



---

**Universidad de Valladolid**

FACULTAD DE CIENCIAS

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

**ESTUDIO COMPUTACIONAL DE DERIVADOS  
DE ESCUARAMIDAS Y SUS AGREGADOS CON  
AGUA.**

Autora: Silvia Barbero González

Tutora: M<sup>a</sup> Carmen Barrientos Benito

Co-Tutor: Miguel Sanz Novo

Año 2023



## ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE FIGURAS .....	4-6
ÍNDICE DE TABLAS.....	7-10
RESUMEN/ABSTRACT .....	11-12
1. INTRODUCCIÓN .....	13-16
2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO.....	17-18
3. METODOLOGÍA.....	19-28
3.1 Ecuación de Schrödinger y función de onda .....	18-19
3.2 Aproximación de Born-Oppenheimer .....	19-20
3.3 Funciones de base.....	20-22
3.4 Métodos computacionales.....	22-25
3.5 Teoría de Bader de Átomos en Moléculas .....	25-27
3.6 Recursos hardware y software .....	27
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	29-63
4.1 Análisis conformacional .....	29-40
4.1.1 Parámetros geométricos .....	29-37
4.1.2 Estudio energético.....	37-40
4.2 Análisis espectroscópico.....	40-58
4.2.1 Estudio de vibración.....	41-47
4.2.2 Estudio de rotación .....	47-58
4.3 Análisis topológico de enlace .....	58-63
5. CONCLUSIONES .....	64-65
6. BIBLIOGRAFÍA .....	66-69
Anexo I.....	70-79
Anexo II.....	80-87

## ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 1.** Enantiómeros de la talidomida.

**Figura 2.** Esqueleto de las moléculas objeto de estudio: escuaramida, tioescuaramida y ácido escuárico.

**Figura 3.** Isosuperficie de potencial electrostático de la escuaramida: carácter donador y aceptor.

**Figura 4.** Estructuras de los conformeros *syn-syn*, *syn-anti* y *anti-anti* del ácido escuárico optimizadas a nivel B2LYPD3/aug-cc-pVTZ.

**Figura 5.** Estructuras de la escuaramida optimizada a nivel B2LYPD3/aug-cc-pVTZ.

**Figura 6.** Estructuras de la tioescuaramida optimizada a nivel B2LYPD3/aug-cc-pVTZ.

**Figura 7.** Estructuras de los dímeros formados a partir de los conformeros *syn-syn*, *syn-anti* y *anti-anti* del ácido escuárico optimizadas a nivel B2LYPD3/6-311G++(d,p).

**Figura 8.** Estructuras de los agregados formados al combinarse una molécula de agua y una de escuaramida optimizadas a nivel B2LYPD3/6-311G++(d,p).

**Figura 9.** Estructuras de los agregados formados al combinarse una molécula de agua y una de tioescuaramida optimizadas a nivel B2LYPD3/6-311G++(d,p).

**Figura 10.** Espectro de vibración del conformero *syn-syn* del ácido escuárico obtenido a nivel B2LYPD3-aug-cc-pVTZ y representado con Gauss View. Frecuencias en  $\text{cm}^{-1}$  e intensidades en  $1/\text{M}\cdot\text{cm}$ .

**Figura 11.** Espectro de vibración del conformero *syn-anti* del ácido escuárico obtenido a nivel B2LYPD3-aug-cc-pVTZ y representado con Gauss View. Frecuencias en  $\text{cm}^{-1}$  e intensidades en  $1/\text{M}\cdot\text{cm}$ .

**Figura 12.** Espectro de vibración del conformero *anti-anti* del ácido escuárico obtenido a nivel B2LYPD3-aug-cc-pVTZ y representado con Gauss View. Frecuencias en  $\text{cm}^{-1}$  e intensidades en  $1/\text{M}\cdot\text{cm}$ .

**Figura 13.** Espectro de vibración de la escuaramida obtenido a nivel B2LYPD3-aug-cc-pVTZ y representado con Gauss View. Frecuencias en  $\text{cm}^{-1}$  e intensidades en  $1/\text{M}\cdot\text{cm}$ .

**Figura 14.** Espectro de vibración de la tioescuaramida obtenido a nivel B2LYPD3-aug-cc-pVTZ y representado con Gauss View. Frecuencias en  $\text{cm}^{-1}$  e intensidades en  $1/\text{M}\cdot\text{cm}$ .

**Figura 15.** Espectro de vibración del dímero formado a partir del conformero *syn-syn* del ácido escuárico obtenido a nivel B2LYPD3-6-311G++(d,p) y representado con Gauss View. Frecuencias en  $\text{cm}^{-1}$  e intensidades en  $1/\text{M}\cdot\text{cm}$ .

**Figura 16.** Espectro de vibración del dímero formado a partir del conformero *syn-anti* del ácido escuárico obtenido a nivel B2LYPD3-6-311G++(d,p) y representado con Gauss View. Frecuencias en cm-1 e intensidades en 1/M·cm.

**Figura 17.** Espectro de vibración del dímero formado a partir del conformero *anti-anti* del ácido escuárico obtenido a nivel B2LYPD3-6-311G++(d,p) y representado con Gauss View. Frecuencias en cm-1 e intensidades en 1/M·cm.

**Figura 18.** Espectro de vibración del agregado A de la escuaramida con una molécula de agua obtenido a nivel B2LYPD3-6-311G++(d,p) y representado con Gauss View. Frecuencias en cm-1 e intensidades en 1/M·cm.

**Figura 19.** Espectro de vibración del agregado B de la escuaramida con una molécula de agua obtenido a nivel B2LYPD3-6-311G++(d,p) y representado con Gauss View. Frecuencias en cm-1 e intensidades en 1/M·cm.

**Figura 20.** Espectro de vibración del agregado C de la escuaramida con una molécula de agua obtenido a nivel B2LYPD3-6-311G++(d,p) y representado con Gauss View. Frecuencias en cm-1 e intensidades en 1/M·cm.

**Figura 21.** Espectro de vibración del agregado A de la tioescuaramida con una molécula de agua obtenido a nivel B2LYPD3-6-311G++(d,p) y representado con Gauss View. Frecuencias en cm-1 e intensidades en 1/M·cm.

**Figura 22.** Espectro de vibración del agregado B de la tioescuaramida con una molécula de agua obtenido a nivel B2LYPD3-6-311G++(d,p) y representado con Gauss View. Frecuencias en cm-1 e intensidades en 1/M·cm.

**Figura 23.** Espectro de rotación del conformero *syn-syn* del ácido escuárico.

**Figura 24.** Espectro de rotación del conformero *syn-anti* del ácido escuárico.

**Figura 25.** Espectro de rotación del conformero *anti-anti* del ácido escuárico.

**Figura 26.** Espectro de rotación de la escuaramida.

**Figura 27.** Espectro de rotación de la tioescuaramida.

**Figura 28.** Espectro de rotación del dímero formado a partir de dos unidades del conformero *syn-syn* del ácido escuárico.

**Figura 29.** Espectro de rotación del dímero formado a partir de dos unidades del conformero *anti-anti* del ácido escuárico.

**Figura 30.** Espectro de rotación del agregado de escuaramida con una molécula de agua denominado agregado A.

**Figura 31.** Espectro de rotación del agregado de escuaramida con una molécula de agua denominado agregado B.

**Figura 32.** Espectro de rotación del agregado de escuaramida con una molécula de agua denominado agregado C.

**Figura 33.** Espectro de rotación del agregado de tioescuaramida con una molécula de agua denominado agregado A.

**Figura 34.** Espectro de rotación del agregado de tioescuaramida con una molécula de agua denominado agregado B.

**Figura 35.** Parámetros geométricos del enlace de hidrógeno.

**Figura 36.** Mapa de contorno de la Laplaciana de la densidad electrónica ( $\nabla^2\rho$ ) de los tres confórmeros del ácido escuárico y sus respectivos dímeros.

**Figura 37.** Mapas de contorno de la Laplaciana de la densidad electrónica ( $\nabla^2\rho$ ) de la escuaramida y de sus agregados con agua.

**Figura 38.** Mapa de contorno de la Laplaciana de la densidad electrónica ( $\nabla^2\rho$ ) la tioescuaramida y sus agregados con agua.

## ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla 1.** Resumen de los valores que adoptan distintos parámetros propios de la teoría AIM según el tipo de interacción de enlace.

**Tabla 2.** Parámetros geométricos para los confórmelo del ácido escuárico obtenidos a distintos niveles de cálculo, las distancias de enlace ( $r$ ) tienen unidades de Ångstrom (Å) y los ángulos de grados ( $^{\circ}$ ).

**Tabla 3.** Parámetros geométricos experimentales y teóricos para el confórmero *anti-anti* del ácido escuárico obtenidos a distintos niveles de cálculo, las distancias de enlace ( $r$ ) tienen unidades de Ångstrom (Å) y los ángulos de grados ( $^{\circ}$ ).

**Tabla 4.** Parámetros geométricos que definen al sistema escuaramida obtenidos a distintos niveles de cálculo, las distancias de enlace ( $r$ ) tienen unidades de Ångstrom (Å) y los ángulos ( $a$ ) y diedros ( $d$ ) de grados ( $^{\circ}$ ).

**Tabla 5.** Parámetros geométricos que definen al sistema tioescuaramida obtenidos a distintos niveles de cálculo, las distancias de enlace ( $r$ ) tienen unidades de Ångstrom (Å) y los ángulos ( $a$ ) y diedros ( $d$ ) de grados ( $^{\circ}$ ).

**Tabla 6.** Energías relativas (kcal/mol) para los diferentes confórmeros del ácido escuárico.

**Tabla 7.** Energías relativas (kcal/mol) para los posibles agregados formados entre la escuaramida y una molécula de agua.

**Tabla 8.** Energías relativas (kcal/mol) para los posibles agregados formados entre la escuaramida y una molécula de agua.

**Tabla 9.** Energías relativas (kcal/mol) para los posibles agregados formados entre la tioescuaramida y una molécula de agua.

**Tabla 10.** Principales frecuencias de vibración del confórmero *syn-syn* del ácido escuárico calculadas a nivel B2LYPD3-aug-cc-pVTZ.

**Tabla 11.** Principales frecuencias de vibración del confórmero *syn-anti* del ácido escuárico calculadas a nivel B2LYPD3-aug-cc-pVTZ.

**Tabla 12.** Principales frecuencias de vibración del confórmero *anti-anti* del ácido escuárico calculadas a nivel B2LYPD3-aug-cc-pVTZ.

**Tabla 13.** Principales frecuencias de vibración de la escuaramida calculadas a nivel B2LYPD3-aug-cc-pVTZ.c

**Tabla 14.** Principales frecuencias de vibración de la tioescuaramida calculadas a nivel B2LYPD3-aug-cc-pVTZ.

**Tabla 15.** Parámetros espectroscópicos y momento dipolar de los distintos conformeros del ácido escuárico.

**Tabla 16.** Parámetros espectroscópicos y momento dipolar de la escuaramida.

**Tabla 17.** Parámetros espectroscópicos y momento dipolar de la tioescuaramida.

**Tabla 18.** Parámetros espectroscópicos y momento dipolar de distintos dímero formados a partir de los conformeros del ácido escuárico.

**Tabla 19.** Parámetros espectroscópicos y momento dipolar de los posibles agregados formados entre la escuaramida y una molécula de agua.

**Tabla 20.** Parámetros espectroscópicos y momento dipolar de los posibles agregados formados entre la tioescuaramida y una molécula de agua.

**Tabla 21.** Criterios geométricos y energéticos para la clasificación de EH.

**Tabla A.I.1.** Frecuencias de vibración del conformero *syn-syn* del ácido escuárico.

**Tabla A.I.2.** Frecuencias de vibración del conformero *syn-anti* del ácido escuárico.

**Tabla A.I.3.** Frecuencias de vibración del conformero *anti-anti* del ácido escuárico.

**Tabla A.I.4.** Frecuencias de vibración del sistema escuaramida.

**Tabla A.I.5.** Frecuencias de vibración del sistema tioescuaramida.

**Tabla A.I.6.** Frecuencias de vibración del dímero formado a partir de dos monómeros del conformero *syn-syn* del ácido escuárico.

**Tabla A.I.7.** Frecuencias de vibración del dímero formado a partir de dos monómeros del conformero *syn-anti* del ácido escuárico.

**Tabla A.I.8.** Frecuencias de vibración del dímero formado a partir de dos monómeros del conformero *anti-anti* del ácido escuárico.

**Tabla A.I.9.** Frecuencias de vibración del agregado de escuaramida con una molécula de agua denominado agregado A.

**Tabla A.I.10.** Frecuencias de vibración del agregado de escuaramida con una molécula de agua denominado agregado B.

**Tabla A.I.11.** Frecuencias de vibración del agregado de escuaramida con una molécula de agua denominado agregado C.

**Tabla A.I.12.** Frecuencias de vibración del agregado de tioescuaramida con una molécula de agua denominado agregado A.

**Tabla A.I.13.** Frecuencias de vibración del agregado de tioescuaramida con una molécula de agua denominado agregado B.

**Tabla A.II.1.** Propiedades topológicas (en a.u.) de la distribución de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para el confórmero *syn-syn* del ácido escuárico.

**Tabla A.II.2.** Propiedades topológicas (en a.u.) de la distribución de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para el confórmero *syn-anti* del ácido escuárico.

**Tabla A.II.3.** Propiedades topológicas (en a.u.) de la distribución de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace el confórmero *anti-anti* del ácido escuárico.

**Tabla A.II.4.** Propiedades topológicas (en a.u.) de la distribución de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para la escuaramida.

**Tabla A.II.5.** Propiedades topológicas (en a.u.) de la distribución de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para la tioescuaramida.

**Tabla A.II.6.** Propiedades topológicas (en a.u.) de la distribución de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para el dímero formado a partir de dos moléculas de ácido escuárico en conformación *syn-syn*.

**Tabla A.II.7.** Propiedades topológicas (en a.u.) de la distribución de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para el dímero formado a partir de dos moléculas de ácido escuárico en conformación *syn-anti*.

**Tabla A.II.8.** Propiedades topológicas (en a.u.) de la distribución de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para el dímero formado a partir de dos moléculas de ácido escuárico en conformación *anti-anti*.

**Tabla A.II.9.** Propiedades topológicas (en a.u.) de la distribución de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para el agregado de escuaramida con una molécula de agua denominado agregado A.

**Tabla A.II.10.** Propiedades topológicas (en a.u.) de la distribución de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para el agregado de escuaramida con una molécula de agua denominado agregado B.

**Tabla A.II.11.** Propiedades topológicas (en a.u.) de la distribución de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para el agregado de escuaramida con una molécula de agua denominado agregado C.

**Tabla A.II.12.** Propiedades topológicas (en a.u.) de la distribución de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para para el agregado de tioescuaramida con una molécula de agua denominado agregado A.

**Tabla A.II.13.** Propiedades topológicas (en a.u.) de la distribución de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para para el agregado de tioescuaramida con una molécula de agua denominado agregado B.

## ABSTRACT.

The aim of this work is to perform a computational study of several systems of great relevance within Organic Chemistry: squaramide, its sulfur derivative, tiosquaramide and various related molecular complexes (e.g., dimers and water complexes). First, we have carried out a comparison of the theoretical and experimental data reported for squaric acid, molecule from which the above amides are derived, which will serve as fundamental basis for evaluating the quality and usefulness of our results. We have performed a computational study of the monomers in the gas phase (isolation conditions) and, subsequently, their molecular complexes, as a preliminary and mandatory step of a plausible study in the condensed phase. To do so, we have employed several quantum-chemical software packages: i) The Gaussian16 program package, which has been used to carry out the DFT computations, has allowed us to obtain structural, geometrical and energetic data for each system, as well as rotational and vibrational spectroscopic parameters; ii) The AIMall package, which is based on the Bader's Theory of Atoms in Molecules, has allowed us to analyze the nature of the chemical bonds among the different molecules, characterize their interactions and further rationalize their stability. Finally, it is expected that the research work presented here will ease an eventual experimental characterization of these systems by high resolution rotational spectroscopy or vibrational spectroscopy, and it will also serve as benchmark information to be eventually compared against experimental data once available.

## RESUMEN.

El objetivo de este trabajo es realizar un estudio computacional de varios sistemas químicos de gran relevancia dentro de la Química Orgánica: la escuaramida, su derivado de azufre, la tioescuaramida, y diversos agregados moleculares relacionados (p. ej. dímeros y agregados con agua). La importancia de estos sistemas nace de su uso como organocatalizadores. En primer lugar, se ha realizado una comparativa teórico-experimental del ácido escuárico, molécula de la que derivan las dos amidas, la cual servirá como base fundamental para discutir la validez y calidad de nuestros resultados. Hemos desarrollado un estudio teórico de las especies monoméricas en fase gas (condiciones de aislamiento) y, a continuación, de los correspondientes agregados moleculares más sencillos, etapa preliminar y necesaria de un posible estudio en fases condensadas. Para ello, se han utilizado varios softwares químico-

cuánticos: i) El paquete Gaussian16, con el cual se han realizado cálculos DFT nos ha permitido obtener datos estructurales, geométricos, energéticos, así como parámetros espectroscópicos de rotación y vibración de los diferentes sistemas; ii) El paquete AIMall, que basándose en la Teoría de Bader de Átomos en Moléculas permite analizar la direccionalidad y fortaleza de los enlaces de las diferentes moléculas, y caracterizar así las distintas interacciones y explicar la estabilidad de los sistemas. Finalmente, se espera que el Trabajo de Investigación aquí presentado facilite el posterior estudio y/o caracterización experimental de estos sistemas mediante espectroscopía de rotación o vibración y puedan servir como información de referencia para futuras comparativas con datos experimentales cuando estén disponibles.

## 1. INTRODUCCIÓN.

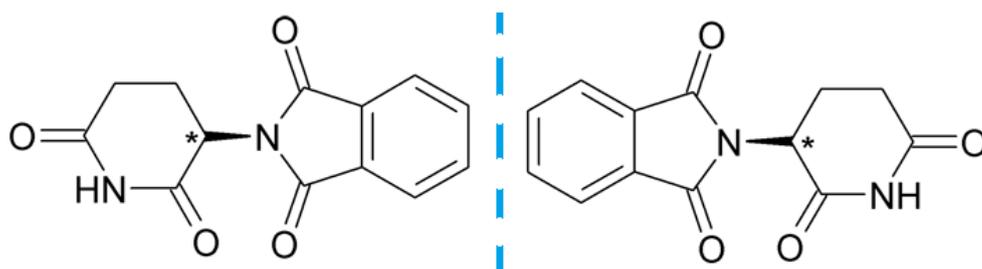
El uso de moléculas orgánicas como catalizadores de reacciones desempeña un importante papel en la Química actual. Este gran potencial, de lo que se denomina organocatálisis, viene, en parte, de la necesidad de obtener productos enantioméricamente puros en las síntesis de moléculas quirales. <sup>[1]</sup>

La quiralidad <sup>[2]</sup> es una propiedad que poseen aquellas moléculas que no se pueden superponer con su imagen especular y que ocasiona la desviación del plano de luz polarizada en cierta dirección. Es decir, existe un tipo de estereoquímica que da lugar a especies con la misma composición química pero diferente disposición espacial, lo que genera dos moléculas no idénticas que difieren en su actividad óptica, denominadas enantiómeros. Para que exista quiralidad en la molécula se tiene que cumplir la condición de que esta no tenga plano de simetría.

Si se trabaja con reacciones donde estén implicadas moléculas quirales, pueden obtenerse mezclas racémicas, mezclas con presencia de ambas imágenes especulares. Para aumentar la selectividad y sintetizar solo uno de los enantiómeros, es decir, generar un exceso, hay que recurrir a diferentes métodos. Así, nace la organocatálisis asimétrica <sup>[3,4]</sup> que, a través de catalizadores organometálicos, permite elevar el rendimiento de la reacción elegida y, a su vez, conseguir una alta enantioselectividad. Pero su interés no solo se debe a esto, sino a que implica, a mayores, un aumento considerable de sostenibilidad, al no seguir una relación estequiométrica y utilizarse bajas cantidades de catalizador para generar un exceso significativo del producto requerido en transformaciones quirales. Lo cual es muy importante en tiempos del auge de la Química verde, por la imperante necesidad de cuidar el planeta.

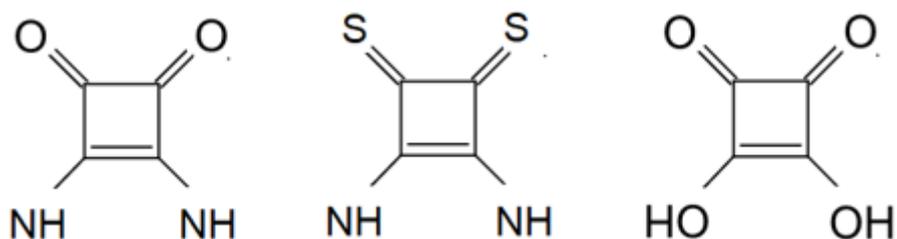
En 2001, se otorgó el Premio Nobel de Química <sup>[5]</sup> al japonés Ryoji Noyori, y a los estadounidenses K. Barry Sharpless y William S. Knowles. El galardón respondía a su trabajo de síntesis de la L-dopa, molécula utilizada para tratar el Parkinson. Este hecho consigue reflejar y destacar el crucial significado de esta área de estudio, no siendo el único. Un gran número de los procesos biológicos que ocurren en el cuerpo humano están dirigidos por moléculas quirales, lo que implica que también muchos fármacos presenten esta característica. Durante los años cincuenta y sesenta tuvo lugar el famoso caso de la talidomida <sup>[6]</sup>. El medicamento, utilizado en mujeres para combatir las náuseas y mareos del embarazo, ocasionó el nacimiento

de numerosos niños con malformaciones congénitas. La molécula nombrada es quiral, y mientras la D-talidomida es teratógena, su enantiómero, la L-talidomida, no. Se comercializaron mezclas racémicas que contenían ambos estereoisómeros, y no únicamente aquel sin efectos perjudiciales. Esto pudo haberse evitado con una herramienta de síntesis como la definida, que condujese directamente a un producto puro. En la **Figura 1** se muestran los dos enantiómeros de la talidomida.



**Figura 1.** Enantiómeros de la talidomida.

En el presente trabajo de Fin de Grado hemos elegido como molécula principal de estudio la escuaramida,  $C_4H_2N_2O_2$ . El interés de estudio de la escuaramida radica en el hecho de que es un sistema fácilmente derivatizable, cuyos derivados funcionan como catalizadores orgánicos, muy utilizados en organocatálisis debido a algunas de sus características, como la posibilidad de formar numerosos enlaces de hidrógeno. Función similar, se estudia que pueden desarrollar también, algunas moléculas procedentes de esta, como es la tioescuaramida,  $C_4H_2N_2S_2$ . Esta importante utilidad es la que hace que sea interesante hacer una primera investigación, lugar donde entra la Química computacional, para permitirnos conocer la estructura de estos catalizadores. En la **Figura 2** se muestra la estructura de la escuaramida y de la tioescuaramida, así como la del ácido escuárico, molécula de la que derivan.



**Figura 2.** Esqueleto de las moléculas objeto de estudio: escuaramida, tioescuaramida y ácido escuárico.

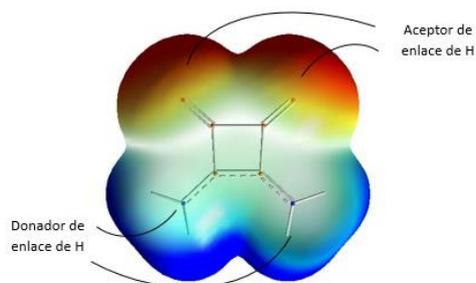
El ácido escuárico<sup>[7]</sup>,  $C_4H_2O_4$ , muestra una estructura de anillo plano cíclico de cuatro miembros, que presenta una rigidez característica y cierta aromaticidad. Estas estructuras,

poseen cuatro centros, a partir de los cuales, pueden establecer cuatro enlaces de hidrógeno distintos, lo que les permite desarrollar su actividad catalítica.

Es interesante definir estas interacciones intermoleculares o enlaces de hidrógeno ya que son las que confieren a la escuaramida la capacidad receptora y, así, su capacidad de actuar catalizando ciertas reacciones. Un buen ejemplo de esta aplicación son las reacciones en cascada, diseñadas por Shanren Chen, Jianping Pan, Youming Wang y Zhenghong Zhou, que daban lugar a una estereoquímica controlada de 3,4-dihidrotiacarbazol-2(9H)-ona [8].

Una particularidad que cabe destacar en relación a estos enlaces de hidrógeno, es el hecho de que el mecanismo de actuación, característico de este tipo de catalizadores, supone una ventaja frente a otros que al establecer unión con el sustrato mediante enlaces covalentes quedan inutilizados en cada síntesis, al degradarse irreversiblemente.

La combinación de esta capacidad de formación de enlaces de hidrógeno junto con su estructura bifuncional, quiral y aromática es la que hace que el interés de las escuaramidas como catalizadores esté en aumento y desbanque otras opciones, como los ácidos fosfóricos, las ureas, las tioureas, entre otros. En la **Figura 3** se puede ver el mapa de potencial electrostático de la escuaramida, su correcta interpretación permite conocer las distintas zonas de ataque o reactividad de la molécula.



**Figura 3.** Isosuperficie de potencial electrostático de la escuaramida: carácter donador y aceptor.

En el caso de las ureas y tioureas, la estructura puede parecer similar, pero mientras que en estas los enlaces NH de los grupos amida son paralelos y de igual dirección, en las escuaramidas no [9]. Esta característica estructural y la mayor aromaticidad de los sistemas cíclicos es importante en su papel como organocatalizadores, debido a que aumenta considerablemente la fuerza de los enlaces de hidrógenos que se forman para unirse al sustrato. Por otro lado, la rigidez del anillo provoca un aumento de la selectividad del enantiómero producido [10].

El desarrollo y el avance de los softwares informáticos en los últimos años ha concluido en un mayor uso de métodos de cálculo teóricos en todos los campos científicos. La utilización de técnicas informáticas en las primeras fases de desarrollo de los experimentos químicos genera una aceleración en el proceso lo que conlleva un significativo ahorro de recursos. Así, el uso de cálculos químico-cuánticos es utilizado para mejorar la eficiencia del proceso químico experimental. Un ejemplo de ello es como con ayuda de la Química Computacional puede determinarse la estructura en tres dimensiones de los sistemas químicos evitando errores en la estereoquímica, y por tanto, facilitando la caracterización y elucidación estructural de nuevas moléculas complejas.

La Química computacional <sup>[11,12,13]</sup> permite predecir las propiedades moleculares de los sistemas químicos. Esto posibilita establecer relaciones, con solo un estudio teórico, entre la estructura y la actividad de diferentes moléculas. Además, las modelizaciones computacionales permiten predecir mecanismos de reacción. En las reacciones de tipo catalítico estas vías son complejas. Pero, aunque no puede conocerse de forma exacta, esta metodología permite alcanzar buenas aproximaciones, a partir del conocimiento de los estados de transición por los que transcurre el camino de la reacción.

De ahí, la elección y la importancia de este tipo de estudio, cuyos resultados serán utilizados para complementar y conseguir la experimentación más competente posible. Es decir, el uso de esta herramienta permite, no solo, descubrir rutas sintéticas más eficaces y seguras y/o caracterizar nuevas moléculas, algunas de las cuales imposibles de estudiar de forma experimental; sino, que lo hace reduciendo el tiempo y el gasto en infraestructuras, equipos y reactivos. Todo esto interesa ya que ayuda a alcanzar el objetivo de conseguir procesos químicos lo más sostenibles posibles.

En el presente Trabajo de Fin de Grado se ha realizado un estudio computacional sobre la estructura de la escuaramida y la tioescuaramida, así como de su reactividad con moléculas de agua. Además, previamente, se ha hecho un breve estudio del ácido escuárico, sistema con estructura y actividad similar, del que ya hay recogidos numerosos datos experimentales, que se pueden comparar con nuestros resultados teóricos para verificar la calidad y fiabilidad de nuestros resultados.

## 2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO.

### OBJETIVOS.

Los objetivos a alcanzar en el presente Trabajo de Fin de Grado son:

- Análisis conformacional, estructural y energético, en fase gas, de la escuaramida, tioescuaramida y del ácido escuárico, molécula de la que deriva, utilizando metodologías de Mecánica Cuántica dentro del campo de la Química computacional.
- Determinación teórica de magnitudes espectroscópicas: predicción de parámetros de rotación y predicción de los espectros de vibración y rotación de las moléculas estudiadas utilizando metodologías Mecano Cuánticas.
- Estudio de la hidratación de la escuaramida y tioescuaramida y de la dimerización del ácido escuárico.
- Análisis de la topología del enlace de los sistemas estudiados.

### PLAN DE TRABAJO.

- Elección de los diferentes sistemas a estudiar según su importancia e interés en procesos catalíticos. Hallar posibles dímeros y agregados con agua que pueden formar los monómeros seleccionados.
- Planteamiento y proposición del uso de diferentes metodologías computacionales de acuerdo con el tipo de sistemas a estudiar, los límites del equipo de trabajo y la calidad de resultados que se quieren obtener.
- Búsqueda conformacional de los diferentes sistemas químicos. Optimización de la geometría para definir la estructura real que adopta cada sistema, y posterior cálculo de energía. Los valores numéricos de energía obtenidos son adecuadamente tratados y sirven para comparar la estabilidad de las distintas conformaciones.
- Análisis espectroscópico. Predicción teórica y análisis de los espectros de vibración y rotación al mejor nivel de cálculo con el que se haya trabajado para cada sistema.
- Generar y estudiar los mapas de densidad electrónica creados mediante la teoría de átomos en moléculas (AIM) lo que permite, a su vez, definir la naturaleza de los enlaces y con ello discutir cuestiones de reactividad de los sistemas.

Todos los resultados obtenidos serán interpretados y discutidos para sacar las pertinentes conclusiones, objetivo principal de cualquier investigación.

### 3. METODOLOGÍA.

En el presente apartado se explican las bases de la Química Teórica y Computacional, las cuales sustentan el presente trabajo. Estas constan del concepto de función de onda, la ecuación de Schrödinger, la aproximación de Born-Oppenheimer, de donde deriva la idea de superficie de energía potencial (SEP) y las funciones de base.

Se explican, también, las diferentes opciones de métodos computacionales, incidiendo y prestando más atención a los pertenecientes a la Mecánica Cuántica, metodología elegida para realizar los cálculos. Y, por último, se expone la Teoría de Átomos en Moléculas de Bader (AIM), que mediante un análisis topológico de la densidad electrónica  $\rho(r)$  permite estudiar la reactividad de los diferentes sistemas.

#### 3.1 FUNCIÓN DE ONDA Y ECUACIÓN DE SCHRÖDINGER.

La Mecánica Cuántica puede definirse desde un punto de vista ondulatorio formulado por Erwin Schrödinger. Su primer postulado define el concepto función de onda, que describe el estado de un sistema a partir de sus coordenadas ( $r$ ) y el tiempo ( $t$ ), englobando así toda la información sobre el sistema. Para conocer la función de onda de un sistema, y con ello también los valores propios de la energía, debe resolverse la ecuación de Schrödinger (1)

$$H\Psi(r, t) = E\Psi(r, t) \quad (1)$$

Donde  $\Psi$  es la función de onda o funciones propias del operador hamiltoniano, que define físicamente el sistema, su cuadrado ( $\Psi^2$ ) representa la densidad de probabilidad;  $H$  es el operador Hamiltoniano, que está a su vez asociado a la energía; y  $E$  son los valores propios de energía del sistema.

El operador matemático Hamiltoniano presenta la siguiente ecuación (2), con un primer término cinético y otro potencial:

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

Como se ha mencionado, el estado del sistema, definido por  $\Psi$ , depende tanto del espacio como del tiempo,  $\Psi(r, t)$ . Pero, sin embargo, para la mayoría de casos esto puede simplificarse, haciéndose independiente de la función tiempo. Esto da lugar a un operador hamiltoniano,  $H$ , que al no depender del tiempo representa lo que se define como estado

estacionario. Si se omite la parte dependiente del tiempo y solo se precisa la dependiente de las coordenadas espaciales, se llega a la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo (3).

$$H\Psi(r) = E\Psi(r) \quad (3)$$

La resolución de esta ecuación permite conocer la energía, parámetro necesario para poder estudiar cualquier sistema. La resolución exacta de esta ecuación solo es posible en el caso del átomo de hidrógeno o átomos hidrogenoides, con un solo electrón. Para el resto de sistemas, la resolución de la ecuación pasa por el uso de aproximaciones físico-matemáticas.

### 3.2 APROXIMACIÓN DE BORN-OPPENHEIMER.

Resolver la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo de forma exacta es imposible para cualquier molécula, por muy simple que sea. Para estudiar el movimiento de los elementos que conforman un sistema químico debe tenerse en cuenta la gran diferencia de masa entre los núcleos y los electrones. Esta diferencia da lugar a distintas escalas temporales entre los movimientos electrónicos y nucleares, lo que permite recurrir a una aproximación aceptable para resolver de manera más simple la ecuación de Schrödinger. Esto recibe el nombre de aproximación de Born-Oppenheimer y se divide en dos etapas. Una primera, donde los núcleos están fijos y los electrones se mueven alrededor de estos; y una segunda, donde ya se tiene en cuenta el movimiento nuclear.

Los núcleos atómicos de un sistema definen movimientos de vibración y se mueven unos respecto a otros. Así, la función de onda en cualquier molécula, sistema con más de un núcleo, depende tanto de las posiciones nucleares como de las de sus electrones. Si se separan las variables en la función de onda total y se eliminan los términos nucleares del Hamiltoniano, se llega a la nombrada aproximación.

La parte electrónica se obtendrá a partir del hamiltoniano electrónico que dependerá únicamente de parámetros geométricos de la molécula. Para el caso más simple, de molécula diatómica, el único parámetro geométrico a tener en cuenta es la distancia de enlace, por lo que el estudio de la función  $E(r)$  se hace mediante una curva de energía potencial, función bidimensional. Si se aumenta a dos el número de parámetros, se obtiene una superficie, la denominada Superficie de Energía Potencial (SEP). Finalmente, para un sistema con  $N$  átomos, hay  $3N-6$  coordenadas internas ( $3N-5$  en el caso de moléculas lineales), obteniendo en la

mayoría de los casos hipersuperficies de energía potencial. Así, a partir de la aproximación se llega a este concepto de SEP cuyo análisis exhaustivo permite extraer información significativa de la estructura de los sistemas químicos; predecir espectros de rotación y de IR, estudiar mínimos locales correspondientes con la estructura real de los isómeros obtener los estados de transición que permiten estudiar la cinética del sistema.

En resumen, la citada aproximación desprecia el existente acoplamiento entre núcleos y electrones que existe en todo sistema químico, dando lugar a la posibilidad de resolver la ecuación y obtener un resultado acompañado de un error muy pequeño, por lo que se dice que es una aproximación aceptable. Sin embargo, ha de estudiarse cada caso para saber si las simplificaciones cometidas pueden usarse.

### 3.3 FUNCIONES DE BASE.

Para describir matemáticamente los electrones de un sistema se utilizan las funciones de base. Estas funciones definen los orbitales de la molécula y deben seleccionarse, de manera que, se aproximen lo máximo posible a las funciones de onda.

Los orbitales atómicos se definen mediante una expresión de tipo (4):

$$\chi = N Y(\theta, \gamma) R(r) \quad (4)$$

Donde N es una constante de normalización, Y es la parte angular, y R es la parte radial.

Según la parte radial la función puede ser de dos tipos:

- Función tipo Slater (STO).

Se utilizan sobre todo para describir moléculas pequeñas y en metodologías semiempíricas. Supone un cálculo complejo que consigue una buena descripción del comportamiento atómico sin importar el valor de la distancia. Presentan la forma siguiente:

$$R(r) = r^{n-1} e^{-\zeta r} \quad (5)$$

Donde n es el número cuántico y  $\zeta$  es el exponente orbital (dseta, zeta)

- Función tipo gaussiana (GTO).

El uso de este tipo de funciones es el más frecuente. Supone un cálculo de integrales más sencillo que con las funciones de Slater. Sin embargo, proporciona una peor descripción de las

funciones radiales a distancias próximas al núcleo y, por tanto, es necesario utilizar un número mayor de funciones.

Así, en un determinado cálculo además de elegir el tipo de función de base debe considerarse el número de funciones a utilizar, esto dependerá del sistema y la calidad de los resultados que se quiere obtener.

Para simplificar los cálculos en muchas ocasiones interesa reducir el número de funciones de base utilizadas; para ello se recurre a lo que se conoce como contracción de funciones. Las nuevas funciones contraídas se obtienen a partir de la combinación lineal de funciones primitivas.

Las bases se pueden clasificar según el tamaño.

- Bases mínimas. Es la aproximación más sencilla, para cada orbital atómico ocupado en el estado fundamental utiliza una función.
- Bases de valencia desdoblada (*Split-valence*). Estas a su vez pueden ser:
  - o Doble zeta. Por cada orbital atómico ocupado utiliza dos funciones.
  - o Triple-zeta. Por cada orbital atómico ocupado utiliza tres funciones.
  - o Cuádruple-zeta, ...

Asimismo, si se atiende a la forma de las funciones aparecen las denominadas funciones de polarización y funciones difusas, necesarias para describir los átomos en entornos moleculares, importantes ya que un mismo tipo de átomo no se define igual según el resto de elementos a los que esté unido o le rodeen.

- Funciones de polarización.

Describen los cambios de densidad electrónica de un átomo en un entorno molecular. Son funciones que corresponden a un número cuántico angular superior al de los electrones de valencia. Es importante utilizarlas cuando en el sistema hay enlaces polares, átomos hipervalentes o se incluyen métodos con correlación electrónica.

- Funciones difusas.

Consiguen representar regiones del espacio alejadas de los núcleos; por ello han de incluirse cuando en los sistemas hay una expansión de la distribución electrónica, como ocurre en el

caso de los aniones, los estados excitados y el estudio de interacciones a larga distancia. Estas se caracterizan por poseer el mismo número cuántico angular que los orbitales de valencia, pero con menores exponentes.

Las funciones de base utilizadas en este trabajo son dos bases de Pople: 6-31G<sup>[14]</sup>, 6-311G++(d,p)<sup>[15]</sup> y una base de Dunning: aug-cc-pVTZ<sup>[16]</sup>.

- 6-31G es una base de tipo *split-valence* (valencia desdoblada). En ella, cada orbital interno se describe con una única función que es contracción de 6 funciones gaussianas de forma que es una base mínima para los electrones internos (core). Además, cada orbital de valencia es doble-zeta (2 funciones): una de ellas contracción de 3 gaussianas y la otra 1 única gaussiana primitiva.
- 6-311G++ (d, p) es una base de Pople de tipo *split-valence*. 6-311G++ donde cada orbital interno se describe con una única función que es contracción de 6 funciones gaussianas, y que cada orbital de valencia es triple-zeta. Una de las funciones es contracción de 3 gaussianas y las otras dos se forman a partir de 1 única gaussiana primitiva. La parte (d, p), hace referencia al uso de funciones difusas de tipo “d” (para átomos distintos del H y He) y de tipo p para el átomo de H. Los símbolos ++ indican que se añaden funciones difusas tanto para los átomos pesados como para el átomo de H.
- aug-cc-pVTZ es una base de Dunning, las cuales por definición incluyen funciones de polarización. En esta, la parte cc-pVTZ indica la consistencia del conjunto de base, en este caso triple-Zeta; y el prefijo aug es la notación propia de este tipo de bases que denota el aumento de la base con el uso de funciones difusas.

### 3.4 MÉTODOS COMPUTACIONALES.

La Química Computacional resuelve cuestiones químicas a partir de los postulados de la Química Teórica y el uso de ordenadores. Así, se vale de diferentes teorías y/o modelos para describir los diferentes sistemas químicos y su comportamiento, sin necesidad de tener que recurrir a experimentación.

Existe una gran variedad de métodos computacionales que pueden diferenciarse en dos importantes categorías, descritas a continuación.

### **Mecánica Molecular**

Describe los sistemas a partir de partículas puntuales, esféricas y con carga, cuyas interacciones están basadas en potenciales de la Mecánica Clásica. Esto da lugar al conocido modelo de bolas y muelles. Tienen la base en el concepto de Campo de Fuerzas al que están sometidos los núcleos, y que viene definido por tensiones de enlace, deformaciones de ángulos, torsiones e interacciones no enlazantes. Este punto de partida genera resultados demasiado simples y conduce, en ocasiones, a predicciones fallidas, además de no permitir estudiar propiedades electrónicas. Todo ello justifica su relativo bajo coste computacional lo que, a su vez, permite un elevado número de aplicaciones, pudiéndose estudiar sistemas grandes (miles de átomos) en tiempos rápidos.

### **Mecánica Cuántica**

Se basa en las ecuaciones de la Mecánica Cuántica para estudiar los sistemas químicos. Da lugar a un aumento considerable del coste computacional, lo que limita el posible tamaño de los sistemas de estudio, pero permite llegar a mejores conclusiones que los métodos anteriores. En este caso, sí es posible estudiar, tanto propiedades electrónicas de los sistemas, como procesos químicos donde hay cambios electrónicos.

Dentro de este grupo surgen diferentes metodologías según como se resuelve el Hamiltoniano: los métodos semiempíricos, los métodos ab initio, y los métodos DFT.

#### I. Métodos semiempíricos.

Únicamente considera los electrones de valencia, mientras que el resto de electrones internos se agrupan junto con el núcleo en un core. Desprecian o simplifican términos del Hamiltoniano mediante el uso de información experimental. Su fiabilidad es baja, pero son procesos rápidos y simple con los que se pueden obtener información de los orbitales moleculares y energías.

#### II. Métodos Ab initio.

Resuelven de manera aproximada la ecuación de Schrödinger sin recurrir a información empírica, a excepción de las constantes universales. Los resultados que se generan son

bastante precisos, pero no permiten estudiar sistemas grandes. Dependiendo del método variacional de cálculo de orbitales moleculares Hartree-Fock es posible clasificarlos en dos grupos.

a. Métodos Hartree-Fock o de Campo Autoconsistente (SCF).

Para hallar la solución de la ecuación de Schrödinger electrónica, cuyo Hamiltoniano se puede dividir en una parte monoeléctrica y una bielectrónica, recurren a un promedio. De esta manera, la parte bielectrónica, que no puede calcularse de manera exacta, va a resolverse teniendo en cuenta una interacción promediada de cada electrón con el resto de electrones, lo que permite también una mejora de manera iterativa de la distribución de carga inicial asumida.

b. Métodos post-HF.

El promedio que define la interacción electrónica en los métodos HF no representa de manera fiel la realidad, introduciendo de esta manera un error en sus cálculos. Para poner solución a esto, estos nuevos métodos definen la correlación electrónica, que tiene en cuenta de manera explícita la interacción entre electrones y no de forma promediada. Según como se aborde la incorporación de esta magnitud de correlación hay varios tipos de métodos.

- Interacción de Configuraciones.
- Método multiconfiguracional, MCSCF.
- Métodos de Perturbaciones: Moller- Plesset (MP).
- Métodos de Agregado Acoplados (CC).

III. Métodos basados en la teoría del Funcional de la Densidad (DFT).

Su metodología se centra en la densidad electrónica y define la energía del estado fundamental como función dependiente de esta densidad. Se basa en el teorema de Hohenberg-Kohn. Al igual que los métodos anteriores se parte de una densidad inicial que se mejora de manera iterativa. La forma del funcional es desconocida, existiendo así diferentes según como se trate la contribución de intercambio y correlación.

En este TFG se han utilizado dos funcionales de la metodología DFT: B3LYP <sup>[17]</sup> sin dispersión explícita y con dispersión (GD3BJ) <sup>[18]</sup>, y B2PLYPD3 que ya incluye directamente la dispersión (D3) <sup>[19]</sup>.

- El funcional B3LYP es un funcional híbrido, porque mezcla funcionales que dependen de la densidad con una expresión de HF. Está formado por el funcional de intercambio de tres parámetros Becke (B3) y los funcionales de correlación de Lee, Yang y Parr (LYP). En nuestros cálculos hemos incluido además la corrección GD3BJ (Grimme Dispersion 3-parameter Becke Johnson) términos de dispersión de largo rango, tipo van der Waals.

- El funcional B2PLYP es un funcional doble híbrido que combina un término de intercambio exacto de tipo Hartree-Fock (HF) con un término de correlación de Moller-Plesset de segundo orden (MP2) con cálculos DFT. Este método tiene el mismo coste computacional de una metodología MP2. En este método se ha incluida explícitamente la dispersión empírica D3BJ

### 3.5 TEORÍA DE BADER DE ÁTOMOS EN MOLÉCULAS (AIM).

La teoría de átomos en moléculas (AIM) desarrollada por Richard Bader <sup>[20]</sup> es una herramienta de la Química Cuántica que se utiliza para analizar la estructura electrónica de las moléculas en términos de la distribución de los átomos y enlaces.

Permite realizar un análisis topológico sobre la densidad electrónica,  $\rho(r)$ , de sistemas químicos. En estos mapas se genera una división del espacio molecular en regiones que corresponden a los átomos de la molécula. Así, la densidad electrónica en la molécula se puede describir como la suma de las densidades electrónicas de los átomos que la componen.

La función de densidad electrónica se utiliza para calcular los puntos críticos de la densidad, que corresponden a las posiciones de los núcleos de los átomos y así determina la ubicación y la naturaleza de los enlaces químicos, de tal manera que, a mayor densidad electrónica, más fuerte es el enlace. El análisis se hace a partir de mapas de contorno, donde las propiedades topológicas de  $\rho(r)$  se definen respecto de los puntos críticos, aquellos donde la derivada primera de la densidad es cero.

Para la descripción de una molécula se clasifican sus diferentes puntos críticos según su rango,  $\omega$ , y su signatura,  $\sigma$  ( $\omega$ ,  $\sigma$ )

- Puntos críticos nucleares, definen la posición del núcleo. Describen máximos locales de  $\rho(r)$ . (3, -3)
- Puntos críticos de anillo, propios de estructuras cíclicas. (3, +1)
- Puntos críticos de caja. Corresponden a mínimos locales de  $\rho(r)$ . (3, +3)
- Puntos críticos de enlace. Parámetro numérico que permite discutir si entre dos átomos existe un enlace químico y definir el orden de enlace. (3, -1)

También se pueden definir superficies interatómicas y, con ellos, delimitar zonas correspondientes a los distintos átomos de la molécula a partir del vector gradiente de  $\rho(r)$  gracias a que la trayectoria de este vector empieza y termina en puntos nulos o críticos.

Otras magnitudes fundamentales que forman parte de esta teoría son la Laplaciana de  $\rho(r)$  y la densidad de energía total  $H(r)$ , cuyo análisis permite clasificar el tipo de interacción que hay entre dos átomos.

La Laplaciana de  $\rho(r)$  determina dónde se concentra ( $\nabla^2\rho(r)<0$ ) o dónde disminuye ( $\nabla^2\rho(r)>0$ ) la densidad de carga electrónica, de manera que:

a) Cuando  $\rho(r)$  es alta y  $\nabla^2\rho(r)<0$  la carga electrónica se concentra en la región internuclear, la interacción es de tipo compartida o covalentes.

b) Cuando  $\rho(r)$  es pequeña y  $\nabla^2\rho(r)>0$  la interacción es de capa cerrada o propia de enlaces iónicos, enlaces de hidrógeno o moléculas de van der Waals.

c) Hay otros casos intermedios donde el tipo de interacción no queda definido.

Por otro lado, la densidad de energía total  $H(r)$  que surge de la suma de las densidades de energía cinética  $G(r)$  y la forma lagrangiana de la densidad de energía cinética  $V(r)$  en el punto crítico sirve también para caracterizar el grado de covalencia de los enlaces.

a) Una  $H(r)$  negativa indica un sistema estable por la acumulación de densidad de carga electrónica en la región internuclear de tipo covalente.

b) Una  $H(r)$  positiva describe una acumulación de densidad de carga en la región entre los núcleos que desestabiliza el sistema y que es propio de interacciones iónicas y de Van der Waals.

El estudio de la relación  $|V(r)/G(r)$  también permite analizar de forma cuantitativa el carácter covalente de una interacción.

- a) Valores mayores de 2 describen interacciones covalentes.
- b) Menores que 1 para interacciones no covalentes.
- c) Entre 1 y 2, enlaces covalentes parciales.

En la **Tabla 1** se resumen los valores de los parámetros de enlace que definen las interacciones covalentes e iónica.

**Tabla 1.** Resumen de los valores que adoptan distintos parámetros propios de la teoría AIM según el tipo de interacción de enlace.

Tipo de interacción	$\rho(\mathbf{r})$	$\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$	$ V /G$	$H(\mathbf{r})$
Covalente	Alta	<0	>2	<0
Iónico	Baja	>0	<1	>0

La aplicación de esta teoría es amplia, permite estudiar moléculas y materiales de variados campos, incluyendo la química, la física y la biología. Es particularmente útil para estudiar la estructura y la reactividad de las moléculas.

### 3.6 RECURSOS HARDWARE Y SOFTWARE.

Todos los recursos computacionales utilizados para realizar los cálculos de este trabajo han sido proporcionados por el grupo de Química Teórica y Computacional de la Universidad de Valladolid. Estos constan de varios programas de cálculo: Gaussian 16 <sup>[21]</sup>, AABS <sup>[22]</sup>, AIMAll <sup>[23]</sup>. Además, se dispone de un cluster compuesto por 8 nodos Opteron 246 dual core y 8 nodos Xeon E5450 Quad core con dos procesadores interconectados a través de un servidor Gigabit. Esto junto con un disco duro de 4,5 TB de capacidad, que permite almacenar los programas y resultados de las simulaciones, conforma un sistema de alimentación ininterrumpida.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Todos los cálculos para obtener los datos conformacionales y espectroscópicos se han llevado a cabo utilizando el programa de cálculo de estructura electrónica Gaussian 16 <sup>[21]</sup>, a 5 niveles de cálculo diferentes (B3LYP/6-31G, B3LYP/6-311++G(d,p), B3LYP-GD3BJ/6-311++G(d,p), B2LYPD3/6-311G++(d,p), B2LYPD3/aug-cc-pVTZ). Se ha optimizado la geometría de cada sistema, y tras ello, se ha realizado un análisis de frecuencias de vibración, para asegurar que la especie encontrada corresponde a la geometría de la estructura correspondiente al mínimo de la superficie de energía potencial.

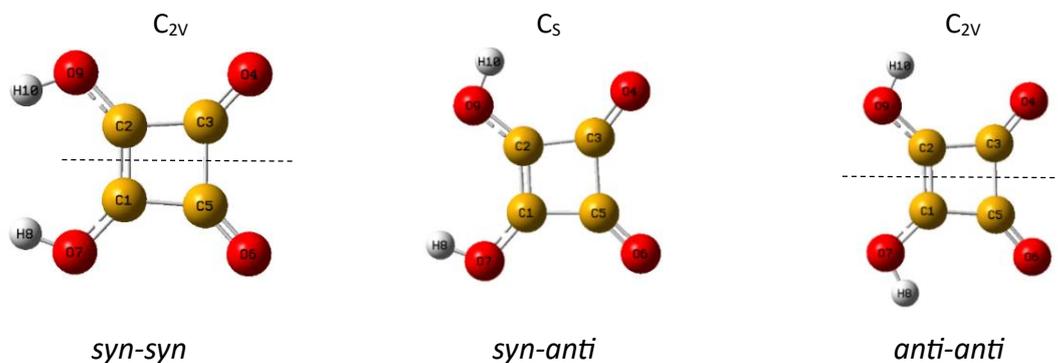
### 4.1 ANÁLISIS CONFORMACIONAL.

#### 4.1.1 Parámetros geométricos.

La geometría de los sistemas queda definida a partir de las distancias de enlace, los ángulos de enlace, los ángulos diedros y la posición relativa entre moléculas, en el caso de los agregados o los dímeros. Así, a continuación, y para cada sistema, se adjuntan figuras donde puede observarse la estructura molecular. Además de diferentes tablas donde se recogen de forma numérica los parámetros geométricos más importantes de estos sistemas.

En un primer paso se obtiene una estructura a nivel B3LYP/6-31G. Esta estructura sirve como punto de partida para luego mejorarse el cálculo con niveles de mayor coste computacional. Las figuras adjuntas corresponden a la estructura hallada al nivel teórico más preciso empleado en el trabajo para cada sistema.

El ácido escuárico puede presentar tres conformeros distintos, según la disposición de los dos grupos hidroxilos: *syn-syn* en la que los dos átomos de hidrógeno se encuentran enfrentados, *syn-anti* en la que uno de los hidrógenos se sitúa en el lado opuesto y *anti-anti* en la que los dos hidrógenos se dirigen hacia los oxígenos carbonílicos. En la **Figura 4** se recogen las estructuras optimizadas a nivel de cálculo B2LYPD3/aug-cc-pVTZ de estas diferentes disposiciones espaciales del ácido escuárico, además del grupo puntual de simetría al que pertenece cada molécula, con su respectivo eje de simetría señalado cuando lo hay.



**Figura 4.** Estructuras de los conformeros *syn-syn*, *syn-anti* y *anti-anti* del ácido escuárico optimizadas a nivel B2LYPD3/aug-cc-pVTZ.

En la **Tabla 2** se muestran las distancias y ángulos de enlace más significativos para los tres conformeros del ácido escuárico obtenidos a distintos niveles de cálculo. Como se puede observar los niveles de cálculos en los que se emplean bases de calidad triple-zeta (B3LYP/6-311++G(d,p), B3LYP-GD3BJ/6-311++G(d,p), B2LYPD3/6-311++G(d,p) y B2PLYPD3/aug-cc-pVTZ) proporcionan resultados muy similares. Además cuando se comparan los niveles B3LYP/6-311++G(d,p) y B3LYP-GD3BJ/6-311++G(d,p) se observa que de forma general el empleo de términos de dispersión modifica las distancias de enlace en la tercera cifra decimal y los ángulos de enlace en la primera cifra decimal. Pero, en general, la correlación entre los diferentes métodos es buena debido también a que la estructura es bastante rígida.

**Tabla 2.** Parámetros geométricos para los conformeros del ácido escuárico obtenidos a distintos niveles de cálculo, las distancias de enlace ( $r$ ) tienen unidades de Angstrom ( $\text{\AA}$ ) y los ángulos de grados ( $^\circ$ ).

		B3LYP/6-31G	B3LYP/6-311++G(d,p)	B3LYP-GD3BJ/6-311++G(d,p)	B2LYPD3/6-311G++(d,p)	B2LYPD3/aug-cc-pVTZ
<i>syn-syn</i>	$r$ (C1,C2)	1.3841	1.3767	1.3771	1.3794	1.3755
	$r$ (C1,C5)	1.4972	1.4937	1.4947	1.4939	1.4905
	$r$ (C1,O7)	1.3520	1.3295	1.3291	1.3309	1.3297
	$r$ (C3,O4)	1.2235	1.1962	1.1958	1.1999	1.1992
	$r$ (C3,C5)	1.5568	1.5604	1.5630	1.5610	1.5601
	$r$ (O7,H8)	0.9786	0.9655	0.9654	0.9641	0.9645
	$a$ (C2,C1,C5)	93.3	93.5	93.6	93.5	93.5
	$a$ (C2,C1,O7)	138.5	137.7	137.5	137.8	137.8
	$a$ (C5,C1,O7)	128.2	128.8	128.9	128.7	128.7
	$a$ (C2,C3,O4)	135.8	135.7	135.8	135.7	135.7
	$a$ (C2,C3,C5)	86.7	86.5	86.4	86.5	86.5
	$a$ (O4,C3,C5)	137.5	137.8	137.8	137.8	137.8
$a$ (C1,O7,H8)	115.3	112.9	112.7	112.1	112.1	
<i>syn-anti</i>	$r$ (C1,C2)	1.3801	1.3739	1.3744	1.3794	1.3755
	$r$ (C1,C5)	1.4992	1.4963	1.4978	1.4939	1.4905
	$r$ (C1,O7)	1.3436	1.3229	1.3224	1.3309	1.3297
	$r$ (C2,C3)	1.4898	1.4835	1.4846	1.4939	1.4905
	$r$ (C2,O9)	1.3518	1.3289	1.3284	1.3309	1.3297

	r (C3,O4)	1.2289	1.2015	1.2010	1.1999	1.1992
	r (C3,C5)	1.5595	1.5614	1.5638	1.5610	1.5602
	r (C5,O6)	1.2233	1.1960	1.1955	1.1999	1.1992
	r (N7,H8)	0.9802	0.9672	0.9671	0.9641	0.9645
	r (N9,H10)	0.9792	0.9682	0.9681	0.9641	0.9645
	a (C2,C1,C5)	93.2	93.3	93.3	93.3	93.3
	a (C2,C1,O7)	136.4	136.3	136.2	136.4	136.3
	a (C5,C1,O7)	130.4	130.4	130.4	130.3	130.4
	a (C1,C2,C3)	93.7	93.9	93.9	93.8	93.9
	a (C1,C2,O9)	131.1	131.9	131.9	131.9	132.1
	a (C3,C2,O9)	135.3	134.2	134.2	134.2	134.0
	a (C2,C3,O4)	134.6	134.3	134.3	134.2	134.1
	a (C2,C3,C5)	86.7	86.6	86.6	86.6	86.6
	a (O4,C3,C5)	138.7	139.1	139.2	139.2	139.3
	a (C1,C5,C3)	86.4	86.2	86.1	86.2	86.2
	a (C1,C5,O6)	136.2	136.1	136.1	136.1	136.0
	a (C3,C5,O6)	137.4	137.7	137.7	137.7	137.9
	a (C1,O7,H8)	113.6	111.2	111.1	110.5	110.8
	a(C2,O9,H10)	112.3	109.7	109.6	109.1	109.1
<i>anti-anti</i>	r (C1,C2)	1.3802	1.3749	1.3754	1.3771	1.3745
	r (C1,C5)	1.4937	1.4877	1.4891	1.4886	1.4843
	r (C1,O7)	1.3437	1.3216	1.3210	1.3225	1.3219
	r (C3,O4)	1.2291	1.2016	1.2011	1.2051	1.2044
	r (C3,C5)	1.5521	1.5545	1.5568	1.5552	1.5541
	r (O7,H8)	0.9805	0.9688	0.9688	0.9676	0.9680
	a (C2,C1,C5)	93.3	93.5	93.5	93.4	93.5
	a (C2,C1,O7)	132.9	133.6	133.7	133.7	133.8
	a (C5,C1,O7)	133.8	132.9	132.8	132.9	132.7
	a (C2,C3,O4)	134.3	134.0	133.9	86.6	133.8
	a (C2,C3,C5)	86.7	86.5	86.5	86.6	86.5
	a (O4,C3,C5)	139.0	139.5	139.5	139.5	139.7
	a (C1,O7,H8)	112.0	109.3	109.2	108.7	108.8

Debido a que es un sistema muy estudiado y, por tanto, del que se disponen de resultados experimentales, se elige este para comparar los resultados teóricos obtenidos en este trabajo con los reales, y así discutir y decidir el nivel de cálculo que proporciona mejores resultados. Esta comparación a través de varias distancias de enlace y ángulos se recoge en la **Tabla 3** que aparece a continuación. En esta tabla se han incluido los parámetros geométricos del confórmero *anti-anti* que como veremos más adelante (**Tabla 6**) es el confórmero de menor energía. Como se puede ver se trata de un sistema plano, y es esta planaridad la que da lugar a que las moléculas *syn-anti* del ácido cristalicen en láminas bidimensionales, las cuales van uniéndose y formando una red macromolecular.

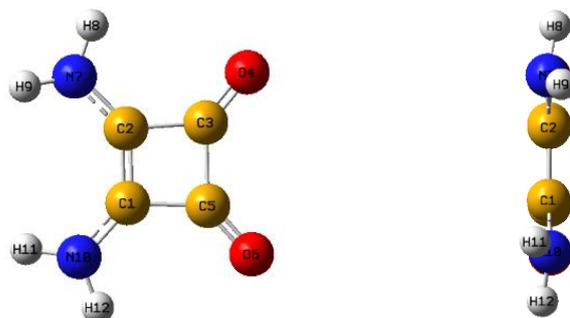
**Tabla 3.** Parámetros geométricos experimentales y teóricos para el conformero *anti-anti* del ácido escuárico obtenidos a distintos niveles de cálculo, las distancias de enlace ( $r$ ) tienen unidades de Ångstrom (Å) y los ángulos ( $a$ ) de grados (°).

	Exp <sup>(a)</sup>	B3LYP/6-31G	B3LYP/6-311++G(d,p)	B3LYP-GD3BJ/6-311++G(d,p)	B2LYPD3/6-311G++(d,p)	B2LYPD3/aug-cc-pVTZ
$r$ (C1,C2)	1.3629	1.3802	1.3749	1.3754	1.3771	1.3745
$r$ (C1,C5)	1.4726	1.4937	1.4877	1.4891	1.4886	1.4843
$r$ (C1,O7)	1.3344	1.3437	1.3216	1.3210	1.3225	1.3219
$r$ (C5,O6)	1.2097	1.2291	1.2016	1.2011	1.2051	1.2044
$r$ (C3,C5)	1.5448	1.5521	1.5545	1.5568	1.5552	1.5541
$a$ (C2,C1,C5)	93.54	93.3	93.5	93.5	93.4	93.5
$a$ (C2,C1,O7)	134.08	132.9	133.6	133.7	133.7	133.8
$a$ (C5,C1,O7)	132.48	133.8	132.9	132.8	132.9	132.7
$a$ (C2,C3,C5)	86.46	86.7	86.5	86.5	86.6	86.5
$a$ (O4,C3,C5)	139.46	139.0	139.5	139.5	139.5	139.7

(a) Los datos experimentales han sido recogidos de bibliografía <sup>[7]</sup>.

Si se cotejan los resultados se observa que, aunque todos los niveles dan resultados similares, y, por tanto, de calidad similar, el nivel B2LYPD3/aug-cc-pVTZ es el más preciso. A partir de aquí, y para el resto de sistemas, la discusión se centrará en los resultados correspondientes a este nivel.

En la **Figura 5** se recoge la estructura de la escuaramida, de nuevo a nivel B2LYPD3/aug-cc-pVTZ.



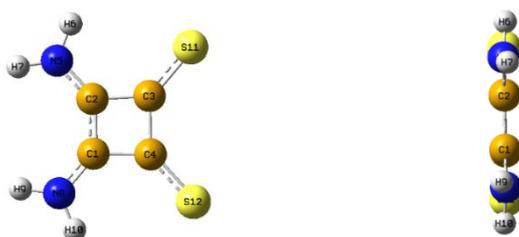
**Figura 5.** Estructuras de la escuaramida optimizada a nivel B2LYPD3/aug-cc-pVTZ.

En la **Tabla 4** se recogen los parámetros geométricos obtenidos a distintos niveles de cálculo para el estudio de la escuaramida. Se puede concluir que al aumentar la calidad del nivel de cálculo, al pasar del uso de una base doble-zeta (B3LYP/6-31G) a una triple-zeta (B3LYP/6-311++G(d,p), B3LYP-GD3BJ/6-311++G(d,p), B2LYPD3/6-311++G(d,p) o B2LYPD3/aug-cc-pVTZ), los hidrógenos de los grupos amida se salen del plano de simetría, rompiendo así la supuesta falsa simetría inicial del sistema.

**Tabla 4.** Parámetros geométricos que definen al sistema escuaramida obtenidos a distintos niveles de cálculo, las distancias de enlace (r) tienen unidades de Ångstrom (Å) y los ángulos (a) y diedros (d) de grados (°).

	B3LYP/6-31G	B3LYP/6-311++G(d,p)	B3LYP-GD3BJ/6-311++G(d,p)	B2LYPD3/6-311G++(d,p)	B2LYPD3/aug-cc-pVTZ
r (C1,C2)	1.3996	1.3879	1.3883	1.3886	1.3858
r (C1,C5)	1.4897	1.4853	1.4869	1.4868	1.4822
r (C1,N10)	1.3511	1.3499	1.3489	1.3534	1.3479
r (C3,O4)	1.2347	1.2056	1.2051	1.2084	1.2081
r (C3,C5)	1.5389	1.5450	1.5479	1.5485	1.5460
r (N7,H8)	1.0089	1.0096	1.0094	1.0096	1.0065
r (N7,H9)	1.0060	1.0072	1.0070	1.0075	1.0041
a (C2,C1,C5)	92.7	93.0	93.1	93.1	93.1
a (C2,C1,N10)	137.7	136.8	136.8	136.5	136.8
a (C5,C1,N10)	129.6	130.1	130.1	130.3	130.1
a (C2,C3,O4)	133.6	134.0	133.9	1134.0	133.8
a (C2,C3,C5)	87.3	87.0	86.9	86.9	86.9
a (O4,C3,C5)	139.1	139.1	139.1	139.1	139.3
a (C2,N7,H8)	118.6	117.3	117.2	116.2	116.7
a (C2,N7,H9)	123.6	121.6	121.4	120.0	120.9
a (H8,N7,H9)	117.8	116.3	116.4	115.4	116.1
d (C5,C1,C2,C3)	0.0	0.7	0.7	1.7	0.6
d (C5,C1,C2,N7)	-180.1	178.3	178.4	177.7	178.1
d (N10,C1,C2,N7)	0.0	-4.1	-4.0	-6.2	-4.4
d (C2,C1,C5,C3)	0.0	-0.7	-0.7	-1.6	-0.6
d (C2,C1,C5,O6)	-180.0	179.2	179.3	178.5	179.3
d (N10,C1,C5,C3)	180.0	-178.5	-178.6	-178.0	-178.4
d (N10,C1,C5,O6)	0.0	1.3	1.4	2.0	1.5
d(C2,C1,N10,H11)	0.0	19.2	19.3	25.3	20.9
d(C2,C1,N10,H12)	180.0	173.6	173.4	172.2	172.0
d(C5,C1,N10,H11)	180.0	-163.9	-163.8	159.8	-162.4
d(C5,C1,N10,H12)	0.0	-9.6	-9.7	-13.0	-11.2
d (C1,C2,N7,H9)	0.1	19.2	19.3	25.3	50.9
d (C2,C3,C5,C1)	0.0	0.6	0.7	1.5	0.6
d (C2,C3,C5,O6)	180.0	-179.2	-179.4	-178.6	-179.3
d (O4,C3,C5,C1)					
d (O4,C3,C5,C6)	0.0	0.9	0.6	1.3	0.8

En la **Figura 6** se recoge la estructura del último monómero estudiado en este trabajo, la tioescuaramida, también a nivel B2LYPD3/aug-cc-pVTZ.



**Figura 6.** Estructuras de la tioescuaramida optimizada a nivel B2LYPD3/aug-cc-pVTZ.

En la **Tabla 5** aparecen recogidos los parámetros geométricos que definen la tioescuaramida obtenidos a distintos niveles de cálculo. De nuevo, como en el caso del monómero anterior, al aumentar la calidad del nivel de cálculo los hidrógenos amídicos se salen del plano de simetría rompiendo así la simetría.

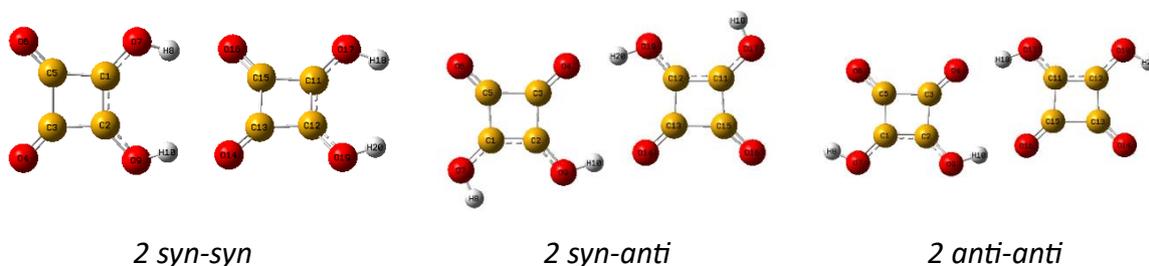
**Tabla 5.** Parámetros geométricos que definen al sistema tioescuaramida obtenidos a distintos niveles de cálculo, las distancias de enlace (r) tienen unidades de Angstrom (Å) y los ángulos (a) y diedros (d) de grados (°).

	B3LYP/6-31G	B3LYP/6-311++G(d,p)	B3LYP-GD3BJ/6-311++G(d,p)	B2LYPD3/6-311G++(d,p)	B2LYPD3/aug-cc-pVTZ
r (C1,C2)	1.4200	1.4050	1.4066	1.4055	1.4047
r (C1,C4)	1.4645	1.4568	1.4594	1.4600	1.4543
r (C1,N8)	1.3415	1.3388	1.3378	1.3434	1.3348
r (C3,C4)	1.4997	1.5033	1.5061	1.5077	1.5022
r (C3,S11)	1.6802	1.6348	1.6328	1.6313	1.6308
r (N5,H6)	1.0119	1.0111	1.0111	1.0112	1.0080
r (N5,H7)	1.0063	1.0057	1.0055	1.0063	1.0022
a (C2,C1,C4)	91.6	91.9	92.0	92.0	91.9
a (C2,C1,N8)	138.8	138.2	138.4	138.0	138.7
a (C4,C1,N8)	129.7	129.8	129.7	129.9	12.5
a (C2,C3,C4)	88.4	88.1	88.0	88.0	88.1
a (C2,C3,S11)	132.4	133.0	133.0	133.3	132.7
a (C4,C3,S11)	139.2	138.9	138.9	138.7	139.2
a (C2,N5,H6)	117.6	117.4	117.2	116.2	117.1
a (C2,N5,H7)	123.9	123.2	123.1	121.5	123.1
a (H6,N5,H7)	118.4	118.3	118.4	117.2	118.7
d (C4,C1,C2,C3)	0.0	0.5	0.4	2.3	0.3
d (C4,C1,C2,N5)	-180.0	179.0	178.9	178.0	179.0
d (N8,C1,C2,C3)	-180.0	179.0	178.9	178.0	179.2
d (N8,C1,C2,N5)	0.0	-2.5	-2.6	-6.3	-2.1
d (C2,C1,C4,C3)	0.0	-0.4	-0.4	-2.2	-0.3
d (C2,C1,C4,S12)	180.0	179.7	179.7	179.2	179.8
d (N8,C1,C4,C3)	180.0	-179.2	-179.1	-178.5	-179.3
d (N8,C1,C4,S12)	0.0	1.0	1.0	2.9	0.7
d (C2,C1,N8,H9)	0.0	9.8	10.5	20.6	8.0
d (C2,C1,N8,H10)	-180.0	177.2	176.9	174.8	177.3
d (C4,C1,N8,H9)	-180.0	-172.1	-171.5	-165.0	-173.5
d (C4,C1,N8,H10)	0.0	-4.8	-5.1	-10.8	-4.1
d (N5,C2,C3,C4)	180.0	-179.2	-179.1	-179.5	-179.2
d (N5,C2,C3,S11)	0.0	0.9	1.0	3.0	0.9
d (C1,C2,N5,H6)	-180.0	177.3	177.0	174.7	176.8
d (C1,C2,N5,H7)	0.0	9.6	10.3	20.8	9.0
d (C3,C2,N5,H6)	0.0	-4.6	-5.0	-10.9	-4.8
d (C3,C2,N5,H7)	-180.0	-172.3	-171.7	-164.8	-172.7
d (C2,C3,C4,S12)	180.0	-179.7	-179.7	-179.4	-179.8

d (S11,C3,C4,C1)	-180.0	-179.7	-179.7	-179.4	-179.9
d (S11,C3,C4,S12)	0.0	0.2	0.1	-1.0	0.1

Una vez estudiados los monómeros, se proceden a estudiar agregados moleculares, tanto añadiendo una molécula de agua, como en forma de dímeros en el caso del ácido escuárico. Los sistemas que se estudian están en fase aislada o gaseosa, pero en la realidad se encontrarán en fase condensada, de ahí el interés y/o la elección de estudiar estos agregados, ya que suponen un primer paso para acercarse a la estructura real de la fase condensada o fase en la que se encuentran en condiciones normales.

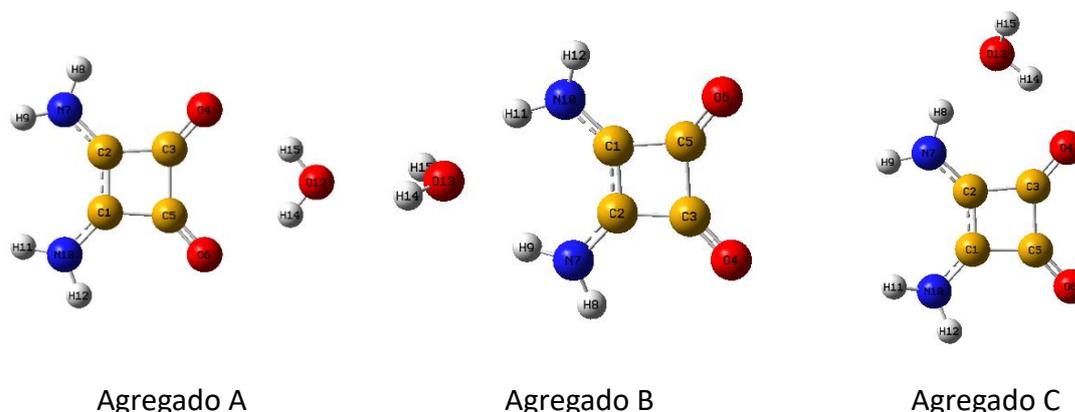
Primeramente, se han analizado las estructuras de los confórmeros del ácido escuárico cuando pasan a estar unidos dos unidades idénticas de ellos, resultados recogidos en la **Figura 7**. Estas estructuras son las que se observan en el sólido (cristal). Estas fases condensadas se han estudiado de forma complementaria por varias técnicas, IR, difracción de rayos X y espectroscopía de difracción de neutrones <sup>[24]</sup> mostrando una estructura de hoja bidimensional, donde cada grupo  $C_4O_4H_2$  está unido a cuatro unidades diferentes mediante enlaces de hidrógeno creando una red cristalina. En este caso, el nivel de cálculo, debido al número de átomos implicados y, por ello, mayor complejidad del sistema, es algo menos costoso: B2LYPD3/6-311G++(d,p).



**Figura 7.** Estructuras de los dímeros formados a partir de los confórmeros *syn-syn*, *syn-anti* y *anti-anti* del ácido escuárico optimizadas a nivel B2LYPD3/6-311G++(d,p).

Por otro lado, para encontrar los agregados de agua con las amidas, tanto la escuaramida como la tioescuaramida, se ha realizado una búsqueda conformacional. Se han estudiado y tenido en cuenta las propiedades electrónicas de las moléculas para dar con la posible orientación de las moléculas que permita su interacción y, por tanto, la formación del agregado. El nivel de cálculo elegido para estos sistemas, como en el caso de los dímeros, es B2LYPD3/6-311G++(d,p).

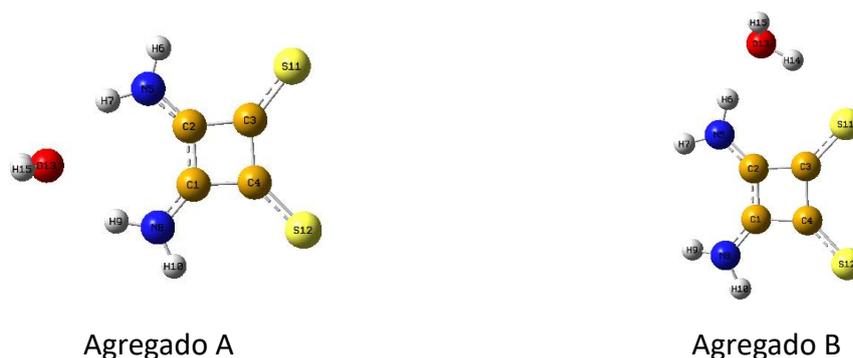
La estructura de los posibles agregados que se forman entre la escuaramida y una molécula de agua aparecen recogidos en la **Figura 8**.



**Figura 8.** Estructuras de los agregados formados al combinarse una molécula de agua y una de escuaramida optimizadas a nivel B2LYPD3/6-311G++(d,p).

Los agregados se distinguen por la distinta posición que adoptan respectivamente entre ellas las dos moléculas que forman parte del sistema: la escuaramida y el agua. En el agregado A la molécula de agua está orientada de tal manera que interactúa con los dos grupos carbonilos del ciclo, mientras que en el agregado B lo hace con los dos grupos amino y en el agregado C con uno de cada.

Por último, la estructura de los posibles agregados que se forman entre la tioescuaramida y una molécula de agua aparecen recogidos en la **Figura 9**.



**Figura 9.** Estructuras de los agregados formados al combinarse una molécula de agua y una de tioescuaramida optimizadas a nivel B2LYPD3/6-311G++(d,p)

De nuevo, la diferencia de estructuras radica en la posición relativa entre ambas moléculas parte del sistema. En el agregado A se dan dos interacciones entre el oxígeno del agua con los hidrógenos de los grupos amino de la tioescuaramida, y en el agregado B, hay una sola interacción de este tipo y otra entre el azufre del ciclo y el hidrógeno del agua.

#### 4.1.2 Estudio energético.

Otro parámetro que interesa calcular y definir es la energía. Los valores que se obtienen tras los cálculos corresponden a valores absolutos, pero es necesario obtener los relativos para poder relacionar los diferentes conformeros. Una vez transformados a magnitudes relativas, permiten comparar la estabilidad de los conformeros. A partir de la energía, si se quisiera, pueden calcularse magnitudes termodinámicas.

Para el caso del ácido escuárico, como se ha mencionado antes, se obtienen tres conformeros diferentes, cuya energía aparece recogida en la **Tabla 6**.

**Tabla 6.** Energías relativas (kcal/mol) para los diferentes conformeros del ácido escuárico.

METODOLOGÍA/ ENERGÍA RELATIVA (kcal/mol)	B3LYP/6-31G	B3LYP/6-311++G(d,p)	B3LYP-GD3BJ/6-311++G(d,p)	B2LYPD3/6-311G++(d,p)	B2LYPD3/aug-cc-pVTZ
Conformero <i>syn-syn</i>	7.67	8.08	8.08	7.94	7.69
Conformero <i>syn-anti</i>	1.30	2.18	2.18	2.12	2.22
Conformero <i>anti-anti</i>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

El orden de estabilidad se mantiene para todos los niveles teóricos. Es importante que el uso de métodos de distinto coste computacional no modifique el orden de estabilidad, siendo la disposición *anti-anti* la más estable.

Mientras que la especie más estable en fase gaseosa es el conformero *anti-anti*, estudios de difracción de neutrones han mostrado que el monómero predominante en fase condensada donde adopta una estructura cristalina en forma de láminas es el *syn-anti*<sup>[24]</sup>.

Por otro lado, experimentalmente se han encontrado solo dos conformeros lo que se justifica con que el tercero, denominado *syn-syn*, no se aísla debido a su alta energía y, por tanto, baja estabilidad.

Los agregados se forman por enlaces de hidrógeno. Estas interacciones intermoleculares contribuyen a la estabilización de los sistemas y a que estos presenten ciertas características especiales.

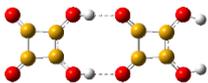
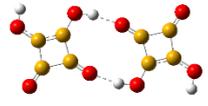
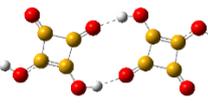
Para la formación del dímero se modifica la geometría de cada monómero desde el equilibrio hasta la necesaria para tener el agregado. La diferencia de energía entre la del monómero

aislado y la del dímero se denomina energía de distorsión, está causada principalmente por los enlaces de hidrógenos creados y es desestabilizante.

Debido a que la energía puede discutirse principalmente con la existencia de estas interacciones electrostáticas, en las tablas que se adjuntan a continuación, además de los valores energéticos, en kcal/mol, se muestran las imágenes de los diferentes dímeros o agregados con sus respectivos enlaces de hidrógenos trazados. En las imágenes recogidas a continuación solo aparecen dibujados los enlaces de hidrógeno que el software Gaussian 16 considera y que tiene como criterio únicamente la distancia de enlace. Así, no señala ciertas interacciones cuya existencia si aparece justificada con el estudio de la densidad electrónica realizado con AIMAll<sup>[23]</sup>, es decir, realmente la existencia de los enlaces de hidrógeno y su fortaleza se discutirá más adelante, en el apartado 4.3, donde se recogen los análisis topológicos.

En la **tabla 7** se recogen los valores energéticos asociados a los diferentes dímeros del ácido escuárico estudiados.

**Tabla 7.** Energías relativas (kcal/mol) para los diferentes dímeros formados a partir de los diferentes conformeros del ácido escuárico.

METODOLOGÍA/ ENERGÍA RELATIVA (kcal/mol)	B3LYP/6-31G	B2LYPD3/6-311G++(d,p)
<p style="text-align: center;"><b>2 S-S</b></p> 	23.49	21.04
<p style="text-align: center;"><b>2 S-A</b></p> 	0.51	2.14
<p style="text-align: center;"><b>2 A-A</b></p> 	0.00	0.00

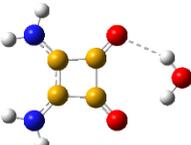
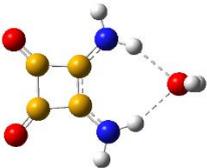
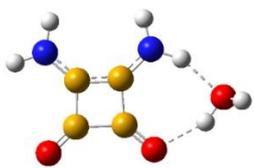
El orden de estabilidad coincide con el de las unidades monoméricas, siendo mayor la diferencia energética en el caso del dímero formado por la unión de dos monómeros *syn-syn*. Si se observan las tres estructuras la diferencia más significativa radica en la diferente direccionalidad que adquieren los enlaces de hidrógeno de ese dímero, siendo en este caso peor el ángulo para la posible interacción y con ello, menos fuerte la interacción y menos

estable el sistema. De hecho, cabe señalar que debido a la alta energía que se asocia a este dímero, esta va a ser muy difícil de observar experimentalmente.

Ahora se va a estudiar el caso de los agregados moleculares de las amidas con una molécula de agua.

En la **Tabla 8** se encuentran las energías de los posibles agregados de escuaramida con una molécula de agua.

**Tabla 8.** Energías relativas (kcal/mol) para los posibles agregados formados entre la escuaramida y una molécula de agua.

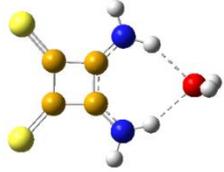
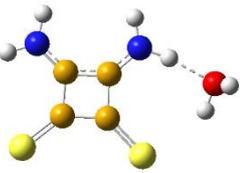
METODOLOGÍA/ ENERGÍA RELATIVA (kcal/mol)	B3LYP/6-31G	B2LYPD3/6-311G++(d,p)
<p><b>Agregado A</b></p> 	9.38	5.10
<p><b>Agregado B</b></p> 	5.84	2.77
<p><b>Agregado C</b></p> 	0.00	0.00

En el caso de estas agrupaciones, el agregado A presenta una energía mayor, siendo el sistema más inestable y, por tanto, más difícil de encontrar experimentalmente.

El agregado C, por su lado, es el más estable, esto se debe a que las interacciones de tipo enlace de hidrógeno que forma son más fuertes, como indican los valores de densidad electrónica recogidos en el [Anexo II](#).

Por último, se hace un análisis de la energía de los agregados de la tioescuaramida con una molécula de agua, cuyos resultados aparecen recogidos en la **Tabla 9**.

**Tabla 9.** Energías relativas (kcal/mol) para los posibles agregados formados entre la tioescuaramida y una molécula de agua.

METODOLOGÍA/ ENERGÍA RELATIVA (kcal/mol)	B3LYP/6-31G	B2LYPD3/6-311G++(d,p)
<p><b>Agregado A</b></p> 	2.84	1.39
<p><b>Agregado B</b></p> 	0.00	0.00

De nuevo puede verse una relación directa entre el orden de estabilidad y los enlaces de hidrógeno que poseen las estructuras. Así, el agregado A posee una energía mayor que el B, donde los posibles enlaces formados son más estabilizantes debido a sus características. En el agregado B, la distancia de su enlace intramolecular N-H----O es de 2.82 Å (frente a los 3.05 Å del par de enlaces N-H----O del agregado A), pero lo verdaderamente importante es su direccionalidad que es la culpable de generar una alta energía de estabilización. Todo esto se estudiará en detalle en el apartado 4.3 donde se recoge el análisis topológico de enlace.

## 4.2 ANÁLISIS ESPECTROCÓPICO.

Los espectros de vibración y rotación dan información sobre la estructura de las diferentes moléculas y, por ello, permiten realizar la asignación conformacional de los sistemas de una manera más sencilla. Los parámetros espectroscópicos utilizados para obtener estos espectros han sido predichos al mejor nivel de cálculo empleado en este trabajo: B2LYPD3-aug-cc-pVTZ en el caso de monómeros y B2LYPD3-6-311G++(d,p) en el caso de los agregados con agua y los dímeros.

### 4.2.1 Estudio de vibración.

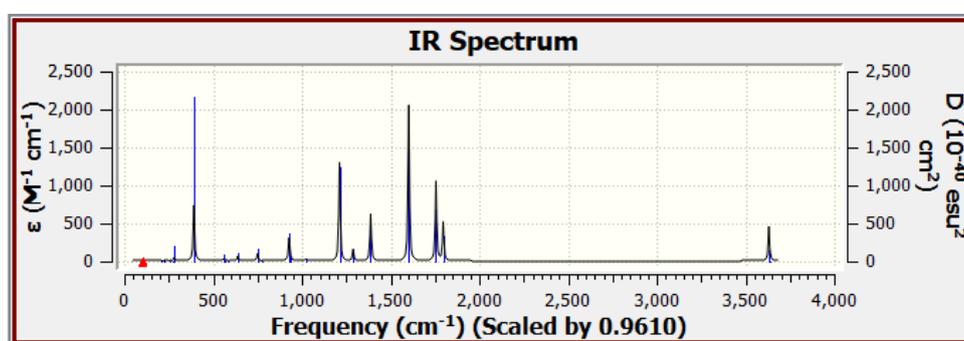
A continuación, se van a adjuntar los espectros de vibración de los distintos sistemas estudiados y tablas donde se recogen las principales frecuencias de los modos de vibración.

En las **Tablas 10, 11 y 12** y **Figuras 10, 11 y 12** se muestran los resultados obtenidos para los conformeros del ácido escuárico, calculados a nivel B2LYPD3-aug-cc-Pvtz.

- Conformero *syn-syn*.

**Tabla 10.** Principales frecuencias de vibración del conformero *syn-syn* del ácido escuárico calculadas a nivel B2LYPD3-aug-cc-pVTZ.

Modo	$\nu_{\text{teórica}} / \text{cm}^{-1}$	$\nu_{\text{escalada}} / \text{cm}^{-1}$	Descripción
17	1262	1212	Rocking o balanceo de los H de los OH
20	1667	1602	Tensión o stretching simétrico del C-OH
21	1827	1756	Tensión o stretching asimétrico del C=O

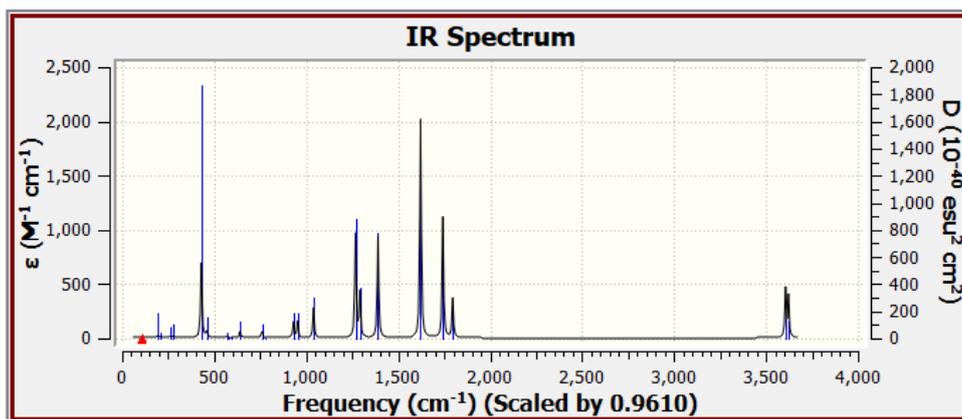


**Figura 10.** Espectro de vibración del conformero *syn-syn* del ácido escuárico obtenido a nivel B2LYPD3-aug-cc-pVTZ y representado con Gauss View. Frecuencias en  $\text{cm}^{-1}$  e intensidades en  $1/\text{M}\cdot\text{cm}$ .

- Conformero *syn-anti*.

**Tabla 11.** Principales frecuencias de vibración del conformero *syn-anti* del ácido escuárico calculadas a nivel B2LYPD3-aug-cc-pVTZ.

Modo	$\nu_{\text{teórica}} / \text{cm}^{-1}$	$\nu_{\text{escalada}} / \text{cm}^{-1}$	Descripción
19	1447	1391	Tensión o stretching asimétrico del C-OH
20	1688	1622	Tensión o stretching simétrico del C-OH
21	1814	1743	Tensión o stretching asimétrico del C=O

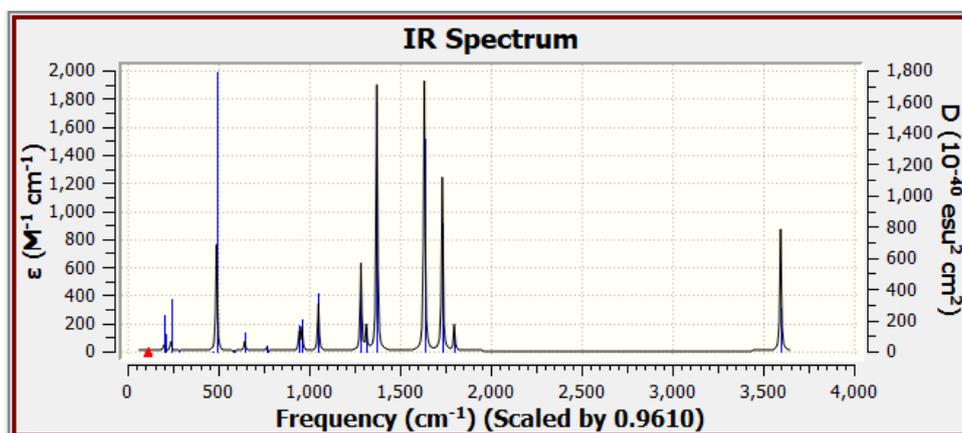


**Figura 11.** Espectro de vibración del conformero *syn-anti* del ácido escuárico obtenido a nivel B2LYPD3-aug-cc-pVTZ y representado con Gauss View. Frecuencias en  $\text{cm}^{-1}$  e intensidades en  $1/\text{M}\cdot\text{cm}$ .

- Conformero *anti-anti*.

**Tabla 12.** Principales frecuencias de vibración del conformero *anti-anti* del ácido escuárico calculadas a nivel B2LYPD3-aug-cc-Pvtz.

Modo	$\nu_{\text{teórica}} / \text{cm}^{-1}$	$\nu_{\text{escalada}} / \text{cm}^{-1}$	Descripción
19	1429	1373	Tensión o stretching asimétrico del C-OH
20	1700	1634	Tensión o stretching simétrico del C-OH
21	1803	1733	Tensión o stretching asimétrico del C=O



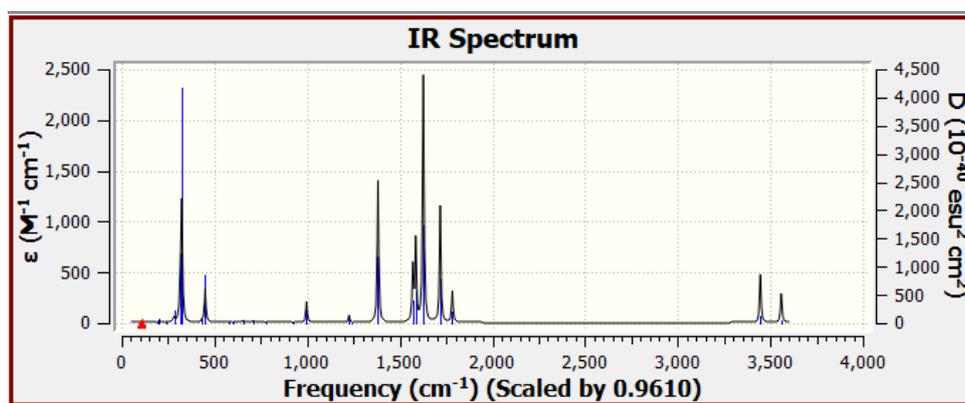
**Figura 12.** Espectro de vibración del conformero *anti-anti* del ácido escuárico obtenido a nivel B2LYPD3-aug-cc-pVTZ y representado con Gauss View. Frecuencias en  $\text{cm}^{-1}$  e intensidades en  $1/\text{M}\cdot\text{cm}$ .

Continuando con los monómeros, se recogen ahora en la **Tabla 13** las principales frecuencias de vibración y en la **Figura 13** el espectro de vibración calculado a nivel B2LYPD3-aug-cc-pVTZ para la escuaramida. La misma información se proporciona en la **Tabla 14** y **Figura 14** para su derivado de azufre o tioescuaramida.

- Escuaramida.

**Tabla 13.** Principales frecuencias de vibración de la escuaramida calculadas a nivel B2LYPD3-aug-cc-pVTZ.

Modo	$\nu_{\text{teórica}} / \text{cm}^{-1}$	$\nu_{\text{escalada}} / \text{cm}^{-1}$	Descripción
7	337	324	Wagging o aleteo del NH2
21	1439	1383	Tensión o stretching asimétrico del C-N
24	1694	1328	Tensión o stretching simétrico del C-N
25	1788	1719	Tensión o stretching asimétrico del C-O

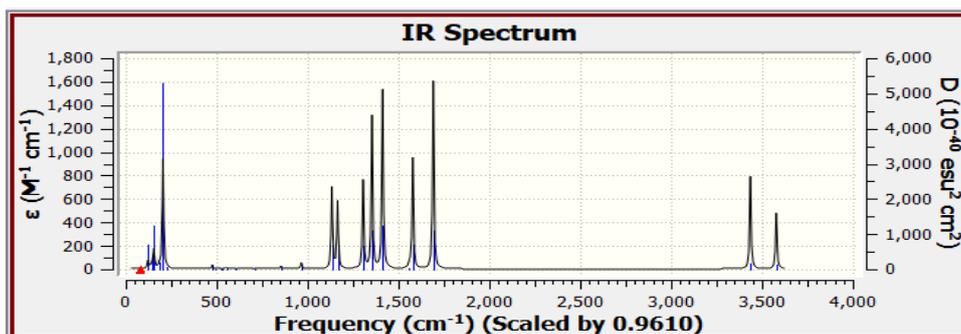


**Figura 13.** Espectro de vibración de la escuaramida obtenido a nivel B2LYPD3-aug-cc-pVTZ y representado con Gauss View. Frecuencias en  $\text{cm}^{-1}$  e intensidades en  $1/\text{M}\cdot\text{cm}$ .

- Tioescuaramida.

**Tabla 14.** Principales frecuencias de vibración de la tioescuaramida calculadas a nivel B2LYPD3-aug-cc-pVTZ.

Modo	$\nu_{\text{teórica}} / \text{cm}^{-1}$	$\nu_{\text{escalada}} / \text{cm}^{-1}$	Descripción
22	1410	1355	Tensión o stretching asimétrico del C-S
23	1471	1413	Tensión o stretching asimétrico del C-N
26	1760	1692	Tensión o stretching simétrico del C-N



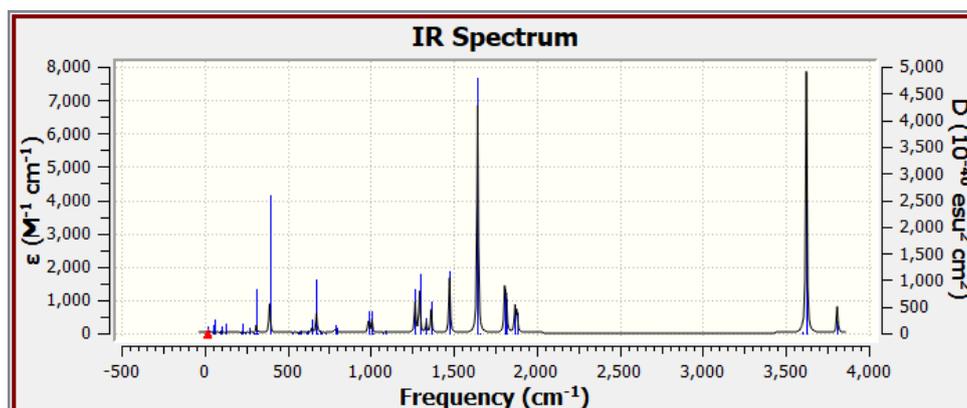
**Figura 14.** Espectro de vibración de la tioescuaramida obtenido a nivel B2LYPD3-aug-cc-pVTZ y representado con Gauss View. Frecuencias en  $\text{cm}^{-1}$  e intensidades en  $1/\text{M}\cdot\text{cm}$ .

Para el caso de los agregados moleculares, tanto dímeros como agregados con agua, la mayoría de modos normales de vibración corresponden a vibraciones que implican el movimiento simultáneo de varios átomos, a las que se las denomina vibraciones mixtas. Debido a esto no se especifican ya que no podría darse una descripción clara. En estos casos, los resultados están calculados a nivel B2LYPD3-6-311G++(d,p). En las **Figuras 15, 16 y 17** se adjuntan los espectros de los dímeros del ácido escuárico, en las **Figuras 18, 19 y 20** los de los agregados de la escuaramida más una molécula de agua, y en las **Figura 21 y 22** los de los agregados de la tioescuaramida más una molécula de agua.

Todas estas predicciones de espectros de vibración tendrán importante utilidad a la hora de determinar experimentalmente estos sistemas empleando espectroscopía de IR.

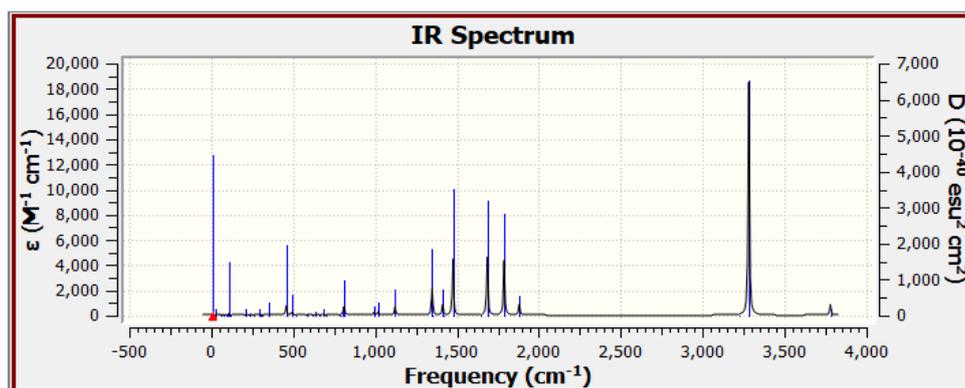
#### Dímeros del ácido escuárico.

- A partir del monómero *syn-syn*.



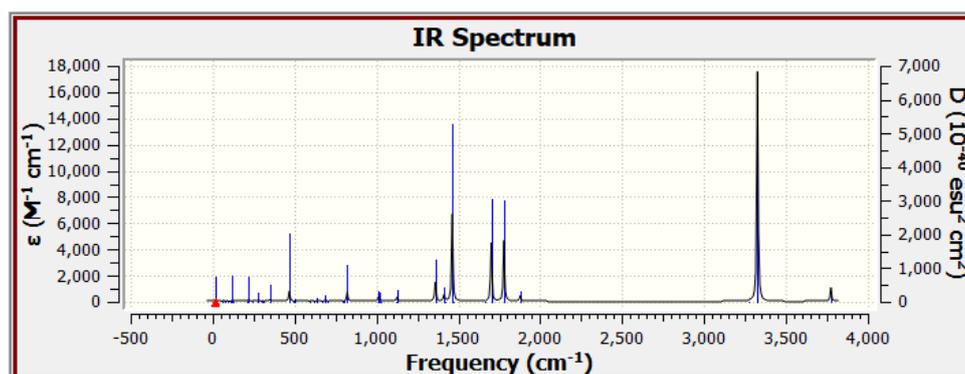
**Figura 15.** Espectro de vibración del dímoro formado a partir del conformero *syn-syn* del ácido escuárico obtenido a nivel B2LYPD3-6-311G++(d,p) y representado con Gauss View. Frecuencias en  $\text{cm}^{-1}$  e intensidades en  $1/\text{M}\cdot\text{cm}$ .

- A partir del monómero *syn-anti*



**Figura 16.** Espectro de vibración del dímero formado a partir del conformero *syn-anti* del ácido escuárico obtenido a nivel B2LYPD3-6-311G++(d,p) y representado con Gauss View. Frecuencias en  $\text{cm}^{-1}$  e intensidades en  $1/\text{M}\cdot\text{cm}$ .

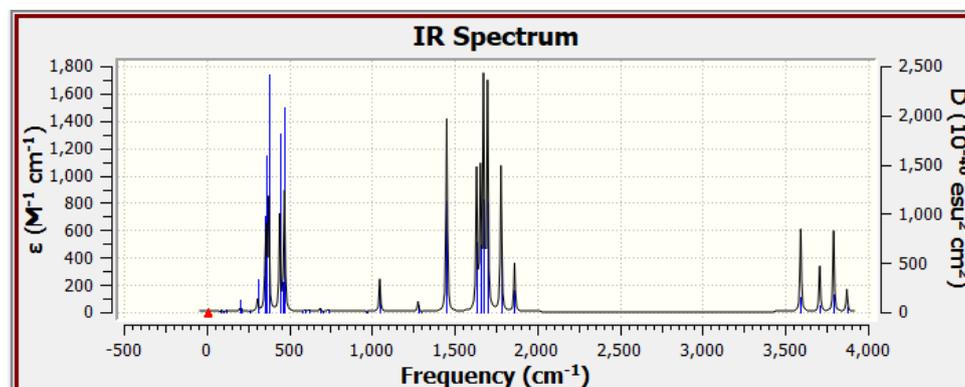
- A partir del monómero *anti-anti*



**Figura 17.** Espectro de vibración del dímero formado a partir del conformero *anti-anti* del ácido escuárico obtenido a nivel B2LYPD3-6-311G++(d,p) y representado con Gauss View. Frecuencias en  $\text{cm}^{-1}$  e intensidades en  $1/\text{M}\cdot\text{cm}$ .

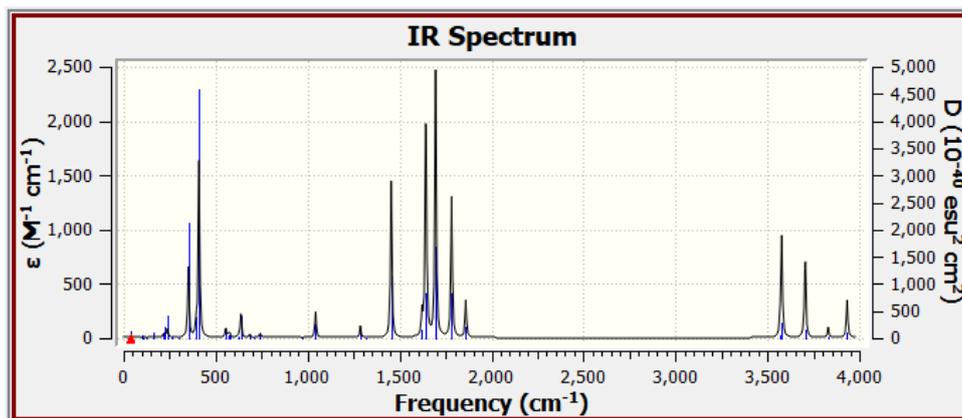
### Agregados escuaramida + 1 molécula de agua

- Agregado A



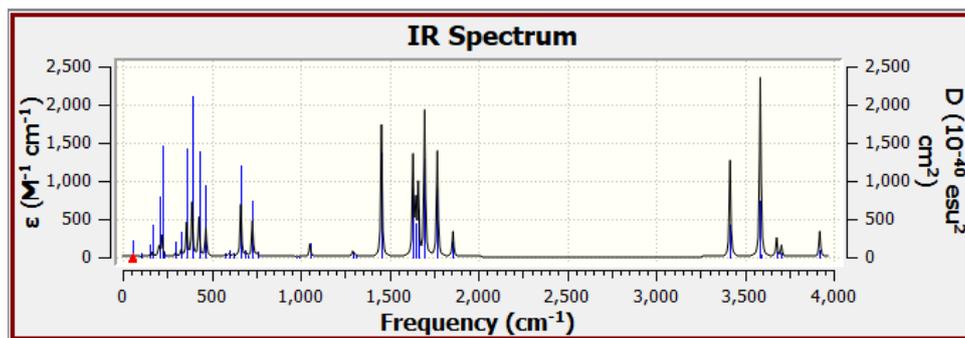
**Figura 18.** Espectro de vibración del agregado A de la escuaramida con una molécula de agua obtenido a nivel B2LYPD3-6-311G++(d,p) y representado con Gauss View. Frecuencias en  $\text{cm}^{-1}$  e intensidades en  $1/\text{M}\cdot\text{cm}$ .

- Agregado B



**Figura 19.** Espectro de vibración del agregado B de la escuaramida con una molécula de agua obtenido a nivel B2LYPD3-6-311G++(d,p) y representado con Gauss View. Frecuencias en cm-1 e intensidades en 1/M·cm.

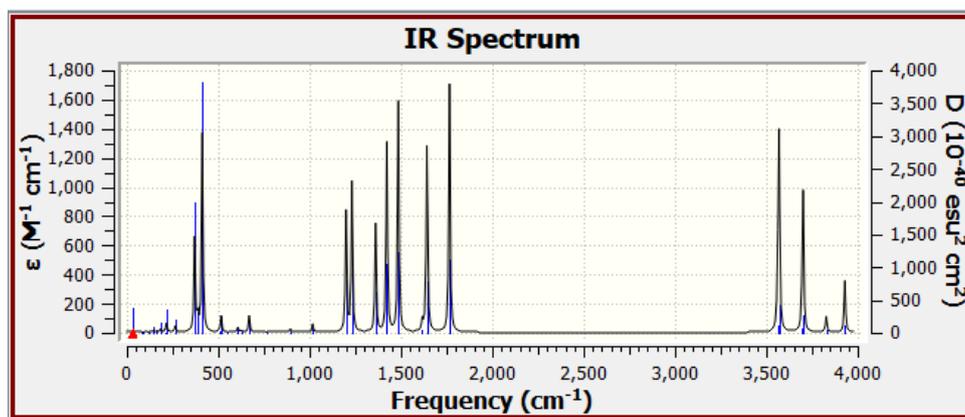
- Agregado C.



**Figura 20.** Espectro de vibración del agregado C de la escuaramida con una molécula de agua obtenido a nivel B2LYPD3-6-311G++(d,p) y representado con Gauss View. Frecuencias en cm-1 e intensidades en 1/M·cm.

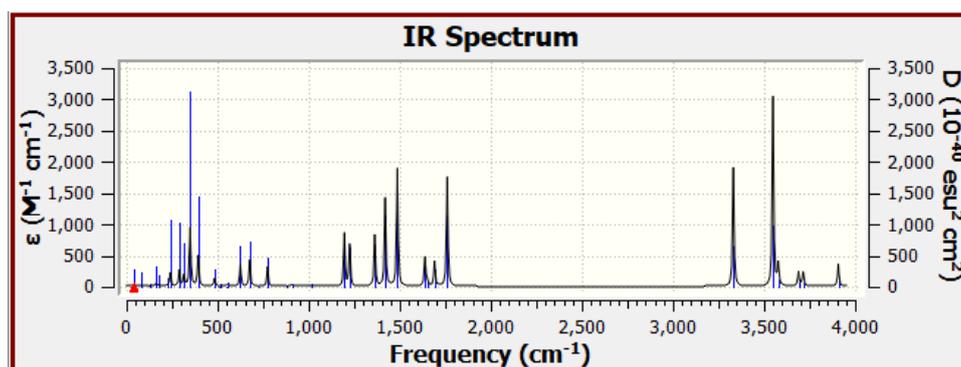
Agregados tioescuaramida + 1 molécula de agua

- Agregado A.



**Figura 21.** Espectro de vibración del agregado A de la tioescuaramida con una molécula de agua obtenido a nivel B2LYPD3-6-311G++(d,p) y representado con Gauss View. Frecuencias en cm-1 e intensidades en 1/M·cm.

- Agregado B.



**Figura 22.** Espectro de vibración del agregado B de la tioescuaramida con una molécula de agua obtenido a nivel B2LYPD3-6-311G++(d,p) y representado con Gauss View. Frecuencias en cm-1 e intensidades en 1/M·cm.

#### 4.2.2 Estudio de rotación.

Para hacer la predicción de los espectros de rotación se ha utilizado un programa informático de ajuste, SPCAT<sup>[25]</sup>. Este permite obtener y visualizar el espectro predicho mediante cálculos DFT, es decir, aquel creado a partir de los valores teóricos obtenidos con las anteriores modelizaciones computacionales. Para la generación de los diferentes espectros se usan los valores teóricos de las constantes rotacionales (A, B y C) y las componentes de los momentos dipolares ( $\mu_x, \mu_y, \mu_z$ ) obtenidos a partir del estudio computacional realizado.

Todos los espectros están predichos para un rango de frecuencias de 0-20 GHz y a una temperatura de 3 K, valor típico que se elige debido a que se sabe que utilizando experimentos de tipo FTMW-spectrometer y jet supersónico se consigue una temperatura efectiva de este orden, por lo que el espectro experimental será muy parecido al simulado. En las predicciones las intensidades de las transiciones aparecen dadas en unidades arbitrarias.

Los espectros de rotación de moléculas poliatómicas son complejos y difíciles de analizar, por ello, para abordar este problema con menor dificultad se clasifican de acuerdo a unas características comunes. Así, según la simetría y los valores de los momentos principales de inercia las moléculas van a clasificarse en distintas categorías, según se acerquen a los límites "oblate" y "prolate" del trompo simétrico.

Además, se va a calcular e incluir en las diferentes tablas el valor del parámetro de asimetría de Ray, k, que se define con la siguiente ecuación (6) y a partir del cual puede realizarse una discusión acerca de la simetría de los sistemas.

$$k = (2B - A - C)/(A - C) \quad (6)$$

Los valores del parámetro indican que todos los sistemas son rotores asimétricos ( $A > B > C$ ) próximos al límite oblate [ $-1$ (caso prolate)  $< k < +1$  (caso oblate)] y, por tanto, se caracterizan por presentar espectros complicados debido a que el momento dipolar tiene una orientación arbitraria que hace que el número de transiciones permitidas sea mayor

Las transiciones observadas en los espectros de rotación pueden ser de tres tipos en relación a las componentes del momento dipolar:  $\mu_a$ ,  $\mu_b$  o  $\mu_c$ , y el programa presenta un código de colores para clasificarlas. De esta forma, aparecen en color rojo las transiciones de tipo *a*, en verde las tipo *b* y en azul las tipo *c*.

La presencia de nitrógenos en algunas moléculas hace que estas presenten estructura hiperfina, la cual si se resuelve permite determinar con mayor precisión las constantes espectroscópicas al determinar la posición y el entorno químico de los núcleos  $^{14}\text{N}$ . Pero incorporar el acoplamiento con el cuadrupolo de este isótopo ( $I=1$ ) complica bastante el análisis por lo que en este trabajo se decide hacer la predicción obviando el efecto de este núcleo.

A continuación, los resultados obtenidos para el análisis rotacional de los tres confórmeros del ácido escuárico, de la escuaramida y de la tioescuaramida se muestran respectivamente en la **Tabla 15** y en las **Figuras 23, 24 y 25**, en la **Tabla 16** y en la **Figura 26**, y en la **Tabla 17** y en la **Figura 27**.

**Tabla 15.** Parámetros espectroscópicos y momento dipolar de los distintos confórmeros del ácido escuárico.

METODOLOGÍA	B3LYP/6-31G	B3LYP/6-311++G(d,p)	B3LYP-GD3BJ/6-311++G(d,p)	B2LYPD3/6-311G++(d,p)	B2LYPD3/6-311G++(d,p)* f	B2LYPD3/aug-cc-pVTZ	B2LYPD3/aug-cc-pVTZ *f	
Confórmero <i>syn-syn</i>	A / MHz	2462	2501	2498	2500	2508	2500	2493
	B / MHz	2366	2461	2432	2422	2422	2435	2436
	C / MHz	1207	1233	1232	1230	1232	1233	1232
	$\mu_{tot}$ / D	7.85	7.74	7.72	7.77	-	7.49	-
	$\mu_a$ / D	0.0003	0.0003	0.0004	0.0000	-	0.0000	-
	$\mu_b$ / D	7.8480	-7.7362	-7.7182	-7.7720	-	7.4929	-
	$\mu_c$ / D	0.0003	0.0003	0.0003	0.0002	-	0.0000	-
	$\kappa$	0.85	0.94	0.90	0.88	0.87	0.90	0.91

Conformero <i>syn-anti</i>	A / MHz	2431	2501	2501	2499	2507	2511	2493
	B / MHz	2410	2447	2445	2439	2440	2441	2436
	C / MHz	1210	1237	1236	1234	1236	1238	1232
	$\mu_{tot}/D$	6.04	6.01	6.00	5.99	-	6.00	-
	$\mu_a/D$	-2.8115	1.9897	1.9943	2.0401	-	1.8260	-
	$\mu_b/D$	5.3502	5.6755	5.6583	5.6326	-	5.7182	-
	$\mu_c/D$	-0.0006	-0.0002	-0.0002	0.0001	-	0.0001	-
	$\kappa$	0.97	0.91	0.91	0.91	0.89	0.89	0.90
Conformero <i>anti-anti</i>	A / MHz	2493	2579	2581	2578	2586	2593	2586
	B / MHz	2363	2390	2386	2382	2382	2381	2382
	C / MHz	1213	1240	1240	1238	1240	1241	1240
	$\mu_{tot}/D$	3.17	3.56	3.54	3.45	-	3.63	-
	$\mu_a/D$	-0.0003	0.0000	0.0000	0.0000	-	0.0000	-
	$\mu_b/D$	-3.1706	-3.5603	-3.5436	-3.4521	-	-3.6328	-
	$\mu_c/D$	-0.0003	-0.0003	0.0012	-0.0001	-	0.0000	-
	$\kappa$	0.80	0.72	0.71	0.71	0.70	0.69	0.70

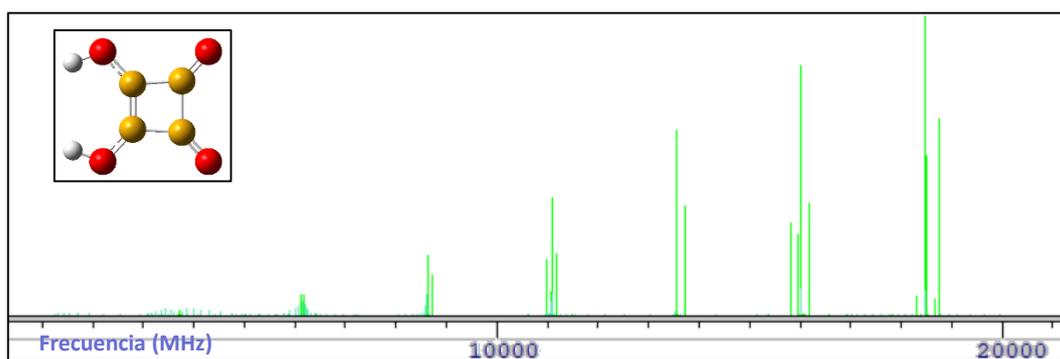


Figura 23. Espectro de rotación del conformero *syn-syn* del ácido escuárico.

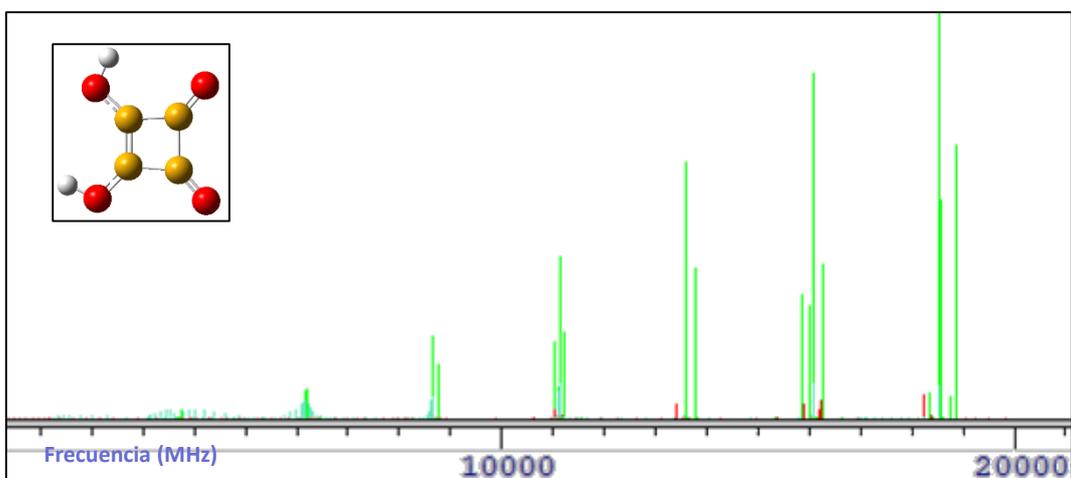


Figura 24. Espectro de rotación del conformero *syn-anti* del ácido escuárico.

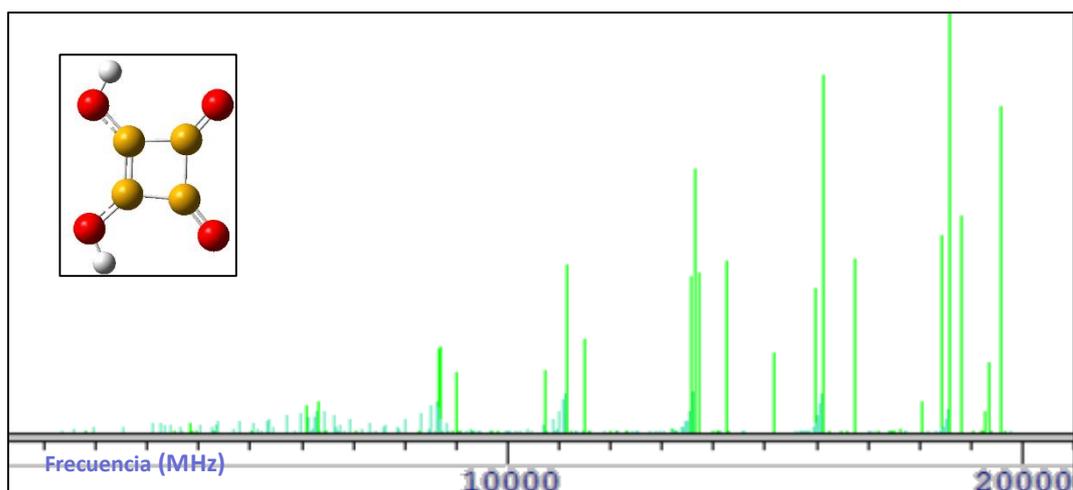


Figura 25. Espectro de rotación del conformero *anti-anti* del ácido escuárico.

Los tres conformeros son rotores asimétricos cerca del límite oblate. Además, en este caso se predice una  $\mu_b$  elevada, por tanto, el espectro está dominado por transiciones tipo *b* de la rama R y sigue un patrón característico, donde aparecen grupos de líneas separados una distancia aproximada de  $2C$ , siendo  $C$  la constante de rotación  $C$ .

Estos patrones observados son los mismos que se observan experimentalmente y que ayudan, por tanto, a guiar la búsqueda espectral, ayudando a identificar los distintos conformeros en el espectro experimental de rotación [7]. De manera análoga, en este trabajo, se han realizado las predicciones de los espectros para el resto de sistemas, lo que permitirá ayudar a su futura caracterización de laboratorio.

Para el caso de la escuaramida, los resultados se muestran a continuación en la **Tabla 16** y **Figura 26**.

Tabla 16. Parámetros espectroscópicos y momento dipolar de la escuaramida.

METODOLOGÍA	B3LYP/6-31G	B3LYP/6-311++G(d,p)	B3LYP-GD3BJ/6-311++G(d,p)	B2LYPD3/6-311G++(d,p)	B2LYPD3/6-311G++(d,p)* f	B2LYPD3/aug-cc-pVTZ	B2LYPD3/aug-cc-pVTZ *f
A / MHz	2555	2574	2572	2562	2570	2585	2578
B / MHz	2313	2361	2360	2358	2358	2359	2360
C / MHz	1214	1232	1232	1229	1231	1234	1233
$\mu_{tot}$ / D	8.62	8.16	8.14	7.97	-	8.04	-
$\mu_a$ / D	0.0021	-0.0001	0.0000	0.0001	-	0.0000	-
$\mu_b$ / D	-8.6175	-8.1578	8.1434	7.9651	-	8.0380	-
$\mu_c$ / D	0.0006	-0.0001	-0.0001	0.0000	-	0.0000	-
K	0.64	0.68	0.68	0.69	0.68	0.67	0.68

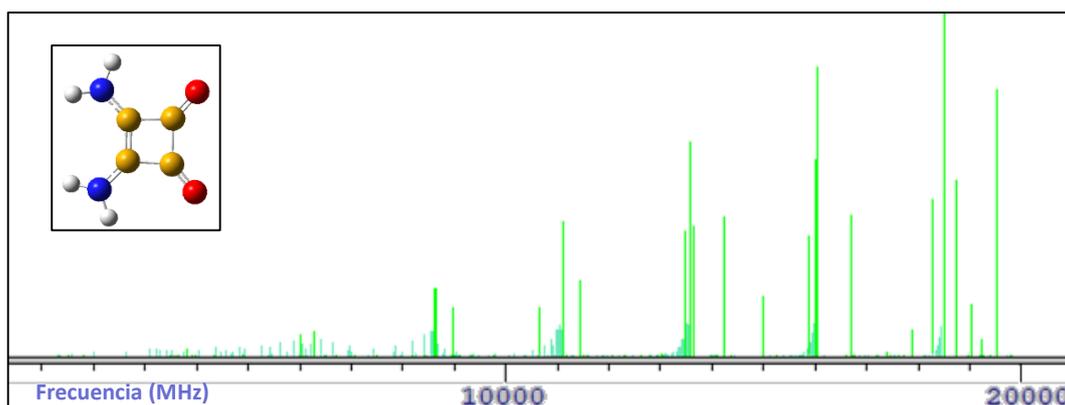


Figura 26. Espectro de rotación de la escuaramida.

Como se puede observar el espectro sigue el mismo patrón que el explicado con anterioridad para el ácido escuárico. Pero en este caso, al tratarse de un sistema de mayor tamaño, número mayor de átomos, el número de transiciones crece, y a la vez se compacta, debido al aumento de la complejidad de la estructura de niveles.

Los resultados obtenidos para la tioescuaramida se recogen en la **Tabla 17** y **Figura 27**.

Tabla 17. Parámetros espectroscópicos y momento dipolar de la tioescuaramida.

METODOLOGÍA	B3LYP/6-31G	B3LYP/6-311++G(d,p)	B3LYP-GD3BJ/6-311++G(d,p)	B2LYPD3/6-311G++(d,p)	B2LYPD3/6-311G++(d,p)* f	B2LYPD3/aug-cc-pVTZ	B2LYPD3/aug-cc-pVTZ *f
<b>A / MHz</b>	1675	1703	1703	1649	1655	1722	1717
<b>B / MHz</b>	1299	1340	1339	1344	1344	1338	1339
<b>C / MHz</b>	732	750	750	750	751	753	752
$\mu_{tot}/ D$	10.07	8.96	8.94	8.69	-	8.89	-
$\mu_a/ D$	0.0000	0.0113	-0.0092	-0.0043	-	-0.0086	-
$\mu_b/ D$	10.0690	8.9575	8.9394	8.6911	-	8.8923	-
$\mu_c/ D$	0.0000	-0.0373	0.0316	0.0058	-	0.0272	-
<b>k</b>	0.20	0.24	0.24	0.32	0.31	0.21	0.22

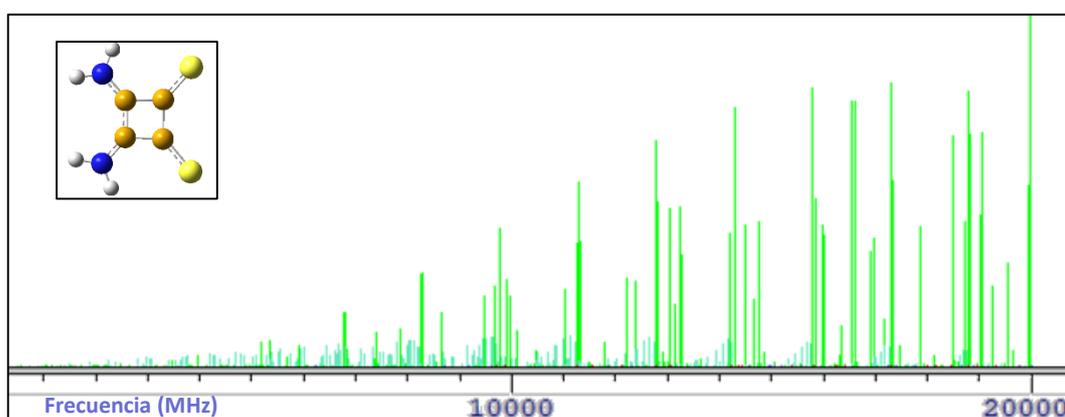


Figura 27. Espectro de rotación de la tioescuaramida.

De nuevo, el patrón de líneas es el mismo; pero en comparación a los casos anteriores, la tioescuaramida es una molécula más pesada al contener en su estructura átomos de azufre. Esto se traduce en que sus niveles de rotación se encuentran desplazados hacia valores de frecuencia más bajos, por lo que, para el mismo rango de frecuencias elegido, el número de niveles poblados cubiertos es mayor y el número de posibles transiciones observadas en el espectro crece.

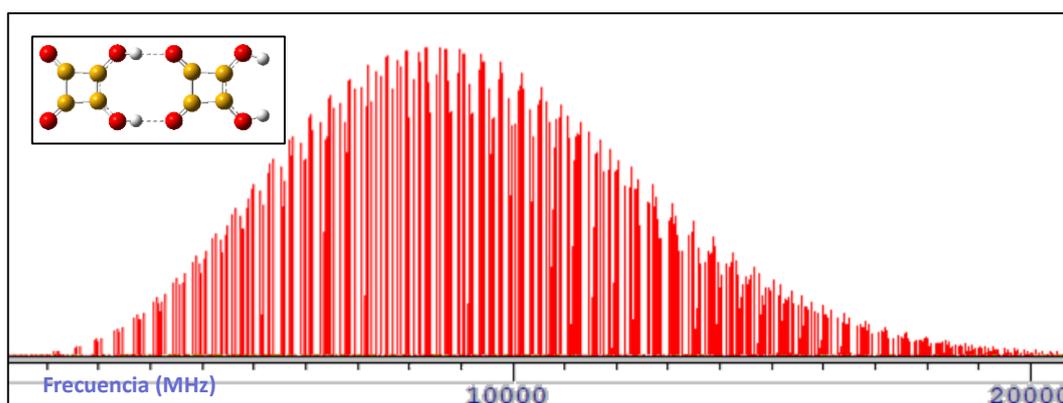
Por otro lado, a partir del parámetro de asimetría de Ray se puede discutir que este sistema es el menos cercano al límite oblate, es decir, es el más asimétrico.

Además de los monómeros el estudio espectroscópico se hace también para los agregados moleculares de estos, cuyos resultados para los dímeros se recogen en la **Tabla 18** y **Figuras 28 y 29** para los dímeros.

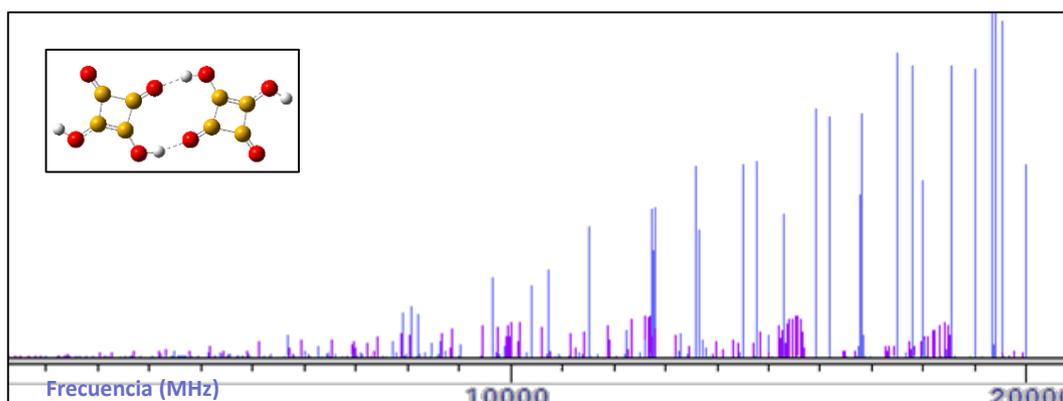
**Tabla 18.** Parámetros espectroscópicos y momento dipolar de distintos dímero formados a partir de los confórmeros del ácido escuárico.

METODOLOGÍA	B3LYP/6-31G	B2LYPD3/6-311G++(d,p)	B2LYPD3/6-311G++(d,p)* f	
2SYN-SYN	A / MHz	1181	1215	1219
	B / MHz	208	212	212
	C / MHz	177	185	185
	$\mu_{tot}$ / D	20.88	19.15	-
	$\mu_a$ / D	-20.8834	19.1487	-
	$\mu_b$ / D	-0.0001	-0.0003	-
	$\mu_c$ / D	0.0007	0.0004	-
	k	-0.94	-0.95	-0.95
2SYN-ANTI	A / MHz	1191	1219	1223
	B / MHz	221	221	221
	C / MHz	187	187	187
	$\mu_{tot}$ / D	0.02	0.00	-
	$\mu_a$ / D	-0.0017	0.0008	-
	$\mu_b$ / D	-0.0038	-0.0008	-
	$\mu_c$ / D	-0.0170	-0.0022	-
	k	-0.93	-0.93	-0.93

2ANTI-ANTI	A / MHz	2225	2358	2366
	B / MHz	218	1104	1104
	C / MHz	185	752	753
	$\mu_{tot}/D$	0.00	0.43	-
	$\mu_a/D$	-0.0001	0.0003	-
	$\mu_b/D$	-0.0001	0.0004	-
	$\mu_c/D$	0.0012	-0.4338	-
	k	-0.97	-0.56	-0.57



**Figura 28.** Espectro de rotación del dímero formado a partir de dos unidades del conformero *syn-syn* del ácido escuárico.



**Figura 29.** Espectro de rotación del dímero formado a partir de dos unidades del conformero *anti-anti* del ácido escuárico.

La elevada magnitud del momento dipolar en el eje a ( $\mu_a$ ) del dímero formado a partir de dos unidades del conformero *syn-syn* ayudará en gran medida a su posible caracterización por espectroscopía de rotación.

Atendiendo al caso del dímero formado por dos moléculas *syn-anti*, este presenta un momento dipolar casi nulo, por lo que es inactivo en microondas y no va a poder medirse utilizando espectroscopía de rotación, no hay espectro. Sin embargo, atendiendo a valores

energéticos es un dímero estable (ver **Tabla 7**), por lo que se espera que sea una especie abundante en experimentos donde se vaporice el ácido, aunque sea casi invisible a este tipo de espectroscopía.

#### Agregados escuaramida + 1 molécula de agua

En la **Tabla 19** y **Figuras 30, 31 y 32** se muestra la información relevante para espectroscopía de microondas para los agregados de escuaramida más una molécula de agua.

**Tabla 19.** Parámetros espectroscópicos y momento dipolar de los posibles agregados formados entre la escuaramida y una molécula de agua.

METODOLOGÍA	B3LYP/6-31G	B2LYPD3/6-311G++(d,p)	B2LYPD3/6-311G++(d,p)* f	
AGREGADO A	A / MHz	2319	2358	2366
	B / MHz	1114	1104	1104
	C / MHz	753	752	753
	$\mu_{tot}$ / D	12.59	11.29	-
	$\mu_a$ / D	12.5938	-11.2915	-
	$\mu_b$ / D	-0.0017	-0.0001	-
	$\mu_c$ / D	-0.0001	-0.0003	-
	k	-0.54	-0.56	-0.57
AGREGADO B	A / MHz	2370	2574	2582
	B / MHz	1057	2361	2362
	C / MHz	734	1232	1234
	$\mu_{tot}$ / D	12.87	8.16	-
	$\mu_a$ / D	12.8679	-0.0001	-
	$\mu_b$ / D	-0.0008	-8.1578	-
	$\mu_c$ / D	0.0165	-0.0001	-
	k	0.62	0.68	0.67
AGREGADO C	A / MHz	2525	2517	2525
	B / MHz	1121	1108	1109
	C / MHz	777	772	773
	$\mu_{tot}$ / D	7.19	6.73	-
	$\mu_a$ / D	0.1554	0.1084	-
	$\mu_b$ / D	7.0974	6.6339	-
	$\mu_c$ / D	1.1406	1.1521	-
	k	-0.61	-0.61	-0.62

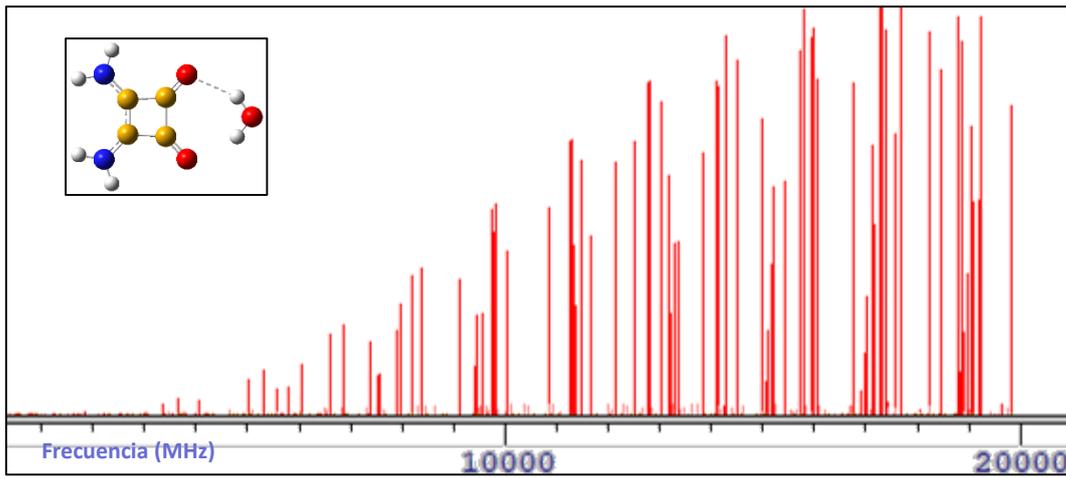


Figura 30. Espectro de rotación del agregado de escaramida con una molécula de agua denominado agregado  
A.

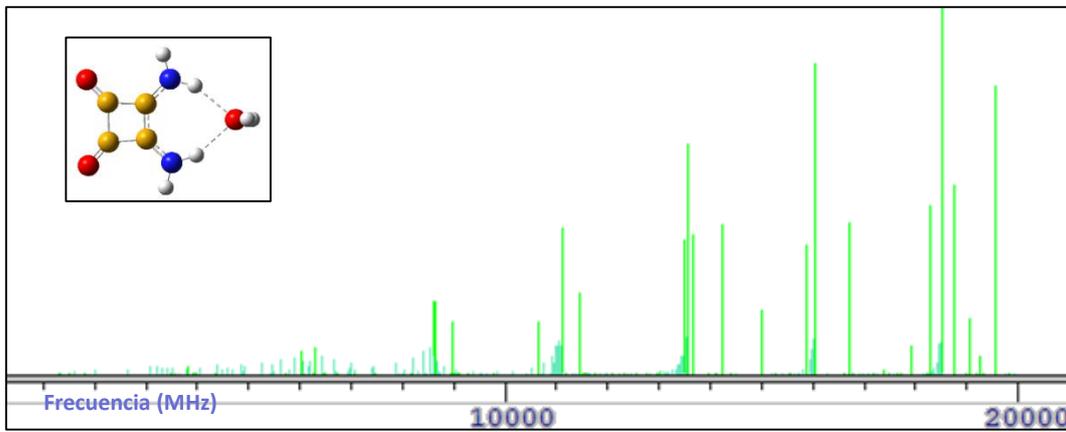


Figura 31. Espectro de rotación del agregado de escaramida con una molécula de agua denominado agregado  
B.

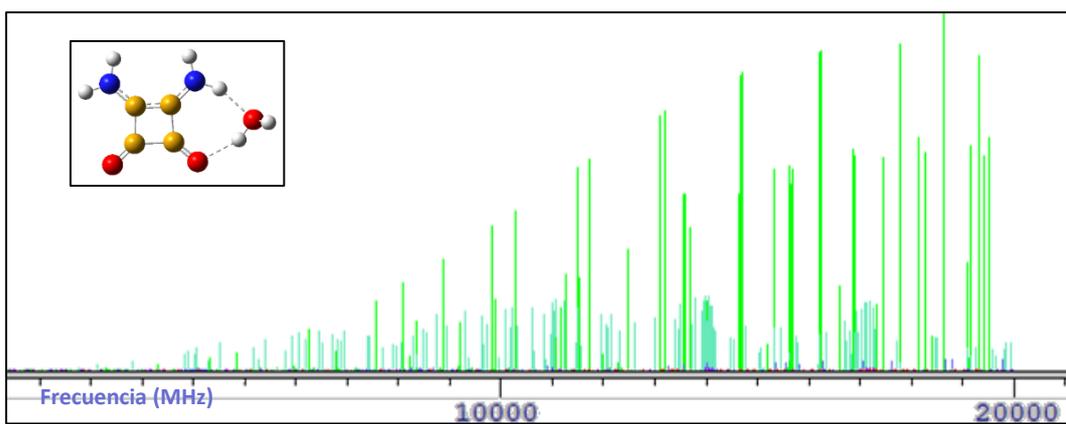


Figura 32. Espectro de rotación del agregado de escaramida con una molécula de agua denominado agregado  
C.

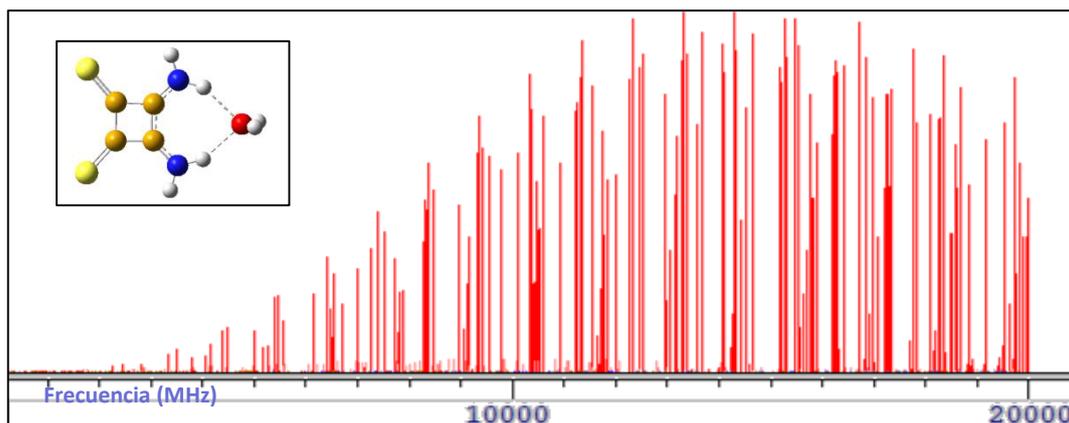
En el caso de los agregados con agua, el momento dipolar depende del lugar donde se coloque la molécula de agua, y en relación a ello, varía el tipo de espectro que se genera. Así, para el agregado llamado agregado A el espectro es de tipo *a*, y para los otros dos, tipo *b*.

#### Agregados tioescuaramida + 1 molécula de agua

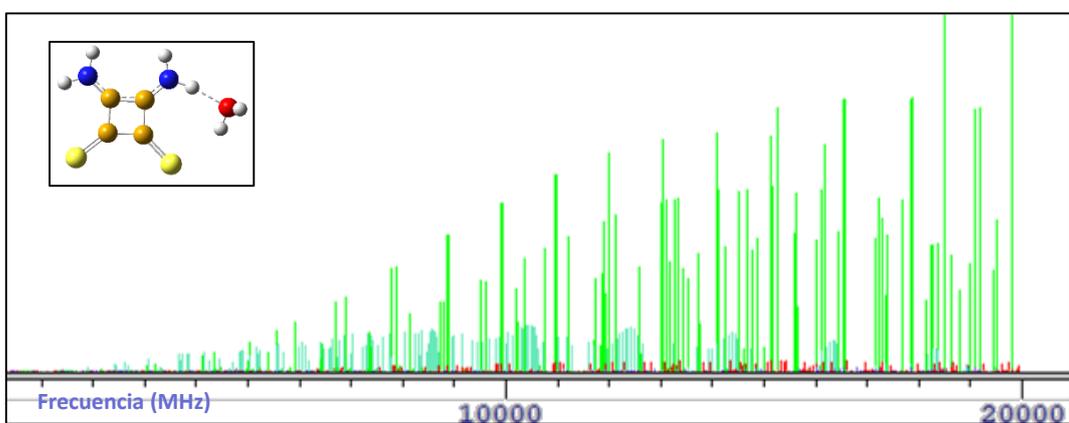
Los resultados de parámetros espectroscópicos y la simulación del espectro de microondas para los agregados de tioescuaramida más una molécula de agua se muestra en la **Tabla 20** y **Figuras 33 y 34**.

**Tabla 20.** Parámetros espectroscópicos y momento dipolar de los posibles agregados formados entre la tioescuaramida y una molécula de agua.

METODOLOGÍA	B3LYP/6-31G	B2LYPD3/6-311G++(d,p)	B2LYPD3/6-311G++(d,p)* f	
AGREGADO A	A / MHz	1318	1353	1357
	B / MHz	775	770	771
	C / MHz	489	492	493
	$\mu_{tot}$ / D	14.76	12.32	-
	$\mu_a$ / D	-14.7623	-12.3175	-
	$\mu_b$ / D	-0.0032	-0.0034	-
	$\mu_c$ / D	-0.0053	-0.0230	-
	k	-0.31	-0.35	-0.36
AGREGADO B	A / MHz	1595	1617	1622
	B / MHz	761	768	769
	C / MHz	516	522	522
	$\mu_{tot}$ / D	9.07	7.56	-
	$\mu_a$ / D	2.4244	-1.5049	-
	$\mu_b$ / D	8.6570	-7.3648	-
	$\mu_c$ / D	1.1888	0.8077	-
	k	-0.55	-0.55	-0.55



**Figura 33.** Espectro de rotación del agregado de tioescuaramida con una molécula de agua denominado agregado A.



**Figura 34.** Espectro de rotación del agregado de tioescuaramida con una molécula de agua denominado agregado B.

Se trata, como en el caso anterior, agregados con agua, por lo que, de nuevo, el momento dipolar depende del lugar donde se coloque la molécula de agua, y en relación a ello, varía el tipo de espectro que se genera. Por tanto, se observa que el agregado A posee un espectro es de tipo *a*, mientras que el agregado B es tipo *b*.

En general, los resultados teóricos sobreestiman los valores experimentales o reales, por ello, dos de las columnas de las tablas anteriores incluyen una corrección de las constantes de rotación. Esto supone multiplicar las constantes por un factor de escala, el cual se ha calculado comparando los resultados teóricos con resultados experimentales <sup>[7]</sup> para el caso del ácido escuárico. Todos los factores calculados son casi perfectos (valores muy próximos a 1) lo que indica que los niveles utilizados tienen una alta fiabilidad y consiguen muy buenas reproducciones.

### 4.3 ANÁLISIS TOPOLÓGICO DE ENLACE.

Para caracterizar la naturaleza de las interacciones y los tipos de enlace que existen en los diferentes sistemas estudiados se ha realizado un análisis topológico de la densidad electrónica. Este estudio tiene su base en la teoría de Átomos en Moléculas de Bader (AIM) (anteriormente explicada en el apartado 3.5).

Las interacciones pueden ser covalentes o iónicas, aunque a veces las situaciones descritas no pueden clasificarse con propiedad, es decir, se da una situación intermedia. Para hacer esta caracterización se localizan los distintos puntos críticos de enlace y se definen de forma cualitativa a partir de diferentes parámetros: la densidad electrónica  $\rho(r)$ , la Laplaciana de la densidad electrónica  $\nabla^2\rho(r)$ , el cociente entre el valor absoluto de la densidad de energía potencial y de la energía cinética  $V(r)/G(r)$ , y la densidad energética total  $H(r)$ .

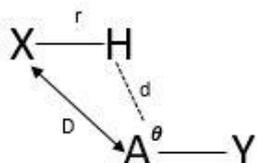
Para la obtención de los mapas de contorno de la Laplaciana de la densidad electrónica y de los valores tabulados se ha utilizado el programa AIMAll <sup>[23]</sup>, a partir de datos calculados a nivel B2LYPD3/6-311G++(d,p). A continuación, se adjuntan los mapas de la Laplaciana de cada sistema. Además, en el Anexo III se encuentran tabulados los distintos valores que toman parámetros especificados en todos los puntos de enlace de cada sistema.

El análisis se hace a partir de datos generados a nivel B2PLYPD3/6-311++G(d,p), nivel elegido ya que da información con calidad suficiente como para poder generar una buena interpretación cualitativa. Para el análisis de los mapas y teniendo en cuenta el código de colores generado por el software, aparecen marcados en color rojo los puntos críticos de anillo, y en verde los puntos críticos de enlace.

En el caso de los agregados las interacciones más importantes son las intermoleculares de tipo enlace de hidrógeno ya que permiten explicar los resultados energéticos reflejados en el apartado 4.1.2.

Los enlaces de hidrógeno (EH) involucran tres átomos  $X, H, A$ , siendo una interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno de una molécula o fragmento molecular  $X-H$ , el cual  $X$  es más electronegativo que  $H$ , y  $A$  un átomo o grupo de átomos en la misma o diferentes moléculas en el cual existe evidencia de formación de enlace (IUPAC) <sup>[26]</sup>.

Estas interacciones tienen como característica distintiva la direccionalidad [27], pero además de esta hay otros criterios que permiten identificarlos y clasificarlos en interacciones más o menos débiles: la distancia D y la energía E. En la siguiente **Tabla 21** aparece recogida la clasificación del tipo de EH según los valores de estos parámetros, junto a la **Figura 35** donde se especifica a que hace referencia cada parámetro.



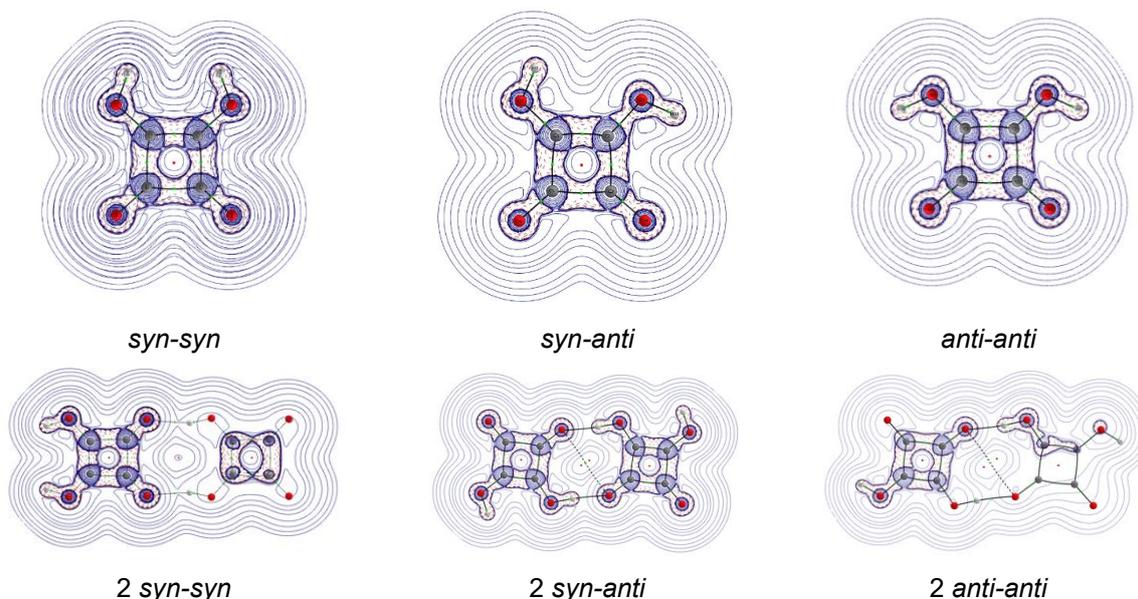
**Figura 35.** Parámetros geométricos del enlace de hidrógeno.

**Tabla 21.** Criterios geométricos y energéticos para la clasificación de EH.

Parámetro	Energía de interacción (kJ mol <sup>-1</sup> )	d X-A (Å)	d H-A (Å)	θ (°)
Fuerte	60-120	2.2-2.5	1.2-1.5	175-180
Moderado	16-60	2.5-3.2	1.5-2.2	130-180
Débil	< 16	3.2-4.0	2.2-3.2	90-150

Como se ha indicado lo más importante es la dirección de enlace, por lo que será este parámetro angular el que permita caracterizar verdaderamente este tipo de interacción y el más relacionado con la discusión de la estabilidad de los diferentes sistemas.

A continuación, en la **Figura 36** se muestra los grafos moleculares y los mapas de la Laplaciana de la densidad electrónica obtenidos a partir del análisis de la topología del enlace para el ácido escúarico, sus tres conformeros y los dímeros formados a partir de estos.



**Figura 36.** Mapa de contorno de la Laplaciana de la densidad electrónica ( $\nabla^2\rho$ ) de los tres conformeros del ácido escúarico y sus respectivos dímeros.

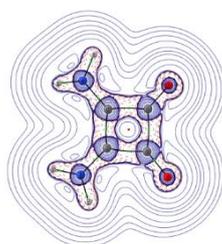
Los monómeros aislados no presentan ningún enlace de hidrógeno por lo que la estabilidad de estas especies no puede justificarse alegando a estas posibles intramoleculares de largo alcance. Sin embargo, la menor distancia de enlace O-H...O en el conformero *anti-anti* está de acuerdo con la mayor estabilidad de este conformero.

La energía asociada a la formación de estos dímeros depende en parte de la estabilidad asociada a la unidad monomérica de cada uno, es decir, al tipo de conformero que lo forma. Pero también al tipo de sistemas que se forma al darse la unión de las dos unidades. Mientras que el sistema formado a partir de dos conformeros *syn-syn* presenta una alta energía, los otros dos son bastante estables, lo que es debido a la diferente de estructura que adoptan. Los dos dímeros de menor energía, *2syn-anti* y *2anti-anti*, tienen estructura de biciclo como señalan los dos puntos críticos de anillo que se forman entre los monómeros y el punto crítico de enlace presente entre los átomos de oxígeno.

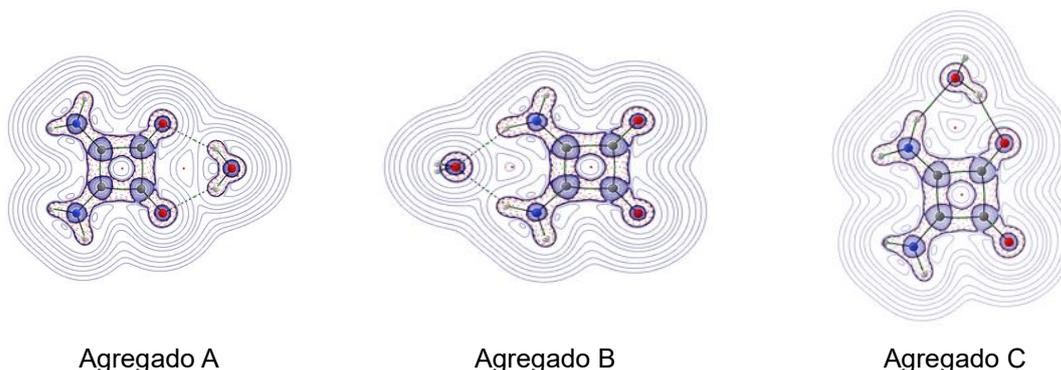
A partir del estudio de la topología de la densidad electrónica en los agregados con agua se pueden determinar enlaces de hidrógeno intermoleculares y ver cómo afectan esto al resto de enlaces del sistema, y con ello, a su estabilidad. La formación de este tipo de interacciones supone el paso inicial de los procesos de hidratación.

Cuando se forman enlaces de hidrógeno se produce un aumento de la densidad electrónica. Este tipo de enlaces aumenta la estabilidad de los sistemas siempre que esta formación no entre en competencia con la de enlaces intramoleculares.

Se estudia la topología del enlace de la escuaramida y sus agregados con una molécula de agua, análisis recogido en la **Figura 37** a partir de los mapas de contorno de la Laplaciana de la densidad electrónica.



Escuaramida



**Figura 37.** Mapas de contorno de la Laplaciana de la densidad electrónica ( $\nabla^2\rho$ ) de la escuaramida y de sus agregados con agua.

Según los valores de los parámetros definidos por la teoría de Bader y estudiando estos para los enlaces del sistema escuaramida, se ve que todos los enlaces se encuadran dentro de las interacciones de tipo covalente: densidades electrónicas relativamente altas y valores de la Laplaciana de la densidad electrónica menores que cero.

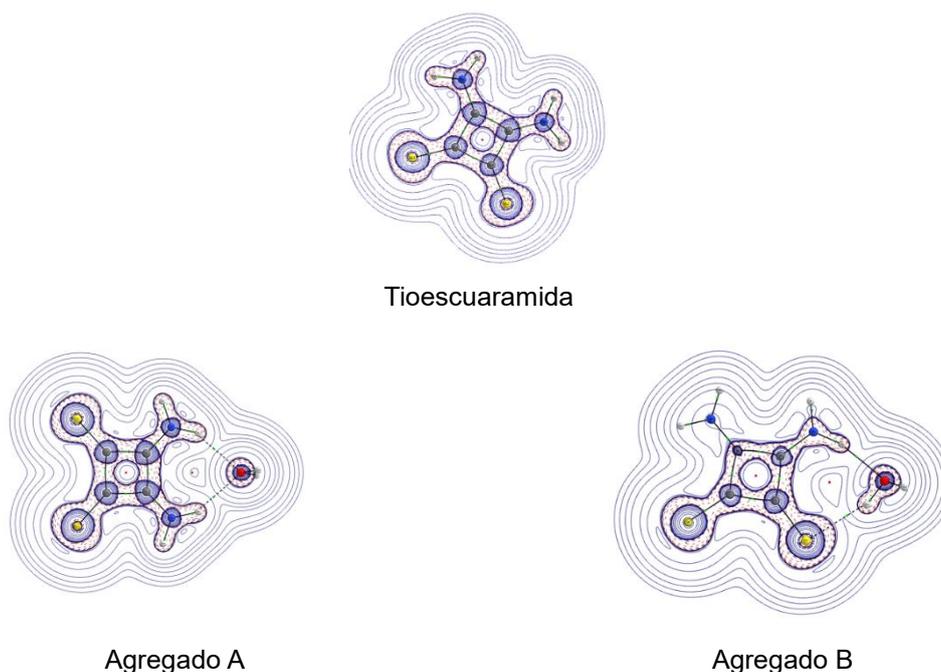
La existencia de un segundo punto crítico de anillo fuera del ciclo sirve para confirmar la formación de enlaces de hidrógeno entre la molécula de agua y la escuaramida.

En los agregados A y B donde hay formación de enlaces de hidrógeno entre el H del agua y el O carbonílico de la escuaramida, la densidad electrónica del enlace C-O disminuye respecto al ciclo aislado, es decir, se hace menos estable, y aumenta la distancia de enlace.

Por otro lado, en los agregados B y C, el enlace de hidrógeno involucra la participación del O del agua y el hidrógeno del grupo amida de la escuaramida, haciendo aumentar la densidad electrónica del enlace C-N del sistema y con ello, acortando la longitud del enlace y aumentando la estabilidad del sistema.

El agregado C es el más estable, lo que ya se ha visto a través del análisis energético (apartado 4.1.2), debido al lugar por el que se une el agua y, por tanto, la direccionalidad de los enlaces.

Por último, en la **Figura 38** se muestran los mapas asociados a la tioescuaramida y sus agregados.



**Figura 38.** Mapa de contorno de la Laplaciana de la densidad electrónica ( $\nabla^2\rho$ ) la tioescuaramida y sus agregados con agua.

Los enlaces C-S presentan las características típicas de un enlace de tipo iónico, como son un valor de densidad electrónica bajo y un valor positivo de la Laplaciana de la densidad electrónica. El resto de enlaces de la molécula, por el contrario, toman valores propios de interacciones covalentes.

Comparando las densidades electrónicas de los enlaces del ciclo cuando este está aislado frente a cuando forma parte de un agregado se encuentra que, en el caso de ambos agregados, la formación de enlaces de hidrógeno entre el oxígeno del agua y los hidrógenos de los dos grupos amida supone un aumento en la densidad electrónica del enlace C-N y, por tanto, un aumento de su estabilidad y una disminución en la longitud de enlace. El agregado B tiene una energía menor, el hecho de su alta estabilización radica en la menor distancia que hay entre el N-H del ciclo y el O del agua, pero principalmente en la direccionalidad que tiene el enlace de hidrógeno formado entre estos dos grupos.

Además del punto crítico de anillo propio del monómero, los dos posibles sistemas formados entre la tioescuaramida y una molécula de agua poseen otro punto de anillo.

A través de todos los puntos anteriores, se ha estudiado en detalle la estructura de los diferentes sistemas desde un punto de vista Químico-Físico, y caracterizado teóricamente las

interacciones intra e intermoleculares más relevantes, las cuales tienen un papel fundamental en el proceso catalítico. Así, globalmente, se consigue con este estudio entender y explicar el uso de los derivados de escuaramida o tioescuaramida como catalizadores.

## 5. CONCLUSIONES.

La motivación de este Trabajo de Fin de Grado es realizar un estudio computacional de las moléculas elegidas. Así, una vez expuestos y discutidos los resultados (apartado 4), se presentan las principales discusiones. Todas las metodologías empleadas en el desarrollo del trabajo se engloban dentro de la categoría computacional DFT. El estudio se centra en tres moléculas (ácido escuárico, escuaramida y tioescuaramida) importantes por su papel como organocatalizadores, y varios agregados moleculares formados a partir de ellas. De todos los sistemas se aporta tanto información estructural y espectroscópica, como a cerca de las interacciones de enlace.

A continuación, se enumeran las principales conclusiones del trabajo.

- Se han estudiado agregados moleculares, tanto dímeros del ácido escuárico como agregados de la escuaramida y la tioescuaramida con una molécula de agua, como primera etapa para estudiar la estructura que presentaran estos sistemas en fase condensada.
- Para todos los sistemas químicos estudiados, se han determinado en un primer lugar parámetros estructurales y energéticos, y adicionalmente se han aportado parámetros espectroscópicos para facilitar una posterior caracterización mediante espectroscopía de rotación y/o vibración (caracterización por infrarrojo, IR). Además, se han aportado factores de escala teóricos-experimentales de los parámetros rotacionales para agilizar la búsqueda espectral.
- A la vista del estudio energético, se espera que solo se puedan caracterizar experimentalmente aquellas especies que aparecen como las más estables de cada sistema químico. Por otro lado, las especies de mayor energía aparecerán como candidatos más elusivos a ser observados en el laboratorio.
- Se han realizado simulaciones teóricas de los espectros de rotación entre 8 y 20 GHz (rango espectral típico para el estudio de moléculas orgánicas por espectroscopía de rotación de alta resolución) a 3 K, temperatura típica de experimentos que empleen

chorro o "jet" supersónico (temperatura efectiva de la expansión adiabática), condiciones idóneas para caracterizar los sistemas por rotación.

- Se ha realizado un análisis topológico del enlace empleando la Teoría de Bader de Átomos en Moléculas (AIM) donde se observa para los agregados moleculares la relación entre la existencia de interacciones del tipo enlace de hidrógeno intermoleculares con el hecho de su diferente estabilización energética. Además, en todos estos sistemas existen puntos críticos de anillo además del propio de la estructura de ciclo de cada monómero.

## 6. BIBLIOGRAFÍA.

### 6.1 BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA (CITAS).

- [1] Claramunt Vallespí, R. M. (2017). Catálisis en química orgánica (S. Esteban Santos, Ed.) [Book]. Universidad Nacional de Educación a Distancia.
- [2] McMurry J.; traducción María del Carmen Rodríguez Pedroza; revisión técnica Dr. Gonzalo Trujillo Chávez, M. en C. M. A. L. Arriola. (2012). Química orgánica (8a.Edition).
- [3] Juaristi, E. (2011). Organocatalizadores quirales y su aplicación en síntesis asimétrica / Chiral organocatalysts and their application in asymmetric synthesis. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Química., E. (2011). Educación química. In Educación química (Vol. 22, Issue 1).
- [4] Murphy, J. J., Bastida, D., Paria, S., Fagnoni, M., & Melchiorre, P. (2016). Asymmetric catalytic formation of quaternary carbons by iminium ion trapping of radicals. *Nature*, 532(7598), 218–222. <https://doi.org/10.1038/nature17438>
- [5] Castillo, M. (n.d.). LOS PREMIOS NOBEL 2001 DE QUÍMICA (KNOWLES, NOYORI Y SHARPLESS) Y FÍSICA (CORNEL, KETTERLE Y WIERMAN).
- [6] Papaseit, E., García-Algar, O., & Farré, M. (2013). Thalidomide: An unfinished history. *Anales de Pediatría*, 78(5), 283–287. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.11.022>
- [7] Sanz-Novo, M., Alonso, E. R., León, I., & Alonso, J. L. (2019). The Shape of the Archetypical Oxocarbon Squaric Acid and Its Water Clusters. *Chemistry - A European Journal*, 25(45), 10748–10755. <https://doi.org/10.1002/chem.201901916>
- [8] Lu, A., Hu, K., Wang, Y., Song, H., Zhou, Z., Fang, J., & Tang, C. (2012). Enantioselective synthesis of trans -dihydrobenzofurans via primary amine-thiourea organocatalyzed intramolecular michael addition. *Journal of Organic Chemistry*, 77(14), 6208–6214. <https://doi.org/10.1021/jo301006e>
- [9] Vicente Alegre Requena, J., López, M., & Eugenia Pérez Herrera, M. (n.d.). Synthesis of squaramides and their application in organocatalysis: computational and experimental studies / Juan Vicente Alegre Requena. <http://zaguan.unizar.es>

- [10] Storer, R. I., Aciro, C., & Jones, L. H. (2011). Squaramides: Physical properties, synthesis and applications. *Chemical Society Reviews*, 40(5), 2330–2346. <https://doi.org/10.1039/c0cs00200c>
- [11] Suárez, D. (n.d.). Objetivos y características de la química computacional y su aplicación al estudio de los materiales de carbono Bol. Grupo Español Carbón. ISSN-e 2172-6094, Nº. 25, 2012, págs. 23-28
- [12] Alegre-Requena, J. V., Marqués-López, E., & Herrera, R. P. (2017). Optimizing the Accuracy and Computational Cost in Theoretical Squaramide Catalysis: The Henry Reaction. *Chemistry - A European Journal*, 23(61), 15336–15347. <https://doi.org/10.1002/chem.201702841>
- [13] Cramer, C. J. (2004). *Essentials of computational chemistry : theories and models* (2nd ed.) [Book]. John Wiley.
- [14] R. Ditchfield, W. J. Hehre, and J. A. People (1971). "Self-Consistent Molecular Orbital Methods. 9. Extended Gaussian-type basis for molecular-orbital studies of organic molecules," *J. Chem. Phys.*, 54 724. <https://doi.org/10.1063/1.1674902>
- [15] Kendall, R. A., Dunning, T. H., & Harrison, R. J. (1992). Electron affinities of the first-row atoms revisited. Systematic basis sets and wave functions. *The Journal of Chemical Physics*, 96(9), 6796–6806. <https://doi.org/10.1063/1.462569>
- [16] McLean, A. D., & Chandler, G. S. (1980). Contracted Gaussian basis sets for molecular calculations. I. Second row atoms, Z=11-18. *The Journal of Chemical Physics*, 72(10), 5639–5648. <https://doi.org/10.1063/1.438980>
- [17] Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 98(7), 5648–5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>
- [18] Grimme, S., Ehrlich, S., & Goerigk, L. (2011). Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. *Journal of Computational Chemistry*, 32(7), 1456–1465. <https://doi.org/10.1002/jcc.21759>
- [19] Schwabe, T., & Grimme, S. (2007). Double-hybrid density functionals with long-range dispersion corrections: Higher accuracy and extended applicability. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 9(26), 3397–3406. <https://doi.org/10.1039/b704725h>

[20] Fisher, R. W. Bader (1990). *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*. Clarendon Press, Oxford.

[21] Gaussian 16, Revision C.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

[23] AIMAll (Version 16.01.09), Todd A. Keith, TK Gristmill Software, Overland Park KS, USA, 2016. Obtenido el día 8 de noviembre de 2017 de: [aim.tkgristmill.com](http://aim.tkgristmill.com)

[24] Hollander, F. J., Semmingsen, D., & Koetzle, T. F. (2008). The molecular and crystal structure of squaric acid (3,4-dihydroxy-3-cyclobutene-1,2-dione) at 121 °C: A neutron diffraction study. *The Journal of Chemical Physics*, 67(11), 4825–4831. <https://doi.org/10.1063/1.434686>

[25] Pickett, H. M. (1991). The fitting and prediction of vibration-rotation spectra with spin interactions. *Journal of Molecular Spectroscopy*, 148(2), 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)

[26] Arunan E, Desiraju GR, Klein RA, Sadlej J, Scheiner S, Alkorta I, Clary DC, Crabtree RH, Dannenberg JJ, Hobza P, Kjaergaard HG, Legon AC, Mennucci B, Nesbitt DJ (2011) Defining the hydrogen bond: An account (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*, 83: 1619–1636. <https://doi.org/10.1351/PACREC-10-01-02>

[27] Luis, M., & Seijas, E. (n.d.). *Estudio de Sistemas Moleculares Unidos Mediante Enlaces de Hidrógeno*.

## 6.2 BIBLIOGRAFÍA GENERAL.

Andrés, J., & Largo Cabrerizo, A. (2000). Química teórica y computacional (J. Andrés & A. Largo Cabrerizo, Eds.) [Book]. Universidad Jaume I.

Lewars, E. G. (2011). Computational Chemistry Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics (2nd ed. 2011.) [Book]. Springer Netherlands.  
<https://doi.org/10.1007/978-90-481-3862-3>

Índice  
ANEXO I.

Frecuencias de vibración.

Tabla A.I.1. Frecuencias de vibración del conformero *syn-syn* del ácido escuárico.

Modos	B3LYP/6-31G			B3LYP/6-311++G(d,p)			B3LYP-GD3BJ/6-311++G(d,p)		B2LYPD3/6-311G++(d,p)		B2LYPD3/aug-cc-pVTZ		
	$\nu/\text{cm}^{-1}$	$I/\text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\nu_{\text{esc}}^{(a)}/\text{cm}^{-1}$	$\nu/\text{cm}^{-1}$	$I/\text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\nu_{\text{esc}}^{(a)}/\text{cm}^{-1}$	$\nu/\text{cm}^{-1}$	$I/\text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\nu/\text{cm}^{-1}$	$I/\text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\nu/\text{cm}^{-1}$	$I/\text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\nu_{\text{esc}}^{(a)}/\text{cm}^{-1}$
1	106	0,0000	102	106	0	103	100	0	88	0	106	0	102
2	229	0,6089	220	229	1	222	205	0	164	0	220	1	211
3	232	2,95	223	232	3	224	216	0	214	0	231	1	222
4	245	0,0009	236	245	0	237	233	2	231	2	264	0	254
5	273	0,695	263	273	1	264	281	0	279	0	279	0	268
6	289	13,17	278	289	13	279	296	16	295	16	293	16	282
7	403	361,8	388	403	362	390	387	263	369	265	408	221	392
8	506	0,0002	487	506	0	489	555	0	493	0	587	14	564
9	538	30,77	517	538	31	520	578	12	570	11	595	0	572
10	600	1,61	577	600	2	580	615	1	609	1	611	1	587
11	658	12,54	633	658	13	636	671	19	667	21	666	20	640
12	730	0,0	703	730	0	706	754	0	700	0	781	31	751
13	756	40,6	728	756	41	731	777	30	773	29	807	0	776
14	945	119,5	909	945	119	914	960	90	968	97	966	92	928
15	956	20,7	920	956	21	925	972	16	978	12	977	14	939
16	1037	11,3	997	1037	11	1002	1057	13	1062	7	1063	9	1022
17	1196	425,5	1151	1196	426	1157	1258	394	1266	388	1262	392	1212
18	1309	94,5	1259	1309	95	1266	1326	51	1334	56	1342	48	1290
19	1451	119,6	1395	1451	120	1403	1433	240	1443	224	1444	189	1388
20	1652	485,4	1589	1652	485	1598	1672	622	1671	629	1667	620	1602
21	1798	209,7	1730	1798	210	1739	1860	362	1835	326	1827	317	1756
22	1847	89,9	1777	1847	90	1786	1897	224	1877	169	1869	154	1796
23	3615	52,7	3478	3615	53	3496	3782	108	3814	136	3779	133	3632
24	3621	11,5	3483	3621	11	3501	3789	5	3819	7	3785	8	3637

(a) Para aquellos niveles de cálculo para los cuales existe un factor de escala calculado se escalan las frecuencias ( $\nu_{\text{esc}}$ ) multiplicando las frecuencias ( $\nu$ ) por este factor (cada nivel teórico tiene uno propio) para corregir sobreestimación producida de manera general en el cálculo teórico.

Tabla A.I.2. Frecuencias de vibración del conformero *syn-anti* del ácido escuárico.

Modos	B3LYP/6-31G			B3LYP/6-311++G(d,p)			B3LYP-GD3BJ/6-311++G(d,p)		B2LYPD3/6-311G++(d,p)		B2LYPD3/aug-cc-pVTZ		
	$\nu/\text{cm}^{-1}$	$I/\text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\nu_{\text{esc}}^{(a)}/\text{cm}^{-1}$	$\nu/\text{cm}^{-1}$	$I/\text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\nu_{\text{esc}}^{(a)}/\text{cm}^{-1}$	$\nu/\text{cm}^{-1}$	$I/\text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\nu/\text{cm}^{-1}$	$I/\text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\nu/\text{cm}^{-1}$	$I/\text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\nu_{\text{esc}}^{(a)}/\text{cm}^{-1}$
1	115	0	111	110	0	107	111	0	104	0	115	0	110

2	199	12	191	205	10	199	205	10	203	10	204	10	196
3	222	2	213	212	2	205	210	1	208	1	214	2	206
4	262	5	252	271	6	262	271	6	269	6	269	6	258
5	282	4	272	292	7	282	291	7	290	6	290	7	278
6	440	358	423	432	256	417	432	255	411	262	447	210	430
7	470	7	452	464	14	449	464	14	448	5	478	19	459
8	520	37	500	580	10	561	579	10	531	8	592	6	569
9	541	3	520	588	0	569	587	0	575	4	605	2	581
10	604	1	581	611	1	590	618	1	613	1	614	1	590
11	657	15	632	667	21	645	672	21	669	22	668	20	642
12	716	0	689	755	0	730	754	0	696	0	791	20	760
13	765	26	736	789	20	763	788	20	784	20	807	0	775
14	945	79	909	966	51	934	962	50	969	52	969	46	931
15	962	44	926	989	49	956	988	49	991	48	992	47	953
16	1063	124	1023	1080	84	1044	1079	83	1084	78	1082	83	1040
17	1279	315	1231	1311	292	1268	1314	290	1322	286	1320	290	1268
18	1298	188	1249	1336	121	1292	1339	124	1346	117	1345	126	1293
19	1447	175	1392	1434	320	1386	1438	333	1447	320	1447	282	1391
20	1686	471	1622	1693	633	1638	1694	639	1693	648	1688	609	1622
21	1786	222	1718	1840	383	1779	1846	376	1821	344	1814	337	1743
22	1851	56	1780	1890	185	1827	1897	178	1878	127	1870	112	1797
23	3611	77	3474	3762	134	3638	3763	133	3789	141	3753	136	3607
24	3628	100	3490	3773	106	3649	3774	106	3800	118	3769	115	3622

(a) Para aquellos niveles de cálculo para los cuales existe un factor de escala calculado se escalan las frecuencias ( $\nu_{esc}$ ) multiplicando las frecuencias ( $\nu$ ) por este factor (cada nivel teórico tiene uno propio) para corregir sobreestimación producida de manera general en el cálculo teórico.

**Tabla A.I.3.** Frecuencias de vibración del del confórmero *anti-anti* del ácido escuárico.

Modos	B3LYP/6-31G			B3LYP/6-311++G(d,p)			B3LYP-GD3BJ/6-311++G(d,p)		B2LYPD3/6-311G++(d,p)		B2LYPD3/aug-cc-pVTZ		
	$\nu/\text{cm}^{-1}$	$I/\text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\nu_{esc}^{(a)}/\text{cm}^{-1}$	$\nu/\text{cm}^{-1}$	$I/\text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\nu_{esc}^{(a)}/\text{cm}^{-1}$	$\nu/\text{cm}^{-1}$	$I/\text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\nu/\text{cm}^{-1}$	$I/\text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\nu/\text{cm}^{-1}$	$I/\text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\nu_{esc}^{(a)}/\text{cm}^{-1}$
1	116	0	112	111	0	107	112	0	103	0	118	0	113
2	206	15	198	210	12	203	209	12	207	11	207	12	199
3	223	6	214	213	5	206	211	5	209	5	215	6	206
4	238	22	229	250	22	242	249	22	248	22	248	21	238
5	290	0	279	300	1	290	300	1	298	0	298	1	286
6	455	0	438	458	0	443	459	0	428	0	489	0	470
7	495	375	476	493	271	477	494	270	480	271	510	229	490
8	517	0	497	572	0	553	570	0	505	0	601	1	577
9	547	9	526	591	0	572	590	1	580	0	608	0	584
10	606	1	583	612	0	592	620	0	615	0	616	0	592
11	660	17	635	671	23	649	677	23	673	24	672	21	646
12	705	0	678	741	0	717	741	0	684	0	795	8	764
13	767	12	738	792	8	766	792	8	787	8	806	0	775

14	959	54	923	982	47	950	979	49	985	44	984	41	946
15	962	75	925	996	49	963	996	47	998	49	999	50	960
16	1085	132	1044	1091	101	1055	1090	98	1095	96	1094	102	1051
17	1283	219	1234	1332	186	1288	1335	187	1342	181	1338	187	1286
18	1320	260	1270	1357	51	1312	1360	62	1368	42	1368	52	1315
19	1416	327	1363	1418	609	1371	1422	614	1431	610	1429	571	1373
20	1705	445	1640	1708	630	1652	1708	633	1707	641	1700	579	1634
21	1774	243	1707	1828	430	1767	1834	420	1809	384	1803	372	1733
22	1858	14	1787	1888	106	1825	1895	103	1879	63	1872	57	1799
23	3608	190	3471	3751	254	3628	3751	252	3777	270	3742	262	3596
24	3611	7	3474	3753	0	3629	3753	0	3778	0	3743	1	3597

(a) Para aquellos niveles de cálculo para los cuales existe un factor de escala calculado se escalan las frecuencias ( $\nu_{esc}$ ) multiplicando las frecuencias ( $\nu$ ) por este factor (cada nivel teórico tiene uno propio) para corregir sobreestimación producida de manera general en el cálculo teórico.

**Tabla A.I.4.** Frecuencias de vibración del sistema escuaramida.

Modos	B3LYP/6-31G			B3LYP/6-311++G(d,p)			B3LYP-GD3BJ/6-311++G(d,p)		B2LYPD3/6-311G++(d,p)		B2LYPD3/aug-cc-pVTZ		
	$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\nu_{esc}^{(a)} / \text{cm}^{-1}$	$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\nu_{esc}^{(a)} / \text{cm}^{-1}$	$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\nu_{esc}^{(a)} / \text{cm}^{-1}$
1	112	0	108	107	0	104	108	0	104	0	112	0	107
2	206	7	198	202	0	196	201	0	198	1	199	1	191
3	219	2	210	206	5	200	204	6	202	2	207	4	199
4	239	1	230	248	2	240	247	2	246	2	245	2	235
5	293	2	282	289	86	279	288	84	293	9	293	17	281
6	323	0	311	304	22	294	303	25	365	95	328	101	315
7	454	73	437	314	393	303	313	394	383	196	337	353	324
8	495	0	477	437	5	423	437	5	478	316	452	10	435
9	531	473	511	462	87	446	462	86	483	67	469	101	450
10	560	0	538	590	0	571	589	1	573	5	605	4	582
11	589	256	566	598	5	578	596	4	589	3	606	1	582
12	618	1	595	618	2	598	627	2	622	4	623	2	598
13	683	4	657	681	10	659	688	10	682	8	683	8	656
14	693	0	667	737	6	713	737	6	718	0	738	5	709
15	726	6	699	762	0	737	761	0	735	5	809	0	777
16	946	1	910	958	1	926	956	1	960	0	961	0	924
17	959	1	923	959	1	927	959	1	965	0	963	0	926
18	1032	73	993	1034	69	1000	1029	68	1037	66	1038	64	997
19	1286	21	1237	1269	23	1227	1270	19	1281	25	1277	23	1227
20	1305	0	1255	1287	0	1244	1287	0	1297	0	1295	0	1244
21	1469	456	1413	1424	441	1377	1430	454	1438	406	1439	423	1383
22	1661	483	1598	1630	97	1576	1630	94	1638	148	1635	163	1571
23	1691	349	1627	1643	259	1588	1642	264	1655	248	1651	242	1586
24	1716	392	1651	1695	827	1639	1696	841	1699	753	1694	733	1628
25	1762	127	1695	1809	410	1749	1816	398	1796	359	1788	345	1719

26	1857	7	1787	1869	172	1807	1877	164	1862	115	1857	94	1784
27	3609	142	3472	3577	118	3459	3579	116	3588	110	3586	116	3446
28	3612	40	3475	3579	29	3461	3580	28	3589	30	3587	30	3447
29	3734	46	3592	3688	31	3566	3690	54	3701	32	3703	29	3559
30	3734	23	3593	3688	56	3566	3690	32	3702	52	3703	58	3559

(a) Para aquellos niveles de cálculo para los cuales existe un factor de escala calculado se escalan las frecuencias ( $\nu$  esc) multiplicando las frecuencias ( $\nu$ ) por este factor (cada nivel teórico tiene uno propio) para corregir sobreestimación producida de manera general en el cálculo teórico.

**Tabla A.I.5.** Frecuencias de vibración del sistema tioescuaramida.

Modos	B3LYP/6-31G			B3LYP/6-311++G(d,p)			B3LYP-GD3BJ/6-311++G(d,p)		B2LYPD3/6-311G++(d,p)		B2LYPD3/aug-cc-pVTZ		
	$\nu$ / $\text{cm}^{-1}$	I / $\text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\nu$ esc <sup>(a)</sup> / $\text{cm}^{-1}$	$\nu$ / $\text{cm}^{-1}$	I / $\text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\nu$ esc <sup>(a)</sup> / $\text{cm}^{-1}$	$\nu$ / $\text{cm}^{-1}$	I / $\text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\nu$ / $\text{cm}^{-1}$	I / $\text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\nu$ / $\text{cm}^{-1}$	I / $\text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\nu$ esc <sup>(a)</sup> / $\text{cm}^{-1}$
1	87	0	84	84	0	81	86	0	83	0	85	1	81
2	148	2	142	149	0	144	148	0	147	0	128	22	123
3	170	6	163	166	32	160	162	35	158	8	148	14	142
4	195	0	188	174	36	168	170	38	196	0	162	51	155
5	243	4	234	198	0	192	198	0	235	0	193	10	186
6	391	0	376	239	263	231	236	331	341	158	213	283	205
7	468	34	450	242	104	234	241	35	364	356	238	4	229
8	495	0	476	481	1	465	483	1	475	71	492	0	473
9	496	3	477	485	20	469	484	19	491	21	495	10	476
10	523	186	503	505	2	488	511	2	508	2	508	1	489
11	530	1	510	537	0	519	534	0	518	0	546	0	525
12	605	0	582	550	0	532	554	0	552	0	551	0	529
13	640	0	616	563	6	545	562	7	556	44	576	5	553
14	647	512	623	634	0	613	634	0	634	0	632	0	608
15	689	0	663	726	1	703	728	1	716	0	735	0	706
16	874	12	841	887	8	857	888	5	890	6	886	1	851
17	886	1	852	887	3	858	889	2	891	2	890	6	856
18	1009	29	971	1002	25	969	996	23	1008	17	1004	17	965
19	1180	281	1135	1172	245	1133	1177	247	1192	212	1180	210	1134
20	1228	200	1181	1207	195	1168	1207	194	1220	168	1213	173	1165
21	1358	199	1306	1351	254	1306	1356	328	1362	195	1359	228	1306
22	1406	328	1353	1401	425	1354	1399	441	1416	397	1410	392	1355
23	1509	382	1451	1457	469	1409	1461	395	1467	473	1471	460	1413
24	1685	20	1621	1618	16	1565	1618	19	1631	7	1624	13	1560
25	1694	289	1630	1638	300	1584	1638	303	1650	269	1643	286	1579
26	1783	508	1715	1754	496	1696	1759	483	1759	471	1760	484	1692
27	3582	202	3446	3567	136	3450	3568	128	3576	62	3575	98	3436
28	3582	71	3446	3568	98	3450	3569	103	3576	158	3576	145	3437
29	3726	3	3585	3706	22	3583	3708	22	3711	20	3722	20	3577
30	3728	115	3586	3708	128	3585	3710	130	3712	106	3724	128	3579

(a) Para aquellos niveles de cálculo para los cuales existe un factor de escala calculado se escalan las frecuencias ( $\nu_{esc}$ ) multiplicando las frecuencias ( $\nu$ ) por este factor (cada nivel teórico tiene uno propio) para corregir sobreestimación producida de manera general en el cálculo teórico.

**Tabla A.I.6.** Frecuencias de vibración del dímero formado a partir de dos monómeros del confómero *syn-syn* del ácido escuárico.

Modos	B3LYP/6-31G			B3LYP/6-31G		Modos	B3LYP/6-31G			B3LYP/6-31G	
	$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\nu_{esc}^{(a)} / \text{cm}^{-1}$	$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$		$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\nu_{esc}^{(a)} / \text{cm}^{-1}$	$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$
1	5	0,0001	5	19	0,6696	28	704	381,34	678	695	6,7846
2	21	0,70	20	24	0,2811	29	707	0,00	680	705	0,0512
3	68	4,35	65	53	2,0247	30	719	0,00	691	726	1,6163
4	73	3,41	70	64	4,1403	31	767	21,27	737	785	29,4513
5	90	0,06	87	93	1,4996	32	779	42,40	749	796	19,2779
6	108	0,0631	104	101	0,5373	33	973	113,03	936	986	101,3302
7	109	7,71	105	102	3,5329	34	981	137,04	944	1006	13,2726
8	118	0,006	114	124	5,8850	35	987	35,83	949	1009	106,5119
9	232	3,9	223	219	1,1774	36	998	1,33	960	1017	1,4141
10	238	10,1803	229	227	10,5536	37	1051	5,81	1011	1073	2,9125
11	251	2,8	241	242	1,5322	38	1067	6,45	1027	1092	12,5724
12	272	14,55	262	248	0,0018	39	1190	258,66	1144	1268	264,5944
13	292	0,54	281	266	6,3266	40	1214	484,03	1168	1294	359,7400
14	292	0,0013	281	295	0,8840	41	1298	188,05	1249	1335	92,8169
15	299	8,72	287	305	0,6703	42	1318	238,66	1268	1364	203,7290
16	315	0,391	303	312	64,9069	43	1480	55,20	1423	1474	66,5131
17	322	24,1188	310	318	0,1228	44	1485	249,06	1429	1476	430,6588
18	423	345,46	407	391	255,1652	45	1624	1519,03	1562	1645	1980,3840
19	497	0,00	478	532	0,4323	46	1641	36,01	1579	1662	2,0219
20	509	0,0003	490	562	0,0717	47	1772	277,88	1705	1807	372,0074
21	533	3,0	512	569	3,8223	48	1782	182,76	1715	1817	289,9934
22	545	42,4	524	581	9,2636	49	1844	93,98	1774	1870	226,6035
23	604	2,8	581	613	3,3370	50	1856	150,74	1786	1881	180,3517
24	615	0,0	591	619	8,1157	51	3412	1,47	3283	3597	17,0086
25	628	0,0	604	647	43,9730	52	3447	2452,17	3316	3623	2273,4953
26	670	0,16	644	674	171,4589	53	3628	141,52	3490	3809	221,2116
27	684	5,4	658	679	0,0795	54	3629	24,19	3491	3810	12,4020

(a) Para aquellos niveles de cálculo para los cuales existe un factor de escala calculado se escalan las frecuencias ( $\nu_{esc}$ ) multiplicando las frecuencias ( $\nu$ ) por este factor (cada nivel teórico tiene uno propio) para corregir sobreestimación producida de manera general en el cálculo teórico.

**Tabla A.I.7.** Frecuencias de vibración del dímero formado a partir de dos monómeros del confómero *syn-anti* del ácido escuárico.

Modos	B3LYP/6-31G			B3LYP/6-31G		Modos	B3LYP/6-31G			B3LYP/6-31G	
	$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\nu_{esc}^{(a)} / \text{cm}^{-1}$	$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$		$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\nu_{esc}^{(a)} / \text{cm}^{-1}$	$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$
1	27	1,5417	26	7	7,8615	28	695	0,00	669	702	0,0000
2	30	7,03	28	23	1,0221	29	779	0,02	750	783	0,0274

3	72	0,00	69	60	0,0000	30	781	89,07	752	801	0,0025
4	80	0,00	77	78	0,0000	31	894	0,10	860	802	51,1718
5	111	0,02	107	97	0,0007	32	919	358,06	884	813	201,6132
6	117	41,6098	112	99	1,6445	33	968	0,36	932	991	0,0010
7	127	1,77	122	112	42,1258	34	973	78,66	936	995	62,2341
8	130	0,001	125	120	0,0001	35	993	147,44	955	1018	91,1990
9	228	8,1	219	206	0,0016	36	1002	0,00	964	1024	0,0014
10	232	0,0010	223	212	9,3835	37	1099	33,47	1057	1119	0,0362
11	235	2,5	226	234	1,1804	38	1100	231,94	1058	1122	207,7308
12	255	0,00	245	258	0,0000	39	1309	744,23	1259	1349	630,4554
13	288	13,01	277	295	12,8554	40	1313	5,67	1263	1352	0,0004
14	293	0,0004	282	300	0,0000	41	1369	435,48	1317	1413	254,2890
15	315	0,00	303	312	0,0000	42	1380	0,00	1327	1421	0,0463
16	356	50,330	342	349	33,2607	43	1476	901,79	1420	1476	1299,3192
17	491	3,3981	473	457	223,7820	44	1488	0,00	1431	1482	0,0041
18	493	236,83	474	460	0,0733	45	1633	0,01	1571	1649	0,0017
19	533	20,19	513	493	70,9023	46	1678	951,64	1614	1685	1348,1254
20	534	141,5201	514	515	0,0000	47	1757	970,91	1690	1788	1264,0220
21	554	0,0	533	582	7,8287	48	1761	0,01	1694	1791	3,3982
22	556	21,4	534	585	0,0003	49	1857	125,74	1786	1881	255,8066
23	612	0,0	588	620	0,0000	50	1861	0,00	1790	1882	9,4197
24	633	27,3	609	635	17,9804	51	2916	1,80	2806	3220	0,7902
25	675	18,6	650	662	0,0001	52	3008	6398,70	2893	3281	5358,5359
26	686	0,06	660	664	0,0023	53	3592	101,96	3456	3779	176,1846
27	686	0,0	660	686	29,6126	54	3593	77,54	3457	3779	80,1424

(a) Para aquellos niveles de cálculo para los cuales existe un factor de escala calculado se escalan las frecuencias ( $\nu_{esc}$ ) multiplicando las frecuencias ( $\nu$ ) por este factor (cada nivel teórico tiene uno propio) para corregir sobreestimación producida de manera general en el cálculo teórico.

**Tabla A.I.8.** Frecuencias de vibración del dímero formado a partir de dos monómeros del confómero *anti-anti* del ácido escuárico.

Modos	B3LYP/6-31G			B3LYP/6-31G			Modos	B3LYP/6-31G			B3LYP/6-31G		
	$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\nu_{esc}^{(a)} / \text{cm}^{-1}$	$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km} \cdot \text{mol}^{-1}$			$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\nu_{esc}^{(a)} / \text{cm}^{-1}$	$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km} \cdot \text{mol}^{-1}$	
1	27	1,4845	26	18	3,3660		28	697	0,00	671	704	0,6980	
2	29	1,30	27	22	0,0331		29	780	0,00	751	795	1,0578	
3	70	0,00	67	59	0,2782		30	785	5,06	755	802	9,1231	
4	80	0,00	77	78	0,0326		31	884	0,00	850	804	7,6245	
5	112	0,00	107	94	0,4688		32	907	384,53	873	822	225,6388	
6	118	20,9130	114	106	0,7056		33	982	0,00	944	1007	0,8841	
7	128	1,74	123	115	22,7961		34	985	149,74	948	1011	82,1211	
8	132	0,000	127	124	0,0803		35	994	34,80	957	1022	72,3778	
9	220	55,6	212	212	0,0623		36	1001	0,00	963	1026	0,0011	
10	230	15,6513	221	215	12,6849		37	1112	0,00	1069	1120	0,7546	

11	233	0,0	224	221	41,9888	38	1113	190,89	1071	1125	102,5135
12	239	0,00	230	241	0,2040	39	1301	752,53	1252	1359	3,3182
13	271	11,06	261	280	20,4093	40	1305	0,00	1255	1360	431,4918
14	297	0,0000	285	300	0,0131	41	1363	406,16	1311	1414	158,1336
15	311	0,00	299	314	0,0049	42	1366	0,00	1314	1421	0,9001
16	360	72,103	346	353	43,3802	43	1455	1314,18	1400	1463	1937,4230
17	489	213,5214	471	468	2,1559	44	1473	0,00	1417	1474	0,2133
18	490	0,33	471	469	237,4778	45	1657	0,00	1594	1666	7,2562
19	522	0,00	503	496	0,0055	46	1699	925,47	1635	1701	1302,6319
20	524	136,8367	504	505	9,0390	47	1748	985,58	1681	1778	1349,4003
21	559	0,0	538	591	0,2720	48	1752	0,03	1685	1782	0,1738
22	560	5,6	539	593	0,0157	49	1859	46,16	1788	1879	139,2821
23	612	0,0	589	620	0,0370	50	1865	0,00	1794	1880	0,4157
24	633	33,0	609	635	19,0022	51	2972	0,01	2859	3271	1,9420
25	678	19,7	652	667	0,0110	52	3055	6175,82	2939	3326	5082,7819
26	678	0,09	652	670	1,2135	53	3606	232,45	3469	3774	310,1893
27	678	0,0	652	689	30,5727	54	3606	0,51	3469	3775	0,4309

(a) Para aquellos niveles de cálculo para los cuales existe un factor de escala calculado se escalan las frecuencias ( $\nu_{esc}$ ) multiplicando las frecuencias ( $\nu$ ) por este factor (cada nivel teórico tiene uno propio) para corregir sobreestimación producida de manera general en el cálculo teórico.

**Tabla A.I.9.** Frecuencias de vibración del agregado de escuarמידا con una molécula de agua denominado agregado A.

Modos	B3LYP/6-31G			B3LYP/6-31G			Modos	B3LYP/6-31G			B3LYP/6-31G	
	$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\nu_{esc}^{(a)} / \text{cm}^{-1}$	$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\nu_{esc}^{(a)} / \text{cm}^{-1}$		$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\nu_{esc}^{(a)} / \text{cm}^{-1}$	$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km} \cdot \text{mol}^{-1}$
1	25	0,0306	24	10	0,0399	21	731	7,5	703	737	5,8	
2	97	0,19	93	85	0,5030	22	961	2,3	925	966	0,47	
3	112	0,00	107	104	0,27	23	962	0,0	926	972	0,2	
4	134	0,10	129	123	0,80	24	1048	74,7	1008	1048	70,5	
5	218	10,92	210	203	6,28	25	1288	23,4	1239	1279	23,2	
6	221	11,4273	212	209	2,47	26	1311	0,81	1261	1300	0,1	
7	256	0,22	246	257	1,1	27	1486	454,7	1429	1453	409,4	
8	314	11,711	302	309	25,92	28	1647	957,24	1584	1634	293,75	
9	343	0,0	330	352	13,46	29	1689	146,77	1625	1656	281,96	
10	389	0,0003	374	356	86,7559	30	1692	398,44	1628	1675	478,70	
11	410	114,4	395	363	145,00	31	1719	245,87	1653	1699	474,84	
12	463	34,79	446	376	227,84	32	1745	59,44	1679	1781	307,80	
13	489	160,23	471	443	202,13	33	1858	7,06	1788	1863	103,14	
14	501	0,0000	482	464	35,98	34	3587	59,52	3451	3593	135,49	
15	548	516,16	528	472	247,1715	35	3608	164,52	3471	3594	46,04	
16	575	0,000	553	581	1,7610	36	3611	53,00	3473	3708	35,39	
17	603	452,4297	580	592	4,0355	37	3715	14,93	3574	3709	62,11	
18	620	3,98	597	624	4,50	38	3732	24,11	3590	3792	172,21	
19	673	0,00	647	689	6,7	39	3732	57,14	3590	3872	48,04	

20	691	2,9378	665	706	0,0080
----	-----	--------	-----	-----	--------

(a) Para aquellos niveles de cálculo para los cuales existe un factor de escala calculado se escalan las frecuencias ( $\nu_{esc}$ ) multiplicando las frecuencias ( $\nu$ ) por este factor (cada nivel teórico tiene uno propio) para corregir sobreestimación producida de manera general en el cálculo teórico.

**Tabla A.I.10.** Frecuencias de vibración del agregado de escuaramida con una molécula de agua denominado agregado B.

Modos	B3LYP/6-31G			B3LYP/6-31G			Modos	B3LYP/6-31G			B3LYP/6-31G	
	$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\nu_{esc}^{(a)} / \text{cm}^{-1}$	$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km} \cdot \text{mol}^{-1}$			$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\nu_{esc}^{(a)} / \text{cm}^{-1}$	$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km} \cdot \text{mol}^{-1}$
1	35	4,8004	34	38	1,3409		21	778	473,6	748	743	12,8
2	100	2,04	96	99	1,4763		22	959	0,6	922	970	0,82
3	116	0,00	111	105	0,01		23	977	0,3	940	974	0,0
4	144	0,02	138	125	0,00		24	1041	80,7	1002	1044	70,1
5	182	12,14	175	165	4,63		25	1308	34,4	1258	1287	30,4
6	245	22,7435	236	217	5,90		26	1348	17,52	1297	1319	2,4
7	246	2,46	236	226	12,1		27	1489	444,7	1432	1455	418,9
8	252	0,446	242	239	24,33		28	1616	72,24	1555	1622	64,54
9	272	0,0	261	259	1,27		29	1651	666,17	1589	1642	341,67
10	298	0,2623	287	299	0,3132		30	1679	348,36	1615	1644	296,35
11	351	291,1	337	352	187,74		31	1712	244,08	1646	1696	711,06
12	497	0,00	478	396	39,29		32	1751	150,20	1684	1783	375,78
13	512	261,14	492	410	470,07		33	1852	9,63	1782	1860	101,04
14	529	0,0006	509	556	25,42		34	3530	35,42	3396	3569	47,05
15	583	96,82	561	572	7,8444		35	3547	427,66	3412	3578	265,86
16	620	2,752	597	576	11,2399		36	3638	1,21	3500	3704	87,61
17	681	0,0001	655	622	4,1378		37	3703	83,33	3563	3706	143,64
18	685	4,29	659	637	64,42		38	3706	77,63	3565	3830	28,01
19	708	0,00	681	687	9,7		39	3790	58,47	3646	3934	101,57
20	736	8,3177	708	707	0,0239							

(a) Para aquellos niveles de cálculo para los cuales existe un factor de escala calculado se escalan las frecuencias ( $\nu_{esc}$ ) multiplicando las frecuencias ( $\nu$ ) por este factor (cada nivel teórico tiene uno propio) para corregir sobreestimación producida de manera general en el cálculo teórico.

**Tabla A.I.11.** Frecuencias de vibración del agregado de escuaramida con una molécula de agua denominado agregado C.

Modos	B3LYP/6-31G			B3LYP/6-31G			Modos	B3LYP/6-31G			B3LYP/6-31G	
	$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\nu_{esc}^{(a)} / \text{cm}^{-1}$	$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km} \cdot \text{mol}^{-1}$			$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\nu_{esc}^{(a)} / \text{cm}^{-1}$	$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km} \cdot \text{mol}^{-1}$
1	71	6,1036	68	55	3,1543		21	951	306,5	915	756	12,8
2	111	2,54	107	102	1,5323		22	965	19,0	928	972	1,67
3	175	41,82	168	152	6,37		23	999	11,3	961	989	1,0
4	194	10,54	187	169	18,09		24	1058	52,9	1017	1053	50,2
5	209	95,67	201	204	40,37		25	1304	12,9	1255	1294	22,9
6	231	28,3601	222	222	81,76		26	1338	28,01	1287	1310	10,6
7	245	19,20	235	228	4,6		27	1493	553,5	1436	1456	498,8
8	341	3,750	328	298	15,03		28	1633	764,32	1571	1634	374,45

9	351	34,7	338	330	26,87	29	1669	95,75	1605	1649	185,75
10	373	1,0645	359	360	128,2206	30	1692	326,40	1628	1662	260,42
11	482	81,2	463	390	205,76	31	1735	316,12	1669	1699	552,32
12	500	38,55	481	428	148,72	32	1758	56,47	1691	1771	401,25
13	520	146,09	501	468	110,33	33	1853	6,84	1782	1859	96,87
14	555	299,1324	534	574	7,11	34	3188	331,12	3066	3418	367,78
15	591	79,32	569	597	12,8214	35	3317	1022,69	3190	3588	666,79
16	619	2,653	596	621	8,5356	36	3608	99,18	3471	3593	40,77
17	665	1,9307	640	665	199,7147	37	3679	39,26	3539	3680	69,83
18	692	10,10	666	692	16,16	38	3731	35,74	3590	3707	44,17
19	736	109,30	708	705	2,4	39	3763	45,24	3620	3922	98,47
20	816	323,7710	785	730	136,9656						

(a) Para aquellos niveles de cálculo para los cuales existe un factor de escala calculado se escalan las frecuencias ( $\nu$  esc) multiplicando las frecuencias ( $\nu$ ) por este factor (cada nivel teórico tiene uno propio) para corregir sobreestimación producida de manera general en el cálculo teórico.

**Tabla A.I.12.** Frecuencias de vibración del agregado de tioescuaramida con una molécula de agua denominado agregado A.

Modos	B3LYP/6-31G			B3LYP/6-31G			Modos	B3LYP/6-31G			B3LYP/6-31G		
	$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\nu_{\text{esc}}^{(a)} / \text{cm}^{-1}$	$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$			$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\nu_{\text{esc}}^{(a)} / \text{cm}^{-1}$	$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$	
1	25	0,0306	24	36	3,4543		21	753	0,0	724	766	0,1	
2	42	4,60	40	85	0,0613		22	806	483,3	776	894	6,84	
3	90	0,00	87	91	0,60		23	878	16,4	844	899	1,4	
4	92	0,39	88	119	0,05		24	901	0,7	867	1018	18,1	
5	131	0,64	126	145	2,99		25	1026	22,5	987	1200	240,2	
6	163	2,5319	157	160	2,02		26	1203	328,76	1157	1232	298,2	
7	169	2,48	163	186	7,1		27	1244	405,8	1197	1361	216,0	
8	205	1,773	197	210	0,55		28	1367	157,01	1315	1423	376,93	
9	248	20,8	238	216	18,78		29	1426	214,63	1372	1486	459,00	
10	274	22,4153	263	265	13,2407		30	1532	384,11	1473	1617	22,59	
11	297	0,0	286	371	184,83		31	1620	105,90	1559	1642	324,58	
12	388	262,19	373	390	30,39		32	1680	7,44	1616	1645	73,39	
13	497	11,71	478	413	394,97		33	1680	296,76	1616	1766	494,01	
14	497	36,8940	478	509	2,25		34	1785	474,35	1717	3563	108,44	
15	504	0,00	484	514	0,5996		35	3516	85,28	3383	3570	377,27	
16	528	1,066	508	516	31,5317		36	3531	643,49	3397	3697	66,71	
17	580	0,0003	558	552	0,0066		37	3636	5,44	3498	3701	255,34	
18	632	237,94	608	608	11,38		38	3679	86,74	3539	3828	32,38	
19	646	0,62	622	630	3,7		39	3683	127,11	3543	3930	103,68	
20	680	0,0003	654	670	33,4160								

(a) Para aquellos niveles de cálculo para los cuales existe un factor de escala calculado se escalan las frecuencias ( $\nu$  esc) multiplicando las frecuencias ( $\nu$ ) por este factor (cada nivel teórico tiene uno propio) para corregir sobreestimación producida de manera general en el cálculo teórico.

**Tabla A.I.13.** Frecuencias de vibración del agregado de tioescuaramida con una molécula de agua denominado agregado B.

Modos	B3LYP/6-31G			B3LYP/6-31G			Modos	B3LYP/6-31G			B3LYP/6-31G	
	$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\nu_{\text{esc}}^{(a)} / \text{cm}^{-1}$	$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km} \cdot \text{mol}^{-1}$			$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\nu_{\text{esc}}^{(a)} / \text{cm}^{-1}$	$\nu / \text{cm}^{-1}$	$I / \text{km} \cdot \text{mol}^{-1}$
1	53	1,8258	51	37	2,6865	21	870	5,0	837	774	89,1	
2	94	5,52	90	84	4,8556	22	911	22,3	877	883	2,62	
3	134	1,67	129	128	1,62	23	1014	223,1	975	912	7,3	
4	175	28,86	169	159	13,41	24	1033	65,2	994	1019	9,8	
5	177	3,07	170	162	2,03	25	1193	328,0	1148	1196	248,2	
6	186	18,7287	179	179	8,42	26	1244	254,31	1197	1225	195,0	
7	226	79,98	218	227	7,4	27	1369	173,7	1316	1363	234,3	
8	231	46,427	222	241	65,07	28	1414	332,84	1360	1420	410,99	
9	352	33,0	338	290	74,92	29	1532	427,27	1474	1487	547,96	
10	420	51,2738	404	316	54,8760	30	1641	61,72	1579	1639	135,17	
11	427	67,6	411	349	273,50	31	1690	164,77	1626	1650	29,52	
12	493	4,34	474	393	143,31	32	1763	218,86	1696	1691	118,25	
13	494	0,94	475	484	35,08	33	1792	366,08	1724	1761	509,03	
14	527	6,0117	507	506	0,35	34	3085	788,28	2968	3332	553,67	
15	528	6,50	508	513	5,9321	35	3362	798,67	3235	3549	880,94	
16	556	187,754	535	552	1,2449	36	3577	141,83	3441	3578	104,30	
17	639	149,7598	614	554	10,7412	37	3664	53,85	3525	3690	71,59	
18	639	241,00	615	625	102,50	38	3722	59,92	3581	3715	68,34	
19	686	85,52	660	676	124,5	39	3750	65,22	3608	3908	105,60	
20	698	252,0871	672	723	1,6560							

(a) Para aquellos niveles de cálculo para los cuales existe un factor de escala calculado se escalan las frecuencias ( $\nu_{\text{esc}}$ ) multiplicando las frecuencias ( $\nu$ ) por este factor (cada nivel teórico tiene uno propio) para corregir sobreestimación producida de manera general en el cálculo teórico.

## ANEXO II.

### Propiedades topológicas.

**Tabla A.II.1.** Propiedades topológicas (en a.u.) de la distribución de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para el confórmero *syn-syn* del ácido escuárico.

Enlace	$\rho(r)$	$\Delta^2\rho(r)$	$V(r)$	$G(r)$	$ V(r) /G(r)$	$H(r)=-K$
C1-C2	0,3156	-0,8467	-0,4820	0,1184	4,0709	-0,3301
C2-C3	0,2633	-0,6168	-0,3035	0,0746	4,0684	-0,2288
O4-C3	0,4174	-0,0222	-1,4076	0,7011	2,0077	-0,7066
C1-C5	0,2633	-0,6168	-0,3035	0,0746	4,0684	-0,2288
C3-C5	0,2378	-0,5036	-0,2446	0,0594	4,1178	-0,1852
C5-O6	0,4174	-0,0222	-1,4076	0,7010	2,0079	-0,7066
C1-O7	0,3028	-0,2800	-0,8141	0,3720	2,1884	-0,4420
O7-H8	0,3635	-0,2536	-0,7729	0,0695	11,1177	-0,7034
O9-C2	0,3028	-0,2800	-0,8141	0,3720	2,1884	-0,4420
O9-H10	0,3635	-2,5355	-0,7729	0,0695	11,1177	-0,7034

**Tabla A.II.2.** Propiedades topológicas (en a.u.) de la distribución de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para el confórmero *syn-anti* del ácido escuárico.

Enlace	$\rho(r)$	$\Delta^2\rho(r)$	$V(r)$	$G(r)$	$ V(r) /G(r)$	$H(r)=-K$
C1-C2	0,3204	-0,8861	-0,4548	0,1166	3,9005	-0,3382
C2-C3	0,2672	-0,6317	-0,3148	0,0784	4,0151	-0,2364
O4-C3	0,4129	-0,0609	-1,3768	0,6808	2,0223	-0,6960
C1-C5	0,2621	-0,6112	-0,3001	0,0737	4,0736	-0,2265
C3-C5	0,2367	-0,4956	-0,2432	0,0595	4,0853	-0,1837
C5-O6	0,4178	-0,0251	-1,4092	0,7015	2,0088	-0,7078
C1-O7	0,3089	-0,2915	-0,8380	0,3825	2,1908	-0,4554
O7-H8	0,3612	-2,5496	-0,7702	0,0664	11,5994	-0,7038
O9-C2	0,3048	-0,2914	-0,8204	0,3738	2,1948	-0,4466
O9-H10	0,3590	-2,5489	-0,7666	0,0647	11,8467	-0,7019

**Tabla A.II.3.** Propiedades topológicas (en a.u.) de la distribución de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace el confórmero *anti-anti* del ácido escuárico.

Enlace	$\rho(r)$	$\Delta^2\rho(r)$	$V(r)$	$G(r)$	$ V(r) /G(r)$	$H(r)=-K$
C1-C2	0,3215	-0,8988	-0,4547	0,1150	3,9539	-0,3397
C2-C3	0,2691	-0,6432	-0,3170	0,0781	4,0593	-0,2389
O4-C3	0,4135	-0,0592	-1,3799	0,6825	2,0218	-0,6973
C1-C5	0,2691	-0,6432	-0,3170	0,0781	4,0593	-0,2389
C3-C5	0,2390	-0,5053	-0,2481	0,0609	4,0746	-0,1872
C5-O6	0,4135	-0,0592	-1,3799	0,6825	2,0218	-0,6973
C1-O7	0,3111	-0,2967	-0,8462	0,3860	2,1922	-0,4602
O7-H8	0,3585	-2,5412	-0,7647	0,0647	11,8184	-0,7000
O9-C2	0,3111	-0,2967	-0,8462	0,3860	2,1922	-0,4602
O9-H10	0,3585	-2,5412	-7,6465	0,0647	118,2205	-0,6990

**Tabla A.II.4.** Propiedades topológicas (en a.u.) de la distribución de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para la escuaramida.

Enlace	$\rho(r)$	$\Delta^2\rho(r)$	$V(r)$	$G(r)$	$ V(r) /G(r)$	$H(r)=-K$
C1-C2	0,3095	-0,8260	-0,4279	0,1107	3,8654	-0,3172
C2-C3	0,2661	-0,6250	-0,3106	0,0772	4,0233	-0,2334
O4-C3	0,4099	-0,0885	-1,3553	0,6657	2,0359	-0,6887
C1-C5	0,2661	-0,6250	-0,3011	0,0772	3,9003	-0,2334
C3-C5	0,2414	-0,5148	-0,2526	0,0619	4,0808	-0,1906
C5-O6	0,4099	-0,0885	-1,3553	0,6666	2,0332	-0,6887
C2-N7	0,3187	-0,8862	-0,6648	0,2220	2,9946	-0,4432
N7-H8	0,3382	-1,6568	-0,5190	0,0524	9,9084	-0,4655
N7-H9	0,3395	-1,6248	-0,5162	-0,0550	-9,3855	-0,4612
N10-C10	0,3187	-0,8862	-0,6648	0,2216	3,0000	-0,4432
N10-H11	0,3395	-1,6248	-0,5163	0,0550	9,3873	-0,4612
N10-H12	0,3382	-1,6568	-0,5190	0,0523	9,9235	-0,4666

**Tabla A.II.5.** Propiedades topológicas (en a.u.) de la distribución de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para la tioescuaramida.

Enlace	$\rho(r)$	$\Delta^2\rho(r)$	$V(r)$	$G(r)$	$ V(r) /G(r)$	$H(r)=-K$
C1-C2	0,3053	-0,7999	-0,4020	0,1010	3,9802	-0,3010
C2-C3	0,2834	-0,7099	-0,3438	0,0832	4,1347	-0,2606
C1-C4	0,2830	-0,7010	-0,3437	0,0831	4,1360	-0,2606
C3-C4	0,2589	-0,5899	-0,2867	0,0694	4,1293	-0,2171
N5C2	0,3288	-0,8996	-0,8341	0,3046	2,7383	-0,5295
H7-N5	0,3449	-1,8348	-0,5668	0,0540	10,4885	-0,5128
H6 N5	0,3403	-1,8275	-0,5569	0,0500	11,1291	-0,5069
C1-N8	0,3289	-0,8984	-0,8347	0,3051	2,7361	-0,5297
N8-H9	0,3448	-1,8339	-0,5665	0,0540	10,4927	-0,5125
N8-H10	0,3404	-1,8278	-0,5570	0,0500	11,1333	-0,5069
S11-C3	0,2727	0,0188	-0,5597	0,2822	1,9833	-0,2775
C4-S12	0,2273	0,0189	-0,0597	0,2822	0,2116	-0,2775

**Tabla A.II.6.** Propiedades topológicas (en a.u.) de la distribución de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para el dímero formado a partir de dos moléculas de ácido escuárico en conformación *syn-syn*.

Enlace	$\rho(r)$	$\Delta^2\rho(r)$	$V(r)$	$G(r)$	$ V(r) /G(r)$	$H(r)=-K$
C5-C3	0,2406	-0,5153	-0,2500	0,0606	4,1255	-0,1894
C1-C2	0,3110	-0,8247	-0,4346	0,1142	3,8050	-0,3204
C3-C4	0,2664	-0,6321	-0,3081	0,0750	4,1065	-0,2330
C3-C2	0,2664	-0,6321	-0,3081	0,0750	4,1065	-0,2330
C3-O4	0,4131	-0,0501	-1,3792	0,6835	2,0179	-0,6959
C5-C1	0,2664	-0,6321	-0,3081	0,0750	4,1066	-0,2330
O6-C5	0,4131	-0,0500	-1,3792	0,6834	2,0183	-0,6959
O7-C1	0,3095	-0,3119	-0,8343	0,3782	2,2062	0,4561
O7-H8	0,3476	-2,4664	-0,7481	0,0657	11,3792	-0,6823
C2-O9	0,3096	-0,3117	-0,8344	0,3783	2,2060	-0,4562
O9-H10	0,3476	-2,4665	-0,7481	0,0657	11,3806	0,6823
O16-C15	0,4100	-0,6825	-1,3592	0,6711	2,0254	-0,6881
O14-C13	0,4100	-0,0689	-1,3587	0,6708	2,0257	0,6880
C11-C12	0,3095	-0,8193	-0,4288	0,1120	3,8286	-0,3168
H10-O14	0,0296	0,1078	-0,0236	0,0253	0,9324	0,0017

C15-C13	0,2499	-0,561189	-0,2671	0,0634	4,2123	0,2037
C13-C12	0,2700	-0,652604	-0,3156	0,0762	4,1406	0,2394
C12-O19	0,3110	0,291359	-0,8466	0,3869	2,1883	-0,4597
H8-O16	0,0296	0,10801	-0,0236	0,0253	0,9330	-0,0017
C15-C11	0,2700	-0,65268	-0,3156	0,0762	4,1407	-0,2394
O17-C11	0,3111	-0,29095	-0,8469	0,3871	2,1879	-0,4598
O17-H18	0,3613	-2,54717	-0,7705	0,0668	11,5287	-0,7036
O19-H20	0,3613	-2,5471	-0,7705	0,0668	11,5271	-0,7036

**Tabla A.II.7.** Propiedades topológicas (en a.u.) de la distribución de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para el dímero formado a partir de dos moléculas de ácido escuárico en conformación *syn-anti*

Enlace	$\rho(r)$	$\Delta^2\rho(r)$	$V(r)$	$G(r)$	$ V(r) /G(r)$	$H(r)=-K$
C2-C3	0,2709	-0,6468	-0,3206	0,0795	4,0349	-0,2412
C1-C2	0,3162	-0,8742	-0,4366	0,1090	4,0049	-0,3276
O7-C1	0,3127	-0,2704	-0,8597	0,3960	2,1707	-0,4636
C1-C5	0,2669	-0,6605	-0,3112	0,0761	4,0902	-0,2351
C5-C3	0,2445	-0,5310	-0,2581	0,0627	4,1182	-0,1954
C3-O4	0,3950	-0,0753	-1,2816	0,6314	2,0298	-0,6502
C5-O6	0,1668	-0,0589	-1,3959	0,6906	2,0213	-0,7053
O7-H8	0,3592	-2,5433	-0,7658	0,0650	11,7839	-0,7008
O9-C2	0,3234	-0,3440	-0,8868	0,4004	2,2148	-0,4864
O9-H10	0,3221	-2,2761	-0,6943	0,0626	11,0838	-0,6317
H20-O19	0,3221	-2,2761	-0,6943	0,0626	11,0840	-0,6317
O14-O4	0,0028	0,0110	-0,0013	0,0022	0,6058	-0,0006
C12-C13	0,2709	-0,6468	-0,3206	0,0795	4,0349	0,2412
C12-C11	0,3162	-0,8742	-0,4366	0,1090	4,0049	-0,3276
C11-O17	0,3127	-0,2704	-0,8597	0,3960	2,1707	-0,4636
H10-O14	0,0496	0,15579	-0,0503	0,0446	1,1270	-0,0057
C15-C11	0,2669	-0,63605	-0,3112	0,0791	3,9352	-0,2351
C13-C15	0,2445	-0,53104	-0,2581	0,0627	4,1184	-0,1954
O14-C13	0,3950	-0,07527	-1,2816	0,6314	2,0298	-0,6502
O16-C15	0,4167	-0,058877	-1,3959	0,6906	2,0213	-0,7053
H18-O17	0,3592	-2,54328	-0,7658	0,0650	11,7839	-0,7008
O4-H20	0,0496	0,15578	-0,0503	0,0446	1,1270	-0,0057

O19-C12	0,3233	-0,34399	-0,8897	0,4004	2,2221	-0,4864
---------	--------	----------	---------	--------	--------	---------

**Tabla A.II.8.** Propiedades topológicas (en a.u.) de la distribución de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para el dímero formado a partir de dos moléculas de ácido escuárico en conformación *anti-anti*.

Enlace	$\rho(r)$	$\Delta^2\rho(r)$	$V(r)$	$G(r)$	$ V(r) /G(r)$	$H(r)=-K$
C3-C5	0,2406	-0,5151	-0,2500	0,0606	4,1256	-0,1894
C2-C3	0,2688	-0,6396	-0,3158	0,0780	4,0509	-0,2379
C2-C1	0,3109	-0,8243	-0,4344	0,1142	3,8042	-0,3203
C3-C2	0,2663	-0,6321	-0,3081	0,0750	4,1064	-0,2330
O4-C3	0,4132	-0,0490	-1,3800	0,6839	2,0179	-0,6961
C5-C1	0,2663	-0,6321	-0,3080	0,0750	4,1065	0,2330
C5-O6	0,4131	-0,0494	-1,3796	0,6836	2,0180	-0,6960
C1-O7	0,3095	-0,3117	-0,8345	0,0378	22,0767	-0,4562
O7-H8	0,3476	-2,4667	-0,7482	0,0658	11,3795	-0,6824
O9-C2	0,3095	-0,3117	-0,8342	0,3782	2,2060	-0,4561
O9-H10	0,3477	-2,4676	-0,7484	0,0658	11,3825	-0,6827
O16-C15	0,4100	-0,0686	-1,3589	0,6709	2,0255	-0,6881
O14-C13	0,4100	-0,0691	-1,3587	0,6707	2,0258	-0,6879
C12-C11	0,3095	-0,8194	-0,4289	0,1120	3,8288	-0,3169
H10-O14	0,0296	0,1078	-0,0236	0,0253	0,9325	-0,0017
C13-C15	0,2499	-0,5613	-0,2617	0,0634	4,1262	-0,2038
C13-C12	0,2699	-0,652419	-0,3155	0,0762	4,1404	-0,2393
O19-C12	0,3111	-0,29089	-0,8698	0,3871	2,2468	-0,4599
H8-O16	0,0297	0,10816	-0,0237	0,0254	0,9336	-0,0017
C15-C11	0,2700	-0,65268	-0,3156	0,0762	4,1408	-0,2394
C11-O17	0,3111	-0,2909	-0,8469	0,3871	2,1879	-0,4598
O17-H18	0,3613	-2,5469	-0,7704	0,0668	11,5274	-0,7036
O19-H20	0,3613	-2,5468	-0,7703	0,0668	11,5266	-0,7035

**Tabla A.II.9.** Propiedades topológicas (en a.u.) de la distribución de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para el agregado de escuaramida con una molécula de agua denominado agregado A.

Enlace	$\rho(r)$	$\Delta^2\rho(r)$	$V(r)$	$G(r)$	$ V(r) /G(r)$	$H(r)=-K$
C1-C2	0,3069	-0,8150	-0,4196	0,1079	3,8879	-0,3117
C2-C3	0,2688	-0,6396	-0,3158	0,0780	4,0509	-0,2379

O4-C3	0,4066	-0,1131	-1,3331	0,6524	2,0433	-0,6807
C1-C5	0,2688	-0,6396	-0,3158	0,0780	4,0508	-0,2379
C3-C5	0,2453	-0,5326	-0,2602	0,0635	4,0959	-0,1967
C5-O6	0,4066	-0,1131	-1,3331	0,6524	2,0434	-0,6807
C2-N7	0,3214	-0,8892	-0,6781	0,2279	2,9753	-0,4502
N7-H9	0,3396	-1,6391	-0,5183	0,0543	9,5504	-0,4640
H8-N7	0,3381	-1,6707	-0,5209	0,0516	10,0903	-0,4693
C1-N10	0,3214	-0,8891	-0,6782	0,2279	2,9753	-0,4502
N10-H11	0,3396	-1,6309	-0,5183	0,0543	9,5507	-0,4640
N10-H12	0,3381	-1,6707	-0,5209	0,0516	10,0905	-0,4693
H15-O4	0,0155	0,0526	-0,0101	0,0116	0,8683	-0,0015
H15-O13	0,3631	-2,504217	-0,7734	0,0737	10,4970	-0,6997
H14-O6	0,0155	0,05259	-0,1009	0,0116	8,6826	-0,0015
H14-O13	0,3631	-2,50419	-0,7734	0,0737	10,4967	-0,6997

**Tabla A.II.10.** Propiedades topológicas (en a.u.) de la distribución de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para el agregado de escuaramida con una molécula de agua denominado agregado B.

Enlace	$\rho(r)$	$\Delta^2\rho(r)$	$V(r)$	$G(r)$	$ V(r) /G(r)$	$H(r)=-K$
C2-C3	0,2672	-0,6303	-0,3134	0,0779	4,0222	-0,2355
O4-C3	0,4075	-0,1101	-1,3380	0,6552	2,0420	-0,6828
C1-C5	0,2672	-0,6302	-0,3133	0,0779	4,0223	-0,2354
C3-C5	0,2123	-0,5178	-0,2547	0,0626	4,0667	-0,1921
C5-O6	0,4075	-0,1099	-1,3380	0,6553	2,0419	-0,6827
C2-N7	0,3217	-0,8839	-0,6820	0,2305	2,9586	-0,4515
N7-H8	0,3391	-1,6561	-0,5201	0,0530	9,8063	-0,4671
N7-H9	0,0337	-1,6925	-0,5271	0,0520	10,1412	-0,4751
C1-N10	0,3217	-0,8832	-0,6828	0,2310	2,9558	-0,4518
N10-H11	0,3372	-1,6936	-0,5273	0,0520	10,1491	-0,4754
N10-H12	0,3391	-1,6566	-0,5202	0,0530	9,8114	-0,4672
H14-O13	0,3639	-2,5301	-0,7738	0,0071	109,5258	-0,7032
H15-O13	0,3638	-2,53006	-0,7738	0,0707	10,9526	-0,7032
H9-O13	0,0166	0,060784	-0,0110	0,0131	0,8385	-0,0021

**Tabla A.II.11.** Propiedades topológicas (en a.u.) de la distribución de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para el agregado de escuaramida con una molécula de agua denominado agregado C.

Enlace	$\rho(r)$	$\Delta^2\rho(r)$	$V(r)$	$G(r)$	$ V(r) /G(r)$	$H(r)=-K$
C1-C2	0,3058	-0,8121	-0,4148	0,1059	3,9168	-0,3089
C2-C3	0,2694	-0,6419	-0,3188	0,0791	4,0276	-0,2396
C3-O4	0,4084	-0,1189	-1,3407	0,6555	2,0452	-0,6852
C1-C5	0,2667	-0,6270	-0,3106	0,0769	4,0389	-0,2337
C5-C3	0,2476	-0,5441	-0,2646	0,0643	4,1155	-0,2003
O6-C5	0,3995	-0,1365	-1,2919	0,6289	2,0543	-0,6630
C2-N7	0,3198	-0,8768	-0,6769	0,2289	2,9573	-0,4481
N7-H8	0,3382	-1,6628	-0,5198	0,0521	9,9859	-0,4678
H9-N7	0,3395	-1,6302	-0,5169	0,0547	9,4520	-0,4622
N10-C1	0,3273	-0,9167	-0,6924	0,2316	2,9893	-0,4608
H11-N10	0,3401	-1,6248	-0,5167	0,0552	9,3537	-0,4614
H12-N10	0,3265	-1,7234	-0,5252	0,0472	11,1343	-0,4780
H12-O13	0,0275	0,1009	-0,0212	0,0232	0,9135	-0,0020
H14-O6	0,0311	0,1060	-0,0247	0,0256	0,9648	-0,0009
H14-O13	0,3457	-2,4264	-0,7421	0,0678	10,9508	-0,6744
H15-O13	0,3668	-2,5124	-0,7777	0,0748	10,4006	0,7029

**Tabla A.II.12.** Propiedades topológicas (en a.u.) de la distribución de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para el agregado de tioescuaramida con una molécula de agua denominado agregado A.

Enlace	$\rho(r)$	$\Delta^2\rho(r)$	$V(r)$	$G(r)$	$ V(r) /G(r)$	$H(r)=-K$
C1-C2	0,2972	-0,7748	-0,3887	0,0975	3,9865	-0,2912
C2-C3	0,2736	-0,6622	-0,3280	0,0812	4,0387	-0,2467
C1-C4	0,2817	-0,7067	-0,3478	0,0857	4,0574	-0,2623
C3-C4	0,2580	-0,5826	-0,2887	0,0715	4,0360	-0,2171
N5-C2	0,3324	-0,9145	-0,7247	0,2481	2,9215	-0,4767
H7-N5	0,3403	-1,6398	-0,5186	0,0543	9,5431	-0,4643
H6-N5	0,3212	-1,7155	-0,5216	0,0463	11,2543	-0,4752
O13-H6	0,0328	0,1130	-0,0268	0,0275	0,9740	0,0007
N8-C1	0,3264	-0,8724	-0,7164	0,2492	2,8753	-0,4673
H9-N8	0,3401	-1,6589	-0,5215	0,0534	9,7714	0,4681
N8-H10	0,3358	-1,6845	-0,5209	0,0499	10,4390	-0,4710

<b>C3-S11</b>	0,2261	-0,1110	-0,5254	0,2488	2,1115	-0,2766
<b>H14-S11</b>	0,0244	0,0500	-0,0138	0,0131	1,0484	0,0006
<b>C4-S12</b>	0,2270	-0,0483	-0,5421	0,2650	2,0455	-0,2771
<b>O13-H14</b>	0,3447	-2,3837	-0,7369	0,0705	10,4525	-0,6664
<b>H15-O13</b>	0,3658	-2,50666	-0,7780	0,0742	10,4896	0,7008

**Tabla A.II.13.** Propiedades topológicas (en a.u.) de la distribución de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para para el agregado de tioescaramida con una molécula de agua denominado agregado B.

Enlace	$\rho(r)$	$\Delta^2\rho(r)$	$V(r)$	$G(r)$	$ V(r) /G(r)$	$H(r)=-K$
<b>C1-C2</b>	0,2998	-0,7886	-0,3962	0,0995	3,9808	-0,0297
<b>C2-C3</b>	0,2789	-0,6916	-0,3407	0,0839	4,0607	0,2568
<b>C1-C4</b>	0,2789	-0,6914	-0,3406	0,0839	4,0610	-0,2567
<b>C3-C4</b>	0,2542	-0,5634	-0,2811	0,0701	4,0081	-0,2110
<b>N5-C2</b>	0,3289	-0,8879	-0,7210	0,2495	2,8897	-0,4715
<b>H6-N5</b>	0,3371	-1,6799	-0,5215	0,0508	10,2721	-0,4707
<b>H7-N5</b>	0,3371	-1,7144	-0,5300	0,0507	10,4572	-0,4793
<b>C1-N8</b>	0,3290	-0,8869	-0,7222	0,2502	2,8862	-0,4719
<b>N8-H10</b>	0,3372	-1,6808	-0,5217	0,0508	10,2782	-0,4710
<b>O13-H9</b>	0,0169	0,0619	-0,0112	0,0133	0,8401	0,0021
<b>H9-N8</b>	0,0337	-1,7169	-0,5306	0,0507	10,4730	-0,4799
<b>O13-H7</b>	0,0167	0,0610	-0,0110	0,0131	0,8390	0,0021
<b>S11-C3</b>	0,2272	-0,06189	-0,5402	0,2624	2,0590	-0,2778
<b>H14-O13</b>	0,2273	0,03789	-0,5403	0,2624	2,0591	-0,2779
<b>C4-S12</b>	0,3636	-2,5301	-0,7732	0,0703	10,9947	-0,7028
<b>O13-H15</b>	0,3636	-2,5302	-0,7732	0,0703	10,9934	-0,7029