de las ecuaciones de Kohn y Sham marcó un hito para la implementación en el mundo de la química cuántica al reducir el tiempo de cálculo.

Kohn y Sham partieron de un sistema de $2N$ electrones no interactuantes, haciendo coincidir su densidad electrónica con el sistema real, en el que sí hay interacción, de tal manera que la energía puede reescribirse como:

$$E(\rho) = T_s(\rho) + E_{en}(\rho) + E_{xc}(\rho) + J(\rho) \quad (2.23)$$

donde aparecen tres términos nuevos; uno que constituye una aproximación a la energía cinética real T_s , la energía de interacción de Coulomb clásica J y el término de correlación e intercambio E_{xc} .

$$E_{xc}(\rho) = T(\rho) - T_s(\rho) + E_{ee}(\rho) - J(\rho) \quad (2.24)$$

La dificultad de la DFT consiste en encontrar expresiones para el cálculo de este término, lo cual suele implicar buscar, como en el método Hartree-Fock, un conjunto de orbitales ortogonales que minimicen la energía del sistema, de tal manera que, partiendo de un funcional inicial, se inicia un procedimiento iterativo.

La manera en la que se aborda el cálculo del término de correlación e intercambio permite diferenciar tres grandes aproximaciones:

A. Aproximación de la densidad local (LDA)

Considera que el funcional es solamente función de la densidad, tratada como la de un gas uniforme de electrones, introduciendo la energía de intercambio mediante la fórmula de Dirac.

B. Aproximación del gradiente generalizado

Las energías de correlación e intercambio pasan a depender no solo de la densidad sino también del módulo del gradiente de la densidad. Estos métodos suelen partir del funcional LDA que posteriormente se combina con términos de corrección de gradiente. Entre los más populares destaca el propuesto por Becke (B) para el intercambio. Un funcional de correlación muy extendido es el desarrollado por Lee,

Yang y Parr (LYP). La fusión de los funcionales de Becke (intercambio) y LYP (correlación) da lugar al método BLYP, muy extendido en química cuántica.

C. Funcionales híbridos

La última solución consiste en incorporar parte de la energía de intercambio exacta de Hartree-Fock en el funcional de intercambio. De nuevo, uno de los funcionales más populares de intercambio fue propuesto por Becke (B3), quien empleó resultados procedentes de datos experimentales termodinámicos para optimizar algunos coeficientes del funcional. Su combinación con el funcional LYP da lugar al método B3LYP, empleado en este trabajo. Becke propuso ligeras modificaciones en los coeficientes del funcional de intercambio, dando lugar a una amplia gama de métodos de cálculo, dentro de los cuales resaltamos el B2PLYP, también usado en el proyecto.

2.5.4 Funciones base

La mayor parte de los métodos mecanocuánticos moleculares comienzan el cálculo con la elección de las funciones base que usan para expresar los OM del sistema. Constituyen una etapa crítica en la optimización del cálculo computacional.

Para moléculas diatómicas, cada orbital atómico puede expresarse como una combinación lineal de uno o más orbitales de tipo Slater (STO). Sin embargo, para moléculas más grandes se necesita evaluar integrales de mayor complejidad (uno, dos, tres centros, etc). El cálculo, no solo implica una mayor dificultad, sino que lleva aparejado un mayor costo computacional en términos de tiempo. Por ello, Boys propuso en 1950 el uso de funciones de tipo Gaussiano (GTO).

Las funciones gaussianas difieren de un orbital de Slater en la forma de la función exponencial. Además, dentro de las funciones GTO encontramos funciones esféricas y cartesianas. Sin embargo, ninguna es capaz de proporcionar con tan solo una función una aproximación lo suficientemente precisa como para describir un orbital. Por ello, se usa frecuentemente una contracción de funciones para describir los orbitales del sistema molecular.

Existen varias clases de funciones GTO, entre las que destacan las siguientes:

Tabla 2.2. Funciones base tipo GTO (orbitales gaussianos) de uso común en Química cuántica.

Bases de Pople	STO-NG, 6-31G**,6-311G*, LP-31G*
Bases de Dunning y Huzinaga	cc-pVDZ, aug-cc-pVDZ, D95V**
Bases de Jensen	cc-pc-1, cc-pc-2, aug-cc-pc-0
Bases de Ahlrichs	def2-TZVP, def2-QZVP, def2-TZVPPD

En este trabajo se hace uso tanto de la base de Ahlrichs def2-TZVP como de la base de Pople 6-311G(d). La notación de esta segunda indica que cada orbital interno se describe con una única función que es contracción de 6 funciones gaussianas, mientras que cada orbital de valencia es triple-zeta (tres funciones), una de ellas contracción de 3 gaussianas, y las otras dos son gaussianas primitivas. Además, a la base se le ha añadido una función de polarización, que incluye funciones que corresponden a un número cuántico angular superior; en este caso se añade un conjunto de funciones d. Estas funciones de polarización son cruciales para describir los cambios de intensidad electrónica de un átomo en su entorno molecular.

Técnicas experimentales

La espectroscopía de rotación con transformada de Fourier (FTMW) es una técnica potente para la determinación estructural en fase gas, proporcionando un alto nivel de resolución espectral que permite la identificación inequívoca de tautómeros, isómeros e incluso isotopólogos.

El instrumento que se ha empleado para este trabajo es un espectrómetro FTMW con pulso multifrecuencia o *chirped-pulse* (CP-FTMW) de la compañía BrightSpec. Este dispositivo, ideado en el año 2006 por el grupo de Brooks Pate, permite la excitación mediante un pulso multifrecuencia (o *chirp*) de una banda espectral de varios gigahertzios, lo cual supone una ventaja importante en comparación con los espectrómetros FTMW con cavidades Fabry-Perot, que tienen un ancho de banda muy reducido (del orden del megahertzio) [23–25].

3.1 Expansión supersónica

El espectrómetro CP-FTMW utiliza una muestra gaseosa en expansión supersónica, una técnica que permite un enfriamiento exacerbado aprovechando el efecto Joule-Thomson [26]. Para la generación de este chorro supersónico se expande un compuesto gaseoso diluido en un gas portador desde una región a alta presión (1-10 bar) hacia otra de muy baja presión (10^{-9} bar) a través de un pequeño orificio o tobera (típicamente < 1 mm). En la expansión, la apertura del orificio es menor que el recorrido libre medio de los átomos del gas de arrastre, por lo que las múltiples colisiones entre la molécula y el gas portador provocan un intercambio energético, transfiriendo la energía interna vibracional o rotacional a energía cinética [27]. Este efecto modifica la distribución de velocidades de Maxwell-Boltzmann de la mezcla gaseosa a lo largo de la dirección de flujo (ecuación 3.1), pasando de un movimiento térmico aleatorio a una distribución muy estrecha centrada en torno a la velocidad terminal del gas.

$$g(v_z) = \left(\frac{m}{2\pi k_B T} \right)^{1/2} e^{-\frac{mv_z^2}{2k_B T}} \quad (3.1)$$

El estrechamiento de la función de distribución de velocidades lleva aparejado un descenso en la temperatura traslacional de las moléculas, lo cual provoca un enfriamiento de sus grados de libertad, pero sin condensación del gas. Esto hace que la anchura de las líneas espectrales disminuya, tanto por la menor temperatura como por la práctica ausencia de colisiones en la zona exterior a la tobera.

Por otro lado, la población de los estados excitados de vibración de la molécula pasa a ser casi nula. Este congelamiento de los niveles de vibración permite eliminar las bandas calientes del espectro, simplificándolo. Además, al aumentar la población de los niveles más bajos de energía, la intensidad de las líneas aumenta considerablemente.

La Figura 3.1 muestra de manera esquemática la estructura de un chorro supersónico. La molécula objeto de estudio y el gas portador se mezclan en una región previa a la expansión. En esta zona los átomos y/o moléculas presentan una distribución de velocidades de Maxwell-Boltzmann correspondiente a la temperatura de equilibrio. Gracias a esta expresión se puede derivar también la velocidad máxima, la cual viene dada por la siguiente ecuación (solo válida para gases ideales, para mezclas se debe considerar la posibilidad de hacer aproximaciones):

$$v_{max} = \left(\frac{5k_B T}{m} \right)^{1/2} \quad (3.2)$$

La expansión supersónica se produce al conectar la región de alta presión (reservorio) con la región de bajo vacío (cámara de vacío) a través de un pequeño orificio, en nuestro caso una tobera cerrada por un inyector pulsado (*pulsed nozzle*). La caracterización de las distintas zonas puede realizarse gracias al número de Mach, que se define de la siguiente manera:

$$M = \frac{v_{gas}}{c_{local}} \quad (3.3)$$

Donde v_{gas} es la velocidad del gas y c_{local} es la velocidad del sonido en esa área. La expansión puede describirse en términos de la velocidad del sonido puesto que la propagación del sonido en un gas ideal puede considerarse un proceso adiabático e isoentrópico [28].

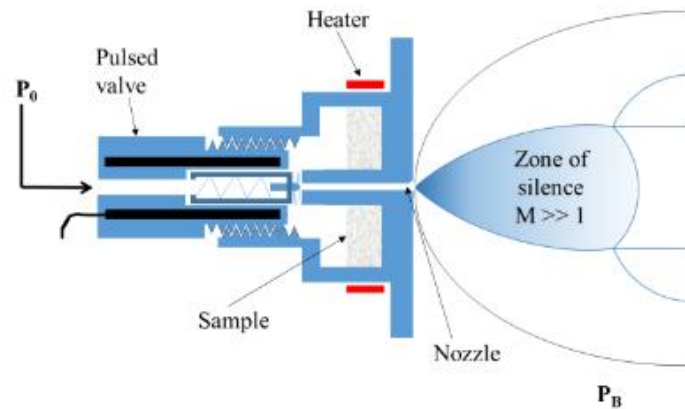


Figura 3.1. Esquema de la expansión supersónica incluyendo el nozzle pulsado

El movimiento aleatorio de las moléculas en la zona de pre-expansión ($M < 1$, puesto que hay muchas colisiones y la velocidad es mucho menor que la del sonido) se convierte en un chorro supersónico gracias a la diferencia de presiones entre ambas zonas, lo cual provoca una aceleración del gas hasta alcanzar una velocidad que iguala la del sonido en la salida del reservorio ($M = 1$). Durante la expansión en la cámara de vacío la densidad de átomos del gas portador disminuye, por lo que lo hace también el número de colisiones efectivas y en consecuencia la velocidad media aumenta de manera significativa, consiguiendo un chorro con un número de Mach muy superior a 1. Esta área dentro de la cámara de vacío o expansión se denomina zona de silencio, puesto que las colisiones entre moléculas son prácticamente inexistentes. Esto es de suma importancia para el estudio de agregados unidos por enlaces débiles, los cuales, una vez formados en las etapas iniciales de la expansión, quedan congelados durante el proceso de expansión, lo que permite su investigación espectroscópica.

3.2 Chirped-pulse FTMW

El espectrómetro empleado hace uso de un pulso de excitación multifrecuencia que denominamos *chirp* (trino), y que barre de manera lineal un rango de frecuencias previamente seleccionado (en nuestro caso de 2-8 GHz). Esto permite que todas las transiciones resonantes con alguna frecuencia dentro de ese rango cubierto por el *chirp* sean registradas de manera simultánea, reduciendo sobremanera el tiempo de adquisición del espectro.

En nuestro equipo, la expansión ocurre en una cámara de alto vacío donde se alojan a su vez dos antenas. La primera de ellas es la encargada de emitir los pulsos de radiación provenientes de un generador de onda arbitraria (AWG) que son a su vez amplificados en un amplificador de estado sólido de 200 W. La segunda es la encargada de registrar la señal de decaimiento molecular (FID, free-induction decay), que posteriormente atraviesa un limitador de diodo y un conmutador de diodo PIN, antes de pasar al amplificador de bajo ruido (LNA por sus siglas en inglés). Todas las frecuencias se encuentran en fase gracias a un patrón de rubidio de 10 MHz. Un esquema del aparato se muestra en la Figura 3.2.

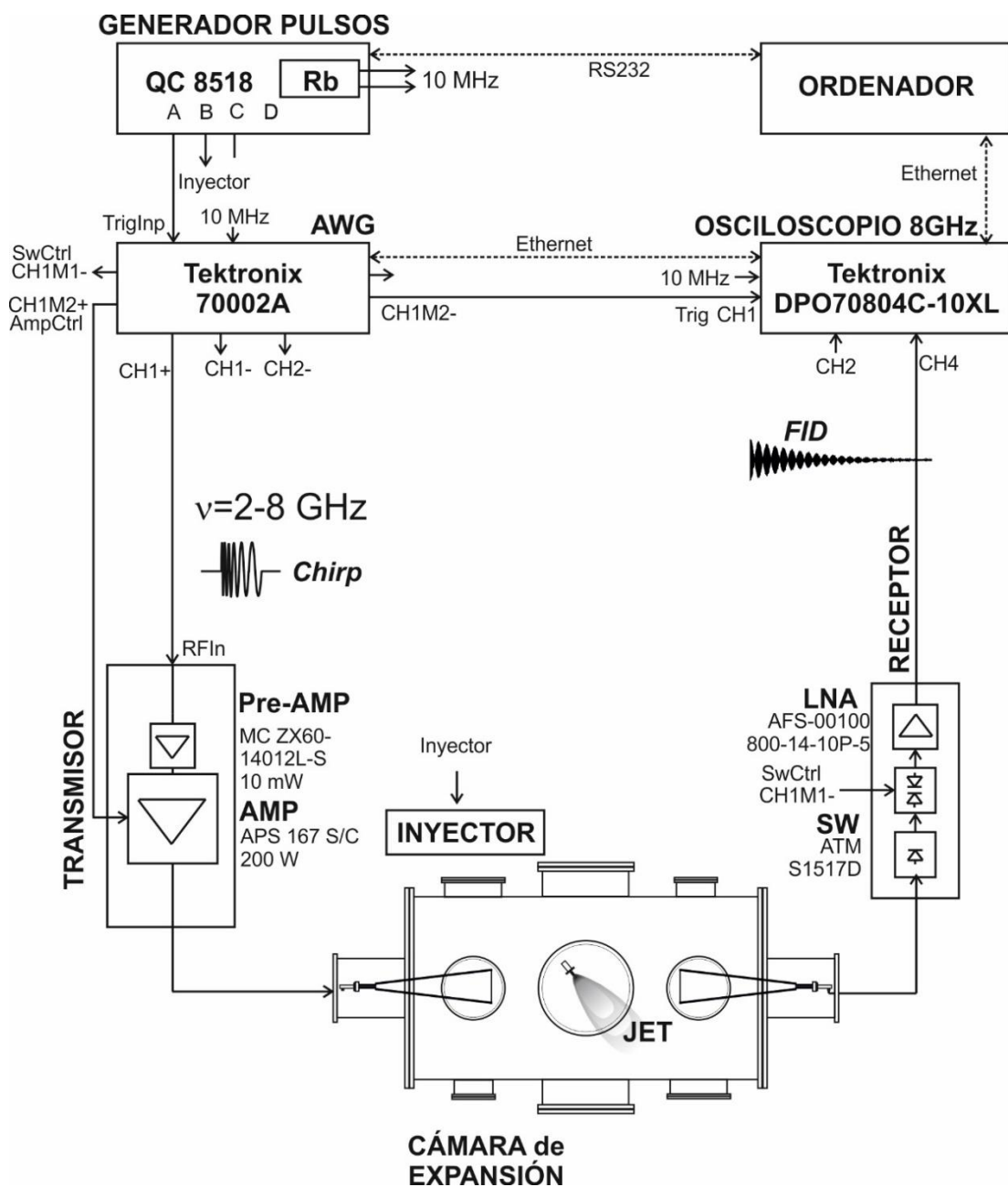


Figura 3.2. Diagrama del espectrómetro CP-FTMW

Por su parte, la introducción de la muestra se posibilita gracias a una electroválvula de solenoide que se encuentra junto al nozzle, donde se deposita la muestra para su calentamiento y posterior vaporización (la temperatura de calentamiento del nozzle es otro de los puntos de optimización del entramado experimental) [29].

La secuencia de adquisición del espectro se puede resumir de la siguiente manera:

1. Expansión supersónica. La muestra se introduce junto con el gas portador en la cámara de expansión. El chorro supersónico se crea al abrir la válvula por un intervalo de tiempo de unos 500-900 μs (este es uno de los parámetros experimentales a optimizar). Posteriormente se deja un periodo de unos 200 μs para la estabilización del pulso y que este llegue a la cámara.

2. Excitación. Se genera un pulso chirp (1-5 μs) que reorienta los dipolos de las moléculas presentes (previamente se encontraban ordenados de manera aleatoria) en una única dirección, resultando en una polarización a nivel macroscópico. Una vez finalizado el pulso, las moléculas regresan a sus estados de partida (ordenamiento aleatorio) emitiendo radiación coherente a unas frecuencias resonantes con las de las transiciones de rotación.

3. Registro de la señal. El decaimiento de la polarización es registrado a lo largo del tiempo (Free Induction Decay, FID) mediante una antena de bocina. La señal es posteriormente tratada con un amplificador de bajo ruido para mejorar la relación S/N.

4. Integración. Las señales registradas son promediadas en el dominio del tiempo mediante un osciloscopio digital para finalmente aplicar la transformada de Fourier y pasar los datos al dominio de frecuencias.

Un esquema ilustrativo de este proceso puede visualizarse en la Figura 3.3.

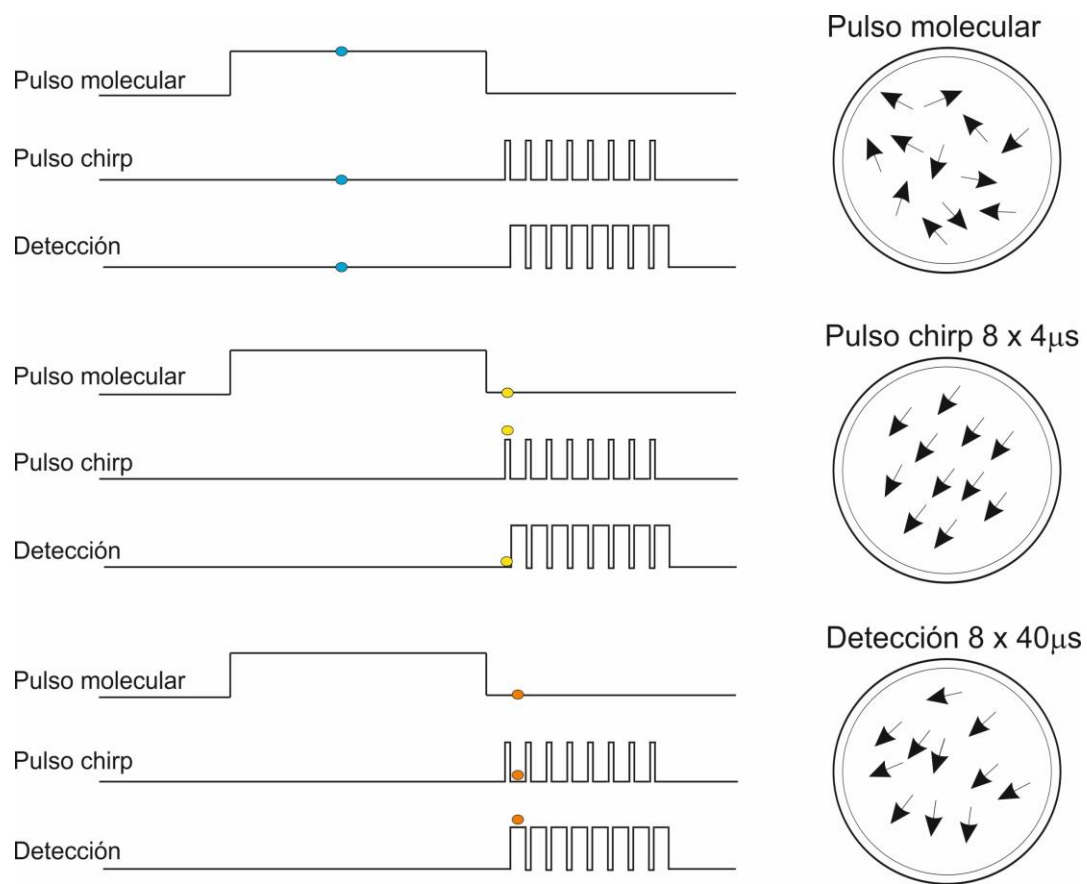


Figura 3.3. Diagrama de la secuencia de adquisición del espectro.

Figura no a escala.

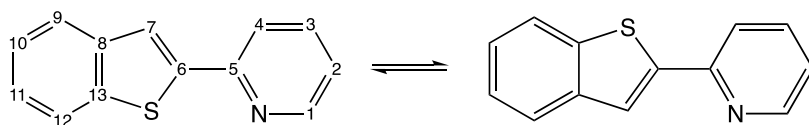
La discusión de resultados computacionales y espectroscópicos se organizará en los siguientes apartados:

- 4.1 Modelado de la estructura monomérica
- 4.2 Análisis de la superficie de energía potencial
- 4.3 Modelado del agregado monohidratado
- 4.4 Análisis del espectro de rotación del monómero
- 4.5 Discusión estructural e interacciones no covalentes

4.1 Modelado de la estructura monomérica

Las moléculas que presentan un número elevado de átomos poseen habitualmente un número considerable de conformaciones, algunas de las cuales pueden ser mínimos de energía con suficiente población para ser detectados espectroscópicamente. En general, interesa conocer no solo el conformero de más baja energía (mínimo global), sino también aquellos que poseen una diferencia energética con este tal que, en determinadas situaciones (como puede ser a temperatura ambiente), la población sea significativa. En este trabajo se inició el estudio de la molécula de PBT mediante la optimización (energética y geométrica) de las dos estructuras plausibles del monómero, que denominaremos *cis* y *trans* (Esquema 4.1). No fue necesario realizar una búsqueda conformacional más detallada ya que esta molécula dispone de un único grado de libertad de torsión. Las dos estructuras iniciales se construyeron inicialmente con el programa MOLDEN, y se diferencian en la disposición de los dos heteroátomos de la molécula (nitrógeno y azufre), que pueden encontrarse enfrentados o en lados opuestos.

En ambos casos se partió de estructuras planas de la molécula. Debido a la orientación próxima de los heteroátomos, cabe esperar que la conformación *cis* pudiera dar lugar a interacciones electrónicas entre dichos átomos.



Esquema 4.1. Conformaciones *cis* (izquierda) y *trans* (derecha) del 2-(2-piridil)benzo[b]tiofeno (PBT), y notación adoptada.

Los cálculos computacionales se llevaron a cabo utilizando teoría del funcional de densidad (DFT) y dos métodos diferentes: 1) el método híbrido B3LYP de Becke (funcional triparamétrico de Lee-Yang-Parr) y 2) el método doble híbrido B2PLYP de Grimme, que incluye correcciones MP2 y tiene un coste computacional mayor. Se incluyó en ambos casos una corrección de dispersión de Grimme de tipo D3, con funciones de amortiguamiento de Becke-Johnson (D3-BJ). La base de funciones empleada fue una base polarizada triple zeta de Ahlrichs que incluye funciones difusas (def2-TZVP). Los cálculos computacionales se llevaron a cabo con GAUSSIAN.

La optimización de estas dos estructuras arrojó una diferencia energética de $2,27 \text{ kJ mol}^{-1}$ en favor del conformero *cis*, que se erigió como el más estable para el nivel de cálculo B3LYP-D3(BJ)/def2TZVP (energía electrónica más energía del punto cero). Esta diferencia es de $2,28 \text{ kJ mol}^{-1}$ para el caso del nivel B2PLYP-D3(BJ)/def2TZVP. Por tanto, los valores energéticos son muy próximos en ambos cálculos.

Por otro lado, el cálculo computacional de estas dos estructuras permitió conocer la predicción de las constantes de rotación y de las constantes de distorsión centrífuga, así como de los momentos dipolares, los cuales resultan especialmente útiles de cara a la asignación del espectro de rotación. La presencia de un momento dipolar relativamente parecido tanto en el eje de inercia *b* como en el eje *a* puede complicar *a priori* la asignación de líneas, aunque la inexistencia de momento dipolar en el eje *c*, por ser la molécula cuasi plana, contribuye de manera favorable a la asignación.

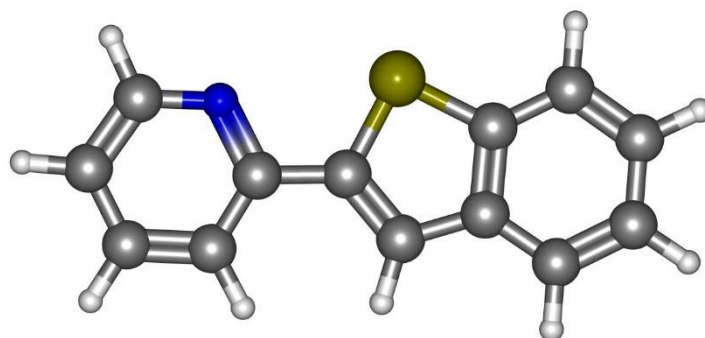


Figura 4.1. Estructura optimizada para el conformero cis.

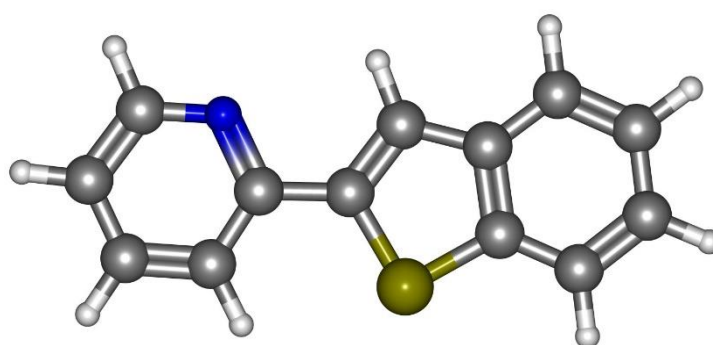


Figura 4.2. Estructura optimizada para el conformero trans.

Un hecho que resultó desconcertante durante esta etapa de investigación fue la comparación con un artículo de Lu & Ehara [30], donde se había realizado un estudio computacional B3LYP de la molécula de PBT y de otras de estructura similar. En él, estos investigadores apuntaban que la disposición más estable a un nivel de cálculo B3LYP/6-311G(d) era *trans*, en contraposición a nuestros cálculos. Por este motivo, y de cara a conocer si el simple hecho de cambiar las funciones de base afectaba tan singularmente a la optimización, se realizó un cálculo adicional empleando la misma metodología que la descrita en la citada investigación teórica.

Se comprobó que los cálculos publicados por los investigadores anteriores no eran correctos, ya que el cálculo a ese nivel apuntaba en el mismo sentido que los realizados por nosotros: la estructura *cis* es la de menor energía en todos los niveles de cálculo. Los datos de estas optimizaciones se incluyen en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1. Resultados computacionales para la molécula de PBT, en sus conformaciones *cis* y *trans*.

CONFÓRMERO	B3LYP-D3(BJ)/DEF2-TZVP		B2PLYP-D3(BJ)/DEF2-TZVP		B3LYP/6-311G(D)	
	<i>CIS</i>	<i>TRANS</i>	<i>CIS</i>	<i>TRANS</i>	<i>CIS</i>	<i>TRANS</i>
ROTACIÓN						
<i>A</i> / MHz ^a	1938.8	1901.0	1938.6	1901.0	1925.7	1880.3
<i>B</i> / MHz	289.4	288.8	289.6	289.0	287.4	286.9
<i>C</i> / MHz	251.8	250.7	251.9	250.8	250.1	248.9
DIST. CENTRIFUGA						
<i>D_J</i> / kHz ^b	0.00099	0.00097	0.00100	0.00098	0.00100	0.00098
<i>D_{JK}</i> / kHz	0.00317	0.00114	0.00311	0.00112	0.00327	0.00129
<i>D_K</i> / kHz	0.11074	0.11796	0.11011	0.11734	0.11037	0.11979
<i>d₁</i> / kHz	-0.00014	-0.00015	-0.00014	-0.00015	-0.00014	-0.00015
<i>d₂</i> / kHz	-0.00001	-0.00001	-0.00001	-0.00001	-0.00001	-0.00001
CUADRUPOLO (¹⁴N)						
χ_{aa} / MHz ^c	-0.52	-0.62	-0.49	-0.58	-0.37	-0.52
χ_{bb} / MHz	-2.90	-2.86	-2.80	-2.76	-2.87	-2.79
χ_{cc} / MHz	3.42	3.48	3.29	3.35	3.24	3.31
MOMENTO DIPOLAR						
$ \mu_a $ / D ^d	1.23	0.96	1.30	1.04	1.25	0.99
$ \mu_b $ / D	2.06	0.83	2.06	0.86	2.19	0.73
$ \mu_c $ / D	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
ENERGÍAS						
ΔE_0 / kJ mol ⁻¹ ^e	0.00	2.27	0.00	2.28	0.00	3.34
ΔG / kJ mol ⁻¹	0.00	2.03	0.00	2.01	0.00	3.10

^aConstantes de rotación (*A*, *B*, *C*). ^bConstantes de distorsión centrífuga de orden cuarto (representación S: *D_J*, *D_{JK}*, *D_K*, *d₁*, *d₂*).

^cElementos diagonales del tensor de cuadrupolo en el sistema de ejes principales de inercia (χ_{aa} , χ_{bb} , χ_{cc}). ^dComponentes del momento dipolar eléctrico. ^eEnergías relativas ΔE_0 y ΔG (a 298 K y 1 atm).

Una de las cuestiones a considerar en el campo de la espectroscopía de rotación es conocer si la estructura encontrada en fase gas se corresponde con las observaciones en fase condensada, en particular en el medio cristalino o a temperatura ambiente. Para ello, es conveniente repasar si existe literatura científica al respecto. En nuestro caso, la estructura de difracción de rayos X de la molécula de PBT se encuentra publicada [31] y muestra una disposición cisoide, con un ángulo de torsión de 3.3°. Por ello, resulta interesante comparar

con el ángulo de torsión que predicen los métodos computacionales, así como otros parámetros geométricos de interés, los cuales se recogen en la Tabla 4.2. Se incluyen en esta tabla también los datos correspondientes a otra molécula con analogías estructurales a la de PBT, en concreto la 2-(2'-tienil)piridina (en adelante TYP), que está siendo objeto de estudio en el grupo de investigación.

Hay algunos detalles destacables en la Tabla 4.2. En primer lugar es reseñable el hecho de que los anillos de piridina y benzotiofeno que componen las moléculas de PBT y TYP no son totalmente coplanares en el medio cristalino, como resulta de los ángulos de torsión (N1-C5-C6-S1) de 3.3(2)° y 4.5°. *A priori*, esta pequeña torsión entre los dos bloques de piridina y benzotiofeno podría atribuirse a la presencia de una cierta repulsión o acomodación de los átomos de nitrógeno y azufre, los cuales se encuentran a una distancia menor que la suma de radios atómicos (3.35 Å), que coincide tanto para la estructura cristalográfica como para los cálculos teóricos (N...S = 2.90 Å). Por contra, el cálculo computacional predice estructuras completamente planas, lo que puede indicar que en la fase cristalina la molécula se puede ver afectada por interacciones intermoleculares con moléculas vecinas. La determinación del ángulo de torsión y otros parámetros estructurales para la molécula aislada puede realizarse mediante espectroscopía de rotación, pero requiere la observación de especies isotópicas, lo que se abordará en siguientes epígrafes.

Tabla 4.2. Predicciones estructurales para las moléculas de PBT y TYP (conformación *cis* en ambos casos) empleando teoría del funcional de la densidad.

	PBT			TYP	
	<i>B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVP</i> ^a	<i>B2PLYP-D3(BJ)/def2-TZVP</i> ^a	Estructura Rayos X ^b	<i>B3LYP/def2-TZVP</i> ^c	Estructura Rayos X ^d
N1-C5-C6-S1 (°)	-0.01	-0.01	3.3	-0.00	4.48
C5-C6 (Å)	1.459	1.460	1.47	1.458	1.469
S1-C6-C7 (°)	112.4	112.5	112.5	110.8	110.5
S1-C6-C5 (°)	118.5	118.4	118.2	119.6	120.6
N1-C5-C6 (°)	116.1	115.9	115.5	116.4	115.1
N1-C5-C4 (°)	121.7	122.0	122.8	121.6	123.0
N...S (Å)	2.902	2.894	2.9	2.925	2.933
C7-C8 (Å)	1.428	1.427	1.440	1.416	1.407
C6-C7 (Å)	1.364	1.367	1.353	1.375	1.369
C11-C10 (Å)	1.403	1.405	1.41		

^aCalculado en este trabajo. ^bEstructura obtenida de la ref. [31]. ^cCalculado en este trabajo. [32]. ^dEstructura obtenida de la ref. [33]

El enlace de unión entre los dos anillos $r(C5-C6)$ se determina en el medio cristalino como 1.47 Å, valor ligeramente superior a los cálculos computacionales (1.46 Å). Este valor coincide en las moléculas de PBT y TYP. Este hecho puede sugerir que la presencia de ese anillo adicional que presenta la molécula de PBT apenas parece tener influencia en los parámetros geométricos de los enlaces que conectan los dos anillos.

Por otro lado, era esperable que el enlace puente $r(C5-C6)$ fuese ligeramente más corto que un enlace carbono-carbono sencillo (1.54 Å), lo que confirma la resonancia entre los anillos que componen la molécula de PBT. Por su parte, la conjugación del anillo de tiofeno con el grupo fenilo con el que se encuentra fusionado se pone de manifiesto si se atiende a las distancias de enlace C7-C8 y C6-C7. Estas poseen valores más largos y más cortos, respectivamente, que las distancias de enlace carbono-carbono del fenilo.

En general, la tabla muestra cómo las mayores diferencias entre los valores teóricos y los correspondientes a la fase cristalina se encuentran para el ángulo de torsión entre anillos. No existe una diferencia reseñable en cuanto al uso del nivel B3LYP o B2PLYP, dado que, pese a que el nivel B2PLYP ofrece resultados más cercanos a los experimentales, la diferencia es insignificante. Esto hace plantearse la cuestión acerca de la relación coste-precisión tan preponderante en la química computacional. Podría considerarse también la introducción de otras bases de funciones distintas, pero la implementada posee un buen nivel de precisión para los estudios espectroscópicos y no se ha considerado necesario utilizar otros métodos.

4.2 Análisis de la superficie de energía potencial

Una de las cuestiones que resulta necesario abordar antes del estudio del espectro es si será posible observar ambos conformeros experimentalmente. Los cálculos computacionales han arrojado una diferencia energética pequeña entre ambos conformeros. Sin embargo, la presencia o no de ambas especies en el espectro no depende solo de sus energías relativas sino de la barrera energética que los separa, ya que una barrera pequeña podría permitir la conversión de la especie de menor energía en el mínimo global mediante procesos de colisión en las etapas iniciales del chorro supersónico. Por este motivo, resulta interesante calcular la Superficie de Energía Potencial (SEP) de la molécula.

El concepto de SEP surge en el contexto de la aproximación de Born-Oppenheimer. La resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica para una determinada configuración nuclear proporciona la energía potencial. El cálculo de la energía para todas las configuraciones nucleares posibles da lugar a la superficie de energía potencial.

El problema central que presenta el cálculo de la SEP es la dimensionalidad de la misma, ya que en un sistema de N átomos son necesarias $3N-6$ dimensiones (en el caso del PBT, 66 dimensiones), y a esto se debe añadir un número adecuado de puntos por cada grado de libertad (en el caso de 10 puntos, por ejemplo, deberíamos hacer 10^{66} cálculos). Evidentemente resulta imposible.

La solución al problema consiste en centrarse en alguna zona de la SEP que sea trascendente por su interés químico. En nuestro caso se ha optado por escoger como variable el ángulo de torsión N1-C5-C6-S1, dado que la SEP tiene carácter monodimensional. Para investigarla se ha efectuado un cálculo tipo *scan* en el que se ha barrido este diedro desde 0° hasta 180° cambiando el ángulo en 10° en cada paso. Debido a la simetría de la función el rango de 180° a 360° se construye en su totalidad con los datos anteriores. El cálculo se realizó tanto para PBT como TYP. La SEP resultante de este cálculo se muestra en la Figura 4.3.

En la superficie se aprecian tres puntos estacionarios, es decir, que tienen gradiente nulo. Entre estos conviene distinguir cuáles son mínimos auténticos de la SEP y cuáles son puntos de ensilladura, entre los que se incluyen los estados de transición. Para ello conviene analizar la matriz de derivadas segundas de la energía o hessiano. Los mínimos son puntos estacionarios tales que al diagonalizar el hessiano se obtienen todos los valores propios negativos, algo que no ocurre para los puntos de ensilladura, donde se obtiene un solo valor propio negativo.

GAUSSIAN realiza la optimización a través de una metodología que combina el gradiente y el hessiano, una opción más costosa que otros métodos como el método de mayor pendiente (*steepest-descent*), pero que es extremadamente eficiente: el algoritmo de Berny [34].

El programa, sin embargo, no distingue por sí mismo entre mínimos y estados estacionarios, ya que solo proporciona el valor del gradiente raíz cuadrático medio (RMS, *root mean square*), que es básicamente un promedio de los valores de gradiente, puesto que cada átomo de la molécula tiene asociado un gradiente particular.

El quid de la cuestión radica en cómo dilucidar los valores propios del hessiano, que indican la curvatura de la función a lo largo de los vectores propios. Esto es sencillo si pensamos que los valores propios se corresponden con las constantes de fuerza, a través de las cuales se obtienen las frecuencias de vibración (los vectores propios representan los modos normales de vibración). Por ello, para identificar un estado de transición se debe buscar alguna frecuencia de vibración imaginaria.

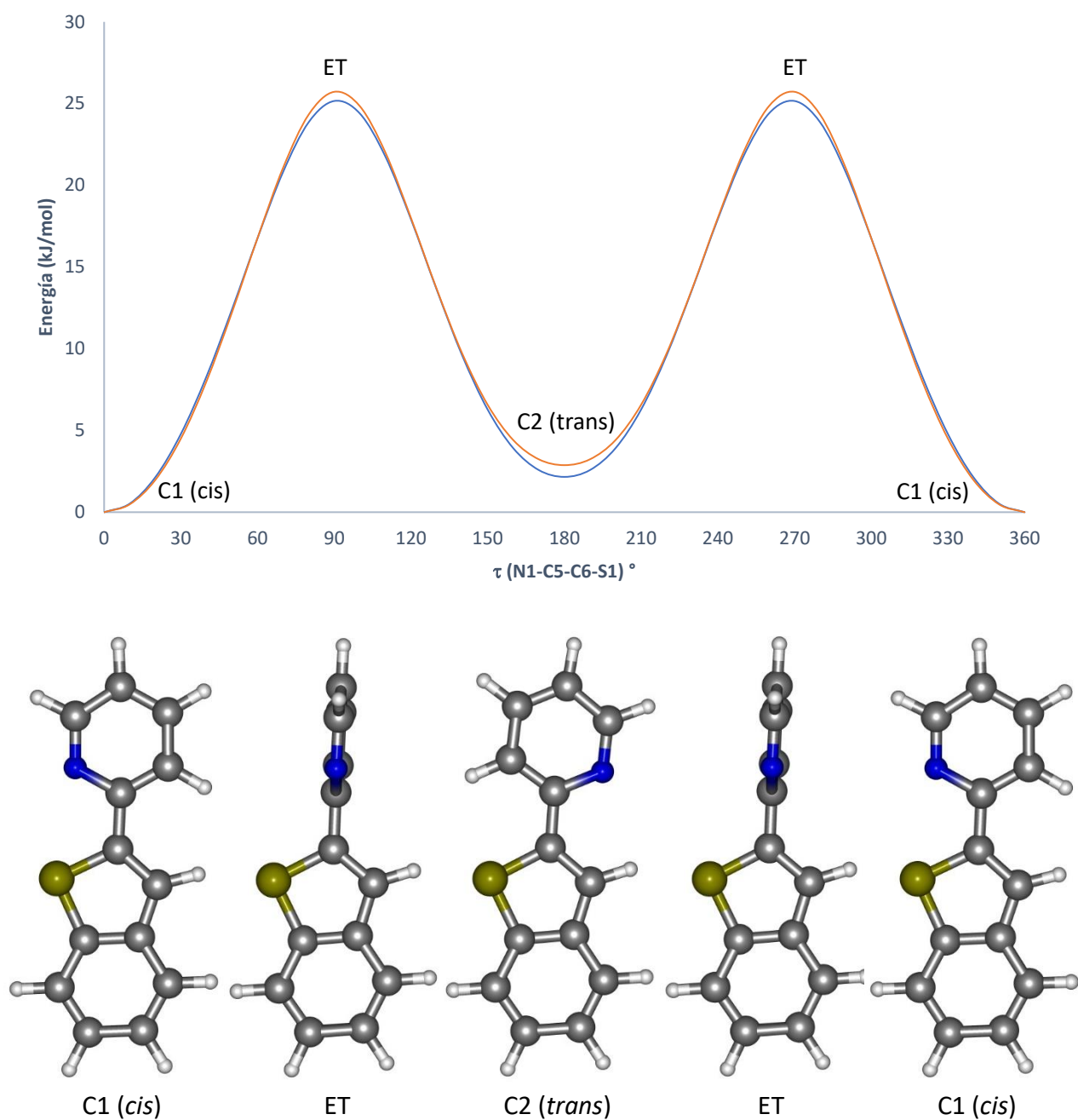


Figura 4.3. Barrera de potencial entre las formas *cis* (diedro 0°) y *trans* (diedro 180°) de las moléculas de PBT (azul) y TYP (naranja) a nivel B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVP.

De los tres puntos estacionarios que se recogen en la Figura 4.3 (la SEP es simétrica en 180°) dos corresponden a mínimos auténticos, los confórmeros *cis* y *trans*, mientras que el tercero es un estado de transición que conecta ambos confórmeros.

La SEP se realizó a un nivel de cálculo B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVP. Los valores mostrados en la figura para cada uno de los puntos estacionarios no se corresponden exactamente con los recogidos en la Tabla 4.1 ya que no incluyen la corrección de la energía del punto cero. Para corregir este factor se optimizó separadamente la estructura del estado de transición, en la cual se comprobó la presencia de una frecuencia imaginaria ($\bar{\nu} = -55.02 \text{ cm}^{-1}$).

La barrera de interconversión entre los dos confórmeros de PBT es de 24,63 kJ mol⁻¹. Este valor es ampliamente superior a los que reporta la literatura científica para permitir la relajación conformacional en jets supersónicos, que son del orden de 4-5 kJ mol⁻¹, por lo que cabría esperar la detección de ambos confórmeros. No obstante, esto se debe dilucidar experimentalmente puesto que existen otros factores, como la naturaleza del gas portador o la calidad de los cálculos teóricos. El estado de transición asociado a la interconversión entre ambos confórmeros requiere la torsión completa de uno de los bloques de la molécula. Este hecho podría explicar la elevada energía que se precisa para efectuar la conversión de un confórmero en otro.

El cálculo de la SEP para la molécula TYP se recoge también en la Figura 4.3. Se observa cómo prácticamente las curvas se superponen, arrojando la optimización de esta molécula una barrera de interconversión ligeramente superior: 25,07 kJ mol⁻¹. El estado de transición ($\bar{\nu} = -62.99 \text{ cm}^{-1}$) se encuentra de nuevo para un ángulo diedro de 90°.

4.3 Modelado del agregado monohidratado

Para el estudio del agregado de PBT con una única molécula de agua (PBT...H₂O) se siguió un camino ligeramente distinto. Debido a que existen un gran número de posibilidades de interacción entre la molécula y el agua se realizó en primer lugar una búsqueda conformacional de la SEP. Esta búsqueda se elaboró con un programa de mecánica molecular con el campo de fuerzas MMFF [35], empleando una combinación de dos algoritmos para el diseño del panorama conformacional (MC y LLMOD) [36]. La búsqueda se implementó en MAESTRO (Schrödinger, Inc.) tomando como partida los dos confórmeros *cis* y *trans* obtenidos

previamente. El cálculo arrojó un total de ocho estructuras, cuatro para cada uno de los confórmeros iniciales.

Los cálculos de optimización posteriores se efectuaron empleando los mismos niveles de cálculo y bases que en el caso del monómero. Esto redujo el número de estructuras a tan solo tres, puesto que varias de ellas eran imágenes especulares de otras. Esta convergencia de estructuras se comprobó por la coincidencia en valor de las constantes de rotación y energías. El problema de que existan tres y no ocho especies diferentes no procede de un factor químico, sino que radica en el algoritmo matemático que permite calcular los puntos estacionarios de la SEP y especialmente en los criterios de convergencia, que si son excesivamente amplios pueden identificar estructuras muy próximas como distintas. Posiblemente se hubieran obtenido directamente las tres estructuras finales en caso de haber optado por criterios de optimización más estrechos (*tight convergence*) en lugar de los criterios de convergencia por defecto, que se han preferido por su mayor rapidez.

Se comprobó para todas las estructuras que eran mínimos reales de la SEP. Como se ha mencionado, los puntos invariantes se dividen en mínimos auténticos y puntos de ensilladura (entre los que se enmarcan los estados de transición). Para distinguirlos entre sí hay que analizar la matriz de derivadas segundas de la energía una vez diagonalizada, denominada Hessiano de la energía. Los valores propios del Hessiano se corresponden con las constantes de fuerza, a través de las cuales se obtienen las frecuencias de vibración. En el caso de que alguna de las estructuras fuera un estado de transición se obtendría un solo valor propio negativo para las frecuencias de vibración. En nuestro caso hemos recurrido al análisis de las frecuencias de vibración en la aproximación armónica no observándose ninguna vibración imaginaria, por lo que se concluye que todos ellos son mínimos auténticos.

Los resultados computacionales se muestran en la Tabla 4.3, mientras que las estructuras del monohidrato se ilustran en la Figura 4.4. De estas estructuras, dos se clasifican como *trans* en base a la posición relativa de los heteroátomos, mientras que la otra se cataloga como *cis*. La estructura más estable es aquella en la que el agua actúa como donador protónico hacia el par electrónico no enlazante del átomo de nitrógeno (PBT-*trans*-Wd). En este caso la disposición de la molécula de agua se posiciona a una distancia de 1.90 Å del heteroátomo, anticipando la formación de un enlace de hidrógeno O-H...N.

La disposición que adquiere el agregado entra dentro de lo previsto, puesto que la formación de un enlace de hidrógeno dirige la orientación de la molécula de agua. Además, este enlace se produce sobre el nitrógeno y no sobre el azufre, dada su mayor electronegatividad (3.04 para N; 2.58 para S). Sin embargo, es reseñable el hecho de que para el agregado de PBT con agua la estructura más estable predicha a ambos niveles de cálculo posea geometría *trans*, mientras que como se ha visto anteriormente para el caso del monómero la geometría más favorable es a priori *cis*. Desde el punto de vista espectroscópico, se observa cómo en el isómero PBT-*trans*-Wd la presencia de un momento dipolar en el eje *c* intenso puede influir sobremanera en el tipo de líneas observadas en el espectro.

El segundo confórmero se encuentra en una horquilla de tan solo 1 kJ mol⁻¹, mientras que el tercero (*trans*) está notablemente más alejado del mínimo de la SEP (5.8 kJ mol⁻¹). Por este motivo, cabe esperar que los confórmeros 1 y 2 puedan ser observados, mientras que el tercero probablemente presente una intensidad relativa de líneas mucho menor y será, por tanto, muy difícilmente observable.

La segunda estructura en orden de energía presenta una geometría muy similar al mínimo global, con la salvedad de que la disposición de la molécula de PBT es *cis*oide, por lo que se denomina PBT-*cis*-Wd. De nuevo, la formación de un enlace de hidrógeno intermolecular O-H...N con el átomo de nitrógeno dirige la disposición geométrica. Sin embargo, la molécula de agua no orienta el otro átomo de hidrógeno hacia el azufre, sino que lo aleja ligeramente, concretamente a una distancia de 3.60 Å. Parece improbable, por ende, que se establezca alguna interacción electrostática adicional.

Surge en este punto la duda sobre por qué la disposición del PBT cambia de *cis* a *trans*. Es cierto que se podría haber establecido otro enlace de hidrógeno con el átomo de azufre, aunque se debe recordar que los elementos de la tercera y cuarta fila de la tabla periódica forman enlaces de hidrógenos débiles con unas distancias de interacción superiores a las del enlace de hidrógeno convencional y que, en muchos casos, estas interacciones de más largo alcance adoptan disposiciones que se desvían de la linealidad. Probablemente la imposibilidad de formar otro enlace de hidrógeno hace que los factores estéricos adquieran una mayor relevancia y lo más favorable sea una rotación de los dos bloques de la molécula a través del enlace C5-C6 (Figura 4.4).

El tercer isómero (Figura 4.4) presenta la molécula de PBT en disposición *trans* mientras que el agua, por su parte, se coloca encima del anillo de benzotiofeno. Dada la elevada distancia entre el hidrógeno y los dos heteroátomos ($N\cdots H = 5.12 \text{ \AA}$; $S\cdots H = 3.51 \text{ \AA}$) es previsible en este caso que pudiera existir únicamente una interacción débil de tipo $O-H\cdots\pi$, por lo que este isómero se denomina PBT-*trans*- $W\pi$.

Tabla 4.3. Predicciones computacionales para el monohidrato de PBT (PBT \cdots H₂O).

CONFÓRMERO	B3LYP-D3(BJ)/DEF2-TZVP			B2PLYP-D3(BJ)/DEF2-TZVP		
	PBT- <i>trans</i> -Wd	PBT- <i>cis</i> -Wd	PBT- <i>trans</i> - $W\pi$	PBT- <i>trans</i> -Wd	PBT- <i>cis</i> -Wd	PBT- <i>trans</i> - $W\pi$
ROTACIÓN						
A / MHz ^a	980.7	1016.6	1192.1	975.8	1013.3	1188.3
B / MHz	280.5	274.8	248.3	280.4	274.2	249.7
C / MHz	219.1	216.6	235.3	219.1	216.1	236.8
DIST. CENTRIFUGA						
D _J / kHz	0.00097	0.00145	0.01447	0.00100	0.00167	0.01653
D _{JK} / kHz	0.04196	0.08104	0.37681	0.07375	0.08946	0.51316
D _K / kHz	0.04969	0.03473	-0.06404	0.04412	0.03253	-0.18798
d ₁ / kHz	-0.00011	-0.00034	-0.00063	-0.00011	-0.00041	-0.00064
d ₂ / kHz	-0.00031	-0.00040	0.00167	-0.00037	-0.00046	0.00156
CUADRUPOLO (¹⁴N)						
χ _{aa} / MHz	0.07	0.21	-0.66	0.07	0.23	-0.62
χ _{bb} / MHz	-3.06	-3.25	-2.69	-2.98	-3.17	-2.60
χ _{cc} / MHz	3.00	3.03	3.35	2.91	2.94	3.22
MOMENTO DIPOLAR						
μ _a / D	0.94	0.58	1.98	0.97	0.56	2.00
μ _b / D	2.93	4.18	1.02	2.93	4.07	1.02
μ _c / D	1.10	0.97	2.09	1.06	0.98	2.10
ENERGÍAS						
ΔE ₀ / kJ mol ⁻¹	0.00	1.19	12.32	0.00	0.54	10.81
ΔG / kJ mol ⁻¹	1.77	0	5.77	2.68	0.00	5.39

^aDefinición de parámetros como en la Tabla 4.1.

A partir de estas predicciones, una de las cuestiones que se plantean de cara a la fase experimental es conocer si, pese a ser el monómero *cis* el más estable, realmente la primera estructura del monohidrato *trans* será la observada o si, por el contrario y dada la escasa separación energética con la segunda estructura, será el agregado *cis* el predominante.

Es necesario señalar también que el cálculo de energías de Gibbs (298K, 1 atm) invierte la estabilidad relativa de los dos isómeros más estables del monohidrato, favoreciendo al PBT-*cis*-Wd. La diferencia entre las energías electrónicas (a temperatura 0 K) y las energías de Gibbs se debe a la contribución entrópica, que en algunos casos puede ser significativa. No obstante, dada la pequeña magnitud de la separación energética es necesario comparar estas predicciones con los experimentos.

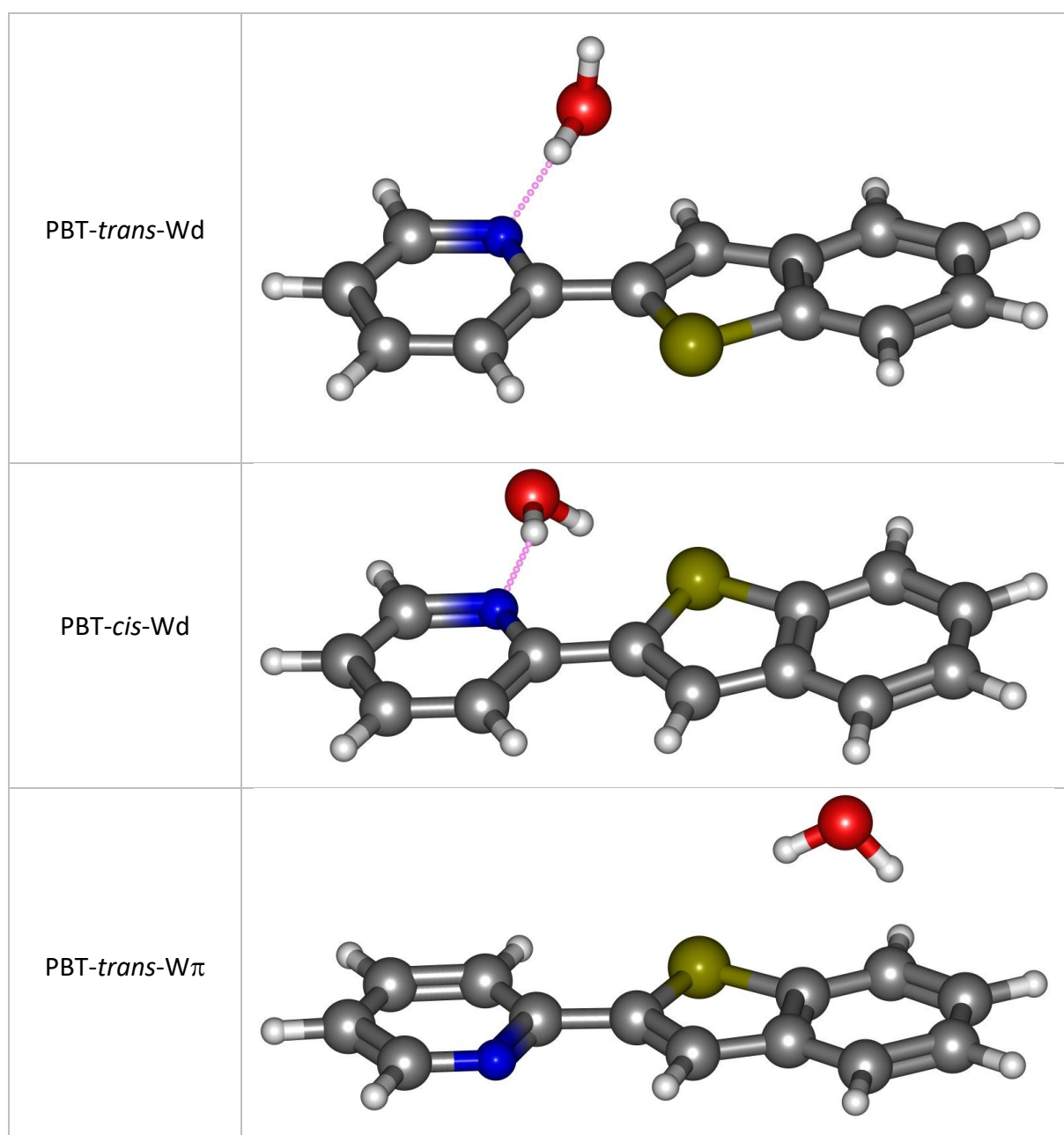


Figura 4.4. Estructuras PBT-*trans*-Wd, PBT-*cis*-Wd y PBT-*trans*-W π del complejo monohidratado de PBT (PBT \cdots H₂O)

4.4 Análisis del espectro de rotación del monómero

4.4.1 Aspectos experimentales

La parte experimental de este TFG se desarrolló en las dependencias del Grupo de Espectroscopía de Plasmas y Chorros Supersónicos (GEPCS) en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Valladolid. Para los experimentos se trabajó en la región de 2-8 GHz con un espectrómetro de microondas con transformada de Fourier haciendo uso de excitación mediante pulsos *chirp* (CP-FTMW) o multifrecuencia.

La molécula de 2-(2-piridil)benzotiofeno es sólida a temperatura ambiente, con un punto de fusión de 123-127°C y un punto de ebullición de 380°C. Presenta un color blanco-canela. Se obtuvo comercialmente de la compañía TCI, no necesitando ningún otro procedimiento ni purificación (>97%).

Se introdujeron unos 0.25 g de muestra para ser vaporizados dentro de un reservorio de calentamiento de un inyector pulsado de tipo solenoide, situado en el interior de la cámara de vacío del espectrómetro. La temperatura de calentamiento fue uno de los parámetros a optimizar, resultando finalmente en 80°C. La presurización se consiguió usando una mezcla de He-Ar como gas de arrastre, la cual diluye el vapor producido por calentamiento y produce una expansión adiabática en el tanque de vacío, puesto que pasa de una situación inicial de alta presión (presión de empuje de 2 bar) a una de muy baja (*ca* 10^{-6} - 10^{-7} bar) a través de una tobera (*nozzle*) con orificio de 1 mm. Para el estudio del espectro del complejo monohidratado se insertó un receptáculo con agua en la línea de gas, de forma que el gas portador contenga alguna cantidad de agua en el inicio de la expansión.

El chorro supersónico se consiguió utilizando pulsos de gas de 600 μ s de duración. La excitación de la muestra se consiguió con un generador de onda arbitraria que produjo pulsos *chirp* (4 μ s) que fueron amplificados a 200 W y fueron enviados perpendicularmente al jet. El FID generado fue registrado en el dominio del tiempo por un osciloscopio digital (40 μ s/pulso) y convertido a dominio de frecuencias usando la transformada de Fourier. El espectro final se obtuvo tras promediar 1M de ciclos y se muestra en la Figura 4.5. Se empleó una ventana de Kaiser-Bessel para la apodización, obteniendo, en último término, unas medidas de frecuencia con ancho de línea de aproximadamente 100 kHz y una precisión inferior a 10 kHz.

4.4.2 Características del espectro

El análisis de un espectro de rotación se puede considerar un proceso iterativo en el que se asigna a cada frecuencia experimental una serie de números cuánticos correspondientes a una transición de rotación. Posteriormente se ajustan estas transiciones al Hamiltoniano de rotación, consiguiendo obtener los parámetros espectroscópicos que reproducen el espectro. El ajuste se realiza a través del método de mínimos cuadrados empleando el mínimo número de constantes posibles para procurar que el error del ajuste sea inferior (o del mismo orden) que el del experimento [37]. En caso de que las transiciones no ajusten es necesario revisar la asignación, incorporando progresivamente un número mayor de transiciones hasta lograr un ajuste correcto.

En nuestra molécula se optó por emplear un Hamiltoniano de Watson (reducción S) para un rotor semi-rígido, que está descrito en la bibliografía. Además, dentro de la amplia gama de programas que se han desarrollado para facilitar el análisis de los espectros, nos decantamos por un ajuste inicial con los programas de simulación gráfica JB95 [38] y AABS. El ajuste final de las transiciones se llevó a cabo mediante los programas SPFIT/SPCAT de Pickett [39,40]. Una descripción más detallada de estos paquetes de software puede encontrarse en la bibliografía y en la página web PROSPE (Programs for ROTational SPEctroscopy).

El análisis del espectro de rotación del monómero se inició intentando visualizar el patrón típico de las transiciones de tipo α . La estructura de la molécula de PBT se aproxima en un grado muy alto a un trompo simétrico prolata, como se deduce del valor que toma el parámetro de asimetría de Ray ($\kappa = \frac{2B-A-C}{A-C} \approx -0.96$ a partir de la Tabla 4.1, próximo a -1 para un trompo simétrico puro). Para este tipo de moléculas las transiciones R ($J+1 \leftarrow J$) de tipo α se encuentran separadas para cada valor de J a una distancia aproximada de $B+C$ (para estas transiciones la constante de rotación A apenas influye). Esta aproximación preliminar se realizó en el intervalo de 5-6 GHz, utilizando inicialmente los centros de frecuencia para evitar el desdoblamiento provocado por el cuadrupolo, el cual puede complicar la asignación primaria.

La primera simulación utilizando las constantes resultantes de los cálculos computacionales para la especie más estable no se corresponde con el espectro experimental, por lo que se debe buscar este patrón variando ligeramente el valor de $B+C$. Así se llegó a una primera

correspondencia, gracias a la cual se pudieron asignar las primeras líneas del espectro y, en consecuencia, dispusimos de un primer conjunto aproximado de constantes de rotación.

A continuación, se asignaron un grupo de transiciones de tipo *b*. Es importante mencionar que, aunque la molécula presenta mayor momento dipolar en el eje *b*, resultó más sencillo iniciar la asignación con las transiciones de tipo *a* debido al patrón comentado.

Por otro lado, una vez se dispuso de las primeras transiciones asignadas, es necesario introducir el efecto que produce el momento cuadrupolar nuclear asociado al átomo de ^{14}N . Los efectos de cuadrupolo nuclear están presentes en todos los átomos con spin nuclear superior a $I = \frac{1}{2}$. En el caso de ^{14}N el spin nuclear es $I = 1$. La presencia de este núcleo permitió incluir en el ajuste un número importante de transiciones desdobladas asociadas a la estructura hiperfina del espectro (ver Figuras 4.6 y 4.7). Es importante mencionar en este punto dos hechos que se observaron durante el análisis:

- El primero de ellos es que el desdoblamiento de cuadrupolo se reduce a medida que aumenta el número cuántico J , por lo que a frecuencias más altas (alrededor de 6 GHz) no fue posible visualizar (y en consecuencia asignar) la estructura hiperfina, que colapsaba. Este hecho está descrito en la bibliografía.
- En segundo lugar, es remarcable el hecho de que el núcleo de acoplamiento ^{14}N se cataloga como débil. Por este motivo, el desdoblamiento de la estructura hiperfina no es tan prominente como cuando la molécula presenta otros heteroátomos con mayor valor de I . No obstante, fue posible resolver la estructura hiperfina en un gran número de transiciones. Respecto a las componentes hiperfinas, se encontró que las transiciones más intensas son aquellas en las que el número cuántico de momento angular total F cambia de la misma manera en la que lo hace el momento angular de rotación J , es decir, se cumple que $\Delta F = \Delta J$. Este efecto se explica en la bibliografía.

Finalmente, la medida final de las transiciones se realizó por medio del programa AABS, concluyendo la asignación para la especie *cis* (más estable) con un total de 307 líneas, de las cuales 206 corresponden a transiciones de tipo *b* y 101 a transiciones de tipo *a*. Dentro de este ajuste se pudo identificar progresiones de las ramas R (197 transiciones), Q (102 transiciones) y P (8 transiciones), menos frecuentes.

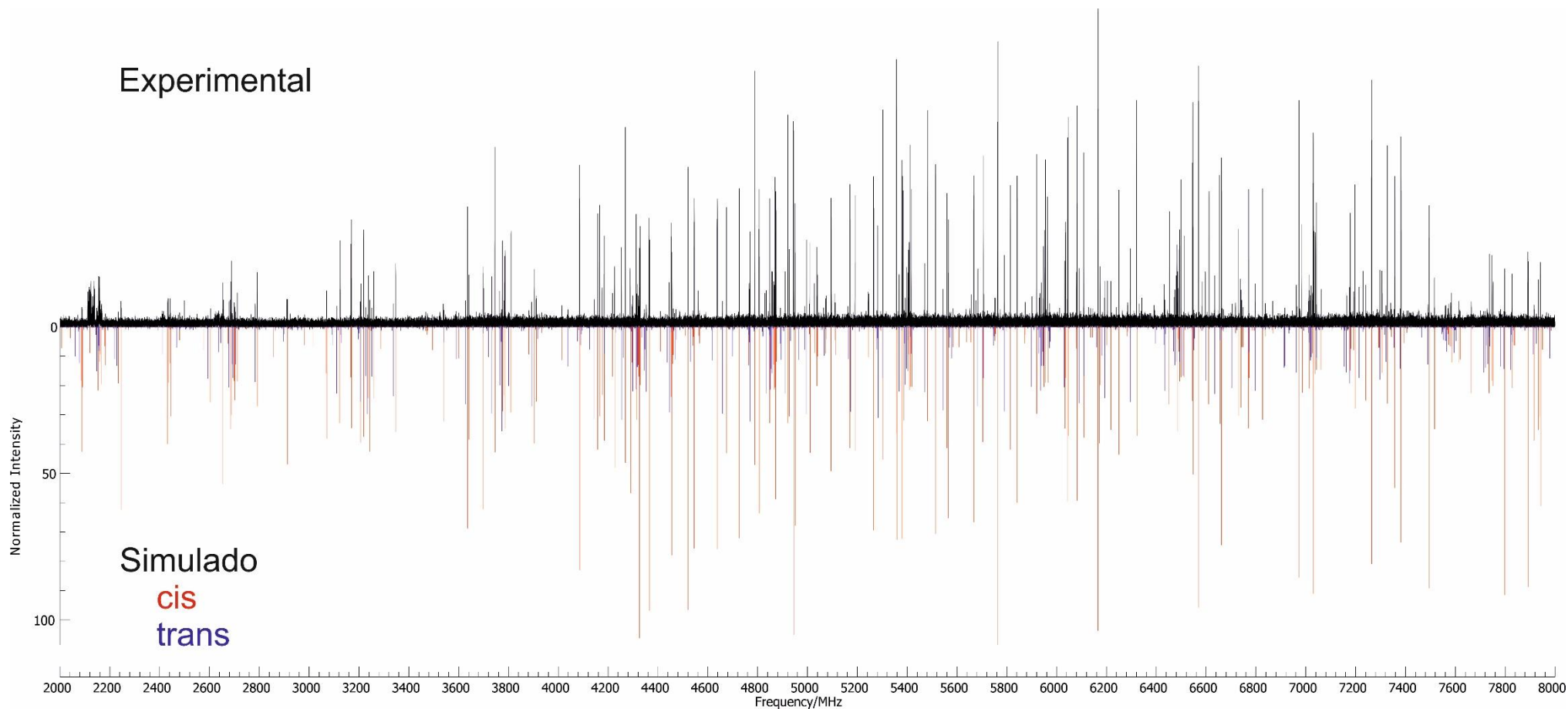


Figura 4.5. Comparación del espectro experimental (trazo positivo) con los espectros simulados (trazo negativo) para los dos conformeros de PBT en la región 2-8 GHz. El espectro simulado corresponde a los parámetros del ajuste de la Tabla 4.4.

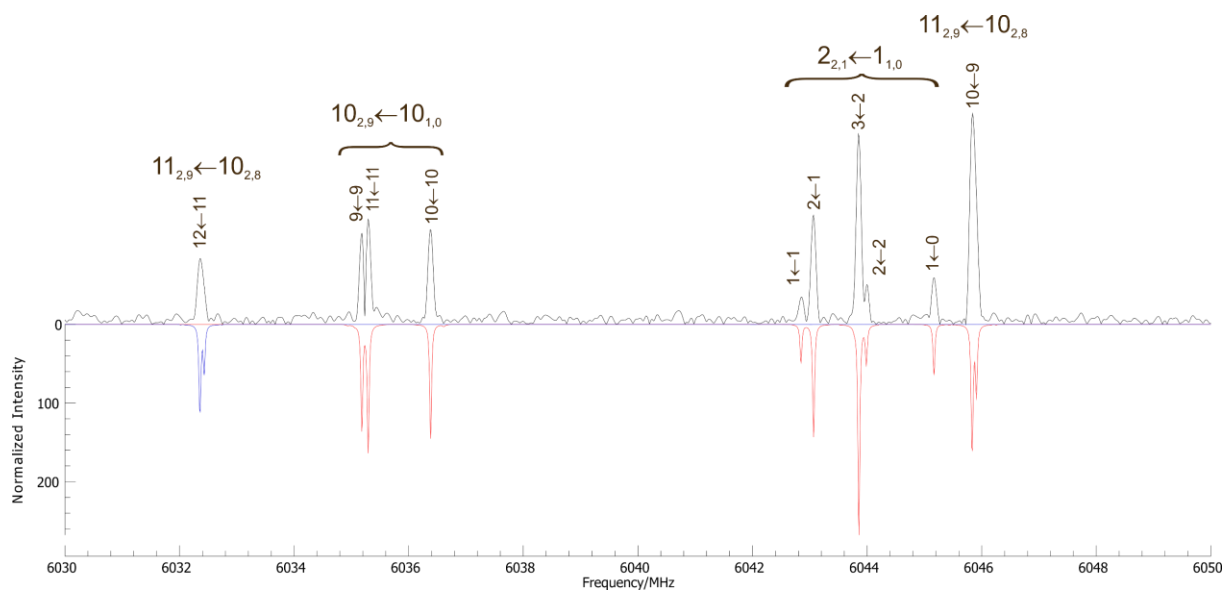


Figura 4.6. Detalle de las transiciones asignadas en la región 6030-6050 MHz donde se observan líneas para los conformeros *cis* y *trans* así como la estructura hiperfina de acoplamiento de cuadrupolo nuclear debido al ^{14}N .

El ajuste final, gracias al cual se obtuvieron los errores relativos de cada uno de los parámetros, se llevó a cabo mediante el programa SPFIT de Pickett. Los valores que resultan del ajuste se encuentran recogidos en la Tabla 4.4.

Otro hecho que resaltan los resultados es el alto grado de rigidez de la molécula. Realizamos varios intentos para determinar alguna de las constantes de distorsión centrífuga, pero estas no fueron necesarias para obtener una buena desviación estándar del ajuste. Pese a que se implementó un Hamiltoniano semi-rígido, el ajuste apunta a un modelo muy cercano al del rotor rígido para las transiciones observadas, lo cual viene en parte explicado por la compacta estructura de bloques que presenta la molécula de PBT.

A su vez, se pudieron determinar las componentes de la diagonal principal del tensor de acoplamiento cuadrupolar. Hay que recordar que al ser el nitrógeno un núcleo de acoplamiento débil, las componentes no diagonales del tensor son pequeñas, por lo que no siempre pueden determinarse. Además, se debe señalar que las componentes diagonales no son linealmente independientes al tener el tensor traza cero (cumple que $\chi_{aa} + \chi_{bb} + \chi_{cc} = 0$). Por este motivo no se ajustaron las tres componentes individualmente sino dos combinaciones de ellas.

La determinación de estos parámetros provenientes de la estructura hiperfina aporta información adicional acerca del entorno electrónico del núcleo de nitrógeno, lo cual supone una confirmación adicional sobre la estructura propuesta para la asignación de los conformeros. Además, la determinación de estas constantes puede resultar particularmente útil para estudios en el medio interestelar, donde la estructura hiperfina constituye un mecanismo adicional de validación de las estructuras [41].

La persistencia de líneas sin asignar en el espectro hacía intuir que podía estar presente también el conformero *trans*. Por ello, se decidió seguir una metodología idéntica con el fin de identificar las líneas correspondientes a esta especie. Para este conformero se pudieron asignar un total de 80 transiciones, todas ellas de tipo R (ver Tabla 4.4). Además, 78 de estas son de tipo *a* mientras que las otras dos son de tipo *b* (ver Figura 4.5).

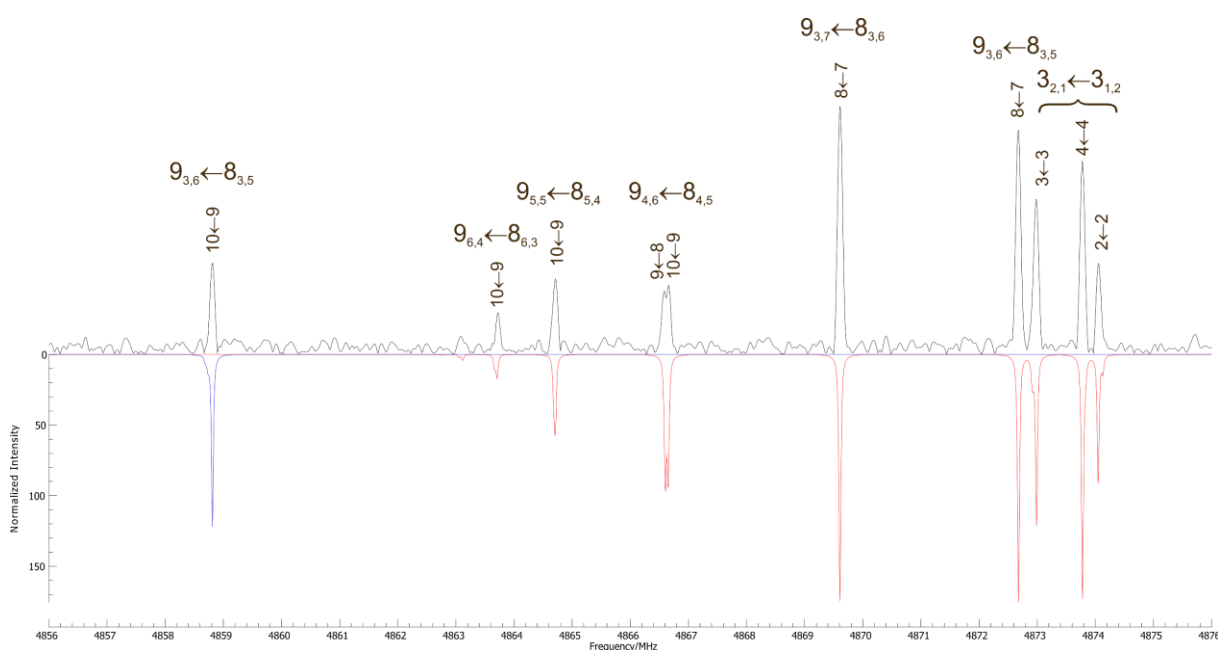


Figura 4.7. Detalle de las transiciones asignadas en la región 4856-4876 MHz donde se observan líneas para los conformeros *cis* y *trans*, así como la estructura hiperfina. Para aquellos casos donde no se aprecia la estructura asociada al cuadrupolo nuclear se ha seleccionado la transición predicha más intensa.

Un factor importante, y que también se apreció para la especie *cis*, es que el desdoblamiento producido por el cuadrupolo nuclear del conformero *trans* es menos importante para las transiciones de tipo *a*. Este hecho (la inmensa mayoría fueron de este tipo) sumado al menor

número total de transiciones asignadas hizo que la determinación de las componentes del tensor cuadrupolar fuese posible, pero con un error sensiblemente mayor al del confórmero *cis*, como se aprecia en la Tabla 4.4.

Las constantes de distorsión centrífuga permanecieron de nuevo sin determinar, ya que no fue necesario introducirlas para conseguir un buen ajuste, lo que de nuevo indica la rigidez de este confórmero.

Tabla 4.4. Resultados experimentales correspondientes al espectro de rotación de la molécula de PBT. Para las constantes de rotación y de cuadrupolo nuclear se indica la diferencia relativa con respecto al valor predicho en la Tabla 4.1.

	CONFÓRMERO CIS		CONFÓRMERO TRANS	
	Experimental	Teórico B3LYP/B2PLYP	Experimental	Teórico B3LYP/B2PLYP
ROTACIÓN^a				
A / MHz	1930.80601(24) ^h	0.41% / 0.40%	1894.554(15)	0.34% / 0.34%
B / MHz	288.749090(38)	0.24% / 0.29%	288.18105(19)	0.23% / 0.27%
C / MHz	251.311710(36)	0.21% / 0.25%	250.26778(17)	0.19% / 0.22%
κ	-0.955		-0.954	
DEFECTO INERCIA^b				
Δ (μ Å ²)	-1.016123(5)	-0.00018/-0.00020	-1.086264(9)	-0.000010/-0.000012
DIST. CENTRIFUGA^c				
D_J / kHz	[0.0]		[0.0]	
D_{JK} / kHz	[0.0]		[0.0]	
D_K / kHz	[0.0]		[0.0]	
d_1 / kHz	[0.0]		[0.0]	
d_2 / kHz	[0.0]		[0.0]	
CUADRUPOLO (¹⁴N)^d				
χ_{aa} / MHz	-0.4280 (64)	21.36% / 14.77%	-0.6 (3)	3.77% / 3.22%
χ_{bb} / MHz	-2.663(66)	8.97% / 5.02%	-2.56 (25)	11.71% / 8.00%
χ_{cc} / MHz	3.091(66)	10.68% / 6.37%	3.16 (25)	10.20% / 5.87%
PARÁMETROS AJUSTE^e				
σ / kHz	8.7		8.9	
N	307		80	

^a Constantes de rotación (A, B, C) y parámetro de asimetría de Ray ($\kappa=(2B-A-C)/(A-C)$). ^b Defecto de inercia de la molécula ($\Delta = I_{cc} - I_{aa} - I_{bb}$). ^c Constantes de distorsión centrífuga para el Hamiltoniano de Watson S-reduced. ^d Momento dipolar eléctrico por ejes. ^e Elementos de la diagonal principal de la matriz tensor de acoplamiento cuadrupolar. ^f Energía electrónica relativa incluyendo corrección del punto cero (ZPE) y energía de Gibbs (298K, 1atm). ^g Número de transiciones y desviación rms del ajuste. ^h El error estándar en el paréntesis en unidades del último dígito.

Un área de ampliación de este proyecto que no ha podido realizarse por falta de tiempo consistiría en analizar la influencia del gas portador en la relajación conformacional. Pese a no ser un fenómeno completamente caracterizado, algunas investigaciones han llegado a la conclusión de que los fenómenos de relajación son más efectivos con gases portadores más pesados como podría ser el Ar puro, ya que se aumenta la efectividad de las colisiones (se transfiere más momento lineal), propiciando la interconversión a la especie más energéticamente favorable [42]. Otros estudios apuntan a que es la polarizabilidad del gas portador la que realmente influye en la relajación, al permitir interacciones de largo alcance más intensas entre la molécula o agregado y el propio gas inerte. Sin embargo, esta última explicación parece incompleta ya que las fuerzas de van der Waals, por ejemplo, son del orden de 2 kJ mol^{-1} [43].

4.4.3 Especies isotópicas

La alta sensibilidad de la espectroscopía de rotación permite en muchos casos la observación de especies isotópicas en abundancia natural, como por ejemplo ^{34}S (4%), ^{13}C (1%) o ^{14}N (0.4%). En nuestro caso se intentó la asignación de la especie de ^{34}S , pero no se detectó en el experimento realizado. Esto puede deberse en parte a que los efectos hiperfinos de cuadrupolo nuclear dividen cada transición en varias componentes, haciendo más débiles las señales de los isótopos. Este experimento podría repetirse en el futuro con un número mayor de acumulaciones con el objetivo de detectar especies isotópicas.

4.4.4 Equilibrio conformacional

Otro punto de interés que suele concernir a este tipo de estudios espectroscópicos es la distribución de población entre los conformeros distinguidos en la expansión supersónica. Este análisis suele realizarse tomando como base las intensidades relativas de las transiciones de rotación de las distintas especies caracterizadas.

De acuerdo con la bibliografía, la intensidad de la señal emitida S durante la expansión es proporcional a la frecuencia de la transición ω , el cuadrado del momento dipolar μ^2 , la

intensidad de campo eléctrico aplicado E_{pulso} , la diferencia de población entre los dos niveles implicados en la transición ΔN y a la frecuencia de barrido α [44].

$$S \propto \omega \mu^2 E_{pulso} \Delta N \left(\frac{\pi}{\alpha} \right) \quad (4.1)$$

Para estimar la distribución de población entre los dos conformeros cis y trans se puede simplificar la ecuación:

$$\frac{N_{trans}}{N_{cis}} \propto \frac{\mu_{cis}^2}{\mu_{trans}^2} \cdot \frac{\omega_{cis}}{\omega_{trans}} \cdot \frac{S_{trans}}{S_{cis}} \quad (4.2)$$

Es importante mencionar que este valor, por varios factores, es solo una estimación. En primer lugar, el momento dipolar procede de un cálculo teórico. Por otro lado, la existencia de pocas líneas de tipo *b* asignadas para el conformero trans hace el dato poco robusto, ya que el cálculo se realiza fundamentalmente con transiciones de tipo *a*. Además, hay que recordar que el desdoblamiento producido por el cuadrupolo en estas transiciones ha de ser tenido en cuenta, de tal manera que la intensidad total de la transición es la suma de todas aquellas cuyos números cuánticos tan solo difieren en *F*.

La distribución de población obtenida mediante este cálculo para los dos conformeros de la molécula de PBT presenta una relación de $\frac{N_{trans}}{N_{cis}} \sim 0.4$. Para el cálculo se ha seleccionado un grupo de transiciones lo suficientemente intensas como para distinguirlas de manera apropiada del ruido del espectro.

Como era previsible y ha quedado constatado durante la discusión del espectro experimental, la población del isómero más estable (*cis*) es superior, aunque es considerable la proporción de isómero *trans* en el jet, especialmente si consideramos la elevada barrera energética que se debe superar.

En principio, es posible comparar este dato con las predicciones de los cálculos teóricos a través de la energía libre de Gibbs, que posee la siguiente expresión:

$$\Delta G = -RT \ln K \quad (4.3)$$

Rápidamente se aprecia la distribución de Boltzmann:

$$\ln k = -\frac{\Delta G}{RT} \rightarrow k = e^{-\frac{\Delta G}{RT}} \rightarrow \frac{N}{N_0} = e^{-\frac{\Delta G}{RT}} \quad (4.4)$$

La mayor dificultad de evaluar esta expresión es que no hay una metodología sencilla para calcular la temperatura de relajación conformacional, la cual se suele estimar en el entorno de 100-150 K de acuerdo a la bibliografía. Asumiendo un valor de temperatura de $T=150$ K se obtendría una diferencia energética de 1.14 kJ mol^{-1} , que puede compararse con la predicción teórica a nivel B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVP de 2.03 kJ mol^{-1} .

4.5 Discusión estructural e interacciones no covalentes

4.5.1 Planaridad de la molécula

Los aspectos más significativos de la estructura se han comentado en el apartado 4.1. Debido a que en el presente experimento no se pudieron asignar especies isotópicas en abundancia natural no ha sido posible calcular una estructura experimental. No obstante, se puede obtener alguna información estructural a partir de las constantes de rotación de la especie principal. Uno de los aspectos a discutir es la planaridad de la molécula, que puede deducirse del defecto de inercia. El *Libro de Oro* de la IUPAC define el defecto de inercia (Δ) como la diferencia entre momentos principales de inercia de la molécula [45]:

$$\Delta = I_{cc} - I_{aa} - I_{bb} = -2 P_c = -2 \sum_{i=1}^N m_i c_i^2 \quad (4.5)$$

En el caso de una geometría rígida plana (coordenadas $c_i = 0$) el defecto de inercia tomaría un valor de cero, por lo que este parámetro puede usarse como indicador de la planaridad de una molécula. Sin embargo, debido a la presencia de vibraciones moleculares se observa experimentalmente que el defecto de inercia toma valores negativos pequeños en el caso de una molécula plana.

La determinación de las constantes de rotación experimentales permite el cálculo directo de los momentos de inercia para cada uno de los ejes principales lo que permite conocer el valor del defecto de inercia de la molécula de PBT. Este resultado se incluye en la Tabla 4.5, comparando con las moléculas de benzotiofeno y piridina.

Tabla 4.5. Cálculo del defecto de inercia para las moléculas de PBT, benzo[b]tiofeno y piridina.

	PBT	BENZO[B]TIOFENO ^a	PIRIDINA ^b
CONSTANTES ROTACIÓN			
A / MHZ	1930.80601(24)	3153.78424(34)	6039.2516(6)
B / MHZ	288.749090(38)	1309.71106(18)	5804.9116(6)
C / MHZ	251.311710(36)	925.51850(14)	2959.2117(6)
DEFECTO INERCIA			
Δ (u Å²)	-1.01612(5)	-0.0662807(4)	0.03865(2)

^aObtenido de la ref. [46] ^bObtenido de la referencia [47] ^c

En primer lugar, se observa una discrepancia entre los datos computacionales y el valor experimental para PBT. Mientras que los primeros sugieren una molécula completamente plana para ambos confórmeros ($\Delta = 0$ u Å²), el experimento apunta en dirección opuesta: el defecto de inercia adquiere un valor negativo (*cis*: -1.01 u Å²; *trans*: -1.08 u Å²) por lo que aparentemente la molécula de PBT no sería totalmente plana. Ahora bien, es necesario tener en cuenta que los momentos de inercia teóricos corresponden a la estructura de equilibrio (sin energía de vibración), mientras que los datos experimentales corresponden al estado fundamental de vibración y pueden verse afectados por la energía del punto cero.

En nuestro caso, la presencia de vibraciones fuera del plano correspondientes a las dos frecuencias más bajas ($\bar{\nu}_1 = 40$ cm⁻¹; $\bar{\nu}_2 = 61$ cm⁻¹), y que se alejan sensiblemente del resto de las vibraciones de la molécula, puede explicar esta observación.

La primera vibración corresponde a desplazamientos fuera del plano y se puede describir como una torsión alrededor del eje central de la molécula en el que se encuentra el enlace puente carbono-carbono que une los dos bloques de piridina y benzotiofeno. Esta torsión gira los dos bloques de la molécula en direcciones opuestas, rompiendo la planaridad durante el movimiento (Figura 4.8).

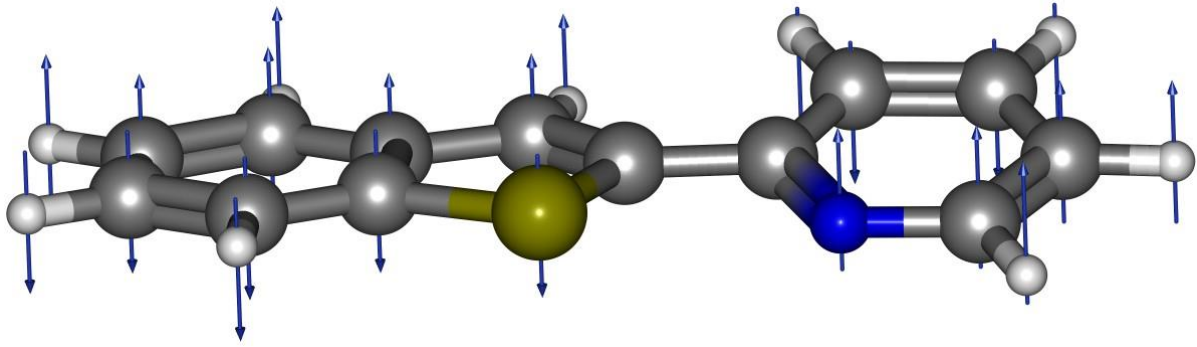


Figura 4.8. Vibración de más baja frecuencia de *cis*-PBT ($\bar{\nu}_1 = 40 \text{ cm}^{-1}$), torsionando la molécula a lo largo del enlace puente.

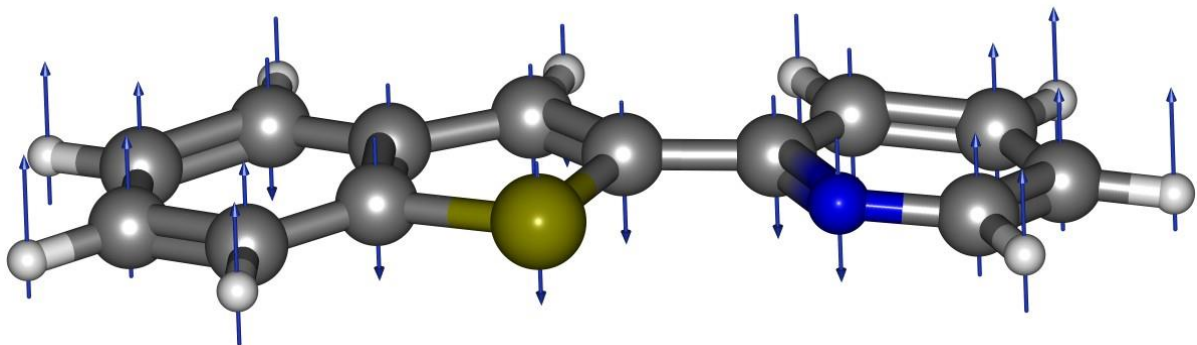


Figura 4.9. Segunda vibración de más baja frecuencia de *cis*-PBT ($\bar{\nu}_2 = 61 \text{ cm}^{-1}$), flexionando la molécula fuera del plano a lo largo del enlace puente.

La segunda vibración corresponde a una flexión (*bending*) fuera del plano, donde la molécula tiende a plegarse tomando como centro de plegamiento el enlace de unión entre bloques (Figura 4.9). Las frecuencias cuarta y quinta ($\bar{\nu}_4 = 163 \text{ cm}^{-1}$ y $\bar{\nu}_5 = 199 \text{ cm}^{-1}$) también contribuyen a movimientos fuera del plano, pero no la tercera vibración ($\bar{\nu}_3 = 103 \text{ cm}^{-1}$, Figura 4.10).

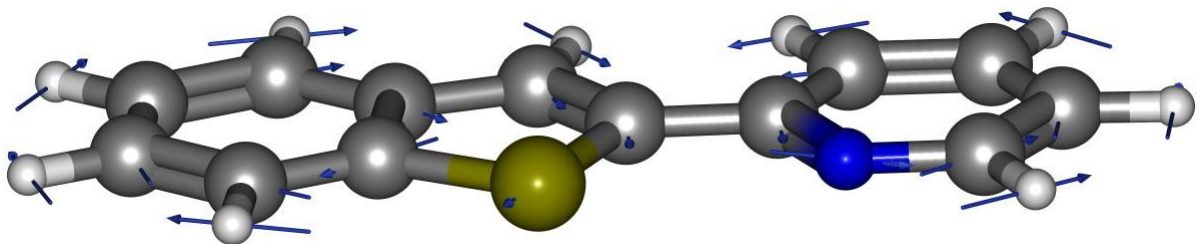


Figura 4.10. Tercera vibración de más baja frecuencia de *cis*-PBT ($\bar{\nu}_3 = 103 \text{ cm}^{-1}$), flexionando la molécula en el plano respecto al enlace puente.

Numerosos estudios [48–50] han concluido que la presencia de una vibración de baja frecuencia fuera del plano es el elemento común a la mayoría de moléculas con un valor de defecto de inercia elevado y negativo.

En nuestro caso, se confirma la presencia de estas dos vibraciones mediante cálculos computacionales, ya que el resto de vibraciones, pese a que en algunos casos también están fuera del plano, ven compensados sus movimientos por vibraciones simétricas pero con vectores de desplazamiento opuestos. Por tanto, la molécula debe considerarse como plana, pero afectada por vibraciones de gran amplitud entre sus dos grupos.

De forma ilustrativa la Figura 4.11 muestra la predicción del espectro de vibración en la región del infrarrojo, donde se observa la distribución calculada de frecuencias de vibración.

Por último, cabe preguntarse si los bloques de benzotiofeno y piridina por separado ya presentaban un defecto de inercia acusadamente negativo, si es solo uno de ellos el que induce la no planaridad del PBT o si por el contrario los dos bloques son planos en sus respectivos monómeros. Para ello se ha buscado en la bibliografía los estudios sobre espectros de rotación de ambas especies [46,47] para calcular sus defectos de inercia. Los datos se presentan en la Tabla 4.5.

Un detalle que llama la atención de los resultados es el valor positivo que adquiere el defecto de inercia para la piridina. En general, el valor del defecto de inercia no debería ser positivo. Sin embargo, varias investigaciones [51,52] han llegado a la conclusión de que algunas moléculas pequeñas y planas pueden presentar defectos de inercia positivos y de muy pequeña magnitud, como ocurre en el caso del agua [53]. Es por ello por lo que algunos científicos se han aventurado a estimar los valores del defecto de inercia, lo que ha llevado al desarrollo de nuevas ecuaciones como la de Morino [54].

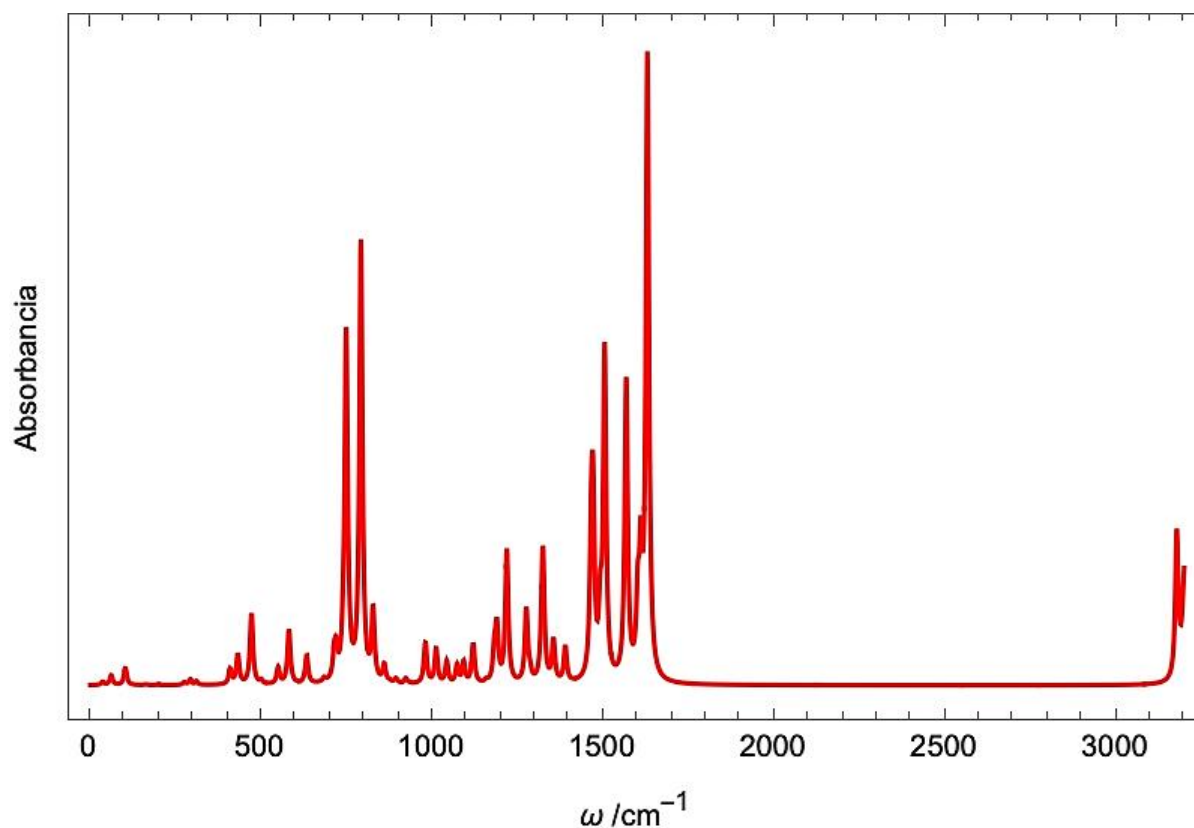


Figura 4.11. Predicción teórica del espectro de vibración del isómero *cis* de PBT, mostrando la presencia de vibraciones de baja frecuencia.

Como resaltan los datos de la Tabla 4.5 tanto la piridina como el benzotiofeno son prácticamente planos en su forma monomérica y es su fusión la que hace que la molécula de PBT aumente el defecto de inercia.

En este punto surge de nuevo la cuestión acerca de por qué si los heteroátomos parecen estar demasiado próximos, la molécula no adopta la otra conformación. Por este motivo se debe analizar si realmente existe una interacción atractiva entre el nitrógeno y el azufre que estabilice el conformero *cis*. Para ello se discutirán en los siguientes apartados los análisis de las interacciones no covalentes mediante las metodologías NCIPlot (Non Covalent Interactions) y NBO (Natural Bond Orbital).

4.5.2 Interacciones no covalentes

La magnitud de las interacciones no covalentes es mucho más pequeña que las interacciones covalentes que definen los enlaces químicos. No obstante, las interacciones no covalentes desempeñan un papel fundamental en la comprensión de la estructura molecular, afectando a sus propiedades intra e intermoleculares y a su reactividad. El campo de las interacciones no covalentes comprende un panorama muy amplio y puede asociarse a muchos grupos químicos, no solo al enlace de hidrógeno clásico [55].

El concepto de interacciones no covalentes incluye de manera general enlaces de hidrógeno y fuerzas de van der Waals. No obstante, las numerosas investigaciones que se han desarrollado en las últimas décadas sobre este término han añadido muchas sombras sobre lo que son en realidad las interacciones no covalentes, de tal manera que en los últimos años se ha generalizado el concepto. Es por ello por lo que la definición actual de enlace de hidrógeno es mucho más amplia, llegándose a extender incluso la idea a otros enlaces donor-aceptor que abarca interacciones semejantes al enlace de hidrógeno, pero con elementos de los grupos 14, 15 o 16 [56,57].

Una de las metodologías para caracterizar estas interacciones intermoleculares es la de NCIPLOT, que basa sus pilares sobre la densidad electrónica (ρ) y el gradiente de densidad reducido s [58]:

$$s = \frac{1}{2(3\pi^2)^{1/3}} \frac{|\nabla\rho|}{\rho^{4/3}} \quad (4.6)$$

Un cambio brusco en el gradiente reducido entre los átomos que interactúan produce puntos de densidad crítica que sugieren la presencia de una interacción intra o intermolecular.

El análisis NCIPLOT hace hincapié en las zonas donde la densidad electrónica es de pequeña magnitud y el gradiente de densidad reducido es próximo a cero. Sin embargo, sería imposible reconocer si la interacción es de tipo repulsivo o atractivo, por lo que comúnmente se representa el gradiente reducido en función de la densidad electrónica pero multiplicada por el signo del segundo valor propio del hessiano de la densidad electrónica (λ_2), como se describe en la bibliografía [59].

El análisis NCIPLOT permite también una representación tridimensional donde se visualizan las regiones en las que el gradiente reducido de la densidad presenta algún punto crítico,

estableciéndose una escala de colores para identificar el tipo de interacción: azul (atractiva), verde (débilmente atractiva) y roja (repulsiva).

La representación de estas isosuperficies para los dos monómeros de la molécula de PBT en la Figura 4.12 arroja algo de luz al asunto de la estabilidad. El isómero *cis* presenta una región doblemente coloreada para la interacción entre el átomo de azufre y el de nitrógeno, lo cual parece sugerir la coexistencia de dos factores: la leve repulsión (rojo muy débil) asociada a la cercanía de los dos heteroátomos convive con el hecho de que entre los dos exista una interacción atractiva (color azul intenso) que explique la geometría que adopta la molécula.

Para el isómero *trans*, por su parte, si bien es verdad que no existe esa zona repulsiva, la interacción individual de los átomos de nitrógeno y azufre con hidrógenos próximos es extremadamente débil (su color es muy tenue) y no gobierna la orientación conformacional.

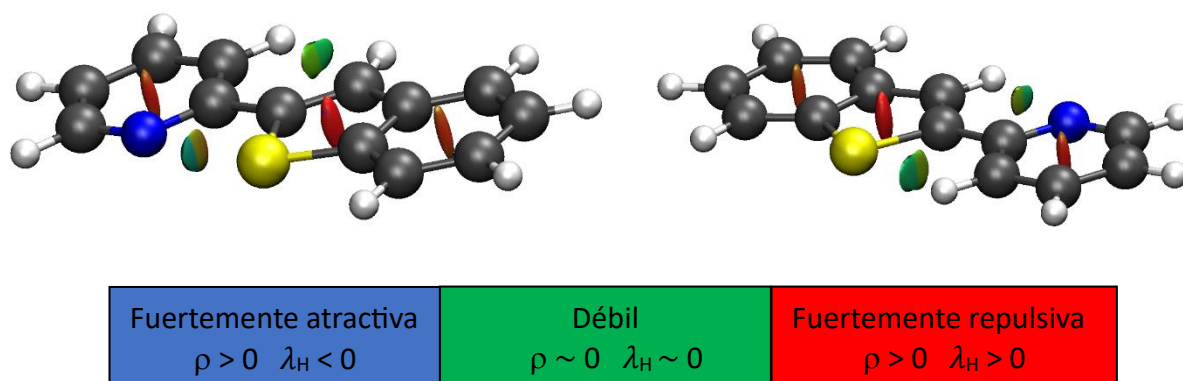


Figura 4.12. Representación tridimensional del gráfico NCI para la especie monomérica *cis* (izquierda) y *trans* (derecha). Escala cromática: -2.0—2.0, isovalue 0.4.

Los gráficos para las conformaciones de la especie monohidratada ofrecen menos dudas sobre su interpretación. La presencia de un enlace de hidrógeno para las especies PBT-*trans*-Wd y PBT-*cis*-Wd en contraposición a la interacción electrostática de largo alcance para el PBT-*trans*-W π explica el elevado espaciado energético que resultaba de los cálculos computacionales.

A su vez, son visibles en las gráficas ciertas interacciones secundarias como pueden ser enlaces de hidrógeno entre el átomo de oxígeno e hidrógenos del PBT, o incluso son visibles ciertas interacciones intramoleculares del tipo S \cdots H así como N \cdots H, aunque de mucha menor intensidad.

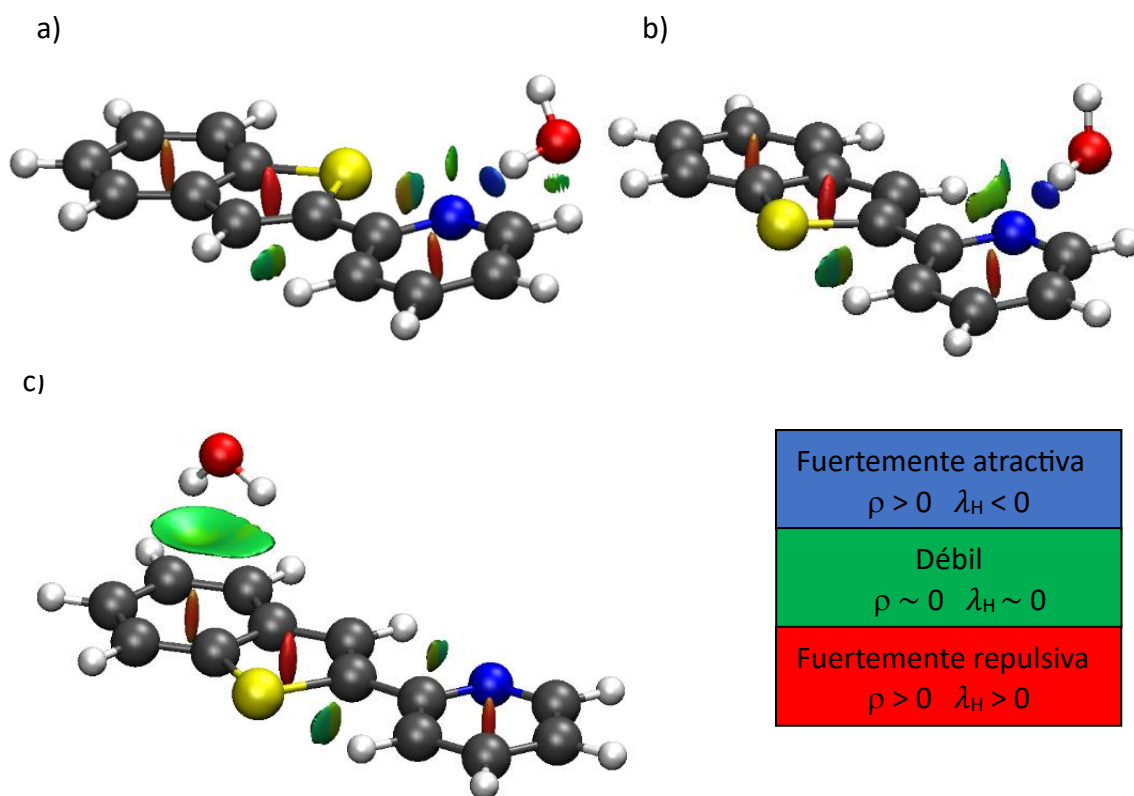


Figura 4.13. Representación tridimensional del gráfico NCI para la especie monohidratada (a) PBT-cis-Wd (b) PBT-trans-Wd (c) PBT-trans-W π . Escala cromática: -2.0—2.0, isovalue 0.4.

Además, la Figura 4.14 muestra una comparación entre las interacciones para las disposiciones PBT-trans-Wd (más estable) y PBT-trans-W π , donde se aprecia la interacción fuertemente atractiva correspondiente al enlace de hidrógeno, responsable de la estabilización de la molécula.

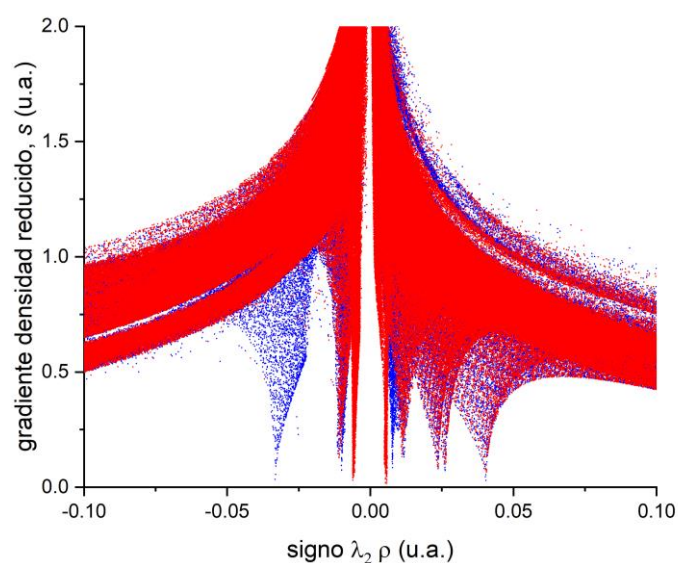


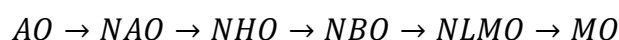
Figura 4.14. Comparación del gradiente reducido de la densidad para la especie PBT-trans-W π (rojo) y PBT-trans-Wd (azul).

4.5.3 Natural Bond Orbitals (NBO)

La teoría de orbitales moleculares (MO) es aceptada por la comunidad científica como el paradigma del enlace químico, pero en algunos casos estos orbitales tienen una visualización difícil o no intuitiva, al estar distribuidos a lo largo de toda la molécula. Por este motivo existen diversas aproximaciones que pueden ayudar a describir la estructura electrónica de una molécula. Un primer aspecto incluye los orbitales atómicos naturales (NAO), que son orbitales localizados monocéntricos asociados a cada átomo particular de la molécula. Estos optimizan los orbitales atómicos (AO) en el entorno molecular, generando orbitales que poseen máxima ocupación y que satisfacen a su vez el criterio de ortonormalidad [60].

El término de orbital natural fue acuñado por Löwdin para explicar un conjunto único de funciones monoeléctricas y ortonormales que son independientes de la función de onda electrónica. Los NAO son de utilidad para entender determinadas características en sistemas moleculares pequeños.

Una descripción intermedia la constituyen los orbitales naturales de enlace (NBO) que se describen combinando orbitales naturales híbridos. La secuencia de transformación es la siguiente:



En la teoría NBO, la descripción de un enlace sigma enlazante entre dos átomos A y B requiere los orbitales naturales híbridos (NHO) de los dos átomos implicados h_i , los cuales se combinan junto con un coeficiente de polarización c_i .

$$\sigma_{AB} = c_A h_A + c_B h_B \quad (4.7)$$

Los orbitales NBO tienen densidad electrónica máxima y presentan máxima ocupación, de tal manera que los orbitales se corresponden con enlaces de dos centros y electrones no enlazantes localizados (pares libres) [61].

Esta formulación permite visualizar la estructura de Lewis clásica de la molécula a través de los NBOs, facilitando la interpretación química del enlace, ya que la teoría de orbitales moleculares deslocaliza los orbitales por toda la molécula (en NBO se localizan en átomos o enlaces concretos), lo cual resulta menos intuitivo.

El estudio de los NBOs incluye el cálculo de la interacción entre los orbitales vacíos y ocupados de la molécula, buscando todas las combinaciones donador-aceptor posibles. Este cálculo se realiza mediante la teoría de perturbaciones de segundo orden, que resulta en la denominada corrección de deslocalización. Este término, que es en realidad una energía de interacción, recibe esa denominación porque la interacción de un orbital lleno con uno vacío conduce a una transferencia de densidad (en esencia, electrones) hacia el orbital desocupado, y suponen una desviación de la idealidad de la estructura natural de Lewis de orden cero [62].

En el caso de la molécula de PBT se realizó un cálculo NBO para los dos conformeros *cis* y *trans*, y se examinaron las posibles energías de interacción entre orbitales. Estos cálculos arrojaron numerosas energías de interacción con una magnitud elevada, lo cual era de esperar dado el fuerte grado de deslocalización que presenta. Esto hace que los electrones no se encuentren en orbitales fijos y que se distribuyan uniformemente por los ciclos, lo cual se aleja de la estructura de Lewis clásica y, por tanto, la teoría de orbitales moleculares ofrecería un análisis más detallado del entramado electrónico.

Sin embargo, hay otra corrección de deslocalización que nos interesa para entender el porqué de la geometría de la molécula. Los cálculos muestran la presencia de una interacción considerable entre el par libre del átomo de nitrógeno y el orbital σ^* antienlazante del enlace C13-S, tal como se ha sugerido previamente en la bibliografía [63]

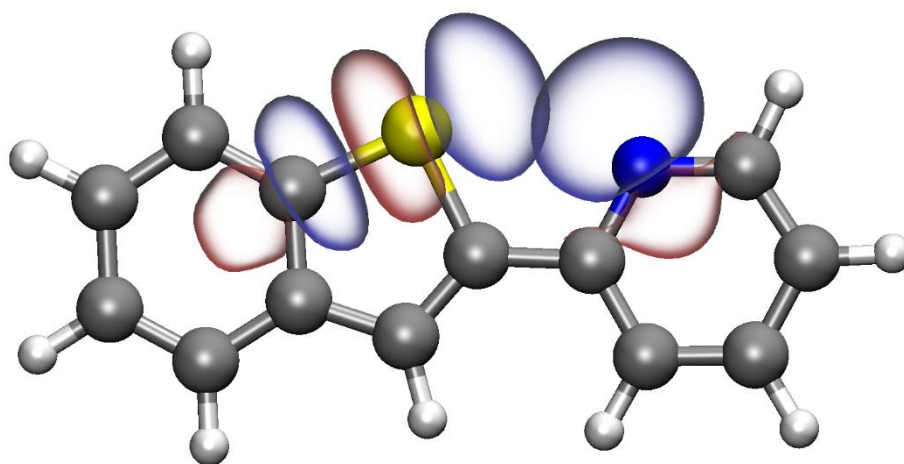


Figura 4.15. Orbitales NBO para la interacción entre el par libre del nitrógeno y el orbital σ^* C-S. Nivel de cálculo B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVP.

Esta interacción ha sido estudiada anteriormente y se enmarca dentro de los llamados σ -holes, que se basan en la presencia de un orbital C-S σ^* que origina una región (hole) que posee un potencial electrostático positivo y que está disponible para la interacción con un átomo capaz de donar electrones, entre los que destacan el nitrógeno y el oxígeno [64].

Este fenómeno fue descrito por primera vez para la interacción entre halógenos y bases de Lewis, que poseen un par libre de electrones, originando los enlaces de halógeno. Posteriormente la investigación se adentró en el grupo de los calcógenos, donde el estudio de heterociclos con presencia de azufre o selenio presentaba un potencial positivo adyacente a estos heteroátomos [65].

Las interacciones electrostáticas juegan por tanto un papel fundamental en la orientación geométrica de las moléculas. El control de la conformación molecular es clave en el diseño de fármacos, donde un cambio en la orientación de un ligando puede reducir al mínimo la afinidad por la diana terapéutica. Es por ello por lo que numerosos grupos de investigación se afanan en encontrar formas de bloquear determinados conformeros, objetivo para el que se aprovechan de interacciones como los σ -holes.

Esta interacción para el caso de la molécula de PBT puede ser además muy importante, ya que se asemeja bastante a la molécula de 2-(2'-piridil)indol. De manera análoga, la molécula de TYP imita a la de 2-(2'-pirrolil)piridina, ambas extendidas en el mundo de la química farmacológica.

Sin embargo, la existencia de la interacción N \cdots S en el PBT y TYP permite imaginar una especie de pseudo-anillo que puede resultar de utilidad. La presencia de enlaces de hidrógeno (tanto en 2-(2'-piridil)indol como 2-(2'-pirrolil)piridina) y la desolvatación asociada al pirrol pueden reducir el potencial terapéutico de estas dos moléculas, ya que de acuerdo con la bibliografía los fármacos cuyo objetivo es el sistema nervioso central deben minimizar el número de enlaces de hidrógeno para maximizar las posibilidades de penetrar la barrera hematoencefálica, que es la que separa la sangre del fluido extracelular cerebral [66].

En definitiva, el intercambio isostérico en este tipo de drogas puede resultar interesante para sortear el hándicap que presentan algunas moléculas como el 2-(2'-piridil)indol y la 2-(2'-pirrolil)piridina, para lo cual resulta imprescindible conocer en detalle el entresijo de interacciones intramoleculares que orientan la conformación de la molécula.

Conclusiones

La molécula de 2-(2-piridil)benzo[b]tiofeno (PBT) ha suscitado un gran interés en los últimos años por su posible implicación en el diseño de nuevos fármacos y también por su papel en la síntesis de complejos con propiedades ópticas de interés.

En este Trabajo de Fin de Grado se ha llevado a cabo un estudio de esta molécula combinando métodos teóricos y experimentales en fase gas.

En primer lugar, se ha analizado el panorama conformacional de la molécula de PBT en su estado monomérico. Los cálculos mecanocuánticos han arrojado dos posibles estructuras que difieren en la orientación relativa de los dos heteroátomos de la molécula (azufre y nitrógeno), dando lugar a dos confórmeros: *cis* y *trans*.

La optimización geométrica apunta a la disposición *cis* como la más estable empleando dos métodos de cálculo basados en la teoría del funcional de la densidad (B3LYP-D3 y B2PLYP-D3). El trabajo experimental ha empleado espectroscopía de microondas de banda ancha con excitación multifrecuencia y transformada de Fourier en chorro supersónico, confirmando la presencia de dos confórmeros en fase gas.

El espectro de rotación de la molécula en la banda centimétrica (2-8 GHz) ha permitido asignar transiciones para ambos confórmeros, observando que la forma *cis* es predominante tanto en número como en intensidad de transiciones. La intensidad relativa de las transiciones ha permitido estimar la población relativa de ambos confórmeros durante la expansión supersónica. El cálculo de la barrera de interconversión sugiere un valor elevado (24 kJ mol^{-1}), que concuerda con la detección de ambas especies en el espectro experimental.

El análisis del espectro ha permitido la determinación de las constantes de rotación, así como de las constantes de acoplamiento de cuadrupolo nuclear del ^{14}N para los dos isómeros. Las constantes de distorsión centrífuga no han podido ser determinadas, lo que denota la rigidez

de la molécula y la validez de la aproximación del modelo del rotor rígido para las transiciones observadas. Los parámetros experimentales concuerdan satisfactoriamente con las predicciones computacionales.

Los resultados computacionales para la fase gas se han comparado también con los procedentes de la literatura científica para fases condensadas, donde el confórmero *cis* se erige también como el más estable mediante difracción de rayos X. La estructura cristalina está ligeramente torsionada a lo largo del enlace de unión, lo que puede atribuirse a interacciones intermoleculares en el cristal. Por el contrario, los datos computacionales sugieren que los dos confórmeros de la molécula son completamente planos en fase gas. La planaridad de la molécula se ha verificado experimentalmente mediante el defecto de inercia, cuyo valor es compatible con una estructura plana con vibraciones fuera del plano de baja frecuencia.

Las predicciones computacionales de la forma *cis* indican que los átomos de nitrógeno y azufre se encuentran a una distancia menor que la suma de radios atómicos. Este hecho, ratificado por cristalografía de rayos X, sugiere la presencia de interacciones no covalentes entre los dos heteroátomos como causa de la mayor estabilidad de la forma *cis*.

Para intentar racionalizar la disposición *cis* se ha recurrido a dos metodologías teóricas como son el índice de interacciones no covalentes y el análisis de orbitales naturales de enlace. Ambos métodos sugieren una interacción atractiva entre ambos heteroátomos, que podría atribuirse a una interacción donador-aceptor entre el par electrónico del nitrógeno y un orbital sigma no enlazante en el enlace C-S.

Finalmente, se ha realizado un cálculo teórico para la especie monohidratada ($\text{PBT}\cdots\text{H}_2\text{O}$) partiendo de una búsqueda conformacional basada en métodos de la mecánica molecular posteriormente reoptimizada empleando DFT. La búsqueda del agregado da lugar a tres posibles isómeros: dos especies próximas en energía, donde se establece un enlace de hidrógeno $\text{O-H}\cdots\text{N}$ entre el agua y el átomo de nitrógeno, y otra menos estable donde la interacción es de tipo $\text{O-H}\cdots\pi$, colocándose el agua sobre el anillo de benzotiofeno.

Es curioso que el confórmero predicho como más estable para el agregado monohidratado corresponda a una conformación *trans*, menos estable en el monómero. Esto hace plantearse si experimentalmente se detectará este confórmero o si, por el contrario, y dada la proximidad

energética de ambos conformeros, sumada a la mayor población de la especie *cis*, será este último el dominante en fase gas.

En este sentido se registró el espectro de la especie monohidratada, pero la debilidad de las posibles transiciones asociadas al agregado no permitió la asignación de transiciones con este experimento. Una de las líneas de ampliación de este proyecto comprendería el estudio detallado del espectro experimental del agregado con agua.

Dos líneas adicionales de profundización de este trabajo incluirían la ampliación del rango de frecuencias con objeto de intentar determinar la distorsión centrífuga, así como el estudio de posibles especies isotópicas, en particular el isotopólogo con ^{34}S . Ello permitiría la determinación de parámetros estructurales experimentales de la molécula en el estado fundamental.

En conclusión, el conjunto de datos computacionales y espectroscópicos ha producido una caracterización estructural detallada de la molécula de 2-(2-piridil)benzo[b]tiofeno.

Referencias

- [1] R.S. Keri, K. Chand, S. Budagumpi, S. Balappa Somappa, S.A. Patil, B.M. Nagaraja, An overview of benzo[b]thiophene-based medicinal chemistry, *Eur J Med Chem.* 138 (2017) 1002–1033. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.038>.
- [2] O. Dömötör, R.G. Teixeira, G. Spengler, F. Avecilla, F. Marques, O.A. Lenis-Rojas, C.P. Matos, R.F.M. de Almeida, É.A. Enyedy, A.I. Tomaz, Ruthenium(II) polypyridyl complexes with benzothiophene and benzimidazole derivatives: Synthesis, antitumor activity, solution studies and biospeciation, *J Inorg Biochem.* 238 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2022.112058>.
- [3] A.W. Garner, *Solvent-Controlled Switch of Selectivity between sp^2 and sp^3 C–H Bond Activation by Platinum (II)*, 2010.
- [4] P. Zhang, P.A. Jacques, M. Chavarot-Kerlidou, M. Wang, L. Sun, M. Fontecave, V. Artero, Phosphine Coordination to a Cobalt Diimine–Dioxime Catalyst Increases Stability during Light-Driven H₂ Production, *Inorg Chem.* 51 (2012) 2115–2120. <https://doi.org/10.1021/ic2019132>.
- [5] J. Lalevée, H. Mokbel, J.-P. Fouassier, Recent Developments of Versatile Photoinitiating Systems for Cationic Ring Opening Polymerization Operating at Any Wavelengths and under Low Light Intensity Sources, *Molecules.* 20 (2015) 7201–7221. <https://doi.org/10.3390/molecules20047201>.
- [6] C.K. Prier, D.A. Rankic, D.W.C. MacMillan, Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis, *Chem Rev.* 113 (2013) 5322–5363. <https://doi.org/10.1021/cr300503r>.
- [7] S.Y. Takizawa, K. Shimada, Y. Sato, S. Murata, Controlling the excited state and photosensitizing property of a 2-(2-pyridyl)benzo[b]thiophene-based cationic iridium complex through simple chemical modification, *Inorg Chem.* 53 (2014) 2983–2995. <https://doi.org/10.1021/ic402778x>.
- [8] Q. Zhao, H. Huang, F. Li, Phosphorescent heavy-metal complexes for bioimaging, *Chem Soc Rev.* 40 (2011) 2508–2524. <https://doi.org/10.1039/c0cs00114g>.
- [9] M. Martínez-Alonso, J. Cerdá, C. Momblona, A. Pertegás, J.M. Junquera-Hernández, A. Heras, A.M. Rodríguez, G. Espino, H. Bolink, E. Ortí, Highly Stable and Efficient Light-Emitting Electrochemical Cells Based on Cationic Iridium Complexes Bearing Arylazole Ancillary Ligands, *Inorg Chem.* 56 (2017) 10298–10310. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.7b01167>.
- [10] A. Lesarri, E.J. Cocinero, L. Evangelisti, R.D. Suenram, W. Caminati, J.U. Grabow, The conformational landscape of nicotinoids: Solving the conformational disparity of anabasine,

- Chemistry - A European Journal. 16 (2010) 10214–10219.
<https://doi.org/10.1002/chem.201000849>.
- [11] P. Écija, E.J. Cocinero, A. Lesarri, J.A. Fernández, W. Caminati, F. Castaño, Rotational spectroscopy of antipyretics: Conformation, structure, and internal dynamics of phenazone, *J Chem Phys.* 138 (2013) 114304. <https://doi.org/10.1063/1.4794693>.
- [12] J.M. Hollas, *Modern Spectroscopy*, Fourth, Wiley, 2004.
- [13] C.E. Cleeton, N.H. Williams, *Electromagnetic Waves of 1.1 cm Wave-Length and the Absorption Spectrum of Ammonia*, 1934.
- [14] N.R. Walker, New opportunities and emerging themes of research in microwave spectroscopy, *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences.* 365 (2007) 2813–2828. <https://doi.org/10.1098/rsta.2007.0001>.
- [15] H. Møllendal, Strength from Weakness: Structural Consequences of Weak Interactions in Molecules, Supermolecules, and Crystals, in: A. Domenicano, I. Hargittai (Eds.), *NATO Science Series II: Mathematics, Physics and Chemistry*, Kluwer Academic Publishers, 2002: pp. 11–29.
- [16] G.G. Brown, B.C. Dian, K.O. Douglass, S.M. Geyer, S.T. Shipman, B.H. Pate, A broadband Fourier transform microwave spectrometer based on chirped pulse excitation, *Review of Scientific Instruments.* 79 (2008). <https://doi.org/10.1063/1.2919120>.
- [17] J. Cernicharo, Z. Kisiel, B. Tercero, L. Kolesniková, I.R. Medvedev, A. López, S. Fortman, M. Winnewisser, F.C. de Lucia, J.L. Alonso, J.-C. Guillemin, A rigorous detection of interstellar CH₃NCO: An important missing species in astrochemical networks, *Astron Astrophys.* 587 (2016) L4. <https://doi.org/10.1051/0004-6361/201527531>.
- [18] P.F. Bernath, *Spectra of atoms and molecules*, Oxford University Press, 2020.
- [19] W. Gordy, R.L. Cook, A. Weissberger, *Microwave molecular spectra*, Wiley New York, 1984.
- [20] C.H. Townes, A.L. Schawlow, *Microwave spectroscopy*, Courier Corporation, 2013.
- [21] W.E. Good, The Inversion Spectrum of Ammonia, *Physical Review.* 70 (1946) 213–218. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.70.213>.
- [22] J. Bertran Rusca, V. Branchadell Gallo, M. Moreno Ferrer, M. Sodupe Roure, *Química Cuántica: Fundamentos y aplicaciones computacionales*, Segunda edición, Editorial Síntesis, S.A., 2002.
- [23] J. Ekkers, W.H. Flygare, Pulsed microwave Fourier transform spectrometer, *Review of Scientific Instruments.* 47 (1976) 448–454. <https://doi.org/10.1063/1.1134647>.
- [24] T.J. Balle, W.H. Flygare, Fabry–Perot cavity pulsed Fourier transform microwave spectrometer with a pulsed nozzle particle source, *Review of Scientific Instruments.* 52 (1981) 33–45. <https://doi.org/10.1063/1.1136443>.
- [25] E.J. Campbell, L.W. Buxton, T.J. Balle, M.R. Keenan, W.H. Flygare, The gas dynamics of a pulsed supersonic nozzle molecular source as observed with a Fabry–Perot cavity microwave spectrometer, *J Chem Phys.* 74 (1981) 829–840. <https://doi.org/10.1063/1.441158>.
- [26] A. Requena, J. Zúñiga, *Espectroscopía*, Pearson/Prentice Hall, Madrid, 2004.
- [27] D.H. Levy, The Spectroscopy of Very Cold Gases, *Science* (1979). 214 (1981) 263–269. <https://doi.org/10.1126/science.214.4518.263>.

- [28] B.E. Arenas, High-resolution broadband rotational spectroscopy and electrical discharge experiments of astrochemically relevant molecules., Universität Hamburg, 2020.
- [29] R.T. Saragi, Non-Covalent Interactions in Thiol Aggregates and Nucleoside-Amino Acid Binding Models, Universidad de Valladolid, 2021.
- [30] Y.P. Lu, M. Ehara, Electronic structure and optical properties of chelating heteroatomic conjugated molecules: A SAC-CI study, *Theor Chem Acc.* 124 (2009) 395–408. <https://doi.org/10.1007/s00214-009-0629-6>.
- [31] D.E. Janzen, S.R. Doherty, D.G. Vanderveer, L.M. Hinkle, D.A. Benefield, H.M. Vashi, G.J. Grant, Cyclometallated gold(III) complexes with a trithiacrown ligand: Solventless Au(III) cyclometallation, intramolecular gold-sulfur interactions, and fluxional behavior in 1,4,7-trithiacyclononane Au(III) complexes, *J Organomet Chem.* 755 (2014) 47–57. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2013.12.048>.
- [32] H. Gökce, S. Baheli, Analysis of molecular structure and vibrational spectra of 2-(2'-thienyl)pyridine, *J Mol Struct.* 1005 (2011) 100–106. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2011.08.031>.
- [33] R. Ghosh, S.H. Simonsen, Structure of 2-(2'-thienyl)pyridine at 193 K, *Acta Crystallogr C.* 49 (1993) 1031–1032. <https://doi.org/10.1107/S0108270192011867>.
- [34] H.B. Schlegel, Optimization of equilibrium geometries and transition structures, *J Comput Chem.* 3 (1982) 214–218. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jcc.540030212>.
- [35] T.A. Halgren, Merck molecular force field. I. Basis, form, scope, parameterization, and performance of MMFF94, *J Comput Chem.* 17 (1996) 490–519. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(199604\)17:5/6<490::AID-JCC1>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(199604)17:5/6<490::AID-JCC1>3.0.CO;2-P).
- [36] K.S. Watts, P. Dalal, A.J. Tebben, D.L. Cheney, J.C. Shelley, Macrocycle Conformational Sampling with MacroModel, *J Chem Inf Model.* 54 (2014) 2680–2696. <https://doi.org/10.1021/ci5001696>.
- [37] J.K.G. Watson, Indeterminacies of Fitting Parameters in Molecular Spectroscopy, in: *Handbook of High-resolution Spectroscopy*, John Wiley & Sons, Ltd, 2011. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9780470749593.hrs017>.
- [38] D.F. Plusquellic, R.D. Suenram, B. Maté, J.O. Jensen, A.C. Samuels, The conformational structures and dipole moments of ethyl sulfide in the gas phase, *J Chem Phys.* 115 (2001) 3057–3067. <https://doi.org/10.1063/1.1385527>.
- [39] H.M. Pickett, The fitting and prediction of vibration-rotation spectra with spin interactions, *J Mol Spectrosc.* 148 (1991) 371–377. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0022-2852\(91\)90393-O](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0022-2852(91)90393-O).
- [40] Z. Kisiel, L. Pszczółkowski, I.R. Medvedev, M. Winnewisser, F.C. De Lucia, E. Herbst, Rotational spectrum of trans–trans diethyl ether in the ground and three excited vibrational states, *J Mol Spectrosc.* 233 (2005) 231–243. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jms.2005.07.006>.
- [41] R.A. Loomis, D.P. Zaleski, A.L. Steber, J.L. Neill, M.T. Muckle, B.J. Harris, J.M. Hollis, P.R. Jewell, V. Lattanzi, F.J. Lovas, O. Martinez, M.C. McCarthy, A.J. Remijan, B.H. Pate, J.F. Corby, The detection of interstellar ethanimine (CH₃CHNH) from observations taken during the GBT primos survey, *Astrophys J.* 765 (2013) L9. <https://doi.org/10.1088/2041-8205/765/1/L9>.

- [42] A.K. King, B.J. Howard, An investigation into the relaxation of the conformers of butan-2-ol in a supersonic expansion, *J Mol Spectrosc.* 257 (2009) 205–212. <https://doi.org/10.1016/j.jms.2009.08.002>.
- [43] R.S. Ruoff, T.D. Klots, T. Emilsson, H.S. Gutowsky, Relaxation of conformers and isomers in seeded supersonic jets of inert gases, *J Chem Phys.* 93 (1990) 3142–3150. <https://doi.org/10.1063/1.458848>.
- [44] G.G. Brown, B.C. Dian, K.O. Douglass, S.M. Geyer, S.T. Shipman, B.H. Pate, A broadband Fourier transform microwave spectrometer based on chirped pulse excitation, *Review of Scientific Instruments.* 79 (2008) 053103. <https://doi.org/10.1063/1.2919120>.
- [45] V. Gold, ed., *The IUPAC Compendium of Chemical Terminology*, International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), Research Triangle Park, NC, 2019. <https://doi.org/10.1351/goldbook>.
- [46] A. Welzel, W. Stahl, The FT microwave spectrum of benzo[b]thiophene: first application of a new heatable beam nozzle, *Physical Chemistry Chemical Physics.* 1 (1999) 5109–5112. <https://doi.org/10.1039/a906591a>.
- [47] F. Mata, M.J. Quintana, G.O. Sørensen, Microwave spectra of pyridine and monodeuterated pyridines. Revised molecular structure of pyridine, *J Mol Struct.* 42 (1977) 1–5. [https://doi.org/10.1016/0022-2860\(77\)87021-X](https://doi.org/10.1016/0022-2860(77)87021-X).
- [48] P. Turner, S.L. Baughcum, S.L. Coy, Z. Smith, Microwave spectroscopic study of malonaldehyde. 4. Vibration-rotation interaction in parent species, *J Am Chem Soc.* 106 (1984) 2265–2267. <https://doi.org/10.1021/ja00320a008>.
- [49] V.M. Rao, R.F. Curl, Microwave Spectrum of Vinyl Formate, *J Chem Phys.* 40 (1964) 3688–3690. <https://doi.org/10.1063/1.1725074>.
- [50] Y. Hanyu, C.O. Britt, J.E. Boggs, Microwave Spectrum of Nitrosobenzene in Excited Vibrational States, *J Chem Phys.* 45 (1966) 4725–4728. <https://doi.org/10.1063/1.1727563>.
- [51] J.K.G. Watson, Approximations for the inertial defects of planar molecules, *J Chem Phys.* 98 (1993) 5302–5309. <https://doi.org/10.1063/1.464929>.
- [52] B.T. Darling, D.M. Dennison, The Water Vapor Molecule, *Physical Review.* 57 (1940) 128–139. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.57.128>.
- [53] R. Mecke, Das Rotationsschwingungsspektrum des Wasserdampfes. I, *Zeitschrift Für Physik.* 81 (1933) 313–331. <https://doi.org/10.1007/BF01344550>.
- [54] T. Oka, Y. Morino, Calculation of inertia defect, *J Mol Spectrosc.* 6 (1961) 472–482. [https://doi.org/10.1016/0022-2852\(61\)90270-3](https://doi.org/10.1016/0022-2852(61)90270-3).
- [55] E.R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García, A.J. Cohen, W. Yang, Revealing Noncovalent Interactions, *J Am Chem Soc.* 132 (2010) 6498–6506. <https://doi.org/10.1021/ja100936w>.
- [56] G. Cavallo, P. Metrangolo, T. Pilati, G. Resnati, G. Terraneo, Naming Interactions from the Electrophilic Site, *Cryst Growth Des.* 14 (2014) 2697–2702. <https://doi.org/10.1021/cg5001717>.

- [57] J. Millan, A. Lesarri, J.A. Fernández, R. Martínez, Exploring Epigenetic Marks by Analysis of Noncovalent Interactions, *ChemBioChem*. 22 (2021) 408–415. <https://doi.org/10.1002/cbic.202000380>.
- [58] R. Laplaza, F. Peccati, R. A. Boto, C. Quan, A. Carbone, J.-P. Piquemal, Y. Maday, J. Contreras-García, NCIPLLOT and the analysis of noncovalent interactions using the reduced density gradient, *WIREs Computational Molecular Science*. 11 (2021) e1497. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/wcms.1497>.
- [59] J. Contreras-García, E.R. Johnson, S. Keinan, R. Chaudret, J.-P. Piquemal, D.N. Beratan, W. Yang, NCIPLLOT: A Program for Plotting Noncovalent Interaction Regions, *J Chem Theory Comput*. 7 (2011) 625–632. <https://doi.org/10.1021/ct100641a>.
- [60] A.E. Reed, L.A. Curtiss, F. Weinhold, Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint, *Chem Rev*. 88 (1988) 899–926. <https://doi.org/10.1021/cr00088a005>.
- [61] E.D. Glendening, C.R. Landis, F. Weinhold, Natural bond orbital methods, *WIREs Computational Molecular Science*. 2 (2012) 1–42. <https://doi.org/10.1002/wcms.51>.
- [62] F. Weinhold, C.R. Landis, Natural bond orbitals and extensions of localized bonding concepts, *Chem. Educ. Res. Pract*. 2 (2001) 91–104. <https://doi.org/10.1039/B1RP90011K>.
- [63] B.R. Beno, K.-S. Yeung, M.D. Bartberger, L.D. Pennington, N.A. Meanwell, A Survey of the Role of Noncovalent Sulfur Interactions in Drug Design, *J Med Chem*. 58 (2015) 4383–4438. <https://doi.org/10.1021/jm501853m>.
- [64] J.S. Murray, P. Lane, P. Politzer, Simultaneous σ -hole and hydrogen bonding by sulfur- and selenium-containing heterocycles, *Int J Quantum Chem*. 108 (2008) 2770–2781. <https://doi.org/10.1002/qua.21753>.
- [65] M.R. Scholfield, C.M. Vander Zanden, M. Carter, P.S. Ho, Halogen bonding (X-bonding): A biological perspective, *Protein Science*. 22 (2013) 139–152. <https://doi.org/10.1002/pro.2201>.
- [66] P.A. Sims, C.F. Wong, D. Vuga, J.A. McCammon, B.M. Sefton, Relative contributions of desolvation, inter- and intramolecular interactions to binding affinity in protein kinase systems, *J Comput Chem*. 26 (2005) 668–681. <https://doi.org/10.1002/jcc.20207>.

Listado de Figuras y Tablas

Esquema 1.1. De izquierda a derecha: Moléculas de 2-(2-piridil)benzotiofeno (PBT), *zileutón* y *mobam*.

Esquema 4.1. Conformaciones *cis* (izquierda) y *trans* (derecha) del 2-(2-piridil)benzo[b]tiofeno (PBT).

Tabla 2.1. Reglas de selección para un trompo asimétrico.

Tabla 2.2. Funciones base tipo GTO (orbitales gaussianos) de uso común en Química cuántica.

Tabla 4.1. Resultados computacionales para la molécula de PBT, en sus conformaciones *cis* y *trans*.

Tabla 4.2. Predicciones estructurales para las moléculas de PBT y TYP (conformación *cis* en ambos casos) empleando teoría del funcional de la densidad.

Tabla 4.3. Predicciones computacionales para el monohidrato de PBT (PBT \cdots H₂O).

Tabla 4.4. Resultados experimentales correspondientes al espectro de rotación de la molécula de PBT. Para las constantes de rotación y de cuadrupolo nuclear se indica la diferencia relativa con respecto al valor predicho en la Tabla 4.1.

Tabla 4.5. Cálculo del defecto de inercia para las moléculas de PBT, benzo[b]tiofeno y piridina.

Figura 2.1. Diagrama de correlación para los niveles energéticos de un trompo asimétrico entre los dos valores límite para oblate y prolate. Se usa la notación de King-Hainer-Cross (J_{KHC}).

Figura 3.1. Esquema de la expansión supersónica incluyendo el nozzle pulsado

Figura 3.2. Diagrama del espectrómetro CP-FTMW

Figura 3.3. Diagrama de la secuencia de adquisición del espectro.

Figura 4.1. Estructura optimizada para el confórmero *cis*.

Figura 4.2. Estructura optimizada para el confórmero *trans*.

Figura 4.3. Barrera de potencial entre las formas *cis* (diedro 0°) y *trans* (diedro 180°) de las moléculas de PBT (azul) y TYP (naranja) a nivel B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVP.

Figura 4.4. Estructuras PBT-*trans*-Wd, PBT-*cis*-Wd y PBT-*trans*-W π del complejo monohidratado de PBT (PBT \cdots H₂O)

Figura 4.5. Comparación del espectro experimental (trazo positivo) con los espectros simulados (trazo negativo) para los dos conformeros de PBT en la región 2-8 GHz. El espectro simulado corresponde a los parámetros del ajuste de la Tabla 4.4.

Figura 4.6. Detalle de las transiciones asignadas en la región 6030-6050 MHz donde se observan líneas para los conformeros *cis* y *trans* así como la estructura hiperfina de acoplamiento de cuadrupolo nuclear debido al ¹⁴N.

Figura 4.7. Detalle de las transiciones asignadas en la región 4856-4876 MHz donde se observan líneas para los conformeros *cis* y *trans*, así como la estructura hiperfina. Para aquellos casos donde no se aprecia la estructura asociada al cuadrupolo nuclear se ha seleccionado la transición predicha más intensa.

Figura 4.8. Vibración de más baja frecuencia de *cis*-PBT ($\bar{\nu}_1 = 36 \text{ cm}^{-1}$), torsionando la molécula a lo largo del enlace puente.

Figura 4.9. Segunda vibración de más baja frecuencia de *cis*-PBT ($\bar{\nu}_2 = 61 \text{ cm}^{-1}$), flexionando la molécula fuera del plano a lo largo del enlace puente.

Figura 4.10. Tercera vibración de más baja frecuencia de *cis*-PBT ($\bar{\nu}_2 = 103 \text{ cm}^{-1}$), flexionando la molécula en el plano respecto al enlace puente.

Figura 4.11. Predicción teórica del espectro de vibración del isómero *cis* de PBT, mostrando la presencia de vibraciones de baja frecuencia.

Figura 4.12. Representación tridimensional del gráfico NCI para la especie monomérica *cis* (izquierda) y *trans* (derecha). Escala cromática: -2.0—2.0, isovalue 0.4.

Figura 4.13. Representación tridimensional del gráfico NCI para la especie monohidratada (a) PBT-*cis*-Wd (b) PBT-*trans*-Wd (c) PBT-*trans*-W π . Escala cromática: -2.0—2.0, isovalue 0.4.

Figura 4.14. Comparación del gradiente reducido de la densidad para la especie PBT-*trans*-W π (rojo) y PBT-*trans*-Wd (azul).

Figura 4.15. Orbitales NBO para la interacción entre el par libre del nitrógeno y el orbital σ^* C-S. Nivel de cálculo B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVP.

Anexos

Tabla A.1. Transiciones asignadas para el confórmero de *cis*-PBT.

J'	K'_{-1}	K'_{+1}	F'	J''	K''_{-1}	K''_{+1}	F''	ν (MHz)	Tipo	Rama
6	1	5	7	6	0	6	7	2087.7834	b	Q
6	1	5	6	6	0	6	6	2088.9720	b	Q
4	0	4	3	3	0	3	2	2153.9217	a	R
4	0	4	5	3	0	3	4	2153.9217	a	R
1	1	1	2	0	0	0	1	2182.2559	b	R
4	1	3	4	3	1	2	3	2233.8163	a	R
4	1	3	5	3	1	2	4	2233.8163	a	R
7	1	6	6	7	0	7	6	2244.7402	b	Q
7	1	6	8	7	0	7	8	2244.9222	b	Q
7	1	6	7	7	0	7	7	2246.1743	b	Q
8	1	7	7	8	0	8	7	2432.6759	b	Q
8	1	7	9	8	0	8	9	2432.8471	b	Q
8	1	7	8	8	0	8	8	2434.1471	b	Q
7	0	7	6	6	1	6	5	2442.7137	b	R
7	0	7	8	6	1	6	7	2442.8485	b	R
7	0	7	7	6	1	6	6	2443.5986	b	R
5	1	5	6	4	1	4	5	2604.0126	a	R
9	1	8	8	9	0	9	8	2653.9815	b	Q
9	1	8	10	9	0	9	10	2654.1362	b	Q
9	1	8	9	9	0	9	9	2655.5189	b	Q
2	1	2	2	1	0	1	1	2684.0748	b	R
2	1	2	3	1	0	1	2	2684.9402	b	R
2	1	2	1	1	0	1	0	2685.3023	b	R
2	1	2	1	1	0	1	1	2685.6435	b	R
5	0	5	4	4	0	4	3	2687.7054	a	R
5	2	4	6	4	2	3	5	2698.9069	a	R
5	2	4	6	4	2	3	5	2698.9069	a	R
5	2	3	4	4	2	2	3	2711.4932	a	R
5	1	4	6	4	1	3	5	2791.0589	a	R
10	1	9	9	10	0	10	9	2910.9915	b	Q
10	1	9	11	10	0	10	11	2911.1384	b	Q
10	1	9	10	10	0	10	10	2912.5924	b	Q
8	0	8	7	7	1	7	6	3070.0342	b	R
8	0	8	9	7	1	7	8	3070.1449	b	R
8	0	8	8	7	1	7	7	3070.8259	b	R
6	1	6	5	5	1	5	4	3123.1414	a	R
3	1	3	3	2	0	2	2	3168.2077	b	R
3	1	3	4	2	0	2	3	3169.1206	b	R
3	1	3	2	2	0	2	1	3169.4084	b	R
11	1	10	10	11	0	11	10	3205.5305	b	Q
11	1	10	12	11	0	11	12	3205.6668	b	Q

11	1	10	11	11	0	11	11	3207.1821	b	Q
6	0	6	7	5	0	5	6	3218.4221	a	R
6	2	5	7	5	2	4	6	3237.5375	a	R
6	2	4	7	5	2	3	6	3259.4542	a	R
6	1	5	6	5	1	4	5	3347.4065	a	R
12	1	11	11	12	0	12	11	3538.6437	b	Q
12	1	11	13	12	0	12	13	3538.7758	b	Q
12	1	11	12	12	0	12	12	3540.3398	b	Q
4	1	4	4	3	0	3	3	3634.6858	b	R
4	1	4	5	3	0	3	4	3635.6080	b	R
4	1	4	3	3	0	3	2	3635.8397	b	R
9	0	9	8	8	1	8	7	3699.0094	b	R
9	0	9	10	8	1	8	9	3699.1056	b	R
9	0	9	9	8	1	8	8	3699.7178	b	R
7	0	7	8	6	0	6	7	3745.5918	a	R
7	2	6	8	6	2	5	7	3775.5190	a	R
7	4	4	8	6	4	3	7	3783.5961	a	R
7	3	5	8	6	3	4	7	3785.2720	a	R
7	3	4	8	6	3	3	7	3786.1143	a	R
7	2	5	8	6	2	4	7	3810.3621	a	R
7	1	6	7	6	1	5	6	3902.6957	a	R
13	1	12	12	13	0	13	12	3910.4749	b	Q
13	1	12	14	13	0	13	14	3910.6013	b	Q
13	1	12	13	13	0	13	13	3912.2118	b	Q
5	1	5	5	4	0	4	4	4084.7848	b	R
5	1	5	6	4	0	4	5	4085.7006	b	R
5	1	5	4	4	0	4	3	4085.8705	b	R
8	1	8	9	7	1	7	8	4158.8867	a	R
13	2	11	14	13	1	12	14	4165.6362	b	Q
14	2	12	15	14	1	13	15	4175.6103	b	Q
14	2	12	14	14	1	13	14	4175.7190	b	Q
12	2	10	12	12	1	11	12	4183.8583	b	Q
12	2	10	13	12	1	11	13	4183.9964	b	Q
15	2	13	14	15	1	14	14	4217.5543	b	Q
15	2	13	15	15	1	14	15	4217.7788	b	Q
11	2	9	11	11	1	10	11	4226.3720	b	Q
11	2	9	12	11	1	10	12	4226.6277	b	Q
8	0	8	8	7	0	7	7	4268.7109	a	R
8	0	8	9	7	0	7	8	4268.8137	a	R
10	2	8	10	10	1	9	10	4288.6902	b	Q
10	2	8	11	10	1	9	11	4289.0256	b	Q
10	2	8	9	10	1	9	9	4289.1206	b	Q
8	2	7	7	7	2	6	6	4312.7675	a	R
14	1	13	13	14	0	14	13	4320.1094	b	Q
14	1	13	15	14	0	14	15	4320.2336	b	Q
14	1	13	14	14	0	14	14	4321.8752	b	Q
10	0	10	11	9	1	9	10	4326.5451	b	R
10	0	10	10	9	1	9	9	4327.1221	b	R
8	3	6	9	7	3	5	8	4327.2574	a	R
8	3	5	7	7	3	4	6	4328.9345	a	R

8	2	6	9	7	2	5	8	4364.4356	a	R
9	2	7	9	9	1	8	9	4365.9903	b	Q
9	2	7	10	9	1	8	10	4366.4736	b	Q
9	2	7	8	9	1	8	8	4366.4736	b	Q
8	2	6	8	8	1	7	8	4453.2645	b	Q
8	2	6	9	8	1	7	9	4453.8602	b	Q
8	2	6	7	8	1	7	7	4453.8602	b	Q
8	1	7	9	7	1	6	8	4456.7508	a	R
6	1	6	6	5	0	5	5	4520.2839	b	R
6	1	6	7	5	0	5	6	4521.1732	b	R
6	1	6	5	5	0	5	4	4521.3108	b	R
7	2	5	7	7	1	6	7	4545.4816	b	Q
7	2	5	8	7	1	6	8	4546.1289	b	Q
7	2	5	6	7	1	6	6	4546.2295	b	Q
12	4	8	12	13	3	11	13	4562.0161	b	P
6	2	4	6	6	1	5	6	4637.7853	b	Q
6	2	4	7	6	1	5	7	4638.5076	b	Q
6	2	4	5	6	1	5	5	4638.6303	b	Q
9	1	9	10	8	1	8	9	4675.3050	a	R
5	2	3	5	5	1	4	5	4725.6971	b	Q
5	2	3	6	5	1	4	6	4726.4740	b	Q
5	2	3	4	5	1	4	4	4726.6284	b	Q
15	1	14	15	15	0	15	15	4767.4230	b	Q
9	0	9	9	8	0	8	8	4787.7727	a	R
9	0	9	10	8	0	8	9	4787.8831	a	R
4	2	2	4	4	1	3	4	4805.2270	b	Q
4	2	2	5	4	1	3	5	4806.0285	b	Q
4	2	2	3	4	1	3	3	4806.2346	b	Q
9	2	8	8	8	2	7	7	4849.1853	a	R
9	5	5	10	8	5	4	9	4864.7124	a	R
9	3	7	8	8	3	6	7	4869.6089	a	R
9	3	6	8	8	3	5	7	4872.6749	a	R
3	2	1	3	3	1	2	3	4872.9829	b	Q
3	2	1	4	3	1	2	4	4873.7783	b	Q
3	2	1	2	3	1	2	2	4874.0547	b	Q
9	2	7	10	8	2	6	9	4921.8187	a	R
2	2	0	2	2	1	1	2	4926.2469	b	Q
2	2	0	3	2	1	1	3	4926.9572	b	Q
2	2	0	1	2	1	1	1	4927.3457	b	Q
7	1	7	7	6	0	6	6	4943.4076	b	R
7	1	7	8	6	0	6	7	4944.2543	b	R
7	1	7	6	6	0	6	5	4944.3745	b	R
11	0	11	10	10	1	10	9	4949.6190	b	R
11	0	11	12	10	1	10	11	4949.6190	b	R
11	0	11	11	10	1	10	10	4950.1234	b	R
9	1	8	9	8	1	7	8	5009.1338	a	R
9	1	8	10	8	1	7	9	5009.2079	a	R
2	2	1	1	2	1	2	1	5037.6087	b	Q
2	2	1	3	2	1	2	3	5038.2301	b	Q
2	2	1	2	2	1	2	2	5039.3651	b	Q

5	3	2	6	6	2	5	7	5072.1457	b	P
5	3	2	5	6	2	5	6	5072.3005	b	P
3	2	2	3	3	1	3	2	5094.3883	b	Q
3	2	2	4	3	1	3	4	5094.7654	b	Q
3	2	2	4	3	1	3	3	5095.8354	b	Q
11	4	7	12	12	3	10	13	5109.4604	b	P
15	1	14	14	14	2	13	13	5111.3439	b	R
15	1	14	15	14	2	13	14	5112.1748	b	R
4	2	3	3	4	1	4	3	5170.1106	b	Q
4	2	3	5	4	1	4	5	5170.3795	b	Q
4	2	3	4	4	1	4	4	5171.4382	b	Q
10	1	10	10	9	1	9	9	5190.6507	a	R
10	1	10	11	9	1	9	10	5190.6507	a	R
5	2	4	4	5	1	5	4	5265.0396	b	Q
5	2	4	6	5	1	5	6	5265.2548	b	Q
5	2	4	5	5	1	5	5	5266.3121	b	Q
10	0	10	10	9	0	9	9	5302.6760	a	R
10	0	10	11	9	0	9	10	5302.7869	a	R
8	1	8	8	7	0	7	7	5356.7851	b	R
8	1	8	9	7	0	7	8	5357.5828	b	R
8	1	8	7	7	0	7	6	5357.6778	b	R
6	2	5	5	6	1	6	5	5379.4069	b	Q
6	2	5	7	6	1	6	7	5379.5894	b	Q
6	2	5	6	6	1	6	6	5380.6489	b	Q
10	2	9	10	9	2	8	9	5384.6574	a	R
10	2	9	9	9	2	8	8	5384.6574	a	R
10	5	6	11	9	5	5	10	5406.0603	a	R
10	4	7	10	9	4	6	9	5408.6499	a	R
10	4	6	11	9	4	5	10	5408.7527	a	R
10	3	8	9	9	3	7	8	5412.3003	a	R
10	3	7	9	9	3	6	8	5417.5372	a	R
10	3	7	11	9	3	6	10	5417.5372	a	R
10	2	8	9	9	2	7	8	5482.3919	a	R
7	2	6	7	7	1	7	8	5513.4306	b	Q
7	2	6	8	7	1	7	8	5513.5824	b	Q
7	2	6	7	7	1	7	7	5514.6507	b	Q
12	0	12	13	11	1	11	12	5565.8558	b	R
12	0	12	12	11	1	11	11	5566.2637	b	R
10	4	6	9	11	3	9	10	5656.6392	b	P
8	2	7	7	8	1	8	7	5667.2982	b	Q
8	2	7	9	8	1	8	9	5667.4340	b	Q
8	2	7	8	8	1	8	8	5668.5065	b	Q
11	1	11	11	10	1	10	10	5704.9279	a	R
11	1	11	12	10	1	10	11	5704.9279	a	R
9	1	9	9	8	0	8	8	5763.3486	b	R
9	1	9	10	8	0	8	9	5764.1168	b	R
9	1	9	8	8	0	8	7	5764.1168	b	R
11	0	11	11	10	0	10	10	5813.6335	a	R
11	0	11	12	10	0	10	11	5813.7395	a	R
9	2	8	8	9	1	9	8	5841.1771	b	Q

9	2	8	10	9	1	9	10	5841.3024	b	Q
9	2	8	9	9	1	9	9	5842.3803	b	Q
11	2	10	10	10	2	9	9	5919.0990	a	R
11	5	7	12	10	5	6	11	5947.6781	a	R
11	4	8	10	10	4	7	9	5951.1029	a	R
11	4	7	11	10	4	6	10	5951.3034	a	R
11	3	9	10	10	3	8	9	5955.2788	a	R
11	3	8	10	10	3	7	9	5963.7482	a	R
11	3	8	11	10	3	7	10	5963.7482	a	R
10	2	9	9	10	1	10	9	6035.1788	b	Q
10	2	9	11	10	1	10	11	6035.2963	b	Q
10	2	9	10	10	1	10	10	6036.3812	b	Q
2	2	1	1	1	1	0	1	6042.8546	b	R
2	2	1	2	1	1	0	1	6043.0630	b	R
2	2	1	3	1	1	0	2	6043.8538	b	R
2	2	1	2	1	1	0	2	6043.9982	b	R
2	2	1	1	1	1	0	0	6045.1675	b	R
11	2	9	10	10	2	8	9	6045.8426	a	R
2	2	0	1	1	1	1	0	6080.3446	b	R
2	2	0	3	1	1	1	2	6081.6363	b	R
2	2	0	2	1	1	1	2	6081.7969	b	R
2	2	0	1	1	1	1	1	6082.3474	b	R
2	2	0	2	1	1	1	1	6082.5911	b	R
11	1	10	12	10	1	9	11	6108.2746	a	R
11	1	10	10	10	1	9	9	6108.2746	a	R
10	1	10	10	9	0	9	9	6166.1972	b	R
10	1	10	11	9	0	9	10	6166.8969	b	R
10	1	10	9	9	0	9	8	6166.8969	b	R
13	0	13	14	12	1	12	13	6173.3085	b	R
13	0	13	13	12	1	12	12	6173.6734	b	R
9	4	6	10	10	3	7	11	6191.7035	b	P
9	4	5	8	10	3	8	9	6203.1610	b	P
12	1	12	11	11	1	11	10	6218.1051	a	R
11	2	10	10	11	1	11	10	6249.3585	b	Q
11	2	10	12	11	1	11	12	6249.4721	b	Q
11	2	10	11	11	1	11	11	6250.5644	b	Q
12	0	12	12	11	0	11	11	6321.0407	a	R
12	0	12	13	11	0	11	12	6321.1448	a	R
12	0	12	11	11	0	11	10	6321.1448	a	R
12	2	11	11	11	2	10	10	6452.4196	a	R
12	2	11	13	12	1	12	13	6483.7350	b	Q
12	2	11	12	12	1	12	12	6484.8739	b	Q
12	6	6	12	11	6	5	11	6487.2026	a	R
12	5	8	13	11	5	7	12	6489.5955	a	R
12	4	9	11	11	4	8	10	6493.9870	a	R
12	4	8	11	11	4	7	10	6494.3596	a	R
12	3	10	13	11	3	9	12	6498.4790	a	R
12	3	9	11	11	3	8	10	6511.5676	a	R
3	2	2	2	2	1	1	2	6545.6794	b	R
3	2	2	4	2	1	1	3	6546.5408	b	R

3	2	2	2	2	1	1	1	6547.0223	b	R
11	1	11	11	10	0	10	10	6568.4125	b	R
11	1	11	12	10	0	10	11	6569.0145	b	R
12	2	10	11	11	2	9	10	6611.6372	a	R
12	1	11	13	11	1	10	12	6654.2622	a	R
3	2	1	2	2	1	2	1	6661.0234	b	R
3	2	1	4	2	1	2	3	6661.5971	b	R
3	2	1	3	2	1	2	2	6662.6412	b	R
13	1	13	12	12	1	12	11	6730.2055	a	R
13	2	12	13	13	1	13	13	6739.1541	b	Q
8	4	5	7	9	3	6	8	6742.6368	b	P
14	0	14	13	13	1	13	12	6770.8103	b	R
14	0	14	15	13	1	13	14	6770.8103	b	R
14	0	14	14	13	1	13	13	6771.1093	b	R
13	0	13	14	12	0	12	13	6825.5773	a	R
12	1	12	12	11	0	11	11	6972.8497	b	R
12	1	12	13	11	0	11	12	6973.3971	b	R
12	1	12	11	11	0	11	10	6973.3971	b	R
13	2	12	12	12	2	11	11	6984.5170	a	R
14	2	13	15	14	1	14	15	7012.0747	b	Q
14	2	13	14	14	1	14	14	7013.2039	b	Q
13	6	8	13	12	6	7	12	7028.7861	a	R
13	6	8	14	12	6	7	13	7028.7861	a	R
4	2	3	4	3	1	2	3	7029.4910	b	R
4	2	3	5	3	1	2	4	7030.3970	b	R
4	2	3	3	3	1	2	2	7030.7083	b	R
13	5	9	13	12	5	8	12	7031.8214	a	R
13	4	10	12	12	4	9	11	7037.3252	a	R
13	4	9	12	12	4	8	11	7037.9910	a	R
13	3	11	12	12	3	10	11	7041.8029	a	R
13	3	10	12	12	3	9	11	7061.2648	a	R
13	3	10	14	12	3	9	13	7061.2648	a	R
13	2	11	12	12	2	10	11	7179.0621	a	R
13	2	11	14	12	2	10	13	7179.0621	a	R
13	1	12	14	12	1	11	13	7197.4078	a	R
13	1	12	12	12	1	11	11	7197.4078	a	R
14	1	14	14	13	1	13	13	7241.2590	a	R
14	1	14	13	13	1	13	12	7241.2590	a	R
14	1	14	15	13	1	13	14	7241.2590	a	R
4	2	2	3	3	1	3	2	7263.6062	b	R
4	2	2	5	3	1	3	4	7263.9898	b	R
4	2	2	4	3	1	3	3	7265.0992	b	R
15	2	14	14	15	1	15	14	7305.4850	b	Q
15	2	14	15	15	1	15	15	7306.6165	b	Q
14	0	14	15	13	0	13	14	7327.6892	a	R
15	0	15	14	14	1	14	13	7357.7148	b	R
15	0	15	15	14	1	14	14	7357.9496	b	R
13	1	13	13	12	0	12	12	7381.9897	b	R
13	1	13	14	12	0	12	13	7382.4441	b	R
13	1	13	12	12	0	12	11	7382.4441	b	R

5	2	4	5	4	1	3	4	7494.5463	b	R
5	2	4	6	4	1	3	5	7495.4887	b	R
5	2	4	4	4	1	3	3	7495.7232	b	R
14	3	12	13	13	3	11	12	7585.1552	a	R
14	1	13	15	13	1	12	14	7737.3421	a	R
14	1	14	14	13	0	13	13	7797.7315	b	R
14	1	14	15	13	0	13	14	7798.1564	b	R
5	2	3	4	4	1	4	3	7891.0271	b	R
5	2	3	6	4	1	4	5	7891.3309	b	R
5	2	3	5	4	1	4	4	7892.5019	b	R
12	3	9	12	12	2	10	12	7915.9347	b	Q
12	3	9	13	12	2	10	13	7916.3678	b	Q
16	0	16	15	15	1	15	14	7934.0105	b	R
6	2	5	6	5	1	4	5	7941.0054	b	R
6	2	5	7	5	1	4	6	7941.9655	b	R
6	2	5	5	5	1	4	4	7942.1533	b	R

Tabla A.2. Transiciones asignadas para el confórmero de *trans*-PBT.

J'	K'_{-1}	K'_{+1}	F'	J''	K''_{-1}	K''_{+1}	F''	ν (MHz)	Tipo	Rama
8	0	8	9	7	0	7	8	4253.5451	a	R
8	1	7	9	7	1	6	8	4445.0855	a	R
9	1	9	10	8	1	8	9	4657.9168	a	R
9	0	9	9	8	0	8	8	4770.0026	a	R
9	0	9	8	8	0	8	7	4770.1144	a	R
9	0	9	10	8	0	8	9	4770.1144	a	R
9	2	8	10	8	2	7	9	4834.1381	a	R
9	2	7	10	8	2	6	9	4910.0143	a	R
9	2	7	10	8	2	6	9	4910.0143	a	R
9	1	8	9	8	1	7	8	4995.7584	a	R
10	1	10	11	9	1	9	10	5171.1597	a	R
10	1	10	9	9	1	9	8	5171.1597	a	R
10	0	10	10	9	0	9	9	5282.2998	a	R
10	0	10	11	9	0	9	10	5282.4144	a	R
10	0	10	9	9	0	9	8	5282.4144	a	R
10	2	9	11	9	2	8	10	5367.7849	a	R
10	3	8	11	9	3	7	10	5396.6508	a	R
10	3	7	11	9	3	6	10	5402.3302	a	R
10	2	8	11	9	2	7	10	5469.7475	a	R
10	1	9	9	9	1	8	8	5544.6318	a	R
11	1	11	12	10	1	10	11	5683.2909	a	R
11	1	11	10	10	1	10	9	5683.2909	a	R
11	0	11	11	10	0	10	10	5790.5935	a	R
11	0	11	12	10	0	10	11	5790.7037	a	R
11	0	11	10	10	0	10	9	5790.7037	a	R
11	0	11	12	10	0	10	11	5790.7037	a	R

11	2	10	12	10	2	9	11	5900.3467	a	R
11	3	9	11	10	3	8	10	5938.1109	a	R
11	3	9	12	10	3	8	11	5938.1109	a	R
11	3	9	11	10	3	8	10	5938.1109	a	R
11	3	9	12	10	3	8	11	5938.1109	a	R
11	3	8	11	10	3	7	10	5947.3077	a	R
11	3	8	11	10	3	7	10	5947.3077	a	R
11	2	9	12	10	2	8	11	6032.3637	a	R
11	2	9	12	10	2	8	11	6032.3637	a	R
11	2	9	10	10	2	8	9	6032.3637	a	R
11	1	10	10	10	1	9	9	6091.1627	a	R
12	1	12	11	11	1	11	10	6194.3007	a	R
12	1	12	13	11	1	11	12	6194.3007	a	R
12	0	12	12	11	0	11	11	6295.3313	a	R
12	0	12	13	11	0	11	12	6295.4415	a	R
12	2	11	13	11	2	10	12	6431.7211	a	R
12	3	10	12	11	3	9	11	6479.7718	a	R
12	3	10	13	11	3	9	12	6479.7718	a	R
12	3	9	12	11	3	8	11	6493.9871	a	R
12	2	10	13	11	2	9	12	6597.2558	a	R
12	2	10	11	11	2	9	10	6597.2558	a	R
12	1	11	13	11	1	10	12	6635.0813	a	R
12	1	11	11	11	1	10	10	6635.0813	a	R
13	1	13	14	12	1	12	13	6704.2078	a	R
13	1	13	12	12	1	12	11	6704.2078	a	R
13	0	13	14	12	0	12	13	6797.2404	a	R
13	2	12	12	12	2	11	11	6961.8408	a	R
13	4	10	14	12	4	9	13	7017.1466	a	R
13	4	9	14	12	4	8	13	7017.8883	a	R
13	3	11	13	12	3	10	12	7021.5469	a	R
13	3	11	14	12	3	10	13	7021.5469	a	R
13	3	10	12	12	3	9	11	7042.6096	a	R
13	3	10	14	12	3	9	13	7042.6096	a	R
13	3	10	14	12	3	9	13	7042.6097	a	R
13	2	11	12	12	2	10	11	7163.6705	a	R
13	2	11	14	12	2	10	13	7163.6705	a	R
13	2	11	14	12	2	10	13	7163.6708	a	R
13	1	12	12	12	1	11	11	7175.9858	a	R
13	1	12	14	12	1	11	13	7175.9858	a	R
14	1	14	13	13	1	13	12	7213.0322	a	R
14	1	14	15	13	1	13	14	7213.0322	a	R
14	0	14	13	13	0	13	12	7296.8247	a	R
14	0	14	15	13	0	13	14	7296.8247	a	R
13	1	13	13	12	0	12	12	7321.2935	b	R
13	1	13	14	12	0	12	13	7321.7305	b	R
14	2	13	13	13	2	12	12	7490.5832	a	R
14	2	13	15	13	2	12	14	7490.5832	a	R
14	4	11	15	13	4	10	14	7559.5251	a	R
14	4	11	15	13	4	10	14	7559.5251	a	R
14	4	11	14	13	4	10	13	7559.5251	a	R

14	4	10	14	13	4	9	13	7560.7505	a	R
14	4	10	15	13	4	9	14	7560.7505	a	R
14	3	12	15	13	3	11	14	7563.3085	a	R
14	3	12	13	13	3	11	12	7563.3085	a	R

Anexo 3. Gráficos NCI

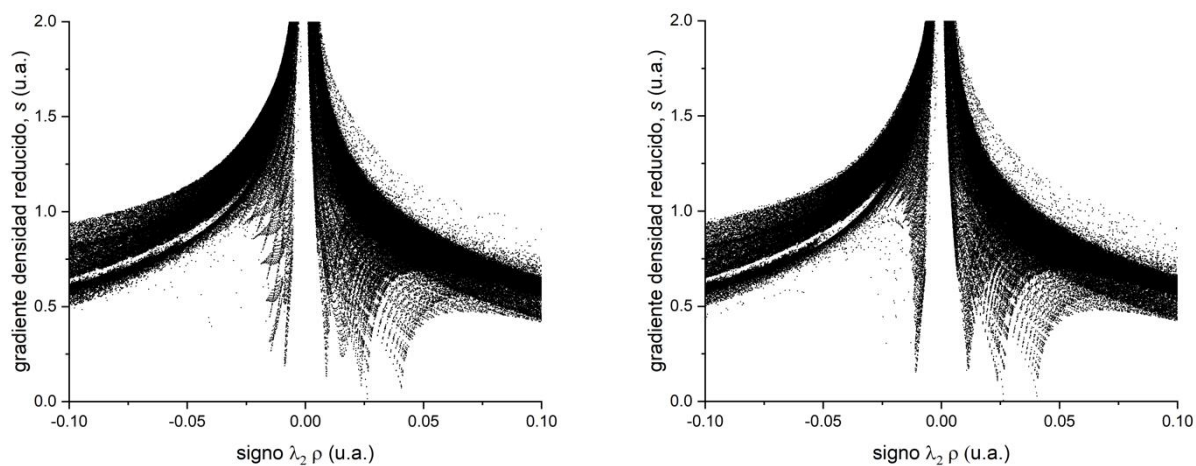


Figura A.1. Representación del gradiente reducido de la densidad para el monómero de PBT cis (izquierda) y trans (derecha).

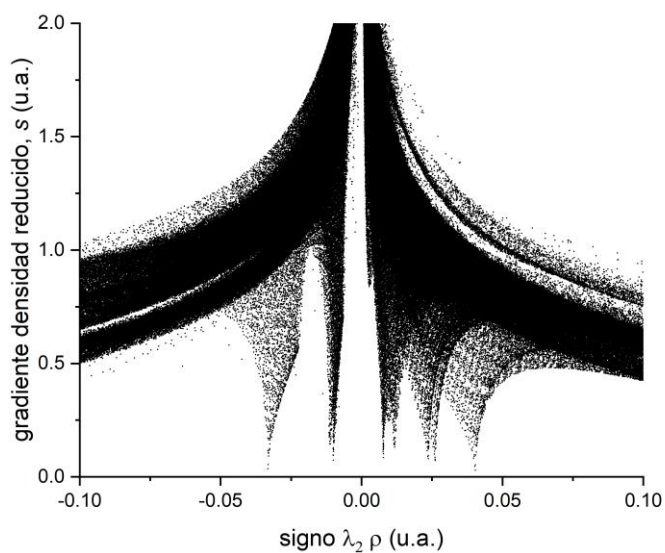


Figura A.2. Representación del gradiente reducido de la densidad para el agregado PBT-cis-Wd.