



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

**Estudio de referencia de reacciones S_N2 usando la Teoría del
Funcional de la Densidad**

Autor: Sara Manchado Cembranos

Tutor/es: Víctor M. Rayón Rico

ÍNDICE

1. RESUMEN - ABSTRACT	5
2. INTRODUCCIÓN.....	7
2.1 Sustitución nucleofílica S _N 2.....	7
2.2 Teoría del Funcional de la Densidad (DFT)	10
3. OBJETIVOS	13
4. PLAN DE TRABAJO	15
5. METODOLOGÍA	17
5.1 Ecuación de Schrödinger independiente del tiempo.....	17
5.2 Aproximación de Born-Oppenheimer	18
5.3 Superficie de energía potencial (SEP).....	19
5.4 Métodos para la resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica Ψ_e ..	21
5.4.1 Mecánica molecular	21
5.4.2 Mecánica cuántica.....	22
5.5 Teoría del Funcional de la Densidad (DFT)	23
5.6 Funciones base	26
6. RESULTADOS	31
6.1 Perfiles de reacción.....	31
6.2 Geometrías	36
6.3 Calibración de los funcionales: Energética	39
7. CONCLUSIONES	57
8. BIBLIOGRAFÍA.....	59

9. LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS	61
9.1 Tablas.....	61
9.2 Figuras	63
10. ANEXO I.....	65

1. RESUMEN - ABSTRACT

Las reacciones de sustitución nucleofílica de segundo orden (S_N2) representan un conjunto de reacciones muy importantes en Química Orgánica. Estas reacciones son del tipo $X^- + RY \rightarrow XR + Y^-$, donde X^- es el denominado nucleófilo e Y^- el grupo saliente. La formación del enlace X-R y la ruptura del R-Y suceden en un solo paso, de forma concertada, y con inversión de la configuración del carbono que contiene el grupo saliente. En este Trabajo de Fin de Grado se ha realizado un estudio computacional de un conjunto de reacciones de tipo S_N2 , en concreto, de aquellas reacciones en las que un halógeno (Cl, Br, I) actúa tanto como nucleófilo como grupo saliente. El sustrato en todas estas reacciones es el correspondiente haluro de metilo. Nuestro principal interés en este trabajo no son las reacciones en sí mismas, ampliamente estudiadas en la literatura, sino realizar un estudio de referencia, un estudio de calibrado, de diversos funcionales de la densidad. Para ello analizaremos tanto la cinética como la termoquímica de estas reacciones usando tres conjuntos de base y siete funcionales de la densidad. Los resultados obtenidos indican que al menos una base triple-zeta es imprescindible para tener resultados de buena calidad. De entre los funcionales analizados, los dos que mejores resultados proporcionan son M062X y ω B97xD. Por tanto, nuestra recomendación sería la elección de cualquiera de estos dos funcionales para el estudio de reacciones de sustitución nucleofílica de segundo orden.

The second-order nucleophilic substitution reaction (S_N2) represents a paradigm reaction in the field of Organic Chemistry. In these reactions a nucleophile (X^-) substitutes a leaving group (Y^-) attached to a carbon atom in the substrate: $X^- + RY \rightarrow XR + Y^-$. These reactions proceed in a single step, in a concerted manner, and they involve an inversion of the configuration of the carbon atom containing the leaving group. In this Final Degree Project, a computational study of a set of S_N2 reactions has been carried out. More specifically, we have focused on a set of reactions in which a halogen atom (Cl, Br, I) acts both as a nucleophile and as a leaving group. We have considered for this study a methyl halide as the substrate in these reactions. Our main goal in this

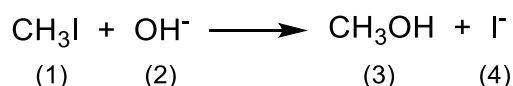
work is not the reaction by itself but rather to assess the quality of several density functionals when applied to the study of these reactions. In particular, we are mainly interested in both the kinetics and the thermochemistry of these processes. To this end, we have selected three base sets and seven density functionals to carry out this study. Our results clearly suggest that a triple-zeta quality basis set is required to get accurate results. Regarding the tested functionals, we have found out that M062X and ω B97xD were clearly the best performers. We would therefore recommend either of these two functionals for the study of S_N2 nucleophilic substitution reactions.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Reacciones de sustitución nucleofílica de segundo orden S_N2

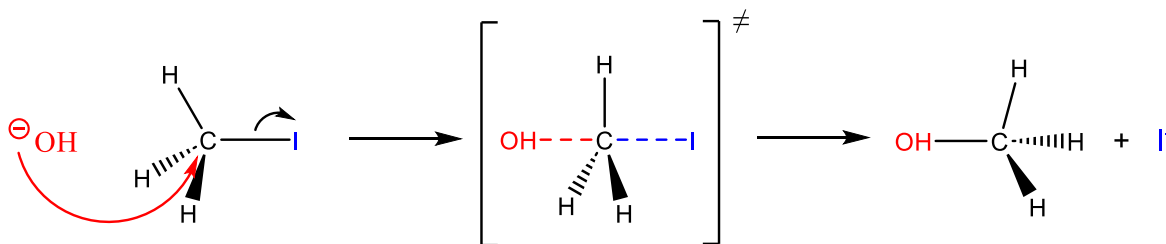
Las reacciones de sustitución nucleofílica de segundo orden, o reacciones S_N2, son muy características de los halogenuros de alquilo (Carey, 2014; McMurry, 2012; Vollhardt, 2008). Estos son compuestos formados por cadenas carbonadas en las que el sustituyente principal es el halógeno. Presentan un enlace polar C-X provocado por la mayor electronegatividad del halógeno con respecto al carbono. Esto induce al carbono a comportarse como centro electrofílico susceptible de ser atacado por especies nucleofílicas con gran densidad electrónica.

Tomando este caso como ejemplo de reacción S_N2:



1. Sustrato: especie que contiene el centro electrofílico, en este caso el carbono, y el grupo saliente, en este caso el yoduro.
2. Nucleófilo: base de Lewis capaz de atacar a centros electrofílicos. Naturalmente son especies con una densidad electrónica elevada.
3. Producto de reacción en el que el sustrato ha intercambiado el grupo saliente por el nucleófilo
4. Grupo saliente: especie que abandona el sustrato, siendo sustituida por el nucleófilo.

El mecanismo de este tipo de reacciones se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 1. Mecanismo general de la sustitución nucleofílica de segundo orden, S_N2.

Las sustituciones S_N2 transcurren mediante un mecanismo concertado que implica el desplazamiento de dos pares de electrones simultáneamente: ataque nucleofílico del OH^- y salida del grupo saliente, I^- en este caso.

Se produce el ataque nucleofílico del OH^- al carbono electrofílico que contiene el grupo saliente, desde la parte posterior: el lado opuesto a la dirección en que sale el yoduro. Este carbono presenta una carga parcial positiva más o menos elevada debida a la electronegatividad del halógeno. Al mismo tiempo se produce la ruptura del enlace carbono-halógeno, obteniéndose el producto final.

En un momento transitorio muy corto, el átomo de carbono está parcialmente conectado con OH^- y con el I , lo que da lugar a la estructura con mayor energía de todo el proceso llamado estado de transición. En el estado de transición el carbono se encuentra pentacoordinado (presenta cinco grupos a su alrededor).

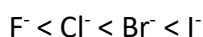
Como consecuencia a la formación del nuevo enlace HO-C por el lado opuesto al que se encontraba el grupo saliente, se produce la inversión de la configuración en este proceso (denominado Inversión de Walden), generando solo un estereoisómero del producto. La reacción S_N2 es, por tanto, estereoespecífica.

En lo que se refiere a la cinética de las reacciones S_N2 recordemos en primer lugar que la velocidad de una reacción elemental es proporcional al producto de las concentraciones de los reactivos elevadas a sus respectivos coeficientes estequiométricos. A la constante de proporcionalidad se le denomina constante cinética. Así, la velocidad de las reacciones S_N2 depende de la concentración del sustrato (CH_3I) y del nucleófilo (OH^-). Al aumentar la concentración de alguno de ellos, la velocidad de reacción aumenta. Esta depende linealmente de las concentraciones de ambos reactivos. Es por ello por lo que se trata de una cinética de orden 2: $v = k[CH_3I][OH^-]$.

A continuación, paso a resumir los factores más relevantes que afectan a las reacciones S_N2 .

- Dependencia del grupo saliente.

La mayor o menor facilidad de un grupo saliente para abandonar el sustrato depende de su capacidad para acomodar la carga negativa. Aquellos que consigan estabilizar más la carga en el estado de transición, lograrán reducir la energía de activación de la reacción y aumentar la velocidad de la misma. Estos son considerados buenos grupos salientes. Del mismo modo, buenos grupos salientes dan lugar a productos de reacción más favorecidos energéticamente que los reactivos, es decir, a reacciones exotérmicas. Por tanto, los mejores grupos salientes son las especies menos básicas debido a su menor tendencia a compartir electrones. En el caso concreto de los halógenos se observa la siguiente tendencia desde el peor grupo saliente (F) al mejor (I):



Esta tendencia puede explicarse porque al bajar en la tabla periódica aumenta el tamaño del electrófilo y disminuye su basicidad, dos factores que favorecen la capacidad del grupo saliente para acomodar la carga negativa.

- Naturaleza del sustrato.

En este mecanismo de sustitución S_N2 , el nucleófilo se acerca al carbono electrófilo para formar el enlace. Se producirá de forma más sencilla cuantos menos impedimentos tenga el sustrato. Por tanto, la reacción S_N2 será más favorable con sustratos como halogenuros de metilo, halogenuros primarios y algunos halogenuros secundarios sencillos.

- Naturaleza del nucleófilo.

La nucleofilia es la capacidad del nucleófilo de atacar al sustrato carbonado debido a la carga parcial positiva del carbono. Es necesario que este nucleófilo tenga un par de electrones solitario para actuar, pudiendo ser cualquier especie neutra o con carga negativa.

Existen varios factores que afectan a la nucleofilia. En primer lugar, y de forma evidente, la carga del nucleófilo: son más eficaces los aniones que las especies neutras.

En segundo lugar, la nucleofilia sigue la misma tendencia que la basicidad, al menos en un mismo período. Así, el anión F^- es menos básico que el anión CH_3^- (su ácido conjugado es más fuerte) y, por ese motivo, el anión fluoruro es mejor grupo saliente y peor nucleófilo. Por el contrario, CH_3^- es muy básico por lo que será un mejor nucleófilo, aunque peor grupo saliente. En un grupo, como es el caso de los halógenos, entra en juego el tamaño de los aniones y la basicidad decrece hacia abajo debido a que los aniones más grandes permiten una mayor estabilización de la carga. De esta manera, HI es un ácido más fuerte que HF porque su base conjugada, I^- , es muy estable y, por tanto, poco básica. Sin embargo, dentro de un grupo, la relación entre basicidad y nucleofilia no es tan clara. Los libros de texto (Carey, 2014; Vollhardt, 2008) en este punto se centran en la influencia del disolvente para indicar que con disolventes próticos la nucleofilia sigue la tendencia contraria a la basicidad mientras que con disolventes apróticos sigue la misma tendencia que la basicidad. Una de las ventajas de los estudios teóricos es, precisamente, poder aislar la influencia del disolvente de una reacción química. De hecho, veremos en el apartado de resultados que, en base a la altura de la barrera de transición en las reacciones S_N2 en fase gas, es decir, sin influencia de un disolvente, el orden de nucleofilia es el siguiente: $Cl^- > Br^- > I^-$ (de acuerdo con la basicidad, que desciende del cloro al yodo).

2.2. Teoría del Funcional de la Densidad (DFT)

La Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) es una teoría de desarrollo bastante reciente (en el campo de la Química desde los años 90 del pasado siglo) que hunde sus raíces, sin embargo, en dos teoremas propuestos en los años 1964 y 1965. Estos teoremas establecen que la energía electrónica del estado fundamental es un funcional de la densidad electrónica de carga, es decir, existe un funcional (una “función de funciones”) que lee la densidad exacta del estado fundamental y devuelve su energía electrónica. Una descripción breve de la teoría se incluye en el apartado de Metodología de este trabajo.

El principal problema asociado a la Teoría del Funcional de la Densidad, y que es el que justifica los objetivos que perseguimos obtener con el presente trabajo, es que, no solo desconocemos cuál es el funcional exacto de la densidad, sino que tampoco disponemos de un procedimiento que permita saber cómo debemos construirlo. Hasta el momento se han propuesto decenas de funcionales de la densidad aproximados (Density Functional Approximations, DFAs).

Existe una diferencia muy relevante entre los funcionales de la densidad y los métodos basados en la función de onda. Estos últimos permiten alcanzar la solución exacta de la ecuación de Schrödinger mediante aproximaciones sucesivas (en órdenes de perturbación, en los términos incluidos en el desarrollo de clústeres acoplados, etc.). Esto, sin embargo, no ocurre con los funcionales de la densidad que no pueden ser mejorados de una manera sistemática. Es decir, si para un problema determinado usamos el funcional X y ese funcional no da resultados en buen acuerdo con el experimento la única solución que tenemos es escoger otro funcional diferente y volver a realizar el estudio desde el principio.

Para evitar este tipo de situaciones se han publicado en los últimos años numerosos estudios de referencia o calibrado (en inglés se denominan estudios “benchmark”). En estos trabajos los resultados obtenidos en un determinado campo de estudio por un conjunto amplio de funcionales de la densidad se comparan con resultados teóricos de alto nivel o bien con resultados experimentales, si están disponibles. La idea de estos estudios es evidente: poder orientar al usuario hacia aquellos funcionales concretos que darán, en principio, un buen resultado cuando se apliquen a aquel campo de conocimiento para el que fueron testados.

Nuestro objetivo principal con este trabajo es, por tanto, evaluar un conjunto de funcionales de la densidad aproximados para comprobar su bondad en reacciones de sustitución nucleofílica de segundo orden. Como sistema modelo sobre el que realizar el estudio hemos escogido las reacciones de aniones haluro con haluros de metilo: $X^- + CH_3Y$ (X, Y=Cl, Br, I). Hasta la fecha no se han publicado muchos estudios sistemáticos de tipo “benchmark” sobre reacciones de tipo S_N2 . El más recientes que hemos encontrado

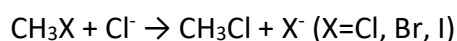
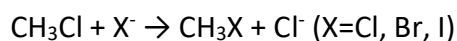
en la literatura científica es (Bento, 2008b). Otros estudios teóricos recientes sobre estas reacciones son los de (Bento, 2008a) y (Hamlin, 2018) aunque estos dos trabajos no son, estrictamente hablando, estudios de tipo “benchmark”. En última instancia, nuestro estudio proporcionará un conjunto más o menos reducido de funcionales aproximados adecuado para el estudio de las reacciones que hemos escogido como modelo y, por lo tanto, esperamos que sean también adecuados para el estudio más general de reacciones de sustitución nucleofílica de segundo orden.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado es realizar un análisis de calibrado de un conjunto de funcionales aproximados de la densidad orientado al estudio de reacciones de sustitución nucleofílica de segundo orden (S_N2). En particular, hemos escogido reacciones en las que tanto el grupo saliente como el nucleófilo son halógenos.

Con este fin nos hemos planteado los siguientes objetivos parciales:

1. Realizar un análisis cualitativo de los perfiles de reacción de los siguientes procesos:



2. Analizar la dependencia de las energías de reacción con el conjunto de base. Elegir, en este paso, el conjunto de base más adecuado para comparar los resultados de los funcionales aproximados con los valores de referencia.
3. Analizar la bondad de los funcionales seleccionados en la predicción de energías de reacción con respecto de los valores de referencia.

Por tanto, una vez finalizado el presente estudio esperamos poder proporcionar una recomendación clara y concreta de cuál, o cuales, funcionales aproximados de la densidad son apropiados para el estudio de reacciones de sustitución nucleofílica de segundo orden (S_N2) donde tanto el grupo saliente como el nucleófilo son halógenos.

4. PLAN DE TRABAJO

Para la consecución de los objetivos planteados en el apartado anterior hemos planteado el siguiente plan de trabajo:

1. Búsqueda de antecedentes bibliográficos.
2. Selección de un conjunto de funcionales aproximados de la densidad y de un conjunto de funciones de base para la realización de este estudio.
3. Caracterización de las Superficies de Energía Potencial de las dos reacciones planteadas con los diferentes funcionales y conjuntos de base.
4. Análisis de los resultados obtenidos para elegir un conjunto de base adecuado para el estudio comparativo de los funcionales.
5. Análisis de los resultados obtenidos con los funcionales aproximados de la densidad con el objetivo de escoger uno, al menos, adecuado para el estudio de este tipo de reacciones de sustitución nucleofílica.
6. Análisis global de los resultados obtenidos y propuesta de conclusiones.
7. Elaboración de la presente memoria.

5. METODOLOGÍA

La Química Computacional es una rama de la Química que desarrolla algoritmos y procedimientos informáticos empleados para aplicar las teorías y modelos mecano-cuánticos al estudio de problemas químicos. El objetivo es intentar describir el comportamiento de estos sistemas químicos de forma cuantitativa sin necesidad de acudir a procedimientos experimentales. En todo caso, la Química Computacional no debe considerarse como un sustituto de la experimentación sino, más bien, como un complemento de ella.

La información incluida en este apartado de metodología se ha obtenido de los siguientes libros: (Atkins, 2008; Cramer, 2004; Bertrán, 2000).

5.1. Ecuación de Schrödinger independiente del tiempo

La ecuación de Schrödinger describe la dinámica de los sistemas mecánico-cuánticos a través de la función de onda. En particular, la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo tiene la forma (1):

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

El hamiltoniano del sistema, \hat{H} , es un operador compuesto por un componente de la energía cinética de los núcleos, otro con la de los electrones, y tres componentes correspondientes a la energía potencial de repulsión entre los núcleos, de repulsión entre los electrones y de atracción entre núcleos y electrones.

Por tanto, se puede separar en una parte electrónica y otra nuclear como se indica en la ecuación (2).

$$\hat{H} = \hat{H}_{elec} + \hat{H}_N \quad (2)$$

donde:

$$\hat{H}_{elec} = -\frac{1}{2} \sum_i \hat{\nabla}_i^2 - \sum_A \sum_i \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}} = \hat{T}_e + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee} \quad (3)$$

$$\hat{H}_N = -\frac{1}{2} \sum_A \frac{1}{M_A} \hat{v}_A^2 + \sum_A \sum_{B>A} \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} = \hat{T}_n + \hat{V}_{nn} \quad (4)$$

Sustituyendo las dos expresiones, el hamiltoniano queda de esta forma:

$$\begin{aligned} \hat{H} = \hat{H}_{elec} + \hat{H}_N &= -\frac{1}{2} \sum_i \hat{v}_i^2 - \sum_A \sum_i \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}} - \frac{1}{2} \sum_A \frac{1}{M_A} \hat{v}_A^2 + \sum_A \sum_{B>A} \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} = \\ &= \hat{T}_e + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{T}_n + \hat{V}_{nn} \end{aligned} \quad (5)$$

No es posible resolver la ecuación de Schrödinger para sistemas polielectrónicos de forma exacta debido a que el sistema contiene más de dos partículas. Adicionalmente, la resolución de la ecuación de Schrödinger se complica debido a que depende de las coordenadas atómicas y nucleares. Por tanto, una aproximación que se emplea con mucha frecuencia es la aproximación de Born-Oppenheimer. En ella se consideran los núcleos mucho más pesados y, por consiguiente, mucho más lentos que los electrones por lo que podemos asumir que los núcleos ocupan posiciones fijas en el espacio mientras que los electrones se mueven a su alrededor. Esta aproximación permite separar el tratamiento de los núcleos y de los electrones en dos ecuaciones diferentes simplificando, por tanto, la resolución de la ecuación de Schrödinger.

5.2. Aproximación de Born-Oppenheimer

Como se ha descrito en el apartado anterior, esta aproximación considera que, debido a la diferencia de masas entre núcleos y electrones, se puede asumir a los núcleos fijos ya que su velocidad será mucho menor que la de los electrones. Se calcula así la energía de los electrones en el campo de potencial generado por los núcleos.

El hamiltoniano (5) se separa en dos contribuciones, una electrónica (H_e) y otra nuclear (H_N). La electrónica va a depender ahora de la posición de los núcleos de forma paramétrica con lo que se simplifica notablemente:

$$\hat{H}_e = -\frac{1}{2} \sum_i \hat{v}_i^2 - \sum_A \sum_i \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}} \quad (6)$$

La ecuación de Schrödinger para el problema electrónico queda de esta forma:

$$\hat{H}_e(r, R) \Psi_e(r, R) = E_e(R) \Psi_e(r, R) \quad (7)$$

Donde \hat{H}_e es el hamiltoniano electrónico, E_e es la energía electrónica y Ψ_e la función de onda electrónica y sus parámetros son las coordenadas de los núcleos.

5.3. Superficie de energía potencial (SEP)

La superficie de energía potencial (SEP) se define como la suma de la energía electrónica más el término de repulsión internuclear. Este concepto surge de la aproximación de Born-Oppenheimer que permite resolver la ecuación de Schrödinger para una configuración nuclear fija. Variando la configuración nuclear, se va a obtener E (suma de las dos energías comentadas) en función de las coordenadas nucleares.

Una molécula no lineal de N átomos, tiene 3N coordenadas nucleares, de las cuales 3 pertenecen a la traslación y 3 a la rotación (2 si la molécula es lineal). Se considera que la energía electrónica de esta molécula va a ser función, por tanto, de 3N-6 variables (3N-5 si es lineal), puesto que la rotación y la traslación no afectan a la distancia internuclear.

La energía molecular representa, por tanto, una hipersuperficie de energía potencial. Normalmente, sin embargo, a esta función se la sigue denominando superficie de energía potencial (SEP). En la siguiente figura, **Figura 1**, se muestra una representación de la SEP de un sistema que depende sólo de dos coordenadas nucleares:

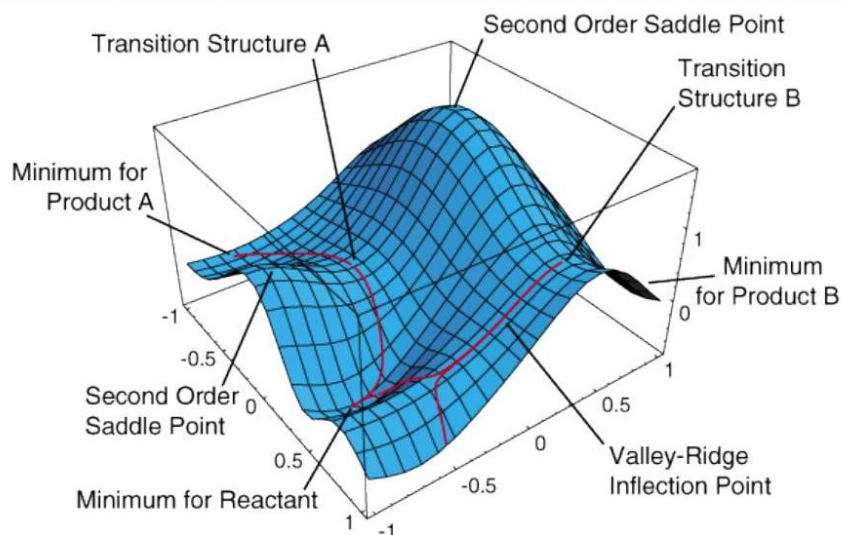


Figura 1. Superficie de energía potencial SEP. Las estructuras de equilibrio corresponden a mínimos de la SEP. El estado de transición corresponde con el máximo del camino de mínima energía.

El estudio completo de una SEP es, en general, muy complejo porque la energía depende, para la mayoría de los sistemas químicos, de un número considerable de variables. Una posible aproximación al estudio de la SEP es aquella en la que solamente se estudian los puntos máximos y mínimos de la superficie denominados puntos críticos o estacionarios. Estos puntos se caracterizan, evidentemente, porque la derivada parcial de la función de la energía total E con respecto de las coordenadas nucleares es cero.

Los puntos estacionarios de interés químico son los siguientes:

- Mínimos: son puntos críticos de la SEP caracterizados por derivadas segundas positivas. Se asocian a estructuras de equilibrio (reactivos, productos o intermedios de reacción).
- Punto de silla de primer orden: al realizar todas las derivadas segundas se obtiene un único valor negativo, el resto deben ser positivos. Estos puntos de silla son los que se asocian a los estados de transición. La estructura del estado de transición corresponde al punto máximo a lo largo de la coordenada de reacción.

Para localizar estos puntos críticos en una SEP se realiza lo que se denominan *optimizaciones* de la geometría. Hay varios métodos de optimización que emplean el vector gradiente y la matriz Hessiana de forma diferente (steepest descent, gradientes

conjugados, eigenvector following, etc). Todos estos métodos persiguen el mismo objetivo: localizar en la SEP los diferentes mínimos y puntos de silla de primer orden.

También es interesante poder calcular las frecuencias de vibración para los puntos críticos localizados en la SEP. Para ello, primero se determina la posición del mínimo y posteriormente se calculan las derivadas segundas de la energía con respecto a las coordenadas internas de la molécula. Se obtiene como resultado la matriz de constantes de fuerza (matriz Hessiana). A partir de estas constantes de fuerza pueden calcularse las frecuencias de vibración asociadas a cada uno de los normales de vibración.

A partir de estos cálculos de frecuencias de vibración es posible obtener el espectro infrarrojo (IR) y calcular propiedades termodinámicas del sistema como la energía libre de Gibbs, capacidades caloríficas, entalpías, etc.

5.4. Métodos para la resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica Ψ_e

La ecuación de Schrödinger se resuelve de forma aproximada para sistemas poliatómicos, ya que no se puede resolver de forma exacta. Se utilizan para ello diferentes metodologías computacionales entre las que destacan dos categorías:

- Métodos basados en campos de fuerzas (**mecánica molecular**).
- **Métodos mecanocuánticos**, divididos en tres grupos:
 - Métodos semiempíricos.
 - Métodos ab initio.
 - Métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT).

5.4.1. Mecánica molecular

Son métodos basados en campos de fuerzas que no consideran los electrones explícitamente y se evalúa solamente la energía mecánica propia del movimiento molecular (giros, estiramientos, torsiones, etc.)

Es la opción más sencilla para el cálculo de superficies de energía potenciales debido a que no considera ningún efecto cuántico y, por tanto, su coste computacional es menor

que el de la mecánica cuántica. Estos métodos son bastante simples y no serán utilizados en el presente estudio.

5.4.2. Mecánica cuántica

Resuelve la ecuación de Schrödinger aplicando la Mecánica Cuántica. Estos cálculos conllevan un aumento del coste computacional lo que puede ser limitante en función del tipo de sistema que se quiera estudiar.

Los métodos principales son los siguientes:

- **Métodos semiempíricos**

Estos parten de los métodos basados en la función de onda (ver más abajo) despreciando algunos términos del Hamiltoniano o simplificando algunas integrales, despreciándolas u obteniéndolas a partir de información experimental. Métodos de este tipo son, por ejemplo: CNDO, INDO, MNDO, AM1, PM3, etc.

- **Métodos ab initio**

Resuelven la ecuación de Schrödinger sin emplear información experimental salvo el valor de las constantes universales (constante de Boltzmann, de Planck, velocidad de la luz, etc.). Estos métodos también se conocen como «métodos basados en la función de onda».

Estos métodos se clasifican en dos tipos:

- a) Métodos Hartree-Fock (HF) o método del campo autoconsistente (SCF):

Permite la obtención de la energía mínima de un sistema descrito por una función de onda en la que la repulsión electrónica se considera únicamente de forma promediada. Facilita resultados cualitativos debido al tratamiento promediado de la repulsión electrónica. Aun así, es útil como punto de partida para métodos que incluyen los efectos de la correlación electrónica que son los métodos que se describen a continuación.

- b) Métodos Post-Hartree-Fock o métodos correlacionados:

Estos métodos sí incluyen la correlación electrónica, corrigiendo así el error principal del método HF que no tiene en cuenta explícitamente la interacción

instantánea entre electrones, sino que lo hace de forma promediada. Los métodos más utilizados son variacionales entre los que se incluyen el método de interacción de configuraciones (CI) y método multiconfiguracional (MCSCF), los perturbativos de Møller–Plesset (MP) y el de agregados acoplados o Coupled Cluster (CC).

- **Métodos basados en la teoría del funcional de la densidad (DFT)**

Estos métodos emplean la densidad electrónica de carga como herramienta fundamental en vez de usar la función de onda que aparece explícitamente en la ecuación de Schrödinger.

De todos los métodos mecano-cuánticos descritos anteriormente, en este Trabajo de Fin de Grado se han utilizado métodos basados en la teoría del funcional de la densidad debido a que proporcionan resultados con buena exactitud a un coste computacional reducido. Estos métodos se describen por tanto con más detalle a continuación.

5.5. Teoría del funcional de la densidad (DFT)

Los métodos *ab initio* descritos anteriormente, HF y post-HF, se denominan «métodos basados en la función de onda». Esto quiere decir que la función de onda es la herramienta fundamental: a partir de ella se calcula la energía de un estado electrónico determinado (usando la ecuación de Schrödinger, como se describió anteriormente). Cabe preguntarse si existen otras opciones, es decir, otras metodologías que estén basadas en otra herramienta que no sea la función de onda puesto que esta función es tremendamente compleja al depender de $4 \cdot N$ variables, siendo N el número de electrones del sistema.

Una de las primeras posibilidades en las que se pensó fue la densidad electrónica de carga puesto que es una función muy sencilla (de 3 variables) e incluso es un observable que puede obtenerse experimentalmente. En 1964 Hohenberg y Kohn presentaron dos teoremas que demostraban que:

(1) la energía electrónica es un funcional de la densidad, es decir, existe una función que leyendo la densidad electrónica devuelve la energía exacta del estado fundamental.

(2) El funcional de la densidad proporciona la energía del estado fundamental cuando es la densidad exacta de ese estado, cualquier otra densidad produce una energía superior.

Los teoremas de Hohenberg y Kohn proporcionan una base sólida para el uso de la densidad como herramienta fundamental en cálculos mecano-cuánticos de la estructura electrónica.

Sin embargo, existe un problema fundamental: no sólo el funcional de la densidad es desconocido, sino que los propios teoremas no proporcionan ninguna guía de cómo se pueden construir.

Lo que se hace actualmente es construir funcionales aproximados por acumulación de diferentes contribuciones que tienen un cierto sentido físico. Por ejemplo, los funcionales más sencillos incorporan términos que dependen de la densidad y que describen de forma exacta la energía de correlación y de intercambio en sistemas modelo (típicamente un gas de electrones libres). Los siguientes funcionales en complejidad parten de los anteriores y añaden nuevos términos que dependen del gradiente de la densidad (para poder describir la no homogeneidad de la densidad típica de los sistemas atómicos por contraposición a la homogeneidad de la densidad en un gas de electrones). Los siguientes funcionales en complejidad añaden nuevos términos: dependencia de la segunda derivada de la densidad, energía de intercambio Hartree-Fock (con el objetivo de corregir la energía de intercambio de un gas de electrones), energía de correlación de Moller-Plesset, etc.

Pero, como hemos dicho, no existe ninguna guía que permita determinar qué contribuciones deben incorporarse ni qué peso debe tener cada una de ellas en el funcional. Así que la bondad de un funcional concreto sólo puede ser establecida por comparación con resultados experimentales o con resultados teóricos obtenidos a alto nivel de teoría.

En la teoría de la función de onda, por el contrario, sí existe una guía que permite mejorar las predicciones teóricas. Así, estos métodos teóricos se aproximan a la solución

exacta (es decir, hacia la energía electrónica exacta de un estado electrónico) por aproximaciones sucesivas. Esas aproximaciones pueden provenir de un desarrollo perturbativo (Moller-Plesset), de un desarrollo de clústeres acoplados (*coupled cluster*) o de un desarrollo lineal de determinantes de Slater (interacción de configuraciones), etc. Pero, en todo caso, estos desarrollos llevados al límite convergen a la solución exacta de la ecuación de Schrödinger. En la Teoría del Funcional de la Densidad, por el contrario, no disponemos de ninguna guía de cómo desarrollar los funcionales ni de ningún procedimiento de mejora o de convergencia hacia la solución exacta. Esto quiere decir que, dado un funcional de la densidad aproximado, sus resultados no pueden ser mejorados de forma sistemática. Si ese funcional aproximado no da buenos resultados para un problema concreto no cabe sino escoger otro funcional diferente y repetir todo el estudio desde el principio.

La tendencia actual en el contexto de la Teoría del Funcional de la Densidad es, entonces, la de realizar estudios de referencia o calibrado previos de un conjunto más o menos amplio de funcionales para comprobar cuáles de ellos son apropiados para diferentes estudios modelo. La idea es que esos funcionales puedan ser posteriormente usados en estudios reales. El calibrado se puede realizar con respecto a resultados experimentales (si los hay de suficiente exactitud) o teóricos obtenidos a alto nivel de teoría (usando métodos basados en la función de onda). Este tipo de estudios se denominan en inglés estudios *benchmark*.

En este estudio hemos seleccionado siete funcionales aproximados de la densidad para comprobar su eficacia en la descripción de reacciones de sustitución nucleofílica de segundo orden donde tanto el grupo saliente como el nucleófilo son halógenos. Describimos a continuación, brevemente, la naturaleza de estos funcionales. Los funcionales se listan en orden de complejidad, entendida esta complejidad como el número y naturaleza de los términos que entran en su desarrollo. Por otro lado, mayor complejidad también implica mayor coste computacional: los potenciales más complejos suelen ser también los más caros.

M06L: funcional de tipo meta-GGA (Generalized Gradient Approximation). Esto quiere decir que contiene términos que dependen de la densidad, de su gradiente (GGA) y de la derivada segunda (meta).

MN15L: se trata de un funcional meta-GGA, como el anterior, aunque algo más complejo al incorporar algunos términos adicionales.

B3LYP: funcional híbrido, es decir, junto a la información de la densidad y su gradiente incorpora, además, una contribución de la energía de intercambio Hartree-Fock.

M062X: este funcional es también híbrido, aunque algo más complejo que el anterior.

BMK: funcional híbrido con la particularidad de que ha sido específicamente diseñado para predecir correctamente barreras de transición.

ω B97xD: este funcional es igualmente híbrido, pero algo más complejo que los anteriores (B3LYP y M062X) al incluir, entre otras, una contribución explícita de la energía de dispersión.

B2PLYPD3: es el funcional más complejo de los siete funcionales analizados. Se trata de un funcional doble híbrido, es decir, contiene un término de intercambio Hartree-Fock, pero además añade un término de correlación proveniente de la teoría de perturbaciones hasta segundo orden. Este término se incorpora para describir correctamente la energía de dispersión.

Como se comentó anteriormente, los funcionales más complejos son, en principio, los más exactos. Pero, en última instancia, quien determina la bondad de un funcional no es su mayor o menor complejidad matemática sino la comparación de sus predicciones con resultados experimentales o teóricos de alto nivel.

5.6. Funciones base

Todos los métodos mecano-cuánticos descritos anteriormente se combinan con una aproximación adicional a través de la cual los orbitales moleculares se describen como una combinación lineal de un conjunto de funciones de base.

El modelo CLOA (Combinación Lineal de Orbitales Atómicos) es una variante de esta aproximación que emplea como funciones base los orbitales atómicos. Sin embargo, no hay necesidad de limitarse a usar orbitales atómicos como funciones de base, uno puede escoger cualquier tipo de conjunto de base realmente. Así, en los métodos basados en

la función de onda o en la densidad electrónica las funciones de base son simples funciones matemáticas no necesariamente relacionadas con los orbitales atómicos. La expresión que desarrolla los orbitales moleculares (ϕ) como combinación lineal de las funciones base (χ) es de la siguiente forma:

$$\phi = \sum_i C_i \chi_i \quad (8)$$

donde C_i es el coeficiente de expansión del orbital molecular y χ_i la función de base que está centrada en los átomos.

Los orbitales atómicos se describen mediante esta expresión:

$$\chi = NY(\theta, \gamma)R(r) \quad (9)$$

donde N es la constante de normalización, $Y(\theta, \gamma)$ es la parte angular (armónicos esféricos de forma general) y $R(r)$ la parte radial.

Se distinguen dos tipos de funciones base dependiendo de cómo sea la parte radial:

- Funciones tipo Slater (STO, Slater-type orbitals). Describen mejor el comportamiento atómico a distancias de enlace tanto largas como cortas. La desventaja es que las integrales son difíciles de calcular, con lo que es más costoso y su uso se ha reducido a moléculas pequeñas y métodos semiempíricos.

$$R_n(r) = r^{n-1}e^{-\zeta r} \quad (10)$$

- Funciones tipo gaussiana (GTO, Gaussian-type orbitals). En comparación con las STO, presentan la ventaja de la sencillez en el cálculo analítico de las integrales. Como desventaja, requiere un número mayor de funciones y ofrece una peor descripción. De forma general, se utiliza más que las funciones tipo STO.

$$R_n(r) = r^{(2n-2-l)}e^{-\zeta r^2} \quad (11)$$

Una vez elegido el tipo de función, se selecciona el número de funciones necesarias para la descripción de los orbitales. Para reducir el número de funciones de base utilizadas,

se suele recurrir a la contracción de funciones. Esta contracción es la que determina el tamaño de la base, y estas funciones de base pueden clasificarse en función de su tamaño de la siguiente forma:

- Base mínima: se emplea una función por cada orbital atómico ocupado en el estado fundamental del átomo.
- Base doble-zeta: dos funciones por cada orbital atómico ocupado.
- Base triple-zeta: tres funciones por cada orbital atómico ocupado.
- Etc.

Adicionalmente, se suelen añadir a los conjuntos de base funciones de polarización (estas funciones son igualmente GTOs). Estas funciones tienen un número cuántico superior al último ocupado en la valencia del átomo y sirven para permitir la polarización de la densidad de carga atómica. Esta polarización es importante para describir correctamente la densidad electrónica en el entorno molecular. Por ejemplo, para un átomo con el carbono que tiene una valencia ocupada "s" y "p" la primera función de polarización sería de tipo "d".

Otro tipo de funciones que también se suele añadir son las funciones difusas. Estas funciones son GTOs con exponentes muy bajos que decaen muy lentamente con la distancia. Estas funciones permiten, por tanto, describir la densidad electrónica de los átomos a distancias largas. Se utilizan para describir estados Rydberg, por ejemplo, aunque en nuestro caso las vamos a utilizar porque también son importantes en la descripción de aniones, al tener éstos una densidad electrónica más difusas que las especies neutras.

Para átomos a partir del tercer período el número de electrones es ya suficientemente elevado como para considerar una alternativa al mero uso de funciones de base. Se trata de sustituir los electrones que no son de valencia por un pseudopotencial que, simulando el comportamiento de esos electrones, los reemplace, reduciendo el coste computacional del cálculo. En nuestro estudio hemos utilizado pseudopotenciales en el átomo de yodo únicamente.

Por tanto, los conjuntos de base utilizados en este estudio han sido los siguientes:

- 6-31+G*, un conjunto de calidad doble-zeta que incorpora funciones de polarización “d” y funciones difusas “s” y “p” en los átomos pesados. Para el I hemos seleccionado el pseudopotencial LANL junto con una base también de calidad doble-zeta denominada LANL2DZ que igualmente incluye funciones de polarización de tipo “d” y una función difusa de tipo “p”.
- 6-311+G*, un conjunto de calidad triple-zeta que incorpora, igual que la base anterior, el mismo tipo de funciones difusas y de polarización. La base y el pseudopotencial del I son los mismos que usamos con la base anterior.
- aug-cc-pVTZ, un conjunto de base triple-zeta pero que incluye un conjunto más amplio de funciones de polarización (“d” y “f”) y difusas (“s”, “p” y “d”) que la base anterior. Es, por tanto, la base más completa de las que hemos seleccionado. Para el yodo, hemos decidido usar un pseudopotencial y su base asociada diferentes. El motivo es que la base aug-cc-pVTZ es bastante grande mientras que la base LANL2DZ del yodo es más bien pequeña. Estas diferencias en el tamaño de las bases cuando se encuentran en la misma molécula de muchas veces problemas así que nos hemos decantado por usar para el yodo una base mayor. Esta base, y su pseudopotencial, se denominan aug-cc-pVTZ-PP. Este pseudopotencial es, además, de “core reducido”, es decir, considera 25 electrones de valencia (los 4s, 4p, 3d, 5s y 5p) frente a los 7 electrones (5s y 5p) del anterior pseudopotencial LANL2DZ.

Finalmente, y para terminar el apartado de Metodología, nos gustaría indicar que todos los cálculos mecano-cuánticos presentados en este estudio se han realizado con el programa Gaussian 16 (Gaussian, 2016) a través de su entorno gráfico para Windows GaussView 6.1.1 (GaussView 2019)

6. RESULTADOS

Como se ha comentado en la introducción de este Trabajo, el principal objetivo de este es la comparación de resultados teóricos obtenidos mediante diferentes funcionales de la densidad para ver qué funcionales dan buenos resultados en reacciones de tipo S_N2 . Por tanto, lo primero que vamos a hacer en este apartado de *Resultados* es describir, cualitativamente, los perfiles de reacción de los procesos S_N2 que hemos analizado en este estudio. Posteriormente, discutiremos muy brevemente los principales parámetros geométricos de reactivos, productos, intermedios y estados de transición involucrados en estas reacciones. Finalmente, el último subapartado será el más importante porque representa el cuerpo principal de este estudio: el análisis de los resultados obtenidos en la predicción de energías de transición y reacción por medio de diferentes funcionales aproximados de la densidad.

6.1. Perfiles de reacción

Como acabamos de comentar, vamos a comenzar el apartado de Resultados con una descripción cualitativa de los perfiles de las dos reacciones S_N2 escogidas como modelo en este estudio: $CH_3Cl + X^-$ ($X = Cl, Br, I$) y $CH_3X + Cl^-$ ($X = Cl, Br, I$). Aunque no se ha comentado explícitamente hasta ahora, es importante recalcar que no estamos teniendo en cuenta los efectos del disolvente: todos los resultados obtenidos en este estudio se han llevado a cabo analizando estas reacciones en **fase gas**. De esta forma, como se comentó en la introducción, podemos aislar la influencia del disolvente y centrarnos en la naturaleza intrínseca de la reacción.

El primer conjunto de reacciones, $CH_3Cl + X^-$ a $CH_3X + Cl^-$ ($X = Cl, Br, I$), representa las reacciones donde varía el nucleófilo, Cl, Br y I, permaneciendo en todos los casos el mismo sustrato, cloruro de metilo. Para estas reacciones, el perfil de reacción general se muestra en la siguiente figura, **Figura 1**.

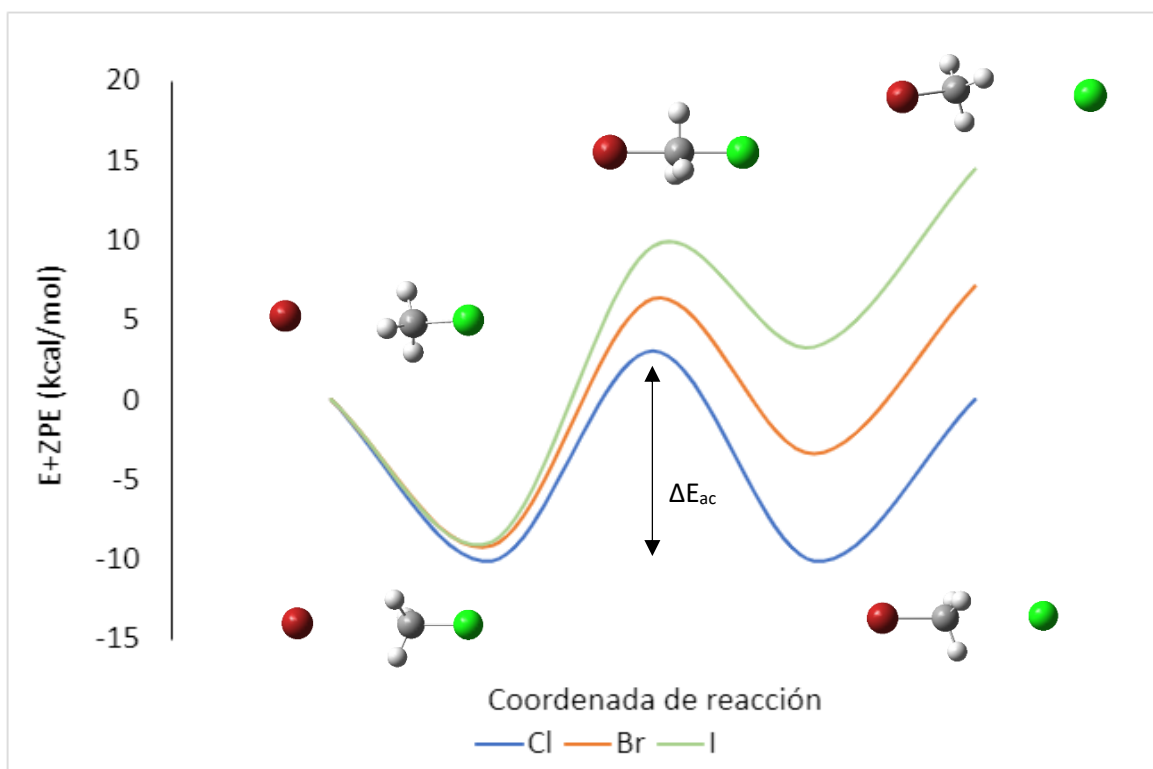


Figura 2. Perfil energético de reacción S_N2 para el mismo sustrato CH_3Cl y diferentes nucleófilos X^- ($X = Cl, Br, I$). Nivel de cálculo: $\omega B97xD/aug-cc-pVTZ$.

Antes de discutir el perfil de la reacción, conviene hacer un comentario acerca del nivel de cálculo usado para representar el perfil. Aún no hemos analizado la bondad de los diferentes funcionales así que no podemos saber qué funcional de la densidad describe correctamente esta reacción. Sin embargo, algunos de los funcionales escogidos para este estudio dan, en general, buenos resultados en reactividad y podemos suponer que describirán de forma correcta, aunque sólo sea cualitativamente, el perfil de reacción. Para las Figuras 1 y 2 hemos escogido entonces el funcional $\omega B97xD$ y la base $aug-cc-pVTZ$. Posteriormente, en el siguiente apartado, comprobaremos que, efectivamente, los perfiles predichos por este nivel de teoría, $\omega B97xD/aug-cc-pVTZ$, se corresponden con los obtenidos usando el método de referencia, el más sofisticado $CCSD(T)/aug-cc-pVTZ$.

Pasamos entonces a describir el perfil mostrado en la **Figura 1**. La reacción comienza con la formación de un complejo pre-reactivo, que corresponde a un mínimo en la Superficie de Energía Potencial (SEP). En este complejo, el nucleófilo X^- ($X = Cl, Br, I$) se une al carbono mediante interacciones electrostáticas. Este complejo pre-reactivo evoluciona

hasta el estado de transición en el que el nucleófilo correspondiente (X) y el grupo saliente (Cl⁻) están unidos de manera parcial al carbono del sustrato. El estado de transición formado corresponde a un máximo de energía en la SEP (tiene todas las frecuencias de vibración positivas salvo una, que es imaginaria). A continuación, partiendo del estado de transición, el enlace entre el grupo saliente y el carbono se va debilitando y se forma el complejo post-reactivo, otro mínimo de energía en la SEP, que evoluciona finalmente hasta los productos.

En este perfil energético se pueden considerar tres tipos de barreras energéticas:

- ΔE_1 , es la diferencia de energía que existe entre los reactivos y el complejo pre-reactivo.
- ΔE_2 , es la energía que corresponde al paso de complejo post-reactivo a los productos.
- ΔE_{ac} , es la energía de activación, diferencia energética neta correspondiente al paso del complejo pre-reactivo al estado de transición.

Normalmente, sólo la barrera asociada al estado de transición, ΔE_{ac} , es relevante. Sin embargo, la barrera ΔE_2 puede representar también un papel importante puesto que la reacción debe superar no sólo la barrera de transición sino también aquella asociada a la propia endotermicidad de los productos. Típicamente, una reacción como la del yodo (línea verde en la Figura 1) se queda en el complejo post-reactivo sin evolucionar posteriormente a los productos. De hecho, el complejo post-reactivo volverá hacia el pre-reactivo rápidamente puesto que ese paso es más favorable.

Como claramente muestra la **Figura 1**, el perfil energético sigue la misma tendencia para los tres halógenos cuando estos actúan como nucleófilos.

- En primer lugar, se produce una estabilización de la energía para dar lugar al complejo pre-reactivo. Se puede comprobar que la profundidad de este primer pozo o mínimo de energía es mayor cuando el nucleófilo es el Cl⁻ y disminuyendo al bajar en el grupo: Cl⁻ > Br⁻ > I⁻, aunque no presenta una diferencia muy notable.
- Este complejo pre-reactivo evoluciona hacia el estado de transición a través de una energía de activación ΔE_{ac} . Se puede observar que la altura de esta barrera

de transición es mayor cuando el nucleófilo es el I^- , seguida del Br^- y el Cl^- , aumentando, por tanto, al bajar en el grupo.

- Posteriormente se forma el complejo post-reactivo, segundo pozo o mínimo en la SEP. La profundidad de este disminuye al bajar en el grupo, siendo el Cl^- el de mayor y el I^- el de menor profundidad. La diferencia entre ellos, al contrario que en el primer mínimo, es mucho mayor.
- Por último, la reacción avanza hacia la formación de los productos pudiéndose observar una desestabilización de estos al pasar de Cl^- a Br^- y de Br^- a I^- como nucleófilos para el mismo sustrato CH_3Cl . El producto más estable y favorable es el CH_3Cl con una diferencia notable respecto al siguiente, CH_3Br , y al menos favorable, el CH_3I .

En definitiva, vemos que reacción es tanto **termodinámica** como **cinéticamente** más favorable al subir en el grupo ($Cl > Br > I$). Estos resultados están de acuerdo con estudios recientes realizados sobre este tipo de reacciones (Bento, 2008a; Hamlin, 2018) y muestran que, en fase gas, el ordenamiento de los halógenos en cuanto a su capacidad nucleofílica es $Cl > Br > I$, es decir, el mismo ordenamiento que la basicidad.

La **Figura 2** muestra las reacciones donde el nucleófilo no varía (Cl^-) y lo que se modifica es el sustrato $CH_3X + Cl^-$ a $CH_3Cl + X^-$ ($X = Cl, Br, I$).

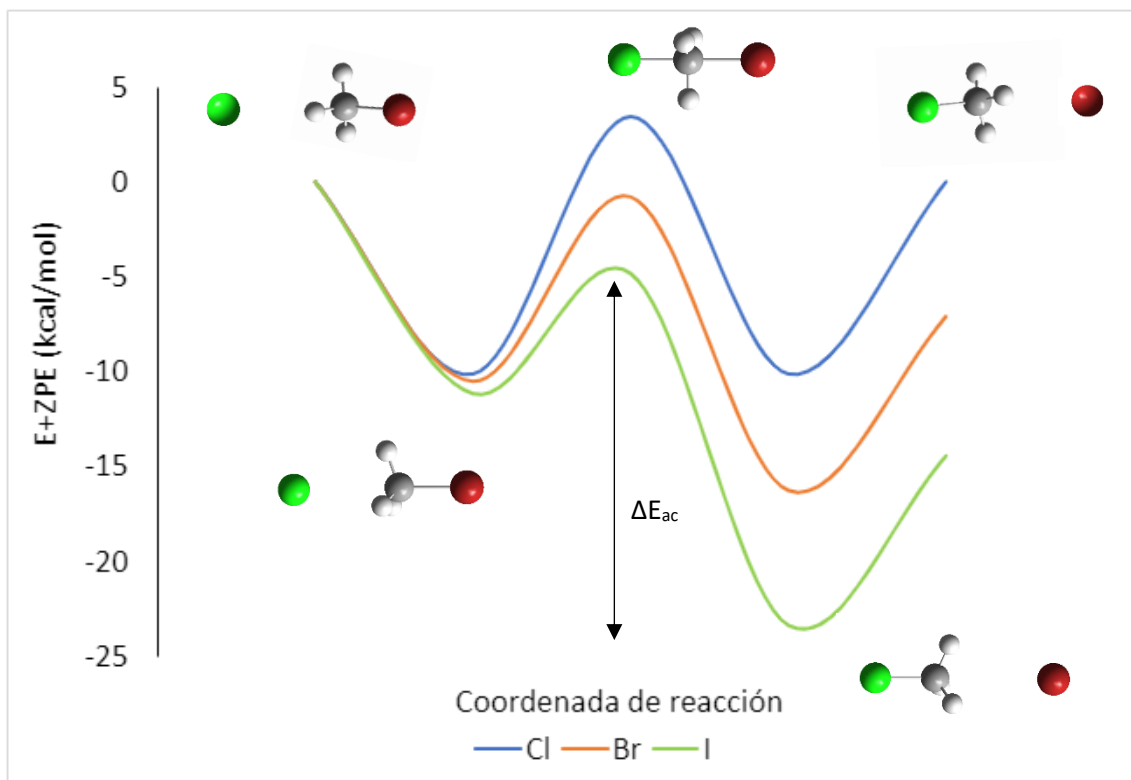


Figura 3. Perfil energético de reacción S_N2 para el mismo nucleófilo Cl^- y diferentes sustratos CH_3X ($X = Cl, Br, I$). Nivel de cálculo: $\omega B97XD/aug-cc-pVTZ$.

La reacción comienza con la formación de un complejo pre-reactivo, que corresponde a un mínimo de energía. En este, el nucleófilo Cl^- se une al carbono del sustrato mediante interacciones electrostáticas y evoluciona hasta el estado de transición en el que el nucleófilo y el grupo saliente correspondiente X^- ($X = Cl, Br, I$) están unidos de manera parcial al carbono del sustrato. El estado de transición formado corresponde a un máximo de energía en la SEP. A continuación, el enlace entre el grupo saliente y el carbono se va debilitando y se forma el complejo post-reactivo quien evoluciona finalmente hasta los productos.

Para las tres reacciones el perfil energético sigue la misma tendencia, al igual que la reacción anterior.

En primer lugar, se puede comprobar que, de nuevo, no hay una diferencia significativa en la profundidad del primer mínimo de energía, asociado al complejo pre-reactivo, entre los tres sustratos. En todo caso, el más bajo en energía se corresponde con el CH_3I , seguido del CH_3Br y del CH_3Cl , aunque, como hemos dicho, las diferencias son pequeñas.

Este complejo pre-reactivo da lugar a un máximo energético, el estado de transición, a través de una energía de activación ΔE_{ac} . Se puede observar que la altura de esta barrera de transición es mayor cuando el sustrato contiene cloro y va disminuyendo con bromo y con yodo. Por tanto, la barrera de transición disminuye al bajar en el grupo.

Posteriormente se forma el complejo post-reactivo cuya profundidad varía más significativamente entre las tres reacciones siendo más profundo el que pertenece a la reacción con el sustrato CH_3I , seguido del CH_3Br y el de menor profundidad el CH_3Cl .

En definitiva, vemos que las reacciones $\text{CH}_3\text{X} + \text{Cl}^- \rightarrow \text{CH}_3\text{Cl} + \text{X}^-$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) son tanto **termodinámica** como **cinéticamente** más favorables al bajar en el grupo ($\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$). Esto está de acuerdo con el hecho, comentado ya en la introducción, de que el yodo es mejor grupo saliente que el bromo y este que el cloro.

6.2. Geometrías

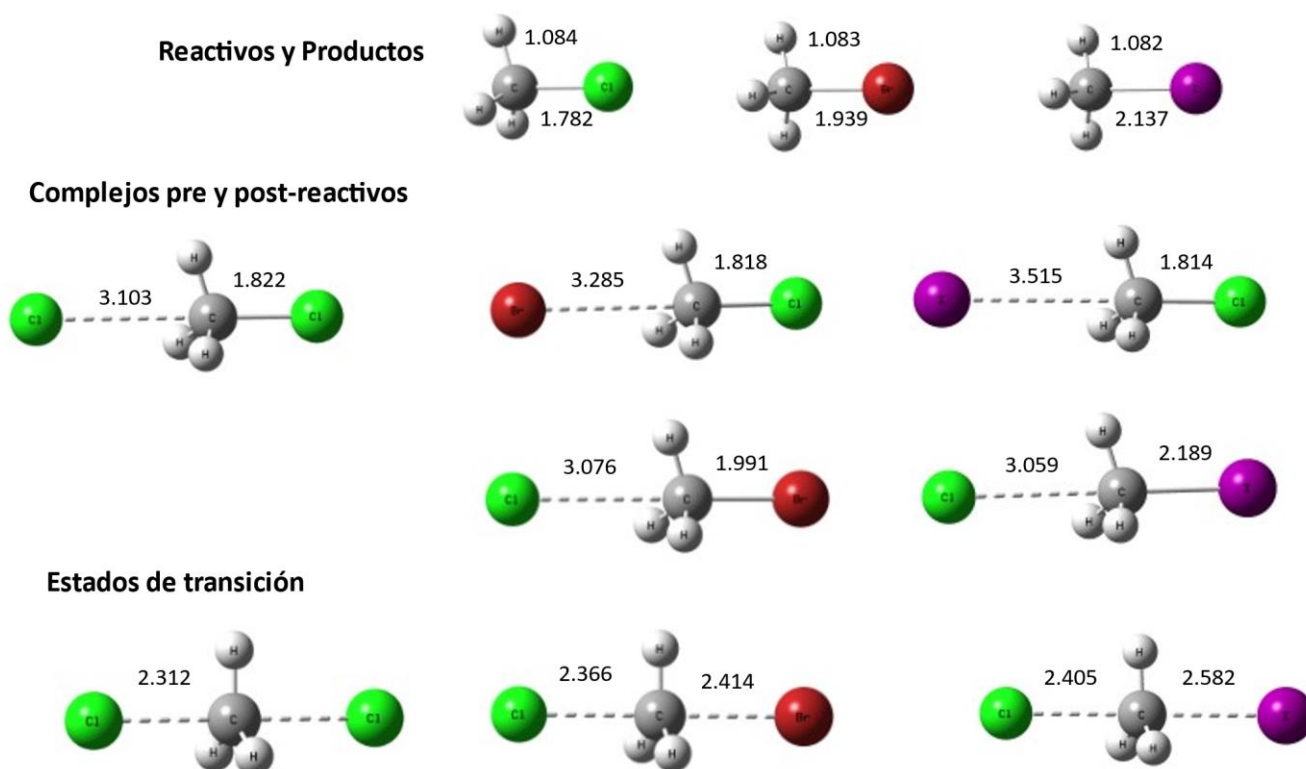


Figura 4. Parámetros geométricos más representativos de los reactivos, productos, complejos pre y post-reactivos y estados de transición. Las distancias están en angstrom y se han calculado a nivel M062X/aug-cc-pVTZ.

A continuación, pasamos a describir los parámetros geométricos más relevantes de los reactivos, productos, complejos pre y post-reactivos y estados de transición. Hemos optimizado las geometrías con los 3 conjuntos de base (6-31+G*, 6-311+G* y aug-cc-pVTZ) y los 7 funcionales (M06L, MN15L, B3LYP, M062X, BMK, ω B97xD y B2PLYPD3). Los resultados se muestran en el Anexo I de este trabajo junto con valores experimentales (para los haluros de alquilo) (NIST, 2022) y valores CCSD(T)-F12 (para el resto de las estructuras) (Dekany, 2021) que podemos usar como referencia.

En la **Figura 4** se muestran los parámetros más representativos obtenidos a nivel M062X/aug-cc-pVTZ. Únicamente hemos escogido este nivel de cálculo para no hacer la discusión de los parámetros geométricos demasiado extensa. Por otro lado, hemos comprobado que este nivel compara bien con los resultados de referencia, experimentales o teóricos.

Comenzamos con los haluros de metilo. La **Figura 4** muestra la distancia de enlace más representativa de estos compuestos, la distancia carbono-halógeno, C-X. Las distancias obtenidas a nivel M062X/aug-cc-pVTZ son 1.782 Å (Cl), 1.939 Å (Br) y 2.137 Å (I) que comparan muy bien con los resultados experimentales: 1.785 Å, 1.934 Å y 2.136 Å, respectivamente. El resto de los funcionales utilizados comparan también muy favorablemente con los resultados experimentales (ver Anexo I).

Pasamos a continuación a describir los complejos pre y post-reactivos. Los primeros 3 complejos mostrados en la **Figura 4** se corresponden con los complejos pre-reactivos de las reacciones donde Cl, Br y I reaccionan con el cloruro de metilo. Los siguientes 2 complejos representan los complejos post-reactivos para estas mismas reacciones. Evidentemente, estos complejos post-reactivos son los complejos pre-reactivos de las reacciones inversas en las que el anión cloruro reacciona con CH₃X (X=Cl, Br, I).

Como podemos observar de la **Figura 4**, las distancias C-Cl en los primeros 3 complejos se alargan unos 0.03 - 0.04 Å con respecto a la distancia de equilibrio en el cloruro de metilo (1.782 Å). El alargamiento disminuye con el tamaño del nucleófilo: 1.822 Å (X=Cl⁻), 1.818 Å (X=Br⁻) y 1.814 Å (X=I⁻). Esta disminución en la distancia de enlace es debida a que la distancia entre el nucleófilo y el carbono del sustrato aumenta con el tamaño del nucleófilo: 3.103 Å (X=Cl⁻), 3.285 Å (X=Br⁻) y 3.515 Å (X=I⁻). Por tanto, cuanto mayor es la distancia entre el nucleófilo y el sustrato menor es la perturbación en la distancia de enlace C-Cl.

El cuarto y quinto complejo en la **Figura 4**, junto con el primero de ellos, representan los 3 complejos pre-reactivos para la reacción $\text{Cl}^- + \text{CH}_3\text{X}$ ($\text{X}=\text{Cl}$, Br , I). Las distancias C-X tampoco se ven gravemente perturbadas con respecto de las distancias de equilibrio, los alargamientos son: 0.040 Å ($\text{X}=\text{Cl}$), 0.052 Å ($\text{X}=\text{Br}$) y 0.052 Å ($\text{X}=\text{I}$). Por su parte, las distancias entre el nucleófilo (Cl^-) y el sustrato CH_3X disminuyen al bajar en el grupo: 3.103 Å ($\text{X}=\text{Cl}$), 3.076 Å ($\text{X}=\text{Br}$) y 3.059 Å ($\text{X}=\text{I}$). El motivo puede ser la disminución del ángulo H-C-X en el sustrato al pasar del Cl al I: 108.4° ($\text{X}=\text{Cl}$), 107.8° ($\text{X}=\text{Br}$) y 107.4° ($\text{X}=\text{I}$). Nos parece que esta disminución permitiría un mayor acercamiento del nucleófilo al carbono debido a un menor impedimento estérico.

Pasamos finalmente a discutir las geometrías de los estados de transición. La **Figura 4** muestra que las distancias $\text{C}\cdots\text{X}$ aumentan al bajar en el grupo debido al mayor tamaño del halógeno: 2.312 Å ($\text{X}=\text{Cl}$), 2.414 Å ($\text{X}=\text{Br}$) y 2.582 Å ($\text{X}=\text{I}$). Estas distancias indican que, como es de esperar, los enlaces C-X del sustrato ya están parcialmente rotos en los estados de transición (las distancias de equilibrio en el sustrato son: 1.782 Å ($\text{X}=\text{Cl}$), 1.939 Å ($\text{X}=\text{Br}$) y 2.137 Å ($\text{X}=\text{I}$)). Por otro lado, las distancias $\text{C}\cdots\text{Cl}$ aumentan al bajar en el grupo: 2.312 Å ($\text{X}=\text{Cl}$), 2.366 Å ($\text{X}=\text{Br}$) y 2.405 Å ($\text{X}=\text{I}$). Nos parece que una posible justificación de esta tendencia se obtiene a partir del postulado de Hammond (IUPAC, 1997). Este postulado sugiere que la geometría del estado de transición se parece más a la geometría de la especie de la que se encuentre más cerca energéticamente, es decir, a la especie menos estable. Como en las reacciones en las que el grupo saliente cambia de Cl a I la reacción es más exotérmica al bajar en el grupo (ver **Figura 3**), el postulado de Hammond sugiere que el estado de transición en el caso del yodo va a ser más parecido a su complejo pre-reactivo que en el caso del Br y del Cl. De hecho, podemos efectivamente comprobar que la distancia de enlace $\text{C}\cdots\text{Cl}$ en el estado de transición del yodo (2.405 Å) es más parecida a la del correspondiente complejo pre-reactivo (3.059 Å, diferencia de 0.654 Å) que en el Br (diferencia de 0.710 Å) y el Cl (diferencia de 0.791 Å).

6.3. Calibración de los funcionales: Energética

Una vez descritos los perfiles de reacción y los parámetros geométricos pasamos a discutir la calibración de los funcionales de la densidad usados en este estudio.

Como quiera que un modelo teórico siempre involucra un método (en este caso un funcional) y un conjunto de base nos parece importante discutir en primer lugar el efecto del conjunto de base para separarlo de la calidad del funcional. La idea en este punto es comprobar si existe alguna diferencia entre las predicciones hechas por los conjuntos de base o si todos dan resultados similares. En el primer caso, nos quedaríamos con los resultados obtenidos con el conjunto aug-cc-pVTZ puesto que es el más completo y, por tanto, el más fiable. En el segundo caso, si las tres bases dan resultados parecidos, eso nos indicaría que las tres son adecuadas para este estudio.

En la **Tabla 1**, por tanto, se recogen los resultados obtenidos con las 3 bases elegidas para este estudio, de menor a mayor tamaño, tenemos: 6-31+G*, 6-311+G* y aug-cc-pVTZ. Evidentemente, con cada base debemos usar un funcional. Para la comparación entre las bases un único funcional sería suficiente. Sin embargo, vamos a emplear 3 funcionales para asegurarnos de que las tendencias observadas no dependen de un funcional concreto.

		$\Delta E+ZPE$ (kcal/mol)								
BASE		6-31+G*			6-311+G*			aug-cc-pVTZ		
FUNCIONALES		BMK	ω B97xD	B2PLYPD3	BMK	ω B97xD	B2P3LYPD3	BMK	ω B97xD	B2P3LYPD3
CH₃Cl+Cl⁻	R	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	pre-R	-9,68	-10,05	-10,07	-9,90	-10,35	-10,38	-9,63	-10,12	-10,68
	TS	2,78	3,10	0,59	2,56	2,86	0,39	2,53	3,04	-0,96
	post-R	-9,68	-10,05	-10,07	-9,90	-10,35	-10,38	-9,63	-10,12	-10,68
	P	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CH₃Cl+Br⁻	R	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	pre-R	-10,42	-10,88	-10,80	-9,01	-9,20	-9,34	-8,78	-9,16	-9,93
	TS	1,64	2,63	0,16	5,09	5,92	3,34	5,56	6,31	1,45
	post-R	-9,29	-8,43	-7,25	-4,60	-3,89	-3,22	-3,75	-3,41	-4,86
	P	3,28	4,52	5,89	5,29	6,73	7,76	6,00	7,10	6,41
CH₃Cl+I⁻	R	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	pre-R	-7,75	-8,92	-8,92	-7,82	-8,99	-9,01	-7,25	-8,21	-8,93
	TS	6,29	9,51	5,76	5,70	9,19	5,75	8,59	9,84	4,21
	post-R	-5,06	3,65	1,90	-6,47	3,13	1,74	1,55	2,72	0,22
	P	1,33	14,18	12,55	0,40	14,12	12,80	10,96	13,19	11,66

Tabla 1. Valores de E+ZPE calculados para las tres reacciones en las que varía el nucleófilo X⁻ (X= Cl, Br, I) empleando tres bases distintas (6-31+G*, 6-311+G* y aug-cc-pVTZ) y tres funcionales para cada base (BMK, ω B97xD, B2PLYPD3).

Comenzando con los resultados del cloro como nucleófilo podemos ver que, tanto para los complejos pre y post-reactivos como para el estado de transición, no existen grandes diferencias al cambiar el conjunto de base. Por ejemplo, para los complejos pre y post-reactivos las diferencias de energía están para todos los funcionales por debajo de la kcal/mol. Para el estado de transición la única diferencia reseñable es la asociada al funcional B2PLYPD3 cuya energía pasa de 0.59 kcal/mol y 0.39 kcal/mol con las bases 6-31+G* y 6-311+G* a -0.96 kcal/mol con la base aug-cc-pVTZ. En todo caso, las diferencias de energía tampoco son muy elevadas.

Al margen de lo discutido sobre los conjuntos de base, ya se pueden observar algunas diferencias entre los tres funcionales escogidos. Por ejemplo, la barrera de transición es 2.78 kcal/mol con el funcional BMK, pero 0.59 kcal/mol con el funcional B2PLYPD3 y la base 6-31+G*. Como quiera que las diferencias entre los funcionales se discutirán más adelante, en este momento nos vamos a centrar únicamente en el efecto de la base.

Por tanto, en lo que al cloro se refiere, los tres conjuntos de base, a pesar de sus diferencias de calidad, dan resultados muy parecidos.

El efecto de la base, sin embargo, es más notorio cuando pasamos al Br y al I. Así, las barreras de transición en el caso del Br pasan de 0.16 - 2.63 kcal/mol con la base 6-31+G* a 3.34 - 5.92 kcal/mol con la base 6-311+G*. Esto implica que el paso de una base doble-zeta a una triple-zeta es relevante en este caso. Igualmente, para el complejo post-reactivo y los productos de reacción las energías relativas también cambian notablemente al pasar de la base 6-31+G* a la 6-311+G*. Así, para el complejo post-reactivo tenemos un cambio de -7.3 – -9.3 kcal/mol a -3.2 – -4.6 kcal/mol y para los productos de 3.3 - 5.9 kcal/mol a 5.3 - 7.8 kcal/mol.

Para el yodo también observamos diferencias entre las bases, aunque aquí el análisis es un poco más elaborado. Así, para el complejo post-reactivo no se observa mucha diferencia al pasar de la 6-31+G* a 6-311+G* pero sí hay cambios entre estas bases y la aug-cc-pVTZ: 1.9 – -5.1 kcal/mol (6-31+G*), 1.7 – -6.5 kcal/mol (6-311+G*) pero 0.2 – 2.72 kcal/mol (aug-cc-pVTZ). Para los productos de reacción, por otro lado, las diferencias están asociadas al tipo de funcional utilizado. Así las energías relativas para los funcionales ω B97xD y B2PLYPD3 no cambian apreciablemente con el conjunto de base (14.2, 14.1 y 13.2 kcal/mol para ω B97xD) mientras que para BMK sí lo hacen (1.3, 0.4 y 11.0 kcal/mol). Para el estado de transición, por último, existen ciertas diferencias al cambiar el conjunto de base, aunque estas no son especialmente notables. Por tanto, aunque el análisis en el caso del yodo es más complejo, podemos ver que existe un claro efecto de la base que debemos tener en cuenta.

En conclusión, existen evidentes diferencias en los resultados obtenidos con los tres conjuntos de base. Estas diferencias, como hemos visto, dependen tanto del halogenuro como de la calidad de la base (doble o triple-zeta) y del tipo de funcional lo hace el análisis algo complejo. En todo caso, la conclusión principal es que la base tiene un efecto notable lo que sugiere que, para la comparación entre funcionales que discutiremos en el siguiente apartado, debemos escoger la base de mayor calidad que es la aug-cc-pVTZ.

Pasamos a continuación a discutir la calidad de los siete funcionales analizados.

El conjunto de base que hemos utilizado es, como comentamos anteriormente, el aug-cc-pVTZ. Este conjunto de base es bastante completo y debería dar resultados semicuantitativos cuando se usa con un funcional de buena calidad. El conjunto de base usado en los cálculos de referencia es algo superior, el aug-cc-pVQZ. Sin embargo, las diferencias entre los resultados obtenidos con ambas bases no deberían ser demasiado elevados puesto que ambas ya son de buena calidad.

Comenzamos con las reacciones en las que se mantiene el mismo sustrato, CH_3Cl , y varía el nucleófilo, X^- ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$). La **Tabla 2** recoge las energías relativas del complejo pre-reactivo, el estado de transición, el complejo post-reactivo y los productos de reacción. La **Tabla 3** recoge los errores absolutos calculados, sin tener en cuenta el signo, a partir de los datos recogidos en la Tabla 2.

Empezando con la reacción del Cl como nucleófilo, la **Tabla 2** muestra que, para el complejo pre-reactivo, todos los funcionales dan resultados en buen acuerdo con la referencia. La **Tabla 3** indica que el error mayor es para B3LYP (1.15 kcal/mol) y el menor para B2PLYPD3 (0.00 kcal/mol).

$\Delta E+ZPE$ (kcal/mol)									
BASE		aug-cc-pVTZ							aug-cc-pVQZ
FUNCIONALES		M06L	MN15L	B3LYP	M062X	BMK	ω B97xD	B2PLYPD3	CCSD(T)-F12b
$\text{CH}_3\text{Cl}+\text{Cl}^-$	R	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	pre-R	-11,10	-11,64	-9,53	-11,17	-9,63	-10,12	-10,68	-10,68
	TS	-2,14	0,06	-1,30	1,63	2,53	3,04	-0,96	2,23
	post-R	-11,10	-11,64	-9,53	-11,17	-9,63	-10,12	-10,68	-10,68
	P	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
$\text{CH}_3\text{Cl}+\text{Br}^-$	R	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	pre-R	-9,75	-10,40	-8,45	-10,11	-8,78	-9,16	-9,93	-9,68
	TS	0,57	3,38	1,62	5,02	5,56	6,31	1,45	5,22
	post-R	-6,43	-4,70	-3,11	-3,41	-3,75	-3,41	-4,86	-3,39
	P	4,75	7,42	7,08	8,39	6,00	7,10	6,41	7,74
$\text{CH}_3\text{Cl}+\text{I}^-$	R	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	pre-R	-8,43	-9,12	-7,26	-8,95	-7,25	-8,21	-8,93	-8,46
	TS	2,87	6,74	4,70	8,51	8,59	9,84	4,21	9,10
	post-R	-1,89	1,75	2,12	3,13	1,55	2,72	0,22	2,99
	P	9,72	14,10	12,61	14,96	10,96	13,19	11,66	14,25

Tabla 2. Energías relativas ($\Delta E+ZPE$; en kcal/mol) calculadas para las tres reacciones en las que tenemos el mismo sustrato CH_3Cl y varía el nucleófilo X^- ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) empleando la base aug-cc-pVTZ con los siete funcionales indicados (M06L, MN15L, B3LYP, M062X, BMK, ω B97xD, B2PLYPD3). La última columna recoge los valores de referencia a nivel de teoría CCSD(T)-F12b/aug-cc-pVQZ (Dekany, 2021).

Errores (kcal/mol)									
BASE		aug-cc-pVTZ							aug-cc-pVQZ
FUNCIONALES		M06L	MN15L	B3LYP	M062X	BMK	ω B97xD	B2PLYPD3	CCSD(T)-F12b
$\text{CH}_3\text{Cl}+\text{Cl}^-$	R	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	pre-R	0,42	0,96	1,15	0,49	1,05	0,56	0,00	-10,68
	TS	4,37	2,17	3,53	0,60	0,30	0,81	3,19	2,23
	post-R	0,42	0,96	1,15	0,49	1,05	0,56	0,00	-10,68
	P	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Promedio		1,74	1,36	1,94	0,53	0,80	0,64	1,06	
$\text{CH}_3\text{Cl}+\text{Br}^-$	R	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	pre-R	0,07	0,72	1,23	0,43	0,90	0,52	0,25	-9,68
	TS	4,65	1,84	3,60	0,20	0,34	1,09	3,77	5,22
	post-R	3,04	1,31	0,28	0,02	0,36	0,02	1,47	-3,39
	P	2,99	0,32	0,66	0,65	1,74	0,64	1,33	7,74
Promedio		2,69	1,05	1,44	0,33	0,84	0,57	1,71	
$\text{CH}_3\text{Cl}+\text{I}^-$	R	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	pre-R	0,03	0,66	1,20	0,49	1,21	0,25	0,47	-8,46
	TS	6,23	2,36	4,40	0,59	0,51	0,74	4,89	9,10
	post-R	4,88	1,24	0,87	0,14	1,44	0,27	2,77	2,99
	P	4,53	0,15	1,64	0,71	3,29	1,06	2,59	14,25
Promedio		3,92	1,10	2,03	0,48	1,61	0,58	2,68	

Tabla 3. Errores sin tener en cuenta el signo (en kcal/mol) para las tres reacciones $\text{CH}_3\text{Cl} + \text{X}^-$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) y los siete funcionales analizados con respecto de los valores de referencia CCSD(T)-F12b/aug-cc-pVQZ mostrados también en la última columna (Dekany, 2021).

Con respecto del estado de transición, los resultados son un poco más dispares. Los funcionales que peor resultado proporcionan predicen una energía del estado de transición por debajo del nivel de energía de los reactivos, es decir, no habría una barrera neta de reacción. Estos funcionales son (energías relativas, **Tabla 2**, entre paréntesis): M06L (-2.14 kcal/mol), B3LYP (-1.30 kcal/mol) y B2PLYPD3 (-0.96 kcal/mol). El funcional MN15L, por otro lado, da lugar a una barrera demasiado baja (0.06 kcal/mol). Finalmente, los funcionales M062X, BMK y ω B97xD proporcionan un buen resultado con energías relativas bastante similares a la referencia (errores absolutos, **Tabla 3**, entre paréntesis): 1.63 kcal/mol (0.60 kcal/mol), 2.53 kcal/mol (0.30 kcal/mol), 3.04 kcal/mol (0.81 kcal/mol). Estos tres funcionales predicen una barrera de transición con un error absoluto menor de 1 kcal/mol lo que es un resultado bastante notable.

Pasamos a continuación a discutir los resultados del Br como nucleófilo. Comenzamos con el complejo pre-reactivo. Para este complejo las energías relativas obtenidas con todos los funcionales están en un buen acuerdo con la referencia, los errores absolutos son menores de 1 kcal/mol salvo para B3LYP, aunque aquí el error también es pequeño, 1.23 kcal/mol.

Pasamos al estado de transición donde observamos resultados parecidos a los descritos anteriormente para el Cl. Así, los funcionales M06L, MN15L, B3LYP y B2PLYPD3 subestiman notablemente, de nuevo, la barrera de transición; los errores absolutos son (**Tabla 3**): 4.65 kcal/mol, 1.84 kcal/mol, 3.60 kcal/mol y 3.77 kcal/mol, respectivamente. Por el contrario, los funcionales M062X, BMK y ω B97xD proporcionan barreras en razonable acuerdo con la referencia, sus errores son: 0.20 kcal/mol, 0.34 kcal/mol y 1.09 kcal/mol.

En lo que se refiere al complejo post-reactivo, los mejores funcionales son (errores absolutos, **Tabla 3**, entre paréntesis): B3LYP (0.28 kcal/mol), M062X (0.02 kcal/mol), BMK (0.36 kcal/mol) y ω B97Xd (0.02 kcal/mol). Entre ellos, como se puede comprobar, destacan M062X y ω B97Xd. En cambio, los funcionales que proporcionan peores resultados son M06L (3.04 kcal/mol), MN15L (1.31 kcal/mol) y B2PLYPD3 (1.47 kcal/mol).

Finalmente, para los productos, nos encontramos con resultados bastante similares a los de referencia con los funcionales MN15L, B3LYP, M062X, y ω B97Xd, cuyos errores absolutos son (**Tabla 3**): 0.32 kcal/mol, 0.66 kcal/mol, 0.65 kcal/mol y 0.64 kcal/mol, respectivamente. En cambio, los tres funcionales restantes proporcionan resultados un poco más dispares (errores absolutos entre paréntesis): M06L (2.99 kcal/mol), BMK (1.74 kcal/mol) y B2PPLYPD3 (1.33 kcal/mol).

Por último, pasamos a discutir los resultados del I como nucleófilo. Analizando la **Tabla 2**, podemos observar que, para el complejo pre-reactivo, todos los funcionales dan resultados en buen acuerdo con la referencia. La **Tabla 3** indica que el error mayor es para BMK (1.21 kcal/mol) y el menor para M06L (0.03 kcal/mol).

A continuación, describimos el estado de transición. Los resultados observados son parecidos a los de los casos anteriores para el Cl y para el Br. Así, los funcionales M062X, BMK y ω B97xD proporcionan barreras en razonable acuerdo con la referencia y sus errores absolutos son (**Tabla 3**): 0.59 kcal/mol, 0.51 kcal/mol y 0.74 kcal/mol, respectivamente. Por el contrario, se puede comprobar en la **Tabla 2** de energías relativas, que los funcionales M06L, MN15L, B3LYP y B2PPLYPD3 subestiman notablemente, de nuevo, la barrera de transición; los errores absolutos (**Tabla 3**) son: 6.23 kcal/mol, 2.36 kcal/mol, 4.40 kcal/mol y 4.89 kcal/mol.

Pasamos al complejo post-reactivo. Para este, nos encontramos con buenos resultados con los funcionales (errores absolutos entre paréntesis): B3LYP (0.87 kcal/mol), M062X (0.14 kcal/mol) y ω B97xD (0.27 kcal/mol); mientras que los funcionales M06L, MN15L, BMK y B2PPLYPD3, dan peores resultados con los siguientes errores: 4.88 kcal/mol, 1.24 kcal/mol, 1.44 kcal/mol y 2.77 kcal/mol, respectivamente. Se observa la misma tendencia que para el caso anterior con el Br, exceptuando el funcional BMK.

Finalmente, pasamos a describir los productos. Para ellos hay dos funcionales que proporcionan los mejores resultados: MN15L, M062X y ω B97xD cuyos errores absolutos son (**Tabla 3**): 0.15 kcal/mol, 0.71 kcal/mol y 1.06 kcal/mol; mientras que los demás funcionales dan resultados algo más dispares: M06L (4.53 kcal/mol), B3LYP (1.64 kcal/mol), BMK (3.29 kcal/mol) y B2PPLYPD3 (2.59 kcal/mol).

Como conclusión del análisis de estas reacciones en las que hemos mantenido fijo el sustrato y modificado el nucleófilo, podemos concluir que los mejores funcionales son claramente M062X y ω B97xD que dan buenos resultados tanto para los estados de transición (cinética) como para los intermedios y productos (termoquímica). Podríamos destacar el primero de ellos, M062X, aunque ambos son adecuados para la realización de este tipo de estudio. El funcional BMK proporciona buenas barreras de transición en las tres reacciones, pero no da tan buenos resultados como los dos anteriores para los productos e intermedios de reacción. Aparentemente, de hecho, el error cometido por este funcional aumenta al bajar en el grupo. Así, los resultados termoquímicos obtenidos con BMK son buenos para el Cl, aceptables para el Br y algo peores para el I. Otro funcional que proporciona resultados bastante adecuados es el MN15L, pero comete mayor error para las barreras de transición que los tres funcionales mencionados. Estos errores varían entre 1.84 kcal/mol (Br) y 2.36 kcal/mol (I).

Por último, los demás funcionales, M06L, B3LYP y B2PLYPD3 no están al nivel de los anteriores y no proporcionan resultados de suficiente calidad, especialmente para las predicciones de las energías de los estados de transición. Sus errores promedio para los tres halógenos son 2.78 kcal/mol, 1.80 kcal/mol y 1.82 kcal/mol, respectivamente.

Pasamos al segundo tipo de reacciones en las que se mantiene el mismo nucleófilo, Cl⁻, y varía el sustrato, CH₃X (X = Cl, Br, I). Para este conjunto de reacciones la **Tabla 4** es la que recoge las energías relativas del complejo pre-reactivo, el estado de transición, el complejo post-reactivo y los productos de reacción. La **Tabla 5**, por su parte, recoge los errores absolutos calculados, sin tener en cuenta el signo, a partir de los datos recogidos en la Tabla 4.

		$\Delta E+ZPE$ (kcal/mol)							
BASE		aug-cc-pVTZ							aug-cc-pVQZ
FUNCIONALES		M06L	MN15L	B3LYP	M062X	BMK	ω B97xD	B2PLYPD3	CCSD(T)-F12b
$\text{CH}_3\text{Cl}+\text{Cl}^-$	R	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	pre-R	-11,10	-11,64	-9,53	-11,17	-9,63	-10,12	-10,68	-10,68
	TS	-2,14	0,06	-1,30	1,63	2,53	3,04	-0,96	2,23
	post-R	-11,10	-11,64	-9,53	-11,17	-9,63	-10,12	-10,68	-10,68
	P	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
$\text{CH}_3\text{Br}+\text{Cl}^-$	R	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	pre-R	-11,19	-12,12	-10,19	-11,80	-9,76	-10,51	-11,27	-11,13
	TS	-4,18	-4,04	-5,46	-3,38	-0,44	-0,79	-4,96	-2,52
	post-R	-14,51	-17,82	-15,53	-18,50	-14,78	-16,26	-16,34	-17,42
	P	-4,75	-7,42	-7,08	-8,39	-6,00	-7,10	-6,41	-7,74
$\text{CH}_3\text{I}+\text{Cl}^-$	R	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	pre-R	-11,60	-12,35	-10,49	-11,83	-9,41	-10,47	-11,44	-11,26
	TS	-6,85	-7,36	-7,92	-6,44	-2,37	-3,35	-7,45	-5,15
	post-R	-18,14	-23,22	-19,88	-23,91	-18,21	-21,41	-20,59	-22,71
	P	-9,72	-14,10	-12,61	-14,96	-10,96	-13,19	-11,66	-14,25

Tabla 4. Energías relativas ($\Delta E+ZPE$; en kcal/mol) calculadas para las tres reacciones en las que varía el sustrato CH_3X ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) y no varía el nucleófilo X^- ($\text{X} = \text{Cl}$) empleando la base aug-cc-pVTZ con los siete funcionales indicados (M06L, MN15L, B3LYP, M062X, BMK, ω B97xD, B2PLYPD3). La última columna recoge los valores de referencia a nivel de teoría CCSD(T)-F12b/aug-cc-pVQZ (Dekany, 2021).

		Errores (kcal/mol)							
BASE		aug-cc-pVTZ							aug-cc-pVQZ
FUNCIONALES		M06L	MN15L	B3LYP	M062X	BMK	ω B97xD	B2PLYPD3	CCSD(T)-F12b
$\text{CH}_3\text{Cl}+\text{Cl}^-$	R	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	pre-R	0,42	0,96	1,15	0,49	1,05	0,56	0,00	-10,68
	TS	4,37	2,17	3,53	0,60	0,30	0,81	3,19	2,23
	post-R	0,42	0,96	1,15	0,49	1,05	0,56	0,00	-10,68
	P	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Promedio		1,74	1,36	1,94	0,53	0,80	0,64	1,06	
$\text{CH}_3\text{Br}+\text{Cl}^-$	R	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	pre-R	0,06	0,99	0,94	0,67	1,37	0,62	0,14	-11,13
	TS	1,66	1,52	2,94	0,86	2,08	1,73	2,44	-2,52
	post-R	2,91	0,40	1,89	1,08	2,64	1,16	1,08	-17,42
	P	2,99	0,32	0,66	0,65	1,74	0,64	1,33	-7,74
Promedio		1,16	0,73	1,44	0,65	1,52	0,88	0,92	
$\text{CH}_3\text{I}+\text{Cl}^-$	R	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	pre-R	0,34	1,09	0,77	0,57	1,85	0,79	0,18	-11,26
	TS	1,70	2,21	2,77	1,29	2,78	1,80	2,30	-5,15
	post-R	4,57	0,51	2,83	1,20	4,50	1,30	2,12	-22,71
	P	4,53	0,15	1,64	0,71	3,29	1,06	2,59	-14,25
Promedio		1,65	0,95	1,59	0,77	2,28	0,97	1,15	

Tabla 5. Errores sin tener en cuenta el signo (en kcal/mol) para las tres reacciones CH_3X ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) + Cl^- y los siete funcionales analizados con respecto de los valores de referencia CCSD(T)-F12b/aug-cc-pVQZ mostrados también en la última columna (Dekany, 2021).

La reacción correspondiente al sustrato que contiene Cl, CH₃Cl, es exactamente la misma que en el caso anterior y, por lo tanto, proporciona los mismos resultados. Para esta reacción, los datos de energías relativas de las **Tablas 2 y 4** son los mismos, y los errores absolutos de las **Tablas 3 y 5** son iguales. Recordamos que, con respecto al complejo pre-reactivo, se observan buenos resultados con todos los funcionales respecto del valor de referencia. Para el estado de transición los resultados son más dispares. Los funcionales que peor resultado proporcionan son M06L, B3LYP y B2PLYPD3. Estos predicen una energía del estado de transición por debajo del nivel de energía de los reactivos, es decir, no habría una barrera neta de reacción. El funcional MN15L, por otro lado, da lugar a una barrera demasiado baja. Los funcionales M062X, BMK y ωB97xD proporcionan un buen resultado con energías relativas bastante similares a la referencia y predicen una barrera de transición con un error absoluto menor de 1 kcal/mol.

Seguidamente, pasamos a discutir los resultados de la reacción cuyo sustrato contiene un Br, CH₃Br+Cl⁻. Comenzamos con el complejo pre-reactivo. La **Tabla 4** muestra que, todos los funcionales proporcionan resultados en buen acuerdo con respecto de la referencia. La **Tabla 5** indica que el error mayor es para BMK (1.37 kcal/mol) y el menor para M06L (0.06 kcal/mol).

Pasamos a describir el estado de transición, y en este caso el funcional que mejor resultado proporciona es M062X con un error absoluto de 0.86 kcal/mol (**Tabla 5**). Por el contrario, el resto de funcionales presentan peores resultados (errores absolutos, **Tabla 5**, entre paréntesis): M06L (1.66 kcal/mol), MN15L (1.52 kcal/mol), B3LYP (2.94 kcal/mol), BMK (2.08 kcal/mol), ωB97xD (1.73 kcal/mol) y B2PLYPD3 (2.44 kcal/mol).

Con lo que respecta al complejo post-reactivo, los funcionales que dan resultados más próximos al de referencia son el MN15L con un error absoluto de 0.40 kcal/mol (**Tabla 5**), M062X (1.08 kcal/mol), ωB97xD (1.16 kcal/mol) y B2PLYPD3 (1.08 kcal/mol). Con los demás funcionales se obtienen errores algo más elevados: M06L (2.91 kcal/mol), B3LYP (1.89 kcal/mol) y BMK (2.64 kcal/mol).

Finalmente, en el caso de los productos, hay cuatro funcionales que proporcionan buenos resultados (errores absolutos, **Tabla 5**, entre paréntesis): MN15L (0.32

kcal/mol), B3LYP (0.66 kcal/mol), M062X (0.65 kcal/mol) y ω B97xD (0.64 kcal/mol) mientras que los funcionales M06L (2.99 kcal/mol), BMK (1.74 kcal/mol) y B2PLYPD3 (1.33 kcal/mol) dan resultados algo peores.

A continuación, pasamos a discutir los resultados obtenidos con la reacción cuyo sustrato contiene un I, CH₃I. Comenzamos con el complejo pre-reactivo y, al igual que ocurría en el caso anterior para el CH₃Br, todos los funcionales dan resultados en buen acuerdo con respecto a la referencia exceptuando el BMK cuyo resultado es un poco más dispar, con un error absoluto de 1.85 kcal/mol (**Tabla 5**). El mayor error es para MN15L con 1.09 kcal/mol y el menor error es para B2PLYPD3 con 0.18 kcal/mol, indicados en la **Tabla 5**.

En el caso del estado de transición, los resultados difieren algo más del valor tomado como referencia. En la **Tabla 5** se puede observar que el funcional con menor error es M062X con 1.29 kcal/mol y el que presenta mayor error es BMK con 2.78 kcal/mol. Los funcionales M06L y ω B97xD también proporcionan barreras en un razonable buen acuerdo con la referencia: 1.70 kcal/mol y 1.80 kcal/mol, respectivamente.

Pasamos al complejo post-reactivo, donde, al igual que en el caso del CH₃Br, es el funcional MN15L el que da mejor resultado con respecto a la referencia con un error absoluto de 0.51 kcal/mol (**Tabla 5**). Los funcionales M062X (1.20 kcal/mol) y ω B97xD (1.30 kcal/mol) proporcionan también energías razonables mientras que los demás funcionales proporcionan resultados algo peores: M06L (4.57 kcal/mol), B3LYP (2.83 kcal/mol), BMK (4.50 kcal/mol) y B2PLYPD3 (2.12 kcal/mol).

Con lo que respecta a los productos, los funcionales MN15L, M062X y ω B97xD proporcionan mejores resultados que el resto, con un error absoluto de (**Tabla 5**): 0.15 kcal/mol, 0.71 kcal/mol y 1.06 kcal/mol, respectivamente. Los demás funcionales dan resultados algo más dispares (errores absolutos, **Tabla 5**, entre paréntesis): M062X (4.53 kcal/mol), B3LYP (1.64 kcal/mol), BMK (3.29 kcal/mol) y B2PLYPD3 (2.59 kcal/mol).

Pasamos a discutir brevemente las principales conclusiones que obtenemos del estudio de las reacciones en las que modificamos el sustrato, CH₃X (X = Cl, Br, I), y mantenemos fijo el nucleófilo, Cl⁻. Los funcionales que peores resultados proporcionan son,

claramente, M06L, B3LYP y BMK con errores promedio para los tres halógenos: 1.52 kcal/mol, 1.66 kcal/mol y 1.53 kcal/mol, respectivamente. Los errores promedio no son demasiado elevados, pero es importante destacar que estos tres funcionales dan lugar a errores elevados en las barreras de transición lo que los inhabilita para estudios cinéticos en estos sistemas. Es particularmente destacable el error cometido por el funcional BMK que ha sido desarrollado para estudios cinéticos. Curiosamente, para este funcional también observamos aquí que el error aumenta al bajar en el grupo. Yendo de peores a mejores resultados, el siguiente funcional es B2PLYPD3 que, aunque presenta un error promedio inferior a los anteriores, aun así, no proporciona buenas barreras de transición con errores superiores a las 2 kcal/mol. Finalmente, los mejores funcionales para estas reacciones son MN15L, M062X y ω B97xD. Sin embargo, el funcional MN15L es, de los tres, el que peores predicciones realiza en las barreras de transición con errores entre 1.52 kcal/mol (Br) y 2.21 kcal/mol (I). De entre los funcionales M062X y ω B97xD podríamos destacar, para estas reacciones, el primero de ellos que proporciona mejores energías del estado de transición. Pero, en general, ambos funcionales son adecuados para el estudio de estos procesos.

Considerando ahora ambas reacciones conjuntamente vamos a discutir los resultados proporcionados por cada familia de funcionales:

- Funcionales de tipo meta-GGA. Los dos funcionales meta-GGA considerados en este estudio son M06L y MN15L. Estos funcionales, como se describió en el apartado de metodología, contienen términos que dependen de la densidad, de su gradiente (GGA) y de la derivada segunda (meta). Son, de todos los funcionales seleccionados, los más económicos desde el punto de vista computacional.

De los dos funcionales meta-GGA utilizados el que claramente proporciona mejores resultados es MN15L. Sin embargo, este funcional da lugar a errores entre los 1.52 kcal/mol y los 2.36 kcal/mol para las barreras de transición (consideramos aquí ambos tipos de reacciones). Estos errores son significativos para estudios cinéticos así que los resultados proporcionados por este funcional, para las barreras de transición, deben ser

considerados con cuidado. Por otro lado, las energías relativas de los productos y los intermedios de reacción son bastante razonables por lo que este funcional sí puede ser recomendado para estudios termoquímicos.

Respecto del funcional M06L, únicamente proporciona resultados razonables para el cloro y ni siquiera el estado de transición se describe correctamente para este halógeno. Para los otros dos halógenos tanto la termoquímica como la cinética se describen bastante mal.

Por tanto, si debemos recomendar un funcional de tipo meta-GGA para el estudio de estas reacciones recomendaríamos MN15L siempre que se tenga cierto cuidado con las barreras de transición.

- Funcionales híbridos. Los funcionales híbridos considerado en este estudio son B3LYP, M062X, BMK y ω B97xD. Estos funcionales incorporan, adicionalmente, el intercambio Hartree-Fock que se ha comprobado que es relevante particularmente en los estados de transición. No obstante, también se sabe que no todos los híbridos describen correctamente barreras de transición. Ese el motivo por el que se han desarrollado funcionales para estudios cinéticos, como BMK. Sin embargo, como hemos comentado más arriba, este funcional no nos ha proporcionado siempre buenos resultados y, en concreto, predice errores en las barreras superiores a las 2 kcal/mol para las reacciones $\text{CH}_3\text{Br}+\text{Cl}^-$ y $\text{CH}_3\text{I}+\text{Cl}^-$.

El funcional B3LYP, por su parte, predice bastante mal las barreras de transición con errores entre los 2.77 kcal/mol y 4.40 kcal/mol. La termoquímica no la predice del todo mal (el error máximo es 1.64 kcal/mol) pero no siempre da buenos resultados con los complejos post-reactivos (con errores 1.89 kcal/mol y 2.83 kcal/mol para las reacciones $\text{CH}_3\text{Br}+\text{Cl}^-$ y $\text{CH}_3\text{I}+\text{Cl}^-$).

Los funcionales M062X y ω B97xD son, finalmente, los que mejores resultados proporcionan, como se ha descrito en detalle anteriormente, proporcionando tanto buenas barreras de transición (especialmente M062X para el segundo conjunto de reacciones) como buenas energías relativas.

Por tanto, dentro de esta familia, nuestra recomendación es clara: los funcionales M062X y ω B97xD son adecuados para el estudio de estas reacciones. Quizá algo más adecuado el primero de ellos. Los funcionales BMK y B3LYP deberían ser descartados.

- Funcionales doble-híbridos. El único funcional doble híbrido que hemos considerado en este estudio es B2PLYPD3. Estos funcionales son los más caros, desde el punto de vista computacional. Un resultado muy interesante de este estudio es el hecho de que este funcional realmente no proporciona buenos resultados para estas reacciones, ni cinéticos ni termoquímicos. Así, da lugar a errores en las barreras de transición de entre 2.30 kcal/mol y 4.89 kcal/mol considerando ambos conjuntos de reacciones. Estos resultados son inaceptables para un funcional tan complejo y caro como es B2PLYPD3. Para la termoquímica tampoco proporciona siempre buenos resultados, por ejemplo, ambos tipos de reacciones con Br y I los errores en las energías de los productos de reacción son 1.33 kcal/mol y 2.59 kcal/mol, de nuevo demasiado elevados para un funcional de esta categoría.

Como conclusión global del estudio de ambas reacciones podemos decir que los mejores funcionales son M062X y ω B97xD, dos funcionales híbridos. De entre estos dos, que proporcionan buenos resultados tanto para la termoquímica de la reacción como para las barreras de transición, nosotros destacaríamos el M062X que da lugar a errores algo más pequeños. De entre los funcionales meta-GGA, más baratos computacionalmente que los híbridos, destacaríamos MN15L, aunque hay que tener cierta precaución con las barreras de transición calculadas con este funcional.

Por tanto, concluimos que ambos niveles, M062X/aug-cc-pVTZ y ω B97xD/aug-cc-pVTZ, son adecuados para el estudio de reacciones de sustitución nucleofílica de segundo orden en las que se encuentren haluros como grupos salientes y nucleófilos.

Y antes de finalizar este estudio nos gustaría retomar muy brevemente la cuestión de los conjuntos de base. La idea es que anteriormente analizamos de forma global los conjuntos de base, es decir, sin entrar en detalles de cómo variaban los resultados de

cada base con cada uno de los funcionales. Ahora que ya hemos seleccionado dos funcionales de entre los siete estudiados (M062X y ω B97xD), nos parece interesante volver a analizar el comportamiento de las tres bases con estos dos funcionales en concreto.

Los resultados obtenidos con los tres conjuntos de base, 6-31+G*, 6-311+G* y aug-cc-pVTZ, para los funcionales M062X y ω B97xD se recogen en la **Tabla 6** para las reacciones $X^- + \text{CH}_3\text{Cl}$ (X=Cl, Br, I).

$\Delta E + \text{ZPE}$ (kcal/mol)								
BASE		6-31+G*		6-311+G*		aug-cc-pVTZ		aug-cc-pVQZ
FUNCIONALES		M062X	ω B97xD	M062X	ω B97xD	M062X	ω B97xD	CCSD(T)-F12b
CH₃Cl+Cl⁻	R	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	pre-R	-10,96	-10,05	-11,45	-10,35	-11,17	-10,12	-10,68
	TS	1,84	3,10	1,54	2,86	1,63	3,04	2,23
	post-R	-10,96	-10,05	-11,45	-10,35	-11,17	-10,12	-10,68
	P	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CH₃Cl+Br⁻	R	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	pre-R	-11,85	-10,88	-10,20	-9,20	-10,11	-9,16	-9,68
	TS	1,04	2,63	4,89	5,92	5,02	6,31	5,22
	post-R	-8,60	-8,43	-3,46	-3,89	-3,41	-3,41	-3,39
	P	5,50	4,52	8,74	6,73	8,39	7,10	7,74
CH₃Cl+I⁻	R	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	pre-R	-9,49	-8,92	-9,63	-8,99	-8,95	-8,21	-8,46
	TS	7,48	9,51	7,14	9,19	8,51	9,84	9,10
	post-R	1,54	3,65	0,86	3,13	3,13	2,72	2,99
	P	12,84	14,18	12,75	14,12	14,96	13,19	14,25

Tabla 6. Energías relativas ($\Delta E + \text{ZPE}$; en kcal/mol) calculadas para las tres reacciones en las que se mantiene el mismo sustrato CH_3Cl (X = Cl, Br, I) y varía el nucleófilo X^- (X = Cl, Br, I) dos funcionales indicados (M062X y ω B97xD) para los tres conjuntos de base estudiados (6-31+G*, 6-311+G* y aug-cc-pVTZ). La última columna recoge los valores de referencia a nivel de teoría CCSD(T)-F12b/aug-cc-pVQZ (Dekany, 2021).

Los resultados recogidos en la **Tabla 6** muestran que en los casos en los que el nucleófilo es Cl y I tanto las barreras de transición como las energías de los productos (en el caso del I, evidentemente) no se diferencian mucho con ninguna de las tres bases. Así, las barreras para la reacción del Cl son, funcional M062X: 1.84 kcal/mol (6-31+G*), 1.54 kcal/mol (6-311+G*) y 1.63 kcal/mol (aug-cc-pVTZ); funcional ω B97xD: 3.10 kcal/mol, 2.86 kcal/mol y 3.04 kcal/mol, respectivamente. Podemos poner también como ejemplo las energías de los productos en la reacción con yodo, funcional M062X: 12.84 kcal/mol (6-31+G*), 12.75 kcal/mol (6-311+G*) y 14.96 kcal/mol (aug-cc-pVTZ); funcional ω B97xD: 14.18 kcal/mol, 14.12 kcal/mol y 13.19 kcal/mol, respectivamente.

Las cosas son diferentes cuando pasamos a la reacción con Br puesto que la base más pequeña, 6-31+G*, da claramente peores resultados tanto para el estado de transición como para los productos de reacción. Así, las barreras son 1.04 kcal/mol (M062X) y 2.63 kcal/mol (ω B97xD) con esta base frente a 4.89 kcal/mol (M062X), 5.92 (ω B97xD) con la 6-311+G* y 5.02 kcal/mol (M062X), 6.31 kcal/mol (ω B97xD) con la aug-cc-pVTZ. Igualmente, para los productos de reacción: con la base 6-31+G* 5.50 kcal/mol (M062X) y 4.52 kcal/mol (ω B97xD), frente a los resultados obtenidos con las bases mayores: 8.74 kcal/mol (M062X), 6.73 (ω B97xD) con la 6-311+G* y 8.39 kcal/mol (M062X), 7.10 kcal/mol (ω B97xD) con la aug-cc-pVTZ.

Por tanto, teniendo en cuenta estos resultados, podemos concluir que, tanto los niveles M062X/6-311+G* y ω B97xD/6-311+G*, como M062X/aug-cc-pVTZ y ω B97xD/aug-cc-pVTZ, son adecuados para este tipo de reacciones de sustitución nucleofílica en las que se emplean haluros como grupos salientes y nucleófilos. Por el contrario, el uso de la base 6-31+G* no parece apropiada para el estudio de estas reacciones cuando el nucleófilo empleado es el Br aunque sí podríamos recomendarlo para Cl y I.

Y ya para finalizar este trabajo sobre reacciones S_N2 podemos comparar nuestros resultados con los obtenidos por (Bento, 2008b) para reacciones del mismo tipo. En el estudio de Bento et al se analizan reacciones E2 y S_N2 de $X^- + CH_3CH_2X$ (X = F, Cl) usando 31 funcionales de la densidad, aunque sólo 3 de ellos coinciden con los que hemos

usando en nuestro trabajo. No son estudios, por tanto, totalmente comparables. Analizando los resultados que publican en la Tabla 5 (Bento, 2008b), que es donde se analizan los errores cometidos en las barreras de transición para la reacción del Cl, podemos ver que sus resultados difieren de los nuestros: en orden de mejor a peor funcional ellos observan $M06L > B3LYP > M062X$ que es algo totalmente opuesto a lo que nosotros hemos observado. Hay que indicar que la implementación en el programa que usaron (ADF) de funcionales como M062X es diferente de la propuesta por los desarrolladores del funcional (debido a cuestiones técnicas relativas al tratamiento de la energía de intercambio). Nos parece que nuestros resultados tienen más sentido teniendo en cuenta la experiencia que se ha ido acumulando durante estos últimos años que indican que M062X es un mejor funcional que B3LYP para, especialmente, barreras de transición. Lo mismo puede decirse respecto de M06L. Parece, por tanto, que la implementación que han usado en ADF para el funcional M062X no proporciona resultados en buen acuerdo con los obtenidos en otras implementaciones, como Gaussian 16.

7. CONCLUSIONES

Antes de pasar a enumerar las conclusiones más relevantes de este trabajo, nos gustaría recordar el objetivo principal de este estudio: seleccionar un funcional, o un número reducido de funcionales, que, junto con alguno de los conjuntos de base analizados, permita describir lo mejor posible la cinética y la termoquímica de las reacciones S_N2

Con este objetivo concreto en mente enumeramos a continuación las conclusiones más relevantes que podemos extraer de este Trabajo de Fin de Grado:

- (1) Los conjuntos de base 6-31+G*, 6-311+G* y aug-cc-pVTZ proporcionan resultados dispares con los siete funcionales de la densidad seleccionados (M06L, MN15L, B3LYP, M062X, BMK, ω B97xD y B2PLYPD3). Por tanto, hay que tener cierto cuidado con la selección del conjunto de base para este tipo de reacciones, al menos con los funcionales que nosotros hemos considerado.
- (2) Empleando la base más grande, y por tanto más fiable, aug-cc-pVTZ, los funcionales que, claramente, proporcionan mejores resultados son M062X y ω B97xD. Estos son, por tanto, los dos funcionales recomendados para el estudio de reacciones S_N2 con halogenuros.
- (3) Hemos comprobado asimismo que los funcionales seleccionados, M062X y ω B97xD, dan buenos resultados también con el conjunto de base 6-311+G*. Con la base más pequeña, la 6-31+G*, los resultados obtenidos para la reacción de bromo son bastante pobres.

Por tanto, como conclusión global de este trabajo, podemos decir que los niveles de cálculo M062X/aug-cc-pVTZ y ω B97xD/aug-cc-pVTZ son adecuados para el estudio de reacciones de sustitución nucleofílica de segundo orden. En caso de que el coste computacional fuera demasiado elevado con la base aug-cc-pVTZ, la base 6-311+G* también proporciona buenos resultados con estos dos funcionales.

8. BIBLIOGRAFÍA

Atkins, P.; de Paula, J. (2008). Química Física. Ed. Panamericana.

Bertrán, J.; Branchandell, V.; Moreno, M.; Sodupe, M. (2000). Química Cuántica: Fundamentos y Aplicaciones Computacionales. Ed. Síntesis.

Bento, A. P. and Bickelhaupt, F. M. (2008a). Nucleophilicity and Leaving-Group Ability in Frontside and Backside S_N2 Reactions. *J. Org. Chem.* 73, 7290–7299.

Bento, A. P.; Solá, M.; Bickelhaupt, F. M. (2008b). E2 and S_N2 Reactions of $X^- + CH_3CH_2X$ ($X=F, Cl$); an ab Initio and DFT Benchmark Study. *J. Chem. Theory Comput.* 4, 929–940.

Carey, F. A.; Giuliano, R. M. (2014). Química Orgánica. McGraw-Hill.

Cramer, C. J. (2004). Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models, John Wiley & Sons.

Dekany, A. A.; Kovács, G. Z.; Czakó, G. (2021). High-Level Systematic Ab Initio Comparison of Carbon- and Silicon-Centered S_N2 Reactions. *J. Phys. Chem. A* 125, 9645-9657.

Gaussian 09, Revision A.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT (2016).

GaussView, Version 6.1.1, Roy Dennington, Todd Keith, and John Millam, Semichem Inc., Shawnee Mission, KS (2019)

Hamlin, T. A.; Swart, M.; Bickelhaupt, F. M. (2018.) Nucleophilic Substitution (S_N2): Dependence on Nucleophile, Leaving Group, Central Atom, Substituents, and Solvent. *ChemPhysChem* 19, 1315-1330.

IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). Online version (2019-) created by S. J. Chalk. ISBN 0-9678550-9-8. <https://doi.org/10.1351/goldbook>.

McMurry, J. (2012). *Química Orgánica*, Cengage Learning

NIST Computational Chemistry Comparison and Benchmark Database. NIST Standard Reference Database Number 101. Release 22, May 2022, Editor: Russell D. Johnson III. <http://cccbdb.nist.gov/>. DOI:10.18434/T47C7Z

Vollhardt, K. P. C.; Schore, N. E. (2008) *Química Orgánica*. Ed. Omega.

9. LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS

9.1. Tablas

TABLA	DESCRIPCIÓN	PÁGINA
1	Valores de E+ZPE calculados para las tres reacciones en las que varía el nucleófilo X ⁻ (X= Cl, Br, I) empleando tres bases distintas (6-31+G*, 6-311+G* y aug-ccpVTZ) y tres funcionales para cada base (BMK, ωB97xD, B2PLYPD3).	40
2	Energías relativas (ΔE+ZPE; en kcal/mol) calculadas para las tres reacciones en las que tenemos el mismo sustrato CH ₃ Cl y varía el nucleófilo X ⁻ (X = Cl, Br, I) empleando la base aug-cc-pVTZ con los siete funcionales indicados (M06L, MN15L, B3LYP, M062X, BMK, ωB97xD, B2PLYPD3). La última columna recoge los valores de referencia a nivel de teoría CCSD(T)-F12b/aug-cc-pVQZ (Dekany, 2021).	43
3	Errores sin tener en cuenta el signo (en kcal/mol) para las tres reacciones estudiadas y los siete funcionales analizados con respecto de los valores de referencia CCSD(T)-F12b/aug-cc-pVQZ mostrados también en la última columna (Dekany, 2021).	43

4	Energías relativas ($\Delta E + ZPE$; en kcal/mol) calculadas para las tres reacciones en las que varía el sustrato CH_3X ($X = Cl, Br, I$) y no varía el nucleófilo X^- ($X = Cl$) empleando la base aug-cc-pVTZ con los siete funcionales indicados (M06L, MN15L, B3LYP, M062X, BMK, $\omega B97xD$, B2PLYPD3). La última columna recoge los valores de referencia a nivel de teoría CCSD(T)-F12b/aug-cc-pVQZ (Dekany, 2021).	47
5	Errores sin tener en cuenta el signo (en kcal/mol) para las tres reacciones estudiadas y los siete funcionales analizados con respecto de los valores de referencia CCSD(T)-F12b/aug-cc-pVQZ mostrados también en la última columna (Dekany, 2021).	47
6	Energías relativas ($\Delta E + ZPE$; en kcal/mol) calculadas para las tres reacciones en las que se mantiene el mismo sustrato CH_3Cl ($X = Cl, Br, I$) y varía el nucleófilo X^- ($X = Cl, Br, I$) dos funcionales indicados (M062X y $\omega B97xD$) para los tres conjuntos de base estudiados (6-31pGd, 6-311pGd y aug-cc-pVTZ). La última columna recoge los valores de referencia a nivel de teoría CCSD(T)-F12b/aug-cc-pVQZ (Dekany, 2021).	53

9.2. Figuras

FIGURA	DESCRIPCIÓN	PÁGINA
1	Superficie de energía potencial SEP. Las estructuras de equilibrio corresponden a mínimos de la SEP. El estado de transición corresponde con el máximo del camino de mínima energía.	20
2	Perfil energético de reacción S_N2 para el mismo sustrato CH_3Cl y diferentes nucleófilos X^- ($X = Cl, Br, I$). Nivel de cálculo: $\omega B97xD/aug-cc-pVTZ$.	32
3	Perfil energético de reacción S_N2 para el mismo nucleófilo Cl^- y diferentes sustratos CH_3Y ($Y = Cl, Br, I$). Nivel de cálculo: $\omega B97xD/aug-cc-pVTZ$.	35
4	Parámetros geométricos más representativos de los reactivos, productos, complejos pre y post-reactivos y estados de transición. Las distancias están en angstrom y se han calculado al nivel $M062X/aug-cc-pVTZ$.	36

10. ANEXO I

Tabla A1. Distancias (angstrom) y ángulos de enlace (grado) más significativos de los haluros de metilo considerados en este estudio. En la última columna se muestran los resultados experimentales.¹

		6-31+G*							
		M06L	MN15L	B3LYP	M062X	BMK	ω B97xD	B2PLYPD3	exptal
CH ₃ Cl	C-H	1.091	1.102	1.090	1.089	1.093	1.090	1.088	1.090
	C-Cl	1.781	1.787	1.806	1.787	1.808	1.790	1.794	1.785
	\angle H-C-Cl	108.9	108.8	108.5	108.6	108.2	108.6	108.6	108.2
CH ₃ Br	C-H	1.090	1.101	1.089	1.087	1.092	1.089	1.087	1.082
	C-Br	1.935	1.942	1.964	1.940	1.951	1.941	1.957	1.934
	\angle H-C-Br	108.5	108.3	107.8	108.0	107.8	108.1	107.9	107.7
CH ₃ I	C-H	1.090	1.100	1.089	1.088	1.094	1.089	1.087	1.084
	C-I	2.141	2.158	2.161	2.141	2.096	2.145	2.153	2.136
	\angle H-C-I	108.3	107.8	107.8	107.9	109.7	108.0	107.9	107.5

		6-311+G*							
		M06L	MN15L	B3LYP	M062X	BMK	ω B97xD	B2PLYPD3	exptal
CH ₃ Cl	C-H	1.089	1.101	1.087	1.086	1.089	1.087	1.086	1.090
	C-Cl	1.781	1.787	1.805	1.786	1.808	1.790	1.794	1.785
	\angle H-C-Cl	109.0	108.9	108.4	108.6	108.2	108.6	108.6	108.2
CH ₃ Br	C-H	1.088	1.100	1.086	1.085	1.089	1.087	1.085	1.082
	C-Br	1.936	1.940	1.964	1.942	1.949	1.941	1.953	1.934
	\angle H-C-Br	108.7	108.5	107.9	108.1	108.1	108.3	108.1	107.7
CH ₃ I	C-H	1.088	1.099	1.086	1.085	1.090	1.086	1.085	1.084
	C-I	2.134	2.149	2.157	2.139	2.092	2.142	2.148	2.136
	\angle H-C-I	108.5	107.9	107.9	108.0	109.7	108.0	107.9	107.5

		auc-cc-pVTZ							
		M06L	MN15L	B3LYP	M062X	BMK	ω B97xD	B2PLYPD3	exptal
CH ₃ Cl	C-H	1.084	1.097	1.084	1.084	1.086	1.085	1.083	1.090
	C-Cl	1.778	1.783	1.801	1.782	1.803	1.786	1.793	1.785
	\angle H-C-Cl	108.7	108.6	108.2	108.4	107.9	108.4	108.2	108.2
CH ₃ Br	C-H	1.083	1.096	1.083	1.083	1.085	1.084	1.082	1.082
	C-Br	1.933	1.937	1.960	1.939	1.948	1.937	1.946	1.934
	\angle H-C-Br	108.4	108.2	107.6	107.8	107.7	108.0	107.8	107.7
CH ₃ I	C-H	1.083	1.095	1.083	1.082	1.085	1.082	1.082	1.084
	C-I	2.142	2.148	2.164	2.137	2.141	2.148	2.148	2.136
	\angle H-C-I	108.1	107.8	107.4	107.4	107.6	107.5	107.5	107.5

¹ NIST Computational Chemistry Comparison and Benchmark Database. NIST Standard Reference Database Number 101. Release 22, May 2022, Editor: Russell D. Johnson III. <http://cccbdb.nist.gov/>. DOI:10.18434/T47C7Z

Tabla A2. Distancias (angstrom) y ángulos de enlace (grado) más significativos de los complejos pre y post-reactivos considerados en este estudio. En la última columna se muestran los resultados obtenidos a nivel CCSD(T)-F12/aug-cc-pVTZ.¹

	6-31+G*							CCSD(T) ¹
	M06L	MN15L	B3LYP	M062X	BMK	ωB97xD	B2PLYPD3	
Cl⁻...CH₃Cl								
Cl...C	3.072	3.240	3.201	3.129	3.164	3.217	3.195	3.137
C-H	1.088	1.099	1.086	1.085	1.088	1.086	1.084	1.082
C-Cl	1.838	1.830	1.856	1.827	1.846	1.827	1.837	1.818
∠H-C-Cl	108.5	108.7	108.0	108.5	108.0	108.6	108.3	108.4
Br⁻...CH₃Cl								
Br...C	3.184	3.350	3.293	3.230	3.259	3.311	3.288	3.321
C-H	1.087	1.099	1.086	1.085	1.088	1.086	1.084	1.082
C-Br	1.838	1.828	1.856	1.826	1.846	1.825	1.836	1.814
∠H-C-Br	108.4	108.7	107.9	108.4	108.0	108.5	108.2	108.4
I⁻...CH₃Cl								
I...C	3.531	3.720	3.687	3.560	3.640	3.667	3.619	3.586
C-H	1.089	1.100	1.087	1.087	1.090	1.087	1.085	1.083
C-I	1.824	1.820	1.845	1.819	1.838	1.818	1.827	1.809
∠H-C-I	108.5	108.8	108.1	108.6	108.1	108.6	108.4	108.5
Cl⁻...CH₃Br								
Br...C	3.007	3.142	3.080	3.041	3.095	3.118	3.070	3.090
C-H	1.086	1.097	1.084	1.084	1.087	1.085	1.082	1.081
C-Br	1.987	1.986	2.021	1.981	1.989	1.977	2.004	1.982
∠H-C-Br	108.1	108.0	107.0	107.6	107.5	107.9	107.2	107.5
Cl⁻...CH₃I								
I...C	2.982	3.089	3.070	3.065	3.283	3.139	3.085	3.066
C-H	1.086	1.096	1.084	1.084	1.091	1.085	1.082	1.081
C-I	2.226	2.239	2.245	2.192	2.101	2.191	2.218	2.185
∠H-C-I	107.2	106.5	106.3	107.4	108.3	107.5	106.8	107.2

¹ Dekany, A.A.; Kovács, G.Z.; Czakó, G. "High-Level Systematic Ab Initio Comparison of Carbon- and Silicon-Centered S_N2 Reactions". *J. Phys. Chem. A* **2021**, 125, 9645-9657.

	6-311+G*							CCSD(T) ¹
	M06L	MN15L	B3LYP	M062X	BMK	ω B97xD	B2PLYPD3	
Cl^{•••}CH₃Cl								
Cl ^{•••} C	3.081	3.248	3.188	3.118	3.162	3.206	3.173	3.137
C-H	1.085	1.097	1.082	1.083	1.085	1.084	1.081	1.082
C-Cl	1.835	1.827	1.857	1.827	1.848	1.828	1.837	1.818
∠H-C-Cl	108.6	108.8	108.0	108.5	108.0	108.5	108.4	108.4
Br^{•••}CH₃Cl								
Br ^{•••} C	3.277	3.444	3.403	3.298	3.354	3.401	3.371	3.321
C-H	1.086	1.098	1.083	1.083	1.086	1.084	1.082	1.082
C-Br	1.829	1.824	1.850	1.822	1.843	1.824	1.832	1.814
∠H-C-Br	108.7	108.8	108.1	108.5	108.2	108.6	108.4	108.4
I^{•••}CH₃Cl								
I ^{•••} C	3.535	3.716	3.683	3.549	3.633	3.653	3.606	3.586
C-H	1.086	1.098	1.084	1.084	1.086	1.085	1.082	1.083
C-I	1.823	1.818	1.844	1.819	1.839	1.819	1.828	1.809
∠H-C-I	108.8	108.9	108.1	108.5	108.1	108.6	108.5	108.5
Cl^{•••}CH₃Br								
Br ^{•••} C	3.064	3.209	3.110	3.076	3.144	3.174	3.106	3.090
C-H	1.085	1.097	1.081	1.082	1.085	1.083	1.080	1.081
C-Br	1.992	1.987	2.033	1.991	1.993	1.982	2.008	1.982
∠H-C-Br	108.4	108.3	107.0	107.6	107.7	108.1	107.5	107.5
Cl^{•••}CH₃I								
I ^{•••} C	3.004	3.122	3.060	3.059	3.280	3.130	3.074	3.066
C-H	1.084	1.095	1.081	1.082	1.088	1.083	1.080	1.081
C-I	2.211	2.219	2.241	2.189	2.098	2.188	2.209	2.185
∠H-C-I	107.6	107.1	106.4	107.4	108.3	107.6	107.1	107.2

	aug-cc-pVTZ							CCSD(T) ¹
	M06L	MN15L	B3LYP	M062X	BMK	ω B97xD	B2PLYPD3	
Cl⁻...CH₃Cl								
Cl...C	3.068	3.217	3.187	3.103	3.155	3.200	3.134	3.137
C-H	1.081	1.093	1.080	1.081	1.082	1.081	1.079	1.082
C-Cl	1.832	1.823	1.851	1.822	1.842	1.822	1.838	1.818
∠H-C-Cl	108.4	108.5	107.8	108.3	107.7	108.4	107.9	108.4
Br⁻...CH₃Cl								
Br...C	3.270	3.424	3.398	3.285	3.350	3.397	3.311	3.321
C-H	1.081	1.094	1.081	1.081	1.083	1.082	1.080	1.082
C-Br	1.826	1.819	1.845	1.818	1.837	1.819	1.833	1.814
∠H-C-Br	108.4	108.5	107.9	108.4	108.0	108.4	108.0	108.4
I⁻...CH₃Cl								
I...C	3.547	3.714	3.680	3.515	3.615	3.659	3.556	3.586
C-H	1.082	1.095	1.081	1.082	1.083	1.082	1.080	1.083
C-I	1.820	1.813	1.839	1.814	1.834	1.814	1.828	1.809
∠H-C-I	108.5	108.6	107.9	108.4	107.8	108.4	108.1	108.5
Cl⁻...CH₃Br								
Br...C	3.047	3.180	3.113	3.065	3.135	3.161	3.082	3.090
C-H	1.080	1.093	1.079	1.080	1.082	1.081	1.078	1.081
C-Br	1.989	1.983	2.023	1.985	1.990	1.977	1.999	1.982
∠H-C-Br	108.0	107.9	106.8	107.5	107.4	107.8	107.1	107.5
Cl⁻...CH₃I								
I...C	3.004	3.130	3.048	3.034	3.124	3.139	3.036	3.066
C-H	1.080	1.092	1.078	1.079	1.082	1.080	1.078	1.081
C-I	2.209	2.202	2.243	2.190	2.183	2.178	2.207	2.185
∠H-C-I	107.4	107.2	105.9	106.8	107.2	107.5	106.2	107.2

Tabla A3. Distancias (angstrom) y ángulos de enlace (grado) más significativos de los estados de transición considerados en este estudio. En la última columna se muestran los resultados obtenidos a nivel CCSD(T)-F12/aug-cc-pVTZ.¹

6-31+G*								
	M06L	MN15L	B3LYP	M062X	BMK	ω B97xD	B2PLYPD3	CCSD(T) ¹
Cl⁻...CH₃...Cl⁻								
Cl...C	2.366	2.385	2.372	2.314	2.332	2.341	2.351	2.305
C-H	1.076	1.087	1.074	1.075	1.077	1.075	1.073	1.070
Br⁻...CH₃...Cl⁻								
Br...C	2.509	2.502	2.483	2.421	2.447	2.449	2.456	2.412
C-H	1.076	1.086	1.074	1.075	1.077	1.075	1.072	1.071
C-Cl	2.342	2.380	2.368	2.321	2.324	2.338	2.356	2.348
∠H-C-Cl	90.8	90.0	89.9	89.7	90.1	89.9	89.7	88.8
I⁻...CH₃...Cl⁻								
I...C	2.656	2.626	2.618	2.577	2.697	2.600	2.607	2.577
C-H	1.077	1.088	1.075	1.076	1.078	1.076	1.074	1.072
C-Cl	2.442	2.518	2.494	2.415	2.361	2.438	2.460	2.395
∠H-C-Cl	87.7	86.2	86.4	87.1	89.7	87.2	86.9	87.6
¹ Dekany, A.A.; Kovács, G.Z.; Czakó, G. "High-Level Systematic Ab Initio Comparison of Carbon- and Silicon-Centered S _N 2 Reactions". <i>J. Phys. Chem. A</i> 2021 , 125, 9645-9657.								
6-311+G*								
	M06L	MN15L	B3LYP	M062X	BMK	ω B97xD	B2PLYPD3	CCSD(T) ¹
Cl⁻...CH₃...Cl⁻								
Cl...C	2.368	2.381	2.371	2.312	2.332	2.340	2.346	2.305
C-H	1.074	1.086	1.071	1.073	1.074	1.073	1.070	1.070
Br⁻...CH₃...Cl⁻								
Br...C	2.511	2.499	2.471	2.414	2.449	2.455	2.450	2.412
C-H	1.074	1.086	1.072	1.073	1.074	1.073	1.071	1.071
C-Cl	2.390	2.420	2.422	2.366	2.365	2.375	2.395	2.348
∠H-C-Cl	89.5	89.0	88.4	88.4	89.1	89.0	88.6	88.8
I⁻...CH₃...Cl⁻								
I...C	2.668	2.631	2.620	2.582	2.702	2.604	2.604	2.577
C-H	1.074	1.087	1.073	1.074	1.075	1.074	1.071	1.072
C-Cl	2.434	2.511	2.489	2.405	2.355	2.433	2.455	2.395
∠H-C-Cl	88.2	86.5	86.6	87.4	90.0	87.4	86.9	87.6

	aug-cc-pVTZ							CCSD(T) ¹
	M06L	MN15L	B3LYP	M062X	BMK	ω B97xD	B2PLYPD3	
Cl⁻...CH₃...Cl⁻								
Cl...C	2.354	2.361	2.356	2.301	2.319	2.324	2.328	2.305
C-H	1.069	1.082	1.069	1.071	1.071	1.070	1.068	1.070
Br⁻...CH₃...Cl⁻								
Br...C	2.483	2.471	2.454	2.401	2.430	2.437	2.432	2.412
C-H	1.070	1.082	1.069	1.071	1.071	1.070	1.068	1.071
C-Cl	2.392	2.414	2.414	2.356	2.357	2.369	2.373	2.348
\angle H-C-Cl	89.0	88.6	88.3	88.4	88.9	88.8	88.7	88.8
I⁻...CH₃...Cl⁻								
I...C	2.668	2.637	2.606	2.547	2.597	2.602	2.588	2.577
C-H	1.070	1.083	1.070	1.071	1.072	1.071	1.069	1.072
C-Cl	2.428	2.468	2.474	2.411	2.398	2.411	2.419	2.395
\angle H-C-Cl	88.1	87.3	86.7	87.0	87.9	87.7	87.4	87.6

