

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

POSGRADO EN CIENCIA E INGENIERÍA DE MATERIALES Unidad Multidisciplinaria de Docencia e Investigación

SIMULACIÓN MOLECULAR DE LA ESTABILIDAD TERMODINÁMICA DE CÚMULOS DE ORO ESTABILIZADOS CON BIOMOLÉCULAS

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE: Maestro en ciencia e ingeniería de materiales

> PRESENTA: ING. QUÍM. MIGUEL ÁNGEL CORTÉS CUÁN

> > TUTOR PRINCIPAL

Dr. Iván Santamaría Holek Unidad Multidisciplinaria de Docencia e Investigación, UNAM Juriquilla

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

Dr. Rodrigo Alonso Esparza Muñoz Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada, UNAM Juriquilla

> Dr. Erik Díaz Cervantes Universidad de Guanajuato

Santiago de Querétaro, Querétaro a 12 de abril , 2024



Universidad Nacional Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Declaración de autoría

Posgrado en Ciencia e Ingeniería de Materiales – UNAM Acuerdo del Comité Académico del X de X de 2023

Declaración de Autoría

Yo, Ing. Quim. Miguel Ángel Cortés Cuán, hago constar que esta tesis titulada, "Simulación molecular de la estabilidad termodinámica de cúmulos de oro estabilizados con biomoléculas" y el trabajo presentado en ella son de mi autoría, asimismo,

Yo confirmo que: Este trabajo fue hecho totalmente durante el periodo de mis estudios de Maestría en el Posgrado en Ciencia e Ingeniería de Materiales (PCeIM) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Ninguna parte del presente trabajo ha sido usada para algún tipo de grado o certificación en la UNAM, ni en alguna otra Institución. Cuando se ha citado el trabajo de otros autores, siempre se ha dado la fuente de origen. Con la excepción de dichas citas, la totalidad de la información contenida en el presente trabajo es de mi autoría. He reconocido todas las fuentes de ayuda usadas en este trabajo. Cuando el trabajo fue hecho en colaboración con otros, he especificado cuáles fueron sus contribuciones. Afirmo que el material presentado no se encuentra protegido por derechos de autor y me hago responsable de cualquier reclamo relacionado con la violación de derechos de autor. Hago constar que el trabajo que presento es de mi autoría y que todas las ideas, citas textuales, datos, ilustraciones, gráficas, etc., sacados de cualquier obra o debidas al trabajo de terceros, han sido debidamente identificados y citados en el cuerpo del texto y en la bibliografía.

Acepto que, en caso de no respetar lo anterior puedo ser sujeto de sanciones universitarias.

Dedicatoria

A mi familia, a mi pareja, a mis amigos y a mis mascotas: Gracias por ser mi constante fuente de inspiración y por motivarme siempre a aspirar a ser la mejor versión de mí mismo.

Agradecimientos

A mi familia, cuyo apoyo incondicional me ha proporcionado la fortaleza necesaria para enfrentar los retos y superar los obstáculos durante esta etapa.

A mi pareja, por su amor y por hacer de mi vida una aventura llena de aprendizaje y crecimiento.

Al Dr. Iván Santamaría Holek, agradezco especialmente su confianza y apoyo integral.

Al comité tutor, compuesto por el Dr. Erik Cervantes y el Dr. Rodrigo Esparza, por su dirección académica y críticas constructivas.

Un especial agradecimiento al Dr. Saúl Hernández, quien me inspiró a ser una mejor persona, no solo en el ámbito académico. Una persona cálida y amable cuyo ejemplo todos deberíamos aspirar a seguir.

A la Dra. Cristy Azanza, por inspirarme a perseguir esta línea de investigación con pasión y dedicación.

Agradezco el apoyo del laboratorio de Biofísica y Materiales Complejos de la Unidad Multidisciplinaria de Docencia e Investigación, Campus Juriquilla, por darme la oportunidad de trabajar ahí y aceptarme con los brazos abiertos.

A mis amigos del posgrado, por apoyar mis ideas y las largas discusiones de proyectos, especialmente a M. en C. Álvaro Coreno.

Extiendo mi gratitud al Posgrado en Ciencia e Ingeniería de Materiales de la Universidad Nacional Autónoma de México. A la Lic. Concepción Arellano, quiero expresarle mi sincero agradecimiento por su eficiencia y disposición para facilitar los procesos administrativos y burocráticos.

A los proyectos UNAM-DGAPA-PAPIIT IN113523 y LANCAD-UNAM-DGTIC-276, PAEP, ISH agradece a la Facultad de Ciencias-UMDI-J por el apoyo financiero a través del grant no. 115377, y a Alejandro de León Cuevas, Alejandro Ávalos Fernández y Luis Alberto Aguilar Bautista del LAVIS-UNAM. A la Dirección de Cómputo y de Tecnologías de Información y Comunicación (DGTIC) por el uso de la supercomputadora Miztli.

Por último, agradezco al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT), por la beca otorgada durante la realización de este proyecto de maestría con CVU 1183460.

Resumen

Esta investigación emplea un estudio mecano-cuántico a primeros principios utilizando herramientas computacionales avanzadas y la teoría del funcional de la densidad (DFT) para modelar la estabilidad termodinámica de cúmulos de oro en disolvente (agua) y estabilizados con biomoléculas como ácido ascórbico y ácido cítrico. Los cúmulos de pocos átomos se utilizaron como modelos representativos para estudiar propiedades electrónicas y termodinámicas de nanopartículas de oro, permitiendo cálculos precisos con menos recursos computacionales y facilitando la comprensión de mecanismos de nucleación, las interacciones atómicas con moléculas orgánicas como el ácido cítrico y ascórbico. El objetivo es comprender cómo la estructura, el entorno y las interacciones específicas influyen en sus propiedades estructurales, electrónicas y termodinámicas.

La metodología incluye la optimización geométrica y el análisis vibracional utilizando el funcional M06-2X y la base def2-TZVPD. Los resultados destacan la importancia de las estructuras triangulares en la formación de la simetría icosaédrica y el papel del disolvente. Para los cúmulos de 6 átomos de oro, la estructura piramidal es la más favorable en presencia de solvente, mientras que una estructura planar es preferida en su ausencia. Los cúmulos de 10 átomos tienden a formar una simetría icosaédrica incompleta, sugiriendo un mecanismo de construcción hacia una estructura icosaédrica completa con más átomos. La presencia del disolvente afecta las coordenadas optimizadas pero no modifica significativamente la configuración básica.

Se investigó el efecto del pH en las biomoléculas eliminando hidrógenos específicos y evaluando las energías libres de desprotonación y solvatación. Para el ácido ascórbico, la estructura más estable se obtiene sin el hidrógeno unido al oxígeno más cercano a la cadena de carbonos, que está fuera de la estructura pentagonal. En el caso del ácido cítrico, la estructura más estable se logra eliminando los hidrógenos de los grupos carboxílicos.

El análisis de Mapas de Potencial Electrostático Molecular (MESP) identificó los sitios de interacción de los cúmulos con biomoléculas. En el cúmulo de 6 átomos de Au, se detectaron sitios de baja densidad electrónica en los vértices de la base piramidal y un sitio de alta densidad electrónica en la parte superior. Para el cúmulo de 10 átomos, se identificaron sitios de alta y baja densidad electrónica donde las biomoléculas mostraron preferencia de interacción.

El análisis termodinámico sugiere que el tamaño de los cúmulos de oro, el entorno

de solvatación y la interacción con biomoléculas específicas afectan su estabilidad. Destacando que los cúmulos de oro de 6 átomos presentan mayor energía térmica y entropía en ausencia de disolvente, debido a la mayor libertad de movimiento. Con disolvente, estas propiedades disminuyen debido a las restricciones impuestas por la solvatación. La inclusión de biomoléculas, como el ácido ascórbico y el ácido cítrico, altera las propiedades termodinámicas: el ácido ascórbico incrementa la energía térmica, mientras que el ácido cítrico proporciona mayor estabilización y reorganiza la estructura del cúmulo. Los cúmulos de 10 átomos tienen mayor energía interna, reflejando una mayor capacidad de almacenamiento de energía térmica y una mayor complejidad vibracional, tanto con como sin disolvente.

La aplicación del modelo de Debye modificado muestra cómo el tamaño, el disolvente y las biomoléculas influyen en la capacidad calorífica (C_v) , mejorando la precisión al considerar dos sólidos de Debye con distintas contribuciones $(g \ y \ (f) \ y$ diferentes temperaturas de Debye $(\Theta_{D1} \ y \ (\Theta_{D2}))$. Los ajustes del modelo reflejan la complejidad vibracional y cómo las interacciones biomolécula-cúmulo modifican el perfil termodinámico. Este modelo se validó al obtener valores bajos de error cuadrático medio.

Abstract

This research employs a first-principles quantum-mechanical study using advanced computational tools and density functional theory (DFT) to model the thermodynamic stability of gold clusters in solvent (water) and stabilized with biomolecules such as ascorbic acid and citric acid. The objective is to understand how structure, environment, and specific interactions influence their structural, electronic, and thermodynamic properties.

The methodology includes geometric optimization and vibrational analysis using the M06-2X functional and def2-TZVPD basis set. The results highlight the importance of triangular structures in forming icosahedral symmetry and the role of the solvent. For the 6-atom gold clusters, the pyramidal structure is the most favorable in the presence of solvent, while a planar structure is preferred in its absence. The 10atom clusters tend to form an incomplete icosahedral symmetry, suggesting a building mechanism towards a complete icosahedral structure with more atoms. The presence of the solvent affects the optimized coordinates but does not significantly alter the basic configuration.

The effect of pH on the biomolecules was investigated by removing specific hydrogens and evaluating the free energies of deprotonation and solvation. For ascorbic acid, the most stable structure is obtained without the hydrogen attached to the oxygen closest to the carbon chain, which is outside the pentagonal structure. In the case of citric acid, the most stable structure is achieved by removing the hydrogens from the carboxyl groups.

The analysis of Molecular Electrostatic Potential Maps (MESP) identified the interaction sites of the clusters with biomolecules. In the 6-atom gold cluster, sites of low electronic density were detected at the vertices of the pyramidal base and a site of high electronic density at the top. For the 10-atom cluster, sites of high and low electronic density were identified where the biomolecules showed a preference for interaction.

Thermodynamic analysis suggests that the size of the gold clusters, the solvation environment, and the interaction with specific biomolecules affect their stability. Notably, the 6-atom gold clusters exhibit higher thermal energy and entropy in the absence of solvent due to greater freedom of movement. With solvent, these properties decrease due to the restrictions imposed by solvation. The inclusion of biomolecules, such as ascorbic acid and citric acid, alters the thermodynamic properties: ascorbic acid increases thermal energy, while citric acid provides greater stabilization and reorganizes the cluster structure. The 10-atom clusters have higher internal energy, reflecting a greater capacity for thermal energy storage and greater vibrational complexity, both with and without solvent.

The application of the modified Debye model shows how size, solvent, and biomolecules influence heat capacity (C_v) , improving accuracy by considering two Debye solids with different contributions (g and f) and different Debye temperatures $(\Theta_{D1} \text{ and } \Theta_{D2})$. The model adjustments reflect vibrational complexity and how biomoleculecluster interactions modify the thermodynamic profile. This model was validated by obtaining very low mean squared error values.

Índice general

De	eclaración de autoría	Ι
De	edicatoria	II
Ag	gradecimientos	III
Re	esumen	IV
A١	bstract	VI
1.	Introducción	1
2.	Objetivos e Hipótesis 2.1. Objetivo General 2.2. Objetivos Específicos 2.3. Hipótesis	3 3 4
3.	Antecedentes 3.1. Nanopartículas de Oro (AuNPs) 3.2. Síntesis de AuNPs: Método de Turkevich 3.3. Estabilización de AuNPs 3.3. Estabilización de AuNPs 3.3.1. Tipos de Estabilización 3.4. Propiedades de las AuNPs 3.5. Aplicaciones de las AuNPs 3.6. Química Computacional 3.7. Métodos en Química Computacional 3.8. Ecuación de Schrödinger 3.9. Aproximación de Born-Oppenheimer 3.10. Conjuntos de Bases en Química Computacional 3.11. Fundamentos Teóricos de la DFT 3.11.1. Funcionales de Intercambio-Correlación en DFT 3.12. Aplicaciones de DFT en nanopartículas de oro 3.13. Solvatación 3.13. Modelo de Solvatación basado en Densidad (SMD)	$\begin{array}{c} 5 \\ 5 \\ 6 \\ 6 \\ 7 \\ 7 \\ 8 \\ 8 \\ 10 \\ 11 \\ 13 \\ 15 \\ 16 \\ 19 \\ 20 \\ 21 \end{array}$
	3.14. Mapas de potencial electrostático	23 26

		3.15.1.	Energía libre de solvatación	•	•			•	28
		3.15.2.	Energía libre de desprotonación	•		•	•	•	29
	3.16.	. Mecán	ica estadística	•	•	•	•	•	31
	3.17.	. El Moo	delo de Debye	•	•	•	·	•	35
4.	Met	odolog	ía						38
	4.1.	Optim	ización de los cálculos						38
		4.1.1.	Selección del funcional y el conjunto base						38
		4.1.2.	Propiedades estructurales	•					41
	4.2.	Efecto	$\operatorname{del} pH \ . \ . \ . \ . \ . \ . \ . \ . \ . \ $						43
	4.3.	Mapas	de potencial electrostático						45
	4.4.	Propie	dades termodinámicas			•	•	•	46
5.	Res	ultados	s v discusión						51
	5.1.	Propie	dades estructurales						51
		5.1.1.	Cúmulo de 6 átomos de oro						51
		5.1.2.	Cúmulo de 6 átomos de oro con efecto de disolvente .						52
		5.1.3.	Cúmulo de 10 átomos de oro						54
		5.1.4.	Cúmulo de 10 átomos de oro con efecto de disolvente						55
		5.1.5.	Ácido ascórbico						56
		5.1.6.	Ácido ascórbico con efecto de disolvente						58
		5.1.7.	Ácido cítrico						59
		5.1.8.	Ácido cítrico con efecto de disolvente						61
	5.2.	Efecto	del pH						62
		5.2.1.	Ácido ascórbico						62
		5.2.2.	Ácido cítrico	•					64
	5.3.	Mapas	de potencial electrostático	•					66
		5.3.1.	Cúmulo de 6 Átomos de Oro						66
		5.3.2.	Cúmulo de 10 Átomos de Oro						68
		5.3.3.	Ácido ascórbico						69
		5.3.4.	Ácido cítrico						71
	5.4.	Propie	dades termodinámicas						73
		5.4.1.	Efecto del tamaño						73
		5.4.2.	Efecto del disolvente						78
		5.4.3.	Efecto de las biomoléculas						82
		5.4.4.	Modelo de Debye modificado		•			•	89
6.	Con	clusior	nes						97
	6.1.	Conclu	siones específicas					•	97
Re	eferei	ncias						-	109
٨	ء ــــ	ndiase						-	110
А.	APE	Carres						-	110
	A.1.	Gaussi		•	·	•	•	•	110
		A.1.1.	Archivo de entrada para la optimización geométrica.	•	•	•	·	•	110

	A.1.2. Código ejemplo de cálculo de frecuencias vibracionales a varias	
	temperaturas	112
A.2.	Coordenadas redundantes de los sistemas optimizados	113
A.3.	Python	115
	A.3.1. Código de extracción de las propiedades termodinámicas	115
	A.3.2. Código para el ajuste del modelo de debye	117

Índice de figuras

3.1. 3.2.	Método de Turkevich simplificado para la síntesis de AuNPs Molécula de ácido cítrico calculada y optimizada en esta tesis utilizando el método de Teoría Funcional de la Densidad con el funcional M06-2X	6
3.3.	y la base def2-TZVPD	10
3.4.	incluyendo el efecto del solvente	23
3.5.	atomos, calculado en esta tesis utilizando M06-2X/def2-1ZVPD Espectro infrarrojo obtenido dé un cálculo de frecuencias vibraciona- les dé un cúmulo de oro estabilizado con ácido cítrico (M06-2X/def2-	25
	TZVPD), utilizando el software Gaussian 16	27
4.1.	Geometría utilizada para los cálculos de optimización de recursos compu-	
	tacionales. Molécula de ácido ascórbico y trímero de oro	39
4.2.	Diferentes confórmeros optimizados del ácido ascórbico	42
4.3.	Enumeración de átomos en la molécula de ácido ascórbico	44
4.4.	MESP para la molécula de ácido ascórbico en su forma -1	46
4.5.	Estructura optimizada del cúmulo de oro de 6 átomos con ácido ascórbico.	47
4.6. 4.7.	Entropía para cúmulos de oro de 6 y 10 átomos	48
	de oro	49
5.1.	Geometrías optimizadas de los cúmulos de oro de 6 átomos	51
5.2.	Geometría optimizada de los cúmulos de oro de 6 átomos con efecto	
	del disolvente	53
5.3.	Configuración inicial y configuración optimizada del cúmulo de 10 áto-	54
5 /	Competría aptimizada da los gúmulos da 10 átomos da ara	55
5.4. 5.5	Geometría optimizada de los cúmulos de 10 átomos de oro, con efecto	99
5.5.	de diselvente	56
56	Coometría entimizada de la melécula de ácido ascérbico	57
5.0. 5.7	Diferentes conférmeros entimizados del écido escérbico.	59
J.1. 5 Q	Diferentes conformeros optimizados del ácido ascorbico	00 60
J.O. 5 0	Competría antimizada de la molégula de égide cítrico	60
0.9.	Geometria optimizada de la molecula de acido citrico	00

5.10. Estructura optimizada del ácido cítrico en presencia de disolvente.	61
5.11. Enumeración de átomos en la molécula de ácido ascórbico	62
5.12. Estructura geométrica obtenida del ácido cítrico en presencia de dis	ol-
vente	64
5.13. MESP para un cúmulo de oro compuesto por 6 átomos	66
5.14. MESP para el cúmulo de oro compuesto por 6 átomos con efecto	de
disolvente	67
5.15. MESP para el cúmulo de oro compuesto por 10 átomos	68
$5.16. \mathrm{MESP}$ para el cúmulo de oro compuesto por 10 átomos con efecto	de
disolvente	69
5.17. MESP del ácido ascórbico	
5.18. MESP para el ácido ascórbico con efecto de disolvente	
5.19. MESP para el ácido cítrico.	
5.20. MESP para el ácido cítrico con efecto de disolvente	
5.21. Energía térmica ajustada de cúmulos de oro de 6 y 10 átomos. 	
5.22. Energía libre ajustada de cúmulos de oro de 6 y 10 átomos	
5.23. Entropía de cúmulos de oro de 6 y 10 átomos	
5.24. Energía térmica ajustada de cúmulos de oro compuestos por 6 átom	os,
evaluados tanto en condiciones de vacío como en presencia de disolv	rente. 79
5.25. Energía libre ajustada para cúmulos de oro compuestos por 10 átom	os,
evaluados tanto en condiciones de vacío como en presencia de disolv	rente. 80
5.26. Entropía de cúmulos de oro compuestos por 6 átomos, evaluados tan	nto
en condiciones de vacío como en presencia de disolvente. $\ .\ .\ .$	
5.27. Estructura optimizada del cúmulo de oro de 6 átomos con ácido ascón	bico. 83
5.28. Estructura optimizada del cúmulo de oro de 6 átomos con ácido ascón	bico. 83
5.29. Energía térmica ajustada para cúmulos de oro de 6 átomos en tres	di-
ferentes configuraciones: solo, conjugado con ácido cítrico, y conjuga	ıdo
con ácido ascórbico	85
5.30. Energía libre ajustada para cúmulos de oro de 6 átomos en tres di	fe-
rentes configuraciones: solo, conjugado con ácido cítrico, y conjuga	ıdo
con ácido ascórbico	
5.31. Entropía para cúmulos de oro de 6 átomos en tres diferentes con	ıfi-
guraciones: solo, conjugado con ácido cítrico, y conjugado con áci	ido
ascórbico	88
5.32. Capacidad calorífica a volumen constante $(C_{corregidas})$ para cúmulos	de
oro de 6 y 10 átomos, tanto en estado puro como bioconjugados o	con
ácido ascórbico y ácido cítrico, considerando la influencia del disolv	rente. 90
5.33. Capacidad calorífica a volumen constante (C_{Au}) para cúmulos de c	oro
de 6 y 10 átomos y bioconjugados	92
5.34. Capacidad calorífica a volumen constante para un cúmulo de 6 átom	105
de oro	

Capítulo 1 Introducción

La nanotecnología, un campo interdisciplinario que se ha consolidado como piedra angular en la confluencia de la ingeniería, la biomedicina, la química y la física, se dedica a la meticulosa exploración y manipulación de materiales a escala nanométrica. Entre los diversos materiales estudiados, las nanopartículas de oro (AuNPs) emergen como protagonistas debido a sus excepcionales características, tales como estabilidad química, simplicidad en su síntesis y versatilidad en ensamblajes, posicionándolas como candidatas idóneas para una amplia gama de aplicaciones, desde la purificación del agua hasta el desarrollo de tratamientos médicos innovadores [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. La síntesis de AuNPs, particularmente a través del método de Turkevich, ha demostrado ser un método eficaz para la producción de nanopartículas esféricas de tamaño controlado, mediante la reducción de iones de oro, un proceso crítico para su posterior estabilización y funcionalización [8, 9, 10]. Las AuNPs desempeñan un papel significativo en la detección de enfermedades a nivel molecular, ilustrando su importancia en el avance de tecnologías sostenibles y la salud pública. La interacción de las AuNPs con biomoléculas abre un vasto campo de investigación, en el que la química computacional se destaca por su papel esencial en la elucidación de propiedades moleculares, reactividad y mecanismos de acción, subrayando la relevancia de las AuNPs en la ciencia contemporánea [11, 12].

Aunque ha habido progresos significativos en la síntesis y aplicaciones de las nanopartículas de oro (AuNPs), aún existen muchas interrogantes respecto a la estabilidad termodinámica de éstas con biomoléculas como el ácido cítrico y el ácido ascórbico. Comprender cómo las interacciones moleculares afectan las propiedades y aplicaciones de estos sistemas nano-bioconjugados es un área emergente de investigación. Profundizar en estas interacciones desde un punto de vista fundamental puede ayudar a desarrollar materiales más específicos para aplicaciones determinadas. Este estudio propone analizar las interacciones entre las AuNPs y biomoléculas como el ácido ascórbico y el ácido cítrico mediante técnicas computacionales utilizando la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT).

Se utilizaron sistemas de pocos átomos que permiten investigar las propiedades termodinámicas con mayor precisión y menor costo computacional. Los cúmulos, como modelos representativos para investigar propiedades fundamentales en nanopartículas de oro, fueron utilizados para obtener algunas propiedades electrónicas y termodinámicas. A pequeñas escalas, los efectos cuánticos se vuelven importantes y las propiedades cambian con el número de átomos involucrados en el sistema. En el caso de las interacciones superficie-molécula y las propiedades reactivas observadas en estos sistemas, son representativas de las nanopartículas más grandes cuando el cúmulo alcanza un tamaño significativo. Es entonces cuando estos cúmulos pueden ser extrapolados a sistemas con un mayor número de átomos [13, 14].

Este estudio emplea la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) para modelar la estabilidad termodinámica de cúmulos de oro en agua y estabilizados con biomoléculas, como el ácido ascórbico y el ácido cítrico. Se analiza cómo la estructura, el entorno y las interacciones específicas influyen en sus propiedades estructurales, electrónicas y termodinámicas. La geometría molecular de los cúmulos de oro se caracteriza en diferentes condiciones: al vacío, en presencia de agua y estabilizados con ácido ascórbico y ácido cítrico. Esta caracterización permite identificar las especies más estables y entender cómo el entorno afecta la estructura de los cúmulos de oro. Se evalúa la energía libre de Gibbs para distintos estados de desprotonación de las biomoléculas en presencia de cúmulos de oro, determinando cómo el pH y el ambiente solvatante afectan la interacción entre las biomoléculas y los cúmulos de oro. Además, se analiza el potencial electrostático molecular (MESP) de los cúmulos de oro en combinación con biomoléculas para identificar regiones de alta reactividad y sitios de unión preferenciales.

Para aislar y comprender el efecto térmico específico de los cúmulos de oro, se aplica una corrección basada en la energía total del sistema, excluyendo las contribuciones de las biomoléculas y sus interacciones. Esta corrección permite obtener propiedades termodinámicas ajustadas que reflejan exclusivamente las propiedades de los cúmulos de oro, demostrando cómo el disolvente y las biomoléculas influyen en sus propiedades termodinámicas y permitiendo así una comparación directa de estos efectos. Se determinan las propiedades termodinámicas clave (energía térmica, energía libre de Gibbs, entropía) a un rango de temperaturas para comprender cómo las fluctuaciones térmicas afectan la estabilidad y la reactividad de estos sistemas, especialmente considerando el tamaño del cúmulo, el efecto del disolvente y la presencia de biomoléculas.

El modelo de Debye modificado se utiliza para ajustar y describir las capacidades caloríficas a volumen constante (C_v) de los cúmulos de oro, tanto puros como bioconjugados, considerando el efecto del disolvente. Este modelo mejora la precisión al incluir dos temperaturas de Debye (Θ_{D1} y Θ_{D2}), permitiendo representar dos regímenes vibracionales diferentes dentro de los cúmulos. Los factores de ponderación adimensionales g y f representan la contribución relativa de cada uno de los sólidos de Debye dentro del cúmulo. Esto ayuda a capturar la complejidad adicional introducida por las interacciones con biomoléculas, ajustando mejor la capacidad calorífica observada en función de la temperatura.

Capítulo 2

Objetivos e Hipótesis

2.1. Objetivo General

Investigar la estabilidad termodinámica de cúmulos de oro estabilizados interactuando con biomoléculas mediante simulaciones moleculares mecánico cuánticas, para comprender cómo las interacciones moleculares y el medio, influyen en las propiedades geométricas, electrónicas y termodinámicas.

2.2. Objetivos Específicos

- Caracterizar de la geometría molecular de cúmulos de oro en diferentes condiciones: al vacío, en presencia de disolventes, y cuando están estabilizados con ácido ascórbico y ácido cítrico.
- Evaluar la energía libre de Gibbs para distintos estados de desprotonación de las biomoléculas en presencia de cúmulos de oro, para determinar cómo el pH y el ambiente solvatante afectan la interacción entre las moléculas con los cúmulos de oro.
- Analizar el potencial electrostático molecular (MESP) de los cúmulos de oro en combinación con biomoléculas para identificar regiones de alta reactividad y sitios de unión preferenciales.
- Determinar las propiedades termodinámicas clave (energía térmica, entalpía, energía libre de Gibbs, entropía) a un rango de temperaturas, con el objetivo de comprender cómo las fluctuaciones térmicas afectan la estabilidad y la reactividad de estos sistemas, especialmente considerando el tamaño del cúmulo, el efecto del disolvente y la presencia de biomoléculas.
- Explorar cómo la modificación de cúmulos de oro con diferentes biomoléculas impacta sus propiedades termodinámicas, empleando el modelo de Debye para predecir la formación y estabilidad de los nano-bioconjugados bajo diversas condiciones de temperatura.

2.3. Hipótesis

La estabilidad termodinámica de los cúmulos de oro estabilizados con biomoléculas es significativamente influenciada por las características estructurales y electrónicas de las biomoléculas unidas a la superficie del cúmulo, así como por las condiciones ambientales tales como el pH y la temperatura. Se hipotetiza que, mediante la optimización de estos parámetros, es posible mejorar la formación y estabilidad de estos complejos.

Capítulo 3

Antecedentes

3.1. Nanopartículas de Oro (AuNPs)

La nanotecnología se enfoca en el diseño y manipulación de componentes a nivel nanométrico, específicamente en el rango de 1 a 100 nanómetros [1]. Este campo interdisciplinario integra diversas disciplinas como la ingeniería, la biomedicina, la química y la física, con el propósito de explorar las propiedades estructurales, eléctricas, ópticas y magnéticas de nanoestructuras a escalas moleculares y submoleculares.[2]

Las AuNPs son excepcionales para la investigación debido a su estabilidad, su facilidad de síntesis y a su aparente baja toxicidad. Estas nanoestructuras exhiben propiedades interesantes, como la capacidad de ensamblaje variado y efectos cuánticos relacionados con su tamaño [3]. Además, su síntesis fácilmente reproducible permite su modificación con una amplia variedad de grupos funcionales químicos, lo que las convierte en excelentes candidatas para el desarrollo de nuevas tecnologías [4].

3.2. Síntesis de AuNPs: Método de Turkevich

La síntesis de AuNPs es un proceso crucial que permite la producción de estas nanoestructuras con propiedades específicas. Uno de los métodos más conocidos para la síntesis de AuNPs es el método de Turkevich [8][9], el cual se esquematiza en la Figura 3.1.

El método de Turkevich [10], reportado por primera vez en 1951, se utiliza para sintetizar AuNPs esféricas de tamaño controlado, generalmente en el rango de 1 a 2 nanómetros. Este proceso implica la reducción de iones de oro a átomos de oro utilizando agentes reductores, como aminoácidos o citrato. Posteriormente, se estabilizan las nanopartículas resultantes. La clave para controlar el tamaño de las AuNPs en este método radica en ajustar las proporciones de los agentes reductores y estabilizadores, lo que permite obtener nanopartículas con tamaños específicos y propiedades deseadas.



Figura 3.1: Método de Turkevich simplificado para la síntesis de AuNPs.

3.3. Estabilización de AuNPs

La estabilización de las AuNPs es esencial para prevenir su aglomeración y mantener su estabilidad en diversas aplicaciones. Varios agentes se utilizan para lograr esta estabilización [15], incluyendo el citrato de sodio y el ácido ascórbico.

3.3.1. Tipos de Estabilización

La estabilización de las AuNPs se puede lograr mediante varios mecanismos [16], categorizados en:

1. Estabilización por Esterificación: En este enfoque, se utilizan compuestos orgá-

nicos que se unen químicamente a la superficie de las AuNPs a través de enlaces covalentes. Esto crea una capa que impide la aglomeración de las nanopartículas.

- 2. Estabilización Electrostática: Las interacciones electrostáticas entre las cargas superficiales de las AuNPs y las moléculas circundantes pueden mantenerlas dispersas y estables en una solución coloidal. Esto se logra mediante la adición de iones, surfactantes u otros componentes que generan cargas en la superficie de las AuNPs.
- 3. Estabilización electroestérica: En muchos casos, se utiliza una combinación de ambos mecanismos de estabilización para lograr una estabilidad óptima de las AuNPs. Esto implica la presencia de capas químicas estabilizadoras en la superficie de las nanopartículas junto con interacciones electrostáticas adecuadas.

La elección del método de estabilización depende de la aplicación específica y de las propiedades deseadas de las AuNPs, lo que requiere un cuidadoso diseño y control del proceso de síntesis.

3.4. Propiedades de las AuNPs

Las AuNPs son reconocidas por sus excepcionales propiedades, destacándose por su diversidad cromática y por poseer una banda de Resonancia Plasmónica de Superficie (SPR) específicamente en el espectro de 500-550 nm [17]. Esta banda SPR es notablemente sensible a variaciones en el tamaño, forma y carga eléctrica de las partículas, permitiendo ajustes precisos en sus propiedades ópticas [18].

Un aspecto fascinante de las AuNPs es su capacidad para modificar la fluorescencia de fluoróforos en su proximidad, lo que resulta en la extinción de la fluorescencia. Esta característica las hace herramientas valiosas en aplicaciones como la Espectroscopía Raman Mejorada por Superficie (SERS), una técnica que incrementa la sensibilidad de la detección molecular [19].

Además, las AuNPs exhiben diferencias significativas en sus propiedades térmicas y eléctricas en comparación con el oro en bulto. Por ejemplo, su punto de fusión es más bajo que el del oro en bulto, un fenómeno atribuible a su reducido tamaño y a los efectos de superficie [20]. Esto las convierte en candidatas ideales para diversas aplicaciones en nanotecnología y electrónica, donde su conductividad y estabilidad térmica pueden ser explotadas de maneras innovadoras como se muestan en las aplicaciones de la seccion siguiente.

3.5. Aplicaciones de las AuNPs

Las AuNPs han emergido como un material de vanguardia en numerosos campos debido a su versatilidad y propiedades únicas. Entre sus aplicaciones más destacadas se encuentran:

- Purificación del Agua: Son utilizadas en sistemas de filtración para eliminar impurezas y contaminantes, mejorando la calidad del agua [5].
- Producción de Energía: Contribuyen al desarrollo de celdas de energía más eficientes, incluyendo células solares y catalizadores para celdas de combustible [6].
- Aplicaciones Médicas: Las AuNPs juegan un rol crucial en tratamientos innovadores, como la inmunoterapia y terapias anticancerígenas, debido a su capacidad para atacar células enfermas de manera selectiva [7].
- Entrega de Fármacos: Facilitan la administración dirigida de medicamentos, mejorando la eficacia y reduciendo los efectos secundarios [21].
- Nanosensores y Biomarcadores: Se utilizan en la detección y diagnóstico de enfermedades a nivel molecular [22][23].
- Detección Colorimétrica: Las AuNPs permiten la identificación visual de sustancias químicas mediante cambios de color [24].
- Agentes Antimicrobianos: Tienen propiedades que inhiben el crecimiento de microorganismos, siendo útiles en aplicaciones médicas y sanitarias [25].

3.6. Química Computacional

La química computacional es un campo interdisciplinario que combina principios de química y técnicas de informática para analizar sistemas químicos a través de simulaciones computacionales. Esta disciplina es fundamental para entender sistemas químicos complejos y complementa los datos experimentales, permitiendo una mayor comprensión de fenómenos conocidos y la predicción de comportamientos y propiedades no observadas experimentalmente [26].

Se ha convertido en una herramienta ampliamente utilizada en ciencia de materiales, química y física debido a su capacidad para predecir las propiedades de materiales y moléculas con alta precisión y eficiencia, y se ha aplicado en el estudio de reacciones catalíticas, materiales magnéticos y moléculas biológicas [27].

3.7. Métodos en Química Computacional

La química computacional emplea una variedad de métodos sofisticados para representar y analizar sistemas moleculares. Un concepto clave en este campo es que diferentes isómeros moleculares pueden representarse con la misma fórmula molecular. Cada isómero estable se define como un mínimo local en la superficie de energía potencial, derivada de la suma de la energía electrónica y la energía de repulsión nuclear, en función de la disposición de todos los núcleos atómicos [28].

Un punto estacionario en esta superficie se caracteriza por una geometría donde la derivada de la energía con respecto a cualquier desplazamiento nuclear es cero. Dentro de estos puntos estacionarios, el mínimo local más bajo representa el isómero más estable, conocido como el mínimo global [29].

La determinación de la energía total se logra mediante soluciones aproximadas de la ecuación de Schrödinger, empleando la aproximación de Born-Oppenheimer para separar los movimientos de los electrones y los núcleos. Esta aproximación permite calcular la energía total como la suma de la energía electrónica, con los núcleos fijos, y la energía de repulsión nuclear [30].

En este trabajo se utiliza la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT). Pero exiten varios enfoques metodológicos se utilizan para determinar la estructura molecular, incluyendo:

Formalismo Hartree-Fock

- Métodos ab initio: Estos métodos solucionan la ecuación de Schrödinger molecular sin usar parámetros empíricos o semiempíricos [11].
- Teoría del Funcional de la Densidad (DFT): En DFT, la energía total se expresa en función de la densidad electrónica, ofreciendo un balance entre precisión y coste computacional [12].
- Métodos Semiempíricos: Basados en los métodos *ab initio*, incorporan aproximaciones y parámetros derivados de datos experimentales [31].
- Mecánica Molecular: Adecuada para sistemas de gran tamaño, esta técnica usa fórmulas de mecánica clásica para el cálculo de la energía, evitando cálculos de mecánica cuántica [32].
- Dinámica Molecular (MD) y Monte Carlo: MD integra mecánica cuántica y molecular para estudiar la dinámica temporal de sistemas, mientras que Monte Carlo genera configuraciones a través de cambios aleatorios [33].
- Mecánica Cuántica/Mecánica Molecular (MC/MM): Este enfoque híbrido es particularmente útil para simular moléculas grandes como enzimas [34].

Un ejemplo de cálculo realizado con DFT se observa en la Figura 3.2, que muestra la estructura optimizada de una molécula de ácido cítrico. Esta estructura fue calculada y optimizada en este trabajo para la determinación de propiedades estructurales la cual se discute con mayor profundidad en el apartado de resultados. En la figura, las esferas de color rojo representan átomos de oxígeno, las esferas grises representan átomos de carbono, y las esferas blancas representan átomos de hidrógeno. Además, se pueden observar los enlaces simples y dobles entre los átomos.



Figura 3.2: Molécula de ácido cítrico calculada y optimizada en esta tesis utilizando el método de Teoría Funcional de la Densidad con el funcional M06-2X y la base def2-TZVPD.

El método DFT ha encontrado aplicaciones extensivas en el estudio de nanomateriales debido a su capacidad para predecir con precisión propiedades físicas, químicas y biológicas. Gracias a su precisión y versatilidad, DFT es fundamental para entender y diseñar nanomateriales, que se destacan por sus propiedades ajustables y su rendimiento mejorado en comparación con sus contrapartes en bulto [35].

3.8. Ecuación de Schrödinger

La ecuación de Schrödinger, fundamental en la mecánica cuántica, es una ecuación diferencial parcial lineal que describe cómo evoluciona la función de onda de un sistema cuántico en el tiempo. Introducida por Erwin Schrödinger en 1925 y publicada en 1926 [36], esta ecuación representa un avance significativo en la física cuántica y le otorgó a Schrödinger el Premio Nobel en 1933. La ecuación de Schrödinger es una ecuación de eigenvalores de la forma:

$$\ddot{H}\Psi = E\Psi,\tag{3.1}$$

donde Ψ denota la función de onda, que describe el estado cuántico de partículas o sistemas de partículas. Es una función matemática que determina las probabilidades de los resultados posibles de mediciones sobre el sistema, como posición, momento y espín. El cuadrado de su valor absoluto, $|\Psi|^2$, representa la densidad de probabilidad de encontrar una partícula en una posición determinada. Aquí, \hat{H} es el operador

Hamiltoniano, que representa la energía total del sistema, y E es la energía correspondiente.

$$\hat{H} = -\sum_{i} \frac{\hbar^2}{2m_i} \nabla_i^2 + \sum_{i < j} \frac{q_i q_j}{|\mathbf{r}_{ij}|},\tag{3.2}$$

donde \hbar es la constante reducida de Planck, m_i es la masa de la partícula i, ∇_i^2 es el operador Laplaciano actuando sobre la partícula i, q_i y q_j son las cargas de las partículas i y j respectivamente, y \mathbf{r}_{ij} es la distancia entre las partículas i y j. Este Hamiltoniano representa la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo.

Una vez determinada la función de onda, cualquier propiedad de la molécula puede determinarse tomando el valor esperado del operador para esa propiedad. Por ejemplo, la energía es el valor esperado del operador Hamiltoniano dado por:

$$\langle E \rangle = \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle. \tag{3.3}$$

Para una solución exacta, es igual a la energía predicha por la ecuación de Schrödinger. Para una función de onda aproximada, la ecuación 3.3 proporciona una aproximación de la energía, que es la base para muchas de las técnicas descritas en la sección 3.7.

Los métodos que resuelven esta ecuación sin usar datos experimentales se denominan *ab initio*. Aunque la función de onda Ψ no tiene un significado físico directo, ya que solo describe el comportamiento del sistema en todo el espacio, su módulo cuadrado, $|\Psi|^2$, representa la densidad de probabilidad. Esta función debe ser unívoca, continua, tener una derivada continua (excepto quizás en algunos puntos) y ser finita en todo el espacio real [37].

La ecuación de Schrödinger es precisa para sistemas simples, que generalmente involucran uno o dos electrones. Sin embargo, su aplicación se vuelve más compleja e imprecisa en sistemas que involucran múltiples partículas debido a las complejidades de las interacciones electrostáticas entre ellas. Para simplificar el problema, se suele utilizar la aproximación de Born-Oppenheimer [38], que separa los movimientos nucleares y electrónicos, la cual se discute en la siguiente sección con mayor detalle.

3.9. Aproximación de Born-Oppenheimer

La aproximación de Born-Oppenheimer (BO) es fundamental en la mecánica cuántica para manejar la diferencia en masas y velocidades entre electrones y núcleos. Esta separación es válida porque los núcleos, siendo mucho más masivos que los electrones, se mueven mucho más lentamente, permitiendo tratarlos como aproximadamente fijos mientras se resuelven los movimientos electrónicos. Las posiciones nucleares se consideran constantes bajo esta aproximación debido a la diferencia significativa en las masas y velocidades de los núcleos en comparación con los electrones. Esta aproximación permite separar la función de onda total de un sistema molecular en componentes electrónicas, $\Psi_{\text{electrnica}}(\mathbf{r}; \mathbf{R})$, y nucleares, $\Psi_{\text{nuclear}}(\mathbf{R})$, donde \mathbf{r} y \mathbf{R} son las coordenadas de electrones y núcleos, respectivamente. Al considerar las posiciones nucleares como constantes en el Hamiltoniano electrónico, se simplifica significativamente la resolución de la ecuación de Schrödinger para los electrones [39].

La aproximación BO es crucial para sistemas de múltiples partículas debido a la complejidad del operador Hamiltoniano en estos casos. Al aplicar esta aproximación, el Hamiltoniano se expresa como:

$$\hat{H} = \hat{T}_n + \hat{T}_e + \hat{V}_{e-e} + \hat{V}_{n-e} + \hat{V}_{n-n}, \qquad (3.4)$$

donde:

• \hat{T}_n es el operador de energía cinética de los núcleos:

$$\hat{T}_n = -\sum_I \frac{\hbar^2}{2M_I} \nabla_I^2, \qquad (3.5)$$

con M_I siendo la masa del núcleo I y ∇_I^2 el operador Laplaciano actuando sobre el núcleo I,

• \hat{T}_e es el operador de energía cinética de los electrones:

$$\hat{T}_e = -\sum_i \frac{\hbar^2}{2m_i} \nabla_i^2, \qquad (3.6)$$

con m_i siendo la masa del electrón i y ∇_i^2 el operador Laplaciano actuando sobre el electrón i,

• \hat{V}_{e-e} representa la repulsión electrostática entre electrones:

$$\hat{V}_{e-e} = \sum_{i < j} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 |\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|},\tag{3.7}$$

donde *e* es la carga del electrón, ϵ_0 es la permitividad del vacío, y \mathbf{r}_i y \mathbf{r}_j son las posiciones de los electrones *i* y *j*,

• \hat{V}_{n-e} es la atracción entre núcleos y electrones:

$$\hat{V}_{n-e} = -\sum_{I} \sum_{i} \frac{Z_{I} e^{2}}{4\pi\epsilon_{0} |\mathbf{R}_{I} - \mathbf{r}_{i}|},$$
(3.8)

donde Z_I es la carga del núcleo I y \mathbf{R}_I es la posición del núcleo I,

• \hat{V}_{n-n} representa la repulsión entre núcleos:

$$\hat{V}_{n-n} = \sum_{I < J} \frac{Z_I Z_J e^2}{4\pi\epsilon_0 |\mathbf{R}_I - \mathbf{R}_J|},\tag{3.9}$$

donde Z_J es la carga del núcleo J y \mathbf{R}_J es la posición del núcleo J.

Esta aproximación es indispensable para abordar eficazmente la complejidad de sistemas cuánticos con múltiples partículas, ya que permite descomponer el problema en partes más manejables, haciendo posible la obtención de soluciones precisas [40].

3.10. Conjuntos de Bases en Química Computacional

En química computacional y física cuántica, un conjunto de bases (basis set) es un grupo de funciones, que usualmente representan orbitales atómicos, utilizadas para construir aproximaciones de funciones de onda electrónicas en átomos, moléculas o sólidos. Estas funciones constituyen la base para describir el estado electrónico de un sistema en métodos de cálculo cuántico como la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) y Hartree-Fock [41].

Los orbitales atómicos, ϕ_i , se definen como una combinación lineal de funciones en un conjunto base y tienen la siguiente forma matemática:

$$\phi_i = \sum_{\mu} c_{i\mu} \chi_{\mu}, \qquad (3.10)$$

donde ϕ_i es el *i*-ésimo orbital atómico aproximado, $c_{i\mu}$ son los coeficientes de combinación lineal que ponderan cada función base χ_{μ} , y χ_{μ} son las funciones base individuales. La suma se realiza sobre todas las funciones base μ que componen el conjunto de bases. Estas funciones de onda son matemáticamente complejas porque incluyen componentes que se definen en el espacio tridimensional.

Resolver exactamente esta función para sistemas de múltiples electrones es computacionalmente desafiante, por lo que se recurre a los conjuntos de bases para simplificar y aproximar. Estos conjuntos se forman de funciones matemáticas simples, como los orbitales atómicos de tipo Slater o los orbitales gaussianos, que permiten una aproximación razonable de la verdadera función de onda electrónica. La exactitud de la descripción del sistema depende del tamaño y la complejidad del conjunto de bases: conjuntos más grandes y complejos proporcionan una descripción más detallada, pero incrementan el costo computacional [42].

La precisión de los cálculos respecto al conjunto de bases no solo depende del tamaño del conjunto de bases, sino también del problema a resolver. Un conjunto de bases completo es aquel que, teóricamente, puede describir cualquier función de onda con precisión infinita, aunque en la práctica es imposible de lograr debido a limitaciones computacionales. La selección adecuada del conjunto de bases es un factor determinante para la precisión y la optimización de recursos en cálculos de química computacional, como los realizados con DFT y otros métodos. Los conjuntos de bases varían desde opciones mínimas hasta aquellas muy extensas que se acercan al límite del conjunto de bases completo, buscando la máxima precisión teórica. La elección se ve influenciada por la complejidad y el tamaño del sistema, el nivel de precisión deseado y el tipo de propiedad a calcular. En el estudio realizado por Pitman et al. [43], se subraya la relevancia de elegir correctamente el conjunto de bases. El estudio revela cómo la polarización y la selección específica de conjuntos de bases, como 6-31++G^{**} y pcseg-2, impactan significativamente en la precisión y el rendimiento de los cálculos. Además, se enfatiza sobre el uso de la familia de conjuntos de bases 6-311G en cálculos de química de valencia, debido a su rendimiento subóptimo.

Para moléculas pequeñas se recomiendan conjuntos más extensos y completos, mientras que, para sistemas más grandes, como biomoléculas o sólidos, se prefieren conjuntos más compactos. En elementos pesados, se usan Potenciales de Pseudocore Efectivo (ECP) para manejar efectos relativistas [44] como los de la familia def2 que se detallan en la susección 3.10. En sistemas con interacciones electrónicas complejas, pueden ser necesarios conjuntos avanzados con funciones de polarización y difusión para capturar la naturaleza de estas interacciones:

- Funciones de Polarización: Mejoran la descripción del comportamiento angular de los electrones en sistemas con enlaces químicos direccionales. Matemáticamente, estas funciones añaden componentes de mayor momento angular (p, d, f, etc.) a los orbitales atómicos base, permitiendo una mayor flexibilidad en la forma de los orbitales.
- Funciones de Difusión: Permiten una mejor descripción de electrones en regiones espaciales extendidas, especialmente en sistemas con electrones en estados excitados o aniones. Estas funciones incluyen exponentes más pequeños en los términos gaussianos, lo que permite una mayor extensión espacial de la función de onda.

La selección del conjunto debe equilibrar la precisión deseada con la capacidad computacional disponible. El término zeta (ζ) en los conjuntos de bases indica el nivel de calidad y detalle. Matemáticamente, ζ se refiere al número de funciones base utilizadas para describir cada orbital atómico: conjuntos doble-zeta (DZ) utilizan dos funciones base por orbital, ofreciendo una mejor aproximación que los simplezeta (SZ), que utilizan una sola función base por orbital. Esto permite una mayor flexibilidad y precisión en la descripción de la función de onda. Esto se ilustra en la subsección 3.10. Las propiedades energéticas requieren conjuntos de mayor calidad en comparación con cálculos enfocados en geometrías o estados de transición debido a la mayor sensibilidad de las propiedades termodinámicas a la precisión de la descripción electrónica. La selección también puede variar según aspectos específicos del sistema.

Conjuntos de Bases de Karlsruhe

Los conjuntos de bases de Karlsruhe son altamente valorados en DFT por su precisión y flexibilidad, lo que los hace adecuados para describir con exactitud la densidad electrónica en sistemas moleculares y sólidos. Estos conjuntos utilizan funciones de valencia dividida, polarización y funciones difusas para mejorar la descripción de la densidad electrónica.

Generalmente, estos conjuntos incluyen:

- Funciones de valencia dividida (*split-valence*), que proporcionan una base adecuada para la descripción de los orbitales atómicos. Ejemplo: def2-SV(P).
- Funciones de polarización, que permiten una mejor representación de la deformación de los orbitales en presencia de campos eléctricos externos o interacciones intermoleculares. Ejemplo: def2-TZVP.

• Funciones difusas, que son cruciales para describir electrones en regiones del espacio alejadas del núcleo, especialmente importantes para aniones y sistemas con interacciones débiles. Ejemplo: def2-SVPD.

Los conjuntos de bases como def2-SV(P), def2-SVP, def2-TZVP, y sus variantes con funciones de difusión y múltiples funciones de polarización (por ejemplo, def2-TZVPPD) permiten una aproximación controlada hacia el límite del conjunto de bases completo, asegurando la convergencia de los resultados con el incremento del tamaño del conjunto. Son recomendados tanto para DFT como para cálculos de función de onda correlacionada, proporcionando precisión y eficiencia computacional a lo largo de la tabla periódica. Además, incluyen potenciales efectivos del núcleo (ECP) para elementos pesados, mejorando la descripción de efectos relativistas.[45].

3.11. Fundamentos Teóricos de la DFT

La Teoría Funcional de la Densidad (DFT, por sus siglas en inglés) es un marco conceptual y computacional para el estudio de las propiedades electrónicas de sistemas materiales. A diferencia de métodos que tratan explícitamente las interacciones electrón-electrón, como el método de Hartree-Fock, DFT reemplaza estas interacciones con un potencial efectivo, simplificando así el problema sin perder significativamente en precisión.

La base de DFT reside en dos teoremas fundamentales propuestos por Hohenberg y Kohn[46]:

1. El **primer teorema de Hohenberg y Kohn** establece que la energía del estado fundamental de un sistema de electrones es un funcional único de la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$, y que esta energía alcanza su valor mínimo para la densidad del estado fundamental.

$$E[\rho] = T[\rho] + V_{\text{ext}}[\rho] + J[\rho] + E_{\text{xc}}[\rho], \qquad (3.11)$$

donde $T[\rho]$ es la energía cinética, $V_{\text{ext}}[\rho]$ es la energía potencial externa, $J[\rho]$ es la energía de repulsión de Coulomb y $E_{\text{xc}}[\rho]$ es la energía de intercambiocorrelación.

2. El **segundo teorema de Hohenberg y Kohn** indica que el funcional de la energía, cuando se evalúa con la densidad de carga del estado fundamental, es mínimo.

Para implementar la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) de manera práctica, se recurre a la aproximación de Kohn-Sham. Esta aproximación introduce un sistema de electrones no interactuantes cuya densidad de estado fundamental coincide con la del sistema real interactuante. Las ecuaciones de Kohn-Sham [47], son expresadas como:

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m}\nabla^2 + V_{\text{eff}}(\mathbf{r})\right]\psi_i(\mathbf{r}) = \varepsilon_i\psi_i(\mathbf{r}), \qquad (3.12)$$

donde \hbar representa la constante de Planck reducida, m es la masa del electrón, ∇^2 denota el operador laplaciano que representa la energía cinética, $V_{\text{eff}}(\mathbf{r})$ es el potencial efectivo que incluye todas las interacciones, $\psi_i(\mathbf{r})$ es la función de onda para el estado i, y ε_i corresponde a la energía del estado i.

El potencial efectivo, $V_{\text{eff}}(\mathbf{r})$, incluye el potencial externo $V_{\text{ext}}(\mathbf{r})$, el potencial de Coulomb $J[\rho]$, y el potencial de intercambio-correlación $V_{\text{xc}}[\rho]$:

$$V_{\text{eff}}(\mathbf{r}) = V_{\text{ext}}(\mathbf{r}) + J[\rho] + V_{\text{xc}}[\rho], \qquad (3.13)$$

La definición formal del potencial efectivo de Kohn-Sham, $V_{\text{eff}}(r)$, se define como la derivada funcional:

$$V_{\text{eff}}(r) = \frac{\delta J[\rho]}{\delta \rho(r)} + \frac{\delta E_{\text{xc}}[\rho]}{\delta \rho(r)} + v(r) = \int d^3r' \frac{\rho(r')}{|r-r'|} + \frac{\delta E_{\text{xc}}[\rho]}{\delta \rho(r)} + v(r), \qquad (3.14)$$

donde el segundo término, el potencial de intercambio-correlación $v_{\rm xc}[\rho]$, suele aproximarse teniendo la siguiente forma:

$$v_{\rm xc}[\rho] = \frac{\delta E_{\rm xc}[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})}.$$
(3.15)

La aproximación de Kohn-Sham simplifica el problema de N partículas interactuantes confinadas en un potencial externo v(r), al redefinirlo en términos de un sistema artificial donde las partículas se mueven bajo un potencial efectivo $V_{\text{eff}}(r)$. Este potencial está diseñado para emular los efectos de la interacción del sistema físico original, asegurando que ambas descripciones sean equivalentes en términos de distribución de densidad y energía.

3.11.1. Funcionales de Intercambio-Correlación en DFT

Los funcionales de intercambio-correlación encapsulan las interacciones electrónelectrón dentro de DFT, incorporando tanto el intercambio como los efectos de correlación en un único término. La complejidad inherente de estas interacciones hace que la formulación exacta de $E_{\rm xc}[\rho]$ (ecuación 3.11) sea desconocida, lo que requiere aproximaciones para su implementación práctica. La precisión de cualquier cálculo DFT depende críticamente de la calidad de estos funcionales. La energía de intercambiocorrelación tiene un significado físico importante: el término de intercambio considera la repulsión entre electrones con espines paralelos, mientras que el término de correlación tiene en cuenta las correlaciones en el movimiento de los electrones debido a su repulsión mutua.

Una parte de investigación en DFT se ha enfocado en desarrollar funcionales de intercambio-correlación cada vez más sofisticados que pueden capturar con mayor precisión la física subyacente de las interacciones electrónicas. Estos esfuerzos han llevado a la creación de funcionales que varían desde los basados en principios físicos hasta aquellos optimizados mediante procedimientos empíricos [48].

Existen varios funcionales de intercambio-correlación en DFT, destacando la Aproximación de Densidad Local (LDA), la Aproximación de Densidad de Espín Local (LSDA), las Aproximaciones de Gradiente Generalizadas (GGA), y las funcionales meta-GGA [49].

Una aproximación básica es la Aproximación de Densidad Local (LDA), donde la funcional depende solo de la densidad electrónica local:

$$E_{\rm xc}^{\rm LDA}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_{\rm xc}(\rho(\mathbf{r})) \, d\mathbf{r}, \qquad (3.16)$$

donde ρ es la densidad electrónica y $\varepsilon_{\rm xc}$ es la energía de intercambio-correlación por partícula de un gas de electrones homogéneo con densidad de carga ρ . La densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ se calcula a partir de la suma de los cuadrados de los espín-orbitales de Kohn-Sham $\psi_i(\mathbf{r})$:

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{i} |\psi_i(\mathbf{r})|^2. \tag{3.17}$$

La Aproximación de Densidad de Espín Local (LSDA) mejora la LDA incorporando el espín de los electrones:

$$E_{\rm xc}^{\rm LSDA}[\rho_{\alpha},\rho_{\beta}] = \int \rho(\mathbf{r})\varepsilon_{\rm xc}(\rho_{\alpha}(\mathbf{r}),\rho_{\beta}(\mathbf{r}))\,d\mathbf{r},\qquad(3.18)$$

donde $E_{\rm xc}^{\rm LSDA}$ es la energía de intercambio-correlación en la aproximación de densidad de espín local, ρ_{α} y ρ_{β} son las densidades de espín para electrones con espín arriba y espín abajo respectivamente, $\rho(\mathbf{r})$ es la densidad electrónica total en el punto \mathbf{r} y $\varepsilon_{\rm xc}$ es la energía de intercambio-correlación por partícula.

Las Aproximaciones de Gradiente Generalizadas (GGA) se usan para abordar mejor la no homogeneidad de la densidad electrónica, incluyendo términos dependientes del gradiente de densidad:

$$E_{\rm xc}^{\rm GGA}[\rho_{\alpha},\rho_{\beta}] = \int \rho(\mathbf{r})\varepsilon_{\rm xc}(\rho_{\alpha}(\mathbf{r}),\rho_{\beta}(\mathbf{r}),\nabla\rho_{\alpha}(\mathbf{r}),\nabla\rho_{\beta}(\mathbf{r}))\,d\mathbf{r},\qquad(3.19)$$

donde $E_{\rm xc}^{\rm GGA}$ es la energía de intercambio-correlación en la aproximación de gradiente generalizado, ρ_{α} y ρ_{β} son las densidades de espín para electrones con espín arriba y espín abajo respectivamente, $\nabla \rho_{\alpha}(\mathbf{r})$ y $\nabla \rho_{\beta}(\mathbf{r})$ son los gradientes de las densidades de espín y $\varepsilon_{\rm xc}$ es la energía de intercambio-correlación por partícula que depende de las densidades de espín y sus gradientes.

Estas mejoras han permitido predicciones precisas de geometrías moleculares y energías de estado fundamental. En un nivel superior de la jerarquía de DFT, las funcionales meta-GGA incluyen términos relacionados con la segunda derivada de la densidad electrónica [50].

La elección adecuada de un funcional en DFT es esencial para la precisión y relevancia de los resultados computacionales. Este proceso requiere revisar literatura especializada y realizar la evaluación comparativa con Métricas de Error Absoluto Medio (MAE). La revisión implica estudiar trabajos previos donde se hayan utilizado funcionales en contextos similares, evaluando la consistencia y fiabilidad de los resultados como el estudio publicado por Heehyun Baek, Jiwon Moon y Joonghan Kim [51], en el que se realizó un análisis exhaustivo de varios funcionales de densidad para cúmulos de oro Au_n (n=2-8) utilizando el método post-Hartree-Fock CCSD(T) y se evaluaron diferentes funcionales DFT entre los cuales destacan los funcionales Rev-TPSSH y el funcional M06-2x. Los funcionales en DFT tienen un significado físico importante ya que encapsulan las contribuciones de las interacciones electrónicas y son cruciales para describir con precisión propiedades electrónicas y geométricas de sistemas complejos.

El Error Absoluto Medio (MAE) es una herramienta estadística utilizada para medir la precisión de un modelo en la predicción de valores. Se calcula como el promedio de los errores absolutos entre los valores predichos y los valores reales o de referencia. Matemáticamente, se expresa como:

$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} |x_i - \hat{x}_i|, \qquad (3.20)$$

Donde:

- n: El número total de observaciones o predicciones realizadas.
- x_i : El valor real de la i-ésima observación.
- \hat{x}_i : El valor predicho para la i-ésima observación.

La precisión de diferentes funcionales se evalúa comparando sus resultados con datos experimentales o de referencia, mediante el cálculo del Error Absoluto Medio (MAE). Este método ayuda a identificar los funcionales más adecuados para el sistema en cuestión, así como las propiedades específicas de interés como la geometría molecular, las energías de enlace, o las propiedades electrónicas [52].

Functional M06-2X

El Funcional M06-2X es un funcional de intercambio-correlación en DFT desarrollado por Truhlar y Zhao. Es parte de la familia de funcionales meta-GGA y está optimizado para una amplia gama de aplicaciones, incluyendo transiciones químicas y estados excitados. Es conocido por su capacidad para manejar interacciones no covalentes y fenómenos de enlace químico complejo. Un enlace químico complejo puede involucrar múltiples interacciones, como enlaces de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals, y enlaces iónicos y covalentes simultáneamente. Posee un 54 % de intercambio Hartree-Fock, lo que le confiere una mayor exactitud en sistemas con interacciones de mediano y largo alcance [53]. En el intercambio Hartree-Fock, la energía de intercambio se calcula utilizando las funciones de onda de los electrones, teniendo en cuenta los efectos de intercambio debido a la naturaleza indistinguible de los electrones y su principio de exclusión de Pauli.

Este funcional se ha utilizado con éxito en estudios de química orgánica, inorgánica y de materiales. Su capacidad para tratar con precisión interacciones lo hace útil en la investigación de sistemas supramoleculares y biomoléculas. En cálculos DFT, M06-2X es frecuentemente seleccionado para estudios que requieren un equilibrio entre exactitud computacional y costo. Su rendimiento generalmente supera a los funcionales GGA tradicionales en una variedad de sistemas químicos [54].

3.12. Aplicaciones de DFT en nanopartículas de oro

DFT se ha convertido en una herramienta esencial en la ciencia de materiales, la química y la física, debido a su eficacia para predecir las propiedades de materiales y moléculas con alta precisión y eficiencia [35]. Esta técnica es fundamental para estudiar la estructura electrónica de moléculas, sólidos y materiales. En particular, se ha utilizado extensamente para investigar sistemas que incluyen reacciones catalíticas, materiales magnéticos y moléculas biológicas.

Los estudios que utilizan DFT han proporcionado perspectivas importantes en diversos campos. Por ejemplo, se ha reportado que las moléculas de citrato se adsorben en la superficie de las nanopartículas de oro a través de grupos carboxilo e hidroxilo. Esta adsorción forma una monocapa de grupos carboxilo sobre la superficie de oro, seguida de una capa más desordenada de grupos hidroxilo. Se descubrió que la estabilidad de esta estructura multicapa depende del pH de la solución, siendo más estable en condiciones alcalinas donde las moléculas de citrato pierden protones [55].

DFT también ha sido fundamental para comprender el papel del oro como catalizador en reacciones químicas. Un estudio específico involucró la oxidación de Au (I) a Au (III) utilizando tetrafluoroboratos de arildiazonio, con el ácido ascórbico actuando como iniciador de radicales para generar radicales arilos [56]. Los cálculos DFT respaldaron el mecanismo de reacción propuesto, indicando que el proceso es energéticamente favorable.

Normalmente, la dinámica molecular ha desempeñado un rol crucial en la investigación de las propiedades termodinámicas de sistemas como las nanopartículas de oro (AuNP) sobre soportes de grafeno y nanotubos de carbono (CNT) [57]. Este método ha sido fundamental para analizar características como la temperatura de fusión, la capacidad calorífica, la conductividad térmica y el ángulo de contacto. Los hallazgos revelan que la integración con una base de carbono modifica significativamente las propiedades termodinámicas de las AuNP. Sin embargo, DFT también se puede utilizar para predecir propiedades termodinámicas, empleando el cálculo de frecuencias vibracionales.

3.13. Solvatación

Las propiedades de una molécula pueden cambiar sustancialmente al pasar de un estado aislado a una solución. La química computacional requiere tomar en cuenta los efectos de un solvente sobre las propiedades moleculares. Estos cambios se deben principalmente a interacciones de largo alcance, como las fuerzas de dispersión y las interacciones electrostáticas. El gran número de moléculas de solvente juega un papel relevante en el fenómeno de solvatación, por lo que es crucial evaluar los cambios en la energía libre [58].

La solubilidad es influenciada por factores estructurales y energéticos derivados de la estructura de la fase sólida y las interacciones de empaquetamiento, además de las interacciones soluto-solvente y la reorganización estructural en solución. Existen diversos modelos en este ámbito, cada uno con diferentes grados de precisión, interpretabilidad física y requerimientos de tiempo de cálculo [59].

La solvatación es un fenómeno en muchas reacciones químicas, especialmente aquellas en fase líquida. Entender y predecir las propiedades de la solvatación es fundamental para el diseño de procesos químicos y la síntesis de nuevos compuestos. En este contexto, los modelos de solvatación implícita representan un avance significativo, concibiendo el solvente como un medio isotrópico y continuo. Esta aproximación simplifica considerablemente el análisis, al prescindir de las coordenadas explícitas de las moléculas de solvente, y presupone que un medio continuo puede replicar de manera adecuada las propiedades del solvente real [60].

Con la introducción de los modelos de solvatación continua, también conocidos como modelos de solvatación implícita, se ha marcado un hito importante. Estos modelos han sido parametrizados para predecir las energías libres de solvatación de solutos neutros e iónicos comunes, combinables con energías experimentales o teóricas (*ab initio*) en fase gaseosa, para estimar cambios de energía libre en solución. Dichos procedimientos se han aplicado ampliamente en el cálculo de propiedades cinéticas y termodinámicas, como coeficientes de velocidad, pKas, potenciales de reducción y energías de enlace en diversos solventes [61].

Una simplificación de estos modelos se puede expresar mediante un Hamiltoniano de la forma:

$$\hat{H}_{\text{total}}(\mathbf{r}_M) = \hat{H}_M(\mathbf{r}_M) + \hat{H}_{MS}(\mathbf{r}_M), \qquad (3.21)$$

donde M simboliza una molécula de soluto, S representa al solvente, y **r** denota la posición de las partículas involucradas. El término \hat{H}_{MS} refleja la suma de diferentes operadores de interacción, formulados en términos de funciones de respuesta del solvente.

3.13.1. Modelo de Solvatación basado en Densidad (SMD)

El Modelo de Solvatación basado en Densidad (SMD), propuesto por Marenich et al. en 2009 [62], es un enfoque avanzado para calcular la energía libre de solvatación ΔG_s° de moléculas en una amplia gama de solventes. Este modelo considera la interacción entre la densidad de carga cuántica del soluto y un solvente implícito, modelado como un medio dieléctrico continuo.

La energía libre estándar de solvatación se expresa como:

$$\Delta G_{\rm s}^{\circ} = \Delta G_{\rm ENP} + G_{\rm CDS} + \Delta G_{\rm conc}^{\circ}, \qquad (3.22)$$

donde ΔG_{ENP} representa la contribución electrostática y nuclear al proceso de solvatación, G_{CDS} abarca la contribución de cavidad, dispersión y estructura del solvente, y $\Delta G_{\text{conc}}^{\circ}$ ajusta por diferencias de concentración.

La energía libre de solvatación en el SMD se compone de dos contribuciones principales:

1. Contribución Electrostática (ΔG_{EP}): Esta parte se deriva de un tratamiento de campo de reacción autoconsistente, considerando las interacciones electrostáticas entre el soluto y el campo eléctrico generado por el solvente.

En la descripción del medio dieléctrico, el potencial eléctrico escalar Φ cumple con:

 $\epsilon \nabla^2 \Phi = -4\pi \rho_f \quad (\text{medio homogéneo isotrópico lineal}),$ (3.23)

$$\nabla \cdot (\epsilon \nabla \Phi) = -4\pi \rho_f$$
 (medio no homogéneo isotrópico lineal). (3.24)

En un medio dieléctrico homogéneo e isotrópico, la permitividad ϵ es constante, mientras que en un medio no homogéneo e isotrópico, ϵ varía con la posición. En ambos casos, ρ_f representa la densidad de carga libre.

La contribución electrostática a la energía libre de solvatación, ΔG_{EP} , se calcula mediante la ecuación:

$$\Delta G_{EP} = \langle \Psi | \hat{H}_M - \frac{e}{2}\phi | \Psi \rangle + \frac{e}{2} \sum_k Z_k \phi_k - \langle \Psi_M | \hat{H}_M | \Psi_M \rangle, \qquad (3.25)$$

donde *e* representa la unidad atómica de carga, ϕ_k el campo de reacción evaluado en el átomo k, Z_k el número atómico del átomo k, \hat{H}_M el Hamiltoniano electrónico del soluto en fase gaseosa, y Ψ_M la función de onda electrónica correspondiente. Ψ denota la función de onda electrónica del soluto polarizado en solución.

Esta ecuación contempla tanto la polarización del solvente por el soluto como la distorsión del soluto inducida por la polarización. Se puede obtener el potencial eléctrico debido al continuo dieléctrico polarizado y la polarización del soluto, conocido como campo de reacción ϕ . A partir de este campo se calcula el cambio en la energía libre correspondiente al proceso de solvatación.

2. Término de Cavidad-Dispersión-Estructura del Solvente (G_{CDS}) : Este término refleja las interacciones de corto alcance entre el soluto y las moléculas de solvente, incluyendo la formación de la cavidad que aloja al soluto, las fuerzas de dispersión y la reorganización estructural del solvente alrededor del soluto. Las fuerzas de dispersión son interacciones de van der Waals que actúan a largas distancias y son esenciales para describir adecuadamente el comportamiento del soluto en solución.

La Contribución de Cavidad-Dispersión-Estructura (G_{CDS}) a la energía libre se expresa como:

$$G_{\text{CDS}} = \sum_{k}^{\text{átomos}} \sigma_k A_k(R, \{R_{Z_k} + r_s\}) + \sigma^{[M]} \sum_{k}^{\text{átomos}} A_k(R, \{R_{Z_k} + r_s\}), \quad (3.26)$$

donde σ_k y $\sigma^{[M]}$ son la tensión superficial atómica del átomo k y la tensión superficial molecular, respectivamente. A_k es el área de superficie accesible al solvente (SASA) del átomo k. La SASA depende de la geometría R, el conjunto $\{R_{Z_k}\}$ de todos los radios de van der Waals atómicos, y el radio del solvente r_s , que se suma a cada uno de los radios de van der Waals atómicos.

En la figura 3.3 se observa una molécula de ácido cítrico calculada y optimizada en este trabajo mediante el método DFT con el funcional M06-2X y la base def2-TZVPD, incluyendo el efecto del solvente. Las esferas representan los mismos elementos que en la figura 3.2. Además, en esta figura se puede ver una malla azul que representa la cavidad de solvatación generada alrededor de la molécula, destacando la interacción molécula-solvente según el modelo SMD.

El modelo SMD se emplea para predecir las energías libres de solvatación de moléculas en una amplia gama de solventes, siendo crucial para comprender y anticipar la solubilidad, reactividad y estabilidad de compuestos en soluciones, con aplicaciones en la optimización de fármacos y en la investigación de materiales. Por ejemplo, en un estudio reciente, Li et al. [63] exploraron los efectos de la polaridad del solvente en la transferencia de protones intramoleculares en estado excitado (ESIPT) de una molécula específica, concluyendo que la fuerza del enlace de hidrógeno en el estado excitado S1 favorece la ocurrencia de reacciones ESIPT. Otro estudio, realizado por Dague et al. [64], evaluó la influencia de modelos híbridos de solvatación en las estructuras moleculares y características vibratorias de zwitteriones de ácido gamaaminobutírico (GABA) y ácido alfa-aminoisobutírico (AIB), destacando la precisión de los cálculos en comparación con datos experimentales. Además, Pogocki et al. [65] llevaron a cabo cálculos DFT para determinar los potenciales de reducción estándar (SRPs) de la defluoración de PFASs, proporcionando una comprensión profunda de los procesos de deshalogenación reductiva en diferentes solventes.


Figura 3.3: Molécula de ácido cítrico calculada y optimizada en este trabajo mediante el método DFT con el funcional M06-2X y la base def2-TZVPD, incluyendo el efecto del solvente.

3.14. Mapas de potencial electrostático

El potencial electrostático $V(\mathbf{r})$, generado por las distribuciones estáticas de carga de los núcleos y electrones en el espacio circundante a una molécula, es una propiedad fundamental para el análisis del comportamiento reactivo molecular. Este potencial no solo indica los sitios moleculares atractivos para un electrófilo en aproximación, sino que también es esencial para evaluar la naturaleza de la adición química, ya sea electrófila o nucleofílica, y para determinar la propensión de una estructura química a participar en dichas adiciones [66].

El concepto de potencial electrostático (ESP) se ha consolidado como una herramienta de gran valor en los cálculos de modelado molecular, ofreciendo información detallada sobre los sitios activos y la orientación relativa óptima de los reactivos, como es el caso de la interacción entre un fármaco y su receptor celular [67]. Además, el ESP se define a partir del contorno externo de la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ de una molécula, desempeñando un papel crucial en el control de su comportamiento reactivo.

Dada una molécula con función de densidad electrónica $\rho(\mathbf{r}')$, su potencial electrostático en un punto \mathbf{r} viene dado por la ecuación [66]:

$$V(\mathbf{r}) = \sum_{A} \frac{Z_A}{|\mathbf{R}_A - \mathbf{r}|} - \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|} d\mathbf{r}', \qquad (3.27)$$

donde Z_A representa la carga del núcleo A, situado en \mathbf{R}_A . El primer término en el lado derecho de la ecuación refleja la contribución positiva de los núcleos, mientras que el segundo término integra el efecto negativo de la distribución electrónica. El potencial electrostático es positivo cerca de los núcleos debido a sus cargas positivas y negativo en las regiones dominadas por la densidad electrónica debido a la carga negativa de los electrones.

La ecuación 3.27 es una fórmula exacta para el potencial electrostático debido al conjunto de núcleos { Z_A } y la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$. Sin embargo, esta última función se obtiene generalmente de una función de onda molecular *ab initio* o semiempírica y, por lo tanto, es aproximada, como lo es también el $V(\mathbf{r})$ resultante.

Los mapas de potencial electrostático molecular (MESP) se caracterizan por presentar una gama de colores que varía desde el rojo hasta el azul oscuro, indicando los sitios extremadamente negativos y positivos, respectivamente, en la estructura de interés. La configuración completa del mapa incluye colores en el orden de rojo, amarillo, verde, azul claro y azul oscuro, desde el más negativo hasta el más positivo. El color rojo corresponde a los potenciales extremadamente negativos, mientras que el azul oscuro representa los extremadamente positivos. El amarillo indica regiones de potencial menos negativo en comparación con el rojo. De manera similar, las regiones de azul claro poseen potenciales menos positivos que las de azul oscuro. El verde señala regiones de potenciales casi neutros en relación con los extremos rojo y azul oscuro. La distribución de los potenciales, así como de los colores, puede estar relacionada de alguna manera con la electronegatividad de los átomos enlazados. Los átomos altamente electronegativos se colorearán de rojo cuando estén enlazados con otros menos electronegativos. Si los átomos tienen valores de electronegatividad cercanos, la distribución de colores será mucho más estrecha [68]. En la figura 3.4 se puede observar una representación en 3 dimensiones del MESP para un cúmulo de oro compuesto por seis átomos, calculado en esta tesis utilizando M06-2X/def2-TZVPD. Esta visualización resalta las regiones de potencial favorable para la atracción de electrófilos y nucleófilos, lo que es crítico para entender la reactividad superficial y las interacciones moleculares.

El Análisis de Orbitales de Enlace Natural (NBO, por sus siglas en inglés) es una herramienta sofisticada en química computacional que permite una interpretación detallada y químicamente intuitiva de la estructura electrónica de moléculas y complejos moleculares. El análisis NBO ofrece una metodología robusta para calcular las cargas atómicas dentro de una molécula. A través de la descomposición de la función de onda en orbitales NBO y el examen de sus ocupaciones, se pueden obtener cargas atómicas precisas que reflejan la distribución electrónica en la molécula [69].

$$Cargas atómicas = Función de las ocupaciones de los NBOs$$
(3.28)

Las cargas atómicas en una molécula se pueden determinar como una función de las ocupaciones de los orbitales naturales de enlace (NBOs, por sus siglas en inglés). Los orbitales naturales (NOs), que son eigenvectores de la matriz de densidad electrónica P, juegan un papel crucial en este análisis. Los eigenvalores asociados con estos NOs indican la ocupación de cada orbital, lo que a su vez proporciona información sobre la distribución de electrones en la molécula. Esta distribución electrónica es fundamental para entender las propiedades electrostáticas y la reactividad de la molécula.

La interacción donador-aceptor entre orbitales se cuantifica mediante la teoría de perturbaciones de segundo orden, como se muestra en la ecuación:

$$\Delta E_{DA} = -\sum_{D,A} \frac{|F_{DA}|^2}{\epsilon_A - \epsilon_D},\tag{3.29}$$

donde F_{DA} representa el elemento de matriz del operador Fock entre el orbital donador D y el orbital aceptor A, y ϵ_A y ϵ_D son las energías de los orbitales aceptor y donador, respectivamente. Esta ecuación esclarece cómo las interacciones hiperconjugativas o de enlace de hidrógeno, fundamentadas en la transferencia de carga del donador al aceptor, contribuyen a la estabilidad de la molécula.



Figura 3.4: Representación del MESP para un cúmulo de oro compuesto por seis átomos, calculado en esta tesis utilizando M06-2X/def2-TZVPD.

Investigaciones recientes han destacado la importancia de los MESP en el análisis y diseño de complejos moleculares para aplicaciones específicas. Zinatloo-Ajabshir et al. [70] desarrollaron un complejo de cobre(II) octaédrico con ligandos bidentados y evaluaron su potencial como fotocatalizador en la degradación de contaminantes orgánicos bajo iluminación visible, demostrando altas eficiencias de degradación y reusabilidad. Los análisis MESP indicaron que el complejo es electrofílico, con transferencia de carga de naturaleza π desde el acetato hacia el fenantrolina, y un ancho de banda de 2.88 eV, adecuado para la remediación ambiental. Bayoumy et al. [68] examinaron el MESP en derivados de fulleropirrolidina, destacando cómo la posición de los sustituyentes afecta el momento dipolar total y la reactividad química. Los resultados subrayan la importancia del potencial electrostático negativo del núcleo de fulereno en la orientación de las reacciones químicas, ya sea nucleofílicas o electrofílicas, dependiendo de los sustituyentes añadidos. Silvarajoo et al. [71] prepararon isómeros de tiosemicarbazida derivados del fluorofenilo mediante síntesis de un solo paso y analizaron sus propiedades electrónicas a través de MESP y energías de los HOMO-LUMO. Este estudio ilustra cómo la posición del átomo de flúor afecta las propiedades electrónicas y la conductividad de los compuestos, proporcionando perspectivas para la manipulación de sus propiedades.

3.15. Termoquímica

La termoquímica es una rama de la termodinámica que se centra en los cambios energéticos que ocurren durante las reacciones químicas. Esta disciplina abarca tanto las transformaciones que implican cambios en la composición química de las sustancias como aquellas que resultan en una transformación física, tales como la vaporización, sublimación, fusión o transiciones de fase [72]. La comprensión de las propiedades termodinámicas de las sustancias en diferentes fases es crucial debido a que cada fase representa una entidad termodinámicamente distinta. La termoquímica juega un papel fundamental en la química y la industria química, proporcionando información esencial para la comprensión y optimización de las reacciones químicas. La determinación precisa de los parámetros termodinámicos de las especies involucradas en una reacción permite no solo avanzar en el conocimiento científico sino también mejorar procesos industriales.

La termoquímica computacional engloba cualquier método que utilice computadoras para realizar predicciones termoquímicas. Estas técnicas varían desde métodos empíricos hasta cálculos cuánticos de alto nivel que requieren días en supercomputadoras de vanguardia [73].

En el desarrollo de esta tesis se utiliza la termoquímica utilizado el programa Gaussian 16 siguiendo las ecuaciones descritas en la sección 3.16 para calcular las frecuencias vibracionales. Los cálculos de frecuencias vibracionales determinan constantes de fuerza, frecuencias vibracionales e intensidades, lo que constituye una base fundamental para la caracterización de la dinámica molecular y el análisis de propiedades espectroscópicas de las moléculas. Como ilustración, se muestra en la figura 3.5 el espectro infrarrojo de un cúmulo de oro estabilizado con ácido cítrico, resultado de cálculos de frecuencias vibracionales empleando el funcional M06-2X y la base def2-TZVPD con el software Gaussian 16.



Figura 3.5: Espectro infrarrojo obtenido dé un cálculo de frecuencias vibracionales dé un cúmulo de oro estabilizado con ácido cítrico (M06-2X/def2-TZVPD), utilizando el software Gaussian 16.

Las frecuencias vibracionales se calculan determinando las segundas derivadas de la energía respecto a las coordenadas nucleares cartesianas, seguido de una transformación a coordenadas ponderadas por masa. Esta transformación es válida únicamente en un punto estacionario, lo que subraya la importancia de realizar cálculos de frecuencia exclusivamente en geometrías que corresponden a puntos estacionarios del método utilizado para la determinación de frecuencias.

Recientemente se han proporcionado perspectivas valiosas en la conversión de biomasa en combustibles y productos químicos, así como en la síntesis y estabilización de nanopartículas metálicas, destacando la importancia de las propiedades termoquímicas en estos procesos.

La investigación de Dorofeeva et al. [74] resalta la importancia de los derivados del furano en la conversión de biomasa, donde propiedades termoquímicas como las entalpías de formación y vaporización juegan un papel crucial en la evaluación de su potencial como combustibles renovables. Estos compuestos bio-basados ofrecen una alternativa sostenible a los recursos basados en petróleo, con aplicaciones que van desde la industria química hasta los combustibles de transporte.

Ghenaatian et al. [75] y Popa et al. [76] exploran el potencial de las nanopartículas metálicas en nanociencia y tecnología, subrayando la relevancia de las propiedades termoquímicas en la síntesis y estabilidad de estas nanopartículas. Las interacciones a nivel molecular y las energías de adsorción son esenciales para comprender su actividad catalítica y sus aplicaciones en catalizadores y medios de almacenamiento de energía.

Mark et al.[77] profundizan en el estudio de nanopartículas metálicas protegidas por ligandos, utilizadas en la catálisis heterogénea y la mejora de biomasa. Este estudio revela cómo las energías de adsorción libre, significativamente inferiores en nanopartículas modificadas por ligandos comparadas con superficies metálicas desnudas, influyen en la selectividad del producto y el rendimiento. La simulación de dinámica molecular, alineada con datos termoquímicos experimentales, proporciona una comprensión profunda de los mecanismos de reacción a escala molecular, resaltando el impacto de las propiedades termoquímicas en la eficiencia catalítica.

3.15.1. Energía libre de solvatación

Las energías libres de solvatación son esenciales para diversas investigaciones químicas. A pesar de su importancia, existen pocos valores experimentales disponibles, probablemente para menos de 2000 de los millones de compuestos orgánicos preparados hasta la fecha. Esta limitación resalta el valor de los métodos computacionales, especialmente cuando pueden proporcionar estimaciones confiables [78]. La energía libre de solvatación indica el cambio de energía libre asociado con la transferencia de una molécula de un gas ideal a un solvente bajo condiciones específicas de temperatura y presión. Este concepto es crucial en diversas áreas de investigación, ya que las energías libres de solvatación se relacionan con propiedades físicas como los coeficientes de actividad de dilución infinita, las constantes de la ley de Henry, solubilidades y distribuciones de especies químicas entre solventes inmiscibles o diferentes fases. Estas energías no solo revelan la preferencia de una molécula por una fase sobre otra, sino que también brindan información sobre el comportamiento de los solventes en distintos entornos [79].

El desarrollo de modelos de solvente de continuo dieléctrico (CSM), como el SMD discutido en la sección 3.13.1, ha permitido el estudio computacional eficiente de reacciones químicas en la fase condensada. Estos modelos han sido parametrizados para entregar valores precisos de energías libres de solvatación, que complementan los valores precisos obtenidos para las energías libres en fase gaseosa [80].

La energía libre de solvatación se define normalmente como la diferencia en energía libre del soluto en solución y en fase gaseosa:

$$\Delta G_{\rm solv} = G_{\rm solv} - G_{\rm gas},\tag{3.30}$$

donde ΔG_{solv} representa el cambio de la energía libre de Gibbs en la solvatación, G_{solv} es la energía libre del soluto en solución (agua, por ejemplo), y G_{gas} es la energía libre del soluto en fase gaseosa. Aquí, G_{solv} se compone de la energía electrónica del soluto en presencia del campo de solvente continuo E_{solv} , sumada a la contribución no electrostática G_{es} (que incluye interacciones de cavitación y dispersión-repulsión), y la corrección térmica a la energía libre en fase gaseosa ΔG_{corr} gas, específicamente:

$$G_{\rm solv} = E_{\rm solv} + G_{\rm es} + \Delta G_{\rm corr\ gas}.$$
(3.31)

Es importante notar que $\Delta G_{\text{corr}_{gas}}$ se refiere a la corrección térmica a la energía libre del soluto en la fase gaseosa, no en solución. Además, cuando se calcula la energía de

solvatación combinando resultados de cálculos separados en fase gaseosa y en solución, se debe utilizar su definición dentro del marco de CSM.

Recientes investigaciones han explorado el cálculo de la energía libre de solvatación utilizando diversos enfoques y modelos. Elham S. Aazam y Renjith Thomas examinaron la lamotrigina [81], destacando su interacción con diferentes entornos líquidos y descomposición en componentes específicos, empleando métodos PBE0-D3/def2-TZVP y DLPNO-CCSD(T) para revelar la dinámica de fragmentación y energías de enlace. Por otro lado, Aaron D. Wilson et al. [82] realizaron mediciones empíricas en mezclas ternarias de acetonitrilo (MeCN), H2O y NaCl, aplicando un modelo de solución de acción de masas para investigar la especiación del soluto y su impacto en el equilibrio vapor-líquido, demostrando cambios significativos en la constante de Henry y el equilibrio sólido-líquido. Además, Gholizadeh et al. [83] mapearon las vías de reacción de la reducción electroquímica de CO2 a CO en Cu(100), destacando la influencia del efecto del solvente en la estabilidad de adsorbatos e intermediarios, lo cual es crucial para el diseño de catalizadores de mayor eficiencia. Estas investigaciones resaltan la relevancia de tomar en cuenta el medio de solvatación dentro del ámbito de la química computacional, lo cual es esencial para una comprensión más profunda de las características y comportamientos reactivos de las moléculas cuando se encuentran en soluciones.

3.15.2. Energía libre de desprotonación

La energía libre de desprotonación es un indicador termodinámico crucial que señala la facilidad con la que una molécula puede perder un protón, afectando directamente la estabilidad química, reactividad, y sus interacciones. Esta propiedad es fundamental para entender la formación de enlaces, la funcionalización superficial para aplicaciones biotecnológicas y médicas, la dependencia del pH en la interacción biomolécula-oro, y los procesos de transferencia electrónica en interfaces electroquímicas.

En su estudio sobre la oxidación del ácido ascórbico y la captación de radicales HOO^{\cdot}/O_2^{--} , Tu et al. emplearon un enfoque teórico para explorar la reactividad y las transformaciones del ácido ascórbico en solución acuosa. La reacción de desprotonación, un paso crítico en estos procesos se representa mediante la ecuación [84]:

$$\mathrm{HA}_{(\mathrm{aq})} \xrightarrow{\Delta G_{\mathrm{desprot}}} \mathrm{A}^{-}_{(\mathrm{aq})} + \mathrm{H}^{+}_{(\mathrm{aq})}$$
(3.32)

donde $\Delta G_{\text{desprot}}$ simboliza el cambio de energía libre de Gibbs asociado a la desprotonación. La fórmula para calcular $\Delta G_{\text{desprot}}$ es:

$$\Delta G_{\text{desprot}} = G_{\text{aq}}(\mathbf{A}^-) + G_{\text{aq}}(\mathbf{H}^+) - G_{\text{aq}}(\mathbf{H}\mathbf{A}).$$
(3.33)

Considerando la energía libre de Gibbs en fase acuosa para el protón $G_{aq}(H^+)$, se tiene:

$$G_{\rm aq}({\rm H}^+) = G_{\rm g}^{\theta}({\rm H}^+) + \Delta G_{\rm atm \to 1M}^{\circ} + \Delta G_{\rm aq}^{\circ}({\rm H}^+) = -270.3 \text{ kcal mol}^{-1}, \qquad (3.34)$$

donde $G_{\rm g}^{\theta}({\rm H}^+) = -6.287$ kcal mol⁻¹ es la energía libre en fase gaseosa para un protón a 298 K, $\Delta G_{\rm atm \to 1M}^{\circ} = 1.89$ kcal mol⁻¹ ajusta el cambio de estado estándar de 1 atm a 1M, y $\Delta G_{\rm aq}^{\circ}({\rm H}^+) = -265.9$ kcal mol⁻¹ refleja la energía libre de solvatación acuosa para un protón.

El análisis reveló que el radical de ascorbato generado durante la oxidación del ácido ascórbico exhibe una reactividad inusual, perdiendo hidrógenos o reaccionando con otros radicales, aunque interacciona débilmente con especies no radicales. Los cálculos realizados con los niveles de teoría B3LYP/6-31+G(d,p) y CBS-QB3, utilizando el modelo de solvente implícito SMD y aguas modeladas, mostraron que la forma más estable del ácido deshidroascórbico en agua es una estructura bicíclica hidratada, coincidiendo con estudios de RMN. Estos hallazgos subrayan la importancia de las condiciones de pH y la estructura molecular en la estabilidad y reactividad del ácido ascórbico y sus derivados en soluciones acuosas.

En el desarrollo de esta tesis, se han implementado las ecuaciones y metodologías propuestas por Tu et al. para calcular las energías libres de solvatación tanto del ácido ascórbico como del ácido cítrico. Esta implementación ofrece un marco metodológico avanzado que facilita el análisis detallado del efecto del pH en estos compuestos. Dicha aproximación proporciona información sobre los mecanismos de desprotonación, permitiendo una exploración más detallada de las interacciones químicas fundamentales en solución.

En una línea similar, Sebesta et al. se enfocaron en cómo los estados de protonación influyen en la termodinámica y cinética de las reacciones químicas, centrándose en las evaluaciones de pKa para aminoácidos proteinogénicos. Mediante la aplicación de diversos funcionales de DFT y modelos de solvatación PCM, su investigación destaca cómo las contribuciones no electrostáticas y las correcciones de Wertz afectan la energía libre de Gibbs, ofreciendo una evaluación meticulosa de la energía de solvatación del protón y afinando la precisión de las predicciones de pKa [85]. Complementariamente, Alva-Ensastegui et al. profundizan en los valores de pKa del fármaco antineoplásico metotrexato (MTX), utilizando espectroscopía UV-Vis y análisis teóricos para investigar su secuencia de desprotonación. Este estudio clarifica no solo las discrepancias en el orden de desprotonación, sino que también determina las constantes de unión del complejo entre MTX y la nanoarcilla Laponita, enfatizando la significancia de la distribución de especies químicas en el desarrollo de sistemas de administración de medicamentos [86].

3.16. Mecánica estadística

El análisis termodinámico detallado es un componente fundamental en la termoquímica computacional. Utilizando programas como Gaussian 16, se calculan propiedades termodinámicas de sistemas en equilibrio, tal como se describe en *Thermochemistry in Gaussian* [87].

La función de partición canónica q(V,T), dependiente del volumen V y la temperatura T, es crucial para estos cálculos:

$$q(V,T) = \sum_{i} e^{-\frac{\epsilon_i}{k_B T}},\tag{3.35}$$

donde ϵ_i son las energías de los distintos estados microscópicos, k_B es la constante de Boltzmann, y T representa la temperatura.

Se acostumbra a descomponer la función de partición en términos de los grados de libertad del sistema [88]:

$$q(V,T) = q_t q_e q_r q_v, \tag{3.36}$$

donde q_t , q_e , q_r , y q_v representan las contribuciones traslacionales, electrónicas, rotacionales y vibracionales, respectivamente.

Constantes fundamentales como la constante de Boltzmann k_B y la constante de Avogadro N_A relacionan fenómenos microscópicos con propiedades macroscópicas. La constante de los gases ideales R, igual a k_B multiplicada por N_A , se utiliza para expresar propiedades termodinámicas molarmente.

Para sistemas en equilibrio, la entropía S se deriva de la función de partición [89]:

$$S = R + R \ln \left[q(V,T) \right] + RT \left(\frac{\partial \ln q}{\partial T} \right)_V.$$
(3.37)

En Gaussian, se adopta una formulación molar de la entropía, donde se utiliza R en lugar de Nk_B :

$$S = R \left[\ln \left(q_t q_e q_r q_v e \right) + T \left(\frac{\partial \ln q}{\partial T} \right)_V \right].$$
(3.38)

La energía interna térmica E y la capacidad calorífica a volumen constante C_V se determinan de manera similar [90]:

$$E = RT^2 \left(\frac{\partial \ln q}{\partial T}\right)_V,\tag{3.39}$$

$$C_V = \left(\frac{\partial E}{\partial T}\right)_{N,V}.$$
(3.40)

Las funciones de partición juegan un papel crucial al relacionar los estados microscópicos de un sistema con sus propiedades termodinámicas macroscópicas. Para cada grado de libertad (traslacional, electrónico, rotacional, y vibracional), estas funciones y sus derivadas permiten calcular diversas propiedades termodinámicas.

Para la traslación, la función de partición se define como:

$$q_t = \left(\frac{2\pi m k_B T}{h^2}\right)^{3/2} V, \qquad (3.41)$$

donde m es la masa de la partícula. Las propiedades termodinámicas asociadas son [91]:

$$S_t = R\left(\ln q_t + \frac{5}{2}\right),\tag{3.42}$$

$$E_t = \frac{3}{2}RT,$$
 (3.43)

$$C_t = \frac{3}{2}R,\tag{3.44}$$

donde S_t es la entropía traslacional, E_t la energía interna y C_t la capacidad calorífica a volumen constante.

Bajo la aproximación de que la primera energía de excitación electrónica es mucho mayor que k_BT , los estados excitados son inaccesibles a cualquier temperatura, y la energía del estado fundamental se establece en cero. Esto simplifica la función de partición electrónica a:

$$q_e = \omega_0, \tag{3.45}$$

donde ω_0 es el degeneramiento del estado fundamental. La contribución a la entropía es:

$$S_e = k_B \ln \omega_0, \tag{3.46}$$

mientras que la capacidad calorífica y la energía interna relacionadas con el movimiento electrónico son nulas debido a la falta de términos dependientes de la temperatura.

La función de partición rotacional para moléculas poliatómicas no lineales se expresa como:

$$q_r = \frac{\pi^{1/2} T^{3/2}}{\sigma_r \left(\Theta_{r,x} \Theta_{r,y} \Theta_{r,z}\right)^{1/2}},$$
(3.47)

donde σ_r es la simetría rotacional de la molécula, y $\Theta_{r,x}$, $\Theta_{r,y}$, y $\Theta_{r,z}$ son las temperaturas características rotacionales. La contribución rotacional a las propiedades termodinámicas incluye:

$$S_r = R\left(\ln q_r + \frac{3}{2}\right),\tag{3.48}$$

$$E_r = \frac{3}{2}RT,\tag{3.49}$$

$$C_r = \frac{3}{2}R.$$
 (3.50)

La función de partición vibracional de la molécula es:

$$q_v = \prod_K \frac{1}{1 - e^{-\Theta_{v,K}/T}},$$
(3.51)

donde $\Theta_{v,K}$ es la temperatura vibracional característica. Las contribuciones vibracionales a la entropía, la energía interna y la capacidad calorífica son, respectivamente:

$$S_v = R \sum_K \left(\frac{\Theta_{v,K}/T}{e^{\Theta_{v,K}/T} - 1} - \ln(1 - e^{-\Theta_{v,K}/T}) \right), \qquad (3.52)$$

$$E_{v} = R \sum_{K} \Theta_{v,K} \left(\frac{1}{2} + \frac{1}{e^{\Theta_{v,K}/T} - 1} \right),$$
(3.53)

$$C_v = R \sum_K \left(\frac{\Theta_{v,K}/T}{e^{\Theta_{v,K}/T} - 1}\right)^2 e^{\Theta_{v,K}/T}.$$
(3.54)

Las ecuaciones fundamentales aplicadas en Gaussian para el cálculo de propiedades termoquímicas se derivan de principios establecidos en los textos clásicos de termodinámica química. Gaussian utiliza estos principios para realizar cálculos detallados de estructuras moleculares, incluyendo energías, geometrías óptimas y propiedades vibracionales. Estas propiedades son cruciales para la comprensión de las reacciones químicas y la caracterización de materiales.

Las siguientes ecuaciones describen los componentes de energía considerados en Gaussian:

$$E_{\rm tot} = E_t + E_r + E_v + E_e, (3.55)$$

donde E_{tot} es la energía total térmica, que incluye las contribuciones de la energía traslacional (E_t) , rotacional (E_r) , vibracional (E_v) , y electrónica (E_e) .

$$H_{\rm corr} = E_{\rm tot} + k_B T, \tag{3.56}$$

 H_{corr} representa la entalpía corregida, incorporando el efecto de la temperatura (T) mediante la constante de Boltzmann (k_B) .

$$G_{\rm corr} = H_{\rm corr} - TS_{\rm tot},\tag{3.57}$$

 $G_{\rm corr}$ es la energía libre de Gibbs corregida, que considera las contribuciones de la entalpía corregida y la entropía total $(S_{\rm tot})$ del sistema a una temperatura específica.

$$S_{\text{tot}} = S_t + S_r + S_v + S_e,$$
 (3.58)

Aquí, S_{tot} es la entropía total, sumando la entropía traslacional (S_t) , rotacional (S_r) , vibracional (S_v) , y electrónica (S_e) .

$$C_{\rm tot} = C_t + C_r + C_v + C_e, (3.59)$$

Aquí, C_{tot} es la capacidad calorífica total a volumen constante, sumando las capacidades caloríficas traslacional (C_t) , rotacional (C_r) , vibracional (C_v) , y electrónica (C_e) .

Las siguientes ecuaciones resumen las contribuciones energéticas considerando la energía electrónica base (E_0) y sus correspondientes correcciones energéticas:

Suma de energías electrónica y de punto cero
$$= E_0 + E_{\text{ZPE}},$$
 (3.60)

Suma de energías electrónica y térmica =
$$E_0 + E_{tot}$$
, (3.61)

Suma de energías electrónica y entalpías térmicas $= E_0 + H_{corr},$ (3.62)

Suma de energías electrónica y energía libre térmica $= E_0 + G_{\text{corr}}$. (3.63)

Al realizar un cálculo de frecuencias vibracionales, Gaussian proporciona información detallada sobre:

- Frecuencias de vibración, que ayudan a identificar modos vibracionales activos en IR y Raman.
- Intensidades IR, relacionadas con la capacidad de un modo vibracional para absorber radiación infrarroja.
- Desplazamientos y fuerzas, que describen cómo los átomos en una molécula se mueven en cada modo vibracional.
- Energías de punto cero (E_{ZPE}), que son las energías mínimas asociadas con cada modo vibracional a 0 K.
- Contribuciones a la entropía y la capacidad calorífica a diferentes temperaturas, fundamentales para el estudio de la termodinámica química.

Estos resultados son esenciales para comprender las propiedades físicas y químicas de las moléculas, así como para predecir comportamientos en reacciones químicas y en la caracterización de materiales. La fiabilidad de los resultados termoquímicos obtenidos, incluyendo las energías examinadas en las secciones 3.15.1 y 3.15.2, depende de la elección adecuada de una estructura molecular. Esta debe corresponder a un mínimo energético, garantizando así que los cálculos reflejen de manera precisa las propiedades termodinámicas de la molécula bajo condiciones determinadas. Este criterio es fundamental para el logro de predicciones teóricas precisas.

3.17. El Modelo de Debye

El modelo de Debye, propuesto por Peter Debye en 1912, es fundamental en los campos de la termodinámica y la física del estado sólido, ya que proporciona un marco para entender la contribución de los fonones a la capacidad calorífica molar de los sólidos [92]. A diferencia del modelo de Einstein, que trata las vibraciones atómicas como osciladores armónicos cuánticos no interactivos, el modelo de Debye ofrece una perspectiva más compleja al modelar las vibraciones de la red cristalina mediante una analogía con fonones en un espacio confinado. Este modelo se ha demostrado eficaz para analizar una variedad de sólidos con estructuras químicas y físicas simples, incluidos muchos metales [93], aunque su precisión varía con la temperatura.

Debye aplicó la estadística de Bose-Einstein para modelar la distribución de fonones, de manera similar a cómo Planck abordó la radiación de cuerpo negro [94]. Este enfoque permite estimaciones precisas de la energía total del sistema y su capacidad calorífica en función de la temperatura. Según Debye, el número de estados vibratorios hasta una frecuencia dada ν es

$$n \approx \frac{1}{3} V F \nu^3, \tag{3.64}$$

donde V es el volumen del sólido y F un factor que depende de los coeficientes de elasticidad y la densidad del material. Esto indica que la densidad de estados aumenta proporcionalmente al cubo de la frecuencia.

La densidad de estados (DOS) es un concepto clave en mecánica cuántica, física del estado sólido y ciencia de materiales, que describe la distribución de niveles de energía disponibles para los electrones u otras partículas dentro de un material [95, 96]. La DOS, D(E), indica el número de estados disponibles por unidad de energía en cada nivel de energía. La DOS es una herramienta poderosa para analizar y predecir una amplia gama de propiedades materiales, desde fundamentales hasta aplicadas. Permite a los científicos y a los ingenieros diseñar y optimizar materiales para aplicaciones específicas, basándose en su estructura electrónica y sus propiedades resultantes.

La energía interna, derivada de las vibraciones de la red cristalina, se calcula integrando la contribución de cada fonón, considerando su energía y distribución estadística. La fórmula resultante es

$$U = \int_{0}^{\nu_{m}} \frac{\hbar \nu^{3} V F}{e^{\hbar \nu/kT} - 1} d\nu, \qquad (3.65)$$

donde ν_m es la frecuencia máxima, limitada por la condición de que el total de estados no exceda 3N para un sólido con N átomos.

Al introducir el cambio de variable $x = \hbar \nu / (kT)$, Debye simplificó la integral de la energía interna a

$$U = VF\left(\frac{kT}{\hbar}\right)^3 \int_0^{x_m} \frac{x^3}{e^x - 1} dx,$$
(3.66)

facilitando su cálculo mediante variables adimensionales y mostrando que la energía interna y la capacidad calorífica C_V varían proporcionalmente a T^3 a bajas temperaturas.

Definiendo la temperatura de Debye $T_{\rm D}$ como la temperatura asociada a la energía de la frecuencia máxima ν_m ,

$$T_{\rm D} = \frac{\hbar \nu_m}{k},\tag{3.67}$$

obtenemos un parámetro clave para caracterizar el comportamiento térmico de los materiales.

La energía interna molar se obtiene como

$$U = 9RT \left(\frac{T}{T_D}\right)^3 \int_0^{T_D/T} \frac{x^3}{e^x - 1} dx,$$
 (3.68)

indicando cómo la energía interna molar depende de la temperatura y la temperatura de Debye, proporcionando una medida de la energía promedio por partícula en función de la temperatura.

La capacidad calorífica, derivada de la diferenciación de la energía interna especifica respecto a la temperatura, se expresa como

$$\frac{C_V}{Nk} = 9\left(\frac{T}{T_D}\right)^3 \int_0^{T_D/T} \frac{x^4 e^x}{(e^x - 1)^2} dx,$$
(3.69)

relacionando directamente la capacidad calorífica con la temperatura y demostrando su significativa disminución a bajas temperaturas.

Según Wang et al. [97], el modelo de Debye y sus aplicaciones son fundamentales para entender las propiedades termodinámicas de las nanopartículas, especialmente en lo que respecta a la capacidad calorífica molar. Planck observó que el espectro de fonones cambia de un continuo a un modo discreto en partículas sólidas de tamaño reducido, invalidando la regla de T^3 propuesta por Debye. Esto sugiere una alteración significativa en las propiedades térmicas de las nanopartículas debido a los efectos cuánticos relacionados con el tamaño.

Abdullah et al. [98] realizaron cálculos de primeros principios utilizando la teoría del funcional de la densidad (DFT) con la aproximación de gradiente generalizado para estudiar las propiedades estructurales y termodinámicas de nanopartículas de estaño (Sn). El estudio investigó la energía cohesiva, la temperatura de fusión, la temperatura de Debye y la capacidad calorífica reticular, considerando el efecto de la longitud media de enlace y la proporción de átomos superficiales en relación con los internos según el tamaño de las nanopartículas. Los resultados mostraron que la energía cohesiva, el punto de fusión y la temperatura de Debye disminuyen mientras que la capacidad calorífica específica de la red aumenta al reducirse el tamaño de las nanopartículas, debido al estiramiento de la longitud de enlace. Los valores calculados para la capacidad calorífica y otras propiedades termodinámicas mostraron una buena correlación con los resultados experimentales disponibles para el punto de fusión y la temperatura de Debye de las nanopartículas de Sn. Además, se observaron variaciones similares en la capacidad calorífica de la red para nanopartículas de Se y Cu calculadas teóricamente.

Por otro lado, Ibrahim et al. [99] estimaron las temperaturas de Debye de nanopartículas de α -Sn_xFe_{1-x}OOH mediante espectroscopía Mössbauer, explorando también sus propiedades eléctricas y su eficacia como cátodos en baterías de ion-Li e ion-Na. Los hallazgos señalaron diferencias significativas en las temperaturas de Debye en comparación con los materiales en forma masiva, sugiriendo una influencia considerable del tamaño y la composición en la cristalinidad y las propiedades eléctricas de las nanopartículas.

Michailov y Avramov [100] propusieron un modelo que considera el impacto de la energía libre de superficie y las temperaturas de Debye superficiales en la capacidad calorífica de nanoclústeres. Este enfoque destaca cómo la capacidad calorífica varía con la proporción de átomos en la superficie, ofreciendo una visión fundamental sobre los efectos de tamaño nanométrico en las propiedades termodinámicas de nanocristales.

En este estudio, hemos modificado el modelo de Debye para examinar las contribuciones variadas a la densidad de estados en cúmulos de oro, proporcionando nuevas perspectivas sobre las propiedades termoquímicas de estos sistemas complejos.

Capítulo 4

Metodología

4.1. Optimización de los cálculos

Todos los cálculos realizados para este estudio se ejecutaron en las supercomputadoras LAVIS¹ y Miztli², aprovechando su capacidad de procesamiento de alto rendimiento. Para asegurar la eficiencia y precisión de los cálculos, asignamos 100 GB de memoria RAM y utilizamos 20 núcleos de procesamiento para cada uno, implementando un esquema de memoria compartida en un solo nodo. Esta configuración fue óptima para atender las exigentes demandas computacionales de nuestros análisis en química cuántica. Los cálculos se llevaron a cabo utilizando el software Gaussian, versión 2016.C01, con el método y conjunto base M06-2X/def2-TZVPD.

4.1.1. Selección del funcional y el conjunto base

Una evaluación preliminar de los diferentes funcionales y conjuntos de bases disponibles en DFT se llevó a cabo. Esta evaluación incluyó una revisión bibliográfica de estudios previos y la consulta con expertos en el campo con la finalidad de identificar los candidatos óptimos para nuestro sistema específico de cúmulos de oro estabilizados con biomoléculas. Particularmente, los estudios ya antes mencionados la subsección 3.11.1 realizado por Baek et al. [51] y la subsección 3.10 realizados por Pitmal et al. [43]

Los cálculos de esta tesis se llevaron a cabo empleando una selección específica de funcionales de intercambio-correlación y conjuntos de bases. El sistema elegido para el estudio fue de tamaño reducido para facilitar la gestión de los recursos computacionales, pero suficientemente amplio para asegurar la relevancia y validez de los resultados obtenidos. La elección de un sistema de menor tamaño permite realizar cálculos detallados y precisos, utilizando métodos de alta precisión que serían inabordables para sistemas más grandes debido a las limitaciones de tiempo y recursos computacionales.

¹El Laboratorio de Visualización Científica Avanzada (LAVIS), ubicado en el Campus Juriquilla de la UNAM.

 $^{^{2}}$ Miztli, que representa la quinta generación de supercómputo en la UNAM, ubicado en la Dirección de Cómputo y de Tecnologías de Información y Comunicación (DGTIC).

Además, un sistema más pequeño reduce la complejidad del problema, lo que facilita la interpretación de los resultados y la identificación de tendencias y fenómenos clave. Sin embargo, se seleccionaron cúmulos de tamaño suficiente para capturar las características esenciales y las propiedades fundamentales del sistema, asegurando que los hallazgos sean representativos y aplicables a sistemas más grandes y complejos. Esta estrategia de balancear el tamaño del sistema con la capacidad computacional disponible es crucial para avanzar en el entendimiento teórico sin comprometer la calidad y exactitud de los resultados.

La configuración geométrica del sistema utilizado en la optimización de los cálculos se ilustra en la Figura 4.1. Las esferas representan átomos, con el color amarillo para el oro, rojo para los oxígenos, gris para los carbonos y blanco para los hidrógenos.



Figura 4.1: Geometría utilizada para los cálculos de optimización de recursos computacionales. Molécula de ácido ascórbico y trímero de oro.

Para calcular el Error Medio Absoluto (MAE), ecuación 3.20, se compararon las siguientes propiedades termodinámicas:

- Suma de energías electrónica y de punto cero (ecuación 3.60)
- Suma de energías electrónica y térmica (ecuación 5.1)
- Suma de energías electrónica y entalpías térmicas (ecuación 3.62)
- Suma de energías electrónica y energía libre térmica (ecuación 3.63)
- Energía térmica interna (ecuación 5.2)
- Capacidad calorífica a volumen constante (ecuación 3.59)
- Entropía total (ecuación 3.58)

Como referencia para los cálculos, se utilizaron los niveles de teoría más completos, que incluyen el método MP2 y el conjunto de bases aug-cc-pVTZ-PP//aug-cc-pV(T+d)Z [101].

Las pruebas de rendimiento en sistemas modelo permitieron una comparación directa de los resultados con valores de referencia. En términos de precisión y costo computacional, los funcionales M06-2X y el conjunto de bases def2-TZVPD, que incorpora efectos relativistas escalares para los átomos de oro [102], fueron identificados como los óptimos. El funcional M06-2X es conocido por su capacidad para manejar interacciones de dispersión de largo alcance y efectos de correlación no locales, lo que mejora significativamente la precisión de los cálculos para sistemas con enlaces complejos y fenómenos de interacción. El conjunto de bases def2-TZVPD proporciona una descripción detallada de la nube electrónica para obtener resultados precisos en sistemas que incluyen elementos pesados como el oro, y también considera efectos relativistas escalares que son importantes para describir correctamente las propiedades de estos elementos. Las Tablas 4.1 y 4.2 muestran una comparación de MAE y tiempo de cálculo entre funcionales y conjuntos de bases, respectivamente, respaldando así la elección de M062X v def2-TZVPD. Estos resultados estuvieron en concordancia con los valores de referencia. La elección de M062X y def2-TZVPD se basó en el equilibrio entre precisión y costo computacional, convirtiéndolos en la elección preferida para simulaciones de estructuras moleculares complejas y sistemas de gran tamaño debido a que ofrecían el menor tiempo de cálculo con los menores MAE. Por lo tanto, en este trabajo, se empleó el funcional M06-2X junto con el conjunto de bases def2-TZVPD.

Funcional/Método	MAE (Hartrees)	MAE (Kcal/mol)	Tiempo (s)
MP2	0.000	0.000	12110.9
CAM-B3LYP	1.677	1052.757	2246.7
M062X	1.683	1056.587	640.7
LC-wHPBE	1.740	1092.154	2833.2
TPSSh	1.796	1127.249	1026.4
wB97XD	1.862	1168.519	1388.1
M06	1.874	1176.208	1204.9
B3LYP	2.014	1263.845	1104.3
M06-L	2.062	1293.927	1207.4
PW6B95D3	2.307	1447.583	1115.2

Tabla 4.1: MAE d	e propiedades	termodinámicas	para diferentes	functionales.
------------------	---------------	----------------	-----------------	---------------

Conjunto base	MAE (Hartrees)	$\rm MAE~(Kcal/mol)$	Tiempo (s)
aug-cc-pVTZ-PP//aug-cc-pV(T+d)Z	0.000	0.000	31296.4
def2-TZVPD	0.019	11.662	5051.3
def2-TZVPD//aug-cc-pV(T+d)Z	0.036	22.460	10539.4
def2-QZVPD	0.040	24.976	33327.6
def2-QZVPPD	0.041	25.489	59506.3
def2-TZVPD//6-311++G(d,p)	0.056	35.257	746.2
aug-cc-pVTZ-PP//6-311++G(d,p)	0.062	38.683	5412.3
def2-SVPD	0.358	224.518	1244.0
LANL2DZ	0.816	512.554	819.4

Tabla 4.2: MAE de propiedades termodinámicas para diferentes conjuntos base.

4.1.2. Propiedades estructurales

El software GaussView fue empleado para la construcción y optimización de geometrías moleculares. Utilizando su interfaz gráfica, facilitó la exploración y diseño detallado de varios confórmeros potenciales, no solo para el ácido ascórbico sino también para el ácido cítrico, los cúmulos de oro y el sistema estabilizado completo. Se inició con una búsqueda en la literatura científica para cualquier estructura reportada de la molécula o un sistema similar. Esto proporcionó un punto de partida valioso o geometrías de referencia para el ácido ascórbico [103], para el ácido cítrico [104], y para los cúmulos de oro [105]. Se utilizó el conocimiento y los principios químicos, como longitudes de enlace, ángulos y estereoquímica, para construir un modelo inicial razonable. Entender la naturaleza química de la molécula y su reactividad ayudó a guiar la construcción de una estructura inicial adecuada [106] que se detallan en las respectivas secciones de resultados.

Las estructuras, una vez generadas, fueron sometidas a optimización geométrica para identificar conformaciones energéticamente favorables, minimizando la energía total del sistema. Este proceso permitió determinar las configuraciones estructurales más estables y con menor energía, asegurando así que las propiedades calculadas correspondieran a los estados de menor energía y mayor estabilidad. La optimización de la geometría se puede realizar en tres tipos diferentes de sistemas de coordenadas. Es importante observar que la forma en que la geometría se define en el archivo de entrada es, de hecho, independiente de decidir en qué sistema de coordenadas se realizará la optimización. En este trabajo, se utilizaron las coordenadas redundantes.

Para un ejemplo de los archivos de entrada de la optimización se pude consultar el ejemplo en el anexo A.1.1.

Para el caso del ácido ascórbico, los distintos confórmeros optimizados fueron analizados y visualizados y se muestran en la Figura 4.2. La comparativa de las energías electrónicas de estos confórmeros se presenta en la Tabla 4.3, donde el confórmero 4 del ácido ascórbico destaca por ser el más estable desde el punto de vista energético. Esta conformación, que exhibe la menor energía electrónica, fue seleccionada para realizar los cálculos subsiguientes. Un análisis y selección similar se llevaron a cabo para los confórmeros del ácido cítrico y los cúmulos de oro, enfocándose en identificar las estructuras más estables para cada caso.

Esta estrategia permite asegurar que los cálculos posteriores, basados en las geometrías optimizadas de estas moléculas y cúmulos, se realicen sobre las bases más firmes posibles. Al elegir las conformaciones más estables, se maximiza la relevancia de los resultados obtenidos, proporcionando una plataforma sólida para la interpretación de las propiedades fisicoquímicas y la reactividad de estos sistemas complejos.



Figura 4.2: Diferentes confórmeros optimizados del ácido ascórbico

Tabla 4.3:	Energías	electrónicas	y difer	encias	de	energía	en	$\operatorname{comparaci}\acute{o}n$	con	\mathbf{el}	con-
fórmero de	e ácido as	córbico de m	enor en	ergía.							

Confórmero	Energía Electrónica (Hartree)	Diferencia (Hartree)
1	-684.803185	0.010481
2	-684.808925	0.004741
3	-684.812498	0.001168
4	-684.813666	0
5	-684.811720	0.001946

De igual manera, se repitieron los cálculos con el SMD, detallado en la sección 3.13.1, para simular un ambiente acuoso que es esencial para reflejar las condiciones experimentales reales. El efecto del disolvente (agua) fue considerado para obtener una descripción más exacta de las propiedades y comportamientos de las biomoléculas en solución puesto que la síntesis experimental se realiza en presenciade este

disolvente. Los resultados confirmaron que, bajo la influencia del disolvente, el confórmero 4 del ácido ascórbico persistió como la estructura de menor energía, validando su selección para fases posteriores del análisis. Esto indica que la estructura no sufrió cambios significativos debido al entorno del disolvente, lo que respalda su estabilidad y adecuación para estudios adicionales.

4.2. Efecto del pH

Elegimos los conformeros de menor energía tanto para el ácido ascórbico como para el ácido cítrico. A continuación, exploramos diferentes estados de deprotonación de estos ácidos. Este proceso implica la eliminación explícita de átomos de hidrógeno unidos a los átomos de oxígeno, permitiéndonos explorar variaciones en la configuración electrónica y la multiplicidad de la molécula. Para evaluar la estabilidad de cada estado deprotonado, realizamos cálculos de frecuencias vibracionales. Estos cálculos son esenciales ya que proporcionan las energías libres de Gibbs y nos permiten confirmar que estamos en un mínimo de energía mediante la ausencia de frecuencias imaginarias en el espectro vibracional.

Centramos nuestro análisis en un rango de cargas netas que varía desde 0 hasta -4 para el ácido ascórbico y el ácido cítrico. Esta elección se justifica considerando la tendencia de los átomos de hidrógeno asociados a los átomos de oxígeno a disociarse. Nuestro análisis se centró en la energía libre de Gibbs de solvatación (ΔG_{solv}) y de deprotonación ($\Delta G_{desprot}$), las cuales se detallan en la sección 3.15.1 y 3.15.2 respectivamente.

Para calcular la energía libre de Gibbs de solvatación, se empleó la ecuación 3.30. Sin embargo, dado que representa la diferencia entre los productos y reactivos, la ecuación se reformula de la siguiente manera:

$$\Delta G_{\text{solv}} = G_{\text{aq}}(\mathbf{A}^-) + G_{\text{aq}}(\mathbf{H}^+) - G_{\text{gas}}(\mathbf{H}\mathbf{A}).$$
(4.1)

Donde $G_{aq}(A^-)$ representa la energía libre de Gibbs del soluto deprotonado en solución acuosa, $G_{aq}(H^+)$ es la energía libre de Gibbs del ion hidrógeno en solución, y $G_{gas}(HA)$ se refiere a la energía libre de Gibbs de la molécula en estado gaseoso. Es importante tener en cuenta que $G_{aq}(H^+)$ debe ser multiplicado por el número de hidrógenos removidos explícitamente.

Para calcular la Energía libre de Gibbs para la deprotonación se utilizó la ecuación 3.33



Figura 4.3: Enumeración de átomos en la molécula de ácido ascórbico.

Como ejemplo, en la Tabla 5.7 se muestra las energías libres de Gibbs de deprotonación y solvatación para distintas configuraciones del ácido ascórbico, indicando la estabilidad de cada una. En esta tabla, se etiquetan los átomos de hidrógeno faltantes, mientras que en la Figura 5.6 se detalla visualmente cuáles son estos átomos específicos en la estructura molecular del ácido ascórbico.

La forma más estable del ácido ascórbico en agua, alcanzando un pH de 7.0 según nuestros análisis, es aquella en la que la molécula se encuentra deprotonada, es decir, sin el hidrógeno 18. Esta conclusión se basa en la menor energía libre de Gibbs de deprotonación observada para esta configuración, respaldada además por su energía libre de solvatación negativa. La menor energía libre de Gibbs de deprotonación sugiere que el proceso de eliminar un protón es más favorable energéticamente para esta configuración en comparación con otras. Además, la energía libre de solvatación negativa indica que la interacción del confórmero con el disolvente contribuye a estabilizar aún más la estructura. La probabilidad de que el hidrógeno 20 también se deprotonará en la primera etapa es menor, ya que su estabilidad energética es menor en comparación con el hidrógeno 18, lo que sugiere que este último sería más propenso a deprotonarse en primer lugar. Tabla 4.4: Energía libre de Gibbs de deprotonación y solvatación para el ácido ascórbico con diferentes hidrógenos faltantes.

Hidrógenos faltantes	$\Delta G_{ extsf{desprot}}$ (Kcal/mol)	$\Delta G_{\mathbf{sol}}$ (Kcal/mol)
18	6.101	-14.677
20	14.642	-6.136
17	26.342	5.565
19	31.407	10.629
17 y 18	35.625	14.847
18 y 19	39.084	18.306
18 y 20	39.084	18.306
17 y 20	43.356	22.578
19 y 20	47.456	26.678
17 y 19	62.942	42.165
17, 18 y 20	64.854	44.077
18, 19 y 20	65.705	44.928
17, 18 y 19	75.390	54.613
17, 19 y 20	83.233	62.456
17, 18, 19 y 20	103.764	82.987

4.3. Mapas de potencial electrostático

En la sección 3.14, se describen los análisis MESP (Superficies de Potencial Electroestático Molecular) realizados para todas las especies químicas. Utilizamos archivos de formato 'fchk' para ejecutar los cálculos necesarios, permitiéndonos así generar tanto las superficies de densidad electrónica como las superficies de potencial electroestático. Posteriormente, proyectamos el potencial electroestático sobre las áreas con la mayor densidad electrónica, permitiendo una interpretación detallada de las interacciones electroestáticas en dichas regiones.



Figura 4.4: MESP para la molécula de ácido ascórbico en su forma -1.

El análisis MESP del ácido ascórbico, que se ilustra en la Figura 4.4, reveló regiones de potencial electrostático negativo y positivo distintivas. Los grupos hidroxilo, especialmente los átomos de oxígeno 3 y 5, mostraron áreas marcadas de potencial negativo, indicando alta densidad electrónica y sugiriendo sitios propicios para interacciones con cúmulos de oro. Por otro lado, los átomos de hidrógeno unidos al oxígeno, especialmente los átomos 17, 18 y 19, exhibieron áreas de potencial electrostático positivo, indicando baja densidad electrónica y propensión a ataques nucleófilos.

4.4. Propiedades termodinámicas

Para determinar las propiedades termodinámicas de cúmulos de átomos de oro, se llevaron a cabo cálculos de frecuencias vibracionales, utilizando las metodologías y parámetros detallados en la sección 3.16 de esta tesis. La variación de temperatura se implementó con la directiva Temperature=x, donde x representa la temperatura en grados Kelvin. Se realizaron cálculos a intervalos de temperatura: de 1K a 55K en incrementos de 2K, de 60K a 200K en incrementos de 10K, y finalmente de 250K a 1600K en incrementos de 50K. Estos cálculos se efectuaron tanto para fases gaseosas como en solución acuosa. Un ejemplo del código de cálculo de frecuencias vibraciona-les a varias temperaturas se encuentra en el anexo A.1.2

Un script en Python fue utilizado para extraer datos termodinámicos relevantes de los archivos de salida generados por Gaussian. Los datos incluyen la energía térmica, la entalpía, la energía libre de Gibbs, la capacidad calorífica y la entropía. Los detalles del script Python se encuentran disponibles en el anexo A.3.1. Los resultados obtenidos se graficaron y analizaron considerando varios aspectos: el efecto del tamaño de los cúmulos en las propiedades termodinámicas, el impacto del disolvente, y la influencia de las biomoléculas. Para modelar sistemas completos que incluyen biomoléculas y cúmulos de oro, se utilizaron las técnicas descritas en las secciones 4.2 y 4.3. Sin embargo, fue necesario mantener las coordenadas fijas de un átomo de los cúmulos de oro durante una optimización inicial para efectuar un análisis con la nanopartícula, permitiendo así identificar estructuras de mínima energía. Posteriormente, se realizaron optimizaciones sin mantener las coordenadas fijas para obtener los resultados finales. En la Figura 4.5 se ilustra el ejemplo del cúmulo de oro de 6 con ácido ascórbico. Posteriormente, se aplicaron ecuaciones corregidas específicas, explicadas con detalle en la sección 5.4.



Figura 4.5: Estructura optimizada del cúmulo de oro de 6 átomos con ácido ascórbico.

Como caso ilustrativo de esta metodología, se presentan los cálculos de entropía para cúmulos de oro de 6 y 10 átomos, visible en la Figura 4.6. Esta figura muestra los valores desde 0K hasta 1600K, incluyendo un detalle ampliado de los valores entre 0K y 60K. Se observa que los cúmulos de oro de 10 átomos exhiben una entropía superior comparada con los de 6 átomos, indicando un mayor grado de desorden intrínseco. Este incremento en la entropía de cúmulos mayores se atribuye a su capacidad de explorar un espectro más amplio de configuraciones microscópicas y modos vibracionales, particularmente a bajas temperaturas, donde los modos de baja energía son más accesibles. La mayor entropía observada en cúmulos de 10 átomos sugiere una flexibilidad incrementada en la distribución de energía, facilitando la adaptación de estos sistemas a cambios ambientales, como fluctuaciones de temperatura.

Este análisis se llevó a cabo para cúmulos de oro de 6 y 10 átomos, evaluando el efecto del tamaño; para cúmulos de 10 átomos, con y sin influencia del disolvente, examinando el efecto del disolvente; y para sistemas compuestos por un cúmulo de 6 átomos de oro, un cúmulo de 6 átomos de oro con ácido ascórbico, y un cúmulo de 6 átomos de oro con ácido cítrico, para determinar el efecto de las biomoléculas en las

propiedades termodinámicas.



Figura 4.6: Entropía para cúmulos de oro de 6 y 10 átomos.

La capacidad calorífica a volumen constante, $C_V(T)$, se ajustó utilizando un modelo modificado del modelo de Debye cuya deducción se detalla en la sección 5.4.4 correspondiente. Para esto se utilizó el código de Python que se encuentra en el anexo A.3.2. El ajuste se realizó de la siguiente manera:

$$C_V(T) = 9R \left[g \left(\frac{T}{\Theta_{D1}} \right)^3 \int_0^{\Theta_{D1}/T} \frac{x^4 e^x}{(e^x - 1)^2} dx + f \left(\frac{T}{\Theta_{D2}} \right)^3 \int_0^{\Theta_{D2}/T} \frac{x^4 e^x}{(e^x - 1)^2} dx \right]$$
(4.2)

Donde R es la constante de los gases (1.9872036 × 10⁻³ kcal/mol·K), $g \neq f$ son factores de ponderación adimensionales, y $\Theta_{D1} \neq \Theta_{D2}$ son las temperaturas de Debye para las dos contribuciones en el modelo.

Finalmente, se compararon las temperaturas de Debye (Θ_{D1} y Θ_{D2}) para los distintos sistemas con el objetivo de cuantificar el efecto de las variaciones en el número de átomos, la morfología y la interacción de los cúmulos con biomoléculas en la capacidad calorífica. Los resultados indicaron que los factores g y f son enteros positivos,



lo que sugiere una correlación con los modos de vibración del sistema.

Figura 4.7: Capacidad calorífica a volumen constante para un cúmulo de 6 átomos de oro.

En la Figura 4.7, se representa la capacidad calorífica a volumen constante $(C_V(T))$ del cúmulo de 6 átomos de oro. Los puntos rojos indican los valores calculados de $C_V(T)$, mientras que las líneas morada y verde muestran las contribuciones individuales de los términos asociados con los factores $g \ge f$ de la ecuación 5.7, respectivamente. La línea azul corresponde al modelo completo ajustado que incluye ambas contribuciones. Este gráfico ilustra cómo el modelo ajustado, representado por la línea azul, concuerda con los valores calculados y evidencia la contribución significativa de cada término en el modelo.

Para evaluar la precisión del modelo de capacidad calorífica aplicado a nuestros cúmulos de oro, se calculó el RMSE (Root-mean-square error) entre los valores calculados y los valores obtenidos por el modelo. El RMSE proporciona una medida cuantitativa del error, y está definido como la raíz cuadrada del promedio de los cuadrados de las diferencias entre los valores predichos y los observados:

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} (\hat{y}_i - y_i)^2}$$
(4.3)

donde n es el número de temperaturas medidas, \hat{y}_i son los valores predichos por el modelo y y_i son los valores calculados de la capacidad calorífica.

Para el caso del cúmulo de 6 átomos de oro, se obtuvieron los siguientes parámetros significativos:

- $\Theta_{D1} = 70.368 \text{ K},$
- $\Theta_{D2} = 194.994 \text{ K},$
- g = 2,
- f = 2,
- RMSE (Root-mean-square error) de 0.1718.

Capítulo 5

Resultados y discusión

5.1. Propiedades estructurales

5.1.1. Cúmulo de 6 átomos de oro

La optimización geométrica y el análisis de frecuencias vibracionales, realizados sin considerar el efecto del disolvente, reafirman los hallazgos previamente reportados por Carvalho et al. [107]. La Figura 5.1 exhibe las geometrías optimizadas de dichos cúmulos, mientras que la Tabla 5.1 detalla las energías electrónicas obtenidas y las frecuencias imaginarias.



Figura 5.1: Geometrías optimizadas de los cúmulos de oro de 6 átomos.

Los errores estándar en las energías electrónicas fueron calculados utilizando una serie de cálculos repetidos para cada confórmero, permitiendo así determinar la variabilidad en los resultados obtenidos. En cada repetición, se llevaron a cabo optimizaciones geométricas y cálculos de energías electrónicas bajo las mismas condiciones y parámetros computacionales, asegurando la consistencia del procedimiento. El error estándar se derivó de la desviación estándar de las energías electrónicas obtenidas, proporcionando una medida de la precisión interna del método utilizado. Además, la precisión del cálculo ab initio se evaluó comparando los resultados con valores de referencia de métodos más exactos como MP2 y conjuntos de bases de alta calidad, como aug-cc-pVTZ-PP. La concordancia entre los resultados obtenidos y los valores de referencia valida la precisión del método y funcional seleccionado, confirmando su idoneidad para estudios de sistemas moleculares complejos.

Tabla 5.1: Energías electrónicas y frecuencias imaginarias para diferentes confórmeros del cúmulo de 6 átomos de oro, con errores estándar en las energías.

Confórmero	Energía Electrónica (Hartree)	Frecuencias imaginarias
1	-813.865 ± 0.001	1
2	-813.858 ± 0.002	3
3	-813.915 ± 0.001	0
4	-813.883 ± 0.001	0

La evaluación de las frecuencias vibracionales determina si una estructura específica alcanza un mínimo energético. El análisis del confórmero 1, que exhibió una frecuencia vibracional imaginaria, sugiere que no se encuentra en un estado de mínimo energético, un comportamiento esperado cuando se excluye el efecto del disolvente. La presencia de modos armónicos imaginarios refuerza la conclusión de que, en ausencia del disolvente, la configuración analizada podría no ser un mínimo local en la superficie de energía potencial, según lo indicó Phala en 2004 [108]. Los detalles de las coordenadas del confórmero 3, identificado como el de menor energía en condiciones de fase gaseosa y que presenta una geometría triangular, se encuentran en el anexo A.2 junto con todas las coordenadas redundantes de los sistemas optimizados.

5.1.2. Cúmulo de 6 átomos de oro con efecto de disolvente

La inclusión del efecto del disolvente en nuestro estudio ha revelado modificaciones en los resultados previamente obtenidos. En la Figura 5.2 se muestra la geometría optimizada del cúmulo de oro de 6 átomos, partiendo del resultado anterior, el cual presentaba una geometría triangular y ahora se ha considerado el efecto del disolvente. Esta nueva configuración estructural es la única que no exhibe frecuencias vibracionales imaginarias, tanto en vacío como con la influencia del disolvente. Esto indica la localización de un mínimo energético preferencial en la superficie de energía potencial al tener en cuenta el efecto del disolvente.

Este confórmero optimizado, que difiere de la estructura triangular planar identificada previamente, adopta ahora una configuración piramidal de base pentagonal. La diferencia de energía entre el confórmero 4 y el confórmero 3 es de aproximadamente -0.018 Hartrees (equivalente a -11.295 kcal/mol), indicando que el confórmero 4 es energéticamente más favorable en las condiciones estudiadas. La interacción con el disolvente altera las fuerzas intermoleculares y las interacciones electrostáticas dentro del cúmulo, propiciando la formación de una estructura piramidal sobre la configuración planar considerada previamente más estable en ausencia del disolvente. Esto concuerda con lo observado experimentalmente, en donde las formas geométricas pre-ferenciales con ácido ascórbico o cítrico son icosaédricas [109].



Figura 5.2: Geometría optimizada de los cúmulos de oro de 6 átomos con efecto del disolvente.

Tabla 5.2: Energías electrónicas y frecuencias imaginarias para diferentes confórmeros del cúmulo de 6 átomos de oro con efecto de disolvente, con errores estándar en las energías.

Confórmero	Energía Electrónica (Hartree)	Frecuencias imaginarias
2	-813.877 ± 0.002	5
3	-813.931 ± 0.001	1
4	-813.897 ± 0.001	0

Al introducir el efecto del disolvente (agua) en los cálculos, observamos una reducción en el número de conformaciones viables. A partir de las mismas configuraciones iniciales examinadas anteriormente, la mayoría se optimizaron hacia el confórmero mostrado en la Figura 5.2. Las energías de los confórmeros posibles en presencia de agua se listan en la Tabla 5.2, siguiendo una nomenclatura similar a la sección anterior, lo que facilita su comparación y análisis.

5.1.3. Cúmulo de 10 átomos de oro

En la optimización de los cúmulos de oro de 10 átomos, se empleó un método distinto a los anteriormente descritos. Este procedimiento se ilustra en el diagrama de la Figura 5.3. Se partió de una geometría trigonal prismática por la preferencia triangular observada en las estructuras anteriores, la cual es considerada como la más estable para cúmulos que forman esferas, específicamente a partir de los 13 átomos, según lo reportado por Pande et al. [110]. Los cúmulos con simetría icosaédrica pertenecen a una clase de cúmulos con números mágicos geométricos. Sin embargo, nuestro estudio se centra en sistemas de 10 átomos de oro, escogidos porque, a esta escala, no se distinguen superficies y núcleos en las nanopartículas, lo que podría ofrecer una mejor comprensión al aplicar las ecuaciones termodinámicas discutidas en las secciones pertinentes.



Figura 5.3: Configuración inicial y configuración optimizada del cúmulo de 10 átomos de oro.

Al iniciar con una geometría icosaédrica, se realizó el cálculo de optimización y frecuencias, obteniéndose la geometría indicada como número 2 en el diagrama 5.3. Sin embargo, al verificar la estabilidad energética de esta configuración, se detectó una frecuencia imaginaria, lo que indica que no se encontraba en un mínimo de energía. Por ende, se ajustó la configuración del cúmulo modificando la posición de los átomos a lo largo del eje correspondiente a esta frecuencia imaginaria y se llevó a cabo una nueva optimización.



Figura 5.4: Geometría optimizada de los cúmulos de 10 átomos de oro.

Este proceso condujo a la configuración mostrada en la Figura 5.4, que corresponde a la geometría número 3 en el diagrama 5.3. Este confórmero puede ser conceptualmente dividido en dos secciones distintas. La primera sección, identificada por la coloración roja, se asemeja a un icosaedro en etapas iniciales de formación. Los icosaedros son poliedros con 20 caras triangulares y son conocidos por su alta estabilidad y simetría en nanoestructuras. La formación inicial del icosaedro en este confórmero indica que los átomos están comenzando a organizarse en una configuración geométrica muy estable, que es común en cúmulos de metales debido a la minimización de la energía superficial. El átomo 3, destacado en verde, representa la segunda sección y podría interpretarse como una unidad adicional en proceso de unirse para continuar la construcción del icosaedro. Esta incorporación sugiere un mecanismo de crecimiento del cúmulo en el cual, al disponer de más átomos, se podría completar la estructura esférica icosahedral al alcanzar un total de 13 átomos. En un icosaedro completo de 13 átomos, hay un átomo central rodeado por 12 átomos en los vértices de un icosaedro, lo que resulta en una estructura altamente simétrica y energéticamente favorable. Este proceso de crecimiento paso a paso es común en la formación de nanoestructuras metálicas y explica cómo se pueden desarrollar cúmulos de mayor tamaño y complejidad a partir de estructuras más pequeñas y simples.

5.1.4. Cúmulo de 10 átomos de oro con efecto de disolvente

Para la optimización del cúmulo de oro con 10 átomos con efecto de disolvente se utilizaron la geometría optimizada de la sección anterior 5.1.3. Se optimizaron y se obtuvieron resultados similares en cuanto a geometría que la sección anterior como se ejemplifica en la figura 5.5.



Figura 5.5: Geometría optimizada de los cúmulos de 10 átomos de oro con efecto de disolvente.

5.1.5. Ácido ascórbico

Durante la optimización del ácido ascórbico, se identificaron tres hidrógenos cuyas posiciones resultan críticas para alcanzar un mínimo de energía. Estos hidrógenos, numerados como 17, 18 y 19 de acuerdo con la enumeración proporcionada en la Figura 5.6, presentan los mayores grados de libertad de movimiento. Se procedió a variar la posición de cada uno de estos hidrógenos en incrementos de 90 grados con respecto a un punto de referencia, definido como la posición del hidrógeno más cercano al oxígeno más cercano. Después de cada variación, se realizó una optimización geométrica para determinar las configuraciones óptimas. La Figura 5.7 muestra los diferentes confórmeros de la Tabla 5.3. Se aprecia que las diferencias geométricas entre ellos son mínimas, lo que es consistente con los valores de la diferencia de energía.



Figura 5.6: Geometría optimizada de la molécula de ácido ascórbico.

Tabla 5.3: Energías electrónicas y diferencias de energía para los confórmeros del ácido ascórbico

Confórmero	Energía Electrónica (Hartree)	Diferencia (Hartree)
1	-684.803 ± 0.001	0.010
2	-684.808 ± 0.001	0.005
3	-684.812 ± 0.001	0.001
4	-684.813 ± 0.001	0
5	-684.812 ± 0.001	0.002

Al evaluar las energías electrónicas de los distintos confórmeros, presentadas en la Tabla 5.3, se observa que el confórmero número 4 es el que presenta la menor energía. Este resultado se corrobora al analizar las diferencias de energía listadas en la misma tabla. El confórmero 4, también representado en la Figura 5.6, se selecciona para los cálculos subsiguientes. La menor energía de este confórmero se atribuye a la máxima separación entre las cargas positivas de los hidrógenos, lo que minimiza la repulsión entre ellos.



Figura 5.7: Diferentes confórmeros optimizados del ácido ascórbico

5.1.6. Ácido ascórbico con efecto de disolvente

La inclusión del efecto del disolvente en nuestros cálculos no mostró diferencias en las energías electrónicas o en las geometrías optimizadas de los confórmeros estudiados.

Tabla 5.4: Energías electrónicas y diferencias de energía para los confórmeros del ácido ascórbico con efecto de disolvente

Confórmero	Energía Electrónica (Hartree)	Diferencia (Hartree)
1	-684.843 ± 0.001	0.002
2	-684.843 ± 0.001	0.001
3	-684.843 ± 0.001	0.002
4	-684.845 ± 0.001	0

Los hidrógenos 17, 18 y 19, previamente identificados para la estructura óptima debido a su alta movilidad, fueron reevaluados en presencia de un modelo de disolvente. Las variaciones en sus posiciones y la subsiguiente optimización de las geometrías llevaron a conformaciones muy similares a las observadas sin disolvente.

La Tabla 5.4 presenta las energías electrónicas de los confórmeros en presencia del disolvente, mostrando diferencias energéticas mínimas, consistentes con los resultados sin disolvente. Esto sugiere que, para el ácido ascórbico, el disolvente no impacta significativamente su conformación más estable, reforzando la idea de que la configuración molecular del ácido ascórbico es intrínsecamente estable y poco afectada por la presencia de disolventes.
5.1.7. Ácido cítrico

Como se discute en la sección 3.2, el Método de Turkevich utiliza citrato de sodio para la síntesis de nanopartículas de oro debido a su estabilidad en condiciones ambientales. Sin embargo, en solución, el citrato de sodio actúa como la base conjugada del ácido cítrico, disociándose en iones de sodio y citrato [111]. Esta disociación sugiere que, en soluciones acuosas, es el ácido cítrico el que interactúa con los iones de oro (Au³⁺), lo que nos lleva a considerar el comportamiento del ácido cítrico para nuestros cálculos y análisis.

La solvatación del anión Cit^{3-} juega un papel fundamental en la comprensión de su actividad biológica [112, 113]. A pesar de esto, existe una notable falta de estudios sobre la solvatación de Cit^{3-} en la literatura, especialmente utilizando herramientas teóricas. Esta brecha resalta la necesidad de investigar cómo el citrato interactúa con los cúmulos de oro en soluciones acuosas, lo cual es esencial para comprender el mecanismo subyacente a la síntesis de nanopartículas de oro. Para abordar estas cuestiones, se optimizaron tres geometrías del ácido cítrico, comparando sus energías para identificar la conformación de menor energía, para utilizarse en los cálculos siguientes. Los resultados se presentan en la Tabla 5.5, donde se observó que el confórmero 1 es el de menor energía.

Tabla 5.5: Energías electrónicas y diferencias de energía para los confórmero	s del ácido
cítrico	

Confórmero	Energía Electrónica (Hartree)	Diferencia (Hartree)
1	-760.118 ± 0.001	0
2	-760.107 ± 0.001	0.012
3	-760.117 ± 0.001	0.001

Este enfoque nos permite seleccionar el confórmero 1 para estudios futuros, especialmente en la interacción con los cúmulos de oro. Aunque el confórmero 3 también muestra potencial para ser utilizado, se requieren más cálculos para confirmar su viabilidad. En este estudio, nos enfocaremos en el confórmero que presentó la menor energía, sin considerar el margen de error.



Figura 5.8: Diferentes confórmeros optimizados del ácido cítrico

La Figura 5.8 muestra las geometrías optimizadas. Este análisis se complementa con la observación en la Figura 5.9, donde se evidencia una interacción particular entre el hidrógeno número 20 y el oxígeno 3, sugiriendo un mecanismo de estabilización por cargas opuestas.



Figura 5.9: Geometría optimizada de la molécula de ácido cítrico.

5.1.8. Ácido cítrico con efecto de disolvente

De igual manera, la inclusión del efecto del disolvente no ha mostrado diferencias en las energías electrónicas ni en las geometrías optimizadas de los confórmeros, como se detalla en la Tabla 5.6.

Tabla 5.6: Energías electrónicas y diferencias de energía para los confórmeros del ácido cítrico con efecto de disolvente.

Confórmero	Energía Electrónica (Hartree)	Diferencia (Hartree)
1	-760.000 ± 0.001	0
2	-760.150 ± 0.001	0.003
3	-760.152 ± 0.001	0.001

La evaluación específica de las interacciones del hidrógeno 18 con los oxígenos 7 y 3 destaca la complejidad de las interacciones intra e intermoleculares. Estas interacciones ayudan entender la conformación molecular del ácido cítrico en soluciones acuosas y su implicación en la estabilidad molecular, especialmente en la presencia de iones metálicos como el Au^{3+} .



Figura 5.10: Estructura optimizada del ácido cítrico en presencia de disolvente.

La estructura optimizada del ácido cítrico en el entorno del disolvente, que incorpora estas interacciones, se ilustra en la Figura 5.12, ofreciendo una visión clara de la conformación molecular preferida en condiciones de solvatación.

5.2. Efecto del pH

5.2.1. Ácido ascórbico

En el presente estudio del ácido ascórbico se determinó su configuración molecular más estable considerando el efecto del pH. Para ello, se baso en la energía libre de Gibbs, tanto de desprotonación como de solvatación, como indicadores. La energía libre de desprotonación nos permite evaluar la energía necesaria para retirar un protón de la molécula, mientras que la energía de solvatación nos indica si la disolución del ácido ascórbico en medio acuoso es un proceso espontáneo.



Figura 5.11: Enumeración de átomos en la molécula de ácido ascórbico.

Para la evaluación de las energías libres de Gibbs tanto de desprotonación como de solvatación, se partió de la estructura de mínima energía, descrita en las secciones 5.1.5 y 5.1.6. Este proceso implicó la eliminación explícita de hidrógenos, siguiendo la metodología y numeración especificadas en la tabla 5.7 y la figura 5.11, respectivamente. Adicionalmente, se emplearon las ecuaciones presentadas en las secciones 3.15.2 y 3.15.1 para el cálculo de dichas energías, fundamentándose en los antecedentes teóricos, y en la sección 4.2 para la consideración del efecto del pH, tal como se describe en la metodología del estudio.

Un aspecto en nuestro análisis fue el ajuste en el cálculo de la energía libre de Gibbs en medio acuoso, $G_{aq}(H+)$, multiplicándola por el número de hidrógenos desprotonados. Este enfoque permitió una aproximación más precisa del comportamiento termodinámico de las moléculas de ácido ascórbico bajo las condiciones experimentales, tomando en cuenta la contribución energética de cada protón o de la molécula

desprotonada (ión citrato) a su estabilidad y reactividad química en solución.

Un hallazgo clave de nuestra investigación ha sido la identificación de la configuración sin el hidrógeno 18 como la más estable, lo cual se evidencia en la tabla 5.7. Dicha tabla resume las energías libres de Gibbs de desprotonación y solvatación para varias configuraciones del ácido ascórbico, destacando la configuración sin el H18 por presentar los valores más bajos en ambas energías, lo que subraya su espontaneidad y estabilidad termodinámica. Esta observación sugiere una tendencia a la desprotonación en este sitio, influenciada por factores estructurales y por el entorno solvatante, indicando que la reacción es espontánea cuando la sal entra en contacto con agua.

Tabla 5.7: Energía libre de Gibbs de desprotonación y solvatación para el ácido ascórbico con diferentes hidrógenos faltantes.

Hidrógenos faltantes	$\Delta G_{ ext{desprot}}$ (Kcal/mol)	$\Delta G_{ m sol} \ (m Kcal/mol)$
18	6.101	-14.677
20	14.642	-6.136
17	26.342	5.565
19	31.407	10.629
17 y 18	35.625	14.847
18 y 19	39.084	18.306
18 y 20	39.084	18.306
17 y 20	43.356	22.578
19 y 20	47.456	26.678
17 y 19	62.942	42.165
17, 18 y 20	64.854	44.077
18, 19 y 20	65.705	44.928
17, 18 y 19	75.390	54.613
17, 19 y 20	83.233	62.456
17, 18, 19 y 20	103.764	82.987

La influencia del pH en la morfología y el tamaño de las nanopartículas de oro y plata está bien documentada [114]. Nuestros análisis indican que el control del pH afecta directamente la estructura final de los componentes reactivos, modificando las interacciones durante la formación de las nanopartículas y, en consecuencia, sus propiedades finales. Este efecto se evidencia en el orden de desprotonación establecido (H18, H17, H20, H19), proporcionando una guía precisa para ajustar las condiciones de síntesis.

La simulación, considerando un entorno de solvatación con agua, asume un pH aproximado de 7, coherente con los valores de desprotonación observados, especialmente para el hidrógeno 18 cuya disociación es significativamente más espontánea y favorecida bajo condiciones neutras. Este pH neutral es representativo de muchas condiciones experimentales y proporciona un marco adecuado para estudiar la estabilidad y formación de las nanopartículas. Las comparaciones con valores reportados en la literatura, como los trabajos de Jabbari et al. [115], validan los resultados para el caso del ácido ascórbico.

La energía libre de solvatación sugiere que pueden coexistir múltiples especies de ácido ascórbico con distintos grados de desprotonación. Sin embargo, la energía necesaria para iniciar el proceso de desprotonación limita la formación de especies completamente desprotonadas, prevaleciendo aquella sin el hidrógeno 18 en solución. Este hallazgo es crucial para entender la interacción del ácido ascórbico con iones metálicos, un aspecto fundamental para la síntesis de nanopartículas. Por tanto, para cálculos posteriores, se ha utilizado esta estructura sin el hidrógeno 18, al ser la molécula predominante en solución y la más relevante para la interacción con cúmulos de oro.

5.2.2. Acido cítrico

De manera similar al estudio realizado sobre el ácido ascórbico, se llevaron a cabo análisis sobre el ácido cítrico, centrándose en las energías libres de solvatación $(\Delta G_{\rm sol})$ y de desprotonación $(\Delta G_{\rm desprot})$ para diferentes estados posibles de protonación, utilizando metodologías análogas a las descritas anteriormente. Se emplearon las ecuaciones detalladas en las secciones 3.15.2, 3.15.1 y 4.2 para el cálculo de estas energías, tomando en cuenta la multiplicación de $G_{\rm aq}({\rm H}^+)$ por la cantidad de hidrógenos generados en el proceso de desprotonación.



Figura 5.12: Estructura geométrica obtenida del ácido cítrico en presencia de disolvente.

En la tabla 5.8, se observa que las configuraciones que retienen el hidrógeno 18 presentan mayores valores de $\Delta G_{\text{desprot}}$, sugiriendo que su desprotonación de la molécula de ácido cítrico, es menos favorable comparada con la de los hidrógenos asociados a los grupos carboxílicos, los cuales pueden estabilizar más fácilmente las cargas negativas a través de resonancia, gracias a la presencia de dobles enlaces adyacentes. Por otro lado, las configuraciones con valores de ΔG_{sol} más negativos indican una mayor estabilidad en solución, atribuible a una mejor interacción solvente-soluto, como es el caso cuando se pierden los hidrógenos de los grupos carboxílicos.

En particular, la tabla 5.8 resalta que la configuración sin los hidrógenos 19 y 20, siguiendo la numeración de la figura 5.12, resulta ser la de menor energía y, por tanto, espontánea. Esta observación concuerda con los valores de pKa reportados (3.13, 4.76, y 6.40) y, asumiendo un medio acuoso a pH 7.0 [116], se anticipa una desprotonación casi total de los grupos con pKa de 3.13 y 4.76, y una desprotonación mayoritaria, aunque no completa, de grupos con un pKa de 6.40. Por consiguiente, esta estructura es la predominante en solución para la interacción con cúmulos de oro y se emplea para los cálculos subsiguientes.

Hidrógenos faltantes	$\Delta G_{ extsf{desprot}}$ (Kcal/mol)	$\Delta G_{\mathbf{sol}}$ (Kcal/mol)
20	4.224	-17.817
19	6.856	-15.186
21	7.800	-14.241
19 y 20	13.716	-8.325
20 y 21	14.610	-7.431
19 y 21	17.398	-4.643
19, 20 y 21	24.815	2.774
18	24.886	2.845
18 y 19	35.123	13.082
18 y 21	35.806	13.765
18 y 20	36.045	14.004
18, 19 y 21	47.013	24.972
18, 20 y 21	49.134	27.093
18, 19, 20	49.477	27.436
18, 19, 20 y 21	63.409	41.368

Tabla 5.8: Energía libre de Gibbs de desprotonación y solvatación para el ácido cítrico con diferentes hidrógenos faltantes.

Es fundamental considerar las limitaciones inherentes al método de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) empleado en nuestro estudio, particularmente en lo referente a las aproximaciones del funcional y el tratamiento del solvente, que podrían incidir en los resultados obtenidos. Los cálculos DFT suelen incorporar modelos de solvatación implícita para simular el solvente, tratándolo como un medio continuo polarizable, según se detalla en la sección 3.13.1. Aunque estos modelos capturan de manera general los efectos de solvatación, podrían no reflejar todas las interacciones específicas solvente-soluto ni los efectos de estructuración del solvente cercano a la molécula. Además, se realizó un análisis al tanteo para estimar el error asociado a estos modelos, concluyendo que debe ser menor a 1 Kcal/mol para asegurar la consistencia de los resultados con los valores experimentales reportados, los cuales están dentro del margen de error aceptado de alrededor de 3 kcal/mol [117]. Para mitigar los errores en estos cálculos, se recomienda considerar métodos complementarios, como la dinámica molecular o enfoques híbridos QM/MM. Estas técnicas alternativas pueden ofrecer perspectivas adicionales sobre el comportamiento de la molécula en solución, mejorando así la precisión y la fiabilidad de los resultados obtenidos.

5.3. Mapas de potencial electrostático

5.3.1. Cúmulo de 6 Átomos de Oro

Se realizó un análisis del mapa de potencial electrostático molecular (MESP) para el cúmulo de oro, ilustrado en la Figura 5.13. En esta figura, cada átomo está etiquetado con su número seguido por su carga NBO, para la cual hay más información en la sección 3.14. El objetivo de este análisis es evaluar la distribución de carga y detectar regiones con potencial de interacción con especies externas. Los mapas MESP, que visualizan la superficie de potencial electrostático detalladamente, resaltan contrastes entre áreas de alta y baja densidad electrónica, representando potenciales negativos y positivos, respectivamente.



Figura 5.13: MESP para un cúmulo de oro compuesto por 6 átomos.

Este análisis, descrito en la sección 3.14 y ejemplificado en la Figura 3.4, ayuda a comprender las interacciones del cúmulo de oro a nivel molecular. La configuración completa del mapa incluye colores en el orden de rojo, amarillo, verde, azul claro y azul oscuro, desde el más negativo hasta el más positivo. El color rojo corresponde a los potenciales extremadamente negativos, mientras que el azul oscuro representa los extremadamente positivos.

El átomo Au6 presenta un potencial electrostático negativo pronunciado, indicativo de una elevada densidad de electrones y una reactividad aumentada hacia especies electrófilas. En contraste, otros átomos del cúmulo exhiben potenciales menos negativos. Áreas de menor densidad electrónica, propicias para interacciones, se identifican en la base y vértices del pentágono, sugiriendo posibles interacciones con hidrógenos en biomoléculas. Además, se detectan regiones entre la base de la pirámide pentagonal y el átomo Au6 que muestran densidades de carga ligeramente positivas, frente a la densidad de carga negativa de Au6. Esto sugiere la posibilidad de interacciones entre biomoléculas o moléculas orgánicas con un arreglo estructural diferenciado en sitios con densidades de carga negativas, como los oxígenos, y aquellos con densidades de carga positivas. Estos sitios, a pH neutro, presentan una estructura propicia para dichas interacciones.



Figura 5.14: MESP para el cúmulo de oro compuesto por 6 átomos con efecto de disolvente.

Los resultados del MESP para el cúmulo de oro en presencia de disolvente, presentados en la Figura 5.14, concuerdan con los observados en el cúmulo sin efecto de disolvente. El átomo Au6 sigue mostrando un potencial electrostático más negativo en comparación, mientras que la base de la pirámide pentagonal revela un potencial más positivo, ya que es mas azul, que cuando se considera la molécula en vacío. Esto indica una polarización aumentada de la molécula bajo el efecto del disolvente, lo que se traduce en una mayor capacidad de interacción con moléculas orgánicas y, por ende, una posible mayor estabilización del sistema.

5.3.2. Cúmulo de 10 Átomos de Oro

El análisis del MESP para el cúmulo de oro de 10 átomos, mostrado en la Figura 5.15. El átomo Au4 destaca por su potencial electrostático positivo significativo, lo cual facilita la interacción con especies nucleofílicas, tales como los grupos carboxílicos del ácido cítrico. Aunque existen otras regiones con potenciales positivos, el entorno de Au4 presenta la mayor diferencia de potencial, marcándolo como un sitio de interacción preferente. La geometría revela las primeras facetas hacia una estructura icosaédrica, con el átomo Au4 exhibiendo un potencial positivo destacado y el Au1, una densidad de carga negativa mayor, delineando así las dinámicas de interacción molecular. Las zonas de potencial negativo, especialmente en áreas que forman triángulos con los átomos de oro, indican posibles sitios de interacción para especies con menor densidad electrónica, como los hidrógenos del ácido ascórbico. Notablemente, la región entre Au4 y Au10 emerge como un área propicia para estas interacciones.



Figura 5.15: MESP para el cúmulo de oro compuesto por 10 átomos.

El MESP del cúmulo de oro, mostrado en la Figura 5.16, revela hallazgos coherentes con estudios previos que no consideraban el efecto del disolvente. Se observó que el átomo Au4 presenta el mayor potencial electrostático positivo, indicando una alta probabilidad de interacción con electrófilos. En contraste, la región con el potencial más negativo, situada cerca de los átomos Au2, Au3, y Au10, es identificada como preferencial para las interacciones con nucleófilos.



Figura 5.16: MESP para el cúmulo de oro compuesto por 10 átomos con efecto de disolvente.

5.3.3. Ácido ascórbico

El MESP para el ácido ascórbico, ilustrado en la Figura 5.17, destaca áreas con diferencias marcadas en potenciales electrostáticos negativos y positivos. Los átomos de oxígeno en los grupos hidroxilo (átomos O3 y O5) exhiben potenciales electrostáticos negativos significativos, reflejando una alta concentración de electrones y sugiriendo una predisposición para interacciones con cúmulos de oro que presentan potenciales positivos menores. Este fenómeno indica la capacidad nucleofílica de estos átomos, haciéndolos reactivos hacia electrófilos. Adicionalmente, al comparar la molécula en vacío con su especie desprotonada bajo el efecto del disolvente, este estudio reveló que los sitios con densidades de carga positiva, específicamente en los átomos H17, H18, y H19, son propensos a interactuar con zonas de alta densidad de carga negativa en cúmulos metálicos, favoreciendo así la estabilización del sistema.



Figura 5.17: MESP del ácido ascórbico.

Los resultados del análisis MESP para el ácido ascórbico, considerando el efecto del disolvente, muestran una mayor polarización en comparación con los análisis en vacío. Es importante destacar que la molécula desprotonada (sin un protón) fue la especie analizada, ya que es más estable bajo el efecto del disolvente a pH neutro. Esta observación se ilustra en la Figura 5.18. Los átomos de oxígeno en los grupos hidroxilo, en particular O3 y O5, presentan un potencial electrostático negativo marcado, lo que refleja una alta densidad electrónica. Por otro lado, los átomos de hidrógeno H19, H17, y H18 exhiben un potencial positivo, sugiriendo que estos sitios son propensos a la interacción con nucleófilos, facilitando así la interacción con especies electrónicamente enriquecidas, como aquellas presentes en los cúmulos de oro.

Basándonos en los hallazgos para los cúmulos de oro, se deduce que la molécula de ácido ascórbico podría interactuar de manera eficaz con áreas de potencial tanto positivo como negativo, particularmente cerca de los átomos H19 y O6. Es relevante mencionar que la flexibilidad en la disposición de los centros atómicos permite variadas combinaciones de interacción, como entre O1 y H17, o O5 y H19, lo que podría contribuir a la estabilización del sistema híbrido.



Figura 5.18: MESP para el ácido ascórbico con efecto de disolvente.

5.3.4. Ácido cítrico

El MESP del ácido cítrico, ilustrado en la Figura 5.19, se analizó teniendo en cuenta el efecto del disolvente. Es relevante señalar que, bajo este efecto, la molécula estable del ácido cítrico es aquella que ha perdido sus tres protones, resultando en una carga global de -3. Sin embargo, para fines comparativos, también se realizó un análisis sin el efecto de disolvente. La molécula presenta numerosas regiones de alta densidad electrónica, especialmente en las áreas correspondientes a los grupos carboxílicos, lo que las convierte en zonas propensas a interactuar con las regiones de potencial positivo presentes en los cúmulos de oro. Las únicas áreas de potencial positivo se encuentran en la parte inferior de la Figura 5.19, específicamente en los hidrógenos H15 a H17. Esta distribución sugiere que las regiones de los cúmulos de oro con potenciales positivos y negativos cercanos podrían interactuar con estos sitios específicos del ácido cítrico. Se anticipa que dichas interacciones promuevan un anclaje preferencial y direccionado, lo cual es de particular interés para observar cómo se estabilizan las moléculas una vez que se han anclado.



Figura 5.19: MESP para el ácido cítrico.



Figura 5.20: MESP para el ácido cítrico con efecto de disolvente.

La Figura 5.20 muestra el MESP del ácido cítrico considerando el efecto del disolvente. Los resultados obtenidos son similares a aquellos de la molécula sin efecto de disolvente, destacando una menor redistribución de las cargas en comparación con otros sistemas analizados, como los cúmulos metálicos y el ácido ascórbico. A pesar de presentar una carga global de -3, la molécula se mantiene estable a un pH de 7.0. Al igual que en el caso sin disolvente, se observan numerosas regiones de alta densidad electrónica, especialmente en los grupos carboxílicos, los cuales son propensos a interactuar con las regiones de potencial positivo en los cúmulos de oro. En este análisis, las únicas zonas con potencial positivo se identifican en todos los hidrógenos presentes, con el átomo O18 mostrando la mayor densidad de carga positiva. Este resultado sugiere que los átomos de hidrógeno adquieren un carácter más ácido bajo el efecto del disolvente, lo cual podría facilitar una mejor estabilización de los cúmulos metálicos. Teóricamente, las regiones de los cúmulos de oro con potenciales positivos y negativos cercanos podrían interactuar eficientemente con estos sitios específicos del ácido cítrico, promoviendo un anclaje preferencial y direccionado.

5.4. Propiedades termodinámicas

5.4.1. Efecto del tamaño

Para estudiar el efecto del tamaño, se examinaron cúmulos de oro al vacío con 6 y 10 átomos de oro. Para aislar el efecto del tamaño, se minimizaron otras variables, como el efecto del disolvente, el cual se discutirá en una subsección posterior. Se seleccionaron las geometrías de menor energía para los cúmulos de oro, y se realizaron cálculos de frecuencias vibracionales, como se detalla en la sección 3.16. Los cálculos se llevaron a cabo variando la temperatura en tres rangos distintos: de 1K a 55 K con incrementos de 2 K, de 60 K a 200 K con incrementos de 10 K, y de 250 K a 1600 K con incrementos de 50 K. Se observó que el cambio más significativo en la pendiente de todas las gráficas se presentaba a bajas temperaturas, lo que indicó la necesidad de una mayor resolución en este rango de temperatura. Se ha reportado que el ácido cítrico se funde a 153 °C y se deshidrata para dar ácido aconítico (II) al calentarse a 175 °C. Un calentamiento adicional resulta en la formación de anhídrido maleico metílico (III) [118]. Por otro lado, el ácido ascórbico sólido comienza a descomponerse a 191 °C cuando se calienta, siguiendo tres etapas principales. Durante el proceso de descomposición, se producen principalmente cinco gases: H₂O, CO₂, CO, HCOOH y CH₄. Se considera que la deshidratación y degradación para formar furfural es el mecanismo principal [119]. Sin embargo, estos cálculos teóricos no muestran esta descomposición, lo cual es un beneficio ya que las temperaturas de descomposición dependen de factores como la presión atmosférica, la presencia de catalizadores y el entorno químico, aspectos que podemos modificar con los cálculos teóricos para explorar la estabilidad de estas biomoléculas bajo diferentes condiciones, ampliando así las posibilidades de su aplicación en condiciones extremas.

Un efecto del tamaño es que, a mayor número de átomos en el sistema, mayor será la energía interna. La suma de las energías electrónica y de punto cero para los cúmulos de oro se presenta a continuación: Para el cúmulo de oro de 6 átomos:

Suma de energías electrónica y de punto cero (6 átomos) = -813.88 Hartrees = -510718.37 kcal/mol

Para el cúmulo de oro de 10 átomos:

Suma de energías electrónica y de punto cero
$$(10 \text{ átomos}) = -1356.54 \text{ Hartrees}$$

= $-851243.26 \text{ kcal/mol}$

Estas energías no son cero debido a la contribución de dos componentes principales: la energía electrónica, que es la energía asociada con los electrones orbitando alrededor de los núcleos de los átomos en el cúmulo, y la energía de punto cero E_{ZPE} [120], que es la energía mínima que el sistema posee incluso a temperatura cero, según los principios de la mecánica cuántica. A medida que aumenta el número de átomos, cambian las interacciones entre los electrones y los núcleos, así como la distribución espacial de los átomos, lo que resulta en un cambio en la energía total del sistema.

Dado que nuestro objetivo principal es observar el efecto de la temperatura en el cambio de las propiedades termodinámicas, resulta pertinente ajustar los valores de estas propiedades para aislar dicho efecto. Conforme a las ecuaciones presentadas en la sección 3.16, se utiliza como ejemplo la suma de las energías electrónica y térmica.

Siendo,

Suma de energías electrónica y térmica =
$$E_0 + E_{tot}$$
, (5.1)

у

$$E_{\text{tot}} = E_t + E_r + E_v + E_e, \tag{5.2}$$

considerando la energía electrónica base (E_0) y que E_{tot} es la energía total térmica, que incluye las contribuciones de la energía traslacional (E_t) , rotacional (E_r) , vibracional (E_v) y electrónica (E_e) .

Al aplicar una corrección restando E_{ZPE} y E_0 , ajustamos las propiedades termodinámicas para centrarnos exclusivamente en las variaciones debidas a los efectos térmicos. Esto permite una comparación más precisa y directa entre los cúmulos, eliminando la influencia de las energías base del sistema. Por lo tanto, la energía térmica ajustada para la comparación se expresa de la siguiente manera:

$$E_{\text{ajustada}}(T) = \text{Suma de energías electrónica y térmica} - E_0 - E_{ZPE},$$
 (5.3)

donde $E_{ajustada}(T)$ es la energía térmica ajustada, que representa las variaciones de energía que son exclusivamente resultado de los efectos térmicos después de ajustar por las energías base y de punto cero. La substracción de estos valores facilita la observación de cómo se modifica el comportamiento de las propiedades termodinámicas con el cambio de tamaño en los cúmulos de oro. Tal análisis es para comprender las diferencias intrínsecas entre los cúmulos de diferente número de átomos y cómo estas diferencias afectan sus respuestas a cambios de temperatura y otros factores termodinámicos. Este enfoque nos proporciona un marco para analizar el impacto del tamaño del cúmulo en sus propiedades termodinámicas, permitiéndonos observar con mayor claridad las tendencias y variaciones específicas que emergen a partir de los cálculos detallados en la sección 3.16.



Figura 5.21: Energía térmica ajustada de cúmulos de oro de 6 y 10 átomos.

Los resultados de $E_{ajustada}(T)$ se ilustran en la Figura 5.21. Se observa que el cúmulo de oro de 10 átomos muestra, de manera generalizada, una mayor energía térmica ajustada en comparación con el cúmulo de 6 átomos. Además, presenta una pendiente diferente cuando el comportamiento se aproxima a una línea recta a temperaturas superiores a los 60 K. Estas diferencias se pueden atribuir a varios factores, como el mayor número de modos vibracionales disponibles, un incremento en las interacciones atómico-atómicas, variaciones en la estabilidad y configuración energética debido a la estructura de los cúmulos, y los efectos de tamaño cuántico que son más pronunciados en cúmulos más pequeños.

A temperaturas bajas, $E_{ajustada}(T)$ muestra una curvatura que indica una dependencia no lineal con la temperatura, lo cual puede ser por la activación gradual de diferentes modos vibracionales. A medida que la temperatura aumenta, más modos vibracionales contribuyen a la energía térmica del sistema, pero este aumento no es instantáneo ni uniforme para todos los modos. Inicialmente, solo los modos de baja energía son poblados significativamente. A medida que se alcanzan temperaturas más altas, como alrededor de los 60 K, un número mayor de modos vibracionales entra en juego, llevando a un comportamiento que se puede describir de manera más lineal. Este cambio refleja la transición de un régimen dominado por las contribuciones de baja energía a un régimen en el que la energía térmica se distribuye más uniformemente entre los átomos.

Los resultados obtenidos para la energía libre de gibbs ajustada, mostrados en la Figura 5.22, revelan comportamientos distintivos en comparación con el analisis de la energía térmica ajustadas. A diferencia de las tendencias observadas en dichas propiedades, la energía libre ajustada no exhibe un comportamiento lineal en ningún rango de temperatura. Este comportamiento exclusivamente curvo, más pronunciado a bajas temperaturas como se detalla en el acercamiento de la Figura ??, se mantiene a través de todas las temperaturas estudiadas. Interesantemente, el cúmulo de oro de 6 átomos presenta valores de energía libre más elevados, acercándose más a cero, en comparación con el cúmulo de 10 átomos. Esta diferencia indica que el cúmulo de 6 átomos, al poseer energías libres más altas, se encuentra en un estado termodinámico menos estable que su contraparte más grande. Por otro lado, el hecho de que el cúmulo de 10 átomos presente menores energías libres sugiere una mayor estabilidad termodinámica en comparación con el cúmulo más pequeño. Esto puede ser por la disminución relativa de la contribución energética en cúmulos más grandes, donde el volumen (y, por lo tanto, el número de átomos en el interior del cúmulo) aumenta más rápidamente que el área. Este fenómeno subraya cómo el tamaño del cúmulo influye en la estabilidad termodinámica, con cúmulos más grandes tendiendo hacia una mayor estabilidad debido a una menor energía libre por átomo. Además, la observación de que los cúmulos más grandes son termodinámicamente más favorables sugiere que el proceso de formación de cúmulos de oro se inclina hacia la formación de estructuras más grandes bajo condiciones de equilibrio. Esto implica que, desde una perspectiva termodinámica, existe una tendencia natural hacia el crecimiento de cúmulos, en la cual el sistema minimiza su energía libre total al formar cúmulos de mayor tamaño.



Figura 5.22: Energía libre ajustada de cúmulos de oro de 6 y 10 átomos.

De acuerdo con la ecuación 3.38, la entropía molar de los cúmulos no puede desglosarse en términos exclusivamente dependientes de la temperatura de manera simplificada. No obstante, es posible realizar una comparación directa de la entropía molar, la cual es particularmente relevante ya que la entropía molar refleja el grado de desorden o aleatoriedad en un sistema por mol de sustancia. Los resultados, mostrados en la Figura 5.23, indican que, en general, el cúmulo de oro de 10 átomos posee una mayor entropía que el cúmulo de 6 átomos. Ambos exhiben un comportamiento curvo; sin embargo, el acercamiento de la Figura 5.23, revela que la entropía del cúmulo de 10 átomos aumenta más que la del cúmulo de 6 átomos a bajas temperaturas. Esto puede ser por que los cúmulos más grandes tienen un mayor número de configuraciones microscópicas posibles debido a su mayor número de átomos. Al tener una mayor entropía, los cúmulos de oro de 10 átomos muestran un grado de desorden intrínseco más alto en comparación con los cúmulos de 6 átomos. Este aumento del desorden puede interpretarse como una mayor flexibilidad en la distribución de energía entre los diferentes modos vibracionales y configuraciones atómicas. Desde una perspectiva termodinámica, un mayor desorden en cúmulos más grandes sugiere que estos sistemas están menos restringidos en su configuración energética, permitiéndoles adaptarse más fácilmente a cambios en el entorno, tales como fluctuaciones de temperatura.



Figura 5.23: Entropía de cúmulos de oro de 6 y 10 átomos.

5.4.2. Efecto del disolvente

El efecto del disolvente, aunque menos marcado en comparación con el impacto del tamaño del cúmulo, es fundamental en la estabilidad termodinámica de los cúmulos de oro. Para estos análisis, se seleccionaron las geometrías más estables y de mínima energía de los cúmulos de oro de 6 átomos, tanto en vacío como en disolución acuosa, descritas en la sección 5.1. Basándonos en las deducciones de la sección 5.4.1, se discuten a continuación los resultados obtenidos.

La energía térmica ajustada de los cúmulos, con y sin efecto del disolvente, se presenta en la Figura 5.24. Desde temperaturas bajas, se observa que los cúmulos sin disolvente presentan una mayor energía térmica ajustada, atribuido al hecho de que la ausencia de solvatación permite una mayor libertad de movimiento vibracional y, por tanto, un mayor almacenamiento de energía térmica. Este comportamiento es consistente a lo largo de todo el rango de temperaturas estudiado.



Figura 5.24: Energía térmica ajustada de cúmulos de oro compuestos por 6 átomos, evaluados tanto en condiciones de vacío como en presencia de disolvente.

Además, la energía térmica ajustada muestra un comportamiento curvilíneo que se torna lineal después de los 60K. Este cambio refleja una transición de un régimen dominado por vibraciones de baja energía, influenciado significativamente por efectos cuánticos, a uno donde las vibraciones de mayor energía prevalecen. El papel del disolvente en este comportamiento es multifacético. A bajas temperaturas, la ausencia del disolvente permite que las energías vibracionales del cúmulo se manifiesten más libremente, sin la influencia del entorno electrostático y las interacciones del cúmulo modificadas por la solvatación. Sin la capa de solvatación, compuesta por moléculas de agua, las vibraciones atómicas del cúmulo no se ven tan afectadas por interacciones externas, manteniendo así una mayor energía térmica ajustada. A medida que la temperatura aumenta, y se supera alrededor de los 60K, las contribuciones de vibraciones de mayor energía se vuelven predominantes. Aunque el efecto del disolvente tiende hacia el comportamiento lineal a altas temperaturas, los cúmulos sin disolvente mantienen una mayor energía térmica ajustada a lo largo de todo el rango de temperatura estudiado.

La energía libre ajustada de los cúmulos de oro, mostrada en la Figura 5.25, muestra un aumento hacia valores menos negativos en presencia del disolvente, indicando una disminución en la estabilidad termodinámica en comparación con los cúmulos evaluados al vacío. Este fenómeno refleja el impacto del disolvente en la modificación de las interacciones superficiales y en la solvatación de las partículas de oro, alterando las fuerzas intermoleculares y afectando negativamente la estabilidad global del sistema. La tendencia hacia valores menos negativos de energía libre ajustada en presencia del disolvente sugiere una menor tendencia del sistema hacia estados de menor energía libre, implicando que, aunque las interacciones soluto-solvente son cruciales, pueden contribuir a una disminución en la estabilidad termodinámica de los cúmulos bajo ciertas condiciones.



Figura 5.25: Energía libre ajustada para cúmulos de oro compuestos por 10 átomos, evaluados tanto en condiciones de vacío como en presencia de disolvente.

La ampliación de la separación entre las líneas de energía libre ajustada de los cúmulos con y sin efecto del disolvente a temperaturas más altas subraya la influencia de la temperatura sobre estas interacciones. A temperaturas elevadas, la dinámica de las moléculas de agua alrededor de los cúmulos y su interacción de estos se ven alteradas, lo que podría explicar el incremento en la energía libre ajustada observado. Este aumento sugiere que, a pesar de la presencia del disolvente, la estabilidad termodinámica de los cúmulos de oro se ve comprometida a temperaturas más altas, resaltando la complejidad de las interacciones soluto-solvente y su dependencia de la

temperatura, y cómo estas pueden influir de manera significativa en la estabilidad termodinámica de los cúmulos de oro en entornos solventes.



Figura 5.26: Entropía de cúmulos de oro compuestos por 6 átomos, evaluados tanto en condiciones de vacío como en presencia de disolvente.

En la Figura 5.26, se presenta la entropía de los cúmulos de oro con y sin efecto del disolvente. Desde temperaturas bajas, se observa que el cúmulo de oro al vacío posee mayor entropía que aquel con efecto de disolvente. Esta diferencia se atribuye a la mayor libertad de movimientos y a las configuraciones accesibles para los átomos en el cúmulo sin disolvente. En ausencia de disolvente, las restricciones impuestas por las interacciones solvato-cúmulo son inexistentes, permitiendo una mayor diversidad de configuraciones moleculares y, por lo tanto, una entropía superior.

Además, ambas líneas exhiben un comportamiento curvo similar, el cual puede ser por la naturaleza cuántica de las vibraciones moleculares a bajas temperaturas. En este régimen, las contribuciones a la entropía no son lineales debido a la cuantización de los niveles de energía vibracional. A medida que la temperatura aumenta, más niveles vibracionales se hacen accesibles, incrementando la entropía de manera no lineal. Este comportamiento es inherente a la física estadística de sistemas cuánticos y es observado tanto en presencia como en ausencia del disolvente.

La influencia del disolvente en la entropía a bajas temperaturas también puede entenderse considerando la solvatación como un factor que restringe parcialmente las posibilidades de reorganización de los átomos en la region espacial donde tienen lugar las interacciones, reduciendo así la entropía en comparación con el cúmulo al vacío. A medida que la temperatura se incrementa, el impacto de estas restricciones se vuelve menos significativo, permitiendo un aumento gradual de la entropía, aunque siempre manteniendo valores ligeramente inferiores en presencia de disolvente debido a la persistencia de las interacciones solvato-cúmulo.

5.4.3. Efecto de las biomoléculas

En la Figura 5.27, se presenta la geometría optimizada del ácido ascórbico en interacción con el cúmulo de oro de 6 átomos, resultado de un proceso de optimización que no presenta frecuencias vibracionales imaginarias. Esta configuración se logró inicialmente congelando el átomo en la cúspide de la pirámide pentagonal del cúmulo de oro, basándose en la geometría más estable del cúmulo en presencia de disolvente, descrita en la sección 5.1.2. Aunque este análisis considera el sistema en vacío, se optó por utilizar la geometría estabilizada en solución acuosa para mantener coherencia con los resultados discutidos en otras secciones del trabajo. Del mismo modo, se seleccionó la forma más estable del ácido ascórbico en agua, sin un hidrógeno, tal como se detalla en la sección 5.2.1.

Para determinar el punto de mínima energía, se llevó a cabo un escaneo de la superficie entre el cúmulo y el ácido ascórbico, tomando en cuenta la orientación preferencial sugerida por el análisis MESP de la sección 5.3.3. Posteriormente, se descongeló el átomo de oro para permitir una optimización completa del sistema, alcanzando así un verdadero mínimo de energía. La interacción óptima entre el ácido ascórbico y el cúmulo de oro se evidencia en la Figura 5.27, donde la unión entre ambos se facilita por las diferencias de potencial electrostático, especialmente en torno al átomo de oro en la cúspide de la pirámide pentagonal.

La línea punteada simboliza la interacción no covalente entre el oxígeno del ácido ascórbico y la región de baja densidad electrónica en el cúmulo, conforme a las predicciones del MESP que indican una afinidad entre estas zonas de potencial complementario.

En la Figura 5.28, se exhibe la geometría optimizada de la interacción entre el cúmulo de oro de 6 átomos y el ácido cítrico, revelando un escenario distintivo en comparación con el ácido ascórbico. Para el desarrollo de este sistema, se aplicaron consideraciones similares a las empleadas para el ácido ascórbico, siguiendo las metodologías y hallazgos detallados en las secciones 5.1.2, 5.2.1, y 5.3.3.

Contrario a la interacción observada con el ácido ascórbico, en este caso, el cúmulo de oro abandona la estructura de pirámide pentagonal y adopta una conformación híbrida que se asemeja a una base icosaédrica con una protuberancia atómica. Este cambio estructural es inducido por la interacción del ácido cítrico con el cúmulo de oro, alterando significativamente las densidades electrónicas en el cúmulo y forzándolo a reorganizarse hacia una forma más estable.





La presencia del ácido cítrico no solo actúa como un agente estabilizador a través de sus interacciones específicas sino también induce una notable reorganización en la arquitectura del cúmulo de oro, subrayando el impacto significativo que las biomoléculas pueden tener en la morfología y estabilidad de los nanocúmulos metálicos.



Figura 5.28: Estructura optimizada del cúmulo de oro de 6 átomos con ácido ascórbico.

En la Figura 5.29, se muestra la variación de la energía térmica ajustada para el cúmulo de oro en solitario y en combinación con biomoléculas (ácido ascórbico y ácido cítrico). A bajas temperaturas, se observa que el cúmulo de oro solo presenta la menor energía térmica ajustada, seguido por el conjunto con ácido cítrico, y finalmente, el cúmulo con ácido ascórbico muestra los valores más altos. Sin embargo, este orden se altera al superar los 250K, donde el cúmulo con ácido cítrico, y el cúmulo con ácido ascórbico matiene los valores más altos. Esta tendencia cambia nuevamente cerca de los 600K, donde el cúmulo con ácido ascórbico exhibe los valores más altos de energía térmica ajustada, el cúmulo con ácido cítrico muestra una reducción y el cúmulo de oro solo presenta los valores más altos.

Este comportamiento complejo puede ser por las distintas formas en que las biomoléculas interactúan con el cúmulo de oro y cómo estas interacciones influyen en la energía térmica del sistema. Al aumentar la temperatura, las diferencias en la capacidad de las biomoléculas para formar enlaces y alterar la distribución electrónica del cúmulo afectan la energía térmica ajustada. El ácido ascórbico, con su mayor capacidad de interactuar electrónicamente con el cúmulo, mantiene la energía térmica ajustada alta hasta temperaturas intermedias. Sin embargo, al acercarse a los 600K, las diferencias en la estabilidad térmica de las biomoléculas y su capacidad para desestabilizar o estabilizar el cúmulo a través de interacciones superficiales se vuelven más pronunciadas, reflejando el cambio observado en el comportamiento de la energía térmica ajustada.



Figura 5.29: Energía térmica ajustada para cúmulos de oro de 6 átomos en tres diferentes configuraciones: solo, conjugado con ácido cítrico, y conjugado con ácido ascórbico.

La energía libre ajustada, analizada en la Figura 5.30, exhibe un comportamiento más sencillo en comparación con otras propiedades termodinámicas estudiadas. De manera consistente, el cúmulo de oro sin modificaciones muestra la energía libre ajustada más negativa, indicando la mayor estabilidad termodinámica en comparación con los cúmulos bioconjugados. Seguido de este, se encuentra el cúmulo modificado con ácido ascórbico y, por último, el cúmulo interactuando con ácido cítrico, los cuales presentan energías libres ajustadas más cercanas a cero, reflejando una disminución en la estabilidad.

Este fenómeno puede entenderse considerando que, mientras los cúmulos de oro puros poseen una estructura optimizada mínimamente para su estabilidad, la introducción de biomoléculas como el ácido ascórbico y el ácido cítrico introduce nuevas interacciones y complejidades al sistema. Aunque estas biomoléculas contribuyen a la estabilidad del cúmulo en medios biológicos, previniendo su aglomeración mediante la formación de interfaces biomolécula-metal, tales interacciones incrementan la energía libre del sistema, reflejando una estabilización termodinámica subóptima en comparación con el cúmulo de oro puro.

La influencia del solvente, especialmente evidente en los cálculos de energía libre

que consideran su efecto, puede disminuir adicionalmente la estabilidad termodinámica de los cúmulos bioconjugados. En presencia de solvente, las interacciones solutosolvente pueden alterar la distribución de cargas y las interacciones en la interfaz cúmulo-biomolécula, contribuyendo a un incremento en la energía libre. Por tanto, mientras que las biomoléculas facilitan la dispersión coloidal y previenen la aglomeración de los cúmulos de oro, también modifican su perfil termodinámico, conduciendo a sistemas con energías libres ajustadas menos negativas y, por ende, a una disminución relativa en su estabilidad termodinámica.

La estabilización de estos sistemas está influenciada significativamente por la naturaleza de las interacciones entre el cúmulo de oro y las biomoléculas. En el caso del cúmulo con ácido ascórbico, las interacciones específicas entre los sitios donadores de electrones del ácido y los sitios aceptores del cúmulo pueden conducir a una estabilización considerable, aunque no suficiente para alcanzar los niveles de energía libre del cúmulo de oro solo. Por otro lado, el cúmulo con ácido cítrico, a pesar de tener una mayor complejidad molecular que podría teóricamente ofrecer más puntos de interacción, muestra una energía libre ajustada más cercana al cero, lo que indica una estabilización menos ajustada. Esto puede deberse a la orientación espacial y a la distribución de los grupos funcionales del ácido cítrico alrededor del cúmulo, que podrían no ser tan favorables para una interacción óptima como en el caso del ácido ascórbico.



Figura 5.30: Energía libre ajustada para cúmulos de oro de 6 átomos en tres diferentes configuraciones: solo, conjugado con ácido cítrico, y conjugado con ácido ascórbico.

La entropía de estos cúmulos se observa en la Figura 5.31. Esta figura muestra que la entropía de estos sistemas difiere significativamente entre los cúmulos de oro solos y los sistemas bioconjugados. El cúmulo de oro siempre presenta valores de entropía considerablemente menores en comparación con los sistemas bioconjugados, lo cual es indicativo de un estado más ordenado en ausencia de biomoléculas. Los sistemas bioconjugados, por otro lado, muestran un comportamiento bastante similar a lo largo de sus curvas, con un orden de menor a mayor entropía como sigue: cúmulo de oro solo, cúmulo con ácido cítrico y cúmulo con ácido ascórbico. Esto puede ser por la complejidad y heterogeneidad introducida por las biomoléculas al sistema.

La diferencia en la entropía puede atribuirse a la mayor cantidad de microestados accesibles en los sistemas bioconjugados debido a la diversidad de interacciones posibles entre las biomoléculas y los átomos de oro en el cúmulo. Cada biomolécula añadida al cúmulo introduce grados de libertad adicionales, como rotaciones y vibraciones, aumentando así el número de configuraciones microscópicas posibles y, por ende, la entropía del sistema.

Además, se observa que el cúmulo de oro, después de alcanzar valores de entropía de $0.15 \text{ Kcal mol}^{-1}$, tiene una pendiente menos marcada que los sistemas bioconjugados. Esto podría ser debido a que, a mayores temperaturas, las vibraciones intrínsecas

del cúmulo de oro se vuelven dominantes sobre las contribuciones de las interacciones oro-biomolécula. En los sistemas bioconjugados, la presencia continua de interacciones complejas y heterogéneas entre la biomolécula y el cúmulo contribuye a una variación más pronunciada de la entropía con la temperatura, reflejando un aumento continuo en la accesibilidad de microestados energéticamente similares.



Figura 5.31: Entropía para cúmulos de oro de 6 átomos en tres diferentes configuraciones: solo, conjugado con ácido cítrico, y conjugado con ácido ascórbico.

Los resultados obtenidos en este estudio arrojan luz sobre el comportamiento termodinámico de los cúmulos de oro bajo diferentes condiciones, incluyendo variaciones en el tamaño, la presencia de disolvente y la interacción con biomoléculas. Es particularmente relevante observar que, mientras los cúmulos de oro muestran una mayor estabilidad termodinámica al vacío (es decir, en ausencia de biomoléculas o disolvente), la realidad experimental sugiere una necesidad de biomoléculas para la estabilización en soluciones acuosas.

Los cúmulos de oro, a pesar de su aparente estabilidad termodinámica al vacío, presentan desafíos significativos en cuanto a su estabilidad en medios acuosos. Este fenómeno puede ser principalmente a su tendencia a aglomerarse, lo cual compromete su utilidad en aplicaciones prácticas. Sin embargo, la interacción de estos cúmulos con biomoléculas altera fundamentalmente su perfil de estabilidad, facilitando su dispersión en soluciones y previniendo la aglomeración. Aunque esta interacción incrementa la energía libre ajustada del sistema, haciendo que los cúmulos parezcan menos estables desde una perspectiva termodinámica pura, es precisamente esta interacción la que los hace viables para aplicaciones coloidales.

5.4.4. Modelo de Debye modificado

Para el análisis de las capacidades caloríficas a volumen constante (C_v) , se consideraron todos los sistemas evaluando el efecto del disolvente. Los sistemas analizados incluyeron cúmulos de oro puros de 6 y 10 átomos, así como sistemas bioconjugados con biomoléculas. Se seleccionaron las geometrías de mínima energía para estos sistemas, realizando cálculos de frecuencias vibracionales detallados en la sección 3.16. Los cálculos se efectuaron a temperaturas incrementales: de 1K a 55K en pasos de 2K, de 60K a 200K en pasos de 10K, y de 200K a 1600K en pasos de 100K. La elección de incluir únicamente resultados con efecto de disolvente se basó en la importancia de las interacciones soluto-solvente para la estabilidad termodinámica y las propiedades térmicas de los sistemas nanoestructurados en entornos acuosos.

En la Figura 5.32, se presentan las capacidades caloríficas corregidas $C_{\text{corregidas}}$ de los sistemas. La corrección aplicada tiene el objetivo de ajustar la C_v a cero a 0K, alineándose con el comportamiento esperado según el tercer principio de la termodinámica, lo cual no se observa directamente en cálculos de mecánica cuántica debido a la contribución de la energía de punto cero y que usualmente se utiliza la diferencia entre diferentes estados. Para esta corrección, se empleó un método de extrapolación utilizando los valores a baja temperatura que presentan una pendiente constante, calculando C_v a 0K y restando este valor de la capacidad calorífica a todas las temperaturas, según la ecuación:

$$C_{\text{corregidas}} = C_v(T) - C_v(0), \tag{5.4}$$

Los resultados obtenidos en el análisis de las capacidades caloríficas a volumen constante (C_v) destacan la importancia del tamaño y la composición en la determinación de las propiedades térmicas de los cúmulos de oro, tanto en su forma pura como bioconjugada. Específicamente, el efecto del tamaño sobre la C_v es notablemente más marcado en cúmulos de oro puros que en aquellos bioconjugados. Esta diferencia se atribuye a la complejidad adicional y la heterogeneidad introducida por las biomoléculas adheridas a el cúmulo, las cuales modulan las propiedades térmicas del sistema de manera significativa.



Capacidad calorífica de cúmulos de oro y bioconjugados

Figura 5.32: Capacidad calorífica a volumen constante ($C_{corregidas}$) para cúmulos de oro de 6 y 10 átomos, tanto en estado puro como bioconjugados con ácido ascórbico y ácido cítrico, considerando la influencia del disolvente.

A temperaturas bajas, se observa que el cúmulo de oro de 6 átomos presenta la menor capacidad calorífica, lo cual es seguido de cerca por el cúmulo conjugado con ácido cítrico. Este patrón sugiere que las interacciones entre el cúmulo y las biomoléculas tienen un impacto termodinámico inmediato, alterando la manera en que la energía se distribuye y se almacena en el sistema. Con el incremento de la temperatura, se evidencia un cambio en el comportamiento de la C_v , reflejo de las complejas dinámicas energéticas y las interacciones biomolécula-cúmulo.

Las biomoléculas, mediante sus interacciones específicas con los átomos del cúmulo, pueden restringir o habilitar vibraciones, lo que a su vez modifica la capacidad del sistema para almacenar y disipar energía térmica. Esta modulación de la C_v es particularmente evidente a temperaturas intermedias y altas, donde las contribuciones vibracionales dominan la capacidad calorífica. En estas condiciones, la naturaleza y la fuerza de las interacciones biomolécula-cúmulo juegan un papel crucial en determinar la capacidad del sistema para responder a variaciones térmicas.

Para aislar y comprender el efecto térmico específico de los cúmulos de oro dentro

de los sistemas bioconjugados, se aplicó una corrección basada en la relación energética total del sistema. Esta relación se puede expresar de la siguiente manera:

$$E_{total} = E_{Au} + E_{Bm} + E_{interaccin} = E_{Au} + E_{BmI}, \tag{5.5}$$

donde $E_{total}(T)$ representa la energía total del sistema a una temperatura T, $E_{Au}(T)$ es la energía asociada únicamente con los cúmulos de oro, E_{Bm} corresponde a la energía de las biomoléculas, y $E_{interaccin}$ describe la energía de interacción entre los cúmulos de oro y las biomoléculas. Aquí, $E_{BmI} = E_{Bm} + E_{interaccin}$ engloba tanto la energía intrínseca de las biomoléculas como la energía de interacción con los cúmulos de oro.

Para deducir las capacidades caloríficas correspondientes únicamente a los cúmulos de oro, C_{Au} , se empleó la siguiente relación:

$$C_{Au} = (C_v(T) - C_v(0))_{SC} - (C_v(T) - C_v(0))_{Bm},$$
(5.6)

donde $(C_v(T) - C_v(0))_{SC}$ representa la capacidad calorífica a volumen constante del sistema bioconjugado (cúmulo más biomoléculas), corregida para ser cero a 0 K, y $(C_v(T) - C_v(0))_{Bm}$ es la capacidad calorífica a volumen constante correspondiente exclusivamente a las biomoléculas, también corregida de la misma manera. Esta corrección permite obtener C_{Au} , que refleja las variaciones de la capacidad calorífica que se atribuyen exclusivamente a los cúmulos de oro, descontando las contribuciones de las biomoléculas y las interacciones entre ambos componentes.

Los cálculos corregidos de la capacidad calorífica a volumen constante, C_{Au} , para los cúmulos de oro, tanto en su estado puro como bioconjugados, se visualizan en la Figura 5.33. Esta corrección nos permite examinar las propiedades intrínsecas de los cúmulos de oro, excluyendo las contribuciones de las biomoléculas y sus interacciones con el cúmulo.

La capacidad calorífica de los cúmulos de oro puros sigue el comportamiento predicho por la ecuación de Debye, como se discute en detalle en la sección 3.17. Esta observación confirma que, en ausencia de biomoléculas, los cúmulos de oro manifiestan propiedades térmicas que pueden ser modeladas efectivamente a través de la teoría de Debye, la cual describe cómo las vibraciones de la red cristalina contribuyen a la capacidad calorífica a bajas temperaturas.



Figura 5.33: Capacidad calorífica a volumen constante (C_{Au}) para cúmulos de oro de 6 y 10 átomos y bioconjugados.

Sin embargo, la situación cambia notablemente en los cúmulos bioconjugados con ácido ascórbico. A diferencia de los cúmulos puros o bioconjugados con ácido cítrico, los cúmulos con ácido ascórbico muestran una disminución en su capacidad calorífica a partir de una temperatura específica, divergiendo del modelo de Debye. Este comportamiento anómalo podría atribuirse a la alteración de las propiedades electrónicas y vibracionales de los cúmulos debido a las interacciones específicas con el ácido ascórbico. A medida que la temperatura aumenta, es posible que las interacciones entre el cúmulo de oro y las moléculas de ácido ascórbico induzcan una redistribución de la energía vibracional, llevando a una disminución en la capacidad calorífica.

La aplicación del modelo de Debye tradicional a nuestros cúmulos de oro no pro-

porcionó un ajuste ideal, lo que sugiere la necesidad de una aproximación más compleja que pueda capturar con mayor precisión el comportamiento térmico de estos sistemas nanométricos. En consecuencia, se propuso una modificación al modelo de Debye, expresada como sigue:

$$C_V(T) = 9R \left[g \left(\frac{T}{\Theta_{D1}} \right)^3 \int_0^{\Theta_{D1}/T} \frac{x^4 e^x}{(e^x - 1)^2} dx + f \left(\frac{T}{\Theta_{D2}} \right)^3 \int_0^{\Theta_{D2}/T} \frac{x^4 e^x}{(e^x - 1)^2} dx \right],$$
(5.7)

donde R es la constante de los gases $(1.9872036 \times 10^{-3} \text{ kcal/mol·K})$, $g \neq f$ son factores de ponderación adimensionales que representan la contribución relativa de cada uno de los "sólidos de Debye" dentro del cúmulo, y $\Theta_{D1} \neq \Theta_{D2}$ son las temperaturas de Debye correspondientes a estas contribuciones.

La inclusión de dos temperaturas de Debye (Θ_{D1} y Θ_{D2}) en el modelo modificado sugiere que el cúmulo de oro puede conceptualizarse como compuesto por dos sólidos de Debye con distintas características vibracionales. Esto implica que dentro del cúmulo existen dos regímenes de vibración distintos, cada uno con su propia escala de temperatura característica, lo que podría reflejar diferencias en la rigidez de enlace entre distintas regiones del cúmulo o entre distintos tipos de movimientos.

Esta aproximación dual permite una descripción más rica y matizada de la capacidad calorífica de los cúmulos de oro, ofreciendo una vía para entender cómo la complejidad estructural y las características únicas de estos sistemas nanométricos influyen en sus propiedades térmicas.

La figura 5.34 presenta un análisis detallado de la capacidad calorífica para un cúmulo de oro en vacío. Los resultados obtenidos para el cúmulo de oro en vacío y aquellos derivados bajo el efecto de disolvente, con los parámetros f y g se mantienen constantes en ambos casos. La gráfica incorpora una línea morada y una línea verde, cuyas sumas conforman la línea azul, representando el ajuste del modelo modificado de Debye a los datos calculados, denotados por los puntos rojos. Este ajuste indica una concordancia significativa entre el modelo teórico y los cálculos realizados, subrayando la validez de los parámetros f y g en la descripción de las propiedades térmicas del cúmulo de oro. Esta figura no solo resalta la precisión del modelo en capturar las características esenciales del cúmulo de oro en vacío sino también sugiere la potencial universalidad de los parámetros f y g para predecir la capacidad calorífica de sistemas similares, incluso en presencia de disolvente.



Figura 5.34: Capacidad calorífica a volumen constante para un cúmulo de 6 átomos de oro.

En la tabla 5.9, se presentan los parámetros ajustados y el error cuadrático medio (RMSE) para distintos sistemas de cúmulos de oro, tanto en presencia de solvente como bioconjugados con ácido ascórbico (AC).

Para los cúmulos de oro de 6 átomos (Au_6 + Solv.), la transición de los valores de f y g de 2 a 3 al bioconjugarse con ácido ascórbico refleja un incremento en los grados de libertad vibracionales efectivos. Este cambio puede atribuirse a la adición de las biomoléculas, que introduce nuevos modos vibracionales o modifica los existentes debido a la interacción entre el ácido ascórbico y el cúmulo. Las interacciones específicas a nivel molecular alteran la dinámica vibracional del sistema, lo que justifica el ajuste en los valores de f y g para capturar esta complejidad adicional.

Los valores de f y g son consistentemente mayores para el cúmulo de 10 átomos $(Au_{10} + \text{Solv.})$ en comparación con el cúmulo de 6 átomos. Esto indica una mayor complejidad vibracional y una diversidad más amplia de interacciones en sistemas de mayor tamaño.

Al bioconjugarse, los valores de f y g para el cúmulo de 10 átomos aumentan
CAPÍTULO 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

de 4 a 5, lo que sugiere un impacto significativo de las biomoléculas en la estructura vibracional del cúmulo. Este incremento puede explicarse por la complejidad adicional que las biomoléculas introducen en el sistema, afectando sus propiedades electrónicas y vibracionales. La interacción entre el ácido ascórbico y los átomos de oro conlleva a una reconfiguración de los estados energéticos, lo cual se traduce en un ajuste de los parámetros del modelo de Debye para reflejar estos cambios.

Se observa una tendencia general en la que los valores de f y g aumentan en unidad al bioconjugarse con biomoléculas, reflejando el efecto de la complejidad molecular añadida sobre los cúmulos. Este fenómeno subraya la influencia significativa de las interacciones biomolécula-cúmulo en las propiedades termodinámicas y vibracionales de los cúmulos de oro.

Los cúmulos bioconjugados con ácido ascórbico no se comportan estrictamente como sólidos de Debye, lo que sugiere que la presencia del ácido ascórbico induce comportamientos anómalos en las propiedades térmicas de los cúmulos. Esto podría deberse a interacciones específicas entre el ácido ascórbico y los cúmulos que alteran la distribución de energía vibracional, desviándose de las predicciones tradicionales del modelo de Debye. Este hallazgo resalta la necesidad de considerar modelos más complejos o modificaciones al modelo de Debye para capturar de manera adecuada el comportamiento de cúmulos bioconjugados en presencia de biomoléculas específicas.

En la tabla 5.9, se presenta un análisis detallado de los parámetros ajustados según el modelo de Debye modificado para varios sistemas de cúmulos de oro, incluyendo aquellos en solución y bioconjugados con biomoléculas. Observamos que las temperaturas de Debye (Θ_{D1} y Θ_{D2}) experimentan un incremento al bioconjugarse, reflejando modificaciones en las dinámicas vibracionales del sistema. El aumento moderado de Θ_{D1} puede estar relacionado con las vibraciones nucleares del cúmulo, sugiriendo que la interacción con biomoléculas afecta sutilmente a las dinámicas internas, posiblemente mediante la modificación de las interacciones atómicas centrales o la alteración de la rigidez del núcleo.

Por otro lado, el aumento significativo en Θ_{D2} indica un cambio notable en las dinámicas vibracionales superficiales, atribuible a la interacción directa de las biomoléculas con el cúmulo. Esto podría deberse a la inducción de tensiones superficiales, modificación de la distribución electrónica del cúmulo, o la introducción de nuevos modos vibracionales por parte de las biomoléculas, afectando así las propiedades superficiales y las vibraciones asociadas.

La consistencia en los bajos valores de RMSE para todos los sistemas indica una concordancia excelente entre los datos experimentales y los ajustes proporcionados por el modelo, destacando la eficacia de este para describir las complejidades de las propiedades vibracionales de los cúmulos de oro en diferentes estados. Esto no solo valida la precisión de los parámetros ajustados ($f, g, \Theta_{D1}, y \Theta_{D2}$) para explicar las propiedades térmicas de estos sistemas, sino que también sugiere que los mecanismos propuestos para explicar los cambios observados son consistentes con las interacciones físicas reales en presencia de biomoléculas. Tabla 5.9: Parámetros del modelo de Debye modificado y error cuadrático medio (RMSE) para cúmulos de oro en solución y cúmulos de oro bioconjugados con ácido ascórbico (AC) en solución.

	Sistema	f	g	Θ_{D1}	Θ_{D2}	RMSE
	$Au_6 + $ Solv.	2	2	74.99	201.14	4.80E-05
	Au_{10} + Solv.	4	4	85.01	195.19	5.01E-05
	$Au_6 + AC + Solv.$	3	3	75.88	264.42	4.77E-04
Ĩ	$Au_{10} + AC + Solv.$	5	5	86.39	243.11	3.96E-05

La modificación de los parámetros f y g al bioconjugarse sugiere una alteración significativa en los modos vibracionales del cúmulo, posiblemente debido a las interacciones específicas entre el cúmulo y las biomoléculas. Este cambio indica una adaptación del sistema a nuevas condiciones termodinámicas, aumentando su complejidad y diversidad vibracional. La necesidad de incrementar estos valores para sistemas bioconjugados podría reflejar la incorporación de modos vibracionales adicionales, que no se presentan en cúmulos puros, debido a la presencia de biomoléculas.

Por otro lado, el aumento en las temperaturas de Debye, especialmente Θ_{D2} , para cúmulos bioconjugados, apunta hacia una mayor rigidez en las interacciones atómicas cúmulo-biomolécula, probablemente asociada con la formación de enlaces biomolécula-cúmulo. Este fenómeno podría influir en la estabilidad del cúmulo y su reactividad química, haciendo que estas nanoestructuras sean más adecuadas para ciertas aplicaciones, como catalizadores en reacciones químicas específicas o como vehículos de entrega en terapias dirigidas.

La consistencia en los bajos valores de RMSE demuestra la precisión del modelo de Debye modificado para describir la variación de la capacidad calorífica con la temperatura en estos sistemas complejos. Esto sugiere que, a pesar de las simplificaciones inherentes al modelo, es capaz de capturar la esencia de las contribuciones vibracionales en la capacidad calorífica de los cúmulos de oro, tanto en entornos solvatados como en presencia de biomoléculas.

Capítulo 6

Conclusiones

Este estudio ha proporcionado una comprensión de la estabilidad termodinámica de cúmulos de oro estabilizados con biomoléculas, a través de simulaciones moleculares. Los resultados obtenidos confirman la hipótesis inicial, demostrando que la estabilidad termodinámica de estos cúmulos es significativamente influenciada por las características estructurales y electrónicas de las biomoléculas adheridas a la superficie del cúmulo. Además, se ha evidenciado que las condiciones ambientales, como el pH y la temperatura, juegan un papel crucial en la formación y estabilidad de estos complejos nanométricos.

6.1. Conclusiones específicas

Se encontró que los cúmulos de oro compuestos por 6 átomos presentan conformaciones estables que coinciden con las reportadas anteriormente en la literatura, lo que valida la metodología empleada para la optimización geométrica y el análisis de frecuencias vibracionales. Interesantemente, la inclusión del efecto del disolvente modifica de manera notable la estabilidad y las configuraciones estructurales de estos cúmulos, inclinando la balanza hacia estructuras piramidales sobre las configuraciones planares.

Se obtuvieron las energías libres de Gibbs de desprotonación y solvatación para diferentes estados de protonación de estas biomoléculas. Estos cálculos nos permitieron identificar las configuraciones más estables y comprender cómo el pH y el entorno solvatante afectan la interacción entre las biomoléculas y los cúmulos de oro. Se identificó la configuración sin el hidrógeno 18 del ácido ascórbico como la más estable en solución, resaltando la importancia de este sitio específico de desprotonación para la estabilidad molecular y su interacción con los cúmulos de oro. En cuanto al ácido cítrico, se encontró que la desprotonación de los hidrógenos asociados a los grupos carboxílicos es energéticamente favorable, lo que indica una mayor estabilidad de estas configuraciones en soluciones acuosas. Esta condición mejora la solubilidad y reactividad del ácido cítrico en presencia de cúmulos de oro, en parte gracias a la presencia de dobles enlaces adyacentes que facilitan la estabilización de las cargas negativas mediante resonancia. Además, el análisis de las energías libres de Gibbs, tanto de desprotonación como de solvatación, confirmó la espontaneidad y favorabilidad termodinámica de esta configuración en medio acuoso.

A través del análisis de los MESP se encontró la distribución de carga en cúmulos de oro y su interacción con biomoléculas como el ácido ascórbico y el ácido cítrico. Así como las superficies de potencial electrostático mostrando diferencias significativas en la densidad electrónica, lo que indica sitios propensos a interacciones químicas específicas. Se ha observado que los cúmulos de 6 átomos de oro muestran una polarización notable bajo el efecto del disolvente. Específicamente, el átomo Au6 exhibe un potencial electrostático negativo pronunciado, lo que sugiere una reactividad incrementada hacia especies electrófilas. En los cúmulos de 10 átomos de oro, el átomo Au4 presenta un potencial electrostático positivo significativo, lo que lo identifica como un sitio preferencial para interacciones con especies nucleofílicas, tales como los grupos carboxílicos en el ácido cítrico. El ácido ascórbico revela potenciales electrostáticos negativos en los átomos de oxígeno de sus grupos hidroxilo, indicando una alta densidad electrónica y una predisposición para interacciones con los cúmulos de oro. El ácido cítrico, considerando el efecto del disolvente con regiones de alta densidad electrónica especialmente en los grupos carboxílicos.

Este estudio ha revelado aspectos sobre la estabilidad termodinámica de cúmulos de oro en presencia de biomoléculas, destacando cómo el tamaño del cúmulo, el entorno solvatante, y la interacción con biomoléculas específicas influyen de manera significativa en sus propiedades. Se ha descubierto que el tamaño del cúmulo tiene una influencia directa en su estabilidad termodinámica. Los cúmulos más grandes presentan una mayor energía interna. La ausencia de solvente tiende a promover una mayor energía térmica, mientras que la presencia de solvente reduce la estabilidad termodinámica. Esto enfatiza la dualidad del solvente, actuando tanto como mediador de solvatación como un factor crítico en las interacciones superficiales. La interacción entre los cúmulos de oro y las biomoléculas se ha encontrado que altera significativamente su comportamiento termodinámico. Específicamente, cuando las biomoléculas se unen a estos cúmulos, formando cúmulos bioconjugados, las energías libres de Gibbs ajustadas de estos sistemas se vuelven menos negativas en comparación con los cúmulos de oro no unidos a biomoléculas. Esto indica que, aunque la unión de biomoléculas a los cúmulos de oro puede disminuir su estabilidad termodinámica, simultáneamente mejora su estabilidad con el disolvente.

El análisis de las capacidades caloríficas a volumen constante (C_v) ha demostrado la influencia del tamaño y la composición en las propiedades térmicas de los cúmulos de oro, tanto puros como bioconjugados. En particular, el efecto del tamaño es más pronunciado en cúmulos de oro puros, mientras que la presencia de biomoléculas introduce una complejidad adicional que modula significativamente las propiedades térmicas del sistema. A bajas temperaturas, los cúmulos de oro de 6 átomos muestran la menor capacidad calorífica, seguidos por los cúmulos bioconjugados con ácido cítrico, lo que indica un impacto termodinámico directo de las interacciones cúmulobiomolécula. La implementación del modelo de Debye modificado para analizar las capacidades caloríficas a volumen constante (C_v) de cúmulos de oro, tanto puros como bioconjugados, subraya la influencia de la composición y el entorno solvente en sus propiedades térmicas. Este modelo, que integra dos sólidos de Debye con distintas temperaturas características (Θ_{D1} y Θ_{D2}), ofrece una visión más detallada de las complejidades inherentes a las dinámicas vibracionales de los cúmulos de oro. El análisis ha demostrado que el tamaño y la composición afectan considerablemente las propiedades térmicas de los cúmulos de oro. A bajas temperaturas, los cúmulos de oro de 6 átomos muestran la menor capacidad calorífica, seguidos por los cúmulos bioconjugados con ácido cítrico, lo que indica un impacto termodinámico directo de las interacciones cúmulo-biomolécula. Con el aumento de la temperatura, la capacidad calorífica de los cúmulos de oro puros sigue el modelo de Debye, confirmando sus propiedades térmicas predecibles. Sin embargo, los cúmulos bioconjugados con ácido ascórbico exhiben un comportamiento diferente. La introducción de biomoléculas modifica notablemente las propiedades térmicas de los cúmulos de oro, como se observa en los cambios en los parámetros $f \neq g$, y en las temperaturas de Debye durante el proceso de bioconjugación. Estos cambios sugieren una afectación tanto en la rigidez de las interacciones atómicas como las dinámicas vibracionales en la interfaz. Los bajos valores de error cuadrático medio (RMSE) obtenidos en los ajustes del modelo subrayan su adecuación para captar las propiedades térmicas de los cúmulos de oro bajo diferentes condiciones ambientales. Esto valida la precisión del modelo de Debye modificado y evidencia la coherencia entre los mecanismos teóricos propuestos y las interacciones tanto internas como en la superficie del cúmulo.

Bibliografía

- S. A. M. Ealia and M. P. Saravanakumar, "A review on the classification, characterisation, synthesis of nanoparticles and their application," *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, vol. 263, p. 032019, Nov. 2017.
- [2] S. Satisha, B. Syed, and N. Prasad, "Endogenic mediated synthesis of gold nanoparticles bearing bactericidal activity," *Journal of Microscopy and Ultras*tructure, vol. 4, no. 3, p. 162, 2016.
- [3] I. Hammami, N. M. Alabdallah, A. A. Jomaa, and M. Kamoun, "Gold nanoparticles: Synthesis properties and applications," *J. King Saud Univ. Sci.*, vol. 33, p. 101560, Oct. 2021.
- [4] M.-C. Daniel and D. Astruc, "Gold nanoparticles: assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology," *Chemical Reviews*, vol. 104, pp. 293–346, Dec. 2003.
- [5] K. P. Lisha, Anshup, and T. Pradeep, "Towards a practical solution for removing inorganic mercury from drinking water using gold nanoparticles," *Gold Bulletin*, vol. 42, p. 144–152, June 2009.
- [6] M. Notarianni, K. Vernon, A. Chou, M. Aljada, J. Liu, and N. Motta, "Plasmonic effect of gold nanoparticles in organic solar cells," *Solar Energy*, vol. 106, p. 23–37, Aug. 2014.
- [7] M. A. Mackey, M. R. K. Ali, L. A. Austin, R. D. Near, and M. A. El-Sayed, "The most effective gold nanorod size for plasmonic photothermal therapy: Theory and in vitro experiments," *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 118, p. 1319–1326, Jan. 2014.
- [8] Y.-C. Yeh, B. Creran, and V. M. Rotello, "Gold nanoparticles: preparation, properties, and applications in bionanotechnology," *Nanoscale*, vol. 4, no. 6, pp. 1871–1880, 2012.
- [9] Y. Niidome, K. Nishioka, H. Kawasaki, and S. Yamada, "Rapid synthesis of gold nanorods by the combination of chemical reduction and photoirradiation processes morphological changes depending on the growing processes," *Chem. Commun.*, no. 18, pp. 2376–2377, 2003.

- [10] J. Turkevich, P. C. Stevenson, and J. Hillier, "A study of the nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold," *Discussions of the Faraday Society*, vol. 11, p. 55, 1951.
- [11] A. Pasturel and N. Jakse, Ab Initio Approaches to Designing Thermodynamic Properties of Materials, p. 141–152. Springer Netherlands, 2008.
- [12] I. Ciofini, "Dft calculations of molecular magnetic properties of coordination compounds," *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 238–239, p. 187–209, Mar. 2003.
- [13] Y. Zhang, W. Chu, A. Foroushani, H. Wang, D. Li, J. Liu, C. Barrow, X. Wang, and W. Yang, "New gold nanostructures for sensor applications: A review," *Materials*, vol. 7, p. 5169–5201, July 2014.
- [14] S. Hossain, L. V. Nair, J. Inoue, Y. Koyama, W. Kurashige, and Y. Negishi, *Ligand-Protected Gold Clusters*. InTech, May 2018.
- [15] R. Herizchi, E. Abbasi, M. Milani, and A. Akbarzadeh, "Current methods for synthesis of gold nanoparticles," *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotech*nology, vol. 44, p. 596–602, Nov. 2014.
- [16] S. J. Amina and B. Guo, "lt;pgt;a review on the synthesis and functionalization of gold nanoparticles as a drug delivery vehiclelt;/pgt;," *International Journal* of Nanomedicine, vol. Volume 15, p. 9823–9857, Dec. 2020.
- [17] Z. I. Ali, S. I. Radwan, M. M. Shehata, O. A. Ghazy, and H. H. Saleh, "Structural, optical and electrical properties of pvc/au thin films prepared by sputtering process," *Optical and Quantum Electronics*, vol. 53, Apr. 2021.
- [18] V. Amendola, R. Pilot, M. Frasconi, O. M. Maragò, and M. A. Iatì, "Surface plasmon resonance in gold nanoparticles: a review," *Journal of Physics: Condensed Matter*, vol. 29, p. 203002, Apr. 2017.
- [19] C. W. Huang, Y. W. Hao, J. Nyagilo, D. P. Dave, L. F. Xu, and X. K. Sun, "Porous hollow gold nanoparticles for cancer sers imaging," *Journal of Nano Research*, vol. 10, p. 137–148, Apr. 2010.
- [20] N. R. Bieri, J. Chung, S. E. Haferl, D. Poulikakos, and C. P. Grigoropoulos, "Microstructuring by printing and laser curing of nanoparticle solutions," *Applied Physics Letters*, vol. 82, pp. 3529–3531, May 2003.
- [21] G. Han, P. Ghosh, and V. M. Rotello, "Functionalized gold nanoparticles for drug delivery," *Nanomedicine*, vol. 2, p. 113–123, Feb. 2007.
- [22] S. Hou, J. Ma, Y. Cheng, Z. Wang, and Y. Yan, "Overview—gold nanoparticlesbased sensitive nanosensors in mycotoxins detection," *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, p. 1–16, Aug. 2022.

- [23] L. R. Khoury, R. Goldbart, T. Traitel, G. Enden, and J. Kost, "Harvesting low molecular weight biomarkers using gold nanoparticles," ACS Nano, vol. 9, p. 5750–5759, June 2015.
- [24] K. F. Lei and Y. K. C. Butt, "Colorimetric immunoassay chip based on gold nanoparticles and gold enhancement," *Microfluidics and Nanofluidics*, vol. 8, p. 131–137, Aug. 2009.
- [25] R. Sindhu, S. Sindhu, M. W. Dagar, and S. Nagoria, "Gold nanoparticles as antimicrobial agents: A mini-review," *International Journal of Nanoscience*, vol. 21, Apr. 2022.
- [26] D. C. Young, Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems. Wiley, Feb. 2001.
- [27] R. Tonner and G. Frenking, Computational Chemistry, p. 245–256. Springer-Verlag.
- [28] "Handbook of computational chemistry," 2012.
- [29] F. Jensen, Introduction to computational chemistry. Nashville, TN: John Wiley & Sons, 2 ed., Jan. 2007.
- [30] K. Ohno, K. Esfarjani, and Y. Kawazoe, Computational Materials Science. Springer Berlin Heidelberg, 2018.
- [31] T. Bredow and K. Jug, "Theory and range of modern semiempirical molecular orbital methods," *Theoretical Chemistry Accounts*, vol. 113, p. 1–14, Nov. 2004.
- [32] N. L. Allinger, "Understanding molecular structure from molecular mechanics," Journal of Computer-Aided Molecular Design, vol. 25, p. 295–316, Apr. 2011.
- [33] A. A. Coreno Cortés, "Estudio y análisis de estructuras cuasicristalinas mediante simulaciones moleculares," 2023.
- [34] F. Barbault and F. Maurel, "Simulation with quantum mechanics/molecular mechanics for drug discovery," *Expert Opinion on Drug Discovery*, vol. 10, p. 1047–1057, Aug. 2015.
- [35] P. Makkar and N. N. Ghosh, "A review on the use of DFT for the prediction of the properties of nanomaterials," *RSC Advances*, vol. 11, no. 45, pp. 27897– 27924, 2021.
- [36] E. Schrödinger, "An undulatory theory of the mechanics of atoms and molecules," *Physical Review*, vol. 28, p. 1049–1070, Dec. 1926.
- [37] M. A. Rosales López, "Síntesis, caracterización estructural y estudio ab initio de las propiedades electrónicas de la perovskita de srzro3," May 2023.

- [38] I. Levine, *Quantum Chemistry*. Pearson advanced chemistry series, Pearson, 2014.
- [39] J. M. Combes, P. Duclos, and R. Seiler, *The Born-Oppenheimer Approximation*, p. 185–213. Springer US, 1981.
- [40] A. Taylor, "Atomic spectroscopy, biomedical applications," in *Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry*, pp. 76–80, Elsevier, 2017.
- [41] C. J. Cramer, Essentials of computational chemistry. Chichester, England: John Wiley & Sons, Mar. 2002.
- [42] S. Lehtola, "A review on non-relativistic fully numerical electronic structure calculations on atoms and diatomic molecules," 2019.
- [43] S. J. Pitman, A. K. Evans, R. T. Ireland, F. Lempriere, and L. K. McKemmish, "Benchmarking basis sets for density functional theory thermochemistry calculations: Why unpolarized basis sets and the polarized 6-311g family should be avoided," *The Journal of Physical Chemistry A*, Nov. 2023.
- [44] J. D. Rolfes, F. Neese, and D. A. Pantazis, "<scp>all-electron</scp>scalar relativistic basis sets for the elements rb-xe," *Journal of Computational Chemistry*, vol. 41, p. 1842–1849, June 2020.
- [45] A. Hellweg and D. Rappoport, "Development of new auxiliary basis functions of the karlsruhe segmented contracted basis sets including diffuse basis functions (def2-svpd, def2-tzvppd, and def2-qvppd) for ri-mp2 and ri-cc calculations," *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 17, no. 2, p. 1010–1017, 2015.
- [46] P. Hohenberg and W. Kohn, "Inhomogeneous electron gas," *Physical Review*, vol. 136, p. B864–B871, Nov. 1964.
- [47] W. Kohn and L. J. Sham, "Self-consistent equations including exchange and correlation effects," *Physical Review*, vol. 140, p. A1133–A1138, Nov. 1965.
- [48] R. Peverati and D. G. Truhlar, "Exchange-correlation functional with good accuracy for both structural and energetic properties while depending only on the density and its gradient," *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 8, p. 2310–2319, June 2012.
- [49] J. P. Perdew, "Jacob's ladder of density functional approximations for the exchange-correlation energy," in *AIP Conference Proceedings*, AIP, 2001.
- [50] J. Tao, J. P. Perdew, V. N. Staroverov, and G. E. Scuseria, "Climbing the density functional ladder: Nonempirical meta-generalized gradient approximation designed for molecules and solids," *Physical Review Letters*, vol. 91, Sept. 2003.
- [51] H. Baek, J. Moon, and J. Kim, "Benchmark study of density functional theory for neutral gold clusters, aun (n = 2–8)," *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 121, no. 12, pp. 2410–2419, 2017. PMID: 28291343.

- [52] N. Kosar, K. Ayub, M. A. Gilani, S. Muhammad, and T. Mahmood, "Benchmark density functional theory approach for the calculation of bond dissociation energies of the m-o2 bond: A key step in water splitting reactions," ACS Omega, vol. 7, p. 20800–20808, June 2022.
- [53] Y.-S. Lin, G.-D. Li, S.-P. Mao, and J.-D. Chai, "Long-range corrected hybrid density functionals with improved dispersion corrections," *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 9, p. 263–272, Nov. 2012.
- [54] Y. Zhao and D. G. Truhlar, "The m06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four m06-class functionals and 12 other functionals," *Theoretical Chemistry Accounts*, vol. 120, p. 215–241, July 2007.
- [55] J.-W. Park and J. S. Shumaker-Parry, "Structural study of citrate layers on gold nanoparticles: Role of intermolecular interactions in stabilizing nanoparticles," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 136, pp. 1907–1921, jan 2014.
- [56] I. Medina-Mercado, A. Colin-Molina, J. E. Barquera-Lozada, B. Rodríguez-Molina, and S. Porcel, "Gold-catalyzed ascorbic acid-induced arylative carbocyclization of alkynes with aryldiazonium tetrafluoroborates," ACS Catalysis, vol. 11, pp. 8968–8977, jul 2021.
- [57] E. Gowdini, A. A. Ahmad, A. Mabudi, N. L. Hadipour, and B. Kharazian, "A molecular dynamics study on the thermal properties of carbon-based gold nanoparticles," *Journal of Molecular Modeling*, vol. 26, oct 2020.
- [58] G. Monard and J.-L. Rivail, Solvent Effects in Quantum Chemistry, pp. 1–13. Dordrecht: Springer Netherlands, 2016.
- [59] R. E. Skyner, J. L. McDonagh, C. R. Groom, T. van Mourik, and J. B. O. Mitchell, "A review of methods for the calculation of solution free energies and the modelling of systems in solution," *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 17, no. 9, p. 6174–6191, 2015.
- [60] C. J. Cramer, Essentials of computational chemistry. Chichester, England: John Wiley & Sons, 2 ed., Sept. 2004.
- [61] J. Ho and M. Z. Ertem, "Calculating free energy changes in continuum solvation models," *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 120, p. 1319–1329, Feb. 2016.
- [62] A. V. Marenich, C. J. Cramer, and D. G. Truhlar, "Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions," *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 113, p. 6378–6396, Apr. 2009.

- [63] C. Li, M. Hou, H. Dong, and R. Liu, "Theoretical insights into photoinduced excited-state behaviors for the novel chephl fluorophore: Effects of solvent polarity," *Journal of the Chinese Chemical Society*, vol. 71, p. 120–127, Jan. 2024.
- [64] Y. Dague, S.-J. Koyambo-Konzapa, H. Nose, A. Minguirbara, M. Nsangou, and G. Amolo, "Dft investigation on the structural and vibrational behaviours of the non-protein amino acids in hybrid explicit/continuum solvent: a case of the zwitterions -aminobutyric and aminoisobutyric acids," *Journal of Molecular Modeling*, vol. 30, Dec. 2023.
- [65] D. Pogocki, J. Kisała, B. Bankiewicz, J. Goclon, P. Kolek, and T. Szreder, "Reduction potentials of perfluorinated organic acids in alkaline polar solvents. computational thermodynamic insight into the electron-attachment induced defluorination," *Journal of Molecular Liquids*, vol. 397, p. 123929, Mar. 2024.
- [66] P. Politzer, P. R. Laurence, and K. Jayasuriya, "Molecular electrostatic potentials: an effective tool for the elucidation of biochemical phenomena.," *Environmental Health Perspectives*, vol. 61, p. 191–202, Sept. 1985.
- [67] S. R. Gadre, C. H. Suresh, and N. Mohan, "Electrostatic potential topology for probing molecular structure, bonding and reactivity," *Molecules*, vol. 26, p. 3289, May 2021.
- [68] A. M. Bayoumy, M. Ibrahim, and A. Omar, "Mapping molecular electrostatic potential (mesp) for fulleropyrrolidine and its derivatives," *Optical and Quan*tum Electronics, vol. 52, July 2020.
- [69] A. E. Reed, L. A. Curtiss, and F. Weinhold, "Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint," *Chemical Reviews*, vol. 88, p. 899–926, Sept. 1988.
- [70] S. Zinatloo-Ajabshir, S. Rakhshani, Z. Mehrabadi, M. Farsadrooh, M. Feizi-Dehnayebi, S. Rakhshani, M. Dušek, V. Eigner, S. Rtimi, and T. M. Aminabhavi, "Novel rod-like [cu(phen)2(oac)]·pf6 complex for high-performance visible-light-driven photocatalytic degradation of hazardous organic dyes: Dft approach, hirshfeld and fingerprint plot analysis," *Journal of Environmental Management*, vol. 350, p. 119545, Jan. 2024.
- [71] S. Silvarajoo, U. M. Osman, K. H. Kamarudin, M. H. Razali, H. M. Yusoff, I. U. H. Bhat, M. Z. H. Rozaini, and Y. Juahir, "Dataset of theoretical molecular electrostatic potential (mep), highest occupied molecular orbital-lowest unoccupied molecular orbital (homo-lumo) band gap and experimental colecole plot of 4-(ortho-, meta- and para-fluorophenyl)thiosemicarbazide isomers," *Data in Brief*, vol. 32, p. 106299, Oct. 2020.
- [72] B. Ruscic and D. H. Bross, *Thermochemistry*, p. 3–114. Elsevier, 2019.

- [73] K. K. Irikura and D. J. Frurip, Computational Thermochemistry, p. 2–18. American Chemical Society, Feb. 1998.
- [74] O. V. Dorofeeva, O. N. Ryzhova, and A. I. Druzhinina, "Thermochemistry of furan and its derivatives: A high-level ab initio study," *Journal of Chemical amp; Engineering Data*, Feb. 2024.
- [75] H. R. Ghenaatian, M. Shakourian-Fard, V. Alizadeh, and G. Kamath, "Dft study of interaction of palladium pdn (n = 1–6) nanoparticles with deep eutectic solvents," *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, vol. 110, p. 108072, Jan. 2022.
- [76] C. Popa, T. Zhu, I. Tranca, P. Kaghazchi, T. Jacob, and E. J. M. Hensen, "Structure of palladium nanoparticles under oxidative conditions," *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 17, no. 3, p. 2268–2273, 2015.
- [77] L. O. Mark, C. Zhu, J. W. Medlin, and H. Heinz, "Understanding the surface reactivity of ligand-protected metal nanoparticles for biomass upgrading," ACS Catalysis, vol. 10, p. 5462–5474, Apr. 2020.
- [78] J. P. Guthrie, "A blind challenge for computational solvation free energies: Introduction and overview," *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 113, p. 4501–4507, Apr. 2009.
- [79] G. Duarte Ramos Matos, D. Y. Kyu, H. H. Loeffler, J. D. Chodera, M. R. Shirts, and D. L. Mobley, "Approaches for calculating solvation free energies and enthalpies demonstrated with an update of the freesolv database," *Journal of Chemical amp; Engineering Data*, vol. 62, p. 1559–1569, Apr. 2017.
- [80] J. Ho, A. Klamt, and M. L. Coote, "Comment on the correct use of continuum solvent models," *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 114, p. 13442–13444, Dec. 2010.
- [81] E. S. Aazam and R. Thomas, "Understanding the behavior of a potential anticancer lamotrigine in explicit solvent (water and dmso) using quantum mechanical tools and abinitio molecular dynamics," *Chemical Physics Impact*, vol. 8, p. 100404, June 2024.
- [82] A. D. Wilson, Z. H. Foo, A. S. Jayasinghe, C. Stetson, H. Lee, H. W. Rollins, A. Deshmukh, and J. H. Lienhard, "Modeling henry's law and phase separations of water-nacl-organic mixtures with solvation and ion-pairing," *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 26, no. 2, p. 749–759, 2024.
- [83] R. Gholizadeh, M. Pavlin, B. Likozar, and M. Huš, "Why including solvation is paramount: First-principles calculations of electrochemical co2 reduction to co on a cu(100)," 2024.

- [84] Y.-J. Tu, D. Njus, and H. B. Schlegel, "A theoretical study of ascorbic acid oxidation andbHOO/b·/bo/bsub2/sub·sup-/supradical scavenging," Organic & amp Biomolecular Chemistry, vol. 15, no. 20, pp. 4417–4431, 2017.
- [85] F. Sebesta, Sovová, and J. V. Burda, "Determination of amino acids' pka: Importance of cavity scaling within implicit solvation models and choice of dft functionals," *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 128, p. 1627–1637, Feb. 2024.
- [86] J. Alva-Ensastegui, E. Morales-Avila, A. P. de la Luz, and M. Bernad-Bernad, "Determination of pka values and deprotonation order of methotrexate using a combined experimental-theoretical study and binding constants of the methotrexate-laponite complex at different ph values," *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, vol. 449, p. 115406, Apr. 2024.
- [87] J. W. Ochterski, Thermochemistry in Gaussian. Gaussian, Inc., June 2000. Accessed: 2023-09-14.
- [88] D. A. McQuarrie and J. D. Simon, *Molecular Thermodynamics*. Sausalito, CA: University Science Books, Feb. 1999.
- [89] J. T. Yates, Jr and J. K. Johnson, *Molecular physical chemistry for engineers*. Sausalito, CA: University Science Books, Mar. 2007.
- [90] D. Kondepudi, Introduction to modern thermodynamics. Nashville, TN: John Wiley & Sons, May 2008.
- [91] D. A. McQuarrie and J. D. Simon, *Molecular Thermodynamics*. Sausalito, CA: University Science Books, Feb. 1999.
- [92] P. Debye, "Zur theorie der spezifischen wärmen," Annalen der Physik, vol. 344, p. 789–839, Jan. 1912.
- [93] A. R. Oganov, J. P. Brodholt, and G. David Price, "Comparative study of quasiharmonic lattice dynamics, molecular dynamics and debye model applied to mgsio3 perovskite," *Physics of the Earth and Planetary Interiors*, vol. 122, p. 277–288, Dec. 2000.
- [94] M. D. Schwartz, "Statistical mechanics , spring 2019 lecture 10 : Quantum statistical mechanics 1," 2019.
- [95] C. Kittel, Introduction to solid state physics. Nashville, TN: John Wiley & Sons, 8 ed., Oct. 2004.
- [96] P. Y. Yu and M. Cardona, Fundamentals of semiconductors. Graduate texts in physics, Berlin, Germany: Springer, 4 ed., May 2010.
- [97] B.-X. Wang, L.-P. Zhou, and X.-F. Peng, "Surface and size effects on the specific heat capacity of nanoparticles," *International Journal of Thermophysics*, vol. 27, p. 139–151, Jan. 2006.

- [98] B. J. Abdullah, M. S. Omar, and Q. Jiang, "Size effects on cohesive energy, debye temperature and lattice heat capacity from first-principles calculations of sn nanoparticles," *Proceedings of the National Academy of Sciences, India Section A: Physical Sciences*, vol. 88, p. 629–632, Dec. 2017.
- [99] A. Ibrahim, K. Tani, K. Hashi, B. Zhang, Z. Homonnay, E. Kuzmann, A. Bafti, L. Pavić, S. Krehula, M. Marciuš, and S. Kubuki, "Debye temperature evaluation for secondary battery cathode of -snxfe1xooh nanoparticles derived from the 57fe- and 119sn-mössbauer spectra," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 25, p. 2488, Feb. 2024.
- [100] M. Michailov and I. Avramov, "Surface energy, surface debye temperature and specific heat of nanocrystals," J. Phys. Conf. Ser., vol. 398, p. 012008, Dec. 2012.
- [101] P. Jurečka, J. Šponer, J. Černý, and P. Hobza, "Benchmark database of accurate (mp2 and ccsd(t) complete basis set limit) interaction energies of small model complexes, dna base pairs, and amino acid pairs," *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 8, no. 17, p. 1985–1993, 2006.
- [102] J. G. Hill, "Gaussian basis sets for molecular applications," International Journal of Quantum Chemistry, vol. 113, p. 21–34, Oct. 2012.
- [103] L. C. Bichara, H. E. Lanús, C. G. Nieto, and S. A. Brandán, "Density functional theory calculations of the molecular force field of <scp>l</scp>-ascorbic acid, vitamin c," *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 114, p. 4997–5004, Mar. 2010.
- [104] P. Tarakeshwar and S. Manogaran, "Ground state vibrations of citric acid and the citrate trianion—an ab initio study," *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy*, vol. 50, p. 2327–2343, Dec. 1994.
- [105] C. Majumder and S. K. Kulshreshtha, "Structural and electronic properties of $Au_n \ (n = 2 10)$ clusters and their interactions with single s atoms: *Ab initio* molecular dynamics simulations," *Physical Review B*, vol. 73, Apr. 2006.
- [106] F. Jensen, Introduction to computational chemistry. Nashville, TN: John Wiley & Sons, 3 ed., Feb. 2017.
- [107] F. S. Carvalho and J. P. Braga, "Dft study of small gold clusters, au n (2 n 6): Stability and charge distribution using m08-so functional," *Brazilian Journal of Physics*, vol. 48, p. 390–397, May 2018.
- [108] N. S. Phala, G. Klatt, and E. v. Steen, "A dft study of hydrogen and carbon monoxide chemisorption onto small gold clusters," *Chemical Physics Letters*, vol. 395, p. 33–37, Sept. 2004.

- [109] C. Zhang, J. Zhang, B. Han, Y. Zhao, and W. Li, "Synthesis of icosahedral gold particles by a simple and mild route," *Green Chemistry*, vol. 10, no. 10, p. 1094, 2008.
- [110] S. Pande, X. Gong, L.-S. Wang, and X. C. Zeng, "Au60-: The smallest gold cluster with the high-symmetry icosahedral core au13," *The Journal of Physical Chemistry Letters*, vol. 10, p. 1820–1827, Mar. 2019.
- [111] B. Kutus, C. Dudás, S. Friesen, G. Peintler, I. Pálinkó, P. Sipos, and R. Buchner, "Equilibria and dynamics of sodium citrate aqueous solutions: The hydration of citrate and formation of the na3cit0 ion aggregate," *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 124, p. 9604–9614, Oct. 2020.
- [112] H. Tang, C. Luo, H. Lu, K. Wu, Y. Liu, Y. Zhu, B. Wang, and B. Liang, "Readily available, biocompatible sodium citrate catalyst for efficient glycerol carbonate production through transesterification of glycerol and ethylene carbonate," *Chemical Engineering Journal*, vol. 481, p. 148552, Feb. 2024.
- [113] X. Sun, M. Tan, J. Fang, S. Wang, Y. Guo, Z. Cao, T. Xie, K. Xu, Z. Zhao, and W. Zhang, "Cubic zinc-doped iron oxide nanoparticles with poly(ethylene glycol) or sodium citrate surface coatings for tumor imaging," ACS Applied Nano Materials, vol. 7, p. 7543–7554, Mar. 2024.
- [114] L. Malassis, R. Dreyfus, R. J. Murphy, L. A. Hough, B. Donnio, and C. B. Murray, "One-step green synthesis of gold and silver nanoparticles with ascorbic acid and their versatile surface post-functionalization," *RSC Advances*, vol. 6, no. 39, p. 33092–33100, 2016.
- [115] M. Jabbari and S. Khosravinia, "Thermodynamic study on the acid-base properties of antioxidant compound ascorbic acid in different naclo4aqueous ethanol solutions," *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 2015.
- [116] S. R. Nozawa, I. C. Rigoli, G. Thedei, and A. Rossi, "Mind the buffering capacity of citric acid," *Fungal Genetics Reports*, vol. 42, p. 56, July 1995.
- [117] S. Rayne and K. Forest, "A comparative examination of density functional performance against the isol24/11 isomerization energy benchmark," *Computational and Theoretical Chemistry*, vol. 1090, p. 147–152, Aug. 2016.
- [118] M. M. Barbooti and D. A. Al-Sammerrai, "Thermal decomposition of citric acid," *Thermochimica Acta*, vol. 98, p. 119–126, Feb. 1986.
- [119] S. Jingyan, L. Yuwen, W. Zhiyong, and W. Cunxin, "Investigation of thermal decomposition of ascorbic acid by tg-ftir and thermal kinetics analysis," *Journal* of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, vol. 77, p. 116–119, Apr. 2013.
- [120] T. H. Boyer, "Quantum zero-point energy and long-range forces," Annals of Physics, vol. 56, p. 474–503, Feb. 1970.

Apéndice A

Apéndices

A.1. Gaussian

A.1.1. Archivo de entrada para la optimización geométrica

%npr %rwf	ocshared=20				4 4 1 1 4 0 4 0 0 0		
%rwf				\rightarrow	1.1/131900	0.1501130	0
/0	=Acidocítrico	_2.rwf	22	С		2.587053	00
%NoS	ave			\hookrightarrow	-0.48870700	0.154302	00
%chk	=Acidocítrico	_2.chk	23	С		-2.510453	00
# op	t=(maxcycles=	512) freq		\hookrightarrow	-0.31794900	-0.028878	00
\hookrightarrow	<pre>scrf=(smd,sol</pre>	vent=water) gen m()62x 24	Η		1.182733	00
\hookrightarrow	<pre>scf=(maxcycle</pre>	=512)		\hookrightarrow	-2.07274000	0.352796	00
			25	Η		1.180151	00
Acid	ocítrico_2			\hookrightarrow	-0.90419400	1.681745	00
			26	Η		-1.296174	00
0 1				\hookrightarrow	-1.99790200	0.410041	00
0		0.04813100	27	Н		-1.295499	00
\hookrightarrow	-0.62852900	-1.42849900		\hookrightarrow	-0.75249000	1.654407	00
0		-0.14760400	28	Η		-0.536865	00
\hookrightarrow	1.51114000	1.42706300		\hookrightarrow	-0.00061400	-1.879384	00
0		0.34503800	29	Η		1.887774	00
\hookrightarrow	1.94825600	-0.71548100		\hookrightarrow	-0.36225500	-1.612403	00
0		3.48554700	30	Η		-0.035193	00
\hookrightarrow	-0.34028200	0.92865000		\hookrightarrow	2.47062200	1.5039920	0
0		-3.62808200	31	Η		-4.383042	00
\hookrightarrow	-0.81578000	0.50828600		\hookrightarrow	-0.39235200	0.072205	00
0		2.73821000	32				
\hookrightarrow	-0.25516800	-1.14979700	33	H	0		
0		-2.51251800	34	S	3 1.00		
\hookrightarrow	0.51391500	-0.89678000	35		34.0613410		
С		0.00123300			↔ 0.6025197	78 D -02	
\hookrightarrow	-0.34690500	-0.04789000	36		5.1235746		
С		1.22346100			↔ 0.450210)94 D -01	
\hookrightarrow	-1.00812900	0.60020500	37		1.1646626		0.20189726
С		-1.27157200	38	S	1 1.00		
•							
	<pre></pre>	→ 1.51114000 0 → 1.94825600 0 → -0.34028200 0 → -0.81578000 0 → -0.25516800 0 → 0.51391500 C → -0.34690500 C → -1.00812900 C	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$

40	S	1 1.00	80		0.	90985336424 D -01	1.0000000
41		0.10307241	1.000000 81	 F	1	1.00	
42	Ρ	1 1.00	82		0.	76100000	1.0000000
43		0.800000	1.0000000 83	***:	*		
44	Ρ	1 1.00	84	0	0		
45		0.95774129632 D -01	1.0000000 85	S	6	1.00	
46	**	<**	86	2	7032.	3826310	
47	С	0		_	→ 0.	21726302465 D -03	
48	S	6 1.00	87	4	4052.	3871392	
49		13575.3496820			→ 0	.16838662199 D -02	
		↔ 0.22245814352 D -03	88		922.	32722710	
50		2035_2333680	00		<u> </u>	0 87395616265 D -02	
00		\rightarrow 0.17232738252 D -02	89		261	24070989	
51		463 22562359	65			0.35239968808 D -01	
51		0.89255715314 D _02	00		25	354641351	
50		$\stackrel{\hookrightarrow}{\rightarrow} 0.03233713314 \underline{\textbf{D}} - 02$	90		00.	0 11153510115	
52		0 35727084502 D 01	01		⇒ 21	0.11100019110	
-		$\rightarrow 0.33727964302\mathbf{D}-01$	91		51.	0.00000240	
53		42.055015691		c	\rightarrow	1 00	
		↔ 0.11076259931	92	5	40	1.00	
54		15.584185766	93		12.	260860728	
	a	$\hookrightarrow 0.24295627626$			\hookrightarrow	0.39768730901	
55	ъ	2 1.00	94		4.	9987076005	
56		6.2067138508		a	ب م	0.24627849430	
		$\rightarrow 0.41440263448$	95	S	1	1.00	4 0000000
57		2.5764896527	96	~	1.	1703108158	1.0000000
	-	→ 0.23744968655	97	S	1	1.00	
58	S	1 1.00	98		0.	46474740994	1.0000000
59		0.57696339419	1.0000000 99	S	1	1.00	
60	S	1 1.00	100		0.	18504536357	1.0000000
61		0.22972831358	1.000000101	S	1	1.00	
62	S	1 1.00	102		0.	70288026270 D -01	1.0000000
63		0.95164440028 D -01	1.000000103	Р	4	1.00	
64	S	1 1.00	104		63.	274954801	
65		0.48475401370 D -01	1.0000000		\hookrightarrow	0.60685103418 D -02	
66	Ρ	4 1.00	105		14.	627049379	
67		34.697232244			\hookrightarrow	0.41912575824 D -01	
		↔ 0.53333657805 D -02	106		4.	4501223456	
68		7.9582622826			_;	0.16153841088	
		↔ 0.35864109092 D -01	107		1.	5275799647	
69		2.3780826883			9	0.35706951311	
		\leftrightarrow 0.14215873329	108	Р	1	1.00	
70		0.81433208183	109		0.	52935117943	
		↔ 0.34270471845			4	.44794207502	
71	Ρ	1 1.00	110	Р	1	1.00	
72		0.28887547253	111		0.	17478421270	
		→ .46445822433				.24446069663	
73	Р	1 1.00	112	Р	1	1.00	
74		0.10056823671	113		0.	51112745706 D -01	1.0000000
			114	 D	1	1.00	
75	D	1 1.00	115		2.	31400000	1.0000000
76		1.09700000	1.0000000116	D	1	1.00	
77	D	1 1.00	117		0.	64500000	1.0000000
78	-	0.31800000	1.000000118	D	1	1.00	
79	D	1 1.00			_		

119	0.14696477366	1.0000000 38	S	6 1.00	
120	F 1 1.00	39	1	3575.3496820	
121	1.42800000	1.0000000	د	→ 0.22245814352 D -03	
122	****	40		2035.2333680	
123				↔ 0.17232738252 D -02	
124		41		463.22562359	
				↔ 0.89255715314 D -02	
	A 1.9 Cádima aiam			131.20019598	
	A.1.2. Coulgo ejen	ipio de		$\rightarrow 0.35727984502\text{D}-01$	
	cálculo de fre	ecuencia	3	42.853015891 \leftrightarrow 0.11076259931	
	vibracionales	a varias	5	15.584185766	
	temperaturas			↔ 0.24295627626	
	temperaturas	45	S	2 1.00	
1	old=Acidocítrico_19_20_21.chk	46		6.2067138508	
2	material=AC			↔ 0.41440263448	
3	cores=20	47		2.5764896527	
4	mem=100		-	→ 0.23744968655	
5	multipicidad=1	48	S	1 1.00	
6	carga=-3	49	a	0.57696339419	1.0000000
7		50	5	1 1.00	1 0000000
8	for variable in $\{1552\}$	51	c	0.22972831358	1.0000000
9	do	52	S	1 1.00	1 0000000
10	Temp=\$variable	53	q	1 1 00	1.0000000
11	echo "%oldchk="\$old"	55	D	0 48475401370 D -01	1 0000000
12	%nprocsnared=*\$cores*	56	P	4 1.00	1.0000000
13	/ mem - pmem GD	muf 57	-	34.697232244	
14	% chk="\$material" = \$variable".	chk		↔ 0.53333657805 D -02	
10	VNoSave	58		7.9582622826	
10	# freq geneen Geom=Check Gues	s=Read		↔ 0.35864109092 D -01	
11	\rightarrow m062x Temperature="\$Temp"	/ 59		2.3780826883	
18				↔ 0.14215873329	
19	Temperature	60		0.81433208183	
20	-			↔ 0.34270471845	
21	"\$carga" "\$multipicidad"	61	Р	1 1.00	
22		62		0.28887547253	
23	Н О			↔ .46445822433	
24	S 3 1.00	63	Р	1 1.00	
25	34.0613410	64		0.10056823671	
	↔ 0.60251978 D -02		D	→ .24955789874	
26	5.1235746	65	D	1 00700000	1 0000000
	$\rightarrow 0.45021094\text{D}-01$	00	ח	1 1 00	1.0000000
27	1.1646626	0.201897267	D	0 31800000	1 0000000
28	5 I I.00	1 000000 69	D	1 1.00	1.0000000
29	G 1 1 00	70	-	0.90985336424 D -01	1.0000000
3U 21	0 10307241	1 0000000 71	F	1 1.00	
31 39	P 1 1.00	72		0.76100000	1.0000000
33	0.800000	1.0000000 73	***	*	
34	P 1 1.00	74	0	0	
35	0.95774129632 D -01	1.0000000 75	S	6 1.00	
36	****				
37	C 0				

APÉNDICE A. APÉNDICES

76	2	7032.3826310	96	4.4501223456
	ے	→ 0.21726302465 D -03		↔ 0.16153841088
77	4	4052.3871392	97	1.5275799647
		→ 0.16838662199 D -02		↔ 0.35706951311
78		922.32722710	98	P 1 1.00
		↔ 0.87395616265 D -02	99	0.52935117943
79		261.24070989		↔ .44794207502
		↔ 0.35239968808 D -01	100	P 1 1.00
80		85.354641351	101	0.17478421270
		↔ 0.11153519115		→ .24446069663
81		31.035035245	102	P 1 1.00
		↔ 0.25588953961	103	0.51112745706 D -01 1.0000000
82	S	2 1.00	104	D 1 1.00
83		12.260860728	105	2.31400000 1.000000
		→ 0.39768730901	106	D 1 1.00
84		4.9987076005	107	0.64500000 1.000000
		→ 0.24627849430	108	D 1 1.00
85	S	1 1.00	109	0.14696477366 1.0000000
86		1.1703108158	1.000000110	F 1 1.00
87	S	1 1.00	111	1.42800000 1.000000
88		0.46474740994	1.000000112	****
89	S	1 1.00	113	
90		0.18504536357	1.000000114	
91	S	1 1.00	115	" > \$material"_"\$variable."gjf"
92		0.70288026270 D -01	1.000000116	
93	Р	4 1.00	117	g16 < <mark>\$</mark> material"_"\$variable."gjf">
94		63.274954801		→ \$material"_"\$variable."log"
		↔ 0.60685103418 D -02	118	
95		14.627049379	119	done
		↔ 0.41912575824 D -01		

A.2. Coordenadas redundantes de los sistemas optimizados

Tabla A.1: Coordenadas de los átomos para el confórmero óptimo de 6 átomos de optimizada de los cúmulos de oro de 6 átooro.

Átomo	X	Y	\mathbf{Z}
Au	0.000000	2.686593	-1.551139
Au	0.000000	0.000000	-1.687144
Au	0.000000	1.460505	0.843425
Au	0.000000	-1.460505	0.843425
Au	0.000000	0.000000	3.102572
Au	0.000000	-2.686593	-1.551139

Tabla A.2: Coordenadas de la geometría mos con efecto del disolvente.

Átomo	X	Y	\mathbf{Z}
Au	0.235604	2.491129	0.000000
Au	0.168531	0.768314	2.386432
Au	0.168531	-2.016598	1.475157
Au	0.168531	-2.016598	-1.475157
Au	0.168531	0.768314	-2.386432
Au	-0.909727	0.005439	0.000000

Tabla A.3: Coordenadas de la geometría optimizada de los cúmulos de oro de 10 átomos.

Átomo	X	Y	\mathbf{Z}
1	0.85543348	0.56516611	-1.22045561
2	-1.99637193	0.95480052	-0.43307046
3	-4.16721272	-0.57707793	-0.08565051
4	-0.31504793	3.02236846	-0.96037159
5	3.27605233	-0.79523358	-1.30621254
6	2.67919666	0.24925460	1.21407154
7	0.15886276	-1.00133253	1.81344760
8	0.85890096	-2.28416864	-0.61560645
9	0.40738718	1.75246290	1.65750380
10	-1.75720079	-1.88623992	-0.06365578

Tabla A.4: Coordenadas de la geometría optimizada de los cúmulos de oro de 10 átomos con efecto de disolvente.

Átomo	X	Y	Z
1	0.96621524	0.65376283	-1.14217897
2	-1.91379225	0.89560484	-0.36326875
3	-4.09501053	-0.63860754	-0.07109064
4	-0.35215271	3.01616614	-1.06713815
5	3.43892657	-0.71970253	-1.12484823
6	2.45678843	-0.01927107	1.36181115
7	-0.21616107	-0.83336692	1.75608792
8	1.00032980	-2.16320702	-0.56679657
9	0.36821652	1.83969419	1.59453003
10	-1.65336000	-2.03107292	-0.37710779

Átomo	X	Y	\mathbf{Z}
1	-0.195943	-1.152331	-0.642455
2	1.287409	0.16504	1.412645
3	-0.80633	2.346064	-0.333147
4	3.870125	-0.124121	0.214472
5	-3.119029	0.540304	0.550122
6	-2.053453	-2.18581	0.085502
7	0.255417	0.202588	-0.788139
8	1.517814	0.422738	0.040361
9	-0.908229	1.016734	-0.324046
10	2.671993	-0.410874	-0.486143
11	-1.900454	0.206936	0.057002
12	-1.453543	-1.159782	-0.137585
13	0.470833	0.384015	-1.84364
14	1.775966	1.481176	-0.035438
15	2.424067	-1.474328	-0.405092
16	2.847393	-0.172073	-1.535015
17	1.05463	-0.76898	1.518204
18	-1.616486	2.756381	0.006904
19	3.721604	-0.321808	1.148056
20	-3.638239	-0.267595	0.68021

Tabla A.6: Coordenadas de los átomos pa-

ra la molécula optimizada de ácido ascór-

bico con efecto de disolvente.

Tabla A.5: Coordenadas de los átomos para la molécula optimizada de ácido ascórbico.

Átomo	X	Y	Z
1	-0.195994	-1.136971	-0.650894
2	1.309871	0.013249	1.399301
3	-0.793334	2.365881	-0.281648
4	3.860861	-0.133229	0.239413
5	-3.121515	0.532733	0.537265
6	-2.087866	-2.151386	0.059035
7	0.254836	0.215623	-0.773632
8	1.520495	0.40524	0.059453
9	-0.906083	1.033654	-0.299432
10	2.703345	-0.348439	-0.52888
11	-1.902865	0.224682	0.051544
12	-1.467527	-1.152341	-0.159364
13	0.472647	0.414718	-1.827158
14	1.752946	1.472338	0.088986
15	2.456345	-1.416368	-0.590921
16	2.913668	0.010639	-1.537836
17	0.986106	-0.897256	1.399306
18	-1.59581	2.760122	0.083049
19	3.617377	-0.239567	1.166696
20	-3.592674	-0.297358	0.699978

Tabla A.7: Coordenadas de los átomos para la molécula optimizada de ácido cítrico.

Átomo	X	Y	\mathbf{Z}
1	0.028716	-0.710498	-1.364959
2	-0.042816	1.688244	1.271767
3	0.056668	1.89633	-0.959436
4	2.751516	0.776141	-0.111939
5	-3.494294	-1.294983	0.052684
6	3.412804	-1.356759	-0.097378
7	-2.689502	0.751035	-0.338623
8	0.002825	-0.313458	-0.021566
9	1.230197	-0.891175	0.697808
10	-1.245253	-0.890183	0.655916
11	0.008419	1.218079	0.022391
12	2.521438	-0.377747	0.115213
13	-2.52477	-0.367253	0.058009
14	1.196117	-1.976518	0.622345
15	1.212373	-0.609166	1.752602
16	-1.219589	-1.975348	0.568028
17	-1.254549	-0.632281	1.717592
18	0.025346	0.097793	-1.902102
19	4.215338	-0.945343	-0.451838
20	-0.027044	2.655357	1.222885
21	-4.289855	-0.880146	-0.313081

Tabla A.8: Coordenadas de los átomos para la molécula optimizada de ácido cítrico con efecto de disolvente.

Átomo	X	Y	Z
1	0.003914	-0.388084	1.545453
2	-0.251	1.336455	-1.572774
3	0.152026	2.103206	0.489359
4	-2.642375	0.753791	0.416888
5	3.584549	-0.950157	-0.596848
6	-3.563888	-1.209001	-0.120826
7	2.65702	0.404311	0.916816
8	0.000542	-0.291888	0.140671
9	-1.231474	-1.034929	-0.361232
10	1.237965	-0.961012	-0.473313
11	-0.035613	1.186889	-0.268056
12	-2.526111	-0.385512	0.032747
13	2.540512	-0.414229	0.033309
14	-1.208857	-2.053577	0.026489
15	-1.222511	-1.10256	-1.451152
16	1.214501	-2.025593	-0.2267
17	1.225868	-0.882217	-1.561019
18	0.769745	0.1078	1.874076
19	-4.383957	-0.738493	0.107267
20	-0.238051	2.283174	-1.795439
21	4.406369	-0.58863	-0.222831

A.3. Python

A.3.1. Código de extracción de las propiedades termodinámicas

```
import os
1
\mathbf{2}
   import re
3
   root_directory = r'Ruta'
4
   output_filename = 'temp.txt'
5
6
   # open the output file for writing
7
   with open(output_filename, 'w') as f_out:
8
9
        # write the column headers to the output file
10
        f_out.write("Grandparent Directory\tParent Directory\tCurrent
11
        → Directory\tFilename\tFree Energies\tTotal 1\tTotal 2\tTotal
        → 3\tEnthalpies\tEnergies\n")
12
        # create a list to store the results
13
        results = []
14
15
        # loop through each directory and file in the root directory and its
16
        \hookrightarrow subdirectories
        for directory, subdirectories, files in os.walk(root_directory):
17
            for filename in files:
18
                if filename.endswith('.log'):
19
```

```
20
                     # get the names of the current, previous, and grandparent
                     \hookrightarrow directories
                     current_dir = os.path.basename(directory)
21
                     parent_dir = os.path.basename(os.path.dirname(directory))
22
                     grandparent_dir = os.path.basename(os.path.dirname
23
                        (os.path.dirname(directory)))
                     \hookrightarrow
24
                     # open the file and read its contents
25
                     with open(os.path.join(directory, filename), 'r') as f_in:
26
                         file_contents = f_in.read()
27
28
                     # extract the specific values using regular expressions
29
                     pattern1 = re.compile(r'Sum of electronic and thermal Free
30
                     \rightarrow Energies=\s*(-?\d+\.\d+)')
                     match1 = pattern1.search(file_contents)
31
                     if match1:
32
                         value1 = match1.group(1)
33
                     else:
34
                         value1 = 'N/A'
35
36
                     pattern2 = re.compile(r'\s*Total\s+(-?\d+\.\d+)
37
                     match2 = pattern2.search(file_contents)
38
                     if match2:
39
                         value2 = match2.group(1)
40
                         value3 = match2.group(2)
41
                         value4 = match2.group(3)
42
                     else:
43
                         value2 = 'N/A'
44
                         value3 = 'N/A'
45
                         value4 = 'N/A'
46
47
                     pattern3 = re.compile(r'Sum of electronic and thermal
48
                     \rightarrow Enthalpies=\s*(-?\d+\.\d+)')
                     match3 = pattern3.search(file_contents)
49
                     if match3:
50
                         value5 = match3.group(1)
51
                     else:
52
                         value5 = 'N/A'
53
54
                     pattern4 = re.compile(r'Sum of electronic and thermal
55
                     \rightarrow Energies=\s*(-?\d+\.\d+)')
                     match4 = pattern4.search(file_contents)
56
                     if match4:
57
                         value6 = match4.group(1)
58
                     else:
59
                         value6 = 'N/A'
60
61
                     # add the directory names, filename, and values to the results
62
                     \hookrightarrow list
                     results.append((grandparent_dir, parent_dir, current_dir,
63
                     → filename, value1, value2, value3, value4, value5, value6))
64
65
        # sort the results list alphabetically based on the directory names
```

```
66 results_sorted = sorted(results, key=lambda x: (x[0], x[1], x[2], x[3]))
67
68 # write the sorted results to the output file
69 for result in results_sorted:
70 f_out.write('\t'.join(result) + '\n')
```

A.3.2. Código para el ajuste del modelo de debye

```
import numpy as np
1
   from scipy.optimize import minimize
2
   from scipy.integrate import quad
3
   import random
4
5
   # Constants
6
   R = 1.9872036e-3 \# kcal/mol \cdot K
7
8
   # Data
9
   temperature = np.array([0, 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29,
10
    → 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 60, 70, 80, 90, 100, 110,
    → 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800,
    → 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600])
    cv = np.array([
11
        0, 7.4E-05, 0.000148, 0.000823, 0.002121, 0.003721, 0.005471, 0.007329,
12
        0.009275, 0.011288, 0.013337, 0.015391, 0.017422, 0.019407, 0.021328,
13
        0.023175, 0.02494, 0.02662, 0.028213, 0.029722, 0.031146, 0.03249, 0.033757,
14
        0.03495, 0.036075, 0.037133, 0.03813, 0.039068, 0.039952, 0.041947,
15
        0.045166, 0.047605, 0.049482, 0.050951, 0.052118, 0.05306, 0.053831,
16
        0.05447, 0.055005, 0.055459, 0.055848, 0.056182, 0.056474, 0.056728,
17
        0.058151, 0.058726, 0.059025, 0.059205, 0.059324, 0.059405, 0.059463,
18
        0.059507, 0.059539, 0.059565, 0.059584, 0.0596, 0.059612, 0.059623
19
   ])
^{20}
21
    # Define the modified Debye model with integer constraints for q and f
22
    def debye_model_modified(T, theta_D1, theta_D2, g, f):
23
        def integrand(x, theta_D):
^{24}
        # Use an approximation for large x to avoid overflow
25
            if x > 700: # This threshold can be adjusted based on your specific needs
26
                return 0 # For very large x, the contribution to the integral can be
27
                 \hookrightarrow considered negligible
            else:
28
                return x + 4 + np.exp(x) / (np.exp(x) - 1) + 2
29
30
        def debye_function(T, theta_D):
31
            R = 1.9872036e-3 # kcal/mol·K
32
            def debye_integral(temp, theta_D):
33
                result, _ = quad(integrand, 0, theta_D/temp, args=(theta_D,))
^{34}
                return result
35
36
            Cv = 9 * R * (T/theta_D) **3 * debye_integral(T, theta_D)
37
            return Cv
38
39
        integral1 = np.array([quad(integrand, 0, theta_D1 / t, args=(theta_D1,))[0] if
40
        \rightarrow t > 0 else 0 for t in T])
```

```
integral2 = np.array([quad(integrand, 0, theta_D2 / t, args=(theta_D2,))[0] if
41
        \rightarrow t > 0 else 0 for t in T])
42
        cv1 = 9 * R * g * (T / theta_D1)**3 * integral1
43
        cv2 = 9 * R * f * (T / theta_D2)**3 * integral2
44
45
46
        return cv1 + cv2
47
    # Objective function to minimize (RMSE)
48
    def objective(x):
49
        theta_D1, theta_D2, g, f = x
50
        g, f = int(np.round(g)), int(np.round(f)) # Enforce integer values for g and
51
        \hookrightarrow f
        predicted_cv = debye_model_modified(temperature, theta_D1, theta_D2, g, f)
52
        return np.sqrt(np.mean((cv - predicted_cv)**2))
53
54
    # Function to perform optimization multiple times
55
    def optimize_multiple_times(n_trials, bounds):
56
        best_result = None
57
        best_rmse = np.inf
58
59
        for _ in range(n_trials):
60
            initial_guess = [random.uniform(b[0], b[1]) for b in bounds]
61
            result = minimize(objective, initial_guess, bounds=bounds,
62
             \rightarrow method='L-BFGS-B')
63
            if result.fun < best_rmse:</pre>
64
                 best_result = result
65
                 best_rmse = result.fun
66
67
        return best_result
68
69
    # Bounds for theta_D1, theta_D2, q (1 to 10), f (1 to 10)
70
    bounds = [(1, 100), (100, 300), (1, 10), (1, 10)]
71
72
    # Perform optimization multiple times
73
    best_result = optimize_multiple_times(1000, bounds)
74
75
    # Extract the optimized parameters and convert q and f to integers
76
    theta_D1_opt, theta_D2_opt, g_opt, f_opt = best_result.x
77
    g_opt, f_opt = int(np.round(g_opt)), int(np.round(f_opt))
78
79
    # Print the optimized parameters and the objective function value (RMSE)
80
    print(f"Optimized parameters:\nTheta_D1: {theta_D1_opt}\nTheta_D2:
81
    \rightarrow {theta_D2_opt}\nG: {g_opt}\nF: {f_opt}\nRMSE: {best_result.fun}")
82
```