



---

**Universidad de Valladolid**

Facultad de Ciencias

## **TRABAJO FIN DE GRADO**

Grado en Química

**Estudio Conformacional de la 2-Feniletilamina**

***Autor: Laura Fulgencio de Frutos***

***Tutor/es: Víctor Rayón***



## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN .....</b>	<b>4</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>6</b>
<b>3. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO .....</b>	<b>11</b>
3.1. OBJETIVOS .....	11
3.2. PLAN DE TRABAJO .....	12
<b>4. METODOLOGÍA.....</b>	<b>13</b>
4.1. ECUACIÓN DE SCHRÖDINGER INDEPENDIENTE DEL TIEMPO .....	13
4.2. APROXIMACIÓN DE BORN-OPPENHEIMER .....	14
4.3. SUPERFICIES DE ENERGÍA POTENCIAL.....	16
4.4. MÉTODOS PARA LA RESOLUCIÓN DE LA ECUACIÓN DE SCHRÖDINGER.....	19
4.5. TEORÍA DEL FUNCIONAL DE LA DENSIDAD.....	21
4.6. FUNCIONES DE BASE .....	23
4.7. MODELOS DE DISOLVENTE: MÉTODOS IMPLÍCITOS DE CONTINUO .....	26
4.8. ANÁLISIS DE LA DENSIDAD ELECTRÓNICA .....	27
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>29</b>
5.1. ESTUDIO CONFORMACIONAL DE LA 2-FENILETILAMINA EN FASE GAS .....	29
5.1.1. Análisis geométrico de los cinco confórmeros .....	29
5.1.2. Análisis energético: Preferencia conformacional.....	32
5.1.3. Termoquímica y poblaciones relativas.....	37
5.1.4. Estudio de los parámetros espectroscópicos .....	39
5.1.5. Análisis de la densidad electrónica de carga .....	41
5.2. ESTUDIO CONFORMACIONAL DE LA 2-FENILETILAMINA EN DISOLUCIÓN .....	44
5.2.1. Comparativa de las geometrías Gauche en disolución y en fase gas.....	44
5.2.2. Energías libres de Gibbs de solvatación y disolución .....	46
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>48</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>50</b>
<b>8. LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS.....</b>	<b>52</b>
8.1. LISTADO DE TABLAS.....	52
8.2. LISTADO DE FIGURAS.....	53



## 1. RESUMEN

La 2-feniletilamina es un neuromodulador y un neurotransmisor que actúa en el cerebro humano regulando diversas funciones, aparte de ser el principal precursor de las amfetaminas y catecolaminas. En este Trabajo Fin de Grado se ha realizado un estudio conformacional de esta molécula con el principal objetivo de indagar sobre la estabilidad de sus respectivos conformémeros tanto en fase gas como en disolución. Para realizar este estudio teórico se han empleado diferentes metodologías computacionales, desde métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) hasta métodos Coupled Cluster. A fin de entender un poco mejor la preferencia conformacional de este sistema, también se ha realizado un análisis de la densidad electrónica de carga con la finalidad de observar las diferentes interacciones intramoleculares existentes y así poder explicar mejor la tan característica estabilidad de los conformémeros de este compuesto. Finalmente, y para completar el estudio, se ha estudiado la influencia del disolvente sobre el paisaje conformacional de la feniletilamina.

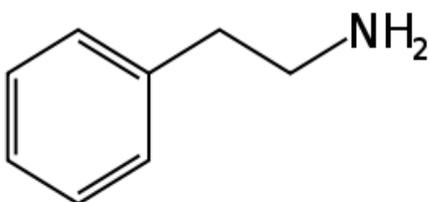
2-Phenylethylamine is a neuromodulator and a neurotransmitter that acts in the human brain regulating different roles, apart from being the main precursor of amphetamines and catecholamines. In this work a conformational study of this molecule has been carried out, with the main aim of investigating the stability of their respective conformations both in gas phase and in aqueous solution. In order to perform this theoretical study, different computational methodologies have been used, from methods based on the Density Functional Theory (DFT) to Coupled Cluster methods. In order to understand a little better the conformational preference of this system, an electronic density analysis has also been carried in order to observe the different intramolecular interactions and thus be able to better explain the characteristic stability of the conformers of this molecule. Finally, and to complete the study, the influence of the solvent on the conformational landscape of phenylethylamine has been studied.



## 2. INTRODUCCIÓN

La 2-feniletilamina (PEA), también conocida como  $\beta$ -feniletilamina y 2-feniletan-1-amina (Figura 1), es químicamente una amina aromática muy simple de fórmula molecular  $C_8H_{11}N$ . Este compuesto se comporta como un alcaloide y además como un neurotransmisor monoamínico, biosintetizado por descarboxilación enzimática de la fenilalanina.

Es producido por una amplia gama de especies tanto del reino vegetal como del animal, incluido el ser humano. Se le atribuyen ciertos roles en el cerebro humano, como por ejemplo, neuromodulador o neurotransmisor aunque este segundo en menor medida. Es por este motivo, por lo que esta amina aromática actúa como estimulante en el sistema nervioso central de los seres humanos.



**Figura 1:** Estructura de la 2-feniletilamina ( $C_8H_{11}N$ )

Este compuesto se puede encontrar en varios alimentos, especialmente después de una fermentación microbiana, como por ejemplo en el chocolate o en cierto tipo de quesos. También se vende como suplemento dietético debido a que tiene supuestos beneficios terapéuticos relacionados con la pérdida de peso y el estado de ánimo. Sin

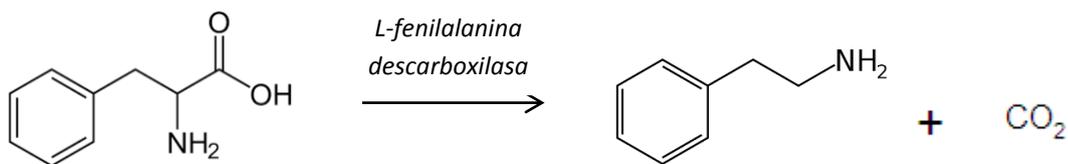
embargo, cabe destacar que al suministrar feniletilamina por vía oral una gran parte de este compuesto se metaboliza en el intestino delgado a través de la monoaminooxidasa B, también conocida como MAO-B, dando lugar a fenilacetaldehído y posteriormente se metaboliza por el aldehído deshidrogenasa (ALDH) que lo transforma en ácido fenilacético. Es por este motivo por el que para que lleguen cantidades adecuadas de esta sustancia al cerebro se necesitan dosis bastante más elevadas que al suministrar otro tipo de compuestos por vía oral.

La feniletilamina es un líquido incoloro a temperatura ambiente y soluble en agua, aunque al estar en contacto con el aire forma una sal sólida y es por este motivo por lo que es bastante más común encontrarlo en forma de polvos y cristales (Figura 2).



**Figura 2:** 2-Feniletilamina en polvo y cristales.

La feniletilamina se biosintetiza a partir del aminoácido L-fenilalanina por descarboxilación enzimática, a través de una conocida enzima denominada *L-fenilalanina descarboxilasa*, de acuerdo con lo descrito en la Esquema 1.



**Esquema 1:** Descarboxilación del aminoácido L-fenilalanina para obtener 2-feniletilamina y dióxido de carbono.

Como mencionamos anteriormente, a la feniletilamina se le atribuyen dos roles en el cerebro humano:

- **Neurotransmisor** (menor medida): es una biomolécula que permite la neurotransmisión, es decir, la transmisión de información desde una neurona hacia otra, a través del espacio sináptico. El neurotransmisor se libera desde las *vesículas sinápticas* de la primera neurona, las cuales son minúsculas esferas formadas por parte de la membrana plasmática del extremo de los axones de las neuronas del sistema nervioso (prolongación de la neurona encargada de conducir el impulso nervioso), atraviesa el espacio sináptico y actúa sobre los receptores celulares específicos de la neurona adyacente.
- **Neuromodulador**: la neuromodulación es el proceso fisiológico mediante el cual una neurona determinada usa una o más sustancias químicas para regular diversas funciones neuronales. Los neuromoduladores actúan tanto presinápticamente

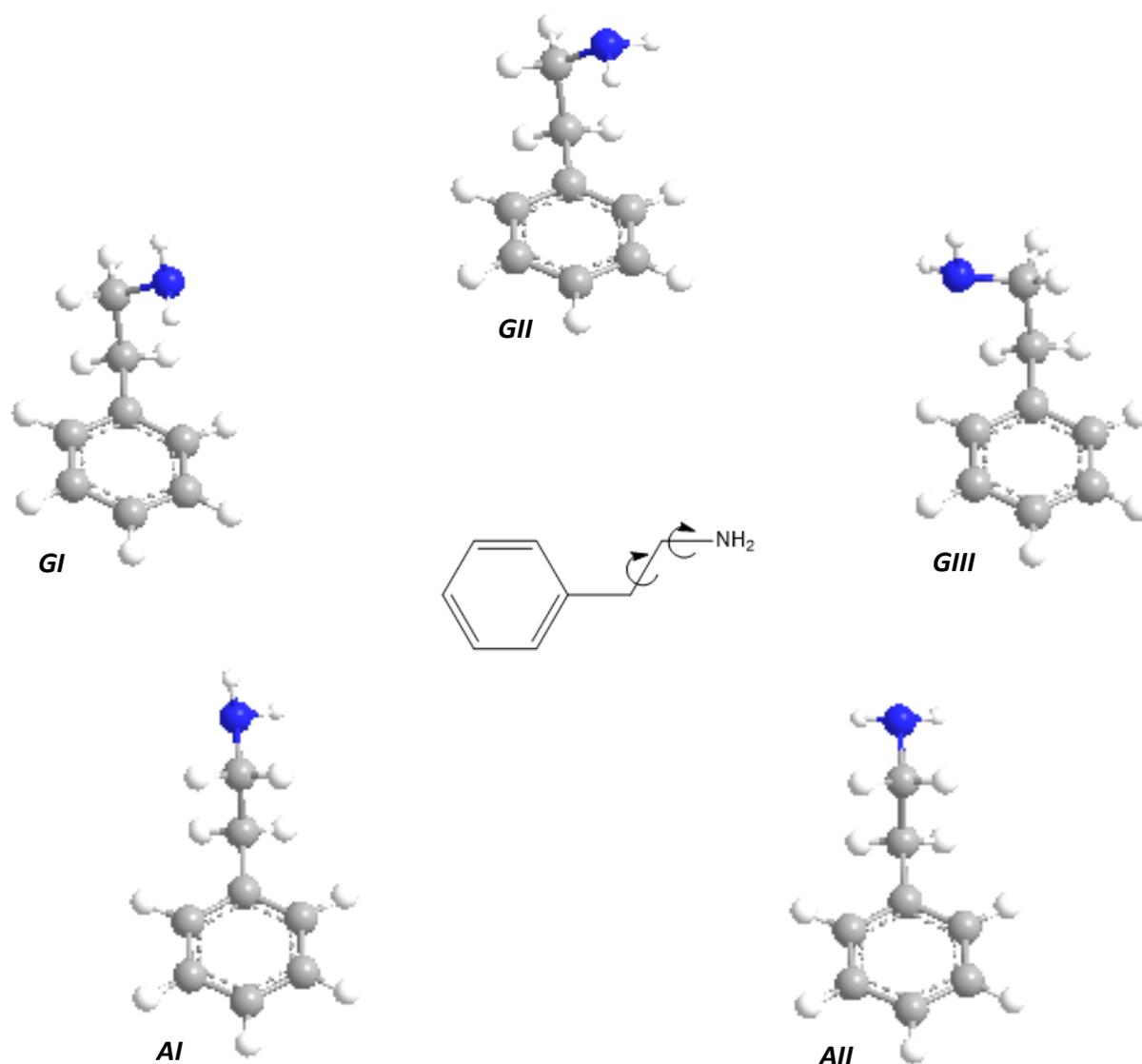
modulando la síntesis y la liberación de un neurotransmisor, como postsinápticamente modificando la unión del ligando a su receptor. El acto de la neuromodulación, a diferencia del de la neurotransmisión, no conlleva necesariamente la excitación o la inhibición a partir de una neurona a otra, sino que por el contrario altera las propiedades celulares o sinápticas de ciertas neuronas para cambiar la neurotransmisión entre ellas.

Debemos destacar también la elevada importancia de las feniletilaminas sustituidas. Estos compuestos son un grupo de derivados de feniletilamina que se obtienen reemplazando uno o más átomos de hidrógeno, de la estructura central de la feniletilamina, por diferentes sustituyentes. Las feniletilaminas sustituidas más importantes son las siguientes:

- **Las anfetaminas:** son feniletilaminas que tienen un grupo metilo ( $\text{CH}_3$ ) adyacente al grupo amino en la cadena lateral. Estos compuestos actúan como medicamentos y también como drogas.
- **Las catecolaminas:** son feniletilaminas con dos grupos hidroxilo en las posiciones *meta* y *para* del anillo bencénico. En este grupo se clasifican ciertos tipos de hormonas y neurotransmisores como por ejemplo: la dopamina, la adrenalina (epinefrina), y la noradrenalina (norepinefrina). Es precisamente por este motivo, por lo que a la feniletilamina se le considera un precursor de la dopamina y este tipo de compuestos.

En este trabajo se va a realizar un estudio conformacional de la feniletilamina por medio de metodologías mecanocuánticas. En la Figura 3 se muestran los cinco posibles conformeros de esta molécula. Tres de estos conformeros son de tipo *Gauche* o plegado (GI, GII, GIII) y dos de tipo *Anti* o extendido (AI, AII).

Existen varios estudios espectroscópicos previos centrados en el análisis conformacional de la feniletilamina. Cuatro de estos estudios se llevaron a cabo mediante espectroscopia electrónica (Sipior et al, 1991; Martínez et al, 1993; Sun et al, 1996; Dickinson et al, 1998) y dos mediante espectroscopia de rotación (Godfrey et al, 1995; López et al, 2007)



**Figura 3:** Esquema de los ángulos diedros de la 2-feniletilamina y sus diferentes conformeros: tres conformeros Gauche (GI, GII y GIII) y dos conformeros Anti (AI y AII).

El estudio más reciente es el de López y colaboradores y es el que nos ha servido de base para la realización del estudio teórico presente en este Trabajo Fin de Grado. En este artículo se analizaron los cinco posibles conformeros de la feniletilamina en fase gas mediante espectroscopia de microondas de haces moleculares. De los cinco posibles conformeros se detectaron los cuatro más estables (GI, GII, AI y AII) ya que se puede evidenciar que uno de ellos no se logró encontrar, GIII, debido a una posible relajación conformacional a GI. A su vez, en el estudio, se proporcionan las constantes de rotación, constantes de acoplamiento de cuadrupolo nuclear y momentos dipolares y también se realizaron adicionalmente cálculos teóricos a nivel MP2/6-311++G\*\* con el objetivo de proporcionar parámetros espectroscópicos y energías libres de Gibbs así como las poblaciones relativas de Boltzmann de los diferentes conformeros.

Las señales más intensas del espectro de rotación se asignaron al conformero GI. Cabe destacar que no es posible identificar claramente los conformeros Gauche GI y GII mediante las constantes rotacionales, debido a que éstos únicamente se diferencian en la rotación del grupo amino y eso hace que tengan constantes de rotación muy similares. Para resolver esta problemática hicieron uso de las constantes de acoplamiento de cuadrupolo nuclear. Estas constantes daban resultados bastante más diferenciados y es así como lograron asignar los diferentes conformeros. Una vez identificados los conformeros Gauche procedieron a la identificación de los conformeros Anti, mediante la observación en el espectro de unas líneas muy débiles. En este caso volvió a surgir la problemática con las constantes rotacionales que teníamos para los conformeros Gauche, por lo que estos dos conformeros, AI y AII, fueron asignados también mediante las constantes de acoplamiento de cuadrupolo nuclear. Las poblaciones relativas de Boltzmann para los diferentes conformeros se estimaron a partir de las intensidades relativas de las líneas GI: GII: AI: AII = 1: 0.49: 0.30, a su vez las poblaciones teóricas obtenidas a nivel MP2/6-311++G\*\* están en elevado acuerdo con las experimentales: GI: GII: AI: AII = 1: 0.48: 0.37: 0.33. Por tanto, claramente, es GI el conformero más poblado.

Por otro lado, no existen estudios teóricos previos del paisaje conformacional de la feniletilamina realizados a alto nivel de teoría excepto los cálculos incluidos en los estudios espectroscópicos ya citados que, en cualquier caso, son de calidad inferior a los realizados en el presente trabajo.

### **3. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO**

#### **3.1. Objetivos**

La principal finalidad de este trabajo consiste en realizar un análisis conformacional de la feniletilamina, tanto en fase gas como en disolución. Para lograr la consecución de este fin nos hemos propuesto desarrollar varios objetivos principales:

1. Análisis geométrico y estudio de las estabilidades relativas de los diferentes conformeros de la feniletilamina en fase gas con distintos métodos teóricos así como la selección de las metodologías más apropiadas para el cálculo de las propiedades termodinámicas.
2. Desarrollo de un análisis de la densidad electrónica de carga con el fin de poder obtener información que nos permita explicar la preferencia conformacional de la feniletilamina.
3. Análisis energético y geométrico del proceso de solvatación en agua de los diferentes conformeros de la feniletilamina mediante métodos implícitos de continuo.

### **3.2. Plan de trabajo**

Para la elaboración de este Trabajo Fin de Grado se ha llevado a cabo una serie de etapas que vamos a comentar a continuación:

1. Búsqueda de antecedentes bibliográficos.
2. Análisis geométrico de los diferentes conformeros obtenidos, usando para ello diferentes funcionales y diferentes conjuntos de base.
3. Análisis energético de la preferencia conformacional a diferentes niveles de cálculo.
4. Cálculo de las propiedades termodinámicas con objeto de obtener las poblaciones relativas de Boltzmann de los diferentes conformeros de la feniletilamina.
5. Estudio de los parámetros espectroscópicos de la feniletilamina.
6. Análisis topológico de la densidad electrónica de carga para los distintos conformeros de la feniletilamina.
7. Estudio de la solvatación de los diferentes conformeros y los posteriores cálculos de las propiedades termodinámicas en disolución.
8. Elaboración de la presente memoria.

## 4. METODOLOGÍA

Las referencias bibliográficas consultadas para la elaboración de este apartado se han obtenido de las siguientes fuentes de información: Atkins P, de Paula J., 2008; Bertran et al. 2000; Levine I.N., 2004 y Cramer, C.J., 2004.

### 4.1. Ecuación de Schrödinger independiente del tiempo

Una vez que procedemos a la resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica independiente del tiempo obtenemos la energía así como las funciones de onda (estacionarias) del estado fundamental y de los estados excitados del sistema.

La ecuación de Schrödinger independiente del tiempo viene determinada por la ecuación (1):

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

El operador Hamiltoniano, compuesto por cinco términos, se presenta de la siguiente forma para un sistema de n electrones y N núcleos:

$$\hat{H} = -\sum_{K=1}^N \frac{\nabla_K^2}{2M_K} - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{K=1}^N \frac{Z_K}{R_{i,K}} + \sum_{i=2}^n \sum_{j<i}^n \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{K=2}^N \sum_{L>K}^N \frac{Z_K Z_L}{R_{KL}} \quad (2)$$

El primer término representa la componente de los operadores de la energía cinética de los núcleos, el segundo término representa la componente de los operadores de la energía cinética de los electrones y por último podemos observar otros tres términos que representan las componentes de la energía potencial: una componente de atracción entre los núcleos y electrones, otra de repulsión entre los núcleos y por último una componente de repulsión entre los electrones.

## 4.2. Aproximación de Born-Oppenheimer

Debido a que el Hamiltoniano expuesto anteriormente (2) depende tanto de las coordenadas atómicas como de las nucleares hace que la ecuación de Schrödinger inicial independiente del tiempo (1) sea difícil de resolver. Cuando se intenta resolver la ecuación de Schrödinger para un átomo de hidrógeno ésta puede resolverse de forma exacta, aunque si la intentamos resolver para cualquier molécula de forma exacta observamos que esto no es posible, ya que la estructura molecular más simple está compuesta por tres partículas, dos núcleos y un electrón.

Para resolver la ecuación de Schrödinger para moléculas que se encuentran en el estado fundamental y simplificar la problemática que ocurre, se utiliza la aproximación de Born-Oppenheimer, la cual considera que los núcleos son mucho más pesados y por tanto más lentos que los electrones por lo que éstos se adaptarán instantáneamente al movimiento de los núcleos. Lo anteriormente citado indica que podemos dividir la ecuación de Schrödinger en dos ecuaciones independientes:

- Una para los electrones moviéndose alrededor de un conjunto, que podemos considerar fijo, de núcleos atómicos.
- Otra, que resuelva el problema nuclear tomando como referencia la estructura electrónica obtenida al resolver la ecuación anterior.

Para este Trabajo Fin de Grado únicamente es necesario resolver la primera ecuación ya que no estamos interesados particularmente en la descripción del movimiento nuclear.

Por lo que el Hamiltoniano electrónico, el cual representa el movimiento de los electrones en un campo de núcleos fijos, tiene la siguiente forma:

$$H_e = -\frac{1}{2}\sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{K=1}^M \frac{Z_K}{R_{i,K}} + \sum_{i=2}^n \sum_{j<1}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (3)$$

Puesto que hemos supuesto que los núcleos están fijos y que únicamente tenemos en cuenta el movimiento de los electrones podemos omitir el primer término de la ecuación (2), el cual consistía en la componente de los operadores de la energía cinética de los núcleos, y considerar como constante el término correspondiente a la repulsión internuclear, el cual era una de las componentes de la energía potencial.

Atendiendo a lo dispuesto anteriormente, la ecuación electrónica de Schrödinger se representa de la siguiente manera:

$$H_e(r, R)\Psi_e(r, R) = E(R)\Psi_e(r, R) \quad (4)$$

Donde tenemos que:

- $H_e$  - es el Hamiltoniano electrónico.
- $E$  - la energía electrónica.
- $\Psi_e$  - la función de onda electrónica, que depende paraméricamente de las coordenadas nucleares.

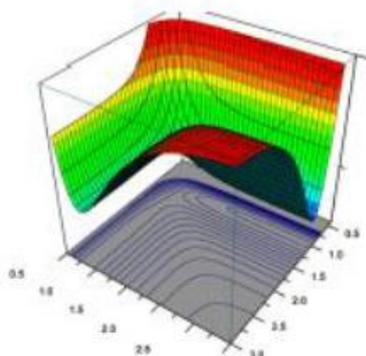
De esta forma, podemos expresar la energía del sistema en función de parámetros geométricos como: distancias, ángulos de enlace, ángulos diedros, etc.  $E = E(R)$  donde  $R$  simboliza el conjunto de coordenadas o variables geométricas del sistema. La representación de la energía en función de los parámetros geométricos junto con la repulsión internuclear es lo que se conoce como Superficie de Energía Potencial que analizaremos con más detalle posteriormente.

### 4.3. Superficie de Energía Potencial

Utilizando la aproximación de Born-Oppenheimer, como vimos anteriormente, se resuelve la ecuación de Schrödinger para una configuración nuclear fija. Por lo que ahora, si resolvemos la ecuación de Schrödinger para un conjunto de configuraciones nucleares en vez de una determinada, obtendremos lo que se conoce como Superficie de Energía Potencial o SEP.

De manera teórica la Superficie de Energía Potencial o SEP se define como la suma de la energía electrónica más el término correspondiente a la componente de repulsión internuclear, ya analizado con anterioridad, para un conjunto de configuraciones nucleares.

Una molécula de  $N$  átomos, posee  $3N$  coordenadas nucleares, 3 son traslacionales y 3 rotacionales, pero su energía no se ve modificada puesto que no afecta a las distancias internucleares. Es por ello, por lo que la energía va a ser una función de  $3N-6$  variables. En realidad la SEP es una hipersuperficie (Figura 4), ya que si tenemos  $n$  variables o coordenadas geométricas necesitaríamos un espacio de dimensión  $n+1$  para representarla. En el espacio tridimensional (o bidimensional) se acude a cortes en la SEP o proyecciones en un plano.



**Figura 4:** Representación tridimensional de la SEP de dos variables.

Para realizar un estudio de la Superficie de Energía Potencial habitualmente nos centramos en aquellas zonas químicamente significativas que se corresponden con los máximos y mínimos, también conocidos con el nombre de puntos críticos o estacionarios. En todos estos puntos, se cumple que la derivada parcial de la función de la energía total, con respecto de las coordenadas es cero, como se muestra en la ecuación (5):

$$\frac{\partial E}{\partial q} = 0 \quad (5)$$

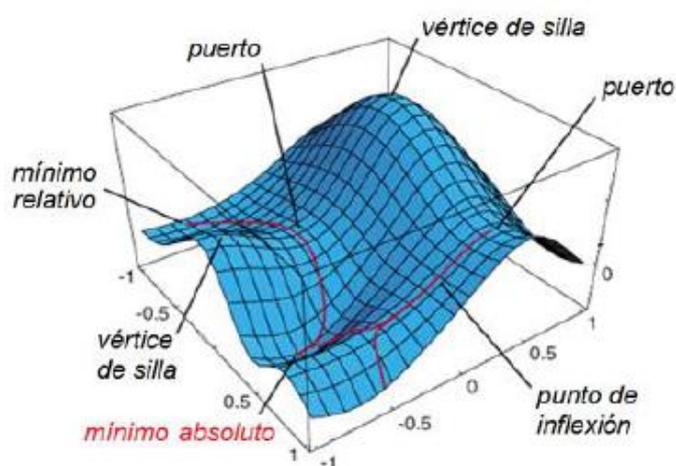
Al realizar el estudio topológico de la SEP, se puede observar que estos puntos, críticos o estacionarios, se diferencian en dos tipos:

- Mínimos: Se caracterizan porque todas las derivadas segundas de la energía son positivas y se corresponden con reactivos, productos e intermedios de reacción.

$$\frac{\partial^2 E}{\partial^2 q_i} > 0 \quad (6)$$

- Puntos de silla de primer orden: son puntos estacionarios que se caracterizan porque todas las derivadas segundas son positivas, excepto una que es negativa (máximo) a lo largo de la coordenada de reacción. Estos puntos están asociados a estados de transición que conectan dos mínimos en la SEP.

Una vez que se localiza un punto crítico, mínimo o de primer orden, es preciso comprobar que el número de derivadas segundas negativas es el correcto, cero en el caso de los mínimos y una en el caso de los puntos de silla. Esto se puede llevar a cabo, calculando y diagonalizando la matriz Hessiana. En cuanto a los puntos de silla de primer orden, el vector propio asociado al valor propio negativo nos va a indicar la dirección de la reacción desde el estado de transición hacia reactivos o productos. A este vector se conoce como vector de transición.



**Figura 5:** Superficie de energía potencial. Las estructuras de equilibrio corresponden a las posiciones de los mínimos en los valles de la SEP. La estructura del estado de transición corresponde al punto de mayor energía a lo largo del camino de mínima energía.

Es importante destacar que la diagonalización de la matriz Hessiana proporciona las constantes de fuerza y a partir de estas se pueden calcular las frecuencias armónicas de vibración tal y como se indica en la ecuación (7) aplicable al caso de una molécula diatómica:

$$k_i = v_i^2 \mu_i 4\pi^2 \quad (7)$$

Donde:

-**k** -constante de fuerza

-**v** -frecuencia de vibración

- **$\mu$**  -masa reducida

Estas frecuencias armónicas de vibración nos permiten obtener el espectro de infrarrojo (IR) de un determinado conformero así como obtener, a través de la termodinámica estadística, las propiedades termodinámicas como entalpías, energías libres de Gibbs o capacidades caloríficas.

Para la realización de éste Trabajo Fin de Grado fue necesario analizar la Superficie de Energía potencial de la feniletilamina utilizando diferentes metodologías computacionales que serán descritas a continuación, con la finalidad de buscar todos los posibles mínimos que están asociados a los diferentes conformeros del sistema. También nos interesa especialmente para este estudio la energía libre de Gibbs, ya que con estos valores podemos obtener las poblaciones relativas de Boltzmann para los distintos conformeros.

#### **4.4. Métodos para la resolución de la ecuación de Schrödinger $\Psi$**

La ecuación de Schrödinger electrónica se resuelve utilizando métodos aproximados cuando la resolución exacta no sea posible, como ya comentamos en el segundo apartado de la metodología. Hay gran cantidad de metodologías que permiten realizar aproximaciones para resolver esta ecuación, aunque en este estudio solo vamos a desarrollar los más importantes y aquellos que han sido de interés útil para la realización del mismo. Los métodos para resolver la ecuación de Schrödinger se dividen en dos grupos:

- **Métodos basados en campos de fuerzas (mecánica molecular):** En este tipo de metodología no se tiene en cuenta la energía electrónica sino que las moléculas se consideran a través de un modelo de bolas y muelles. Se evalúa por tanto la energía mecánica involucrada en la deformación molecular como giros, torsiones, estiramiento de enlaces, etc. Es, por tanto, una aproximación muy simplificada en la que no se toma en consideración ningún efecto cuántico y únicamente se aplica la mecánica clásica. Se suele aplicar como una primera aproximación a partir de la cual se van a obtener las primeras estructuras de los conformeros.
  
- **Métodos mecanocuánticos:** En ellos se aplican las ecuaciones de la Mecánica Cuántica para el estudio de los sistemas moleculares. Estos métodos son más potentes y fiables que los métodos de la mecánica molecular. Por su parte estos métodos, se dividen en 3 grupos:
  - a) Métodos basados en la función de onda: son aquellos que resuelven la ecuación de Schrödinger (4) a través de alguna metodología aproximada como la teoría de perturbaciones o el teorema variacional.
  
  - b) Métodos semiempíricos: derivan de los métodos basados en la función de onda, pero en ellos se pueden despreciar algunos términos del Hamiltoniano o simplificar algunas integrales, despreciándolas u obteniéndolas a partir de información experimental, con la finalidad de hacer los cálculos mucho más rápido.

- c) Métodos basados en la densidad electrónica: Estos métodos, para resolver la ecuación de Schrödinger escogen como herramienta de trabajo la densidad electrónica de carga en vez de la función de onda.

Hay que destacar que los métodos basados en la función de onda y algunos de los métodos basados en la densidad electrónica evalúan las integrales haciendo uso únicamente de los valores de las constantes universales (constante de Planck, velocidad de la luz, etc.) y no haciendo uso de información experimental. A este tipo de metodologías se les denomina *ab initio* o *métodos basados en primeros principios*.

Por otro lado, la mayoría de los métodos basados en la densidad electrónica de carga se han desarrollado ajustando determinados parámetros a resultados experimentales por lo que estrictamente hablando son métodos semiempíricos, aunque deben diferenciarse de los semiempíricos tradicionales (AM1, PM3, etc.) puesto que los primeros contienen muchos menos parámetros empíricos: entre 1 y 40 como máximo, frente a las decenas o centenares de parámetros de los segundos.

La exactitud de resultados es mayor en los métodos basados en la función de onda, seguida de los métodos basados en la densidad y en último lugar tendríamos los métodos semiempíricos. Aunque la diferencia entre estas dos primeras metodologías no es muy significativa y depende básicamente de las de los métodos concretos que se tomen en consideración. Cabe destacar el hecho de que a mayor precisión o exactitud mayor coste computacional. Por tanto los métodos basados en la función de onda tienen un mayor coste que por ejemplo, los métodos semiempíricos o los métodos basados en la densidad.

Para la realización de este trabajo hemos utilizado en primer lugar varios métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad que serán descritos en el siguiente apartado. También hemos utilizado varios métodos basados en la función de onda como MP2, el cual se basa en un desarrollo perturbativo de energía de correlación hasta segundo orden y métodos Coupled Cluster, también llamados métodos de agregados acoplados, incluyendo excitaciones simples y dobles: CCSD [Coupled Cluster Single and Double excitations] y triples CCSD(T) [Coupled Cluster Single, Double and perturbative estimation of triple excitations]. Los métodos basados en la función de onda, MP2 y CC, no se describirán en esta memoria debido a que su base teórica es bastante compleja.

#### **4.5. Teoría del Funcional de la Densidad**

La teoría del funcional de la densidad conocida como DFT (Density Functional Theory), aplicada a sistemas electrónicos, es un procedimiento variacional alternativo a la solución de la ecuación de Schrödinger.

Fue desarrollada por Hohenberg y Kohn en 1964, y se basa en la existencia de una relación entre la densidad electrónica y la energía, puesto que la energía del estado electrónico fundamental puede ser determinada mediante la densidad electrónica del sistema.

El teorema de Hohenberg-Kohn establece que:

- La energía electrónica de un sistema de N electrones es un funcional (función de funciones) de la densidad, es decir, es una función de la densidad electrónica,  $E = E(\rho)$ .
  
- La densidad asociada a la energía del estado fundamental es concretamente la densidad del estado fundamental, ya que cualquier otra densidad nos proporciona una energía mayor.

Como desventaja cabe destacar que no se conoce de manera exacta el funcional que relaciona esta densidad con la energía del sistema, por lo que solamente disponemos de aproximaciones más o menos elaboradas al funcional exacto de la densidad que queremos obtener.

Se han desarrollado diferentes funcionales para el cálculo de la energía. Todos ellos se diferencian en las diferentes contribuciones al funcional de la densidad:

1. Los funcionales que incorporen únicamente información de la densidad electrónica se clasifican en la aproximación de la densidad local (LDA).
  
2. Los funcionales que incorporan información tanto de la densidad electrónica como de su gradiente se incluyen en la llamada aproximación del gradiente generalizado (GGA).
  
3. Si a esa densidad electrónica y a su gradiente se le añade parte de la contribución de intercambio Hartree-Fock estamos ante los llamados funcionales híbridos.

4. Aquellos funcionales que no incorporan el intercambio Hartree-Fock pero añaden información de la laplaciana de la densidad se denominan, funcionales meta-GGA.
5. Aquellos otros funcionales que incorporan tanto parte del intercambio Hartree-Fock como la laplaciana de la densidad son los llamados, funcionales meta-GGA híbridos.

Hasta aquí, se hace referencia a la clasificación más importante aunque a día de hoy podemos encontrar otros desarrollos más actuales que incorporan otro tipo de contribuciones algo más complejas.

Para el desarrollo de este estudio hemos utilizado en concreto los siguientes funcionales:

- **M06L** incluido en la aproximación del gradiente generalizado (GGA).
- **M062X** incluido en el tipo de funcionales meta-GGA-híbridos.
- **WB97XD** incluido en los llamados funcionales híbridos.
- **B3LYP** incluido también en los llamados funcionales híbridos.

El hecho de que escogiésemos estos cuatro funcionales radica en que al pertenecer a diferentes grupos de la clasificación anteriormente citada, podríamos observar las diferencias entre ellos, aplicados a los distintos conformeros de la feniletilamina. Por otro lado es importante destacar que los funcionales M062X y WB97XD permiten estimar los efectos de la dispersión mientras que M06L y B3LYP no.

#### 4.6. Funciones de base

Cualquier metodología que utilice la mecánica cuántica para la resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica de moléculas poliatómicas, necesita la ayuda de un conjunto de funciones de base. Estas funciones de base definen a los orbitales moleculares como una combinación lineal de las mismas. En metodologías basadas en la función de onda o en la densidad electrónica, las funciones de base son funciones matemáticas simples, que no tienen por qué estar directamente relacionadas con los orbitales atómicos.

Los orbitales moleculares se pueden expresar de la siguiente manera:

$$\phi_i = \sum_{\mu=1}^m c_{i\mu} \chi_{\mu} \quad (8)$$

Donde:

- $c_{i\mu}$  -Coeficientes de expansión del orbital molecular.

- $\chi_{\mu}$  -Funciones de base centradas en los átomos.

A su vez estos orbitales atómicos constan de tres partes:

- $N$  -constante de normalización

- $Y(\theta, \gamma)$  -parte angular

- $R(r)$  -parte radial

Las funciones de base van a definir la parte radial del orbital atómico por lo que de esta forma vamos a distinguir dos tipos fundamentalmente:

- **Funciones tipo STO (Slater):** describen bastante bien el comportamiento atómico, tanto a largas como a cortas distancias de enlace. No necesitan un número muy elevado de funciones a la hora de describir los orbitales pero el cálculo de las integrales es más costoso. Es por ello por lo que sólo se suelen utilizar para moléculas pequeñas y métodos semiempíricos.
- **Funciones tipo GTO (Gaussiana):** en estas funciones, a diferencia de las funciones STO anteriores, el cálculo de las integrales es más sencillo, pero en contrapartida utilizan un mayor número de funciones para describir los

orbitales moleculares. Su uso es más generalizado porque su coste computacional es menor.

Teniendo en cuenta su tamaño, las funciones de base se clasifican de la siguiente manera:

-Bases mínimas: este tipo de base utiliza una función por cada orbital atómico ocupado en el estado fundamental.

-Base doble-zeta: esta base utiliza dos funciones por cada orbital atómico ocupado.

-Base triple-zeta: esta base usa tres funciones por cada orbital atómico ocupado.

-Etc...

Para los estudios realizados en este trabajo, hemos empleado diferentes bases, la primera que hemos usado es la base 6-31G\*\*. En esta base, cada orbital interno se describe como una función que es contracción de 6 funciones gaussianas y cada orbital de valencia es doble-zeta (dos funciones), uno debido a la contracción de 3 gaussianas y el otro se corresponde a una gaussiana primitiva. El término (\*) indica que a esta base se le añaden funciones de polarización que tienen en cuenta los orbitales d a los átomos de la primera fila. El segundo término (\*) hace referencia a que, además de lo explicado anteriormente, se añade un conjunto de funciones *p* para cada átomo de hidrógeno. Esta función de polarización ayuda a describir los cambios en la densidad electrónica de un átomo en el entorno molecular.

Posteriormente procedimos a la utilización de una segunda base, 6-31++G\*\*. Esta base es igual que la anterior con la diferencia de que se incluyen en ella funciones difusas puesto que el primer término (+) indica que se añaden funciones difusas *s* y *p* para los átomos pesados y el segundo término (+) hace referencia a que además de lo explicado anteriormente se añade una función *s* por cada átomo de hidrógeno. Las funciones difusas, tienen el mismo número cuántico angular que los orbitales de valencia pero tienen exponentes más pequeños. De esta manera se extienden a regiones espaciales más alejadas del núcleo lo que puede ser importante a la hora de describir efectos dispersivos.

La tercera base que usamos fue la base 6-311++G\*\* que además de incluir todo lo explicado anteriormente describe cada orbital interno como una única función que es contracción de 6 funciones gaussianas; mientras que cada orbital de valencia es triple-zeta (tres funciones), una de ellas contracción de 3 gaussianas y las otras corresponden a una gaussiana primitiva.

Por último, usamos dos bases más a mayores: la base cc-pVTZ de calidad triple-zeta y la base aug-cc-pVTZ de calidad triple-zeta con difusas [el termino (aug) indica que se añaden funciones difusas]. Estas bases están optimizadas para dar cuenta de la correlación electrónica (interacción entre electrones de un sistema cuántico). Debido a que dan cuenta de esta energía de correlación, dan resultados más precisos y fiables pero el número de las funciones de la base es mayor, por lo que el coste computacional es más elevado.

#### **4.7. Modelos de disolvente: métodos implícitos de continuo**

Tenemos dos formas posibles de incorporar los efectos del disolvente en una molécula. La forma más sencilla consiste en introducir el disolvente de forma explícita incorporando moléculas de disolvente a nuestro cálculo en fase gas. Aunque debemos de tener en cuenta que con este procedimiento sólo un pequeño número de las moléculas pertenecientes a las capas externas de solvatación pueden considerarse, debido a que el coste computacional aumenta rápidamente.

La otra posibilidad consiste en considerar al disolvente de forma implícita como un sólido, cuya constante dieléctrica es la del disolvente. Este sólido genera una cavidad donde podrá acomodarse nuestra molécula de soluto. Estas metodologías tienen el nombre de *métodos implícitos de continuo* y lo que hacen es proporcionar resultados fiables a un bajo coste computacional. Evidentemente, los métodos implícitos no pueden ser aplicados a aquellos casos en los que la molécula de disolvente tenga un papel muy relevante en el proceso químico. Los métodos implícitos más usados son el método CPCM [Conductor Polarizable Continuum Model] y el método SMD [Solvation Model based on Density].

Estos métodos nos proporcionan información acerca de:

- 1) La energía de solvatación de cada conformero, la cual se define como la diferencia entre la energía libre de Gibbs del conformero en fase gas y la energía libre de Gibbs del mismo conformero en disolución.

$$\Delta G_{Solv} = G_{Disolución} - G_{Gas} \quad (9)$$

- 2) Los cambios geométricos asociados a la adición del disolvente en los distintos conformeros con respecto a sus respectivas estructuras en fase gas.

Debido a que estos métodos implícitos proporcionan, por norma general, resultados muy fiables a un coste computacional bajo, hemos incorporado uno de estos métodos a nuestro estudio. El método utilizado en este Trabajo de Fin de Grado ha sido SMD.

#### **4.8. Análisis de la densidad electrónica: teoría de la estructura molecular del Prof. Richard Bader**

Esta teoría del profesor Richard Bader consiste en un formalismo matemático, el cual permite definir el concepto de átomo en una molécula, el enlace químico, la estructura molecular y el cambio estructural, además de dar descripciones de los diferentes tipos de enlace e interacciones atómicas, es decir, consiste en algo más que un simple análisis poblacional o un esquema de localización electrónica. Todo esto lo hace a través de un análisis topológico de la densidad electrónica de carga.

Las propiedades topológicas de la densidad de carga  $\rho(r)$  se determinan en función del número y la clase de los puntos críticos, donde el campo vectorial se hace cero  $\nabla\rho(r) = 0$ . Estos puntos críticos se clasifican por el par  $(r,s)$ .

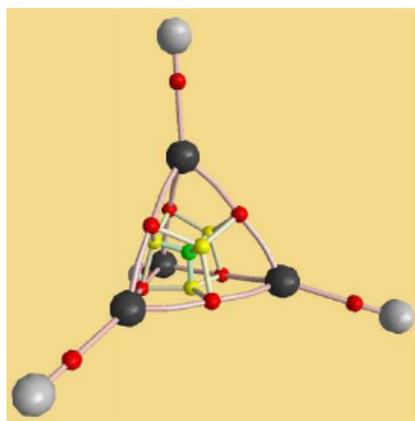
Donde:

- $r$  representa el rango, es decir, el número de valores propios de la matriz Hessiana de  $\rho(r)$  no nulas en el punto crítico.

- $s$  representa la signatura que es la diferencia entre el número de valores propios positivos con respecto de los negativos.

Para el trabajo que hemos realizado nos interesan los puntos de rango 3 ( $r=3$ ), estos puntos a su vez se dividen en 4 tipos en función de la signatura,  $s$  (ver también Figura 6):

- **(3,-3) Máximo local:** este punto crítico se corresponde con máximos locales de  $\rho(r)$  los cuales están asociados a las posiciones de los núcleos.
- **(3,-1) Punto de silla de primer orden:** se corresponde con los puntos críticos que existen entre dos átomos cuando entre ellos hay un enlace.
- **(3, +1) Punto de silla de segundo orden:** Hace referencia a puntos críticos de anillo que aparecen en estructuras cíclicas.
- **(3, +3) Mínimo local de  $\rho(r)$ :** son puntos críticos de caja asociados a estructuras cíclicas tridimensionales, un ejemplo de ello es el cubano.



- Punto crítico de enlace (3,-1)
- Punto crítico de anillo (3,1)
- Punto crítico de jaula o caja (3,3)

**Figura 6:** Representación de los diferentes puntos críticos de enlace como resultado del análisis de la densidad electrónica de la molécula.

Los puntos críticos más relevantes, son los puntos críticos de enlace (3,-1) puesto que debido a ellos se puede caracterizar topológicamente si entre dos átomos existe un enlace o no. El análisis topológico de la densidad electrónica de carga en este estudio se ha realizado fundamentalmente para poder observar las posibles interacciones intramoleculares y la formación de puntos críticos de enlace entre los distintos átomos que nos ayuden a explicar la diferente estabilidad de los distintos conformeros.

## 5. RESULTADOS

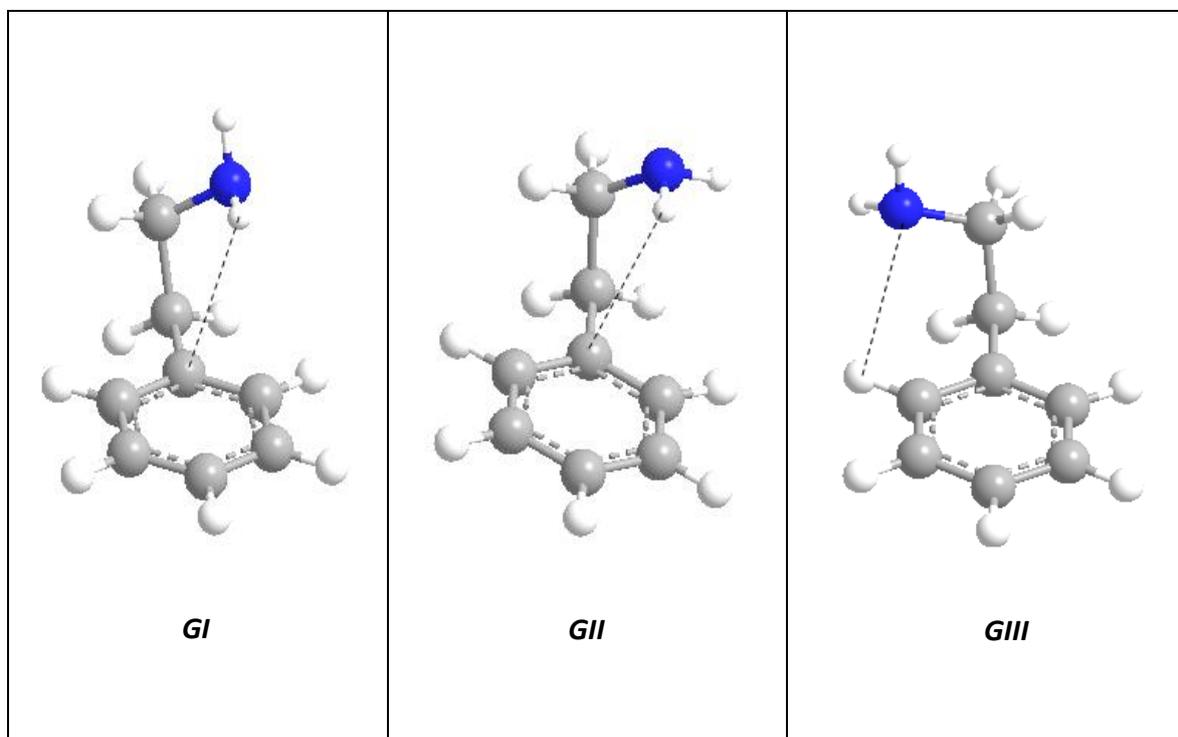
Los resultados que vamos a mostrar a continuación en este apartado del Trabajo Fin de Grado hacen referencia tanto a la feniletilamina en fase gas como en disolución. En primer lugar empezaremos analizando los diferentes conformeros de la feniletilamina en fase gas.

### 5.1. Estudio conformacional de la 2-feniletilamina en fase gas

Comenzamos el estudio realizando un análisis geométrico y energético de la preferencia conformacional de los cinco conformeros encontrados para este compuesto. Este análisis se va ir desarrollando en los sucesivos apartados que expondremos a continuación.

#### 5.1.1 Análisis geométrico de los cinco conformeros

En este apartado se va a realizar un análisis metodológico comparando las geometrías de equilibrio de los conformeros estudiados por medio de las diferentes metodologías computacionales utilizadas. Concretamente nos fijaremos en las distancias de enlace intramoleculares de los conformeros *Gauche*, por ser éstas las más sensibles tanto al método como al conjunto de base. En la Figura 7 se muestran las distancias de enlace más significativas que hemos seleccionado.



**Figura 7:** Distancias de enlace intramoleculares seleccionadas para el estudio comparativo de las diferentes metodologías teóricas.

	6-31G**			6-31++G**		
	GI	GII	GIII	GI	GII	GIII
<b>B3LYP</b>	2,744	2,803	2,685	2,774	2,856	2,888
<b>M062X</b>	2,653	2,709	2,709	2,658	2,753	2,809
<b>M06L</b>	2,658	2,705	2,765	2,654	2,753	2,862
<b>WB97XD</b>	2,679	2,735	2,733	2,695	2,777	2,883

**Tabla 1:** Distancias de enlace más significativas en Å, para los conformeros Gauche con diferentes funcionales (B3LYP, M062X, M06L, WB97XD) y diferentes bases (6-31G\*\*, 6-31++G\*\*).

La Tabla 1 muestra las distancias de enlace para los cuatro funcionales seleccionados con los conjuntos de base 6-31G\*\* y 6-31++G\*\*. Los resultados recogidos en la Tabla 1 nos permiten concluir que las distancias de enlace no muestran cambios muy significativos y podemos deducir que la geometría de los diferentes conformeros no es particularmente sensible ni a las bases ni a los diferentes funcionales mostrados en esta tabla. Se puede ver que el funcional que mayor distancia de enlace intramolecular proporciona es B3LYP para los conformeros GI y GII. Para el conformero GIII el que mayor distancia nos proporciona es M06L con la base 6-31G\*\* y B3LYP con la base 6-31++G\*\*. También se puede observar que al incorporar funciones difusas en la base las distancias de enlace se ven, en general, incrementadas. Este efecto es particularmente más notable en el conformero GIII con incrementos del orden de 0,1-0,2 Å.

A continuación vamos a estudiar el efecto de considerar bases de calidad triple- $\zeta$ . Para ello hemos seleccionado únicamente el funcional M062X (esta elección se justificará en el siguiente apartado cuando se discuta la preferencia conformacional).

	M062X		
	GI	GII	GIII
6-31++G**	2,658	2,753	2,809
6-311++G**	2,649	2,738	2,811
aug-cc-pVTZ	2,643	2,732	2,945

**Tabla 2:** Distancias de enlace más significativas en Å, para los conformeros *Gauche* con el funcional M062X y diferentes bases (6-31++G\*\*, 6-311++G\*\*, aug-cc-pVTZ).

La Tabla 2 recoge los resultados obtenidos a los niveles M062X/6-31++G\*\*, M062X/6-311++G\*\* y M062X/aug-cc-pVTZ. Los resultados 6-31++G\*\* se muestran a efectos comparativos mientras que las otras dos bases son de calidad triple- $\zeta$  e incluyen funciones difusas. Estos resultados muestran que la diferencia entre las geometrías y las distancias de enlace de los diferentes conformeros no se ve significativamente afectada por el tamaño de la base excepto, quizá de nuevo, para GIII donde los cambios son algo más significativos. En cualquier caso, las distancias de enlace únicamente se ven afectadas por diferencias en torno a los 0,136 Å para los cambios más elevados y 0,002 Å para los menos elevados.

La conclusión final de este primer apartado de nuestro estudio es que la geometría de los diferentes conformeros no es muy sensible a los diferentes conjuntos de base que utilizemos. Éste resultado es interesante porque sugiere que bases de calidad doble- $\zeta$  pueden ser suficientes para el estudio geométrico de estos sistemas. Es importante destacar que los cálculos con bases de calidad triple- $\zeta$  son notablemente más costosos que los cálculos con bases de calidad doble- $\zeta$ .

### **5.1.2 Análisis energético: Preferencia conformacional**

La Tabla 3 muestra las energías electrónicas relativas en  $\text{cm}^{-1}$  de los cinco conformeros estudiados usando los cuatro funcionales seleccionados y dos bases distintas, ambas de calidad doble- $\zeta$  con funciones de polarización en los hidrógenos. La primera base, sin embargo, no tiene funciones difusas (6-31G\*\*) mientras que la segunda si contiene funciones difusas (6-31++G\*\*) como ya comentamos en el apartado 4.6 de la metodología.

Las funciones difusas tienen exponentes muy bajos y se deslocalizan lejos del núcleo sobre el que están centradas por lo que su objetivo es describir densidades de carga alejadas del núcleo, esto implica que pueda existir una mayor precisión al introducir este tipo de funciones en los átomos pesados e hidrógenos. Por lo que una vez que realizamos los cálculos de los diferentes funcionales con la base 6-31G\*\* procedimos a la realización de los mismos cálculos con la base 6-31++G\*\*. El hecho de que procediésemos a la realización de los cálculos con la base 6-31++G\*\* radica en que tres de los cuatro funcionales (B3LYP, M062X, WB97XD), con los que empezamos a hacer los primeros cálculos no estaban de acuerdo entre sí, ni con la observación espectroscópica de que GI es el conformero más poblado.

Para la base 6-31G\*\* se puede ver (Tabla 3) que los tres funcionales mencionados anteriormente predicen con más estabilidad el conformero GII respecto al GI siendo ambos los más estables a excepción del funcional B3LYP que toma como más estables GII y All. Sin embargo el estudio experimental de López y colaboradores claramente establece que el conformero GI es más estable que el GII. Cabe destacar que en los funcionales M062X y M06L para esta base, los dos conformeros, GI y GII, están muy igualados en energía (1 y 5  $\text{cm}^{-1}$  respectivamente), por lo que estos funcionales predicen estos dos conformeros prácticamente isoenergéticos. Sin embargo, las intensidades relativas en el espectro sugieren que entre estos dos conformeros debe de haber bastante más diferencia de energía. De hecho, la Tabla 3 muestra que el funcional M06L predice bastante bien el ordenamiento energético de los conformeros cualitativamente ya que toma como más estable el conformero GI, de acuerdo con el experimento. Sin embargo, como se ha comentado, la diferencia energética entre GI y GII con este funcional es demasiado pequeña.

En cuanto al resto de confórmeros se puede observar que por norma general los más estables son GI y GII (a excepción de B3LYP), le siguen AI y AII y por último el más inestable es el confórmero GIII.

	6-31G**	6-31++G**
<b>B3LYP</b>	<i>Energías relativas (cm<sup>-1</sup>)</i>	
<b>GI</b>	104	0
<b>GII</b>	0	40
<b>GIII</b>	573	527
<b>AI</b>	273	85
<b>AII</b>	69	25
<b>M062X</b>	<i>Energías relativas (cm<sup>-1</sup>)</i>	
<b>GI</b>	1	0
<b>GII</b>	0	78
<b>GIII</b>	629	676
<b>AI</b>	469	404
<b>AII</b>	340	379
<b>M06L</b>	<i>Energías relativas (cm<sup>-1</sup>)</i>	
<b>GI</b>	0	0
<b>GII</b>	5	80
<b>GIII</b>	535	600
<b>AI</b>	413	387
<b>AII</b>	316	390
<b>WB97XD</b>	<i>Energías relativas (cm<sup>-1</sup>)</i>	
<b>GI</b>	103	0
<b>GII</b>	0	3
<b>GIII</b>	730	678
<b>AI</b>	496	330
<b>AII</b>	317	262

**Tabla 3:** Energías relativas electrónicas  $\Delta E$  (cm<sup>-1</sup>) respecto de la conformación más estable (GII, GI) a distintos niveles de cálculo usando para ello, dos bases diferentes (6-31G\*\* y 6-31++G\*\*) y cuatro funcionales (B3LYP, M062X, M06L, WB97XD)

Debido a que los resultados mostrados anteriormente no estaban en buen acuerdo con el experimento decidimos realizar los cálculos con la base 6-31++G\*\*. Con esta base, observamos que el ordenamiento energético de los confórmeros en todos los funcionales mejoraba bastante, ya que no solo predicen como más estable el confórmero GI, sino que también podemos observar que en los funcionales M062X y M06L la diferencia energética

entre los conformeros GI y GII es mayor y ya no se predicen prácticamente isoenergéticos, como ocurría con la anterior base (6-31G\*\*). También podemos ver que los otros dos funcionales (B3LYP, WB97XD) dan peores resultados puesto que la diferencia energética entre esos dos conformeros sigue siendo pequeña, especialmente en el caso de WB97XD ( $3 \text{ cm}^{-1}$ ). También observamos que en todos los casos los conformeros AI, AII y GIII son los menos estables, siendo GIII el más inestable, al igual que ocurre en los resultados experimentales. Por lo que llegamos a la conclusión de que con la base 6-31++G\*\*, se produce una mejora en el ordenamiento energético de los diferentes conformeros y esto es debido precisamente a lo que comentamos anteriormente, la introducción de las funciones difusas. Este hecho sugiere, a su vez, que las contribuciones dispersivas representan un papel importante en la preferencia conformacional de la feniletilamina.

En cuanto a los funcionales, los que mejores resultados dan son M062X y M06L puesto que son los que obtienen una mayor separación energética entre los conformeros GI y GII. De estos dos, el funcional M062X es más avanzado por lo que es el que hemos seleccionado para la continuación de ese estudio.

En la Tabla 4 recogemos las energías electrónicas relativas en  $\text{cm}^{-1}$  del funcional M062X con diferentes bases. En este caso nos encontramos ante una base de calidad doble- $\zeta$  (6-31++G) y tres bases de calidad triple- $\zeta$  (cc-pVTZ, 6-311++G\*\* y aug-cc-pVTZ). En cuanto a la base de calidad doble- $\zeta$ , ya fue comentada con anterioridad y se indicó que introducía funciones difusas. En las bases de calidad triple- $\zeta$ , la primera no introduce funciones difusas mientras que las otras dos sí que introducen ese tipo de funciones. Realizamos los cálculos con estas nuevas bases de calidad triple- $\zeta$  para observar si al introducir funciones difusas arreglaban del mismo modo el ordenamiento energético de los conformeros tal y como ocurría con las bases doble- $\zeta$ . También cabe destacar en esta tabla, las energías electrónicas relativas a tres nuevos niveles de cálculo MP2/6-311++G\*\*, CCSD/6-311++G\*\* y CCSD(T)/6-311++G\*\* todos ellos realizados sobre la geometría CCSD.

	6-31++G**	6-311++G**	cc-pVTZ	aug-cc-pVTZ	6-311++G**		
	M062X				MP2	CCSD	CCSD(T)
<b>GI</b>	0	0	0	0	0	0	0
<b>GII</b>	78	69	26	82	112	89	68
<b>GIII</b>	676	697	600	684	728	625	644
<b>AI</b>	404	425	392	379	451	291	348
<b>All</b>	379	411	330	350	473	334	368

**Tabla 4:** Energías relativas electrónicas  $\Delta E$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) respecto de la conformación más estable (GI) con diferentes métodos y diferentes bases.

En primer lugar observamos que con el funcional M062X la predicción energética de los diferentes conformeros es mejor con aquellas bases que introducen funciones difusas en los átomos, ya que la separación energética entre los conformeros GI y GII es bastante mayor con respecto a la base cc-pVTZ que no introduce ese tipo de funciones. La diferencia energética entre los conformeros GI y GII de esta última base es bastante más pequeña y como consecuencia está en peor acuerdo con las observaciones experimentales.

También podemos ver que al pasar de una base de calidad doble- $\zeta$  (6-31++G\*\*) con funciones difusas a una base de calidad triple- $\zeta$  (6-311++G\*\*) que introduce funciones difusas también, los resultados obtenidos son muy parecidos. Aunque si pasamos de una base de calidad triple- $\zeta$  (cc-pVTZ) sin funciones difusas a una base de calidad triple- $\zeta$  (aug-cc-pVTZ) con funciones difusas, la diferencias encontradas son bastante mayores.

De esta discusión podemos concluir que el grado de acuerdo con el experimento es claramente mejor al incluir bases de calidad triple- $\zeta$  con funciones difusas. Cabe destacar también que no parece haber grandes diferencias entre las bases 6-311++G\*\* y aug-cc-pVTZ. Este resultado es muy importante debido a que los cálculos con la segunda base son mucho más costosos que con la primera.

A continuación decidimos realizar nuevos cálculos usando metodologías *ab initio*.

El primer cálculo que realizamos fue a nivel MP2/6-311++G\*\*. A este nivel de cálculo hemos obtenido, como se puede observar en la Tabla 4, que la diferencia energética entre GI y GII es bastante más alta que la obtenida a nivel DFT. Por otro lado, observamos que ahora es más estable el conformero AI que el conformero All por unos  $22 \text{ cm}^{-1}$ . Experimentalmente se observó que las transiciones más intensas se correspondían con All,

sin embargo, las diferencias entre ambos conformeros eran muy pequeñas. En cualquier caso, las poblaciones se obtienen a partir de las energías libres de Gibbs por lo que la comparación de estas energías con las poblaciones experimentales ha de ser solo cualitativa.

A continuación procedimos a realizar dos últimos cálculos a un nivel superior, estos niveles fueron CCSD/6-311++G\*\* y CCSD(T)/6-311++G\*\*. A nivel CCSD/6-311++G\*\* observamos que la diferencia energética entre los conformeros GI y GII es menor que a nivel MP2/6-311++G\*\*. A nivel CCSD(T)/6-311++G\*\* se puede ver claramente que la diferencia energética entre los conformeros GI y GII ha disminuido aún más que a los anteriores niveles de cálculo, siendo esta diferencia energética más pequeña incluso a nivel DFT, a excepción del nivel M062X/cc-pVTZ. Por otro lado, tanto CCSD como CCSD(T), al igual de lo que ocurría a nivel MP2/6-311++G\*\*, predicen que el conformero AI es más estable que AII aunque las diferencias son muy pequeñas, entre los 20 y los 43  $\text{cm}^{-1}$ . A todos los niveles de cálculo GIII es claramente el menos estable, sobre 625-728  $\text{cm}^{-1}$  por encima de GI. Los niveles de cálculo CCSD/6-311++G\*\* y CCSD(T)/6-311++G\*\* son superiores a MP2/6-311++G\*\* y, en concreto, el segundo representa el nivel de cálculo más fiable de todos los utilizados en este estudio.

La conclusión más relevante de este análisis metodológico es que los resultados M062X/6-311++G\*\* son muy parecidos a los obtenidos a niveles de cálculos más avanzados como CCSD(T)/6-311++G\*\*. Por otro lado, el incremento del conjunto de base de 6-311++G\*\* a aug-cc-pVTZ tampoco parece afectar en gran medida al ordenamiento conformacional. Por todo ello, concluimos que el nivel de cálculo M062X/6-311++G\*\*, un nivel computacionalmente muy asequible, es adecuado para el estudio de este sistema.

### 5.1.3 Termoquímica y poblaciones relativas

La tabla 5 muestra las energías relativas incluyendo la energía vibracional en el punto cero así como las energías libres de Gibbs y las poblaciones de Boltzmann para los cinco conformeros a diferentes niveles de cálculo analizados anteriormente. Las contribuciones térmicas se han obtenido, en todos los casos, a nivel MP2/6-311++G\*\* a excepción de M062X.

	6-311++G**											
	M062X			MP2//CCSD			CCSD//CCSD			CCSD(T)//CCSD		
	$\Delta E + ZPE$	$\Delta G$	N	$\Delta E + ZPE$	$\Delta G$	N	$\Delta E + ZPE$	$\Delta G$	N	$\Delta E + ZPE$	$\Delta G$	N
<b>GI</b>	0	0	46,05	0	0	44,35	0	0	32,65	0	0	35,33
<b>GII</b>	30	23	41,29	124	128	23,86	101	106	19,60	81	85	23,43
<b>GIII</b>	660	578	2,83	617	470	4,58	514	367	5,55	533	386	5,47
<b>AI</b>	460	410	6,36	365	176	19,00	204	15	30,37	262	72	24,91
<b>All</b>	439	393	3,46	392	206	8,21	252	67	11,83	287	101	10,86

**Tabla 5:** Energías relativas incluyendo la energía vibracional en el punto cero  $\Delta E + ZPE$  ( $\text{cm}^{-1}$ ), Energía libre de Gibbs relativa  $\Delta G$  ( $\text{cm}^{-1}$ ), Poblaciones de Boltzmann N (%). Todas ellas respecto de la conformación más estable, GI y a diferentes niveles de cálculo. Las contribuciones térmicas se han obtenido, en todos los casos, a nivel MP2/6-311++G\*\* a excepción de M062X.

Los resultados de la Tabla 5 muestran que a todos los niveles de cálculo el conformero más estable es GI, de acuerdo con las observaciones espectroscópicas. Podemos observar también que para los métodos M062X y MP2 los conformeros más estables, tanto en la energía libre de Gibbs como en la energía electrónica más la ZPE, son GI y GII mientras que para los métodos CCSD y CCSD(T), la energía libre de Gibbs sigue otro orden considerando AI más estable que GII. Aun así, se observa que el conformero más inestable es, en todos los casos, GIII. El hecho de que con los métodos CCSD y CCSD(T) tengamos que la energía libre de Gibbs del conformero AI es más estable que la del GII radica en que la corrección entrópica de AI predicha a nivel MP2 es mucho mayor que la obtenida con el funcional M062X. Así, la diferencia energética de AI con respecto a GI al pasar de  $\Delta E + ZPE$  a  $\Delta G$  cambia en  $50 \text{ cm}^{-1}$  a nivel M062X/6-311++G\*\* pero en  $190 \text{ cm}^{-1}$  a nivel MP2. La mayor estabilización de los conformeros Anti con respecto de los Gauche es debido a que los primeros están extendidos y, por tanto, en cierto sentido están menos ordenados que los conformeros plegados. Es por ello por lo que, al ocurrir este cambio, su entropía se ve

incrementada y eso conlleva una disminución de su energía libre de Gibbs y por tanto mayor estabilización. Como consecuencia de lo anteriormente citado, se sabe que a mayor energía libre de Gibbs menor población de niveles y por ello en el caso de los métodos CCSD y CCSD(T) tenemos menor población en el conformero GII que en el conformero AI cuando en los otros dos métodos ocurre lo contrario. En la tabla 5 podemos ver que con el método M062X las poblaciones de los conformeros GI y GII (46% y 41%) son más elevadas que con el resto de métodos, al contrario ocurre con los métodos CCSD y CCSD(T) en el que esos conformeros están menos poblados (33-35% y 20-23%).

Las poblaciones relativas obtenidas por López y colaboradores (López et al, 2007) a partir de las intensidades observadas en el espectro son GI: GII: AII = 1: 0.49(5): 0.3(1). Del conformero AI no se pudo obtener información debido a la baja intensidad de su espectro. También hay que hacer notar que la población del conformero GIII se sumó a la de GI puesto que el primero se interconvierte en el segundo en las condiciones experimentales. Nuestros resultados a nivel M062X serían GI: GII: AI: AII = 1: 0.84: 0.13: 0.07 mostrando una clara sobrestimación de la población de GII y subestimando las contribuciones de los conformeros Anti. A nivel CCSD(T), el método más sofisticado de los utilizados, las poblaciones serían: GI: GII: AI: AII = 1: 0.57: 0.61: 0.27. A este nivel de teoría la población de AI está claramente sobrestimada mientras que las poblaciones de GII y AII están en razonable buen acuerdo con el experimento. Nuestra mejor predicción para las poblaciones relativas se ha obtenido a nivel MP2, GI: GII: AI: AII = 1: 0.48: 0.36: 0.16. Aunque la población relativa de AI con respecto de AII seguramente es demasiado elevada (toda vez que AI presenta una intensidad en el espectro algo más baja que AII) las poblaciones de GI GII y AII se predicen en buen acuerdo con el experimento.

El hecho de que las poblaciones MP2 estén en mejor acuerdo con el experimento que las CCSD(T), siendo este último un método mucho más avanzado, junto con la incorrecta predicción de las poblaciones asociadas a AI (que a nivel CCSD(T) se predice incluso más estable que GII, al contrario de lo observado experimentalmente) nos lleva a pensar que el modelo del oscilador armónico no es apropiado para el estudio de las contribuciones térmicas en este sistema. Resolver este punto nos llevaría a realizar un tratamiento anarmónico que es mucho más complejo y caro desde el punto de vista computacional.

La conclusión final de este apartado, por tanto, es que la predicción de energías libres de Gibbs es compleja para este sistema debido a la necesidad de considerar efectos

anarmónicos. Las energías electrónicas mostradas en la Tabla 4 deberían ser, sin embargo, bastante fiables, especialmente las CCSD(T).

### 5.1.4 Estudio de los parámetros espectroscópicos

En la Tabla 6 se muestran recogidas las constantes rotacionales, las constantes de acoplamiento de cuadrupolo nuclear y los momentos dipolares a diferentes niveles de cálculo analizados anteriormente.

	A/MHz	B/MHz	C/MHz	X <sub>aa</sub> /MHz	X <sub>bb</sub> /MHz	X <sub>cc</sub> /MHz	μ <sub>T</sub> /D
<b>M062X/6-31++G**</b>							
<i>GI</i>	3309	1091	968	1,67	-0,55	-1,11	1,26
<i>GII</i>	3281	1075	964	-0,99	2,48	-1,48	1,31
<i>GIII</i>	3453	1064	901	-3,16	1,11	2,06	1,86
<i>AI</i>	4400	859	769	2,42	-1,91	-0,51	1,34
<i>AII</i>	4361	857	767	1,07	2,06	-3,14	1,28
ERAP			<b>0,41%</b>			<b>11,28%</b>	
<b>M062X/6-311++G**</b>							
<i>GI</i>	3315	1094	972	1,77	-0,63	-1,15	1,24
<i>GII</i>	3288	1080	969	-1,09	2,72	-1,63	1,28
<i>GIII</i>	3457	1069	905	-3,53	1,29	2,24	1,85
<i>AI</i>	4410	862	772	2,69	-2,21	-0,48	1,31
<i>AII</i>	4371	860	770	1,23	2,25	-3,48	1,25
ERAP			<b>0,68%</b>			<b>18,83%</b>	
<b>M062X/cc-pVTZ</b>							
<i>GI</i>	3338	1101	972	1,72	-0,26	-1,46	1,17
<i>GII</i>	3308	1087	971	-1,11	2,77	-1,66	1,13
<i>GIII</i>	3465	1073	911	-3,51	1,35	2,16	1,79
<i>AI</i>	4434	865,	775	2,66	-2,31	-0,36	1,25
<i>AII</i>	4395	864	774	1,17	2,16	-3,33	1,13
ERAP			<b>1,14%</b>			<b>23,07%</b>	
<b>M062X/aug-cc-pVTZ</b>							
<i>GI</i>	3335	1095	974	1,57	-0,58	-0,99	1,15
<i>GII</i>	3310	1083	971	-1,00	2,61	-1,61	1,20
<i>GIII</i>	3439	1070	918	-3,49	1,43	2,06	1,75
<i>AI</i>	4432	865	775	2,58	-2,26	-0,32	1,22
<i>AII</i>	4392	864	774	1,20	2,08	-3,28	1,16
ERAP			<b>1,08%</b>			<b>14,96%</b>	
<b>CCSD/6-311++G**</b>							
<i>GI</i>	3290	1075	959	1,81	-1,00	-0,81	1,27
<i>GII</i>	3267	1058	960	-1,26	2,44	-1,18	1,37
<i>GIII</i>	3433	1050	892	-3,32	1,17	2,15	1,79
<i>AI</i>	4368	853	763	2,57	-1,68	-0,89	1,33
<i>AII</i>	4329	851	762	1,13	2,19	-3,33	1,31
ERAP			<b>0,50%</b>			<b>27,61%</b>	
<b>MP2/6-311++G**</b>							
<i>GI</i>	3262	1098	979	1,65	-0,83	-0,81	1,26

<b>GII</b>	3236	1079	978	-1,01	2,45	-1,44	1,36
<b>GIII</b>	3380	1069	913	-3,51	1,50	2,01	1,81
<b>AI</b>	4333	861	771	2,58	-1,75	-0,83	1,34
<b>AII</b>	4287	860	770	1,34	2,05	-3,39	1,29
<b>ERAP</b>			<b>1,29%</b>			<b>18,29%</b>	

**Tabla 6:** Momento dipolar y parámetros espectroscópicos de los diferentes conformeros, tanto constantes rotacionales (A, B, C) como las constantes de acoplamiento de cuadrupolo nuclear. ( $X_{aa}$ ,  $X_{bb}$ ,  $X_{cc}$ ) en MHz, y los correspondientes errores relativos absolutos porcentuales (E.R.A.P) en %, de los diferentes niveles de cálculo en comparación con los datos experimentales.

Se puede observar que a todos los niveles de cálculo la diferencia entre las constantes rotacionales de los conformeros tipo Gauche es muy significativa con respecto de los conformeros tipo Anti. La problemática surge cuando queremos diferenciar los diferentes conformeros Gauche (GI, GII, GIII) o bien los diferentes conformeros Anti (AI, AII) entre sí, puesto que la diferencia entre ellos es mínima al igual que ocurre en el experimento. Es por ello por lo que decidimos calcular las constantes de acoplamiento de cuadrupolo nuclear lo que permite realizar una mejor distinción entre los diferentes conformeros ya que los valores difieren bastante más. Las constantes de acoplamiento de cuadrupolo nuclear son una herramienta muy útil para distinguir los diferentes conformeros de cualquier molécula que lleve incluidos en ella átomos de Nitrógeno.

A todos los niveles de cálculo mostramos el error relativo absoluto porcentual de las constantes rotacionales con respecto a los datos experimentales y observamos que en todos los casos las constantes rotacionales se ajustan bastante bien con respecto al experimento puesto que el error es bastante pequeño, menor del 1.3%. El nivel de cálculo que menos error nos proporciona es M062X/6-31++G\*\* (0,41%) seguido de CCSD/6-311++G\*\* (0,50%), sin embargo el que nos proporciona un mayor error es MP2/6-311++G\*\* (1,29%) seguido de M062X/cc-pVTZ (1,14%). Hay que tener en cuenta que las constantes obtenidas en el estudio espectroscópico son  $B_0$  mientras que las mostradas en la Tabla 6 son  $B_e$ . La diferencia entre ambos tipos de constantes no es alta así que podemos decir que, dentro del margen de error al comparar  $B_e$  con  $B_0$ , todas las metodologías empleadas proporcionan resultados en buen acuerdo con el experimento.

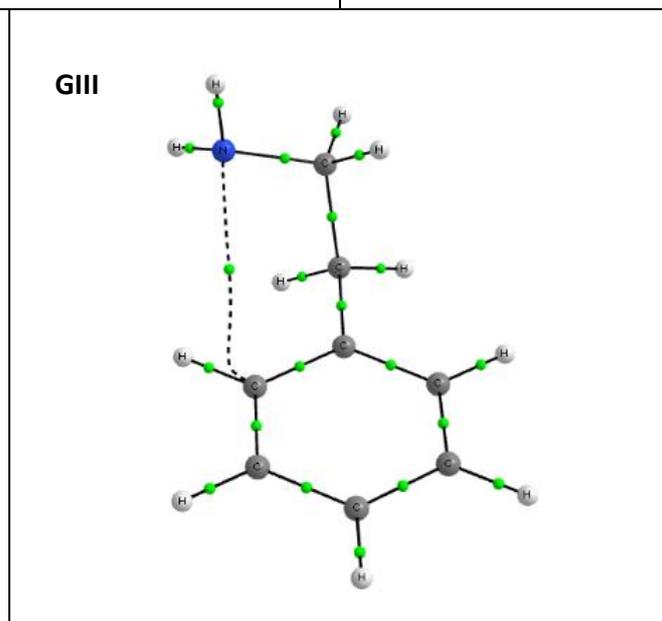
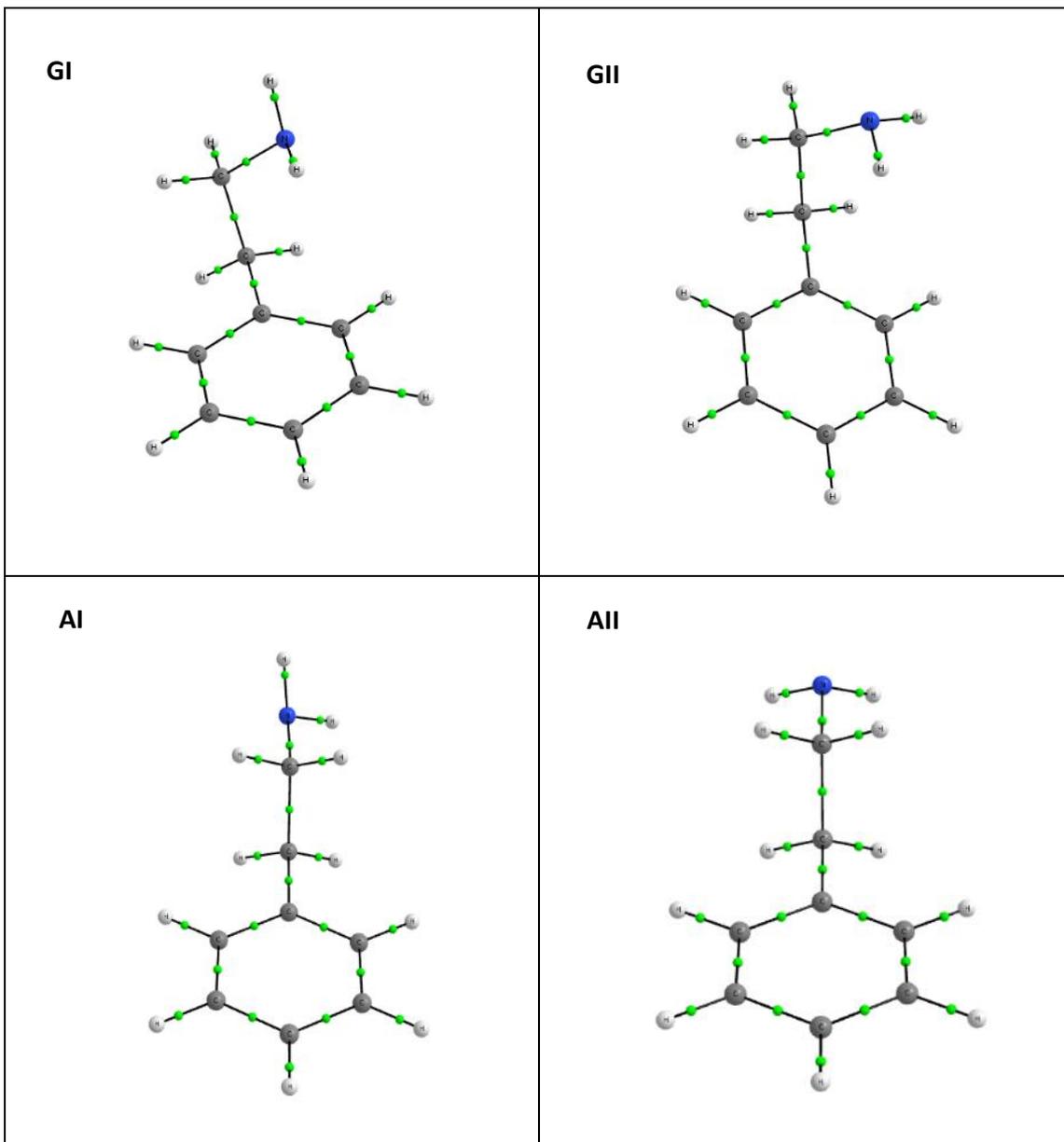
Sin embargo, en el caso de las constantes de acoplamiento de cuadrupolo nuclear vemos que el error relativo absoluto porcentual es claramente más grande y es por ello que las constantes de cuadrupolo nuclear de los diferentes niveles de cálculo no están en muy

buen acuerdo con los resultados experimentales. El nivel de cálculo que menor error nos proporciona es M062X/6-31++G\*\* (11,28%) y el que mayor error nos da es el nivel CCSD/6-311++G\*\* (27,61%). En cualquier caso, la dependencia geométrica de las constantes de acoplamiento de cuadrupolo nuclear es tan alta que incluso valores con errores relativos del orden del 20% son suficientes como para poder asignar los confórmeros.

### **5.1.5 Análisis de la densidad electrónica de carga**

En este apartado hemos realizado un análisis topológico de la densidad electrónica de carga para los cinco confórmeros estudiados. El objetivo de este análisis consiste en buscar enlaces de hidrógeno u otras interacciones intramoleculares que puedan aclararnos la tan característica estabilidad de los confórmeros Gauche (GI y GII) con respecto a los confórmeros Anti (AI y AII) y Gauche GIII. En la Figura 8 vienen recogidas las densidades electrónicas para cada uno de los confórmeros. Los puntos verdes, representan los puntos críticos de enlace cuya discusión ya realizamos en el apartado 4.8 de la metodología.

Tenemos tres confórmeros Gauche y dos confórmeros Anti. Los confórmeros Gauche se encuentran plegados sobre sí mismos por lo que en un principio cabría esperar que pudiera existir alguna interacción entre el hidrógeno del grupo amino y el carbono más cercano del benceno debido al carácter tan nucleófilo de los hidrógenos del grupo amino, lo cual podría explicar la tan alta estabilidad de los confórmeros GI y GII. En cuanto al confórmero GIII la única interacción que cabría esperar sería entre el nitrógeno del grupo amino y el hidrógeno del benceno por estar los hidrógenos del grupo amino orientados hacia atrás. En cuanto a los confórmeros Anti, al contrario de lo que ocurre en los confórmeros Gauche, se encuentran extendidos y no plegados por lo que no es de esperar ningún tipo de interacción, debido a que las distancias de enlace son bastante mayores.



**Figura 8:** *Análisis de la densidad electrónica para los diferentes conformeros de la feniletilamina en fase gas.*

Lo sorprendente de este estudio, es que al realizar el análisis topológico de la densidad electrónica de carga, se puede observar que en los conformeros GI y GII no existe ningún tipo de interacción intramolecular como podemos observar en la Figura 8. El hecho de que en estos conformeros (GI y GII) no exista ninguna interacción entre el hidrógeno del grupo amino y el carbono más cercano del benceno indica que aunque estén plegados sobre sí mismos, para que exista una interacción de este tipo deberían de plegarse aún mucho más y como consecuencia la estructura se vería deformada. Es por ello por lo que no observamos ningún tipo de interacción ya que esas distancias de enlace son algo grandes.

Con respecto al conformero GIII, el más inestable, se puede observar que existe un tipo de interacción entre el nitrógeno del grupo amino y el carbono del benceno, al contrario de lo que esperábamos en un principio. Esta interacción puede deberse a que el par de electrones del nitrógeno no está orientado perfectamente hacia el anillo aromático, sino que queda un poco por encima. Debido a esto, el par ejerce una cierta repulsión y como consecuencia la interacción que observamos es una interacción repulsiva ya que en la Figura 8 se puede observar perfectamente que la interacción hace un pequeño desvío hacia el carbono. Esto explicaría la tan baja estabilidad de este conformero ya que lo que observamos es una interacción repulsiva y no una atractiva. Es importante indicar que la aparición de un punto crítico de enlace en GIII no es debida a una menor distancia de enlace intramolecular puesto que la distancia C...N es 3.203 Å mientras que las distancias N...H en GI y GII son 2.649 y 2.738 Å respectivamente.

Por último, destacar que en los conformeros AI y AII no existe ningún tipo de interacción intramolecular como ya comentábamos anteriormente debido a que están extendidos en el plano y las distancias entre los átomos son demasiado grandes.

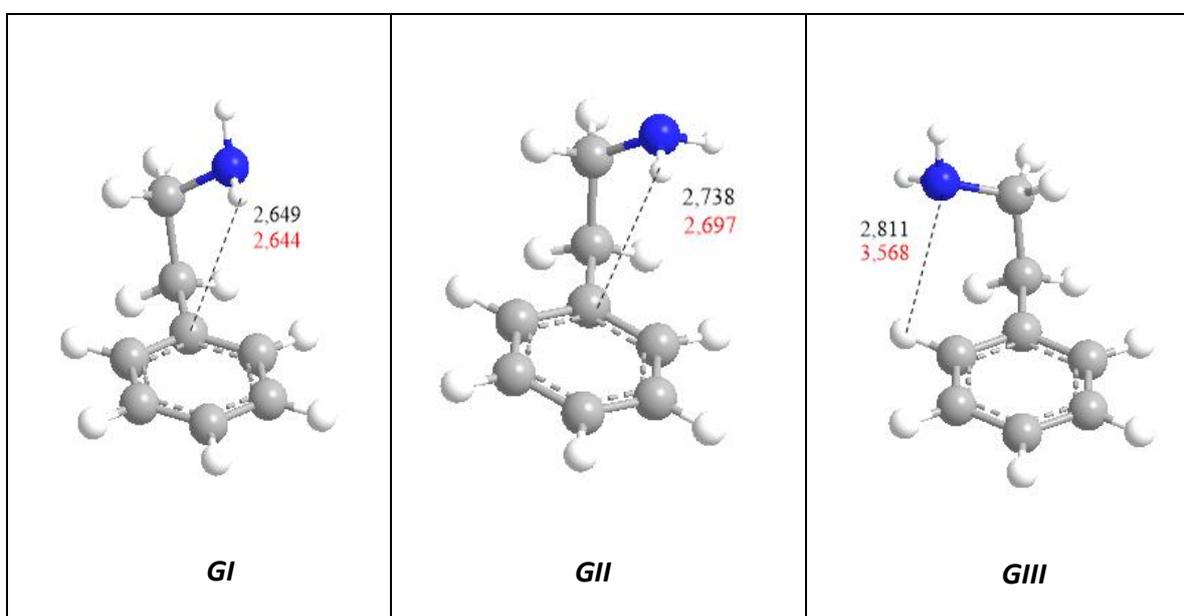
La conclusión de este estudio es que no podemos, desgraciadamente, aportar información que nos permita explicar la preferencia conformacional de este sistema. Es interesante, sin embargo, el hecho de haber encontrado para un conformero plegado una interacción de tipo repulsivo lo que está en elevado grado de acuerdo con su menor estabilidad relativa.

## 5.2. Estudio conformacional de la 2-Feniletilamina en disolución

A continuación, hemos procedido a realizar un estudio de la feniletilamina en disolución acuosa.

### 5.2.1 Comparativa de las geometrías Gauche en disolución y en fase gas

En la Figura 9 se muestran las distancias de enlace de las geometrías Gauche tanto en fase gas como en disolución. Hemos decidido incluir únicamente una figura de representación de las distancias de enlace debido a que tanto en fase gas como en disolución las estructuras eran muy similares y no se veían cambios muy significativos.



**Figura 9:** Comparación de las distancias de enlace en Å de los conformeros Gauche de la feniletilamina en fase gas (negro) y en disolución (rojo) a nivel M062X/6-311++G\*\*.

Se puede apreciar que las distancias de enlace en fase gas y en disolución apenas cambian. La diferencia entre las distancias de enlace del hidrógeno del grupo amino y el carbono más cercano al anillo aromático para los conformeros GI y GII varía mínimamente disminuyendo en disolución 0,005 y 0,041 Å respectivamente, siendo más significativa esta disminución para el conformero GII. Lo curioso es que para el conformero GIII se aprecia un aumento en la distancia de enlace más notable que la disminución que encontrábamos en los otros dos conformeros. Este resultado, en gran medida, es debido a que se produce la solvatación del grupo amino y como consecuencia la molécula tiende a abrirse. La diferencia entre las distancias de enlace del nitrógeno del grupo amino y el hidrógeno más cercano del benceno es aproximadamente 0,757 Å. La solvatación tanto del grupo amino como del benceno seguramente favorezca también la apertura de los conformeros plegados GI y GII. Sin embargo, para esos dos rotámeros este proceso no estará tan favorecido como la apertura de GIII puesto que en ellos encontramos interacciones atractivas más fuertes.

Finalmente, y como era de esperar, las geometrías de los conformeros Anti, AI y AII, no se ven afectadas por la solvatación y este es el motivo por el que no se han discutido en detalle.

## 5.2.2 Energías libres de Gibbs de solvatación y disolución

La Tabla 7 muestra las energías libres de Gibbs de solvatación a nivel M062X/6-311++G\*\* así como las energías libres de Gibbs en fase gas y en disolución para los distintos niveles de cálculo analizados anteriormente. La finalidad de esta tabla es hacer una comparativa entre las energías libres en disolución y en fase gas de los diferentes conformeros de la feniletilamina.

La energía libre de solvatación se define como el cambio de energía al pasar de la fase gas a disolución, como ya comentamos en el apartado 4.7 de la metodología. Por consiguiente, la energía libre de Gibbs en disolución es la suma de la energía libre en fase gas más la energía libre de solvatación y debemos destacar que los efectos del disolvente se han estudiado únicamente a nivel M062X/6-311++G\*\* puesto que es éste uno de los niveles a los que el método SMD fue parametrizado.

	6-311++G**								
	M062X			MP2		CCSD		CCSD(T)	
	$\Delta G_{solv}$	$\Delta G_{gas}$	$\Delta G_{disol}$						
<b>GI</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>GII</b>	-266	23	-244	128	-138	106	-161	85	-181
<b>GIII</b>	-579	578	-1	470	-109	367	-212	386	-193
<b>AI</b>	-219	410	192	176	-43	15	-204	72	-146
<b>AII</b>	-420	393	-27	206	-214	67	-353	101	-319

**Tabla 7:** Energía libre de Gibbs relativa  $\Delta G$  ( $cm^{-1}$ ) con respecto a GI, de solvatación para el método M062X y en fase gas y disolución a distintos niveles de cálculo.

Podemos observar que la energía libre de solvatación es favorable para todos los conformeros siendo los conformeros GIII y AII los más favorables. Este es un resultado interesante puesto que los conformeros más favorecidos son habitualmente los Anti al estar más extendidos y, por lo tanto, más expuestos al disolvente. En este caso concreto, sin embargo, los conformeros GII y GIII están más favorecidos que AI y, de hecho, el conformero más favorecido en disolución es GIII. El hecho de que la feniletilamina no sea particularmente soluble en agua quizá explique, al menos, parcialmente, este resultado. Otro factor que podemos considerar para explicar la favorable solvatación de GIII es el hecho de que en disolución su distancia intramolecular H-N...Bz aumenta lo que disminuye la interacción repulsiva comentada en el apartado anterior.

En cuanto a la energía libre de Gibbs en disolución se puede ver claramente que para el nivel M062X/6-311++G\*\* el conformero más estable es GII seguido de AII y de GIII siendo el más inestable AI, al contrario de lo que ocurría en fase gas puesto que el conformero más estable era GI y el más inestable GIII.

A nivel MP2/6-311++G\*\* observamos que en disolución el conformero más estable es AII seguido de GII y por último de GIII y el más inestable es GI, mientras que en fase gas tenemos que el conformero más estable es GI y el más inestable GIII.

Para los niveles CCSD/6-311++G\*\* y CCSD(T)/6-311++G\*\* podemos observar que el conformero más estable en disolución es AII también. Entre estos dos niveles de cálculo existe una pequeña diferencia y es que con el método CCSD, GII es más estable que GI, pero menos estable que el resto mientras que con el método CCSD(T) GII es mucho más estable que AI y por consiguiente que GI. Sin embargo, en fase gas para estos métodos nos encontrábamos con que el conformero más estable era GI seguido de AI tomando siempre como más inestable el conformero GIII.

La conclusión a la que llegamos es que para este sistema la solvatación acuosa ejerce una influencia notable en el equilibrio conformacional. Las energías libres de Gibbs en disolución predicen un ordenamiento energético totalmente diferente al obtenido en fase gas: para los métodos MP2, CCSD y CCSD(T) el conformero más estable es AII en contraposición a lo que ocurría en fase gas que el conformero más estable era siempre GI. A nivel M062X, por el contrario, el conformero más estable sería claramente GII. Es cierto que las energías libres de Gibbs en disolución deben tomarse con cierto cuidado puesto que la predicción más precisa de las energías libres en fase gas parece requerir un tratamiento anarmónico, como se comentó anteriormente. En cualquier caso pensamos que esto no cambia la principal conclusión de este apartado: la solvatación acuosa de la feniletilamina afecta notablemente a su paisaje conformacional.

## 6. CONCLUSIONES

Las conclusiones que hemos obtenido durante la realización de este estudio y al finalizar este Trabajo Fin de Grado son las siguientes:

1. La feniletilamina se presenta en dos formas, plegada (Gauche) y extendida (Anti). En un primer análisis conformacional obtuvimos cinco conformeros de la feniletilamina, tres de estos conformeros se encuentran plegados (Gauche) y dos extendidos (Anti). La feniletilamina en fase gas fue estudiada a través de diferentes metodologías obteniendo para cada una de ellas, la estabilidad relativa de cada uno de los conformeros de la misma. Estas metodologías se clasifican en: métodos basados en la densidad (M062X, B3LYP, M06L, WB97XD) y métodos basados en la función de onda: MP2 y Coupled Cluster (CCSD y CCSD(T)). La mayoría de estos métodos consideraban al conformero GI como el más estable a excepción de algunos métodos basados en la densidad como es el caso de B3LYP y M062X que consideraban los conformeros GI y GII prácticamente isoenergéticos o incluso GII más estable que GI. Aunque todos los métodos coinciden en que el conformero más poblado es GI, la contribución global de este conformero a la población global del resto de conformeros no es muy elevada, en torno al 46% y 33% dependiendo del método que utilizemos.
2. Conforme el apartado anterior los dos conformeros más estables de la feniletilamina son GI y GII. El hecho de que los conformeros GI y GII sean los más estables se debe, en gran medida, a la forma en la que están plegados ya que el carácter nucleófilo de los hidrógenos del grupo amino y el carácter electrófilo del anillo aromático hace que su estabilidad se vea favorecida. Sin embargo, el conformero GIII, que también se encuentra en disposición Gauche (plegada), es el más inestable. Esto se produce porque el grupo amino está orientado hacia detrás y como consecuencia esto es bastante menos favorable.
3. Para terminar con el estudio conformacional en fase gas, se realizó un análisis topológico de la densidad electrónica de carga con la finalidad de encontrar posibles interacciones intramoleculares que explicasen la preferencia conformacional de los distintos conformeros. En este estudio, comprobamos que en los conformeros GI y GII no se observaba ningún tipo de interacción intramolecular al igual que en los conformeros AI y AII, aunque en éstos últimos

era de esperar, puesto que al encontrarse extendidos es más improbable que existan este tipo de interacciones. Lo importante de este estudio fue la presencia de una interacción intramolecular en el confórmero GIII, el más inestable. Esta interacción es repulsiva y surge como consecuencia de la “mala” orientación del par de electrones con respecto al anillo aromático, explicando así la baja estabilidad de este confórmero.

4. Por último, se realizó una comparación entre los resultados en fase gas y en disolución tanto energéticamente como geoméricamente. Respecto a la comparativa energética obtuvimos que en fase gas la energía libre de Gibbs nos mostraba que el confórmero más estable era GI para los métodos M062X y MP2, al contrario que para los métodos CCSD y CCSD(T) en los que el confórmero más estable era AI. En disolución se pudo observar que el orden de la energía de Gibbs cambiaba siendo el confórmero más estable GII para el método M062X y AII para los métodos MP2, CCSD y CCSD(T). En cuanto a la comparativa del análisis geométrico se observó que no existían diferencias muy significativas entre los diferentes confórmeros.

## 7. 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.
- Cramer, C.J., 2004, Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models. Ed: John Wiley & Sons.
- Godfrey P. D., Hatherley L. D., Brown R. D., 1995, The shapes of neurotransmitters by millimeter-wave spectroscopy: 2-phenylethylamine. *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 8204.
- Levine I.R., 2004, Fisicoquímica. Ed: McGraw Hill.
- López J. C., Cortijo V., Blanco S., Alonso J. L., 2007, Conformational study of 2-phenylethylamine by molecular-beam Fourier transform microwave spectroscopy. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 9, 4521–4527.
- Martínez S. J., Alfano J. C., Levy D. H., Mol J., 1993, The electronic spectroscopy of tyrosine and phenylalanine analogs in a supersonic jet: basic analogs, 158, 82.
- Richardson P. R., Bates S. P., Jones A. C., 2004, A molecular orbital study of the conformational properties of tyramine and phenethylamine. *J. Phys. Chem. A*, 108, 1233-1241.
- Sipior J., Sulkes M., Fluoresc J., 1991, Solvent complexes of jet-cooled  $\beta$ -phenylethylamine 1, 41.
- Sun S., Bernstein E. R., 1996, Spectroscopy of neurotransmitters and their clusters. Evidence for five molecular conformers of phenethylamine in a supersonic jet expansion. *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 5086.



## 8. LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS

### 8.1. Listado de tablas

Tabla	Descripción	Página
1	<i>Distancias de enlace más significativas en Å, para los conformeros Gauche con diferentes funcionales (B3LYP, M062X, M06L, WB97XD) y diferentes bases (6-31G**,6-31++G**).</i>	30
2	<i>Distancias de enlace más significativas en Å, para los conformeros Gauche con el funcional M062X y diferentes bases (6-31++G**, 6-311++G**, aug-cc-pVTZ).</i>	31
3	<i>Energías relativas electrónicas <math>\Delta E</math> (<math>\text{cm}^{-1}</math>) respecto de la conformación más estable (GII, GI) a distintos niveles de cálculo usando para ello, dos bases diferentes (6-31G** y 6-31++G**) y cuatro funcionales (B3LYP, M062X, M06L, WB97XD)</i>	33
4	<i>Energías relativas electrónicas <math>\Delta E</math> (<math>\text{cm}^{-1}</math>) respecto de la conformación más estable (GI) con diferentes métodos y diferentes bases.</i>	35
5	<i>Energías relativas incluyendo la energía vibracional en el punto cero <math>\Delta E+ZPE</math> (<math>\text{cm}^{-1}</math>), Energía libre de Gibbs relativa <math>\Delta G</math> (<math>\text{cm}^{-1}</math>), Poblaciones de Boltzmann N (%). Todas ellas respecto de la conformación más estable, GI y a diferentes niveles de cálculo. Las contribuciones térmicas se han obtenido, en todos los casos, a nivel MP2/6-311++G**a excepción de M062X.</i>	37
6	<i>Momento dipolar y parámetros espectroscópicos de los diferentes conformeros, tanto constantes rotacionales (A, B, C) como las constantes de acoplamiento de cuadrupolo nuclear. (<math>X_{aa}</math>, <math>X_{bb}</math>, <math>X_{cc}</math>) en MHz, y los correspondientes errores relativos absolutos porcentuales (E.R.A.P) en %, de los diferentes niveles de cálculo en comparación con los datos experimentales.</i>	39
7	<i>Energía libre de Gibbs relativa <math>\Delta G</math> (<math>\text{cm}^{-1}</math>) con respecto a GI, de solvatación para el método M062X y en fase gas y disolución a distintos niveles de cálculo.</i>	46

## 8.2. Listado de figuras

Figura	Descripción	Página
1	<i>Estructura de la 2-feniletilamina (C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N)</i>	6
2	<i>2-Feniletilamina en polvo y cristales.</i>	7
3	<i>Esquema de los ángulos diedros de la 2-feniletilamina y sus diferentes conformeros: tres conformeros Gauche (GI, GII y GIII) y dos conformeros Anti (AI y AII).</i>	9
4	<i>Representación tridimensional de la SEP de dos variables.</i>	16
5	<i>Superficie de energía potencial. Las estructuras de equilibrio corresponden a las posiciones de los mínimos en los valles de la SEP. La estructura del estado de transición corresponde al punto de mayor energía a lo largo del camino de mínima energía.</i>	17
6	<i>Representación de los diferentes puntos críticos de enlace como resultado del análisis de la densidad electrónica de la molécula.</i>	28
7	<i>Distancias de enlace intermoleculares seleccionadas para el estudio comparativo de las diferentes metodologías teóricas.</i>	29
8	<i>Análisis de la densidad electrónica para los diferentes conformeros de la feniletilamina en fase gas.</i>	42
9	<i>Comparación de las distancias de enlace en Å de los conformeros Gauche de la feniletilamina en fase gas (negro) y en disolución (rojo) a nivel M062X/6-311++G**.</i>	44