



UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE CIENCIAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

MODELO TEÓRICO DE SOLUBILIDAD PARA SOLVENTES NO ACUOSOS.  
UNA APROXIMACIÓN A PARTIR DE LA TEORÍA FUNCIONAL DE LA DENSIDAD  
CONCEPTUAL (cDFT)

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGISTER EN CIENCIAS QUÍMICAS

JOSÉ IGNACIO MUÑOZ ESPINOZA

PROFESOR GUÍA:

DR. RENATO CONTRERAS RAMOS

MIEMBROS DE LA COMISIÓN:

DR. FERNANDO MENDIZÁBAL (PRESIDENTE)

DR. MARIA SOLEDAD GUTIÉRREZ

DR. PABLO JAQUE

SANTIAGO DE CHILE

2024





**MODELO TEÓRICO DE SOLUBILIDAD PARA SOLVENTES NO  
ACUOSOS.  
UNA APROXIMACIÓN A PARTIR DE LA TEORÍA FUNCIONAL  
DE LA DENSIDAD CONCEPTUAL (cDFT)**

Tesis entregada a la  
Universidad de Chile  
en cumplimiento parcial de los requisitos  
para optar al Grado de Magister en Ciencias Químicas

Facultad de Ciencias

Por

José Ignacio Muñoz Espinoza

2024

Director de Tesis: Dr. Renato Contreras Ramos



**FACULTAD DE CIENCIAS**  
**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
**INFORME DE APROBACIÓN**  
**TESIS DE MAGÍSTER**

Se informa a la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias que la Tesis de Magister presentada por el candidato.

**José Ignacio Muñoz Espinoza**

Ha sido aprobada por la comisión de Evaluación de la tesis como requisito para optar al grado de Magister en Ciencias Químicas, en el examen de Defensa Privada de Tesis rendido el día .....

Director de Tesis:

Dr. Renato Contreras .....

Comisión de Evaluación de la Tesis:

Dr. Fernando Mendizábal (Presidente) .....

Dr. María Soledad Gutiérrez .....

Dr. Pablo Jaque .....



Dedicado a mi Madre, Hermanos y Familia, mis  
acompañantes eternos...

*“Las lecciones que no traen con ellas algo de dolor no valen la pena. Después de todo, nadie puede ganar nada sin haber sacrificado algo. Pero una vez que se haya superado ese dolor, se gana un corazón lo suficientemente fuerte como para nunca más ser vencido. Sí, un corazón de acero”*

Edward Elric, Fullmetal Alchemist Brotherhood

*“No sé si estoy equivocado, pero parece que se pueden obtener más verdades importantes para la humanidad desde la química que desde cualquier otra ciencia”*

Samuel Hahnemann

## **Agradecimientos**

En primera instancia estaré siempre agradecido de mi madre, hermanos y familia, quienes han estado a mi lado en todos mis años de estudio y en cada decisión que he tomado. Agradezco especialmente a mi madre Doris, mi fiel oyente y la razón de mi ser. A mis compañeros y amigos del Laboratorio Macedonia (UMCE), a Javier Romero quién ha estado durante años acompañándome con sus conversaciones. Al Profesor Germán Barriga y Rubén Arancibia, de los cuales no solo he aprendido de pedagogía y química, sino que también hemos reído por anécdotas y chistes. Agradezco a los compañeros/as que conocí en esta estancia, en especial de Natalia y Daniela, quienes en muchas ocasiones fueron mis ojos y oídos en aquellas clases que me ausentaba.

Agradezco en gran medida a mis profesores y maestros que he ido conociendo en el camino, en especial de aquellos profesores de la UMCE, como: Prof. Juan Vargas, Prof. Víctor Bahamondes y Prof. Carlos Garrido, los cuales siempre han creído en mí. A los profesores del departamento de química U Chile, como al Prof. Yutronic, quién siempre respondía a mis dudas e inquietudes, a los profesores Boris Weiss e Irma Crivelli por esos cafés y largas conversaciones. Al profesor Orlando Tapia, quién en dos días que compartí con él, me hizo reformular todo lo que creía *saber*. Por último, y no menos importante, agradezco a mi profesor y director, el Prof. Renato Contreras, quién me acompañó y creyó en mí, el cual con gran desinterés me ha enseñado y guiado en este camino de la química teórica.

También agradezco a la comisión de evaluación: Prof. Fernando Mendizábal, Prof. María Soledad Gutiérrez y Prof. Pablo Jaque, por sus tiempos, observaciones y correcciones.

Por último, esta tesis fue apoyada por el sistema de cómputo de alto rendimiento del PIDi – UTEM (SCC – PIDi – UTEM CONICYT – FONDEQUIP – EQM180180), de la cual estoy muy agradecido por prestarme el apoyo computacional.



# Índice General

	Pág.
Resumen	1
Abstract	3
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	5
1. Introducción	5
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DE TRABAJO	7
CAPÍTULO 2: SOLVENTES MOLECULARES. Solubilidad de compuestos orgánicos cristalinos	8
2. Modelo de Solubilidad	8
2.1. Modelo Límite: Transferencia Electrónica Total ( $\Delta N = \pm 1$ )	11
2.2. Modelo de Transferencia de Carga Parcial ( $\Delta N < \pm 1$ )	14
2.3. Solubilidad en Solventes Moleculares	18
2.4. Resultados y Discusión	21
Templado de Parámetros Kamlet – Taft y Propiedades Electrónicas	21
2.4.1. Templado de Parámetros HBA ( $\alpha$ )	21
2.4.2. Templado de Parámetros HBB ( $\beta$ )	24
2.4.3. Templado de Parámetros de Polarización dipolar ( $\pi^*$ )	26
2.4.4. Validación de Modelo Teórico de Solubilidad en Solventes Moleculares	29
CAPÍTULO 3: SOLUBILIDAD EN LÍQUIDOS IÓNICOS	39
3.1. Modelo Teórico de Solubilidad y Solvatación en Líquidos Iónicos (LIs)	40
CAPÍTULO 4: CONCLUSIONES GENERALES Y PERSPECTIVAS	55
REFERENCIAS	57
Anexo 1. Teoría Funcional de la Densidad (DFT)	68
Anexo 2. Propiedades electrónicas de Solventes Moleculares y Líquidos Iónicos	76
Anexo 3. Cuencas de Fukui	78
Anexo 4. Publicaciones	91



# Índice de Figuras

	Pág.
<b>Figura. 1.</b> Relación entre la formación de HB y la transferencia de carga. D = donante de HB, A = aceptor de HB.	9
<b>Figura. 2.</b> Estructuras moleculares de: (a) vainillina, (b) hesperidina y (c) luteolina.	20
<b>Figura. 3.</b> a) Relación lineal para la correlación HBA empírica ( $\alpha$ ) y calculada ( $\Delta E^+ N_{\Omega}^+$ ) de los alcoholes. b) Relación lineal para la correlación HBA empírica ( $\alpha$ ) y calculada ( $\Delta E^+ N_{\Omega}^+$ ) de los alcoholes tras excluir el etilenglicol.	23
<b>Figura. 4.</b> a) Relación lineal para la correlación HBA empírica ( $\alpha$ ) y calculada ( $\omega^+ N_{\Omega}^+$ ) de los alcoholes. b) Relación lineal para la correlación HBA empírica ( $\alpha$ ) y calculada ( $\omega^+ N_{\Omega}^+$ ) de los alcoholes tras excluir el etilenglicol.	24
<b>Figura. 5.</b> a) Relación lineal para la correlación HBB empírica ( $\beta$ ) y calculada ( $N_{\Omega}^- \epsilon_H$ ) de los alcoholes. b) Relación lineal para la correlación HBB empírica ( $\beta$ ) y calculada ( $N_{\Omega}^- \epsilon_H$ ) de los alcoholes en dos grupos principales: alcoholes alifáticos ( $\blacktriangle$ ) y alcoholes halogenados/aromáticos ( $\times$ ).	26
<b>Figura. 6.</b> a) Correlación lineal entre la polarizabilidad experimental ( $\pi^*$ ) y la suavidad calculada (S) de los alcoholes. b) Correlación lineal entre la polarizabilidad experimental ( $\pi^*$ ) y la suavidad calculada (S) de los alcoholes tras eliminar el etilenglicol, los aromáticos (2-feniletanol y alcohol bencílico), el alcohol-éter (2-metoxietanol) y los haloalcoholes (trifluoroetanol, hexafluoroisopropanol y 2-fluoroetanol).	27
<b>Figura. 7.</b> Relación lineal para la correlación empírica $\pi^*$ y (S + $\delta$ ) calculada de alcoholes excluyendo el etilenglicol y el 2-metoxietanol.	28
<b>Figura. 8.</b> Relación lineal para la correlación entre la solubilidad experimental ( $SP_{exp}$ ) y calculada ( $SP_{calc}$ ) de la vainillina en diferentes solventes orgánicos.	30
<b>Figura. 9.</b> Relación lineal para la correlación entre la solubilidad experimental ( $SP_{exp}$ ) y calculada ( $SP_{calc}$ ) de la hesperidina en diferentes solventes orgánicos. $\blacklozenge$ representa el valor predicho por el modelo de la ec. (2.22).	31
<b>Figura. 10.</b> Relación lineal para la correlación entre la solubilidad experimental ( $SP_{exp}$ ) y calculada ( $SP_{calc}$ ) de la luteolina en diferentes solventes orgánicos.	31
<b>Figura. 11.</b> Dominios obtenidos por cuencas electrófilas y nucleófilas en disolventes aislados (a.1., f.1. Transcutol, b.1. 2-butanol y c.1. etanol y d.1., e.1. metanol). Las regiones magenta representan dominios electrofilicos, mientras que las regiones cian representan dominios nucleofilicos. Enlaces de hidrógeno en dímero: a.2. vainillina/Transcutol, b.2. vainillina/2-butanol, c.2. hesperidina/etanol, d.2. hesperidina/metanol, e.2. luteolina/metanol y f.2. luteolina/Transcutol.	38

<b>Figura 12.</b> Estructura de los cationes y aniones que forman los LIs basados en MIM considerado en el presente estudio	40
<b>Figura 13.</b> Cuencas de distribución electrofílica (verde) y nucleofílica (azul) en líquidos iónicos derivados de MIM.	44
<b>Figura 14.</b> Correlación lineal entre la solubilidad experimental en CO <sub>2</sub> y la solubilidad calculada para cationes derivados de imidazolio que presentan distribuciones electrofílicas/nucleofílicas normales.	48
<b>Figura 15.</b> a) Cuencas de distribución electrofílica (verde) y nucleofílica (azul) en CO <sub>2</sub> y b) Distancias intermoleculares y energía libre de Gibbs de solvatación de los complejos pares iónicos ... CO <sub>2</sub> : [C6MIM][Tf2N] ... CO <sub>2</sub> , [C4MIM][Tf2N] ... CO <sub>2</sub> , [C2MIM][Tf2N] ... CO <sub>2</sub> , [C8MIM][PF <sub>6</sub> ] ... CO <sub>2</sub> , [C4MIM][PF <sub>6</sub> ] ... CO <sub>2</sub> y [C8MIM][BF <sub>4</sub> ] ... CO <sub>2</sub> .	53
<b>Figura 16.</b> Correlación lineal entre la solubilidad experimental del CO <sub>2</sub> ( $SP_{exp}$ ) y la energía libre de Gibbs de solvatación ( $\Delta G^{\circ}_{sol,IL}$ ) calculada por aproximación SMD – GIL.	53



# Índice de Tablas

	Pág.
<b>Tabla 1.</b> Valores empíricos del parámetro $\alpha$ disponibles en la literatura para las series de alcoholes, cuencas calculadas e índices de electrofilia	21
<b>Tabla 2.</b> Valores empíricos de $\beta$ para alcoholes, cuencas calculadas e índices de nucleofilia	25
<b>Tabla 3.</b> Valores empíricos de $\pi^*$ para los alcoholes S y (S + $\delta$ ) en unidades $eV^{-1}$ .	26
<b>Tabla 4.</b> Solubilidad experimental y calculada de la vainillina, la hesperidina y la luteolina (T = 298 K y P = 0.1 MPa) en diferentes solventes orgánicos. Error porcentual absoluto asociado a la solubilidad experimental y calculada ( $EA =  SP_{exp} - SP_{calc}  \times 100$ )	29
<b>Tabla 5.</b> Estadísticas y coeficientes de la regresión multilínea.	32
<b>Tabla 6.</b> Energía de interacción soluto/solvente considerando B3LYP/6-31G(d,p), M06/6-31G(d,p) y Basis Set Superposition Error (BSSE) ( $\Delta E_{A-B} = E_{AB} - (E_A + E_B) + BSSE$ ).	35
<b>Tabla 7.</b> Parámetros electrónicos en eV para la correlación entre la solubilidad experimental y calculada del CO <sub>2</sub> en una serie de LIs basados en metil-imidazolio. Datos experimentales en unidades de fracción molar de CO <sub>2</sub> . El error absoluto se determinó como: $EA =  SP_{exp} - SP_{calc}  \times 100$	41
<b>Tabla 8.</b> Potencial químico electrónico de los fragmentos iónicos que forman el par iónico correspondiente, evaluado en el nivel teórico B3LYP/6-31G(d,p).	50
<b>Tabla 9.</b> Descriptores macroscópicos del solvente para 6 líquidos iónicos y sus energías libres de Gibbs de solvatación calculadas mediante SMD-GIL. Todos los descriptores son adimensionales excepto $\gamma$ , que tiene unidades de $\text{cal mol}^{-1}\text{\AA}^{-2}$ .	51
<b>Tabla A2.1.</b> Propiedades electrónicas de Solventes Moleculares calculados por DFT B3LYP/6-31G(d,p)	76
<b>Tabla A2.2.</b> Propiedades electrónicas de Líquidos Iónicos calculados por DFT B3LYP/6-31G(d,p)	76
<b>Tabla A3.1.</b> Cuencas de Fukui Solventes Moleculares	78
<b>Tabla A3.2.</b> Cuencas de Fukui Líquidos Iónicos	84



## Resumen

En esta tesis se desarrolla un modelo teórico semi – empírico simple para el estudio de la solubilidad de distintos solutos en diferentes fases, en una serie de solventes no acuosos, a saber, solventes orgánicos moleculares para la solubilidad de compuestos orgánicos cristalinos y líquidos iónicos como medios para la captura de  $\text{CO}_2$ . El modelo se basa en las conocidas relaciones empíricas de energía de solvatación lineal (LSER) propuestas por Kamlet y Taft, donde la solubilidad u otra propiedad relacionada se describen a través de regresiones multi paramétricas que incorporan descriptores empíricos que incluyen la acidez de enlace de hidrógeno (HBA) y la basicidad de enlace de hidrógeno (HBB) más un término adicional que describe la polarizabilidad dipolar de los solventes. En analogía con esta aproximación empírica, se propone un modelo teórico basado en la transferencia parcial de carga que ocurre entre el dador (HBA) de enlace de hidrógeno y el aceptor (HBB) del átomo de hidrógeno que se comparte. De este modo, siendo la transferencia de carga (TC) un ingrediente fundamental en la interacción soluto-solvente, se propone como su descriptor natural al potencial químico electrónico y sus derivadas definidos en la teoría funcional de la densidad conceptual (cDFT). El inverso de la derivada del potencial químico electrónico respecto del cambio en el número de electrones del sistema es la blandura global, la que se utiliza para representar la polarizabilidad dipolar del solvente. Los principales resultados relevantes son los siguientes: i) HBA y HBB se correlacionan con la electrofilia y nucleofilia regional, mientras que la polarizabilidad se correlaciona con la blandura global. ii) Las propiedades HBA y HBB no son propiedades absolutas sino regionales, sugiriendo así que cualquier solvente puede mostrar ambas propiedades con diferentes pesos (solventes bifuncionales), iii) La regionalización de estas propiedades se consigue definiendo cuencas electrofílicas y nucleofílicas dentro de una molécula de solvente dada mediante el uso de las Funciones de Fukui electrofílicas y nucleofílicas integradas dentro de estas cuencas. Cabe mencionar que el modelo no es universal, sino que este es aplicable a solventes que cumplen con dos condiciones elementales: i) El modelo es aplicable a series de solventes con propiedades estructurales y electrónicas similares, y



ii) La nucleofilia y electrofilia deben de estar fuertemente localizadas en la estructura del solvente.

En el caso de los líquidos iónicos (LIs), la caracterización electrónica conduce a una clasificación de distribución Normal cuando la electrofilia se sitúa en el catión y la nucleofilia en el anión; y distribución Bifuncional cuando la electrofilia y nucleofilia están ambas deslocalizadas en el par catión – anión. La localización que conduce a una distribución Normal surge de una transferencia de carga intramolecular dentro del modelo dipolar que representa al LI, inducida por un mecanismo de polarización mutua entre los dominios aniónico y catiónico, y enmarcada en el *principio de desigualdad de potencial químico electrónico*. La generalización desde solventes moleculares a líquidos iónicos muestra que el modelo permite estudiar el efecto de solvente en la solubilidad, incorporando interacciones no covalentes, más allá de las interacciones por puentes de hidrógeno explícitos. Los resultados muestran que los efectos electrostáticos del solvente ponderan alrededor del 93% de la correlación entre la solubilidad del CO<sub>2</sub> y la solvatación en una serie de LI basados en el catión metil – imidazolio (MIM).

## Abstract

In this thesis, a simple semi-empirical theoretical model is developed for the study of the solubility of different solutes in different phases in a series of non-aqueous solvents, namely, molecular organic solvents for the solubility of crystalline organic compounds and ionic liquids as media for CO<sub>2</sub> capture. The model is based on the well-known linear solvation energy empirical relationships (LSER) proposed by Kamlet and Taft, where solubility or another related property is described through multi-parametric regressions incorporating empirical descriptors including hydrogen bond acidity (HBA) and hydrogen bond basicity (HBB) plus an additional term describing the dipolar polarizability of the solvents. In analogy with this empirical approach, a theoretical model is proposed based on the partial charge transfer that occurs between the hydrogen bond donor (HBA) and the acceptor (HBB) of the shared hydrogen atom. In this way, charge transfer (CT) being a fundamental ingredient in the solute-solvent interaction, the electronic chemical potential and its derivatives defined in the conceptual density functional theory (cDFT) are proposed as its natural descriptor. The inverse of the derivative of the electronic chemical potential with respect to the change in the number of electrons in the system is the global softness, which is used to represent the dipolar polarizability of the solvent. The main relevant results are the following: i) HBA and HBB correlate with regional electrophilicity and nucleophilicity, while polarizability correlates with global softness. ii) The HBA and HBB properties are not absolute but regional properties, thereby suggesting that any solvent can show both properties with different weights (bifunctional solvents), iii) The regionalization of these properties is achieved by defining electrophilic and nucleophilic basins within a molecule of given solvent by using the electrophilic and nucleophilic Fukui Functions integrated within these basins. It is worth mentioning that the model is not universal, but rather it is applicable to solvents that meet two elementary conditions, namely: i) The model is applicable to series of solvents with similar structural and electronic properties, and ii) Nucleophilicity and electrophilicity must be strongly localized in the structure of the solvent. In the case of ionic liquids (ILs), electronic characterization leads to a Normal distribution classification when

electrophilicity is located in the cation and nucleophilicity in the anion; and Bi-functional distribution when electrophilicity and nucleophilicity are both delocalized in the cation-anion pair. The localization that leads to a Normal distribution arises from an intramolecular charge transfer within the dipolar model that represents the LI, induced by a mechanism of mutual polarization between the anionic and cationic domains, and framed on the principle of inequality of electronic chemical potential. The generalization from molecular solvents to ionic liquids shows that the model allows studying the effect of solvent on solubility, incorporating non-covalent interactions, beyond interactions by explicit hydrogen bonding. The results show that the electrostatic effects of the solvent account for around 93% of the correlation between CO<sub>2</sub> solubility and solvation in a series of ILs based on methyl – imidazolium cation (MIM).

# CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

## 1. Introducción

La predicción de la solubilidad es un factor clave en muchos campos aplicados, como por ejemplo el desarrollo de fármacos, rutas sintéticas, diseño de procesos químicos, la extracción y cristalización de compuestos químicos. De especial importancia es la aplicación a problemas de solubilidad de compuestos químicos como fármacos y sus precursores [1-7]. Las predicciones de solubilidad en solventes orgánicos, agua y solventes no acuosos se han desarrollado utilizando diferentes enfoques, incluyendo métodos empíricos de relaciones lineales de energía de solvatación (LSER) [8-10], química computacional [11-13] y, recientemente, inteligencia artificial (*Machine Learning*) [14-16]. También se han propuesto otros enfoques semi – empíricos basados en relaciones multilineales [17,18]. Todos estos modelos comparten un objetivo común: establecer una relación fisicoquímica entre la solubilidad y las propiedades moleculares en diferentes solventes, en la búsqueda de mejorar la precisión de las predicciones de solubilidad y el diseño de nuevos solventes específicos para cada tarea. Cabe mencionar que la solubilidad no es sólo una función de la temperatura y presión, sino que también depende de otras propiedades relacionadas con la estructura electrónica de la materia que describen las fuerzas intermoleculares microscópicas soluto – solvente [19-21].

Es en este punto donde la teoría se convierte en una herramienta útil para encontrar la "*aguja deseada en este enorme pajar*". Esto significa que la teoría de las interacciones moleculares es la forma natural de encontrar el solvente adecuado para aplicaciones específicas. Llegados a este punto, nos quedan dos alternativas, a saber, el enfoque de dinámica molecular (DM) que resuelve el hecho de que los solventes moleculares y líquidos iónicos se pueden representar como estructuras dinámicas que interactúan entre sí y con los solutos estudiados. Sin embargo, los métodos de DM carecen de la información precisa sobre la estructura electrónica necesaria para establecer un modelo convincente de las interacciones soluto – solvente. La segunda alternativa es la química cuántica (QC) [22]. Las limitaciones de los modelos de QC surgen en el número de

moléculas y iones que hay que tener en cuenta para representar de forma realista las estructuras de la esfera de solvatación de solventes moleculares y líquidos iónicos (LIs). En este trabajo nos mantendremos dentro del marco de la QC. Por lo tanto, el punto de partida es considerar un sistema modelo soluto – solvente en la relación 1:1, ya sea en solventes moleculares como en LIs. En el caso de los LIs se considerará una composición catión/anión 1:1, construyendo así un dipolo modelo que se utilizará para establecer las propiedades electrónicas globales y locales de corto alcance. Sin embargo, siguiendo la propuesta de Angell et al. [23], complementaremos esta fuerte aproximación, incluyendo efectos de polarización dieléctrica para representar al solvente más allá de la primera esfera de solvatación, a través del modelo de solvente basado en la densidad (SMD) [24,25] para acercar nuestro modelo de estructura dipolar de solvente a la realidad.

En la presente tesis se describe un modelo teórico de solubilidad en solventes no acuosos del tipo solventes moleculares (alcoholes) y líquidos iónicos (LIs), el cual permite relacionar las propiedades electrónicas de los solventes estudiados con el fenómeno de solubilidad de compuestos orgánicos en el caso de los solventes moleculares, y solubilidad y solvatación de CO<sub>2</sub> en líquidos iónicos. Este avance tiene la siguiente organización: Capítulo 2: Solventes Moleculares Orgánicos; Capítulo 3: Líquidos Iónicos y Capítulo 4: Conclusiones Generales y Perspectivas.

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DE TRABAJO**

### **Hipótesis de Trabajo**

La solubilidad de compuestos cristalinos orgánicos y gases en solventes no acuosos como solventes moleculares y líquidos iónicos ampliamente usados en procesos de ingeniería química y farmacología depende además de la temperatura y presión, de propiedades microscópicas asociadas a la estructura electrónica de la materia.

La pregunta que se desea responder en esta tesis es la siguiente: ¿Es posible describir los efectos en la solubilidad de parámetros electrónicos a través de propiedades derivadas de la Teoría Funcional de la Densidad Conceptual (cDFT) para explicar y potencialmente predecir patrones de solubilidad para nuevos solventes?

### **Objetivo General**

Modelar teórica y computacionalmente la solubilidad en solventes No Acuosos del tipo Moleculares (solventes orgánicos) y Líquidos Iónicos basándose en el modelo de relaciones empíricas lineales de energía de solvatación (LSER) propuestas por Kamlet y Taft y sus magnitudes derivadas de la Teoría Funcional de la Densidad Conceptual (cDFT).

### **Objetivos Específicos**

1. Proponer una metodología teórico/computacional que permita calcular y predecir la solubilidad en solventes moleculares y líquidos iónicos a través de modelos semi – empíricos similares a las relaciones lineales de energía libre de solvatación (LSER) propuestas por Kamlet y Taft.
2. Establecer una relación entre los parámetros solvatocrómicos de Kamlet – Taft con los descriptores basados en las relaciones derivadas de la cDFT.
3. Caracterizar los sitios de interacción no covalentes locales de los solventes no acuosos estudiados.
4. Validar los modelos propuestos con datos experimentales de solubilidad.

## CAPÍTULO 2: SOLVENTES MOLECULARES

### Solubilidad de compuestos orgánicos cristalinos

#### 2. Modelo de Solubilidad

La *Solubilidad* es una propiedad que por lo general se asocia sólo a la temperatura y presión, pero esta magnitud también tiene una influencia microscópica, la cual se relaciona con “*lo similar disuelve lo similar*”, lo cual hace alusión preferentemente a la polaridad y apolaridad del soluto y solvente [26]. Para poder introducir las tendencias electrónicas y su influencia en la solubilidad de un compuesto químico, se puede acudir al modelo solvatocrómico introducido por Kamlet et. al. [27-29]. La formulación general en ese enfoque empírico es expresar la propiedad de solubilidad SP en forma de una relación lineal de energía de solvatación (LSER), de la forma:

$$SP = (SP)_0 + a\alpha + b\beta + c\pi^* \quad (2.1)$$

Donde  $(SP)_0$  es la propiedad intrínseca del solvente aislado, mientras que  $\alpha, \beta$  y  $\pi^*$  son las propiedades solvatocrómicas, las cuales representan la acidez de enlace de Hidrógeno (HBA, *Hydrogen Bond Acidity* en sus siglas en inglés), basicidad de enlace de Hidrógeno (HBB, *Hydrogen Bond Basicity* en sus siglas en inglés) y la polarizabilidad de los solventes, respectivamente. Por su parte,  $a, b$  y  $c$  corresponden a los coeficientes de la regresión multilínea, las cuales representan la influencia de las propiedades solvatocrómicas en la solubilidad SP.

El enfoque propuesto utiliza como hipótesis de trabajo, que el enlace de hidrógeno está estrechamente relacionado con la transferencia de carga (TC): *cuando un átomo de hidrógeno migra desde un fragmento donador ( $D^{\delta^-} - H^{\delta^+}$ ), a la especie aceptora ( $A^{\delta^-}$ ), en un complejo  $D^{\delta^-} - H^{\delta^+} \cdots A^{\delta^-}$ , existe una transferencia de carga compensatoria en sentido contrario (ver Figura 1) [30] que puede describirse convenientemente mediante el potencial químico*

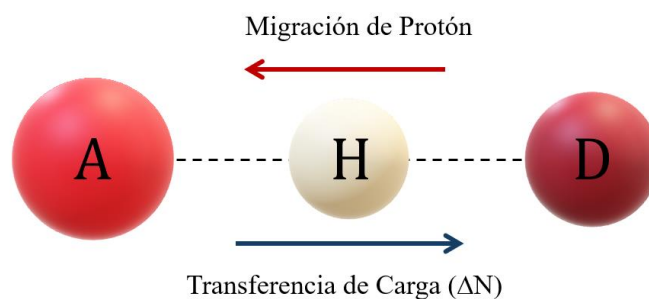
electrónico de la molécula de solvente [31], y sus derivadas respecto a la densidad electrónica, introduciendo así los conceptos de blandura y dureza [32,33]. El potencial químico electrónico  $\mu$ , definido como la primera derivada de la energía  $E$  respecto al número total de electrones  $N$  en el sistema [31] posee la expresión operativa, dentro de la aproximación de variaciones finitas, siguiente:

$$\mu = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(\vec{r})} \cong - \left( \frac{I + A}{2} \right) \quad (2.2)$$

Donde  $I$  corresponde a la energía de ionización y  $A$  a la electroafinidad. En el contexto del teorema de Perdew & Levy [34], el cual establece que la energía de ionización y electroafinidad se relacionan con la energía del HOMO y LUMO del estado fundamental ( $I = -\varepsilon_H$  y  $A = -\varepsilon_L$ , respectivamente), se puede reescribir el potencial químico electrónico de la forma:

$$\mu = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(\vec{r})} \cong \frac{\varepsilon_L + \varepsilon_H}{2} \quad (2.3)$$

Para representar el fenómeno de transferencia de carga ilustrada en la Figura 1, la que describe ambos procesos, relacionando las teorías ácido – base de Brönsted y Lewis, conectando así la dinámica del protón con la transferencia de carga descrita por  $\mu$ . En la ec. (2.3),  $v(\vec{r})$  representa el potencial externo debido a las cargas nucleares compensadoras del sistema, el que se asume se mantiene constante durante el proceso de TC.



**Figura. 1.** Relación entre la formación de HB y la transferencia de carga. D = donante de HB, A = aceptor de HB.



De este modo, el enlace de Hidrógeno puede representarse mediante una transferencia de carga, que es una cantidad relacionada con los cambios en la densidad electrónica  $\rho(\vec{r})$ , permitiendo así la introducción de conceptos de la teoría funcional de la densidad conceptual (cDFT). La caracterización de la transferencia de carga que acompaña a la formación del enlace de Hidrógeno fue introducida a principios de los años 70 por Steve Scheiner, mediante la realización de un análisis de población en las moléculas donante y aceptora para distintas posiciones del átomo de H. Sin embargo, recientemente, el mismo autor ha realizado un análisis de población de las moléculas donante y aceptora, proporcionando una justificación más convincente al demostrar que *"la formación del enlace de Hidrógeno provoca una transferencia de carga y una polarización que conducen a una desprotección en los espectros de RMN"* [35].

Según la interpretación de Robert Parr, en el primer teorema de Hohenberg & Kohn, tanto E como  $\mu$  son funcionales que dependen del número de electrones N y del potencial externo  $v(\vec{r})$ . Para cambios moderados en N, la energía puede desarrollarse en una serie de Taylor funcional de segundo orden [36]:

$$\Delta E \equiv E[N + \Delta N, v(\vec{r}) + \Delta v(\vec{r})] - E[N, v(\vec{r})] = \left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_{v(\vec{r})} \Delta N + \int \left(\frac{\delta E}{\delta v(\vec{r})}\right)_N \Delta v(\vec{r}) d\vec{r} + \frac{1}{2!} \left[ \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2}\right)_{v(\vec{r})} \Delta N^2 + 2 \int \left(\frac{\partial}{\partial N} \left(\frac{\delta E}{\delta v(\vec{r})}\right)\right)_N \Delta N \Delta v(\vec{r}) d\vec{r} + \iint \left(\frac{\delta^2 E}{\delta v(\vec{r}) \delta v(\vec{r}')}\right)_N \Delta v(\vec{r}) \Delta v(\vec{r}') d\vec{r} d\vec{r}' \right] \quad (2.4)$$

Sin embargo, la formulación más útil para el análisis de la reactividad química es la propuesta por Parr y Yang [31]. Estos autores propusieron que, suponiendo cambios moderados en el potencial externo relacionado con el potencial de compensación nuclear  $v(\vec{r})$ , la variación de la energía total  $\Delta E$  puede describirse convenientemente como una expansión de Taylor en términos del número total de electrones N de la siguiente manera:

$$\Delta E = \left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_{v(\vec{r})} \Delta N + \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2}\right)_{v(\vec{r})} \Delta N^2 = \mu \Delta N + \frac{1}{2} \eta \Delta N^2 \quad (2.5)$$

Introduciendo de este modo una nueva propiedad global de interés, siendo esta la *dureza química* ( $\eta$ ), definida como:

$$\eta = \left( \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(\vec{r})} = \frac{I - A}{2} = \frac{\varepsilon_L - \varepsilon_H}{2} \quad (2.6)$$

Cabe mencionar que las definiciones alternativas de la dureza química que llevan un factor 1/2 delante del término  $(I - A)$ , suelen encontrarse en varias aplicaciones de la formulación de Parr de lo que se conoce como DFT conceptual (cDFT). En particular, se destaca la cantidad  $(I - A)$  la cual ha sido asociada por varios autores como *dureza del estado fundamental* (Ground State Hardness),  $\eta_{GS}$ , que se aplica a sistemas aislados [32,33], mientras que la cantidad  $\frac{1}{2}(I - A)$  se aplica a la dureza del estado de valencia, un concepto asociado a la dureza de un sistema cuyo estado de referencia se ha desplazado en una cantidad procedente del modelo seminal de reactividad de Klopman (es decir, la teoría del orbital molecular de frontera) [37]. Esta observación es pertinente, ya que hace referencia a un sistema molecular más blando, lo que hace posible establecer interacciones moleculares débiles, como el enlace de Hidrógeno que es el caso que nos ocupa.

### **2.1. Modelo Límite: Transferencia Electrónica Total ( $\Delta N = \pm 1$ )**

Como modelo inicial se presenta un enfoque descriptivo mixto del tipo cualitativo y semicuantitativo de transferencia de carga. Supongamos el caso límite fuerte en que  $\Delta N = \pm 1$ , que es una primera aproximación fuerte, en el sentido de que está asociado al régimen de transferencia completa de protón (y de un electrón), que está lejos de los procesos de enlace de hidrógeno que describiremos como modelos de HBA y HBB. Sin embargo, esta aproximación inicial nos permite destacar el hecho de que las moléculas de solvente no son, en general, donantes o aceptores absolutos de enlaces de Hidrógeno (HB). A pesar de esta limitación, esta primera aproximación se utiliza aquí para desarrollar un modelo más realista para  $\Delta N < \pm 1$ , introduciendo así los conceptos de descriptores globales de electrofilia y nucleofilia definidos en la DFT conceptual.

Del Teorema de Hohenberg & Kohn (HK) [38] se deduce que un sistema formado por  $N$  electrones sometidos a un potencial externo  $v(\vec{r})$  puede describirse mediante el funcional de energía  $E[N, v(\vec{r})]$ . Si un agente externo provoca una perturbación en el sistema, ésta se refleja en cambios en  $N$  y  $v(\vec{r})$ , dando lugar a cambios en la energía total, que puede describirse como una expansión funcional de Taylor truncada a segundo orden (ec. 2.4). Sin embargo, en su aplicación más útil en química, Parr propuso que los cambios en la energía pueden ser modelados en una forma más simple, asumiendo que las moléculas están en su geometría de equilibrio, de modo que el funcional HK puede ser reducido a una función de cambios de energía, con respecto a los cambios en el número de electrones en el sistema, truncado hasta segundo orden como se muestra en la ec. (2.5). Podemos empezar considerando un caso límite de transferencia completa de protones que conlleva la primera aproximación  $\Delta N = \pm 1$  como referencia, que puede utilizarse para introducir refinamientos adicionales como describiremos en apartados posteriores.

Si se considera un caso límite de transferencia de carga con  $\Delta N = \pm 1$ , la ec. (2.5) puede reescribirse de dos maneras:

$$\Delta N = +1 \quad ; \quad \Delta E^+ = \mu + \frac{1}{2}\eta \quad (2.7)$$

$$\Delta N = -1 \quad ; \quad \Delta E^- = -\mu + \frac{1}{2}\eta \quad (2.8)$$

Donde  $\Delta E^+$  describe las variaciones de energía después de que el sistema de referencia acepte un electrón de un entorno no especificado. En este caso, la molécula de referencia actúa claramente como electrófilo. Por otro lado, la cantidad  $\Delta E^-$  describe las variaciones de energía después de que el sistema de referencia libera un electrón hacia un entorno no especificado. En este caso, la molécula de referencia actúa claramente como nucleófilo. Según el modelo de la Figura 1, el primer sistema actúa como donante de protones, mientras que el segundo puede clasificarse como aceptor de protones. En este punto, es interesante observar que si se utiliza la dureza de valencia  $\eta_{\text{Val}} = \frac{1}{2}(I - A)$  junto con el teorema de Perdew

& Levy [34], ( $I = -\varepsilon_H$  y  $A = -\varepsilon_L$ ), se obtienen las siguientes expresiones sencillas para  $\Delta E^+$  y  $\Delta E^-$ :

$$\Delta E^+ = -\frac{(I+A)}{2} + \frac{1(I-A)}{2} = -\frac{1}{4}I - \frac{3}{4}A \Rightarrow \Delta E^+ = \frac{1}{4}\varepsilon_H + \frac{3}{4}\varepsilon_L \quad (2.9)$$

$$\Delta E^- = \frac{(I+A)}{2} + \frac{1(I-A)}{2} = \frac{3}{4}I + \frac{1}{4}A \Rightarrow \Delta E^- = -\frac{3}{4}\varepsilon_H - \frac{1}{4}\varepsilon_L \quad (2.10)$$

A partir de las ecuaciones (2.9) y (2.10) se desprende que las variaciones de energía cuando se acepta un electrón ( $\Delta E^+$ ) o se libera ( $\Delta E^-$ ) pueden describirse como una interesante combinación lineal de los niveles de energía del orbital molecular de mayor ocupación (HOMO en sus siglas en inglés) y del orbital molecular de menor desocupación (LUMO en sus siglas en inglés). Este resultado es relevante porque nos muestra que los procesos de aceptación/liberación de electrones no son propiedades absolutas de una molécula (solvente). Sin embargo, vale la pena subrayar que mientras que la aproximación límite  $\Delta N = \pm 1$ , está más relacionada con una transferencia de protones que con un proceso de enlace de hidrógeno, las ecs. (2.9) y (2.10) enfatiza el hecho de que mientras que la cantidad  $\Delta E^+$  puede estar asociada con la electrofilia, debido a que el factor de ponderación del nivel LUMO es mayor que el correspondiente nivel HOMO, mientras que la cantidad  $\Delta E^-$  describirá aproximadamente el carácter nucleofílico de la molécula de solvente. Obsérvese también que, dado que la electrofilia puede asociarse a la acidez del enlace de hidrógeno (HBA), la nucleofilia puede asociarse a la basicidad del enlace de hidrógeno (HBB) dentro del presente enfoque.

Como ya se ha mencionado, el mejor resultado cualitativo proporcionado por la aproximación límite fuerte  $\Delta N = \pm 1$ , descritas en las ecs. (2.9) y (2.10), es que la capacidad de donar/aceptar electrones de una molécula de solvente es en general una propiedad regionalizada. Sin embargo, existe una forma sencilla de lograr este procedimiento de

regionalización utilizando las funciones electrofílicas ( $f(\vec{r})^+$ ) y nucleofílicas ( $f(\vec{r})^-$ ) de Fukui [39], definidas por:

$$f(\vec{r})^+ = \left( \frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial N} \right)_{v(\vec{r})}^+ = \rho_{N+1}(\vec{r}) - \rho_N(\vec{r}) \quad (2.11)$$

$$f(\vec{r})^- = \left( \frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial N} \right)_{v(\vec{r})}^- = \rho_N(\vec{r}) - \rho_{N-1}(\vec{r}) \quad (2.12)$$

Para condensar ambas propiedades locales sobre un átomo  $k$ , se utiliza un esquemas de integración, que permite definir cuencas moleculares electrofílicas y nucleófilas  $N_{\Omega}^{\pm}$  tal como lo establece Cerda et. al [40]:

$$N_{\Omega}^{\pm} = \sum_{k \in \Omega_k^{\pm}} f_k^{\pm} \quad (2.13)$$

Obsérvese que como las funciones de Fukui electrofílicas (+) y nucleofílicas (-) condensadas en átomos se normalizan a la unidad, es decir,  $\sum_k f_k^{\pm} = 1$ ; de modo que para moléculas de tamaño medio a grande la unidad se distribuirá entre un número considerable de átomos de la molécula, es frecuente que varios centros atómicos presenten valores marginales de  $f_k^{\pm}$ . Por lo tanto, es necesario introducir un criterio arbitrario para evaluar aproximadamente la región electrofílica/nucleofílica (las cuales se denominan *cuencas*) dentro de cualquier molécula. En el presente caso, retendremos aquellos valores con  $f_k^{\pm} \geq 0.1$  que contribuyan a las cuencas electrofílicas/nucleofílicas  $N_{\Omega}^{\pm}$  en la ec. (2.13). Las regiones con valores altos de  $N_{\Omega}^+$  son susceptibles de aceptar carga eléctrica (o donar un enlace de Hidrógeno), mientras que los valores altos de  $N_{\Omega}^-$  son susceptibles de donar carga (o aceptar un enlace de Hidrógeno).

## 2.2. Modelo de Transferencia de Carga Parcial ( $\Delta N < \pm 1$ )

Hasta ahora nos queda claro que a pesar de que la aproximación  $N = \pm 1$  tiene una utilidad práctica muy marginal para aplicaciones numéricas. Sin embargo aporta información

conceptual útil en el sentido de que una molécula de solvente en general tiene una respuesta anfótera hacia un soluto. Este resultado también sugiere que las capacidades electrofílicas/nucleofílicas para disolver un soluto, que aquí representan las propiedades HBA y HBB, deberían tratarse como propiedades regionales más que globales de los solventes. Este resultado se aplicará detalladamente en las secciones siguientes. Una imagen más realista implica establecer el modelo dentro de un régimen de interacción más débil, acercando la primera aproximación  $\Delta N = \pm 1$ , a un régimen de transferencia de carga más que de transferencia de electrones. Para ello, se considerará el modelo de parábola de Parr. Según este modelo, un electrófilo inmerso en un mar de electrones libres, de potencial químico  $\mu$  conduce a una transferencia de carga máxima ( $\Delta N_{max}$ ) cuyo valor minimiza la energía. Por lo tanto, minimizando la ec. (2.5) con respecto a  $\Delta N$ :

$$\Delta E = \mu\Delta N + \frac{1}{2}\eta\Delta N^2 \rightarrow \frac{\partial\Delta E}{\partial\Delta N} = \mu + \eta\Delta N = 0 \quad (2.14)$$

Se obtiene:

$$\Delta N_{max} = -\frac{\mu}{\eta} \quad (2.15)$$

Por lo tanto, reemplazando (2.15) en (2.5) se obtiene:

$$\Delta E^+ = \mu\Delta N_{max} + \frac{1}{2}\eta\Delta N_{max}^2 = \mu\left(-\frac{\mu}{\eta}\right) + \frac{1}{2}\eta\left(-\frac{\mu}{\eta}\right)^2 \quad (2.16)$$

Lo que nos conduce consistentemente al resultado nada sorprendente de que  $\Delta E^+$  representa la propiedad HBA del solvente, el cual puede identificarse con el *índice de electrofilia global* introducido por Parr et al. [41]

$$-\Delta E^+ = \frac{\mu^2}{2\eta} \equiv \omega^+ \quad (2.17)$$

El descriptor  $\omega^+$  se ha definido como la energía de estabilización de un sistema cuando se satura con electrones del entorno. La electrofilia global se ha utilizado con éxito en la descripción de la reactividad de moléculas orgánicas [42].

A diferencia de la electrofilia, el modelo de parábola de Parr no puede asociarse con la TC hacia el entorno, porque su rama derecha diverge en la dirección  $N_0 \rightarrow N_0 - \Delta N$ . En consecuencia, la capacidad de donación de carga (es decir, la nucleofilia) de una molécula no puede representarse en un marco común con el concepto de electrofilia. Se han realizado algunos esfuerzos para representar los números de electrofilia y nucleofilia dentro de un marco común [43], pero el término de corrección introducido no está justificado de forma convincente.

En este sentido, la representación del índice de nucleofilia  $\omega^-$  puede obtenerse utilizando la aproximación de que la nucleofilia puede relacionarse aproximadamente con el primer potencial de ionización [44]. Por lo tanto, podemos hacer el *ansatz* (solución estimada que describe un problema físico o matemático) razonable de que la nucleofilia  $\omega^-$  puede ser expresada como la primera energía de ionización  $I$  involucrando el nivel de energía HOMO ( $\epsilon_H$ ) que puede ser regionalizado usando de nuevo el teorema de Perdew & Levy [34]:

$$\omega_k^- = -f_k^- I \approx f_k^- \epsilon_H \quad (2.18)$$

Hasta ahora, hemos desarrollado algunas asociaciones semicuantitativas entre los descriptores empíricos HBA y HBB del modelo Kamlet – Taft (KT) con los conceptos basados en DFT de electrofilia y nucleofilia, respectivamente. Ahora, queda la difícil tarea de relacionar el parámetro  $\pi^*$ , que según el modelo KT, está relacionado con la polarizabilidad dipolar de la molécula (solvente). Recientemente, Spange et. al. [45,46] propusieron que el parámetro  $\pi^*$  podría relacionarse con una densidad de polarizabilidad molecular isotrópica  $\alpha$ . Esta relación facilita el establecimiento de una relación entre la cantidad  $\alpha$  y un descriptor basado en DFT a través de la polarizabilidad dipolar  $\alpha$  siguiendo una propuesta de Vela y

Gázquez [47]. Estos autores propusieron relacionar linealmente la polarizabilidad  $\alpha$  con la blandura global S, asumiendo una aproximación local a la función de respuesta estática de la DFT:

$$\left(\frac{\delta\rho(\vec{r})}{\delta v(\vec{r}')}\right)_N = -s(\vec{r},\vec{r}') + Sf(\vec{r})f(\vec{r}') \quad (2.19)$$

Donde  $s(\vec{r},\vec{r}')$  es el Kernel de blandura, S es la blandura global,  $f(\vec{r})$  la función de Fukui y N, el número total de electrones del sistema. Asumiendo una aproximación local sobre el término no local en la ec. (2.19), llegaron a una expresión simple para la polarizabilidad dipolar de la forma:

$$\alpha = S \int \vec{r}^2 \cos^2\theta f(\vec{r}) d\vec{r} \quad (2.20)$$

Donde  $\cos^2\theta$  es la parte angular de la densidad electrónica para átomos, que después de la integración en una simetría conveniente, proporciona una relación lineal entre la polarizabilidad dipolar y la blandura global del sistema. Se ha reportado una extensión de la ec. (2.20) para moléculas asumiendo relaciones no lineales entre la polarizabilidad dipolar y la blandura global, de la forma  $S \sim \langle\alpha\rangle^{1/3}$  [48,49].

Sin embargo, en aras de la simplicidad, nos mantendremos dentro de un régimen lineal, representando el parámetro de polarizabilidad KT  $\pi^*$  por la blandura global S del sistema, la cual viene dada por el inverso de la dureza molecular ( $S = 1/\eta$ ). Por lo tanto, el modelo de solubilidad calculada a partir del modelo solvatocrómico de Kamlet – Taft y sus análogos derivados de la teoría funcional de la densidad conceptual queda de la forma:

$$SP = a_0 + a_1 N_{\Omega}^+ \omega^+ + a_2 N_{\Omega}^- \omega^- + a_3 S \quad (2.21)$$



En apartados posteriores se validará la ec. (2.21) en la solubilidad de compuestos orgánicos en solventes moleculares (alcoholes) y dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) en líquidos iónicos derivados de cationes tipo imidazol.

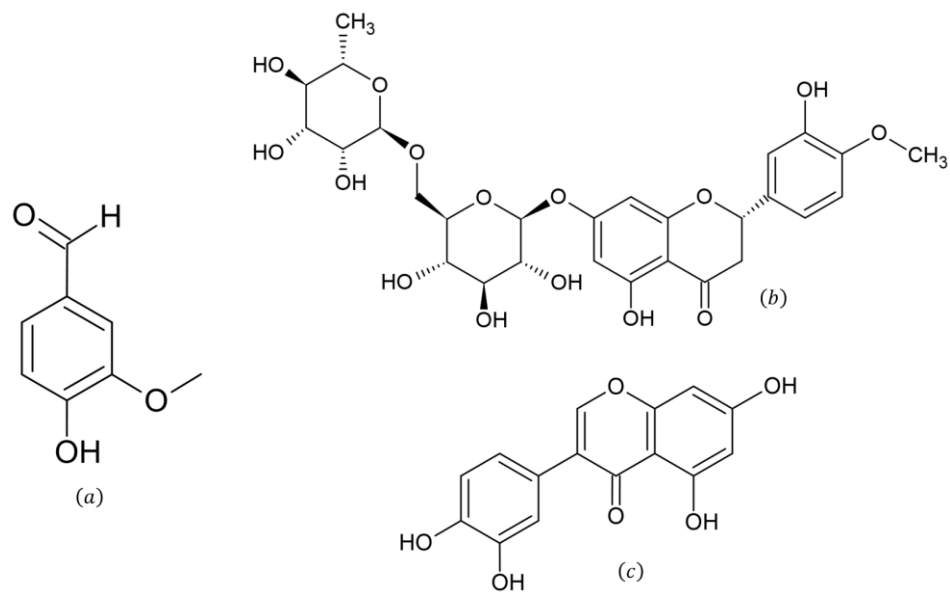
### **2.3. Solubilidad en Solventes Moleculares**

En el campo de la química, ingeniería e industria farmacéutica es necesario tener una comprensión clara de la *solubilidad* y las propiedades fisicoquímicas que influyen en esta propiedad, ya que en base a este concepto se pueden optimizar reacciones químicas (cinética), absorción de gases, o bien, la (re)cristalización y purificación de compuestos químicos. Por lo general, el concepto de *solubilidad* se limita a fenómenos de disolución en agua, ya que desde un punto de vista elemental se conoce como el *solvente universal* [50]. Esta afirmación no es del todo cierta, ya que gran parte de los solutos (p.e. compuestos orgánicos alifáticos y no polares) no presentan las mismas características *polares* que el agua, quedando relegado este solvente en los procesos de solubilidad. Para contrarrestar esta problemática se utilizan solventes orgánicos que presenten características polares y apolares, como lo son la acetona, acetonitrilo, etanol y dimetilsulfóxido, en el caso de solventes polares, y el cloroformo, benceno y tolueno en el caso de solventes apolares [51]. La desventaja de los solventes orgánicos convencionales (SOC) es la alta volatilidad (alta presión de vapor) y flamabilidad, lo cual se encuentra asociada a posible contaminación atmosférica. De la misma forma, los SOC pueden ser altamente tóxicos y peligrosos si su manipulación y eliminación no es la adecuada [52]. A continuación, se presenta la metodología utilizada para la determinación de la solubilidad de compuestos orgánicos en solventes moleculares del tipo orgánicos a partir de las propiedades electrónicas de los sistemas moleculares sujetos a estudio.

Antes de introducirnos de lleno en la solubilidad y su relación con las propiedades electrónicas de los solventes, es natural validar los parámetros solvatocrómicos de Kamlet – Taft con los parámetros electrónicos derivados de la cDFT como la electrofilia [ec. (2.9) y (2.17)], nucleofilia [ec. (2.18)] y blandura global. En el apartado de resultados se abordará y

discutirá en profundidad este “templado” de parámetros solvatocrómicos experimentales con propiedades electrónicas derivadas de la cDFT.

Para la determinación de las propiedades electrónicas de los solventes moleculares orgánicos se determinó la estructura electrónica y geometrías de equilibrio de los solventes y solutos orgánicos (vainillina, hesperidina y luteolina), donde se utilizó el programa de edición y visualización GaussView 5.0.9, mientras que las optimizaciones geométricas y frecuencias fueron calculadas usando el programa Gaussian '09 Revisión E01 [53] mediante el método DFT con un nivel de teoría del funcional híbrido de Becke, Lee, Yang & Parr (B3LYP) [54,55] y conjunto de base 6 – 31G(d,p), el cual ha demostrado resultados favorables para estudios de estructura y reactividad de compuestos orgánicos [56]. Para demostrar la estabilidad del modelo con respecto al nivel de teoría utilizado, se realizó el cálculo utilizando la teoría funcional M06 con el mismo conjunto de base, obteniendo resultados coherentes con el nivel de teoría B3LYP. Cabe mencionar que la comparación con el nivel Hartree – Fock (HF) falla debido a la descripción exacta de las contribuciones de intercambio electrónicas, pero que no introducen efectos de correlación electrónica. Por su parte, para determinar las propiedades electrónicas globales se utilizaron los valores de las energías mono-electrónicas del estado fundamental del HOMO ( $\epsilon_H$ ) y LUMO ( $\epsilon_L$ ) considerando las ecs. (2.3), (2.6) y (2.17), mientras que los índices de reactividad local (funciones de Fukui) fueron determinados mediante el software Fukui 4.1 compatible con Gaussian '09.



**Figura. 2.** Estructuras moleculares de: (a) vainillina, (b) hesperidina y (c) luteolina.

La elección de estos solutos orgánicos se debe a su impacto en procesos químicos asociados a la industria farmacéutica, cosmetológica y/o alimentaria. En el caso de la vainillina y sus derivados, se ha estudiado su capacidad antioxidante y su efecto sobre el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria tisular [57,58]. En el caso de la hesperidina, se han demostrado sus propiedades reguladoras del metabolismo de la glucosa, lo que se asocia a una mitigación de la diabetes y sus síntomas [59]. Por último, la luteolina es una molécula con diferentes propiedades curativas que se ha utilizado principalmente en la medicina tradicional china, donde se han observado efectos biológicos asociados a la capacidad antiinflamatoria, hipertensión, antialérgica y muerte celular programada del cáncer debido a su citotoxicidad asociada a la inhibición de procesos celulares [60].

## 2.4. Resultados y Discusión

### Templado de Parámetros Kamlet – Taft y Propiedades Electrónicas

La recopilación más completa de las propiedades solvatocrómicas de Kamlet – Taft ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\pi^*$ ) se han tomado de la referencia [61], que proporciona estas cantidades empíricas clasificadas como familias de compuestos orgánicos que pueden ser potencialmente utilizados como solventes para muchos procesos, incluyendo la extracción, separación y procedimientos relacionados que implican la solubilización como una de las principales variables de las que dependen.

#### 2.4.1. Templado de Parámetro HBA ( $\alpha$ )

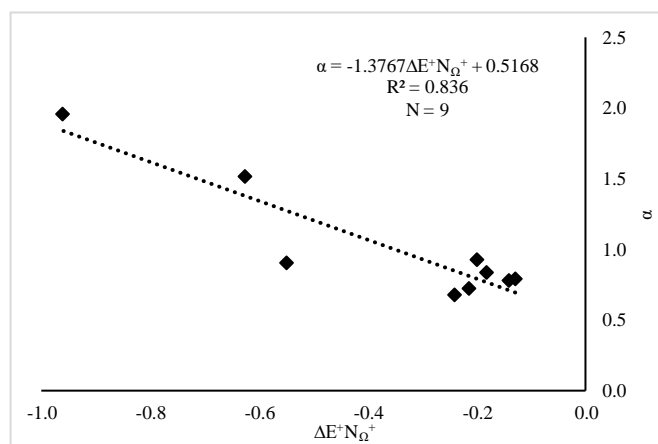
Empezaremos comparando el parámetro de Kamlet – Taft  $\alpha$  con el descriptor teórico HBA propuesto de la acidez de enlace de Hidrógeno, es decir, los índices de electrofilia regionales  $\Delta E^+ N_{\Omega}^+$  y  $\omega^+ N_{\Omega}^+$  para la familia de alcoholes que se muestra en la Tabla 1.

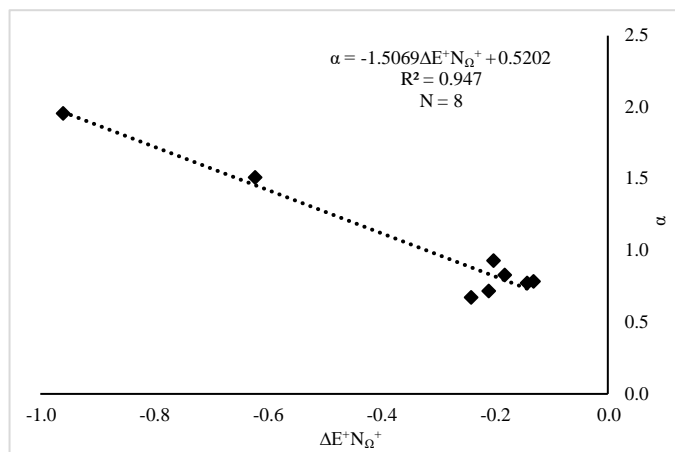
**Tabla 1.** Valores empíricos del parámetro  $\alpha$  disponibles en la literatura para las series de alcoholes, cuencas calculadas e índices de electrofilia

Solventes	$\alpha$	$N_{\Omega}^+$	$\Delta E^+ / eV$	$\omega^+ / eV$	$\Delta E^+ N_{\Omega}^+ / eV$	$\omega^+ N_{\Omega}^+ / eV$
<i>tert</i> -butanol	0.68	0.59	-0.40	0.39	-0.24	0.23
2-propanol	0.72	0.76	-0.28	0.36	-0.21	0.27
<i>n</i> -butanol	0.79	0.77	-0.17	0.33	-0.13	0.26
etanol	0.83	0.84	-0.22	0.35	-0.18	0.29
metanol	0.93	0.87	-0.23	0.35	-0.20	0.30
etilenglicol	0.90	1.00	-0.55	0.44	-0.55	0.44
<i>n</i> -propanol	0.78	0.79	-0.18	0.34	-0.14	0.26
trifluoroetanol	1.51	0.84	-0.74	0.52	-0.62	0.44
hexafluoroisopropanol	1.96	0.75	-1.27	0.71	-0.96	0.53

En primer lugar, cabe mencionar que la definición arbitraria para la cuenca de Fukui  $N_{\Omega}^+$ , abarca en promedio alrededor del 80% del carácter electrofílico regional de las moléculas. También es interesante observar que el etilenglicol rompe este régimen al concentrar el 100% de la regionalización electrofílica. Sin embargo, los valores experimentales de  $\alpha$  no son los más elevados de la serie (compárese, por ejemplo, con el valor del metanol). Por otro lado, los

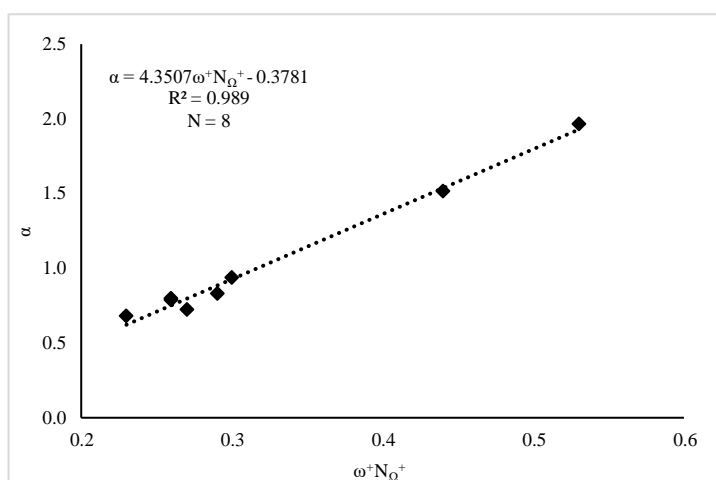
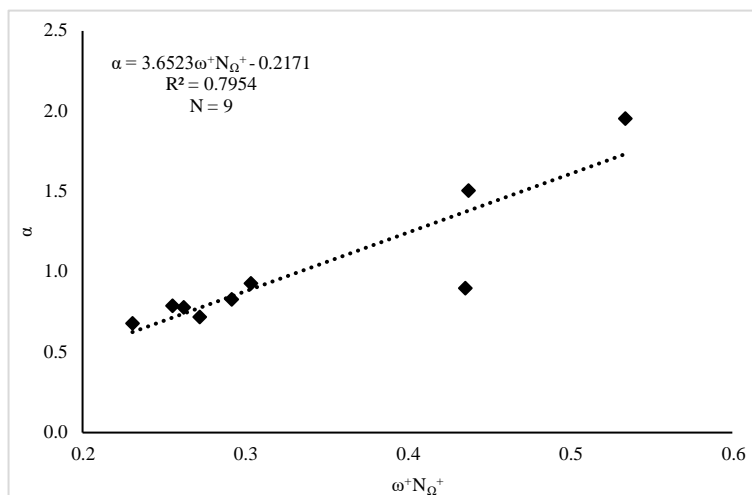
valores de  $\Delta E^+$  correspondientes requiere de algunos comentarios. De acuerdo con la ec. (2.9),  $\Delta E^+$  se evalúa usando una expresión ponderada que involucra los niveles de energía de frontera HOMO y LUMO, después de aplicar el teorema de Perdew & Levy [34]. En cálculos normales de estructura electrónica, uno debería esperar tener niveles HOMO ligados ( $\epsilon_H < 0$ ), y niveles LUMO no ligados ( $\epsilon_L > 0$ ) [62], que deberían producir valores definidos positivos de  $\Delta E^+$ . La inspección de la Tabla 1 revela que éste no es exactamente el caso, un resultado que puede atribuirse a la posible existencia de un estado HOMO demasiado profundo, y un estado LUMO ligeramente no ligado. Estos valores son confirmados por una comparación lineal de pendiente negativa entre el índice HBA  $\Delta E^+ N_{\Omega}^+$  y el descriptor experimental  $\alpha$  que se muestran en las Figuras 4a y 4b. No profundizaremos más en este resultado, ya que, como se ha indicado anteriormente, este modelo se derivó bajo la fuerte suposición  $\Delta N = \pm 1$  para la transferencia de carga asociada a la migración de átomos de hidrógeno entre las moléculas donadora y aceptora de HB (es decir, en el límite de transferencia completa de protones). La Figura 3 resume la comparación entre el índice teórico  $\Delta E^+ N_{\Omega}^+$  y el descriptor experimental HBA  $\alpha$ . Las Figuras 3a y 3b muestran una estadística aceptable, que parece mejorar un poco una vez excluido el etilenglicol, pero consideramos que estos resultados no son de verdadera relevancia.





**Figura. 3.** a) Relación lineal para la correlación HBA empírica ( $\alpha$ ) y calculada ( $\Delta E^+N_{\Omega}^+$ ) de los alcoholes. b) Relación lineal para la correlación HBA empírica ( $\alpha$ ) y calculada ( $\Delta E^+N_{\Omega}^+$ ) de los alcoholes tras excluir el etilenglicol

Sin embargo, el análisis que utiliza un modelo de transferencia de carga más realista dado por la ec. (2.17) mejora claramente tanto la respuesta cualitativa (pendientes positivas en la regresión lineal, véanse las Figuras 4a y 4b). Notar que la cantidad  $\Delta E^+$  adquiere una interpretación más sólida desde el punto de vista físico, a saber, la electrofilia global de la molécula (solvente), y el índice HBA es ahora su homólogo regionalizado obtenido tras utilizar la cuenca de Fukui electrofílica  $N_{\Omega}^+$ . Las comparaciones con el descriptor experimental  $\alpha$  se muestran en las Figuras 4a y 4b. Obsérvese que la serie de alcoholes para los que se dispone de datos experimentales sobre  $\alpha$  sigue una buena correlación, que mejora tras excluir el etilenglicol de la serie. Este problema se debe probablemente al hecho de que el etilenglicol muestra dos cuencas electrofílicas equivalentes fuertemente localizadas. Nótese que la presencia de más de un sitio activo requeriría un índice electrónico no local (es decir, propiedades que dependen de pares de regiones dentro de la molécula de solvente) que no se tiene en cuenta en el presente enfoque. El mismo argumento se aplica a la eliminación de algunas moléculas de solvente polifuncional en el proceso de templado de otros parámetros. Los intentos de mejorar esta correlación dentro de toda la serie de alcoholes están fuera de nuestro objetivo, porque el modelo actual no puede evaluar las respuestas electrofílicas en dos regiones del espacio molecular sin introducir funciones de respuesta no locales.



**Figura. 4.** a) Relación lineal para la correlación HBA empírica ( $\alpha$ ) y calculada ( $\omega^+ N_{O^+}$ ) de los alcoholes. b) Relación lineal para la correlación HBA empírica ( $\alpha$ ) y calculada ( $\omega^+ N_{O^+}$ ) de los alcoholes tras excluir el etilenglicol.

Como se ha mostrado en las secciones anteriores, queda claro que la mejor representación de las propiedades HBA de los solventes son las representadas por el modelo que introduce una representación más realista de la transferencia de carga asociada a la formación de un enlace de hidrógeno que conduce a los índices de electrofilia global y regional como el descriptor natural de HBA.

#### 2.4.2. Templado de Parámetro HBB ( $\beta$ )

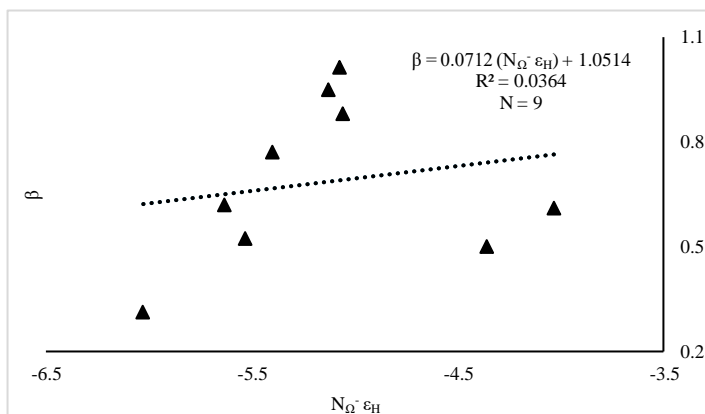
Desafortunadamente, la modelización teórica de la propiedad HBB del solvente es, una tarea más compleja. Esto se debe a varias razones. Como se ha indicado en la sección 2.2, no se

puede deducir limpiamente un índice de nucleofilia como en el caso del modelo de parábola de Parr, porque la rama nucleofílica (es decir, de  $N_0 \rightarrow N_0 - \Delta N$ ) diverge, lo que hace imposible deducir cualquier valor crítico  $\Delta N_{m\acute{a}x}$ . En su lugar, se propuso un índice de nucleofilia basado en el potencial de ionización regional dado por la ec. (2.18). La Tabla 2 resume tanto los datos experimentales disponibles para los parámetros  $\beta$  como las cantidades teóricas para definir una propiedad HBB teórica utilizando la ec. (2.18). Comenzamos observando que la cuenca nucleofílica de Fukui  $N_{\Omega}^-$  recupera en promedio alrededor del 72% del carácter nucleófilo regional de las moléculas.

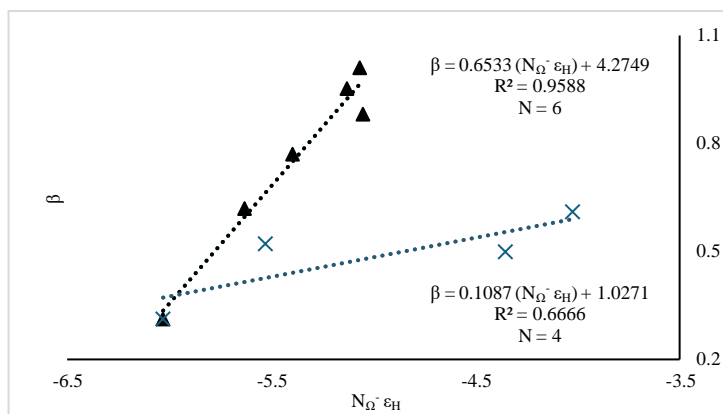
**Tabla 2.** Valores empíricos de  $\beta$  para alcoholes, cuencas calculadas e índices de nucleofilia

Solvente	$\beta$	$N_{\Omega}^-$	$\epsilon_H / eV$	$N_{\Omega}^- \epsilon_H / eV$
<i>tert</i> -butanol	1.01	0.718	-7.069	-5.07
2-propanol	0.95	0.721	-7.104	-5.13
<i>n</i> -butanol	0.88	0.712	-7.092	-5.05
etanol	0.77	0.753	-7.171	-5.40
metanol	0.62	0.781	-7.209	-5.63
2-feniletanol	0.61	0.620	-6.503	-4.03
etilenglicol	0.52	0.756	-7.310	-5.53
bencilalcohol	0.50	0.662	-6.576	-4.36
2-cloroetanol	0.31	0.784	-7.687	-6.03

Las comparaciones entre el parámetro HBB de Kamlet – Taft y el índice de nucleofilia calculado se muestran en la Figura 5:







**Figura. 5.** a) Relación lineal para la correlación HBB empírica ( $\beta$ ) y calculada ( $N_{\Omega}^{-} \epsilon_H$ ) de los alcoholes. b) Relación lineal para la correlación HBB empírica ( $\beta$ ) y calculada ( $N_{\Omega}^{-} \epsilon_H$ ) de los alcoholes en dos grupos principales: alcoholes alifáticos ( $\blacktriangle$ ) y alcoholes halogenados/aromáticos ( $\times$ ).

Puede observarse que la correlación lineal vuelve a mejorar cuando se excluyen el etilenglicol y los alcoholes aromáticos (2-feniletanol y bencilalcohol). De la misma forma, se puede notar que en la Figura 5b se caracterizan dos familias de alcoholes, siendo una de estas la familia de alcoholes alifáticos descritas por la etiqueta  $\blacktriangle$ , mientras que la segunda familia consta de alcoholes halogenados y aromáticos (etiqueta  $\times$ ).

### 2.4.3. Templado de Parámetro de polarización dipolar ( $\pi^*$ )

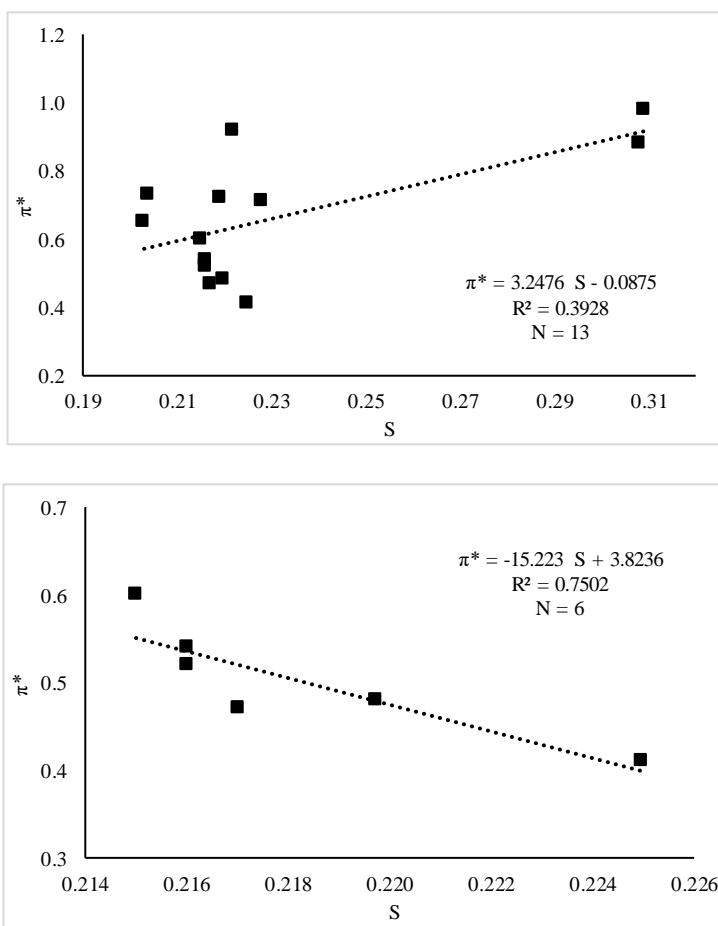
Por último, en la Tabla 3 se presenta la comparación entre el parámetro Kamlet – Taft de polarizabilidad  $\pi^*$  y nuestro descriptor teórico de blandura, es decir, el índice S ( $S = 1/\eta$ ) para la familia de alcoholes. De la misma forma que los descriptores anteriores, se consideran aquellos alcoholes que presentan características estructurales similares.

**Tabla 3.** Valores empíricos de  $\pi^*$  para los alcoholes S y ( $S + \delta$ ) en unidades  $eV^{-1}$ .

Solvente	S / $eV^{-1}$	(S + $\delta$ ) / $eV^{-1}$	$\pi^*$
<i>tert</i> -butanol	0.225	0.225	0.410
2-propanol	0.220	0.220	0.480
<i>n</i> -butanol	0.217	0.217	0.470
etanol	0.216	0.216	0.540
metanol	0.215	0.215	0.600
2-fenilethanol	0.308	1.308	0.880
etilenglicol	0.222	0.222	0.920

bencilalcohol	0.309	1.309	0.980
<i>n</i> -propanol	0.216	0.216	0.520
trifluoroetanol	0.204	0.704	0.730
hexafluoroisopropanol	0.203	0.703	0.650
2-fluoroetanol	0.219	0.719	0.720
2-metoxietanol	0.228	0.228	0.710

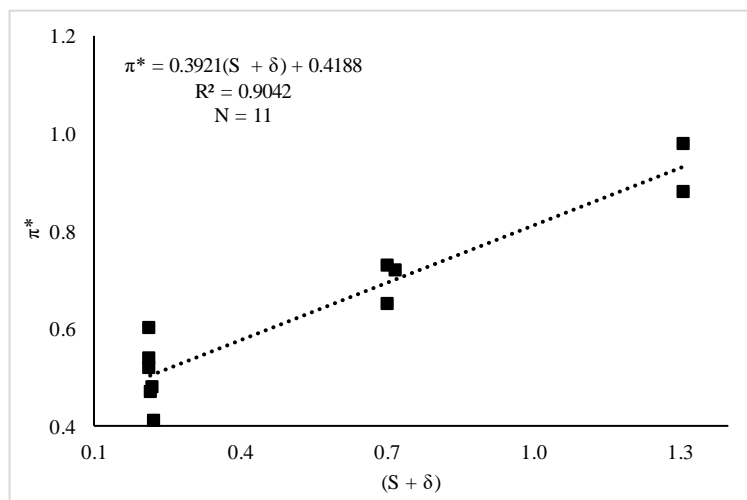
Gráficamente, las relaciones lineales de la Tabla 3 pueden verse en la Figura 6:



**Figura. 6.** a) Correlación lineal entre la polarizabilidad experimental ( $\pi^*$ ) y la blandura calculada (S) de los alcoholes. b) Correlación lineal entre la polarizabilidad experimental ( $\pi^*$ ) y la blandura calculada (S) de los alcoholes tras eliminar el etilenglicol, los aromáticos (2-feniletanol y alcohol bencilico), el alcohol-éter (2-metoxietanol) y los haloalcoholes (trifluoroetanol, hexafluoroisopropanol y 2-fluoroetanol).

En la Figura 6b se puede observar que la correlación lineal mejora al igual que en los *templados* anteriores donde se excluyen alcoholes con propiedades estructurales diferentes.

Kamlet et. al [61] introducen un factor corrector de la polarizabilidad  $\delta$ , que Weiß [46] generaliza sus valores a 0.5 para los halogenados y 1.0 para los compuestos aromáticos. Para comprobar si este factor correctivo de polarizabilidad funciona para el descriptor teórico asociado a la blandura, se consideró respectivamente los valores 0.5 y 1.0 para las especies halogenadas y aromáticas de la Tabla 3, obteniendo una correlación lineal entre  $\pi^*$  y  $(S + \delta)$  (ver Figura 7). De la Figura 7 se desprende que aplicando el factor corrector  $\delta$  a la blandura global  $(S + \delta)$ , su correlación lineal con la polarizabilidad  $\pi^*$  aumenta considerablemente respecto a la correlación de la Figura 6. Al igual que con los parámetros solvatocrómicos  $\alpha$  (HBA) y  $\beta$  (HBB), se excluyeron los alcoholes que no comparten la misma naturaleza, como el etilenglicol (diol) y el 2-metoxietanol (éter/alcohol). Además, estas dos últimas especies no tienen un factor de corrección de la polarizabilidad ( $\delta$ ).



**Figura. 7.** Relación lineal para la correlación empírica  $\pi^*$  y  $(S + \delta)$  calculada de alcoholes excluyendo el etilenglicol y el 2-metoxietanol.

A diferencia de la polarizabilidad, los parámetros  $\alpha$  (HBA) y  $\beta$  (HBB) de Kamlet – Taft no presentan un factor de corrección, por lo que no se puede realizar un ajuste de correlación como en la Figura 7. Es en base a esta limitación que las correlaciones sólo son aplicables a series de compuestos que presenten características estructurales similares como cadenas alifáticas, aromáticas, grupos monofuncionales y presencia de heteroátomos. Para el caso del parámetro  $\alpha$  (HBA), se excluyó el compuesto de etilenglicol dada su bifuncionalidad alcohólica,

que difiere del resto de compuestos de la Tabla 1, donde sólo presentan un único grupo hidroxilo. En el caso particular de  $\beta$  (HBB), se excluyeron los compuestos aromáticos, dando una buena correlación entre el parámetro  $\beta$  y la nucleofilia derivada de la cDFT. Se puede observar que en ambos casos la presencia de heteroátomos halogenados no influye tanto en la cadena alifática, ya que al considerarlos se presenta una buena correlación.

#### 2.4.4. Validación de Modelo Teórico de Solubilidad en Solventes Moleculares

Teniendo en cuenta los resultados anteriores relativos al *templado* de los parámetros uno a uno, el mejor modelo teórico de solubilidad en los solventes orgánicos considerados, construido por analogía con el modelo Kamlet – Taft [ec. (2.1)], puede establecerse del siguiente modo:

$$SP = a_0 + a_1 N_{\Omega}^+ \omega^+ + a_2 N_{\Omega}^- \varepsilon_H + a_3 S \quad (2.22)$$

Para comprobar la utilidad de la ecuación de regresión del modelo, ec. (2.22), los valores de solubilidad calculados se contrastaron con la solubilidad experimental de vainillina, hesperidina y luteolina [63-65] en diferentes solventes orgánicos, principalmente alcoholes. Hemos seleccionado la vainillina y la hesperidina como puntos de referencia a pesar de que se han evaluado experimentalmente muchas otras sustancias químicas (principalmente fármacos). Se realizó esta elección teniendo en cuenta que los datos experimentales se registraron en la misma serie de solventes y con la misma metodología. Los valores de solubilidad empíricos y calculados se muestran en la Tabla 4.

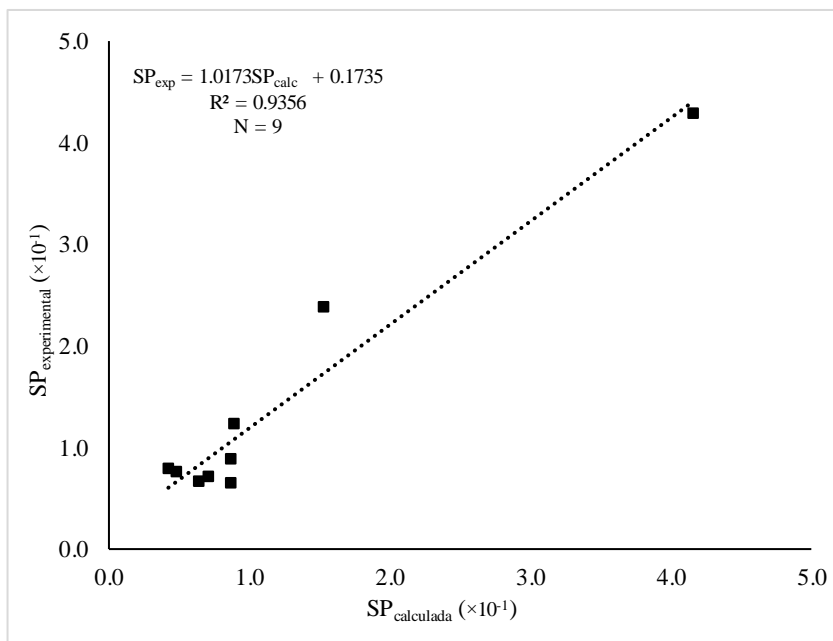
**Tabla 4.** Solubilidad experimental y calculada de la vainillina [63], la hesperidina [64] y la luteolina [65] (T = 298 K y P = 0.1 MPa) en diferentes solventes orgánicos. Error porcentual absoluto asociado a la solubilidad experimental y calculada (EA =  $|SP_{\text{exp}} - SP_{\text{calc}}| \times 100$ )

Soluto	Solvente	SP <sub>exp</sub>	SP <sub>calc</sub>	Error Absoluto (%)
vainillina	Etanol	$7.94 \times 10^{-2}$	$4.23(0.03) \times 10^{-2}$	3.71
	propilenglicol	$7.15 \times 10^{-2}$	$7.15(0.00) \times 10^{-2}$	0.00
	Transcutol	$2.38 \times 10^{-1}$	$1.53(0.06) \times 10^{-1}$	8.54
	PEG400	$4.29 \times 10^{-1}$	$4.16(0.01) \times 10^{-1}$	1.31
	Etilenglicol	$7.54 \times 10^{-2}$	$4.88(0.02) \times 10^{-2}$	2.66
	Etilacetato	$1.23 \times 10^{-1}$	$8.94(0.02) \times 10^{-2}$	3.36

hesperidina	alcohol isopropílico	$6.60 \times 10^{-2}$	$6.47(0.00) \times 10^{-2}$	0.13
	1-butanol	$6.47 \times 10^{-2}$	$8.75(0.02) \times 10^{-2}$	2.28
	2-butanol	$8.79 \times 10^{-2}$	$8.72(0.00) \times 10^{-2}$	0.07
	Etanol	$3.45 \times 10^{-5}$	$2.74(0.50) \times 10^{-4}$	0.02
	propilenglicol	$3.53 \times 10^{-4}$	$5.36(0.70) \times 10^{-6}$	0.03
	PEG400	$6.33 \times 10^{-3}$	$6.30(0.00) \times 10^{-3}$	0.00
	butanol-1	$3.15 \times 10^{-4}$	$8.21(0.02) \times 10^{-4}$	0.05
	alcohol isopropílico metanol *	$1.53 \times 10^{-5}$	$2.35(0.60) \times 10^{-4}$	0.02
luteolina	Metanol	$4.70 \times 10^{-4}$	$7.23(0.005) \times 10^{-3}$	0.68
	Etilenglicol	$1.30 \times 10^{-3}$	$5.93(0.001) \times 10^{-4}$	0.07
	Etanol	$1.88 \times 10^{-3}$	$3.10(0.001) \times 10^{-3}$	0.12
	propilenglicol	$2.12 \times 10^{-3}$	$7.08(0.004) \times 10^{-3}$	0.50
	alcohol isopropílico	$2.51 \times 10^{-3}$	$7.16(0.003) \times 10^{-3}$	0.47
	Etilacetato	$2.61 \times 10^{-3}$	$3.03(0.003) \times 10^{-3}$	0.04
	1-butanol	$3.35 \times 10^{-3}$	$5.60(0.002) \times 10^{-3}$	0.23
	2-butanol	$3.50 \times 10^{-3}$	$9.12(0.004) \times 10^{-3}$	0.56
	Transcutol	$3.09 \times 10^{-2}$	$2.75(0.002) \times 10^{-2}$	0.34
	PEG400	$1.00 \times 10^{-1}$	$9.89(0.001) \times 10^{-2}$	0.11

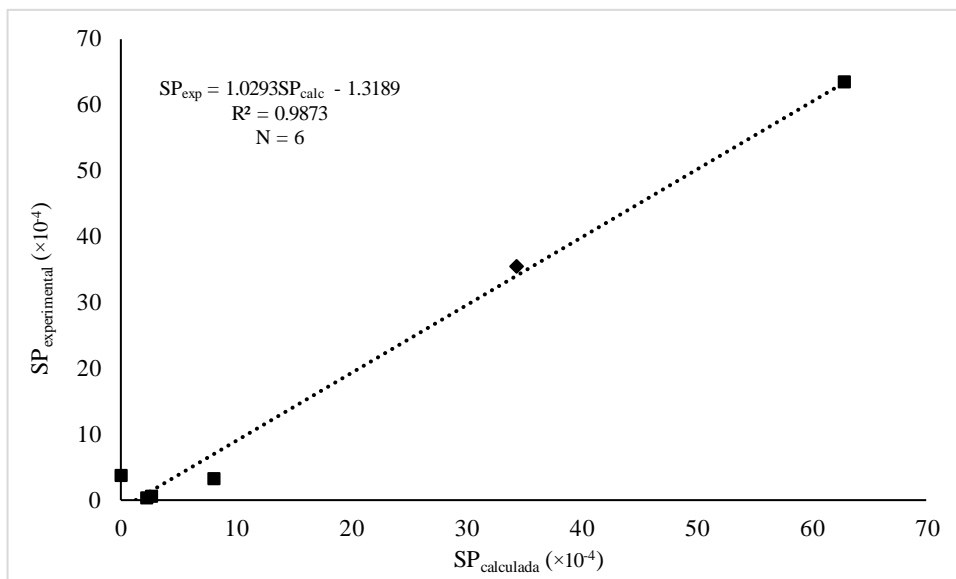
\*Solubilidad predicha con el modelo  $SP = a_0 + a_1 N_{\Omega}^+ \omega^+ + a_2 N_{\Omega}^- \epsilon_H + a_3 S$

La comparación entre los datos de solubilidad experimentales y calculados para la vainillina se ilustra en la Figura 8.

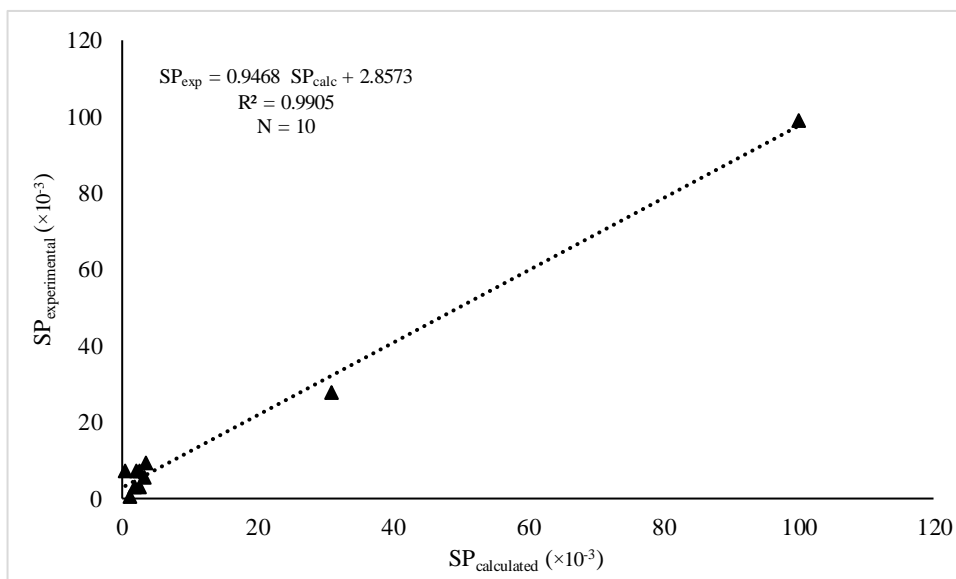


**Figura. 8.** Relación lineal para la correlación entre la solubilidad experimental (SP<sub>exp</sub>) y calculada (SP<sub>calc</sub>) de la vainillina en diferentes solventes orgánicos.

Por su parte, la comparación entre los datos de solubilidad experimentales y calculados para la hesperidina y luteolina se ilustran en las Figuras 9 y 10:



**Figura. 9.** Relación lineal para la correlación entre la solubilidad experimental (SP<sub>exp</sub>) y calculada (SP<sub>calc</sub>) de la hesperidina en diferentes solventes orgánicos. ♦ representa el valor predicho por el modelo de la ec. (2.22).



**Figura. 10.** Relación lineal para la correlación entre la solubilidad experimental (SP<sub>exp</sub>) y calculada (SP<sub>calc</sub>) de la luteolina en diferentes solventes orgánicos.

Una vez descrita las relaciones lineales entre las solubilidades experimentales y calculadas, es momento de discutir la significancia estadística de la regresión multilínea definida por la ec. (2.22), específicamente el coeficiente de correlación lineal, el F crítico y los coeficientes de regresión. Estos valores se presentan en la Tabla 5.

**Tabla 5.** Estadísticas y coeficientes de la regresión multilínea.

Soluto	R <sup>2</sup>	F Crítica	a <sub>0</sub>	a <sub>1</sub>	a <sub>2</sub>	a <sub>3</sub>
vainillina	0.936	3.378 × 10 <sup>-4</sup>	0.110 ± 0.076	0.162 ± 0.140	0.038 ± 0.017	0.002 ± 0.0002
hesperidina	0.987	2.264 × 10 <sup>-2</sup>	-0.014 ± 0.0023	0.018 ± 0.009	-0.002 ± 0.0004	5.40 × 10 <sup>-5</sup> ± 6.37 × 10 <sup>-6</sup>
luteolina	0.990	1.881 × 10 <sup>-5</sup>	0.015 ± 0.021	-0.027 ± 0.019	0.005 ± 0.004	5.22 × 10 <sup>-4</sup> ± 4.52 × 10 <sup>-5</sup>

Puede observarse que, tanto para la solubilidad de la vainillina como para la de la hesperidina y luteolina, la contribución del HBA (ponderada por a<sub>1</sub>) supera claramente a la del HBB (ponderada por a<sub>2</sub>), mientras que el efecto de la polarizabilidad (relacionado con a<sub>3</sub>) contribuye en menor medida (marginal) a la solubilidad de los tres solutos considerados. La solubilidad electrofílica dominante puede explicarse por las interacciones específicas soluto – solvente, que sugieren que el átomo de hidrógeno electrofílico que se une a la función OH muestra un patrón más localizado que los dominios nucleofílicos, que aparecen más dispersos entre el átomo de oxígeno nucleofílico del extremo OH y la cadena alifática unida a los alcoholes (véase la Figura 11). La baja contribución del término de polarizabilidad (ponderado por a<sub>3</sub>) puede explicarse por el estrecho rango en el que cae la blandura global dentro de la serie. Obsérvese que las regresiones arrojan una comparación razonablemente buena en términos del coeficiente de determinación R<sup>2</sup>. Según Siegel et. al. [66] un valor inferior a 0.05 de F crítica representa un valor significativo para la estadística y proporciona un valor predictivo significativo al modelo utilizado.

Sin embargo, nuestro enfoque va más allá de los resultados estadísticos porque los descriptores utilizados para predecir la solubilidad de los sistemas considerados se basan en la estructura electrónica de la materia, de modo que pueden describirse a partir de índices derivados de la teoría del funcional de la densidad conceptual (cDFT). Por lo tanto, la

información relevante que explica el peso del HBA, el HBB y la polarizabilidad está relacionada con las fuerzas intermoleculares dominantes implicadas en las interacciones soluto – solvente. Otro foco principal se pone en los patrones de solvatación que pueden ser solvatación electrofílica, nucleofílica o bifuncional. Por ejemplo, en el caso de la vainillina, el factor HBA aparece como la contribución dominante (es decir, la solvatación electrofílica), un resultado que se asocia dentro del modelo propuesto, a la electrofilia regional de los solventes considerados. Por ejemplo, la Tabla 4 revela que el PEG400 es el mejor solvente para la vainillina dentro de la serie. El segundo mejor solvente es el transcutool, que se utilizó aquí como referencia por razones prácticas de cálculo. La Figura 11 resume las propiedades electrónicas y de enlace de Hidrógeno relevantes para tres casos ilustrativos: vainillina disuelta en Transcutool, vainillina disuelta en 2-butanol, hesperidina disuelta en etanol y metanol, y luteolina disuelta en metanol y Transcutool. Centrémonos primero en la vainillina. La Figura 11*a.1* muestra los dominios electrofílicos (magenta) y nucleofílicos (cian) del solvente Transcutool que estamos utilizando como referencia para el mejor solvente para la vainillina. Puede observarse que el dominio electrofílico se concentra preferentemente en el átomo de hidrógeno del grupo OH terminal del Transcutool, lo que sugiere que la solubilidad de la vainillina en el Transcutool está mediada por la capacidad electrofílica del hidrógeno terminal del solvente y el oxígeno nucleofílico del grupo OH perteneciente a la vainillina. Obsérvese que en la Figura 11*a.2*, que muestra el complejo que tiene el valor más bajo de energía de interacción soluto-solvente, ( $\Delta E_{\text{int}} = -4.4$  kcal/mol) corresponde consistentemente a un complejo de enlace de Hidrógeno que implica al átomo H electrofílico de la función OH terminal del Transcutool y al átomo de Oxígeno nucleofílico de la vainillina a través de un enlace de Hidrógeno ligeramente bifurcado (respecto al par solitario del Oxígeno); con una distancia HB de 2.09 Å. La Figura 11*b.1* muestra los dominios electrofílicos (magenta) y nucleofílicos (cian) del solvente 2-butanol, que según la Tabla 4 muestra una solubilidad experimental ligeramente inferior a la del Transcutool. Obsérvese que este sistema muestra dominios electrofílicos similares, aunque el átomo de Oxígeno adyacente en la función OH terminal muestra un importante carácter nucleofílico. A pesar de este equilibrio electrofílico/nucleofílico, sigue prevaleciendo el carácter



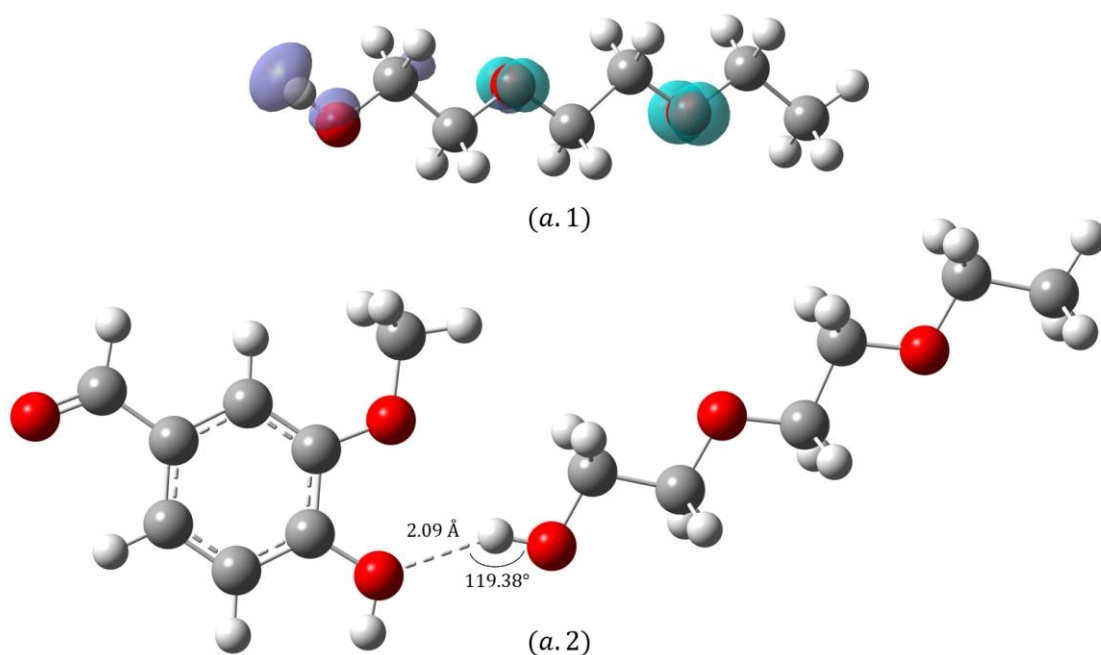
electrofilico de la solvatación por 2-butanol. Obsérvese también que el complejo de interacción soluto-solvente para la vainillina/2-butanol muestra parámetros geométricos similares a los del sistema vainillina-transcutol: Distancia HB: 2.12 Å y ( $\Delta E_{\text{int}} = -3.3$  kcal/mol), resultado coherente con los valores cercanos en su solubilidad experimental.

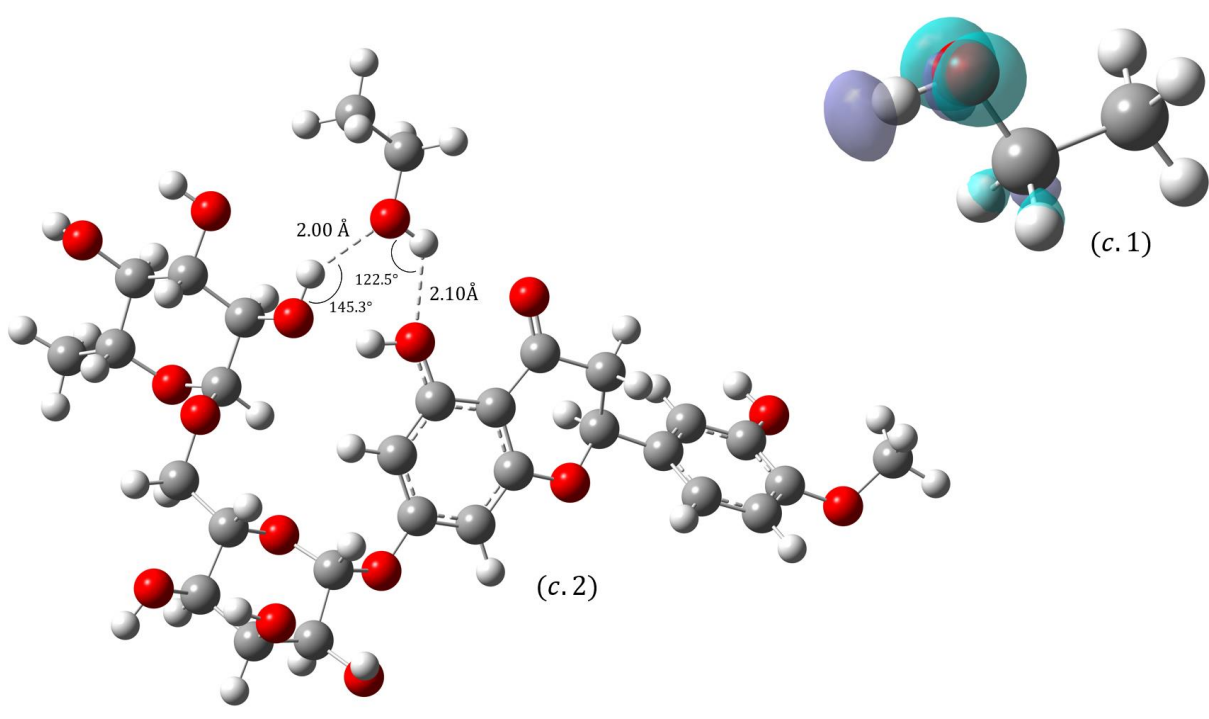
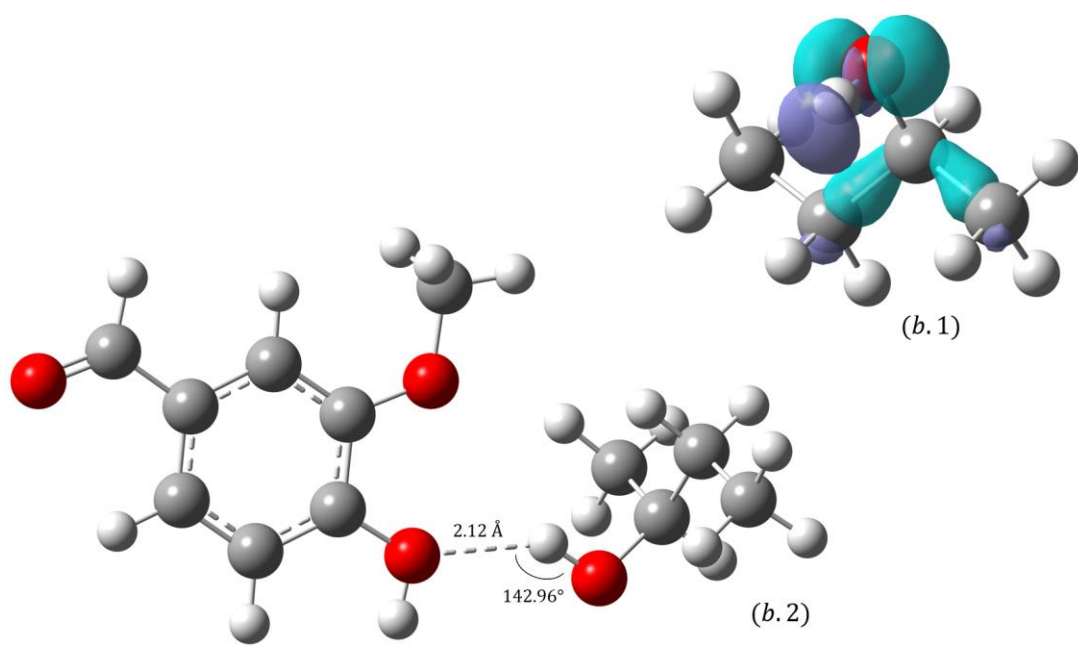
Sin embargo, una mejor valoración del rendimiento del modelo basado en el descriptor electrónico puede evaluarse en el caso de la solubilidad de la hesperidina. Según la Tabla 4, los peores solventes para la solubilidad de la hesperidina son los alcoholes etanol e isopropílico. Obsérvese que en la Figura 11c.2, la solvatación de la hesperidina muestra un patrón de solvatación bifuncional (electrófilo/nucleófilo), en el que se forma un doble enlace de hidrógeno. El primero se establece entre el átomo de hidrógeno electrofilico del solvente y el átomo de oxígeno de la hesperidina. El segundo se establece entre el átomo de oxígeno de la función OH del solvente y el átomo de hidrógeno proximal de la hesperidina. La Figura 11d.2 muestra el complejo de solvatación entre el metanol y la hesperidina. Obsérvese que el metanol presenta una solvatación bifuncional similar a la hesperidina. De especial interés es el caso del metanol, que se predice como un solvente ligeramente mejor para la hesperidina que el etanol. La solubilidad experimental de la hesperidina en metanol no está disponible en la literatura, pero según el modelo propuesto, el metanol se predice como un solvente adecuado para este compuesto orgánico. Esta predicción está pendiente de confirmación experimental. Finalmente, las Figuras 11e y 11f muestran las interacciones intermoleculares generadas entre la luteolina con el peor y mejor solvente de la serie (metanol y Transcutol, respectivamente). En la Figura 11e.2 se puede observar que el hidrógeno terminal del metanol presenta una interacción bifurcada hacia dos centros nucleofílicos de la luteolina, mientras que el Transcutol genera un único enlace de Hidrógeno con un hidroxilo de la luteolina. A diferencia de la interacción frontal vainillina-Transcutol, la interacción luteolina-Transcutol se genera de forma que la cadena lateral del Transcutol interactúa con una gran parte de la estructura de la luteolina (Figura 11f.2), lo que podría estar asociado a la baja energía de interacción ( $\Delta E_{\text{int}} = -4.4$  kcal/mol) y a la

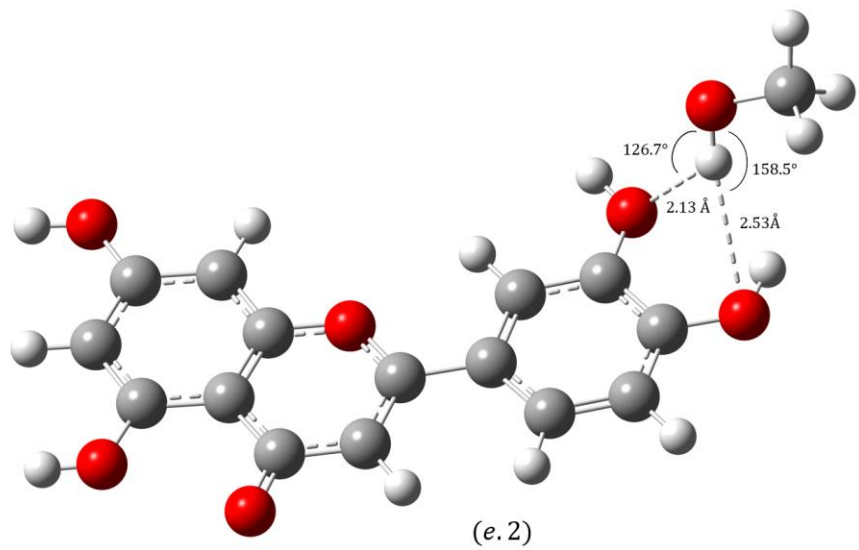
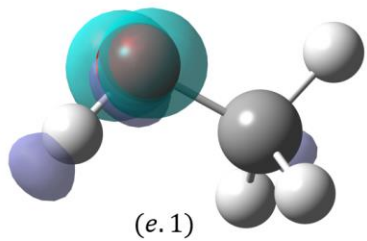
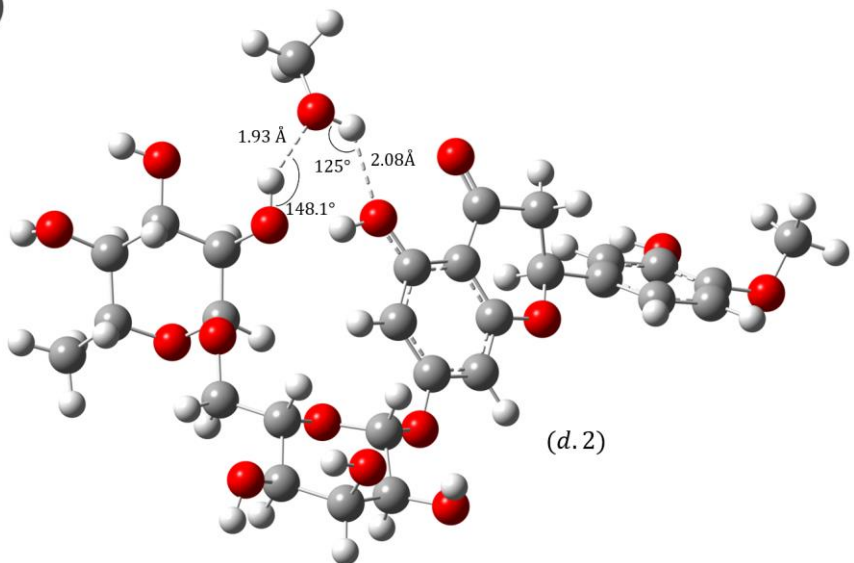
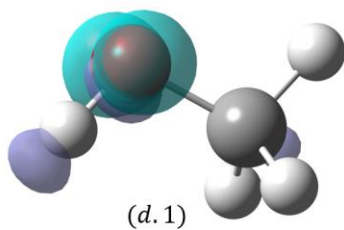
estabilidad. La Tabla 6 resume la energía de interacción para los diferentes complejos soluto-solvente considerados aquí a título ilustrativo en dos niveles de teoría funcional de la densidad.

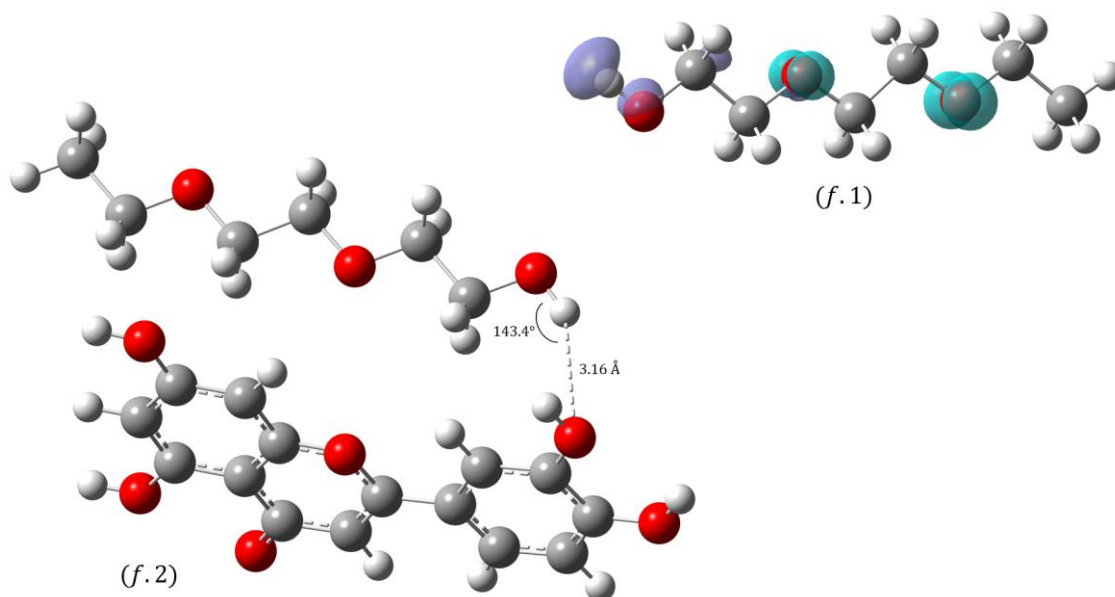
**Tabla 6.** Energía de interacción soluto/solvente considerando B3LYP/6-31G(d,p), M06/6-31G(d,p) y Basis Set Superposition Error (BSSE) ( $\Delta E_{A-B} = E_{AB} - (E_A + E_B) + BSSE$ ).

Sistema	$\Delta E_{int}^{B3LYP}$ / kcal/mol	$\Delta E_{int}^{M06}$ / kcal/mol	Distancia de Equilibrio / Å	Ángulo de Interacción
vainillina/Transcutol	-4.4	-5.7	2.09	119.38°
vainillina/2-butanol	-3.3	-4.3	2.12	142.96°
hesperidina/etanol	-11.2	-12.9	2.00	145.31°
hesperidina/metanol	-11.5	-13.2	1.93	148.10°
			2.08	125.00°
luteolina/metanol	-1.53	-1.60	2.13	126.71°
			2.53	158.54°
luteolina/Transcutol	-4.38	-5.76	3.16	143.40°









**Figura. 11.** Dominios obtenidos por cuencas electrófilas y nucleófilas en disolventes aislados (*a.1.*, *f. 1.* Transcutol, *b.1.* 2-butanol y *c.1.* etanol y *d.1.*, *e.1.* metanol). Las regiones magenta representan dominios electrofílicos, mientras que las regiones cian representan dominios nucleofílicos. Enlaces de hidrógeno en dímero: *a.2.* vainillina/Transcutol, *b.2.* vainillina/2-butanol, *c.2.* hesperidina/etanol, *d.2.* hesperidina/metanol, *e.2.* luteolina/metanol y *f.2.* luteolina/Transcutol.

Cabe enfatizar que tanto en la sección de templado de parámetros como en la de validación queda claro que el modelo de solubilidad propuesto no es *universal*, sino que se aplica principalmente a un conjunto de solventes estructuralmente relacionados. En el caso que nos ocupa, el modelo parece aplicarse bastante bien a la familia de los alcoholes alifáticos. En presencia de funcionalidades como halógenos o aromáticos, el modelo actual falla. Esta observación es un aspecto clave ya que influirá de forma dramática en el caso de otros solventes más complejos como los líquidos iónicos (LIs), donde la presencia de dominios polares y no polares puede poner limitaciones similares hacia un modelo más completo de los patrones de solvatación que influyen en la solubilidad de diferentes sustancias químicas.

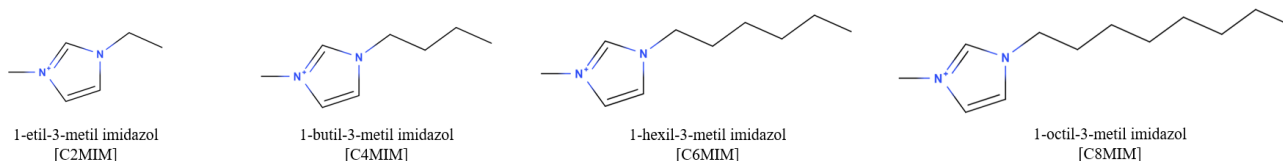
## **CAPÍTULO 3**

### **SOLUBILIDAD EN LÍQUIDOS IÓNICOS**

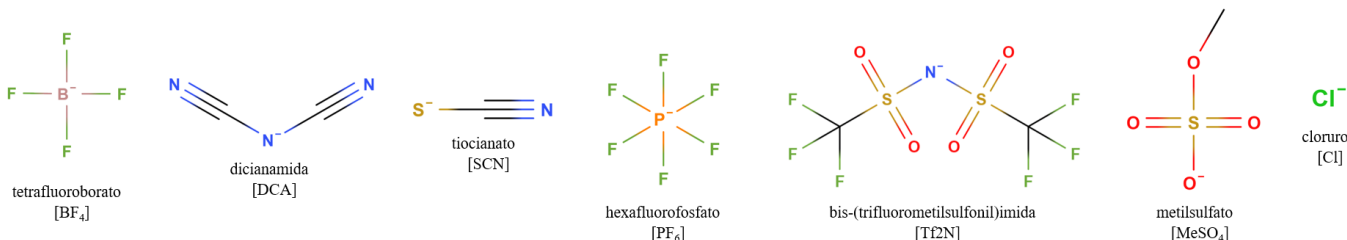
Los Líquidos Iónicos (LIs) son un tipo de solventes que corresponden a sales fundidas en estado líquido, cuyos puntos de fusión se sitúan por debajo o cerca de los 100° C [67,68]. Cabe mencionar que los LIs no son pares iónicos, en el sentido de que los LIs más comunes se asocian en un grado extremadamente bajo [70]. Otro punto relevante es que presentan una presión de vapor indetectable, característica que los convierte en una primera opción en comparación con los solventes orgánicos volátiles [71,72]. Sin embargo, la propiedad más ventajosa de los LIs es su formidable flexibilidad combinatoria, que los convierte en "solventes de diseño" para aplicaciones específicas (es decir, solventes para tareas específicas [73]). Esta característica conduce a la idea de que el solvente que se busca para llevar a cabo un proceso determinado (incluidas las reacciones químicas) está dentro de las posibles combinaciones disponibles. Una utilidad de los LIs en los últimos años es la solubilidad y absorción de gases de efecto invernadero como CO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> y CH<sub>4</sub> [74-76]. Un claro ejemplo es la captura y reconversión de CO<sub>2</sub> en LIs, ya que esto permitiría sustituir el uso de solventes altamente corrosivos y contaminantes como las etanolaminas, que se utilizan para esta tarea [77]. Por último, los líquidos iónicos también se han usado en el estudio de solubilidad de biomasa como celulosa y lignocelulosa [78,80].

Para determinar las propiedades electrónicas de los líquidos iónicos y los complejos líquidos iónicos/CO<sub>2</sub> se realizó la misma metodología establecida en el apartado 2.3. para solventes moleculares. Cabe mencionar, que para medir la influencia del efecto solvente en la solubilidad de gases como el CO<sub>2</sub> se determinó la energía libre de solvatación a partir de la extensión genérica del modelo SMD de solvatación especialmente parametrizado para líquidos iónicos (SMD – GIL) [81]. En la Figura 12 se pueden observar los cationes y aniones considerados en el desarrollo de este estudio de solubilidad.

### Cationes:



### Aniones:



**Figura. 12.** Estructura de los cationes y aniones que forman los LIs basados en MIM considerado en el presente estudio

### **3.1. Modelo Teórico de Solubilidad y Solvatación en Líquidos Iónicos (LIs)**

Uno de los resultados más importantes obtenidos de la solubilidad de compuestos orgánicos en solventes moleculares (preferentemente alcoholes) y el modelo de la ec. (2.22) son dos condiciones fundamentales las cuales extrapoladas a líquidos iónicos serían de la forma:

- i) **Condición 1:** La ec. (2.22) da una buena imagen en los patrones de solubilidad sólo si se considera una familia de solventes estructuralmente relacionados.
- ii) **Condición 2:** Los dominios electrofílicos y nucleofílicos deben estar fuertemente localizados en toda la región de la estructura del solvente. En el presente caso, con el dominio Electrofílico localizado en el catión y el dominio Nucleofílico localizado en el anión, una distribución que se denominará Distribución Electrofílica/Nucleofílica Normal. En caso contrario, la distribución se define como Bifuncional.

En base a estas consideraciones se validó el modelo para la solubilidad del CO<sub>2</sub> en una serie de doce LIs basados en el catión metil-imidazolio (MIM) para los que se dispone de datos experimentales de solubilidad [82-84]. En la Figura 12 se pueden observar los cationes y aniones considerados en el desarrollo de este estudio de solubilidad.

Los parámetros electrónicos necesarios en la ec. (2.22) se resumen en la Tabla 7. En principio, se puede decir que en esta serie de datos sólo se cumple la **condición 1**, porque todos los cationes llevan la funcionalidad [MIM]. La estadística de correlación para  $N = 12$  obtenida es algo débil:  $R^2 = 0.828$ ,  $F$  crítico: 0.002, valor  $F$ : 12.860. La ecuación empírica resultante es:

$$SP_{calc} = 0.105(0.110) + 0.180(0.049)N_{\Omega}^{+}\omega^{+} + 0.013(0.011)N_{\Omega}^{-}\omega^{-} - 0.221(0.108)S \quad (3.1)$$

Los valores entre paréntesis son los errores estándar correspondientes. La media del error absoluto se sitúa en torno al 2%.

**Tabla 7.** Parámetros electrónicos en eV para la correlación entre la solubilidad experimental y calculada del  $\text{CO}_2$  en una serie de LIs basados en metil-imidazolio. Datos experimentales en unidades de fracción molar de  $\text{CO}_2$ . El error absoluto se determinó como:  $EA = |SP_{exp} - SP_{calc}| \times 100$

Líquido Iónico	$SP_{exp}$	$N_{\Omega}^{+}\omega^{+} / eV$	$N_{\Omega}^{-}\omega^{-} / eV$	$S / eV^{-1}$	$SP_{calc}$	Error Abs. (%)
[C4MIM][BF <sub>4</sub> ]	0.1461 <sup>a</sup>	1.1386	-5.3901	0.2864	0.1765 (0.02)	3.038
[C8MIM][BF <sub>4</sub> ]	0.1873 <sup>a</sup>	1.1396	-5.2391	0.2865	0.1786 (0.01)	0.871
[C4MIM][DCA]	0.1434 <sup>a</sup>	1.2291	-3.7292	0.5290	0.1605 (0.01)	1.715
[C4MIM][SCN]	0.0978 <sup>a</sup>	1.0006	-3.4965	0.5806	0.1111 (0.01)	1.328
[C4MIM][PF <sub>6</sub> ]	0.1662 <sup>a</sup>	1.2568	-5.1029	0.2841	0.2020 (0.03)	3.575
[C4MIM][MeSO <sub>4</sub> ]	0.1190 <sup>a</sup>	0.8401	-4.2405	0.4167	0.1089 (0.01)	1.012
[C2MIM][Tf2N]	0.2257 <sup>a</sup>	1.3270	-3.9102	0.3401	0.2176 (0.01)	0.806
[C4MIM][Cl]	0.0910 <sup>b</sup>	0.7808	-3.7487	0.4788	0.0908 (0.00)	0.016
[C4MIM][NO <sub>3</sub> ]	0.0990 <sup>c</sup>	0.7630	-3.7316	0.4844	0.0866 (0.01)	1.236
[C4MIM][Tf2N]	0.2310 <sup>c</sup>	1.2879	-4.4878	0.3361	0.2040 (0.02)	2.698
[C6MIM][Tf2N]	0.2550 <sup>c</sup>	1.3088	-4.4538	0.3378	0.2078 (0.03)	4.717
[C8MIM][PF <sub>6</sub> ]	0.2180 <sup>c</sup>	1.2515	-2.4333	0.2871	0.2350 (0.01)	1.700

Solubilidad experimental obtenida desde: <sup>a</sup> Referencia [82], <sup>b</sup> Referencia [83] y <sup>c</sup> Referencia [84].

Obsérvese que el orden experimental de solubilidad se divide aproximadamente en tres categorías. A la primera se clasificó como aquellos compuestos con valores de solubilidad significativos: [C6MIM][Tf2N] > [C4MIM][Tf2N] > [C2MIM][Tf2N] > [C8MIM][PF6] y se sitúan



dentro del intervalo [0.26 – 0.21] en unidades de fracción molar de CO<sub>2</sub>. Un segundo grupo que muestra valores de solubilidad intermedios que caen dentro del intervalo [0.14 – 0.18] incluye la serie: [C8MIM][BF<sub>4</sub>] > [C4MIM][PF<sub>6</sub>] > [C4MIM][BF<sub>4</sub>] > [C4MIM][DCA]. El tercer grupo muestra valores de solubilidad marginales < 0.14 en unidades de fracción molar de CO<sub>2</sub>. Notar que las solubilidades calculadas siguen una tendencia similar. Notar además que los pares de iones que muestran una distribución normal (fuertemente localizada) de los dominios nucleofílico/electrofilico corresponden a aquellos pares de iones que presentan los valores más altos de solubilidad.

Dado que el objetivo nuevamente va más allá de las cuestiones estadísticas y las tendencias cualitativas en la comparación entre los valores experimentales y los predichos, se necesita evaluar el efecto de la **Condición 2** dentro de la serie. Esto se debe a que la Condición 2 contiene información electrónica microscópica clave, estrechamente relacionada con los efectos de la solvatación en la solubilidad observada del CO<sub>2</sub>. Los patrones de solubilidad en LIs son más complejos de describir, porque los dominios electrofilicos y nucleofilicos no están en general estrictamente localizados en el catión y el anión, respectivamente (es decir, Condición 2). La Figura 13 muestra la distribución de las cuencas de las funciones de Fukui electrofilicas (en verde) y nucleofilicas (en azul) obtenidas para toda la serie representada en la Tabla 7.

Siguiendo la hipótesis de trabajo que afirma que la ec. (2.22) proporciona valores fiables sobre la solubilidad en solventes que tienen dominios electrofilicos y nucleofilicos fuertemente localizados, se introducirá ahora la **Condición 2**. Esto significa que sólo se espera que aquellos LIs que satisfagan esta condición mejoren significativamente la predicción de la solubilidad del CO<sub>2</sub> dada por la ecuación empírica (2.22). La inspección de la Figura 13 sugiere que aquellos LIs que cumplen la Condición 2 están formadas por las siguientes subseries: [C2MIM][Tf<sub>2</sub>N], [C2MIM][Cl], [C4MIM][DCA], [C4MIM][MeSO<sub>4</sub>], [C4MIM][SCN], [C4MIM][NO<sub>3</sub>], [C4MIM][Tf<sub>2</sub>N] y [C6MIM][Tf<sub>2</sub>N]. Realizando una regresión multiparamétrica utilizando la ec.

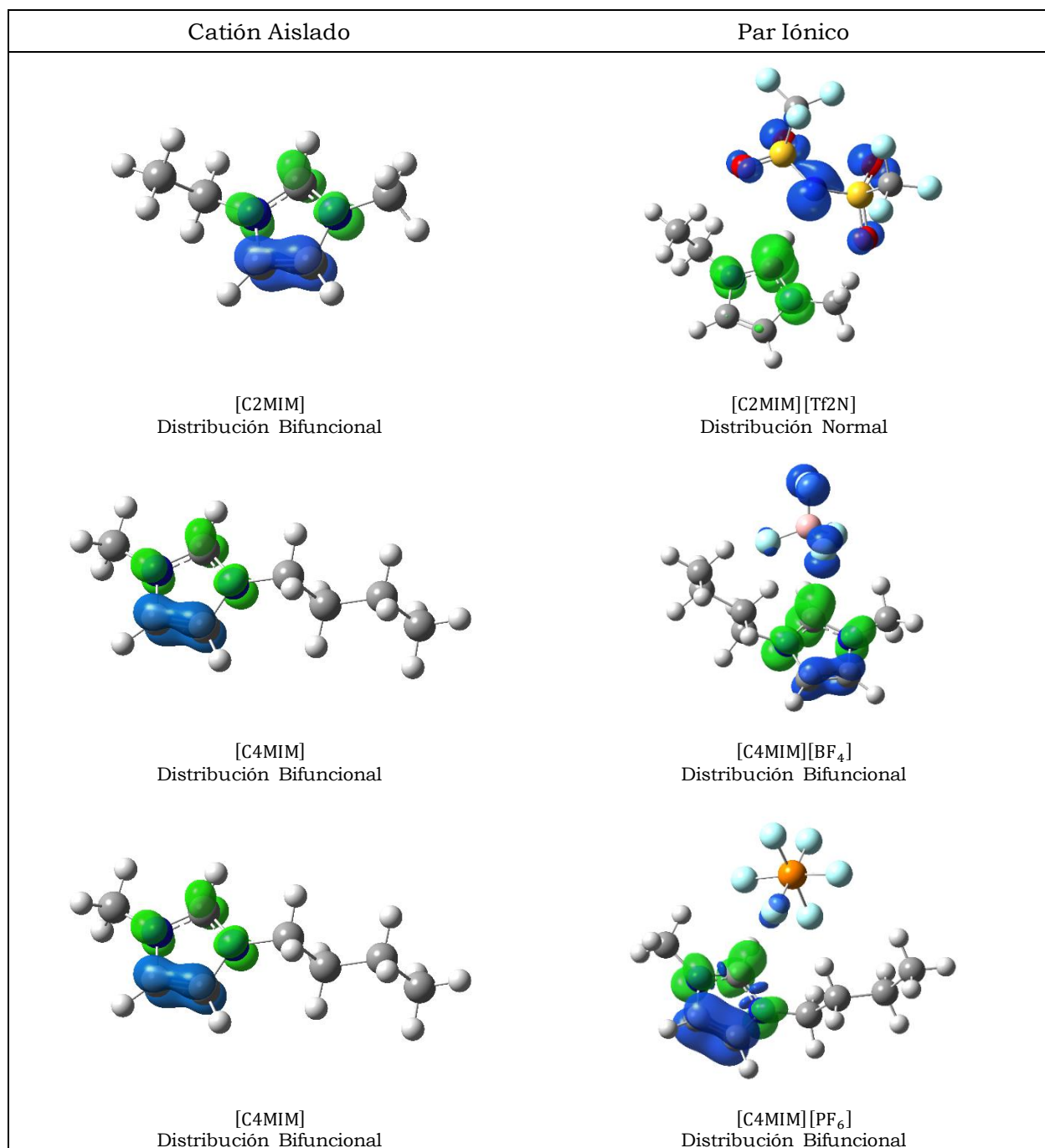
(2.22), se obtuvo la ecuación empírica (3.2) la cual considera solamente los LIs con distribución Electrofilica/Nucleofilica de carácter Normal

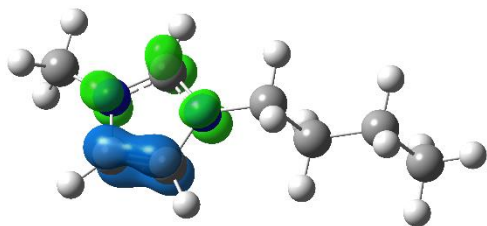
$$SP_{calc} = 0.049(0.149) + 0.167(0.024)N_{\Omega}^{+}\omega^{+} - 0.017(0.026)N_{\Omega}^{-}\omega^{-} - 0.318(0.108)S \quad (3.2)$$

Con  $N = 8$ ,  $R^2 = 0.979$ ,  $F$  crítico = 0.0008 y valor de  $F = 61.005$ . Los valores entre paréntesis son los errores estándar correspondientes. El error absoluto medio es  $< 1\%$ . Nótese que las estadísticas de la regresión que satisfacen las Condiciones 1 y 2, mejoraron significativamente la comparación entre la solubilidad experimental y la predicha del  $CO_2$ .

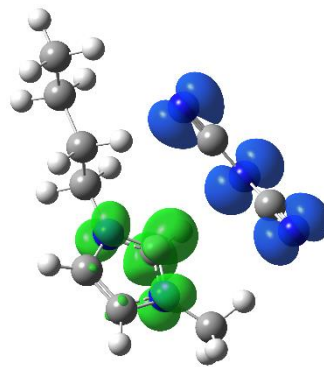
Cabe enfatizar que en el caso presente, la solubilidad descrita de  $CO_2$  en líquidos iónicos no cumple el régimen HBA y HBB de Brønsted establecido en el modelo de solubilidad de solventes moleculares, ya que no se presentan interacciones del tipo enlace de Hidrógeno entre el  $CO_2$  y los LIs, sino que cumple un régimen basado en la teoría ácido/base de Lewis, la que considera las propiedades electrónicas de las especies interactuantes, lo que a su vez amplía en gran medida el modelo a sistemas que presenten interacciones no covalentes.

**Figura 13.** Cuencas de distribución electrofílica (verde) y nucleofílica (azul) en líquidos iónicos derivados de MIM.

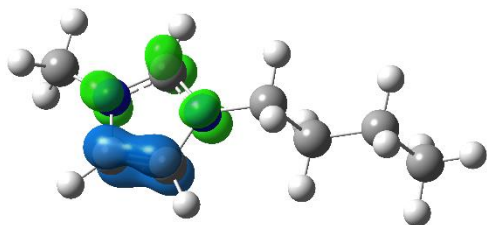




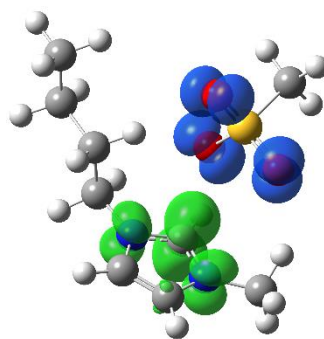
[C4MIM]  
Distribución Bifuncional



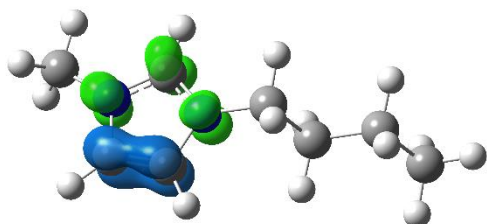
[C4MIM][DCA]  
Distribución Normal



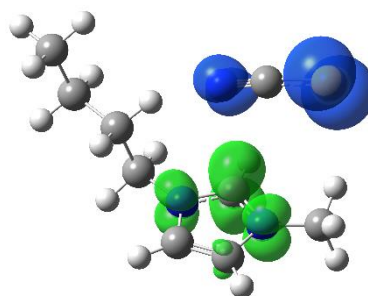
[C4MIM]  
Distribución Bifuncional



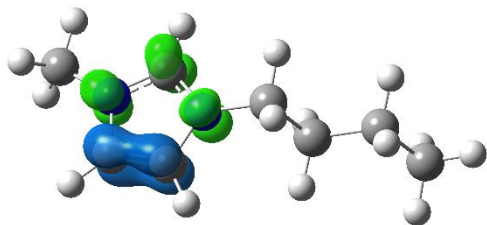
[C4MIM][MeSO<sub>4</sub>]  
Distribución Normal



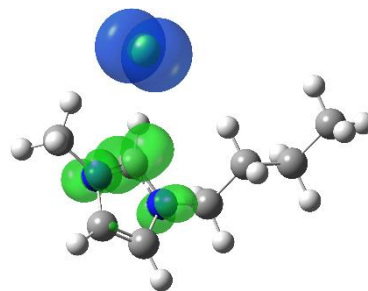
[C4MIM]  
Distribución Bifuncional



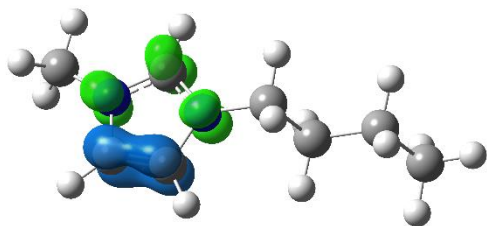
[C4MIM][SCN]  
Distribución Normal



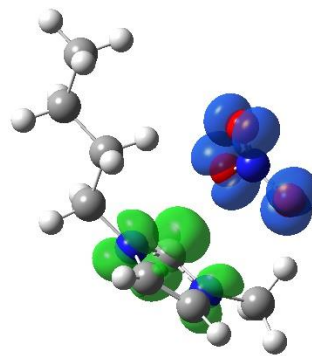
[C4MIM]  
Distribución Bifuncional



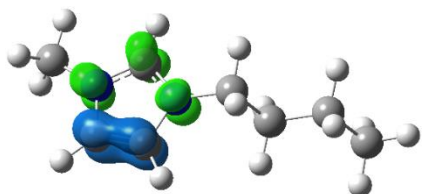
[C4MIM][Cl]  
Distribución Normal



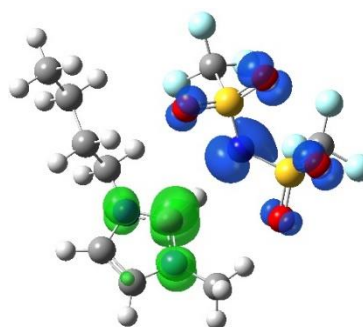
[C4MIM]  
Distribución Bifuncional



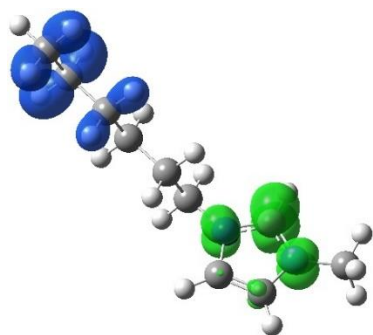
[C4MIM][NO<sub>3</sub>]  
Distribución Normal



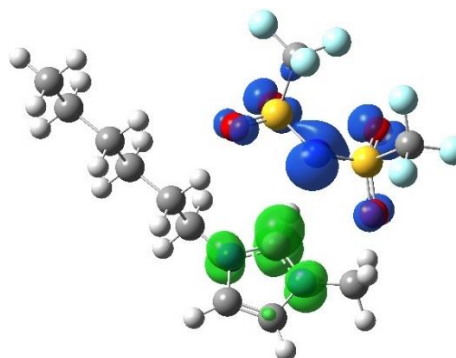
[C4MIM]  
Distribución Bifuncional



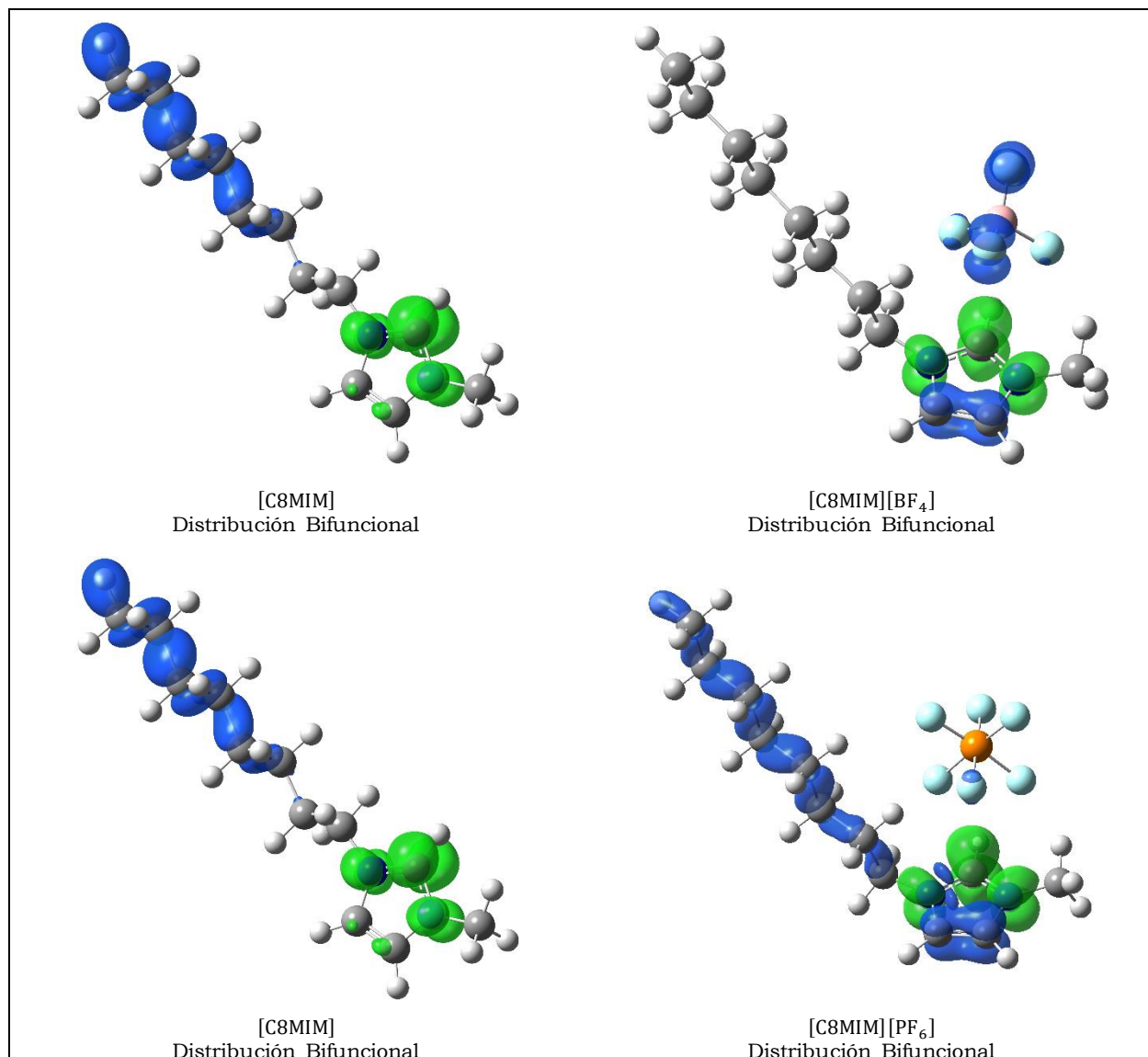
[C4MIM][Tf<sub>2</sub>N]  
Distribución Normal



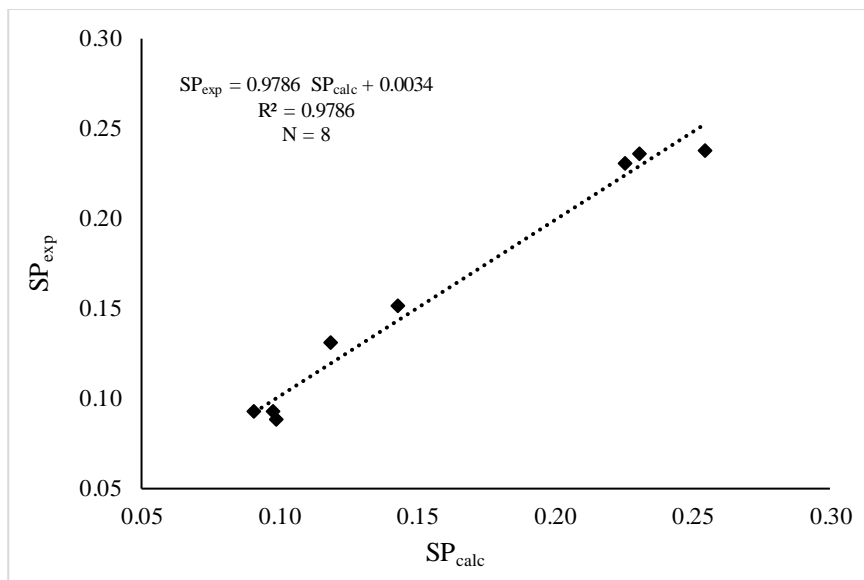
[C6MIM]  
Distribución Bifuncional



[C6MIM][Tf<sub>2</sub>N]  
Distribución Normal



La Figura 14 ilustra la regresión lineal entre la solubilidad experimental y la solubilidad calculada del CO<sub>2</sub> en líquidos iónicos de distribución normal:



**Figura 14.** Correlación lineal entre la solubilidad experimental en  $CO_2$  y la solubilidad calculada para cationes derivados de imidazolio que presentan distribuciones electrofílicas/nucleofílicas normales.

A continuación, nos adentraremos en el origen de la transición Bifuncional a Distribuciones Normales que afecta a los derivados del catión MIM desde el estado aislado a su estado de valencia en el par iónico modelo. El punto de partida es el *principio de desigualdad del potencial químico electrónico* [85], el cual establece que para cualquier sistema A que tenga subsistemas P y Q, y una densidad electrónica no homogénea  $\rho(\vec{r})$ , esta densidad no homogénea puede conducir a una no homogeneidad de su potencial químico electrónico regional, de modo que, se hace posible definir potenciales químicos regionales  $\mu_P$  y  $\mu_Q$ , satisfaciendo  $\mu_P \neq \mu_Q$ . En este caso, el sistema A puede ser considerado como su par iónico representando el modelo LI, que intuitivamente puede ser asignado con un gas de electrones no homogéneo, donde los subsistemas P y Q pueden ser identificados con el catión y el anión, respectivamente, sugiriendo así que las regiones  $P = \text{Cation} (Cat^+)$  y  $Q = \text{Anion} (A^-)$  pueden intercambiar carga electrónica dentro de todo el sistema  $A = \text{par iónico} (PI)$ . Este principio se ha aplicado con éxito para explicar mecanismos polares en reacciones intramoleculares de Diels-Alder [86], donde los extremos dieno (D) y dienófilo (Dh) separados por una cadena alifática de unión explican muy bien la cinética de este proceso intramolecular. Con esta hipótesis en mente, se puede

aplicar con seguridad este modelo al modelo de par iónico (PI) considerado como un dipolo molecular y escribir:

$$\mu_{PI} = \mu_{Cat^+} + \mu_{A^-} \quad (3.3)$$

Utilizando la ec. (2.3) junto con el principio de Perdew & Levy [34], se obtiene:

$$\mu_{Cat^+} = \sum_{k \in Cat^+} \frac{\varepsilon_H}{2} f_k^- + \sum_{k \in Cat^+} \frac{\varepsilon_L}{2} f_k^+ \quad (3.4)$$

y

$$\mu_{A^-} = \sum_{k \in A^-} \frac{\varepsilon_H}{2} f_k^- + \sum_{k \in A^-} \frac{\varepsilon_L}{2} f_k^+ \quad (3.5)$$

Además, las ecs. (3.4) y (3.5) pueden convertirse en una expresión compacta introduciendo las cuencas de Fukui definidas en la ec. (2.13), a saber,

$$\mu_{Cat^+} = \frac{\varepsilon_H}{2} N_{\Omega(Cat^+)}^- + \frac{\varepsilon_L}{2} N_{\Omega(Cat^+)}^+ \quad (3.6)$$

y

$$\mu_{A^-} = \frac{\varepsilon_H}{2} N_{\Omega(A^-)}^- + \frac{\varepsilon_L}{2} N_{\Omega(A^-)}^+ \quad (3.7)$$

Un rápido vistazo a la Tabla 8 proporciona un razonamiento convincente para explicar la transición de un catión bifuncional hacia un dipolo de distribución Normal y la persistencia de la distribución bifuncional en términos de una transferencia de carga intramolecular, inducida por una polarización eléctrica mutua catión/anión promovida por su respectiva diferencia de potencial químico electrónico, a saber

$$\Delta\mu_{LI}^{Normal} = \mu_{A^-} - \mu_{Cat^+} \text{ y } \Delta\mu_{LI}^{Bifuncional} = \mu_{Cat^+} - \mu_{A^-} \quad (3.8)$$

La Tabla 8 resume el potencial químico electrónico regional en el catión y el anión que forman los diferentes pares de iones considerados. Las primeras 1 - 8 entradas de la tabla 8 incluyen



aquellos pares de iones que presentan dominios electrofílicos/nucleofílicos normales. Nótese que para estos casos, se observa la siguiente relación:  $\mu_{\text{Cat}^+} > \mu_{\text{A}^-}$ , sugiriendo así que la transición de bifuncional a transición electrofílica/nucleofílica normal es promovida por una transferencia de carga intramolecular desde el Catión hacia el Anión.

**Tabla 8.** Potencial químico electrónico de los fragmentos iónicos que forman el par iónico correspondiente, evaluado en el nivel teórico B3LYP/6-31G(d,p).

Pares iónicos	Catión	$\mu_{\text{Cat}^+} / eV$	Anión	$\mu_{\text{A}^-} / eV$	$\Delta\mu_{\text{IL}}$	Distribución
[C4MIM][DCA]	[C4MIM]	-0.522	[DCA]	-1.868	-1.346 <sup>a</sup>	Normal
[C4MIM][SCN]	[C4MIM]	-0.372	[SCN]	-1.751	-1.379 <sup>a</sup>	Normal
[C4MIM][MeSO <sub>4</sub> ]	[C4MIM]	-0.237	[MeSO <sub>4</sub> ]	-2.124	-1.887 <sup>a</sup>	Normal
[C2MIM][Tf2N]	[C2MIM]	-0.479	[Tf2N]	-2.227	-1.748 <sup>a</sup>	Normal
[C4MIM][Cl]	[C4MIM]	-0.249	[Cl]	-1.877	-1.628 <sup>a</sup>	Normal
[C4MIM][NO <sub>3</sub> ]	[C4MIM]	-0.252	[NO <sub>3</sub> ]	-1.877	-1.625 <sup>a</sup>	Normal
[C4MIM][Tf2N]	[C4MIM]	-0.450	[Tf2N]	-2.245	-1.795 <sup>a</sup>	Normal
[C6MIM][Tf2N]	[C6MIM]	-0.462	[Tf2N]	-2.227	-1.765 <sup>a</sup>	Normal
[C4MIM][BF <sub>4</sub> ]	[C4MIM]	-1.599	[BF <sub>4</sub> ]	-1.374	-0.225 <sup>b</sup>	Bifuncional
[C8MIM][BF <sub>4</sub> ]	[C8MIM]	-1.538	[BF <sub>4</sub> ]	-1.362	-0.176 <sup>b</sup>	Bifuncional
[C4MIM][PF <sub>6</sub> ]	[C4MIM]	-2.897	[PF <sub>6</sub> ]	-2.554	-0.343 <sup>b</sup>	Bifuncional
[C8MIM][PF <sub>6</sub> ]	[C8MIM]	-1.563	[PF <sub>6</sub> ]	-0.093	-1.470 <sup>b</sup>	Bifuncional

Calculado con <sup>a</sup>  $\Delta\mu_{\text{IL}}^{\text{Normal}} = \mu_{\text{A}^-} - \mu_{\text{Cat}^+}$  y <sup>b</sup>  $\Delta\mu_{\text{IL}}^{\text{Bifuncional}} = \mu_{\text{Cat}^+} - \mu_{\text{A}^-}$

Obsérvese también, a partir de las entradas 9 – 12 de la Tabla 8, que su distribución bifuncional permanece como consecuencia de una transferencia de carga intramolecular inversa desde el anión hacia el catión.

En resumen, la solubilidad del CO<sub>2</sub> en la serie de LI derivados de MIM se ve favorecida en general cuando los dominios electrófilos/nucleófilos en el modelo de par iónico de LI están fuertemente localizados, y que esta localización está impulsada por una transferencia de carga intramolecular en el catión cuando se ve perturbada por la presencia del contraión cargado negativamente dentro de la estructura del modelo de par iónico. Para tener en cuenta los efectos microscópicos de la solvatación en los datos experimentales macroscópicos de solubilidad, se realizó cálculos adicionales de las energías libres de solvatación, utilizando la aproximación SMD-GIL [81]. Este modelo acerca el anterior modelo dipolar de los LIs a la realidad, ya que incluye la estructura solvente restante representada por los efectos de polarización dieléctrica

efectiva. El cálculo se realizó sobre una serie de seis LIs considerados en el presente estudio para los que se dispone del conjunto completo de parámetros [81,87]. Este conjunto incluye  $\Sigma\alpha_2^H$  que representa la acidez del enlace de hidrógeno de Abraham;  $\Sigma\beta_2^H$  que representa la basicidad del enlace de hidrógeno de Abraham;  $\epsilon$  es la constante dieléctrica aparente;  $n$  es el índice de refracción;  $\gamma$  es la tensión superficial macroscópica;  $\varphi$  es la fracción de átomos de no hidrógeno que son átomos de carbono aromáticos y  $\psi$  es la fracción de átomos de no hidrógeno que son átomos de halógeno electronegativos. Los resultados se resumen en la Tabla 9.

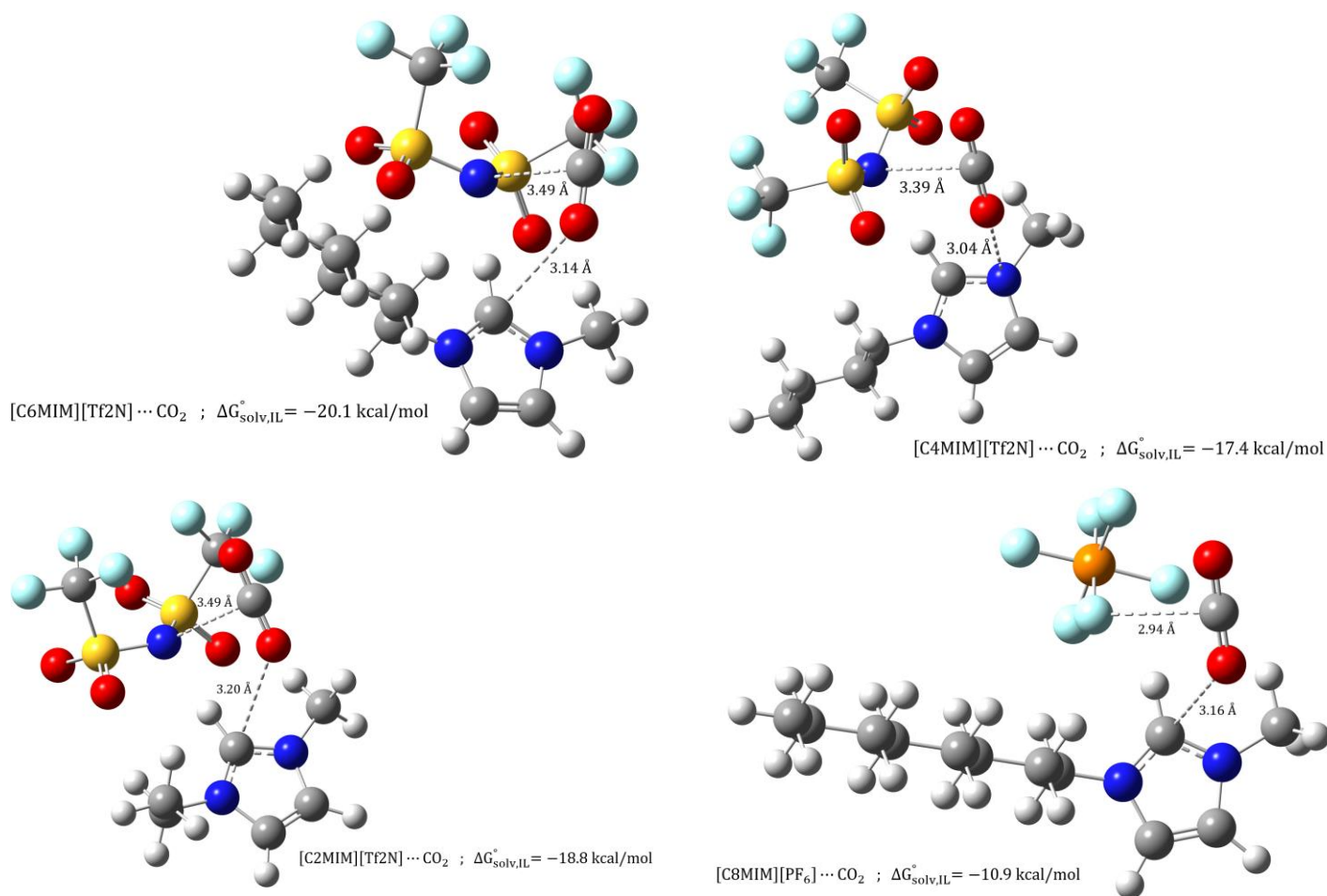
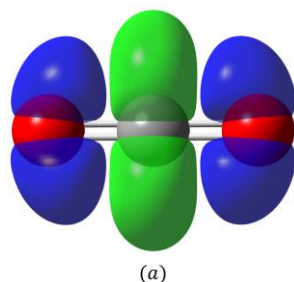
**Tabla 9.** Descriptores macroscópicos del solvente para 6 líquidos iónicos y sus energías libres de Gibbs de solvatación calculadas mediante SMD-GIL. Todos los descriptores son adimensionales excepto  $\gamma$ , que tiene unidades de  $\text{cal mol}^{-1}\text{\AA}^{-2}$ .

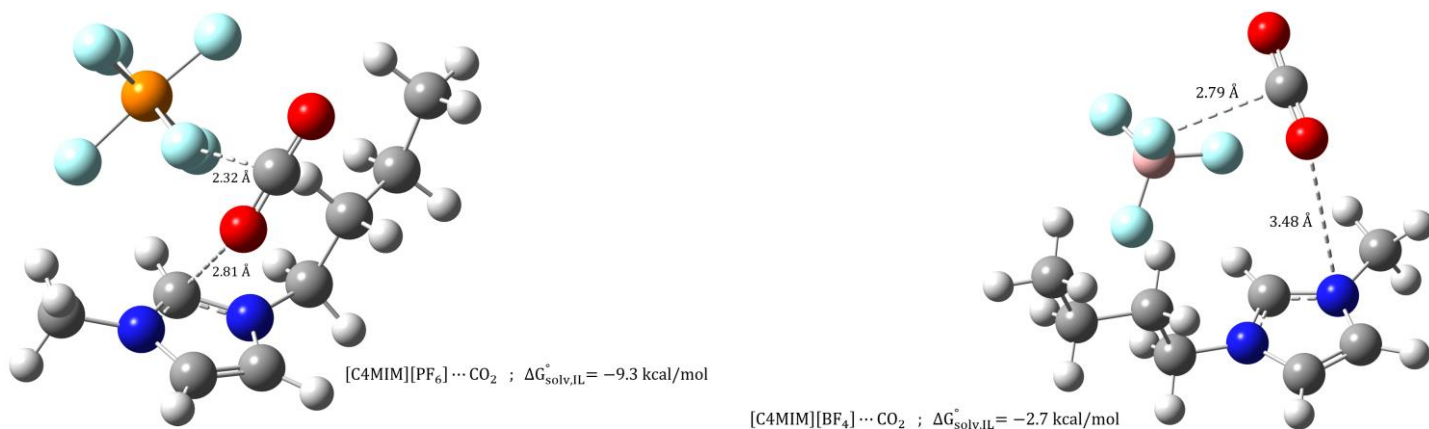
Par Iónico	$\Sigma\alpha_2^H$	$\Sigma\beta_2^H$	$\epsilon$	$n$	$\gamma$	$\varphi$	$\psi$	$\Delta G_{\text{solv,IL}}^\circ$ (kcal/mol)
[C6MIM][TF2N]	0.229 <sup>a</sup>	0.265 <sup>a</sup>	12.70 <sup>a</sup>	1.429 <sup>a</sup>	50.38 <sup>a</sup>	0.111 <sup>a</sup>	0.222 <sup>a</sup>	-20.1
[C4MIM][TF2N]	0.259 <sup>a</sup>	0.238 <sup>a</sup>	11.52 <sup>a</sup>	1.427 <sup>a</sup>	53.97 <sup>a</sup>	0.120 <sup>a</sup>	0.240 <sup>a</sup>	-17.4
[C2MIM][TF2N]	0.229 <sup>a</sup>	0.265 <sup>a</sup>	12.25 <sup>a</sup>	1.423 <sup>a</sup>	56.13 <sup>a</sup>	0.130 <sup>a</sup>	0.261 <sup>a</sup>	-18.8
[C8MIM][PF <sub>6</sub> ]	0.219 <sup>b</sup>	0.414 <sup>b</sup>	7.50 <sup>a</sup>	1.424 <sup>a</sup>	51.38 <sup>a</sup>	0.143 <sup>a</sup>	0.286 <sup>a</sup>	-10.9
[C4MIM][PF <sub>6</sub> ]	0.266 <sup>a</sup>	0.216 <sup>a</sup>	11.40 <sup>a</sup>	1.409 <sup>a</sup>	70.24 <sup>a</sup>	0.177 <sup>a</sup>	0.353 <sup>a</sup>	-9.3
[C4MIM][BF <sub>4</sub> ]	0.263 <sup>a</sup>	0.320 <sup>a</sup>	11.70 <sup>a</sup>	1.422 <sup>a</sup>	67.07 <sup>a</sup>	0.200 <sup>a</sup>	0.267 <sup>a</sup>	-2.7

Descriptores macroscópicos obtenidos de: <sup>a</sup> Referencia [81] y <sup>b</sup> Referencia [87].

Notar que, con la única excepción de [C8MIM][PF<sub>6</sub>], se observa una buena correlación entre las energías libres de solvatación y la solubilidad (compárese con los valores experimentales de solubilidad recopilados en la Tabla 7): los LIs que presentan una distribución electrofílica/nucleofílica normal (véase la Tabla 8) muestran los valores más altos de  $\Delta G_{\text{solv,IL}}^\circ$ . Los casos restantes de [C4MIM][PF<sub>6</sub>] y [C4MIM][BF<sub>4</sub>] presentan sistemáticamente valores más bajos de  $\Delta G_{\text{solv,IL}}^\circ$ . Obsérvese también que, a partir de la inspección de la Tabla 8, el derivado [C8MIM][PF<sub>6</sub>] rompe el régimen establecido a partir de la Condición 2, pero al mismo tiempo presenta el mayor valor negativo de  $\Delta\mu_{\text{IL}}$ , un factor aparentemente atribuible a la cadena alquílica larga unida al catión C8MIM. Este resultado es relevante, ya que concuerda muy bien con un resultado reciente de la dinámica molecular que incluye la incorporación de un término de polarización en el campo de fuerza, modelado a través del modelo de partículas de Drude. En este estudio se sugiere que la existencia de nanodominios presentes en un modelo más extendido de ILs puede ayudar a racionalizar las interacciones soluto-solvente [88],

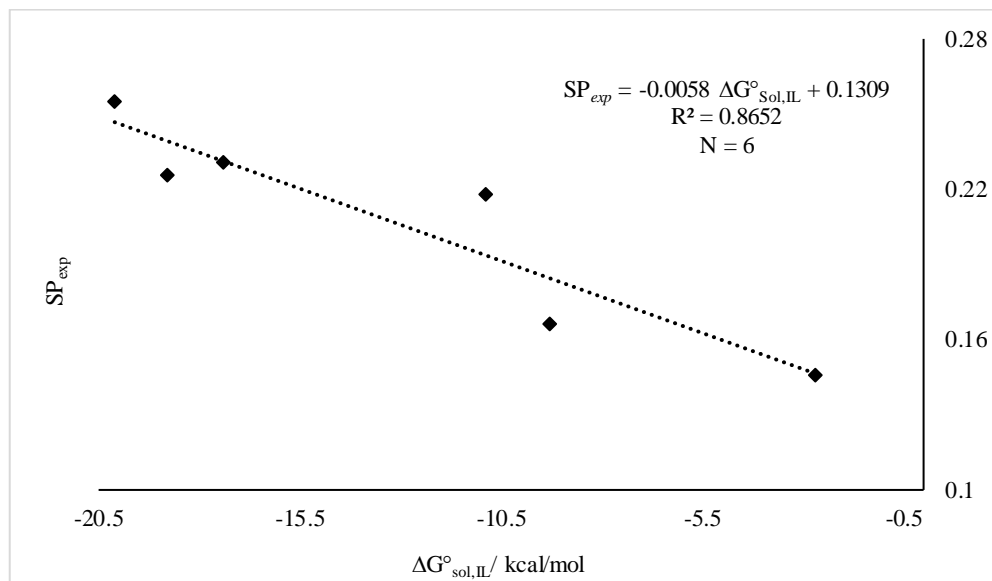
especialmente en aquellos LIs que llevan largas cadenas alquílicas unidas a la fracción MIM del LI. Las estructuras de los complejos optimizados LI – CO<sub>2</sub> recopilados en la Tabla 9 se muestran en la Figura 15.





**Figura 15.** a) Cuencas de distribución electrofílica (verde) y nucleofílica (azul) en CO<sub>2</sub> y b) Distancias intermoleculares y energía libre de Gibbs de solvatación de los complejos pares iónicos ... CO<sub>2</sub>: [C6MIM][Tf2N] ... CO<sub>2</sub>, [C4MIM][Tf2N] ... CO<sub>2</sub>, [C2MIM][Tf2N] ... CO<sub>2</sub>, [C8MIM][PF<sub>6</sub>] ... CO<sub>2</sub>, [C4MIM][PF<sub>6</sub>] ... CO<sub>2</sub> y [C8MIM][BF<sub>4</sub>] ... CO<sub>2</sub>.

Por último, la Figura 16 presenta la comparación entre la solubilidad y la solvatación del CO<sub>2</sub> en las series indicadas en la Tabla 9.



**Figura 16.** Correlación lineal entre la solubilidad experimental del CO<sub>2</sub> ( $SP_{exp}$ ) y la energía libre de Gibbs de solvatación ( $\Delta G_{\text{sol,IL}}^{\circ}$ ) calculada por aproximación SMD – GIL.

Obsérvese que los efectos de solvatación representados por un enfoque mixto de supermolécula + continuo polarizable, que incluye una primera esfera de solvatación explícita formada por un anión y un catión y la restante estructura de solvente, descrita por el modelo de solvatación basado en la densidad (SMD) en su generalización de líquidos iónicos genéricos (GIL) (SMD – GIL), revela que los efectos electrostáticos del solvente ponderan alrededor del 93% de la correlación entre solubilidad y solvatación. La descripción de los efectos del solvente en el derivado [C8MIM][PF<sub>6</sub>], que rompe el régimen de distribución Normal Electrofilica/Nucleofilica, merece más estudios considerando que se ha demostrado recientemente que las cadenas largas de alquilo unidas al catión MIM crean nanodominios polares [88] que podrían estar relacionados con algunos efectos de polarización adicionales que pueden explicar la violación de la **Condición 2**, que están más allá del enfoque de química cuántica utilizado en este estudio.

## CAPÍTULO 4

### CONCLUSIONES GENERALES Y PERSPECTIVAS

En esta tesis se ha desarrollado un modelo teórico simple para el estudio de la solubilidad en solventes no acuosos, incluyendo dos categorías, a saber, solventes orgánicos moleculares para la solubilidad de compuestos orgánicos cristalinos y líquidos iónicos como medios para la captura de CO<sub>2</sub>. El modelo se basa en las conocidas relaciones empíricas de energía de solvatación lineal (LSER) que incorporan descriptores empíricos que incluyen la acidez de enlace de hidrógeno (HBA) y la basicidad de enlace de hidrógeno (HBB) más un término adicional que describe la polarizabilidad dipolar de los solventes. En analogía con esta aproximación empírica, se propuso un modelo teórico basado en la transferencia parcial de carga que ocurre entre el dador (HBA) de enlace de hidrógeno y el aceptor (HBB) del átomo de hidrógeno que se comparte más el inverso de la derivada del potencial químico electrónico respecto del cambio en el número de electrones del sistema es la blandura global, que se usó para representar la polarizabilidad dipolar del solvente. La aplicación del modelo a solventes orgánicos moleculares muestra que las propiedades HBA y HBB se correlacionan con la electrofilia y nucleofilia regional, mientras que la polarizabilidad se correlaciona con la blandura global. Estas propiedades no son absolutas sino regionales, abriendo por esa vía la posibilidad de caracterizar correctamente solventes bifuncionales (anfóteros). La primera aplicación a solventes moleculares introdujo dos condiciones necesarias, a saber, i) El modelo es aplicable a series de solventes con propiedades estructurales y electrónicas similares, y ii) La nucleofilia y electrofilia deben de estar fuertemente localizadas en la estructura del solvente.

En el caso de los líquidos iónicos (LIs), la caracterización electrónica condujo a una clasificación de distribución Normal cuando la electrofilia se sitúa en el catión y la nucleofilia en el anión; y distribución Bifuncional cuando la electrofilia y nucleofilia están ambas deslocalizadas en el par catión-anión. La localización que conduce a una distribución Normal surge de una transferencia de carga intramolecular dentro del modelo dipolar que representa al LI, inducida por un

mecanismo de polarización mutua entre los dominios aniónicos y catiónicos, y enmarcada en el *principio de desigualdad de potencial químico electrónico*. La generalización desde solventes moleculares a líquidos iónicos muestra que el modelo permite estudiar el efecto de solvente en la solubilidad, incorporando interacciones no covalentes, más allá de las interacciones por puentes de hidrógeno explícitos. Los resultados muestran que los efectos electrostáticos del solvente ponderan alrededor del 93% de la correlación entre la solubilidad del CO<sub>2</sub> y la solvatación en una serie de LI basados en metil – imidazolio (MIM).

Dentro de los problemas abiertos que deja este estudio es relevante mencionar en primer lugar que los modelos basados en la aproximación de Química Cuántica recuperan bastante bien las interacciones electrostáticas soluto-solvente, manteniendo como limitación severa el número de pares iónicos necesarios para aproximarse al modelo de plasma que caracteriza a los líquidos iónicos. Algunos resultados provenientes de la Dinámica Molecular Ab-Initio sugiere la incorporación de campos de fuerza que agreguen componentes de primer y segundo orden en polarización electrónica. Un segundo desafío no menor, es la generalización de los resultados obtenidos en este estudio, a solvente de tercera generación, a saber, los solventes de eutéctico profundo (DES), que difieren sensiblemente de los líquidos iónicos, pues al ser mezclas de solventes con componentes zwitterionicas fuertemente deslocalizadas, representan un reto formidable para el modelo desarrollado en el contexto de esta tesis.

## REFERENCIAS

1. Alshehri, S., Haq, N., & Shakeel, F. (2018). Solubility, molecular interactions and mixing thermodynamic properties of piperine in various pure solvents at different temperatures. *Journal of Molecular Liquids*, 250, 63–70. <http://doi:10.1016/j.molliq.2017.11.167>
2. Alshehri, S., Shakeel, F. (2020). Solubility determination, various solubility parameters and solution thermodynamics of sunitinib malate in some cosolvents, water and various (Transcutol+water) mixtures. *Journal of Molecular Liquids*, 307, 112970. <http://doi:10.1016/j.molliq.2020.112970>
3. Alanazi, A., Alshehri, S., Altamimi, M., & Shakeel, F. (2019). Solubility determination and three dimensional Hansen solubility parameters of gefitinib in different organic solvents: Experimental and computational approaches. *Journal of Molecular Liquids*, 112211. <http://doi:10.1016/j.molliq.2019.112211>
4. Wang, R., Chen, C., Yang, W., Zhou, P., Zhu, F., Xu, H., Hu, G., Sun, W., Shen, W., Hu, Y. (2021). Solubility determination and thermodynamic characterization of orotic acid in twelve pure solvents and four binary mixed solvents. *Journal of Molecular Liquids*, 341, 117335. <http://doi:10.1016/j.molliq.2021.117335>
5. Rezai, H., Rahimpour, E., Zhao, H., Martinez, Barzegar-Jalali, M., Jouyban, A. (2022). Solubility of baclofen in some neat and mixed solvents at different temperatures. *Journal of Molecular Liquids* 347 E118352. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.118352>
6. Ma, M. Wang, J., Yang, X., Qu, Y. (2023). Solubility and Thermodynamic Properties of Clotrimazole in 16 Organic Solvents at Temperature of 283.15 to 323.15 K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 68, 3, 698-711. <https://doi.org/10.1021/acs.jced.2c00680>
7. Bhola, R., Ghumara, R., Patel., Bhatt, K., Patel, S., Parikh, J., Desai., A., Vaghani, H. (2023). Solubility Modeling of a Bupivacaine Hydrochloride in Various Solvents over a Wide Temperature Range *Journal of Chemical & Engineering Data*, 68, 3, 744–756, <https://doi.org/10.1021/acs.jced.2c00741>



8. Taft, R. W., Abboud, J.-L. M., Kamlet, M. J., & Abraham, M. H. (1985). Linear solvation energy relations. *Journal of Solution Chemistry*, 14(3), 153–186. <http://doi:10.1007/bf00647061>
9. Honarasa, F., Yousefinejad, S., & Nekoeinia, M. (2021). Structure–solubility and solvation energy relationships for propanol in different solvents using structural and empirical scales. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 68(9), 1604–1616. <http://doi:10.1002/jccs.202100215>
10. Kamlet, M. J., Dickinson, C., & Taft, R. W. (1981). Linear solvation energy relationships Solvent effects on some fluorescence probes. *Chemical Physics Letters*, 77(1), 69–72. [http://doi:10.1016/0009-2614\(81\)85602-3](http://doi:10.1016/0009-2614(81)85602-3)
11. Das, M., Ranjan-Gogoi, A., B. Sunoj, R. (2022). Molecular Insights on Solvent Effects in Organic Reactions as Obtained through Computational Chemistry Tools. *The Journal of Organic Chemistry*, 87, 3, 1630–1640. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c02222>
12. Zhao, X., Hu, X., Lv, X., Wu, Y.B., Bu, Y., Lu, G. (2023). How hexafluoroisopropanol solvent promotes Diels–Alder cycloadditions: ab initio metadynamics simulations, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 25, 21, 14695–14699. <https://doi.org/10.1039/D3CP01021J>
13. Varghese, J., & Mushrif, S. H. (2018). Origins of Complex Solvent Effects on Chemical Reactivity and Computational Tools to Investigate Them: A Review. *Reaction Chemistry & Engineering*. <http://doi:10.1039/c8re00226f>
14. Gastegger, M., Schütt, K. T., & Müller, K.-R. (2021). Machine learning of solvent effects on molecular spectra and reactions. *Chemical Science*, 12(34), 11473–11483. <http://doi:10.1039/d1sc02742e>
15. Chandrasekaran, A., Kim, C., Venkatram, S., & Ramprasad, R. (2020). A Deep Learning Solvent-Selection Paradigm Powered by a Massive Solvent/Nonsolvent Database for Polymers. *Macromolecules*. <http://doi:10.1021/acs.macromol.0c00251>

16. Chung, Y. (2023). Developing predictive tools for solvent effects on thermodynamics and kinetics [Doctoral dissertation Massachusetts Institute of Technology]. MIT Libraries. URL: <https://hdl.handle.net/1721.1/150278>
17. Yousefinejad, S., Eftekhari, R., Honarasa, F., Zamanian, Z., Sedaghati, F. (2017). Comparison between the gas-liquid solubility of methanol and ethanol in different organic phases using structural properties of solvents. *Journal of Molecular Liquids*, 241, 861–869. <http://doi:10.1016/j.molliq.2017.06.081>
18. Honarasa, F., Yousefinejad, S., Nasr, S., Nekoeina, M. (2015). Structure–electrochemistry relationship in non-aqueous solutions: Predicting the reduction potential of anthraquinones derivatives in some organic solvents. *Journal of Molecular Liquids*, 212, 52–57. <http://doi:10.1016/j.molliq.2015.08.055>
19. Houriez, C., Masella, M., & Ferré, N. (2010). Structural and atoms-in-molecules analysis of hydrogen-bond network around nitroxides in liquid water. *The Journal of Chemical Physics*, 133(12), 124508. <http://doi:10.1063/1.3478999>
20. Schwobel, J., Ebert, R.-U., Kühne, R., & Schuürmann, G. (2009). Prediction of the Intrinsic Hydrogen Bond Acceptor Strength of Chemical Substances from Molecular Structure. *The Journal of Physical Chemistry A*, 113(37), 10104–10112. <http://doi:10.1021/jp904812b>
21. Bauer, C. A. (2019). How to Model Inter- and Intramolecular Hydrogen Bond Strengths with Quantum Chemistry. *Journal of Chemical Information and Modeling*. <http://doi:10.1021/acs.jcim.9b00132>
22. Bernales, V. S., Marenich, A. V., Contreras, R., Cramer, C. J., & Truhlar, D. G. (2012). Quantum Mechanical Continuum Solvation Models for Ionic Liquids. *The Journal of Physical Chemistry B*, 116(30), 9122–9129. doi:10.1021/jp304365v
23. Austen Angell, C., Ansari, Y., & Zhao, Z. (2012). Ionic Liquids: Past, present and future. *Faraday Discuss.*, 154, 9–27. doi:10.1039/c1fd00112d
24. Marenich, A. V., Cramer, C. J., & Truhlar, D. G. (2009). 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*, 113(18), 6378–6396. doi:10.1021/jp810292n
25. Kromann, J. C., Steinmann, C., & Jensen, J. H. (2018). Improving solvation energy predictions using the SMD solvation method and semiempirical electronic structure methods. *The Journal of Chemical Physics*, 149(10), 104102. doi:10.1063/1.5047273
  26. Zhuang, B., Ramanauskaite, G., Yuan Koa, Z., Wang, Z-G. (2021). Like dissolves like: A first principles theory for predicting liquid miscibility and mixture dielectric constant. *Science Advance*, 7(7), eabe7275. doi: <https://doi.org/10.1126%2Fsciadv.abe7275>
  27. Kamlet, M. J., Doherty, R. M., Abraham, M. H., Marcus, Y., & Taft, R. W. (1988). Linear solvation energy relationship. 46. An improved equation for correlation and prediction of octanol/water partition coefficients of organic nonelectrolytes (including strong hydrogen bond donor solutes). *The Journal of Physical Chemistry*, 92(18), 5244– 5255. <https://doi.org/10.1021/j100329a035>
  28. Kamlet, M. J., & Taft, R. W. (1976). The solvatochromic comparison method. I. The beta-scale of solvent hydrogen-bond acceptor (HBA) basicities. *Journal of the American Chemical Society*, 98(2), 377–383. <https://doi.org/10.1021/ja00418a009>
  29. Taft, R. W., & Kamlet, M. J. (1976). The solvatochromic comparison method. 2. The alpha-scale of solvent hydrogen-bond donor (HBD) acidities. *Journal of the American Chemical Society*, 98(10), 2886–2894. <https://doi.org/10.1021/ja00426a036>
  30. Herschlag, D., & Pinney, M. M. (2018). Hydrogen Bonds: Simple after All? *Biochemistry*, 57(24), 3338–3352. doi:10.1021/acs.biochem.8b00217
  31. Parr, R. G., Weitao, Y. (1994). *Density – Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford University Press, USA Chap. 4 – 5. pp. 70 – 104.
  32. Pearson, R. G. (2005). Chemical hardness and density functional theory. *Journal of Chemical Sciences*, 117(5), 369–377. <http://doi:10.1007/bf02708340>
  33. Pearson, R. G. (1997). *Chemical Hardness: Applications from Molecules to Solids*. Wiley-VCH Verlag GMBH, Weinheim. <https://doi.org/10.1002/3527606173>

34. Perdew, J. P., & Levy, M. (1997). Comment on “Significance of the highest occupied Kohn-Sham eigenvalue.” *Physical Review B*, 56(24), 16021–16028. <http://doi:10.1103/physrevb.56.16021>
35. Scheiner, S. (2016). Assessment of the Presence and Strength of H-Bonds by Means of Corrected NMR. *Molecules*, 21(11), 1426. <http://doi:10.3390/molecules21111426>
36. Ayers, P.W. & Liu, S. (2022), Chapter 3: Basic Formalism, Conceptual Density Functional Theory: Towards a New Chemical Reactivity Theory, Editor: Shubin Liu. First Edition, Wiley-VCH, Pages 47-60. <https://doi.org/10.1002/9783527829941.ch>
37. Klopman, G. (1968). Chemical reactivity and the concept of charge- and frontier-controlled reactions. *Journal of the American Chemical Society*, 90(2), 223–234. <http://doi:10.1021/ja01004a002>
38. Hohenberg, P., & Kohn, W. (1964). Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review*, 136(3B), B864–B871. <http://doi:10.1103/physrev.136.b864>
39. Parr, R. G., & Yang, W. (1984). Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity. *Journal of the American Chemical Society*, 106(14), 4049–4050. <http://doi:10.1021/ja00326a036>
40. Cerda-Monje, A., Ormazábal-Toledo, R., Cárdenas, C., Fuentealba, P., & Contreras, R. (2014). Regional Electrophilic and Nucleophilic Fukui Functions Efficiently Highlight the Lewis Acidic/Basic Regions in Ionic Liquids. *The Journal of Physical Chemistry B*, 118(13), 3696–3701. <http://doi:10.1021/jp5009994>
41. Parr, R. G., Szentpály, L. v., & Liu, S. (1999). Electrophilicity Index. *Journal of the American Chemical Society*, 121(9), 1922–1924. <http://doi:10.1021/ja983494x>
42. Pérez, P., Domingo, L. R., Aizman, A., & Contreras, R. (2007). Chapter 9, The electrophilicity index in organic chemistry. *Theoretical Aspects of Chemical Reactivity*, 139–201. [http://doi:10.1016/s1380-7323\(07\)80010-0](http://doi:10.1016/s1380-7323(07)80010-0)
43. Kiyooka, S., Kaneno, D., & Fujiyama, R. (2013). Parr’s index to describe both electrophilicity and nucleophilicity. *Tetrahedron Letters*, 54(4), 339–342. <http://doi:10.1016/j.tetlet.2012.11.039>

44. Contreras, R., Andres, J., Safont, V. S., Campodonico, P., & Santos, J. G. (2003). A Theoretical Study on the Relationship between Nucleophilicity and Ionization Potentials in Solution Phase. *The Journal of Physical Chemistry A*, 107(29), 5588–5593. <http://doi:10.1021/jp0302865>
45. Spange, S., Lungwitz, R., & Schade, A. (2014). Correlation of molecular structure and polarity of ionic liquids. *Journal of Molecular Liquids*, 192, 137–143. <http://doi:10.1016/j.molliq.2013.06.016>
46. Weiß, N., Schmidt, C. H., Thielemann, G., Heid, E., Schröder, C., & Spange, S. (2021). The physical significance of the Kamlet–Taft  $\pi^*$  parameter of ionic liquids. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 23(2), 1616–1626. <http://doi:10.1039/d0cp04989a>
47. Vela, A., & Gazquez, J. L. (1990). A relationship between the static dipole polarizability, the global softness, and the Fukui function. *Journal of the American Chemical Society*, 112(4), 1490–1492. <http://doi:10.1021/ja00160a029>
48. Fuentealba, P., & Reyes, O. (1993). Atomic softness and the electric dipole polarizability. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 282(1-2), 65–70. [http://doi:10.1016/0166-1280\(93\)85035-w](http://doi:10.1016/0166-1280(93)85035-w)
49. Simón-Manso, Y., & Fuentealba, P. (1998). On the Density Functional Relationship between Static Dipole Polarizability and Global Softness. *The Journal of Physical Chemistry A*, 102(11), 2029–2032. <http://doi:10.1021/jp972733k>
50. Martin, J. D. (2023). Water under the influence of solutes: On the non-innocence of a universal solvent. *Matter of Opinion*, 6(5), 1316–1319. <https://doi.org/10.1016/j.matt.2023.03.020>
51. Bradley, J. C. et al. (2010). Open Notebook Science Challenge: Solubilities of Organic Compounds in Organic Solvents. *Nat. Preced.* Doi: 10.1038/npre.2010.4243.1.
52. Cvetanović, A. (2019). Extractions Without Organic Solvents: Advantages and Disadvantages. *Chemistry Africa*. doi:10.1007/s42250-019-00070-1
53. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich,

- A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J., (2013) Gaussian 09, Revision E. 01, Gaussian, Inc., Wallingford CT.
54. Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 98(7), 5648–5652. doi:10.1063/1.464913
55. Lee, C., Yang, W., & Parr, R. G. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review B*, 37(2), 785–789. doi:10.1103/physrevb.37.785
56. Tirado-Rives, J., & Jorgensen, W. L. (2008). Performance of B3LYP Density Functional Methods for a Large Set of Organic Molecules. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 4(2), 297–306. doi:10.1021/ct700248k
57. Tai, A., Sawano, T., Yazama, F., & Ito, H. (2011). Evaluation of antioxidant activity of vanillin by using multiple antioxidant assays. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1810(2), 170–177. doi:10.1016/j.bbagen.2010.11.004
58. Sabry, P., Ismail, N. S. M., & de Sousa, D. P. (2019). Therapeutic Potential of Vanillin and its Main Metabolites to Regulate the Inflammatory Response and Oxidative Stress. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 19 (20), 1681–1693. <https://doi.org/10.2174/1389557519666190312164355>

59. Srinivasan, S., Vinothkumar, V., & Murali, R. (2019). Antidiabetic Efficacy of Citrus Fruits with Special Allusion to Flavone Glycosides. *Bioactive Food as Dietary Interventions for Diabetes*, 335–346. doi:10.1016/b978-0-12-813822-9.00022-9
60. Lin, Y., Shi, R., Wang, X., & Shen, H.-M. (2008). Luteolin, a Flavonoid with Potential for Cancer Prevention and Therapy. *Current Cancer Drug Targets*, 8(7), 634–646. doi:10.2174/156800908786241050
61. Kamlet, M. J., Abboud, J. L. M., Abraham, M. H., & Taft, R. W. (1983). Linear solvation energy relationships. 23. A comprehensive collection of the solvatochromic parameters,  $\pi^*$ ,  $\alpha$ , and  $\beta$ , and some methods for simplifying the generalized solvatochromic equation. *The Journal of Organic Chemistry*, 48(17), 2877–2887. <http://doi:10.1021/jo00165a018>
62. Zhang, G., & Musgrave, C. B. (2007). Comparison of DFT Methods for Molecular Orbital Eigenvalue Calculations. *The Journal of Physical Chemistry A*, 111(8), 1554–1561. <http://doi:10.1021/jp061633o>
63. Shakeel, F., Haq, N., & Siddiqui, N. A. (2015). Solubility and thermodynamic function of vanillin in ten different environmentally benign solvents. *Food Chemistry*, 180, 244–248. <http://doi:10.1016/j.foodchem.2015.01.102>
64. Anwer, M. K., Al-Shdefat, R., Jamil, S., Alam, P., Abdel-Kader, M. S., & Shakeel, F. (2014). Solubility of Bioactive Compound Hesperidin in Six Pure Solvents at (298.15 to 333.15) K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 59(6), 2065–2069. <http://doi:10.1021/je500206w>
65. Shakeel, F., Haq, N., Alshehri, S., Ibrahim, M. A., Elzayat, E. M., Altamimi, M. A., Alsarra, I. A. (2018). Solubility, thermodynamic properties and solute-solvent molecular interactions of luteolin in various pure solvents. *Journal of Molecular Liquids*, 255, 43–50. doi:10.1016/j.molliq.2018.01.155
66. Siegel, A.F, Wagner, M.R. (2022). Chapter 12 - Multiple Regression: Predicting One Variable from Several Others, Editor(s): Andrew F. Siegel, Michael R. Wagner, *Practical Business Statistics (Eighth Edition)*, Academic Press, Pages 371-431.

67. Zhao, Q., & Anderson, J. L. (2012). Ionic Liquids. *Comprehensive Sampling and Sample Preparation*, 213–242. doi:10.1016/b978-0-12-381373-2.00053-3
68. Lei, Z., Chen, B., Koo, Y.-M., & MacFarlane, D. R. (2017). Introduction: Ionic Liquids. *Chemical Reviews*, 117(10), 6633–6635. doi:10.1021/acs.chemrev.7b00246
69. Austen Angell, C., Ansari, Y., & Zhao, Z. (2012). Ionic Liquids: Past, present and future. *Faraday Discuss.*, 154, 9–27. doi:10.1039/c1fd00112d
70. Ludwig, R., & Kragl, U. (2007). Do We Understand the Volatility of Ionic Liquids? *Angewandte Chemie International Edition*, 46(35), 6582–6584. doi:10.1002/anie.200702157
71. Calla-Quispe, E., Robles, J., Areche, C., & Sepúlveda, B. (2020). Are Ionic Liquids Better Extracting Agents Than Toxic Volatile Organic Solvents? A Combination of Ionic Liquids, Microwave and LC/MS/MS, Applied to the Lichen *Stereocaulon glareosum*. *Frontiers in Chemistry*, 8. doi:10.3389/fchem.2020.00450
72. Neto, B. A. D., Lapis, A. A. M., & Souza, R. Y. (2019). Task-Specific Ionic Liquids: Design, Properties and Applications. *Encyclopedia of Ionic Liquids*, 1–11. doi:10.1007/978-981-10-6739-6\_33-1
73. Sowińska, A., Maciejewska, M., Guo, L., & Delebecq, E. (2021). Task-Specific Ionic Liquids with Lactate Anion Applied to Improve ZnO Dispersibility in the Ethylene-Propylene-Diene Elastomer. *Polymers*, 13(5), 774. doi: 10.3390/polym13050774
74. Shama, V. M., Swami, A. R., Aniruddha, R., Sreedhar, I., & Reddy, B. M. (2021). Process and engineering aspects of carbon capture by ionic liquids. *Journal of CO<sub>2</sub> Utilization*, 48, 101507. doi:10.1016/j.jcou.2021.101507
75. Wang, C., Zheng, J., Cui, G., Luo, X., Guo, Y., & Li, H. (2013). Highly efficient SO<sub>2</sub> capture through tuning the interaction between anion-functionalized ionic liquids and SO<sub>2</sub>. *Chem. Commun.*, 49(12), 1166–1168. doi:10.1039/c2cc37092a
76. Kou, Y., Xiong, W., Tao, G., Liu, H., & Wang, T. (2006). Absorption and Capture of Methane into Ionic Liquid. *Journal of Natural Gas Chemistry*, 15(4), 282–286. doi:10.1016/s1003-9953(07)60007-3



77. Kittel, J., Idem, R., Gelowitz, D., Tontiwachwuthikul, P., Parrain, G., & Bonneau, A. (2009). Corrosion in MEA units for CO<sub>2</sub> capture: Pilot plant studies. *Energy Procedia*, 1(1), 791–797. doi:10.1016/j.egypro.2009.01.105
78. Sun, N., Rodriguez, H., Rahman, M., Rogers, R. D. (2011). Where are ionic liquid strategies most suited in the pursuit of chemicals and energy from lignocellulosic biomass? *47(5)*, 1405–1421. doi:10.1039/c0cc03990j
79. Evlampieva, N.P., Vitz, J., Schubert, U.S., Ryumtsev, E.I. (2009). Molecular solutions of cellulose in mixtures of ionic liquids with pyridine, *82(4)*, 666–672. doi:10.1134/s1070427209040235
80. Feng, L., & Chen, Z. (2008). Research progress on dissolution and functional modification of cellulose in ionic liquids. *Journal of Molecular Liquids*, 142(1-3), 1–5. doi:10.1016/j.molliq.2008.06.007
81. Bernales, V. S., Marenich, A. V., Contreras, R., Cramer, C. J., & Truhlar, D. G. (2012). Quantum Mechanical Continuum Solvation Models for Ionic Liquids. *The Journal of Physical Chemistry B*, 116(30), 9122–9129. doi:10.1021/jp304365v
82. Torralba-Calleja, E., Skinner, J., & Gutiérrez-Tauste, D. (2013). CO<sub>2</sub> Capture in Ionic Liquids: A Review of Solubilities and Experimental Methods. *Journal of Chemistry*, 2013, 1–16. doi:10.1155/2013/473584
83. Yim, J.-H., Ha, S.-J., & Lim, J. S. (2018). Measurement and correlation of CO<sub>2</sub> solubility in 1-butyl-3-methylimidazolium ([BMIM]) cation-based ionic liquids: [BMIM][Ac], [BMIM][Cl], [BMIM][MeSO<sub>4</sub>]. *The Journal of Supercritical Fluids*, 138, 73–81. doi:10.1016/j.supflu.2018.04.004
84. Klähn, M., & Seduraman, A. (2015). What Determines CO<sub>2</sub> Solubility in Ionic Liquids? A Molecular Simulation Study. *The Journal of Physical Chemistry B*, 119(31), 10066–10078. doi:10.1021/acs.jpcc.5b03674
85. Tachibana, A. (1999). Chemical potential inequality principle. *Theoretical Chemistry Accounts: Theory, Computation, and Modeling (Theoretica Chimica Acta)*, 102(1-6), 188–195. doi:10.1007/s002140050490

86. Soto-Delgado, J., Aizman, A., Domingo, L. R., & Contreras, R. (2010). Invariance of electrophilicity of independent fragments. Application to intramolecular Diels–Alder reactions. *Chemical Physics Letters*, 499(4-6), 272–277. doi:10.1016/j.cplett.2010.09.068
87. Spange, S., Lungwitz, R., & Schade, A. (2014). Correlation of molecular structure and polarity of ionic liquids. *Journal of Molecular Liquids*, 192, 137–143. doi:10.1016/j.molliq.2013.06.016
88. Rozas-Castro, N., Lodeiro, L., Contreras, R. & Ormazábal-Toledo, R. (2024). Nano domain organization in ionic liquids: Implications of polarization effects in the alkyl side-chain association. *Journal of Molecular Liquids*, 402, 124721. doi: 10.1016/j.molliq.2024.124721

## Anexo 1. Teoría Funcional de la Densidad (DFT)

La Teoría Funcional de la Densidad (DFT, *Density Functional Theory*) es un modelo alternativo para la comprensión de los efectos electrónicos de un átomo o sistema molecular a partir de su densidad electrónica  $\rho(r)$  en lugar de una función de onda  $\psi$ . Uno de los principios fundamentales de DFT, es que la energía del estado fundamental ( $E_0$ ) de un sistema polielectrónico se puede expresar como un “Funcional” (función que depende de otra función) que depende de la densidad electrónica  $\rho(r)$ ,  $E = E[\rho(r)]$ .

Si se considera un sistema de N electrones indistinguibles descrito por una función de onda  $\phi_{(r_N, \chi_N)}$ , se tiene que el producto de  $\phi_{(r_N, \chi_N)} \phi_{(r_N, \chi_N)}^*$  da como resultado la probabilidad de encontrar al electrón  $i$  en un espacio  $r_i$  y  $r_i + dr_i$ . Una generalización para los N electrones indistinguibles se tiene que:

$$\rho(r) = N \int \phi_{(r_N, \chi_N)} \phi_{(r_N, \chi_N)}^* dr_1 d\chi_1 dr_2 d\chi_2 \dots dr_N d\chi_N \quad \text{A.1}$$

Siendo  $r_N$  la variable espacial y  $\chi_N$  la variable de espín. Ahora bien, si se integra sobre la densidad electrónica, se obtiene:

$$\int \rho(r) dr = N \quad \text{A.2}$$

Donde N representa una constante de Normalización, y en este caso particular, la cantidad total de electrones del sistema.

De un sistema cuántico “clásico” polielectrónico, se tiene que la ecuación de Schrödinger molecular viene dada por:

$$H_{sist} \Psi_{sist} = E_{sist} \Psi_{sist} \quad \text{A.3}$$

La cual mediante la aproximación Born – Oppenheimer (desacoplamiento de las funciones de onda electrónicas y nucleares) se puede simplificar a una expresión que sólo depende de los electrones del sistema:

$$H_{elect}\Psi_{elect} = E_{elect}\Psi_{elect} \quad A.4$$

El operador hamiltoniano electrónico ( $H_{elect}$ ) depende directamente de las coordenadas nucleares, y de los operadores energía cinética electrónica ( $T_{elect}$ ), energía potencial externa (generada principalmente por los núcleos y la geometría molecular) ( $V_{ext}$ ) y la energía potencial repulsiva interelectrónica ( $V_{ee}$ ). Por lo que para un sistema de  $n$  electrones y  $m$  núcleos se tiene que el hamiltoniano (en unidades atómicas) es de la forma:

$$H_{elec} = T_{elec} + V_{ext} + V_{ee} = -\sum_i \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_i \sum_j \frac{Z_j}{|r_i - R_j|} + \sum_i \sum_{j>i} \frac{Z_j}{|r_i - r_j|} \quad A.5$$

Dado que las propiedades electrónicas se pueden establecer en función de la densidad electrónica, la ec. (A.5) se puede reescribir en función de esta variable  $\rho(r)$ :

$$H_{elec} = T_{elec} + V_{ext} + V_{ee} \rightarrow E[\rho(r)] = T[\rho(r)] + V[\rho(r)] + V_{ee}[\rho(r)] \quad A.6$$

Si se reescribe (A.6) en función de la energía cinética de los electrones, energía potencial electrón – núcleo, repulsión coulombiana interelectrónica y energía de correlación – intercambio electrónico, se tiene que:

$$E[\rho(r)] = -\frac{1}{2} \int \nabla_i^2 \rho_i(r_i) d\mathbf{r}_i - \int v_i \rho_i(r_i) d\mathbf{r}_i + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho_i(r_i) \rho_j(r_j)}{|r_i - r_j|} d\mathbf{r}_i d\mathbf{r}_j + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho_i(r_i) \rho_{ij}(r_i, r_j)}{|r_i - r_j|} d\mathbf{r}_i d\mathbf{r}_j \quad A.7$$

En definitiva, se puede observar que (A.7) es una expresión que depende directamente de la densidad electrónica.

### **Teoremas de Hohenberg & Kohn**

Los teoremas de Hohenberg & Kohn (HK) son la base fundamental de la teoría DFT, ya que establecen como la energía (del estado basal) de un sistema depende directamente de la densidad electrónica, y como se pueden obtener las propiedades a partir de este parámetro.

**Teorema 1 HK.**

*“Cualquier observable de un estado basal no degenerado puede ser calculado, en principio de forma exacta, a partir de la densidad electrónica de este estado basal, esto es, cualquier observable puede escribirse como un funcional de la densidad electrónica. A su vez, el potencial externo  $v(r)$  es determinado como una constante aditiva trivial por la densidad electrónica. Por lo que, la densidad  $\rho(r)$  determina el número de electrones, la función de onda del estado basal y otras propiedades electrónicas del sistema”.*

Dado que  $\rho(r)$  determina el número de electrones y define  $v(r)$ , también puede determinar el hamiltoniano, y por relación directa, la función de onda. Por lo que se cumple que:

$$\rho(r) \rightarrow v(r) \rightarrow H \rightarrow \psi ; \rho(r) \Leftrightarrow \psi \quad \text{A.8}$$

Cabe señalar que esta demostración es válida sólo para estados fundamentales (basales) no degenerados, si y sólo si  $\rho(r)$  es una función  $N$  – representable y  $v$  – representable.

Se dice que  $\rho(r)$  es  $N$  – representable cuando cumple con los criterios: 1. Función positiva en todo el espacio, 2. Su integral debe ser igual al número total de electrones del sistema [ec. (A.2)]

$$\rho(r) \geq 0 ; \int \rho(r) dr = N \quad \text{A.9}$$

Por su parte, que una función sea  $v$  – representable, significa que existe un potencial externo del cual puede derivarse la densidad  $\rho(r)$ .

**Teorema 2 HK.**

*“La densidad electrónica de un estado fundamental no degenerado puede ser calculada, en principio de forma exacta, determinando aquella densidad que minimiza la energía del estado fundamental”.*

Este teorema es una forma análoga al principio variacional, el cual describe que a partir de una función de onda de prueba se puede determinar la energía de un sistema, siendo esta energía

mayor o igual a la energía del estado basal. Por lo que para una densidad de prueba  $\tilde{\rho}(r)$  que sea  $N$  – representable y  $v$  – representable, se cumple que:

$$E_v[\tilde{\rho}(r)] \geq E_0 \quad \text{A.10}$$

Por su parte, para encontrar la densidad que minimiza la energía del sistema, se debe aplicar la diferencial funcional de la energía con respecto a la densidad de prueba.

$$\frac{\delta E_v[\tilde{\rho}(r)]}{\delta \tilde{\rho}(r)} = 0 \quad \text{A.11}$$

Por lo tanto, de los teoremas de Hohenberg & Kohn, se puede describir un funcional general de la energía de la forma (análogo a la ec. A.6):

$$E[\rho(r)] = T[\rho(r)] + V_{ee}[\rho(r)] + V_{ne}[\rho(r)] = F_{\text{HK}}[\rho(r)] + V_{ne}[\rho(r)] = F_{\text{HK}}[\rho(r)] + \int \rho(r) v(r) dr \quad \text{A.12}$$

Con  $V_{ne}[\rho(r)]$  dependiendo del potencial externo  $v(r)$ :

$$V_{ne}[\rho(r)] = \int \rho(r) v(r) dr$$

Ahora bien, si aplicamos la ec. (A.10) considerando (A.9) a (A.12), se tiene construye la siguiente función a minimizar:

$$\int \rho(r) dr = N \rightarrow \int \rho(r) dr - N = 0$$

$$E[\rho(r)] - \mu \left( \int \rho(r) dr - N \right) = 0 \quad \text{A.13}$$

Por lo que minimizando según (A.11), se tiene que:

$$\delta \left[ E[\rho(r)] - \mu \left( \int \rho(r) dr - N \right) \right] = 0 \rightarrow \delta E[\rho(r)] - \mu \delta \int \rho(r) dr = 0$$

$$\int \frac{\delta E[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} \delta \rho(r) dr - \mu \int \delta \rho(r) dr = 0 \rightarrow \int \frac{\delta E[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} \delta \rho(r) dr - \int \mu \delta \rho(r) dr = 0$$

$$\int \left( \frac{\delta E[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} \delta \rho(r) - \mu \delta \rho(r) \right) dr = 0 \Rightarrow \int \left( \frac{\delta E[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} - \mu \right) \delta \rho(r) dr = 0 \quad \text{A.14}$$

Si diferenciamos (A.12), se tiene que:

$$E[\rho(r)] = F_{\text{HK}}[\rho(r)] + V_{\text{ne}}[\rho(r)] \rightarrow \frac{\delta E[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} = \frac{\delta F_{\text{HK}}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} + \frac{\delta V_{\text{ne}}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)}$$

Para determinar  $\frac{\delta V_{\text{ne}}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)}$ , podemos utilizar un método de diferenciación de funcionales, el cual es de la forma:

$$\frac{\delta F[f(x)]}{\delta f(x)} = \frac{\partial L}{\partial f(x)} - \frac{d}{dx} \left( \frac{\partial L}{\partial f'(x)} \right) ; F[f(x)] = \int L(f(x), f'(x)) dx \quad \text{A.15}$$

Por lo que de la relación  $V_{\text{ne}}[\rho(r)] = \int \rho(r)v(r) dr$ , se tiene que:

$$\frac{\delta V_{\text{ne}}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} = \frac{\partial}{\partial \rho(r)} (\rho(r)v(r)) - \frac{d}{dr} \left[ \frac{\partial}{\partial \rho'(r)} (\rho(r)v(r)) \right] \Rightarrow \frac{\delta V_{\text{ne}}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} = v(r)$$

Por lo tanto:

$$\frac{\delta E[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} = \frac{\delta F_{\text{HK}}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} + \frac{\delta V_{\text{ne}}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} \Rightarrow \frac{\delta E[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} = \frac{\delta F_{\text{HK}}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} + v(r)$$

Por lo que de (A.14) se tiene que:

$$\frac{\delta E[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} - \mu = 0 \rightarrow \mu = \frac{\delta E[\rho(r)]}{\delta \rho(r)}$$

$$\mu = \frac{\delta F_{\text{HK}}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} + v(r) \quad \text{A.16}$$

Siendo  $\mu$  un multiplicador de Lagrange, el cual tiene como valor mínimo la ec. (A.16). Este multiplicador de Lagrange tiene una interpretación física denominada “Potencial Químico”, el cual se desarrollará en su debido momento.

## Conceptos Químicos derivados de la DFT

Del formalismo DFT de Parr & Yang, se representa canónicamente la energía de un sistema químico como un funcional que depende del número de electrones y potencial externo  $E[N, v(r)]$ . Si un agente externo provoca una perturbación en el sistema, este se ve reflejado a través de un cambio de  $N$  y  $v(r)$ , conduciendo a cambios en la energía total, el cual se describe como una expansión de Taylor de segundo orden, cuya expresión es de la forma:

$$\Delta E = \left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_{v(r)} \Delta N + \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2}\right)_{v(r)} \Delta N^2 \quad \text{A.17}$$

De la ec. A.17 se tienen las siguientes magnitudes derivadas:

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_{v(r)} \quad ; \quad \eta = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2}\right)_{v(r)} \quad \text{A.18}$$

Donde  $\mu$  representa el multiplicador de Lagrange denominado *potencial químico electrónico*, el cual describe la tendencia de escape de los electrones. Si consideramos el inverso aditivo del potencial químico electrónico, se obtiene la electronegatividad de Mulliken, de la forma:  $\chi = -\mu$ . A partir de la aproximación de Orbitales Moleculares de Frontera (FMO) y el teorema de Perdew & Levy se tiene que el potencial químico electrónico es de la forma:

$$\mu = \frac{\varepsilon_L + \varepsilon_H}{2} \quad \text{A.19}$$

Por su parte de la ec. A.18,  $\eta$  representa la dureza química, la cual se define como la oposición a la deformación de la densidad electrónica. De la misma forma, a partir de la aproximación FMO se tiene que la dureza química es de la forma:

$$\eta = \frac{\varepsilon_L - \varepsilon_H}{2} \quad \text{A.20}$$



Sí se considera el inverso de la dureza química, se obtiene una nueva magnitud denominada Blandura global, la cual se define como la tendencia a la deformación de la densidad electrónica. Matemáticamente, es de la forma:

$$\eta = \left( \frac{\partial N^2}{\partial^2 E} \right)_{v(r)} = \frac{2}{\varepsilon_L - \varepsilon_H} \quad \text{A.21}$$

Si se minimiza la ec. A.17 con respecto el número de electrones se obtiene una magnitud conocida como *electrofilia global*, la cual es el negativo de la variación de energía, y se puede entender como la energía de estabilización de un sistema electrónico cuando es saturado con electrones provenientes de los alrededores.

$$-\Delta E_{m\acute{a}x} = \frac{\mu^2}{2\eta} \equiv \omega^+ \quad \text{A.22}$$

A modo de regionalización, se introducen los índices de reactividad local, los cuales se encuentran definidos por la funciones de Fukui nucleofílicas (tendencia a ceder electrones/carga eléctrica) y electrofílicas (tendencia a captar electrones/carga eléctrica)

$$f_{(r)}^+ \cong \left( \frac{\partial \rho_{(r)}}{\partial N} \right)_{v(r)}^+ \cong \frac{\rho_{(r) N+1} - \rho_{(r) N}}{N+1 - N} = \rho_{(r) N+1} - \rho_{(r) N} \quad \text{A.23}$$

$$f_{(r)}^- \cong \left( \frac{\partial \rho_{(r)}}{\partial N} \right)_{v(r)}^- \cong \frac{\rho_{(r) N} - \rho_{(r) N-1}}{N - (N-1)} = \rho_{(r) N} - \rho_{(r) N-1} \quad \text{A.24}$$

Las funciones de Fukui ( $f_{(r)}$ ) corresponden a un conjunto de funciones normalizables, lo cual es fácil demostrar considerando la propiedad de la ec. (A.2).

$$f_{(r)} = \left( \frac{\partial \rho_{(r)}}{\partial N} \right)_{v(r)} \rightarrow \int f_{(r)} dr = \int \left( \frac{\partial \rho_{(r)}}{\partial N} \right)_{v(r)} dr = \frac{\partial}{\partial N} \left( \int \rho_{(r)} dr \right) = \frac{\partial}{\partial N} (N) = 1$$

Para regionalizar las propiedades globales, estas son multiplicadas por las funciones de Fukui, a saber, la electrofilia y nucleofilia local:

$$\omega_k^\pm = f_k^\pm \omega^\pm \quad \text{A.25}$$

De la misma forma, la blandura local queda de la forma:

$$s_k^\pm = f_k^\pm S \quad \text{A.26}$$

## Anexo 2. Propiedades Electrónicas de Solventes Moleculares y Líquidos

### Iónicos

**Tabla A2.1.** Propiedades electrónicas de Solventes Moleculares calculados por DFT B3LYP/6-31G(d,p)

Solvente	$\epsilon_H / eV$	$\epsilon_L / eV$	$N_{\Omega}^+$	$N_{\Omega}^-$	$\omega^+ / eV$	$\mu / eV$	$\eta / eV$	$S / eV^{-1}$
<i>tert</i> -butanol	-7.069	1.822	0.596	0.718	0.387	-2.623	4.446	0.225
2-propanol	-7.104	1.998	0.762	0.721	0.358	-2.553	4.551	0.220
<i>n</i> -butanol	-7.092	2.141	0.772	0.712	0.332	-2.476	4.617	0.217
etanol	-7.171	2.103	0.843	0.753	0.346	-2.534	4.637	0.216
metanol	-7.209	2.097	0.867	0.781	0.351	-2.556	4.653	0.215
2-feniletanol	-6.503	-0.017	0.900	0.620	0.819	-3.260	3.243	0.308
etilenglicol	-7.310	1.705	1.000	0.756	0.436	-2.802	4.507	0.222
bencil alcohol	-6.576	-0.097	0.691	0.662	0.859	-3.337	3.239	0.309
2-cloroetanol	-7.687	0.459	0.867	0.784	0.802	-3.614	4.073	0.246
<i>n</i> -propanol	-7.118	2.136	0.785	0.721	0.335	-2.491	4.627	0.216
trifluoroetanol	-8.108	1.712	0.841	0.747	0.521	-3.198	4.910	0.204
hexafluoroisopropanol	-8.680	1.196	0.754	0.743	0.709	-3.742	4.938	0.203
2-fluoroetanol	-7.581	1.552	0.885	0.777	0.497	-3.014	4.566	0.219
2-metoxietanol	-6.989	1.765	0.885	0.777	0.390	-2.612	4.377	0.228
propilenglicol	-5.446	1.323	0.597	0.644	0.403	-2.062	3.385	0.295
transcutol	-5.309	1.406	0.548	0.429	0.364	-1.952	3.358	0.298
PEG400	-5.157	1.323	0.309	0.671	0.364	-1.917	3.240	0.309
Etilacetato	-5.645	0.346	0.523	0.741	0.752	-2.650	2.996	0.334
isopropil alcohol	-5.551	1.586	0.479	0.740	0.353	-1.983	3.569	0.280
2-butanol	-5.557	1.556	0.645	0.712	0.361	-2.001	3.557	0.281

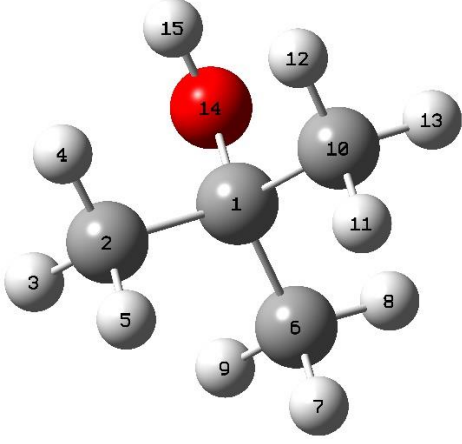
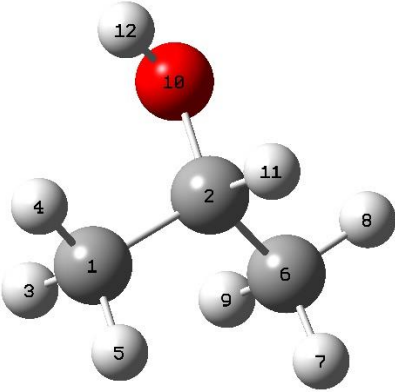
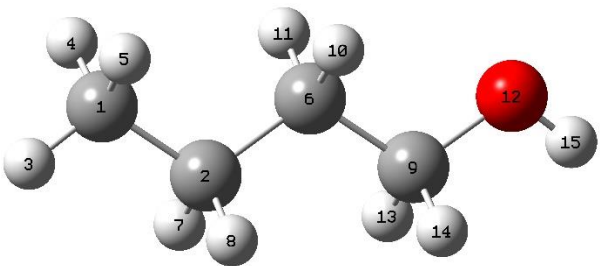
**Tabla A2.2.** Propiedades electrónicas de Líquidos Iónicos calculados por DFT B3LYP/6-31G(d,p)

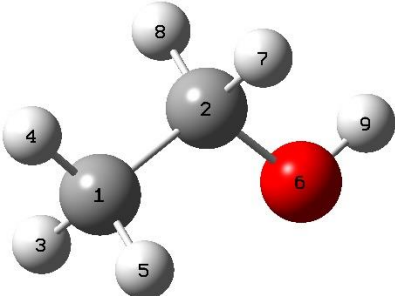
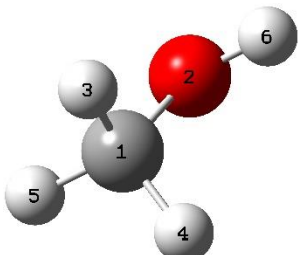
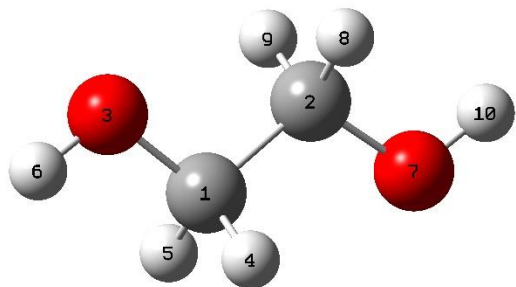
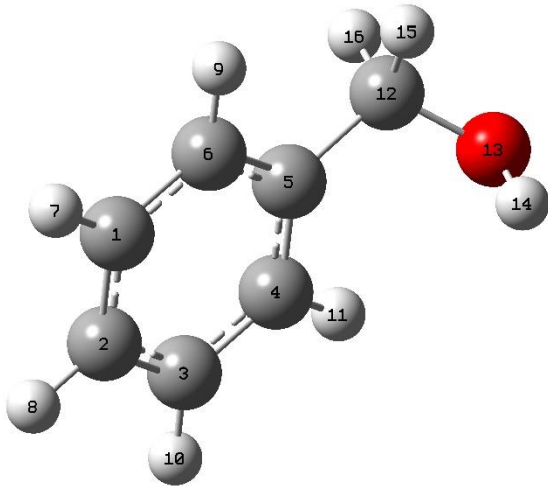
LIs	$\epsilon_H / eV$	$\epsilon_L / eV$	$N_{\Omega}^+$	$N_{\Omega}^-$	$\omega^+ / eV$	$\mu / eV$	$\eta / eV$	$S / eV^{-1}$
[C4MIM][BF <sub>4</sub> ]	-6.089	-0.645	0.852	0.885	1.336	-4.320	3.492	0.286
[C8MIM][BF <sub>4</sub> ]	-6.088	-0.647	0.853	0.861	1.337	-4.320	3.490	0.287
[C4MIM][DCA]	-4.043	-1.096	0.855	0.922	1.437	-3.296	1.890	0.529
[C4MIM][SCN]	-3.551	-0.866	0.859	0.985	1.165	-2.833	1.722	0.581
[C4MIM][PF <sub>6</sub> ]	-6.301	-0.815	0.849	0.810	1.480	-4.565	3.519	0.284
[C4MIM][MeSO <sub>4</sub> ]	-4.275	-0.534	0.847	0.992	0.991	-3.085	2.400	0.417
[C2MIM][TF <sub>2</sub> N]	-5.606	-1.023	0.863	0.698	1.537	-4.252	2.940	0.340
[C4MIM][Cl]	-3.797	-0.542	0.842	0.987	0.927	-2.783	2.088	0.479
[C4MIM][NO <sub>3</sub> ]	-3.787	-0.569	0.807	0.985	0.945	-2.794	2.065	0.484

[C4MIM] [Tf2N]	-5.598	-0.959	0.867	0.802	1.486	-4.206	2.976	0.336
[C6MIM] [Tf2N]	-5.612	-0.997	0.862	0.794	1.518	-4.240	2.960	0.338
[C8MIM][PF <sub>6</sub> ]	-6.247	-0.816	0.850	0.390	1.473	-4.531	3.484	0.287

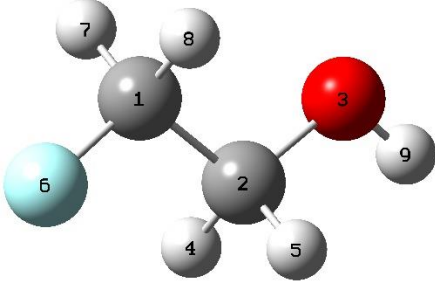
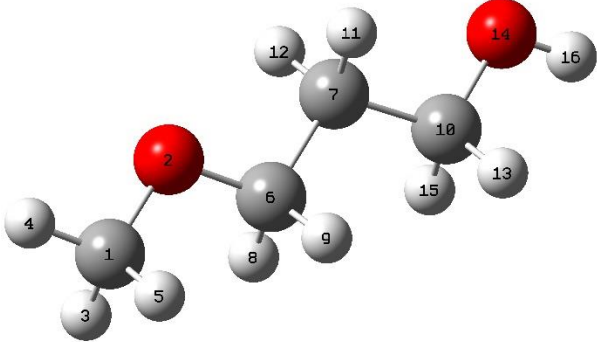
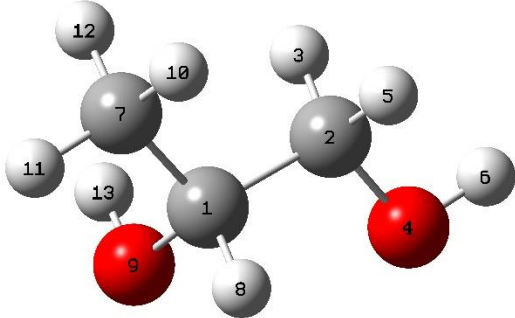
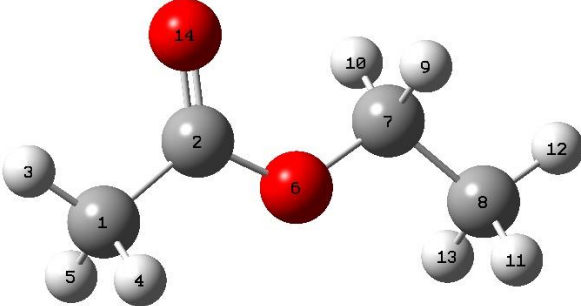
### Anexo 3. Cuencas de Fukui

Tabla A3.1. Cuencas de Fukui para solventes moleculares

Solvente	Estructura (Etiquetas)	Átomo	$f_k^+$	$f_k^-$	$N_{\Omega}^+$	$N_{\Omega}^-$
<i>tert</i> - butanol		1	0.0134	0.0595	0.596	0.718
		2	0.0032	0.0814		
		3	0.0371	0.0061		
		4	0.1043	0.0004		
		5	0.0997	0.0171		
		6	0.0091	0.0001		
		7	0.0957	0.0000		
		8	0.0295	0.0044		
		9	0.0295	0.0044		
		10	0.0032	0.0815		
		11	0.0997	0.0171		
		12	0.1045	0.0004		
		13	0.0371	0.0061		
		14	0.0084	0.7176		
		15	0.3873	0.0042		
2-propanol		1	0.0051	0.0804	0.762	0.721
		2	0.0033	0.0640		
		3	0.0267	0.0101		
		4	0.1284	0.0002		
		5	0.0979	0.0154		
		6	0.0039	0.0014		
		7	0.0865	0.0001		
		8	0.0262	0.0042		
		9	0.0099	0.0088		
		10	0.0210	0.7214		
		11	0.1084	0.0899		
		12	0.5249	0.0042		
<i>n</i> -butanol		1	0.0006	0.0133	0.772	0.712
		2	0.0220	0.0239		
		3	0.0011	0.0070		
		4	0.0046	0.0001		
		5	0.0011	0.0003		
		6	0.0052	0.0899		
		7	0.0139	0.0003		
		8	0.0005	0.0001		
		9	0.0705	0.0662		
		10	0.0244	0.0081		
		11	0.1273	0.0003		
		12	0.0379	0.7123		
		13	0.1035	0.0740		
		14	0.0200	0.0001		
		15	0.6446	0.0042		

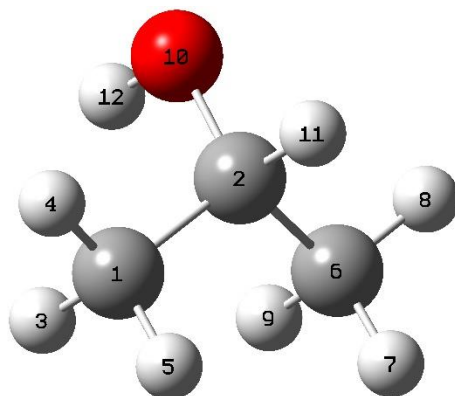
etanol		<table border="1"> <tbody> <tr><td>1</td><td>0.0018</td><td>0.0796</td></tr> <tr><td>2</td><td>0.0528</td><td>0.0590</td></tr> <tr><td>3</td><td>0.1120</td><td>0.0001</td></tr> <tr><td>4</td><td>0.0758</td><td>0.0155</td></tr> <tr><td>5</td><td>0.0301</td><td>0.0089</td></tr> <tr><td>6</td><td>0.0341</td><td>0.7528</td></tr> <tr><td>7</td><td>0.6232</td><td>0.0044</td></tr> <tr><td>8</td><td>0.0343</td><td>0.0003</td></tr> <tr><td>9</td><td>0.1076</td><td>0.0795</td></tr> </tbody> </table>	1	0.0018	0.0796	2	0.0528	0.0590	3	0.1120	0.0001	4	0.0758	0.0155	5	0.0301	0.0089	6	0.0341	0.7528	7	0.6232	0.0044	8	0.0343	0.0003	9	0.1076	0.0795	0.843	0.753																					
1	0.0018	0.0796																																																		
2	0.0528	0.0590																																																		
3	0.1120	0.0001																																																		
4	0.0758	0.0155																																																		
5	0.0301	0.0089																																																		
6	0.0341	0.7528																																																		
7	0.6232	0.0044																																																		
8	0.0343	0.0003																																																		
9	0.1076	0.0795																																																		
metanol		<table border="1"> <tbody> <tr><td>1</td><td>0.1362</td><td>0.0575</td></tr> <tr><td>2</td><td>0.0630</td><td>0.7809</td></tr> <tr><td>3</td><td>0.0808</td><td>0.0784</td></tr> <tr><td>4</td><td>0.0807</td><td>0.0785</td></tr> <tr><td>5</td><td>0.0345</td><td>0.0002</td></tr> <tr><td>6</td><td>0.7309</td><td>0.0045</td></tr> </tbody> </table>	1	0.1362	0.0575	2	0.0630	0.7809	3	0.0808	0.0784	4	0.0807	0.0785	5	0.0345	0.0002	6	0.7309	0.0045	0.867	0.781																														
1	0.1362	0.0575																																																		
2	0.0630	0.7809																																																		
3	0.0808	0.0784																																																		
4	0.0807	0.0785																																																		
5	0.0345	0.0002																																																		
6	0.7309	0.0045																																																		
etilenglicol		<table border="1"> <tbody> <tr><td>1</td><td>0.1435</td><td>0.0949</td></tr> <tr><td>2</td><td>0.1358</td><td>0.0586</td></tr> <tr><td>3</td><td>0.0229</td><td>0.1601</td></tr> <tr><td>4</td><td>0.0015</td><td>0.0313</td></tr> <tr><td>5</td><td>0.0082</td><td>0.0017</td></tr> <tr><td>6</td><td>0.3869</td><td>0.0057</td></tr> <tr><td>7</td><td>0.0278</td><td>0.5963</td></tr> <tr><td>8</td><td>0.0287</td><td>0.0406</td></tr> <tr><td>9</td><td>0.0036</td><td>0.0069</td></tr> <tr><td>10</td><td>0.3425</td><td>0.0039</td></tr> </tbody> </table>	1	0.1435	0.0949	2	0.1358	0.0586	3	0.0229	0.1601	4	0.0015	0.0313	5	0.0082	0.0017	6	0.3869	0.0057	7	0.0278	0.5963	8	0.0287	0.0406	9	0.0036	0.0069	10	0.3425	0.0039	1.000	0.756																		
1	0.1435	0.0949																																																		
2	0.1358	0.0586																																																		
3	0.0229	0.1601																																																		
4	0.0015	0.0313																																																		
5	0.0082	0.0017																																																		
6	0.3869	0.0057																																																		
7	0.0278	0.5963																																																		
8	0.0287	0.0406																																																		
9	0.0036	0.0069																																																		
10	0.3425	0.0039																																																		
Alcohol bencílico		<table border="1"> <tbody> <tr><td>1</td><td>0.0615</td><td>0.0867</td></tr> <tr><td>2</td><td>0.3016</td><td>0.2789</td></tr> <tr><td>3</td><td>0.0907</td><td>0.0429</td></tr> <tr><td>4</td><td>0.0732</td><td>0.1141</td></tr> <tr><td>5</td><td>0.2871</td><td>0.2694</td></tr> <tr><td>6</td><td>0.1018</td><td>0.0689</td></tr> <tr><td>7</td><td>0.0004</td><td>0.0003</td></tr> <tr><td>8</td><td>0.0019</td><td>0.0009</td></tr> <tr><td>9</td><td>0.0011</td><td>0.0004</td></tr> <tr><td>10</td><td>0.0006</td><td>0.0003</td></tr> <tr><td>11</td><td>0.0005</td><td>0.0005</td></tr> <tr><td>12</td><td>0.0256</td><td>0.0207</td></tr> <tr><td>13</td><td>0.0045</td><td>0.0651</td></tr> <tr><td>14</td><td>0.0184</td><td>0.0043</td></tr> <tr><td>15</td><td>0.0042</td><td>0.0227</td></tr> <tr><td>16</td><td>0.0268</td><td>0.0240</td></tr> </tbody> </table>	1	0.0615	0.0867	2	0.3016	0.2789	3	0.0907	0.0429	4	0.0732	0.1141	5	0.2871	0.2694	6	0.1018	0.0689	7	0.0004	0.0003	8	0.0019	0.0009	9	0.0011	0.0004	10	0.0006	0.0003	11	0.0005	0.0005	12	0.0256	0.0207	13	0.0045	0.0651	14	0.0184	0.0043	15	0.0042	0.0227	16	0.0268	0.0240	0.691	0.662
1	0.0615	0.0867																																																		
2	0.3016	0.2789																																																		
3	0.0907	0.0429																																																		
4	0.0732	0.1141																																																		
5	0.2871	0.2694																																																		
6	0.1018	0.0689																																																		
7	0.0004	0.0003																																																		
8	0.0019	0.0009																																																		
9	0.0011	0.0004																																																		
10	0.0006	0.0003																																																		
11	0.0005	0.0005																																																		
12	0.0256	0.0207																																																		
13	0.0045	0.0651																																																		
14	0.0184	0.0043																																																		
15	0.0042	0.0227																																																		
16	0.0268	0.0240																																																		

2-cloroetanol		<table border="1"> <tbody> <tr><td>1</td><td>0.3849</td><td>0.0898</td></tr> <tr><td>2</td><td>0.0432</td><td>0.0650</td></tr> <tr><td>3</td><td>0.0046</td><td>0.5381</td></tr> <tr><td>4</td><td>0.0225</td><td>0.0371</td></tr> <tr><td>5</td><td>0.0132</td><td>0.0061</td></tr> <tr><td>6</td><td>0.1140</td><td>0.0033</td></tr> <tr><td>7</td><td>0.3680</td><td>0.2459</td></tr> <tr><td>8</td><td>0.0314</td><td>0.0055</td></tr> <tr><td>9</td><td>0.0182</td><td>0.0091</td></tr> </tbody> </table>	1	0.3849	0.0898	2	0.0432	0.0650	3	0.0046	0.5381	4	0.0225	0.0371	5	0.0132	0.0061	6	0.1140	0.0033	7	0.3680	0.2459	8	0.0314	0.0055	9	0.0182	0.0091	0.867	0.784									
1	0.3849	0.0898																																						
2	0.0432	0.0650																																						
3	0.0046	0.5381																																						
4	0.0225	0.0371																																						
5	0.0132	0.0061																																						
6	0.1140	0.0033																																						
7	0.3680	0.2459																																						
8	0.0314	0.0055																																						
9	0.0182	0.0091																																						
<i>n</i> -propanol		<table border="1"> <tbody> <tr><td>1</td><td>0.0222</td><td>0.0226</td></tr> <tr><td>2</td><td>0.0058</td><td>0.0889</td></tr> <tr><td>3</td><td>0.0001</td><td>0.0099</td></tr> <tr><td>4</td><td>0.0080</td><td>0.0006</td></tr> <tr><td>5</td><td>0.0005</td><td>0.0003</td></tr> <tr><td>6</td><td>0.0732</td><td>0.0662</td></tr> <tr><td>7</td><td>0.1198</td><td>0.0004</td></tr> <tr><td>8</td><td>0.0225</td><td>0.0096</td></tr> <tr><td>9</td><td>0.1019</td><td>0.0767</td></tr> <tr><td>10</td><td>0.0394</td><td>0.7205</td></tr> <tr><td>11</td><td>0.0204</td><td>0.0001</td></tr> <tr><td>12</td><td>0.6652</td><td>0.0042</td></tr> </tbody> </table>	1	0.0222	0.0226	2	0.0058	0.0889	3	0.0001	0.0099	4	0.0080	0.0006	5	0.0005	0.0003	6	0.0732	0.0662	7	0.1198	0.0004	8	0.0225	0.0096	9	0.1019	0.0767	10	0.0394	0.7205	11	0.0204	0.0001	12	0.6652	0.0042	0.785	0.721
1	0.0222	0.0226																																						
2	0.0058	0.0889																																						
3	0.0001	0.0099																																						
4	0.0080	0.0006																																						
5	0.0005	0.0003																																						
6	0.0732	0.0662																																						
7	0.1198	0.0004																																						
8	0.0225	0.0096																																						
9	0.1019	0.0767																																						
10	0.0394	0.7205																																						
11	0.0204	0.0001																																						
12	0.6652	0.0042																																						
trifluoroetanol		<table border="1"> <tbody> <tr><td>1</td><td>0.0781</td><td>0.0684</td></tr> <tr><td>2</td><td>0.2090</td><td>0.0531</td></tr> <tr><td>3</td><td>0.0126</td><td>0.0087</td></tr> <tr><td>4</td><td>0.0119</td><td>0.0186</td></tr> <tr><td>5</td><td>0.0076</td><td>0.0202</td></tr> <tr><td>6</td><td>0.0557</td><td>0.7473</td></tr> <tr><td>7</td><td>0.6317</td><td>0.0044</td></tr> <tr><td>8</td><td>0.0233</td><td>0.0003</td></tr> <tr><td>9</td><td>0.0816</td><td>0.0790</td></tr> </tbody> </table>	1	0.0781	0.0684	2	0.2090	0.0531	3	0.0126	0.0087	4	0.0119	0.0186	5	0.0076	0.0202	6	0.0557	0.7473	7	0.6317	0.0044	8	0.0233	0.0003	9	0.0816	0.0790	0.841	0.747									
1	0.0781	0.0684																																						
2	0.2090	0.0531																																						
3	0.0126	0.0087																																						
4	0.0119	0.0186																																						
5	0.0076	0.0202																																						
6	0.0557	0.7473																																						
7	0.6317	0.0044																																						
8	0.0233	0.0003																																						
9	0.0816	0.0790																																						
hexafluoroisopropanol		<table border="1"> <tbody> <tr><td>1</td><td>0.0742</td><td>0.0656</td></tr> <tr><td>2</td><td>0.2188</td><td>0.0549</td></tr> <tr><td>3</td><td>0.0134</td><td>0.0083</td></tr> <tr><td>4</td><td>0.0099</td><td>0.0193</td></tr> <tr><td>5</td><td>0.0067</td><td>0.0228</td></tr> <tr><td>6</td><td>0.0849</td><td>0.0013</td></tr> <tr><td>7</td><td>0.0399</td><td>0.7434</td></tr> <tr><td>8</td><td>0.0641</td><td>0.0754</td></tr> <tr><td>9</td><td>0.5350</td><td>0.0043</td></tr> <tr><td>10</td><td>0.0102</td><td>0.0013</td></tr> <tr><td>11</td><td>0.0081</td><td>0.0023</td></tr> <tr><td>12</td><td>0.0145</td><td>0.0011</td></tr> </tbody> </table>	1	0.0742	0.0656	2	0.2188	0.0549	3	0.0134	0.0083	4	0.0099	0.0193	5	0.0067	0.0228	6	0.0849	0.0013	7	0.0399	0.7434	8	0.0641	0.0754	9	0.5350	0.0043	10	0.0102	0.0013	11	0.0081	0.0023	12	0.0145	0.0011	0.754	0.743
1	0.0742	0.0656																																						
2	0.2188	0.0549																																						
3	0.0134	0.0083																																						
4	0.0099	0.0193																																						
5	0.0067	0.0228																																						
6	0.0849	0.0013																																						
7	0.0399	0.7434																																						
8	0.0641	0.0754																																						
9	0.5350	0.0043																																						
10	0.0102	0.0013																																						
11	0.0081	0.0023																																						
12	0.0145	0.0011																																						

2-fluoroetanol		<table border="1"> <tbody> <tr><td>1</td><td>0.1069</td><td>0.1069</td></tr> <tr><td>2</td><td>0.1403</td><td>0.0759</td></tr> <tr><td>3</td><td>0.0477</td><td>0.6704</td></tr> <tr><td>4</td><td>0.0798</td><td>0.0554</td></tr> <tr><td>5</td><td>0.0137</td><td>0.0051</td></tr> <tr><td>6</td><td>0.0210</td><td>0.0626</td></tr> <tr><td>7</td><td>0.0064</td><td>0.0142</td></tr> <tr><td>8</td><td>0.0419</td><td>0.0054</td></tr> <tr><td>9</td><td>0.6525</td><td>0.0041</td></tr> </tbody> </table>	1	0.1069	0.1069	2	0.1403	0.0759	3	0.0477	0.6704	4	0.0798	0.0554	5	0.0137	0.0051	6	0.0210	0.0626	7	0.0064	0.0142	8	0.0419	0.0054	9	0.6525	0.0041	0.885	0.777																					
1	0.1069	0.1069																																																		
2	0.1403	0.0759																																																		
3	0.0477	0.6704																																																		
4	0.0798	0.0554																																																		
5	0.0137	0.0051																																																		
6	0.0210	0.0626																																																		
7	0.0064	0.0142																																																		
8	0.0419	0.0054																																																		
9	0.6525	0.0041																																																		
2-metoxietanol		<table border="1"> <tbody> <tr><td>1</td><td>0.0011</td><td>0.0262</td></tr> <tr><td>2</td><td>0.0004</td><td>0.0677</td></tr> <tr><td>3</td><td>0.0005</td><td>0.0583</td></tr> <tr><td>4</td><td>0.0006</td><td>0.0001</td></tr> <tr><td>5</td><td>0.0011</td><td>0.0593</td></tr> <tr><td>6</td><td>0.0154</td><td>0.0279</td></tr> <tr><td>7</td><td>0.0146</td><td>0.0014</td></tr> <tr><td>8</td><td>0.0007</td><td>0.0632</td></tr> <tr><td>9</td><td>0.0170</td><td>0.0649</td></tr> <tr><td>10</td><td>0.0639</td><td>0.0030</td></tr> <tr><td>11</td><td>0.0727</td><td>0.0029</td></tr> <tr><td>12</td><td>0.0097</td><td>0.0018</td></tr> <tr><td>13</td><td>0.1549</td><td>0.0018</td></tr> <tr><td>14</td><td>0.0178</td><td>0.0110</td></tr> <tr><td>15</td><td>0.0126</td><td>0.0002</td></tr> <tr><td>16</td><td>0.6525</td><td>0.0003</td></tr> </tbody> </table>	1	0.0011	0.0262	2	0.0004	0.0677	3	0.0005	0.0583	4	0.0006	0.0001	5	0.0011	0.0593	6	0.0154	0.0279	7	0.0146	0.0014	8	0.0007	0.0632	9	0.0170	0.0649	10	0.0639	0.0030	11	0.0727	0.0029	12	0.0097	0.0018	13	0.1549	0.0018	14	0.0178	0.0110	15	0.0126	0.0002	16	0.6525	0.0003	0.885	0.777
1	0.0011	0.0262																																																		
2	0.0004	0.0677																																																		
3	0.0005	0.0583																																																		
4	0.0006	0.0001																																																		
5	0.0011	0.0593																																																		
6	0.0154	0.0279																																																		
7	0.0146	0.0014																																																		
8	0.0007	0.0632																																																		
9	0.0170	0.0649																																																		
10	0.0639	0.0030																																																		
11	0.0727	0.0029																																																		
12	0.0097	0.0018																																																		
13	0.1549	0.0018																																																		
14	0.0178	0.0110																																																		
15	0.0126	0.0002																																																		
16	0.6525	0.0003																																																		
propilenglicol		<table border="1"> <tbody> <tr><td>1</td><td>0.0102</td><td>0.0685</td></tr> <tr><td>2</td><td>0.0368</td><td>0.0666</td></tr> <tr><td>3</td><td>0.0642</td><td>0.0893</td></tr> <tr><td>4</td><td>0.0014</td><td>0.6439</td></tr> <tr><td>5</td><td>0.0529</td><td>0.0035</td></tr> <tr><td>6</td><td>0.0771</td><td>0.0005</td></tr> <tr><td>7</td><td>0.0041</td><td>0.0218</td></tr> <tr><td>8</td><td>0.0134</td><td>0.0117</td></tr> <tr><td>9</td><td>0.0771</td><td>0.0005</td></tr> <tr><td>10</td><td>0.0206</td><td>0.0065</td></tr> <tr><td>11</td><td>0.0831</td><td>0.0003</td></tr> <tr><td>12</td><td>0.0670</td><td>0.0049</td></tr> <tr><td>13</td><td>0.5969</td><td>0.0016</td></tr> </tbody> </table>	1	0.0102	0.0685	2	0.0368	0.0666	3	0.0642	0.0893	4	0.0014	0.6439	5	0.0529	0.0035	6	0.0771	0.0005	7	0.0041	0.0218	8	0.0134	0.0117	9	0.0771	0.0005	10	0.0206	0.0065	11	0.0831	0.0003	12	0.0670	0.0049	13	0.5969	0.0016	0.597	0.644									
1	0.0102	0.0685																																																		
2	0.0368	0.0666																																																		
3	0.0642	0.0893																																																		
4	0.0014	0.6439																																																		
5	0.0529	0.0035																																																		
6	0.0771	0.0005																																																		
7	0.0041	0.0218																																																		
8	0.0134	0.0117																																																		
9	0.0771	0.0005																																																		
10	0.0206	0.0065																																																		
11	0.0831	0.0003																																																		
12	0.0670	0.0049																																																		
13	0.5969	0.0016																																																		
etilacetato		<table border="1"> <tbody> <tr><td>1</td><td>0.0232</td><td>0.0807</td></tr> <tr><td>2</td><td>0.5233</td><td>0.0466</td></tr> <tr><td>3</td><td>0.0498</td><td>0.0010</td></tr> <tr><td>4</td><td>0.0499</td><td>0.0010</td></tr> <tr><td>5</td><td>0.0000</td><td>0.0174</td></tr> <tr><td>6</td><td>0.0864</td><td>0.0944</td></tr> <tr><td>7</td><td>0.0009</td><td>0.0081</td></tr> <tr><td>8</td><td>0.0003</td><td>0.0024</td></tr> <tr><td>9</td><td>0.0094</td><td>0.0012</td></tr> <tr><td>10</td><td>0.0064</td><td>0.0012</td></tr> <tr><td>11</td><td>0.0004</td><td>0.0005</td></tr> <tr><td>12</td><td>0.0000</td><td>0.0038</td></tr> <tr><td>13</td><td>0.0004</td><td>0.0005</td></tr> <tr><td>14</td><td>0.2466</td><td>0.7413</td></tr> </tbody> </table>	1	0.0232	0.0807	2	0.5233	0.0466	3	0.0498	0.0010	4	0.0499	0.0010	5	0.0000	0.0174	6	0.0864	0.0944	7	0.0009	0.0081	8	0.0003	0.0024	9	0.0094	0.0012	10	0.0064	0.0012	11	0.0004	0.0005	12	0.0000	0.0038	13	0.0004	0.0005	14	0.2466	0.7413	0.523	0.741						
1	0.0232	0.0807																																																		
2	0.5233	0.0466																																																		
3	0.0498	0.0010																																																		
4	0.0499	0.0010																																																		
5	0.0000	0.0174																																																		
6	0.0864	0.0944																																																		
7	0.0009	0.0081																																																		
8	0.0003	0.0024																																																		
9	0.0094	0.0012																																																		
10	0.0064	0.0012																																																		
11	0.0004	0.0005																																																		
12	0.0000	0.0038																																																		
13	0.0004	0.0005																																																		
14	0.2466	0.7413																																																		



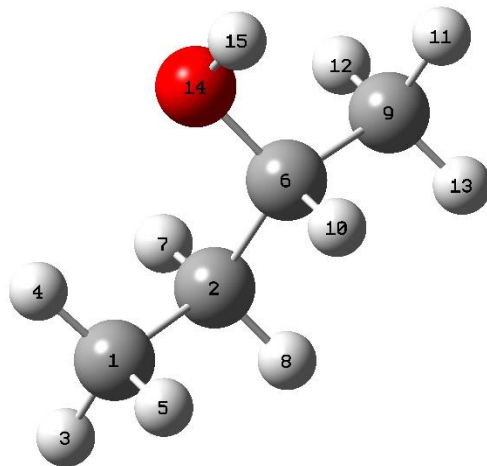
Alcohol isopropílico



1	0.0039	0.0777
2	0.0062	0.0555
3	0.1000	0.0003
4	0.1042	0.0165
5	0.0399	0.0056
6	0.0039	0.0781
7	0.0325	0.0002
8	0.0995	0.0003
9	0.0397	0.0055
10	0.0127	0.7395
11	0.1042	0.0165
12	0.4787	0.0043

0.479 0.740

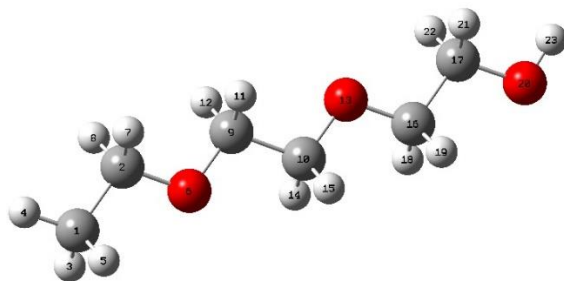
2-butanol



1	0.0053	0.0155
2	0.0009	0.0914
3	0.0298	0.0032
4	0.0236	0.0049
5	0.0089	0.0010
6	0.0155	0.0647
7	0.0966	0.0120
8	0.1114	0.0009
9	0.0076	0.0776
10	0.0215	0.0006
11	0.0865	0.0002
12	0.0274	0.0002
13	0.0931	0.0149
14	0.0152	0.7018
15	0.4888	0.0042

0.645 0.712

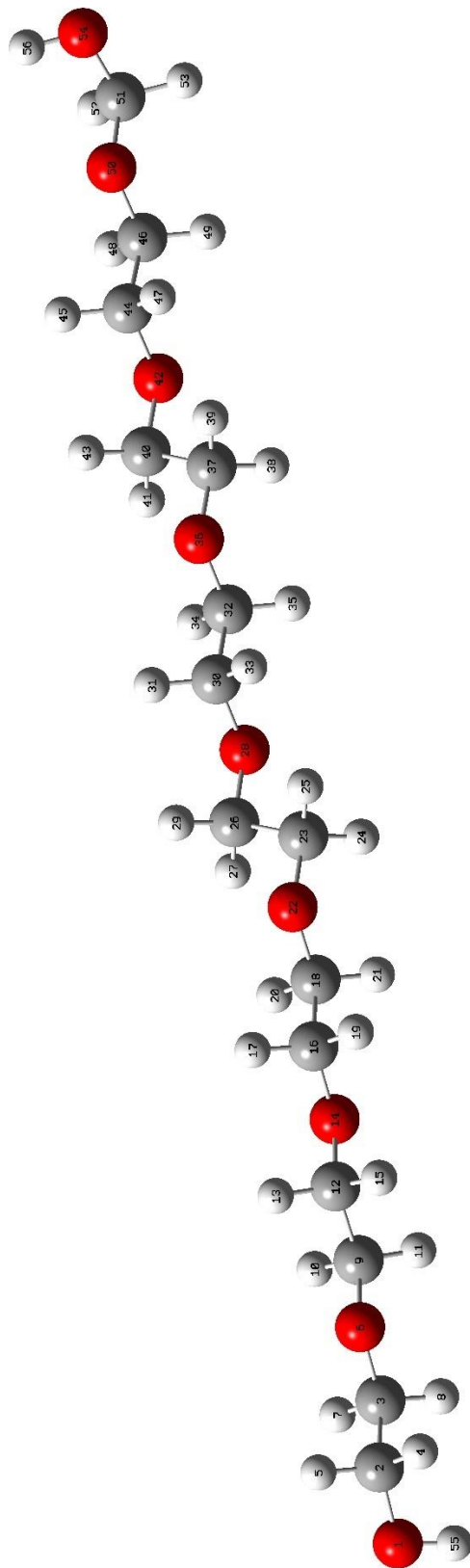
transcutol



1	0.0007	0.0003
2	0.0126	0.0196
3	0.0033	0.0000
4	0.0001	0.0024
5	0.0001	0.0024
6	0.0013	0.4288
7	0.0046	0.0418
8	0.0046	0.0418
9	0.0340	0.0340
10	0.0591	0.0130
11	0.0026	0.0271
12	0.0026	0.0272
13	0.0054	0.2764
14	0.0105	0.0137
15	0.0105	0.0137
16	0.1208	0.0134
17	0.1332	0.0007
18	0.0056	0.0246
19	0.0057	0.0244
20	0.0398	0.0094
21	0.0372	0.0001
22	0.0373	0.0001
23	0.5481	0.0001

0.548 0.429

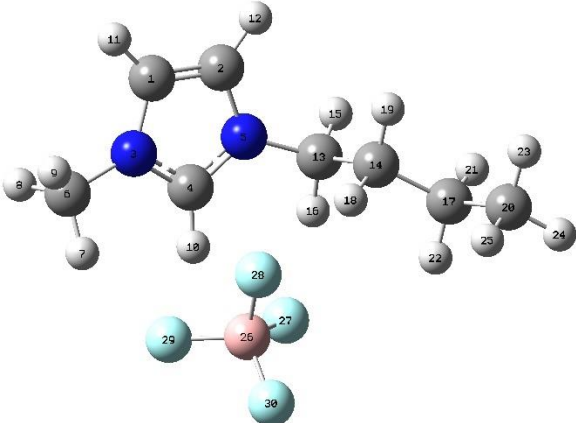
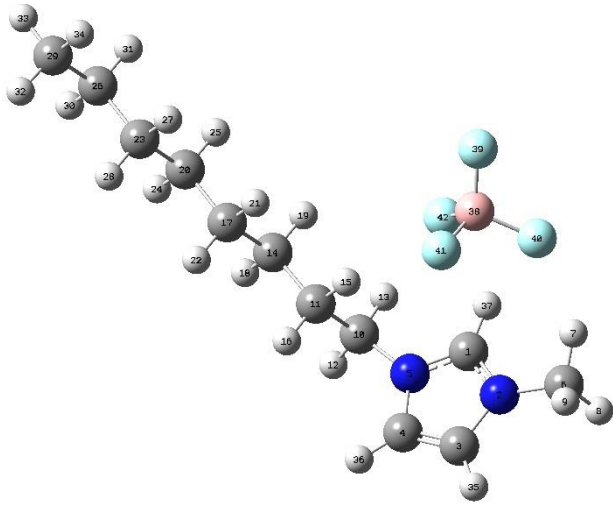
PEG400



1	0.0244	0.0000
2	0.0872	0.0000
3	0.0846	0.0000
4	0.0323	0.0000
5	0.0056	0.0000
6	0.0076	0.0005
7	0.0005	0.0000
8	0.0074	0.0000
9	0.0602	0.0001
10	0.0043	0.0000
11	0.0048	0.0000
12	0.0651	0.0005
13	0.0075	0.0008
14	0.0010	0.0097
15	0.0081	0.0009
16	0.0572	0.0025
17	0.0071	0.0001
18	0.0516	0.0089
19	0.0062	0.0002
20	0.0074	0.0181
21	0.0079	0.0085
22	0.0003	0.1827
23	0.0446	0.0446
24	0.0083	0.0087
25	0.0004	0.0065
26	0.0361	0.0435
27	0.0017	0.0087
28	0.0005	0.2116
29	0.0037	0.0089
30	0.0277	0.0098
31	0.0056	0.0099
32	0.0213	0.0074
33	0.0052	0.0137
34	0.0013	0.0082
35	0.0018	0.0057
36	0.0005	0.1511
37	0.0167	0.0284
38	0.0034	0.0064
39	0.0001	0.0058
40	0.0088	0.0308
41	0.0005	0.0048
42	0.0003	0.1160
43	0.0007	0.0050
44	0.0052	0.0053
45	0.0017	0.0067
46	0.0023	0.0009
47	0.0022	0.0110
48	0.0000	0.0001
49	0.0000	0.0000
50	0.0003	0.0053
51	0.0006	0.0003
52	0.0003	0.0006
53	0.0001	0.0006
54	0.0001	0.0001
55	0.3085	0.0000
56	0.0001	0.0000

0.309 0.671

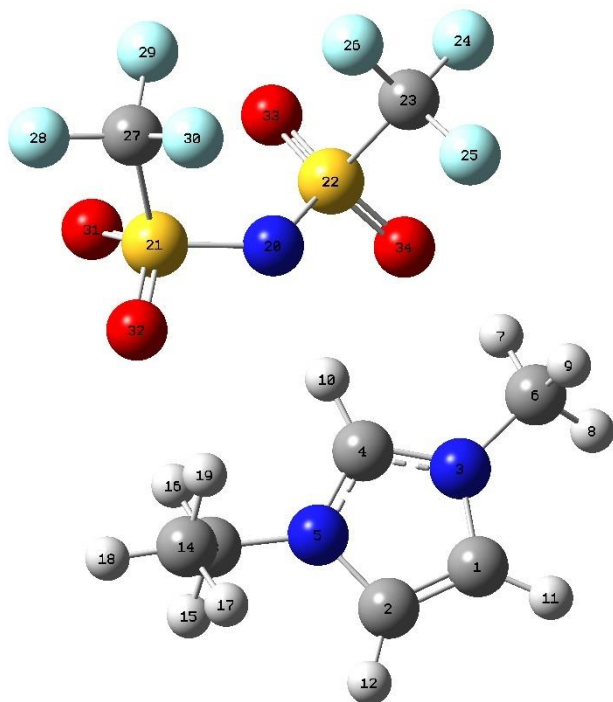
**Tabla A3.2.** Cuencas de Fukui para líquidos iónicos

LI	Estructura (Etiquetas)	Átomo	$f_k^+$	$f_k^-$	$N_\Omega^+$	$N_\Omega^-$
[C4MIM][BF <sub>4</sub> ]		1C	0.0487	0.1649	0.852	0.885
		2C	0.0226	0.1514		
		3N	0.1676	0.0200		
		4C	0.5323	0.1186		
		5N	0.1524	0.0266		
		6C	0.0042	0.0021		
		7H	0.0033	0.0003		
		8H	0.0163	0.0018		
		9H	0.0061	0.0009		
		10H	0.0064	0.0007		
		11H	0.0004	0.0006		
		12H	0.0006	0.0005		
		13C	0.0056	0.0029		
		14C	0.0107	0.0061		
		15H	0.0028	0.0024		
		16H	0.0047	0.0002		
		17C	0.0033	0.0008		
		18H	0.0002	0.0001		
		19H	0.0001	0.0005		
		20C	0.0008	0.0013		
		21H	0.0002	0.0001		
		22H	0.0000	0.0001		
		23H	0.0000	0.0000		
		24H	0.0007	0.0004		
		25H	0.0000	0.0000		
		26B	0.0036	0.0014		
		27F	0.0007	0.0253		
		28F	0.0046	0.2418		
		29F	0.0013	0.0197		
		30F	0.0001	0.2085		
[C8MIM][BF <sub>4</sub> ]		1C	0.5322	0.1161	0.853	0.861
		2N	0.1681	0.0158		
		3C	0.0494	0.1608		
		4C	0.0223	0.1378		
		5N	0.1522	0.0291		
		6C	0.0040	0.0018		
		7H	0.0033	0.0003		
		8H	0.0166	0.0015		
		9H	0.0059	0.0007		
		10C	0.0054	0.0049		
		11C	0.0106	0.0091		
		12H	0.0028	0.0029		
		13H	0.0046	0.0002		
		14C	0.0033	0.0040		
		15H	0.0002	0.0002		
		16H	0.0001	0.0005		
		17C	0.0009	0.0056		
		18H	0.0002	0.0002		
		19H	0.0000	0.0002		
		20C	0.0004	0.0042		
		21H	0.0000	0.0000		
		22H	0.0000	0.0000		
		23C	0.0001	0.0037		
		24H	0.0000	0.0000		
		25H	0.0000	0.0000		
		26C	0.0000	0.0027		
		27H	0.0000	0.0000		
		28H	0.0000	0.0000		
		29C	0.0000	0.0016		
		30H	0.0000	0.0000		
		31H	0.0000	0.0000		
		32H	0.0000	0.0000		
		33H	0.0000	0.0008		
		34H	0.0000	0.0000		
		35H	0.0004	0.0006		
		36H	0.0005	0.0005		
		37H	0.0063	0.0006		
		38B	0.0036	0.0013		

		39F	0.0001	0.2095		
		40F	0.0013	0.0207		
		41F	0.0043	0.2396		
		42F	0.0007	0.0250		
		1C	0.0402	0.0005		
		2C	0.0378	0.0001		
		3N	0.1658	0.0001		
		4C	0.5185	0.0032		
		5N	0.1710	0.0006		
		6C	0.0025	0.0046		
		7H	0.0056	0.0062		
		8H	0.0199	0.0003		
		9H	0.0019	0.0002		
		10H	0.0042	0.0065		
		11H	0.0003	0.0001		
		12H	0.0003	0.0001		
		13C	0.0027	0.0025		
		14C	0.0094	0.0003		
		15H	0.0069	0.0003		
		16H	0.0014	0.0035	0.855	0.922
		17C	0.0024	0.0003		
		18H	0.0001	0.0005		
		19H	0.0000	0.0000		
		20C	0.0005	0.0000		
		21H	0.0003	0.0000		
		22H	0.0000	0.0002		
		23H	0.0000	0.0000		
		24H	0.0005	0.0000		
		25H	0.0000	0.0000		
		26N	0.0003	0.3779		
		27C	0.0015	0.0240		
		28C	0.0036	0.0234		
		29N	0.0017	0.2709		
		30N	0.0006	0.2736		
		1C	0.0530	0.0000		
		2C	0.0229	0.0000		
		3N	0.1726	0.0000		
		4C	0.5310	0.0001		
		5N	0.1554	0.0000		
		6C	0.0028	0.0002		
		7H	0.0018	0.0001		
		8H	0.0163	0.0000		
		9H	0.0058	0.0000		
		10H	0.0046	0.0000		
		11H	0.0004	0.0000		
		12H	0.0003	0.0000		
		13C	0.0032	0.0003		
		14C	0.103	0.0003		
		15H	0.0036	0.0000	0.859	0.985
		16H	0.0050	0.0000		
		17C	0.0023	0.0000		
		18H	0.0006	0.0009		
		19H	0.0001	0.0002		
		20C	0.0005	0.0000		
		21H	0.0004	0.0000		
		22H	0.0000	0.0002		
		23H	0.0000	0.0000		
		24H	0.0005	0.0000		
		25H	0.0000	0.0000		
		26S	0.0041	0.7451		
		27C	0.0021	0.0129		
		28N	0.0003	0.2396		

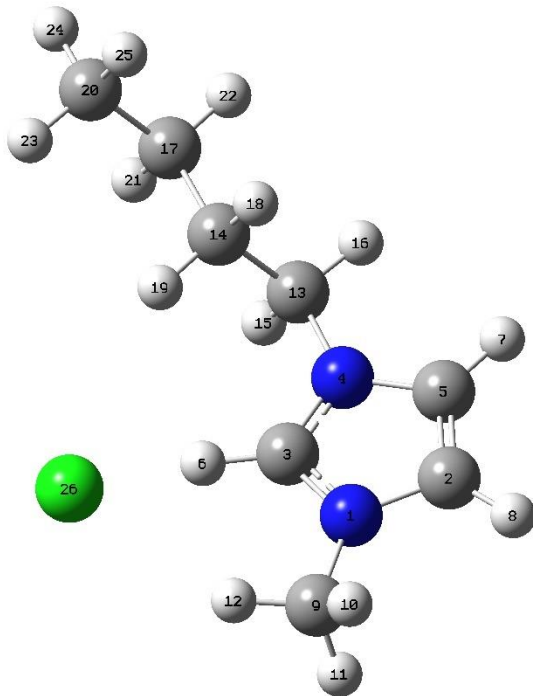
[C4MIM][PF <sub>6</sub> ]		<p>1C 0.0533 0.3120  2C 0.0203 0.2734  3N 0.1708 0.0277  4C 0.5299 0.2244  5N 0.1490 0.0474  6C 0.0040 0.0014  7H 0.0026 0.0002  8H 0.0072 0.0017  9H 0.0156 0.0024  10H 0.0060 0.0011  11H 0.0004 0.0011  12H 0.0005 0.0009  13C 0.0056 0.0072  14C 0.0108 0.0121  15H 0.0085 0.0010  16H 0.0020 0.0018  17C 0.0032 0.0034  18H 0.0001 0.0022  19H 0.0002 0.0001  20C 0.0008 0.0031  21H 0.0001 0.0011  22H 0.0001 0.0003  23H 0.0000 0.0001  24H 0.0006 0.0013  25H 0.0000 0.0001  26P 0.0029 0.0006  27F 0.0005 0.0010  28F 0.0041 0.0501  29F 0.0000 0.0022  30F 0.0001 0.0087  31F 0.0006 0.0007  32F 0.0001 0.0090</p>	0.849	0.810				
		[C4MIM][MeSO <sub>4</sub> ]				<p>1C 0.0427 0.0001  2C 0.0278 0.0000  3N 0.1616 0.0000  4C 0.5287 0.0016  5N 0.1571 0.0002  6C 0.0040 0.0010  7H 0.0060 0.0011  8H 0.0201 0.0000  9H 0.0028 0.0001  10H 0.0057 0.0012  11H 0.0003 0.0000  12H 0.0005 0.0000  13C 0.0047 0.0003  14C 0.0105 0.0005  15H 0.0036 0.0002  16H 0.0046 0.0005  17C 0.0028 0.0001  18H 0.0003 0.0001  19H 0.0001 0.0001  20C 0.0007 0.0001  21H 0.0002 0.0000  22H 0.0000 0.0000  23H 0.0000 0.0000  24H 0.0007 0.0000  25H 0.0000 0.0001  26C 0.0002 0.0000  27S 0.0062 0.0007  28H 0.0001 0.0000  29H 0.0003 0.0000  30H 0.0001 0.0000  31O 0.0008 0.3444  32O 0.0045 0.3269  33O 0.0023 0.3206</p>	0.847	0.992

[C2MIM][TF2N]



1C	0.0403	0.0006		
2C	0.0344	0.0007		
3N	0.1651	0.0003		
4C	0.5337	0.0119		
5N	0.1644	0.0004		
6C	0.0028	0.0015		
7H	0.0037	0.0009		
8H	0.0029	0.0000		
9H	0.0188	0.0001		
10H	0.0034	0.0009		
11H	0.0003	0.0001		
12H	0.0003	0.0002		
13C	0.0033	0.0003		
14C	0.0099	0.0001		
15H	0.0050	0.0000		
16H	0.0043	0.0001		
17H	0.0001	0.0000	0.863	0.698
18H	0.0040	0.0000		
19H	0.0001	0.0001		
20N	0.0007	0.3180		
21S	0.0005	0.0253		
22S	0.0010	0.0169		
23C	0.0001	0.0080		
24F	0.0000	0.0012		
25F	0.0000	0.0021		
26F	0.0000	0.0017		
27C	0.0001	0.0292		
28F	0.0000	0.0074		
29F	0.0000	0.0069		
30F	0.0000	0.0053		
31O	0.0001	0.1727		
32O	0.0001	0.0835		
33O	0.0002	0.2068		
34O	0.0003	0.0970		

[C4MIM][Cl]

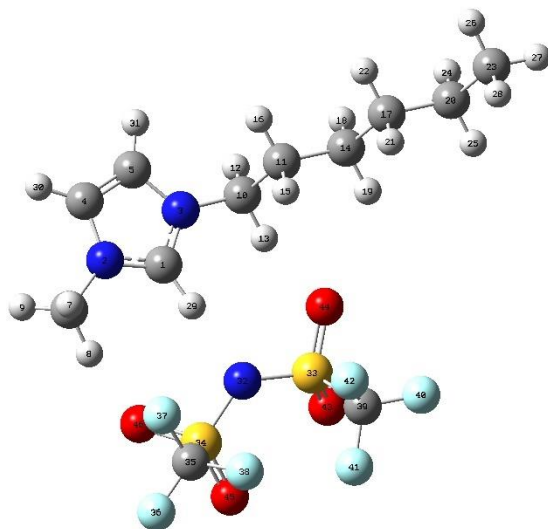


1N	0.1660	0.0019		
2C	0.0434	0.0011		
3C	0.5366	0.0033		
4N	0.1395	0.0018		
5C	0.0247	0.0016		
6H	0.0045	0.0000		
7H	0.0002	0.0000		
8H	0.0003	0.0000		
9C	0.0028	0.0005		
10H	0.0063	0.0000		
11H	0.0144	0.0000		
12H	0.0008	0.0001		
13C	0.0063	0.0001		
14C	0.0110	0.0009	0.842	0.987
15H	0.0277	0.0001		
16H	0.0007	0.0001		
17C	0.0004	0.0001		
18H	0.0005	0.0000		
19H	0.0003	0.0013		
20C	0.0002	0.0000		
21H	0.0007	0.0000		
22H	0.0009	0.0001		
23H	0.0001	0.0000		
24H	0.0005	0.0000		
25H	0.0000	0.0000		
26Cl	0.0111	0.9872		

[C4MIM][NO <sub>3</sub> ]		1C	0.0244	0.0003	0.807	0.985
		2C	0.0436	0.0022		
		3N	0.1479	0.0013		
		4C	0.4996	0.0020		
		5N	0.1596	0.0005		
		6C	0.0099	0.0043		
		7H	0.0127	0.0020		
		8H	0.0118	0.0007		
		9H	0.0005	0.0001		
		10H	0.0072	0.0002		
		11H	0.0006	0.0000		
		12H	0.0010	0.0000		
		13C	0.0075	0.0002		
		14C	0.0115	0.0004		
		15H	0.0041	0.0003		
		16H	0.0050	0.0000		
		17C	0.0035	0.0000		
		18H	0.0003	0.0001		
		19H	0.0002	0.0000		
		20C	0.0009	0.0001		
		21H	0.0003	0.0000		
		22H	0.0001	0.0000		
		23H	0.0000	0.0000		
		24H	0.0007	0.0000		
		25H	0.0000	0.0001		
		26N	0.0145	0.0002		
		27O	0.0132	0.3522		
		28O	0.0078	0.3147		
		29O	0.0115	0.3187		

[C4MIM][TF <sub>2</sub> N]		1C	0.0479	0.0008	0.867	0.802
		2C	0.0274	0.0006		
		3N	0.1707	0.0003		
		4C	0.5366	0.0123		
		5N	0.1594	0.0003		
		6C	0.0027	0.0003		
		7H	0.0015	0.0001		
		8H	0.0057	0.0000		
		9H	0.0157	0.0000		
		10H	0.0036	0.0008		
		11H	0.0003	0.0002		
		12H	0.0002	0.0001		
		13C	0.0024	0.0002		
		14C	0.0087	0.0003		
		15H	0.0065	0.0000		
		16H	0.0026	0.0000		
		17C	0.0024	0.0000		
		18H	0.0001	0.0001		
		19H	0.0000	0.0001		
		20C	0.0004	0.0000		
		21H	0.0003	0.0000		
		22H	0.0000	0.0000		
		23H	0.0000	0.0000		
		24H	0.0005	0.0000		
		25H	0.0000	0.0000		
		26N	0.0006	0.3257		
		27S	0.0011	0.0272		
		28S	0.0017	0.0153		
		29C	0.0001	0.0100		
		30F	0.0000	0.0018		
		31F	0.0000	0.0018		
		32F	0.0000	0.0018		
		33C	0.0001	0.0330		
		34F	0.0000	0.0090		
		35F	0.0000	0.0071		
		36F	0.0000	0.0056		
		37O	0.0001	0.1456		
		38O	0.0002	0.0690		
		39O	0.0001	0.2172		
		40O	0.0002	0.1132		

[C6MIM][TF2N]



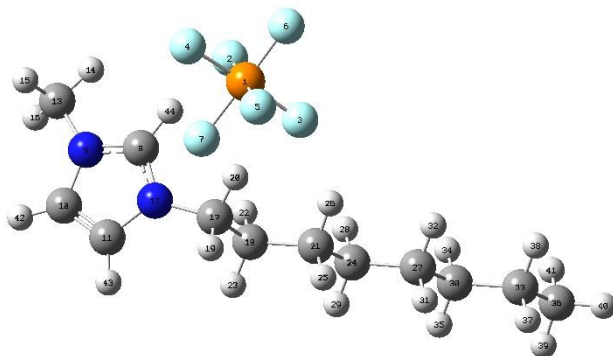
1C	0.5323	0.0115
2N	0.1682	0.0003
3N	0.1617	0.0005
4C	0.0455	0.0007
5C	0.0301	0.0007
6C	0.0028	0.0015
7H	0.0187	0.0001
8H	0.0031	0.0009
9H	0.0036	0.0000
10C	0.0031	0.0003
11C	0.0106	0.0001
12H	0.0045	0.0000
13H	0.0045	0.0001
14C	0.0022	0.0001
15H	0.0006	0.0001
16H	0.0001	0.0001
17C	0.0006	0.0000
18H	0.0004	0.0000
19H	0.0000	0.0001
20C	0.0003	0.0000
21H	0.0000	0.0000
22H	0.0000	0.0000
23C	0.0001	0.0000
24H	0.0000	0.0000
25H	0.0000	0.0000
26H	0.0000	0.0000
27H	0.0000	0.0000
28H	0.0000	0.0000
29H	0.0034	0.0009
30H	0.0004	0.0001
31H	0.0003	0.0002
32N	0.0007	0.3169
33S	0.0004	0.0258
34S	0.0010	0.0169
35C	0.0001	0.0080
36F	0.0000	0.0011
37F	0.0000	0.0021
38F	0.0000	0.0017
39C	0.0001	0.0302
40F	0.0000	0.0077
41F	0.0000	0.0072
42F	0.0000	0.0054
43O	0.0001	0.1712
44O	0.0001	0.0819
45O	0.0002	0.2087
46O	0.0003	0.0968

0.862

0.794



[C8MIM][PF<sub>6</sub>]



1P	0.0029	0.0003
2F	0.0001	0.0040
3F	0.0001	0.0030
4F	0.0005	0.0002
5F	0.0006	0.0002
6F	0.0000	0.0006
7F	0.0040	0.0218
8C	0.5296	0.1236
9N	0.1707	0.0036
10C	0.0529	0.1675
11C	0.0206	0.0984
12N	0.1493	0.0494
13C	0.0040	0.0003
14H	0.0025	0.0000
15H	0.0153	0.0002
16H	0.0074	0.0002
17C	0.0058	0.0272
18C	0.0109	0.0446
19H	0.0019	0.0033
20H	0.0087	0.0005
21C	0.0032	0.0593
22H	0.0002	0.0002
23H	0.0001	0.0008
24C	0.0008	0.0804
25H	0.0001	0.0002
26H	0.0001	0.0007
27C	0.0004	0.0851
28H	0.0000	0.0002
29H	0.0000	0.0002
30C	0.0001	0.0853
31H	0.0000	0.0002
32H	0.0000	0.0003
33C	0.0000	0.0669
34H	0.0000	0.0003
35H	0.0000	0.0004
36C	0.0000	0.0440
37H	0.0000	0.0004
38H	0.0000	0.0005
39H	0.0000	0.0004
40H	0.0000	0.0235
41H	0.0000	0.0003
42H	0.0004	0.0006
43H	0.0005	0.0004
44H	0.0060	0.0006

0.850

0.390

## **Anexo 4. Publicaciones**

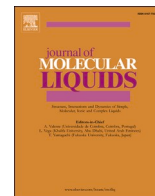
Durante el desarrollo de esta tesis se han publicado los siguientes artículos relacionados con ella.

### **Capítulo 2.** Solubilidad en Solventes Moleculares (Publicado):

Contreras, R., Muñoz – Espinoza, J., Sánchez, B. (2024) Theoretical models of solubility for organic solvents. A conceptual density functional theory approach. Journal of Molecular Liquids 403, 124736 <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2024.124736>

### **Capítulo 3.** Solubilidad en Líquidos Iónicos (En revisión, Chemical Physics Letters):

Muñoz – Espinoza, J. & Contreras, R. (2024) Solvent effects on the CO<sub>2</sub> solubility in Ionic Liquids. Chemical Physics Letters (...)



# Theoretical models of solubility for organic solvents. A conceptual density functional theory approach

Renato Contreras<sup>a</sup>, José Muñoz – Espinoza<sup>a,\*</sup>, Bruno Sánchez<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Chile, Box 653 – SCL, Chile

<sup>b</sup> Department of Chemical Engineering & Biotechnology, Faculty of Physics and Mathematics, University of Chile, Santiago, Chile

## ARTICLE INFO

### Keywords:

Solubility  
Hydrogen bond acidity  
Hydrogen bond basicity  
Conceptual density functional theory

## ABSTRACT

We present a simple semi-empirical model for solubility in organic solvents, based on the conceptual density functional theory (CDFT) and inspired on the well-known empirical linear solvation energy relationships (LSER) proposed by Kamlet and Taft, where a multiparametric correlation between solubility and empirical descriptors including the hydrogen bond acidity (HBA) and basicity (HBB) plus an additional term describing the dipole polarizability of the solvents was presented. Herein, we set up an analogue model that describes HBA, HBB and dipole polarizability with electronic descriptors derived from the conceptual density functional theory. The main relevant results are as follows: (i) as expected, HBA and HBB properties are not absolute but regional properties, thereby suggesting that any solvent can display both properties with different weights (bifunctional solvents); (ii) while HBA can nicely be represented by a regional electrophilicity index, the HBB property can be accounted for by a regional nucleophilicity. The dipole polarizability is consistently represented by the global softness of the solvent molecule; (iii) the regionalization of these properties is achieved by defining electrophilic and nucleophilic basins within a given solvent molecule by using the electrophilic and nucleophilic Fukui Functions integrated within these basins. The resulting model is validated against the experimental solubility of vanillin and hesperidin in different organic solvents. Further perspectives of the present study should be of special interest in theoretical studies concerning ionic liquids and deep eutectic solvents.

## 1. Introduction

Solubility prediction is a key input in many applied fields, including drug development, synthetic routes, chemical process design, extraction and crystallization. Of special importance is the application to drug solubility issues. [1–7]. Solubility predictions in organic solvents and water have been developed using different approaches including empirical linear solvation energy relationships (LSER) methods [8–10], computational chemistry [11–13] and recently, a combination of machine learning approaches [14–16]. Other semi-empirical approaches based on multilinear relationships have been also proposed [17,18]. All these models share a common target, namely, the physicochemical relationship between solubility and molecular properties in different solvents, in the quest of improving the accuracy of solubility predictions and the design of new task specific solvents. Solubility is not only a function of temperature, but it also depends on other properties related to the electronic structure of matter describing microscopic solute–solvent intermolecular forces [19–21]. Consider for instance, the

solvatochromic model introduced by Kamlet et. al. [22–24]. The general formulation in that empirical approach is to express the solubility property (SP), in the form of a linear solvation energy relationship (LSER) as follows:

$$SP = (SP)_0 + a\alpha + b\beta + c\pi^* \quad (1)$$

where  $(SP)_0$  is the intrinsic property of the isolated solvent. The quantities  $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\pi^*$  represents the hydrogen bond acidity (HBA), the hydrogen bond basicity (HBB) and the dipole polarizability of the solvent, respectively; and  $a$ ,  $b$  and  $c$  are their corresponding coefficients in the linear regression Eq. (1). In this work, we shall begin with the validation of a theoretical model based on energy–density relationships for organic solvents with the aim of tempering the molecular density-dependent parameters for further applications in deep eutectic solvents (DES) of type III [25], formed by organic hydrogen bond donor and acceptors (HBD and HBA) moieties. These design solvents are being extensively studied [26–28]. The proposed approach use as working hypothesis, that hydrogen bonding is tightly related to charge transfer

\* Corresponding author.

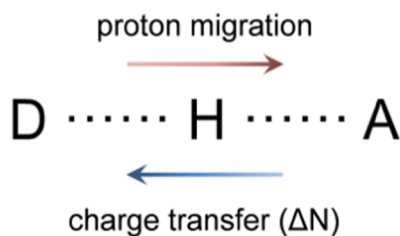
E-mail address: [jose.munoz.e@ug.uchile.cl](mailto:jose.munoz.e@ug.uchile.cl) (J. Muñoz – Espinoza).

<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2024.124736>

Received 13 January 2024; Received in revised form 3 April 2024; Accepted 11 April 2024

Available online 13 April 2024

0167-7322/© 2024 Elsevier B.V. All rights reserved.



**Scheme 1.** Relationship between HB formation and charge transfer. D = HB Donor, A = HB Acceptor.

(CT): when a hydrogen atom moves from a donor fragment ( $D^{\delta^-} - H^{\delta^+}$ ), to the acceptor species ( $A^{\delta^-}$ ), in a complex  $D^{\delta^-} - H^{\delta^+} \cdots A^{\delta^-}$ , there is a compensating charge transfer in the opposite direction which can conveniently be described by the electronic chemical potential of the solvent molecule [29], and its derivatives respect to the electron density, thereby introducing the concepts of softness and hardness [30–32]. The electronic chemical potential  $\mu$ , defined as the first derivative of energy  $E$  with respect to the total number of electrons  $N$  in the system [29]:

$$\mu = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_{\nu(\vec{r})} \cong - \left( \frac{I + A}{2} \right), \quad (2)$$

which using finite differences may be cast in terms of the first ionization potential  $I$  and electron affinity  $A$ , which turns out to be the negative of Mulliken electronegativity. Scheme 1 illustrates both processes, relating the Brønsted and Lewis acid base theories; thereby connecting the proton dynamics with the charge transfer described by  $\mu$ .  $\nu(\vec{r})$  is the external potential due to the compensating nuclear charges in the system, which is kept constant during the CT process.

In this way, HB can be represented by CT, a quantity related to the changes in electron density  $\rho(\vec{r})$ , thereby allowing the introduction of density functional theory (DFT) concepts. The characterization of charge transfer accompanying Hydrogen Bond formation was formerly introduced in the early 70s by Steve Scheiner, by performing a population analysis at the donor and acceptor moieties for varying H atom positions. However, more recently, the same author has provided a more cogent justification by demonstrating that “the formation of the HB causes charge transfer and polarization that lead to a deshielding in NMR spectra” [33]. In fact, according to the first Hohenberg-Kohn theorem, both  $E$  and  $\mu$  are functionals of the number of electrons  $N$  and the external potential  $\nu(\vec{r})$ . For moderate changes in  $N$ , the energy may be developed in a functional Taylor series, which up to second order gives [34]:

$$\begin{aligned} \Delta E &\equiv E[N + \Delta N, \nu(\vec{r}) + \Delta \nu(\vec{r})] - E[N, \nu(\vec{r})] \\ &= \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_{\nu(\vec{r})} \Delta N + \int \left( \frac{\delta E}{\delta \nu(\vec{r})} \right)_N \Delta \nu(\vec{r}) d\vec{r} \end{aligned}$$

$$+ \frac{1}{2!} \left[ \left( \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{\nu(\vec{r})} \Delta N^2 + 2 \int \left( \frac{\partial}{\partial N} \left( \frac{\delta E}{\delta \nu(\vec{r})} \right) \right)_{\nu(\vec{r})} \Delta N \Delta \nu(\vec{r}) d\vec{r} + \iint \left( \frac{\delta^2 E}{\delta \nu(\vec{r}) \delta \nu(\vec{r}')} \right)_N \Delta \nu(\vec{r}) \Delta \nu(\vec{r}') d\vec{r} d\vec{r}' \right] \quad (3)$$

However, the most useful formulation for chemical reactivity analysis is that proposed by Parr and Yang [29]. These authors proposed that, assuming moderate changes in the external potential related to the nuclear compensating potential  $\nu(\vec{r})$ , the variation in the total energy  $\Delta E$  may be conveniently described as a Taylor expansion in terms of the total number of electrons  $N$  as follows:

$$\Delta E = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_{\nu(\vec{r})} \Delta N + \frac{1}{2} \left( \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{\nu(\vec{r})} \Delta N^2 = \mu \Delta N + \frac{1}{2} \eta \Delta N^2 \quad (4)$$

Thereby introducing an added relevant global response quantity, namely the chemical hardness, defined as:

$$\eta = \left( \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{\nu(\vec{r})} = I - A \quad (5)$$

It is however worth mentioning, that alternative definitions of chemical hardness bearing a factor  $\frac{1}{2}$  in front of the term  $(I - A)$ , is usually met in several applications of Parr’s formulation of what is known as conceptual DFT. In particular, we shall stress that the quantity  $(I - A)$  has been associated by several authors as *ground state hardness*  $\eta_{GS}$ , which applies to isolated system [31,32], whereas the quantity  $\frac{1}{2}(I - A)$  applies to valence state hardness, a concept associated to the hardness of a system whose reference state has been shifted by an amount coming from the seminal Klopman’s model of reactivity (i.e. the frontier molecular orbital theory) [35]. This remark is pertinent for, it makes reference to a (softer) atomic or molecular system amenable to establish weak molecular interactions like hydrogen bonding in the present case. The main aspect of the present approach is the qualitative and semi quantitative description of charge transfer, which begins with the strong limit assumption that  $\Delta N = \pm 1$ , which is a crude approach, in the sense that it is associated to complete proton transfer regime, which is far from the hydrogen bonding processes we shall describe as models of HBA and HBB. However, this initial approach allows us to emphasize the very fact that solvent molecules are in general not absolute hydrogen bond (HB) donors or acceptors. Despite this limitation, it is used here to develop a more realistic model for  $\Delta N < \pm 1$ , thereby introducing the concepts of global electrophilicity and nucleophilicity descriptors defined in the conceptual DFT. The refinement of this initial crude approximation (i.e.,  $\Delta N = \pm 1$ ) will become clearer in the following Sections of the article.

Finally, the Fukui Function (i.e., the functional derivative of the electronic chemical potential respect to the external potential, which may be cast into the derivative of the electron density respect to the number of electrons) is used here to define electronic basins within the molecule [36], describing their regional HBA and HBB abilities, in the form of regional electrophilic and nucleophilic solvating powers. The results obtained were validated against the available experimental solubility values of two crystalline organic solutes (vanillin and hesperidin) in commonly used organic solvents [37,38].

## 2. Theory

From the Hohenberg – Kohn Theorem (HK) [39] it follows that a system consisting of  $N$  electrons subject to an external potential  $\nu(\vec{r})$  can be described by the energy functional  $E[N, \nu(\vec{r})]$ . If an external agent causes a perturbation in the system, this is reflected by changes in  $N$  and  $\nu(\vec{r})$ , leading to changes in the total energy, which can be described as a second-order Taylor functional expansion. However, in its

more useful application in chemistry, Parr proposed that the changes in energy can be cast into a simpler form, assuming that molecules are in their equilibrium geometry, so that the HK functional can be reduced to a function of energy changes, with respect to changes in the number of electrons in the system, truncated up to second order as shown in Eq. (4). We can start by considering a limit case of complete proton transfer which entails the crude assumption  $\Delta N = \pm 1$  as reference, which may

be used to introduce further refinements as we shall describe below.

If a limiting case of charge transfer is considered with  $\Delta N = \pm 1$ , Eq. (4) can be rewritten in two ways:

$$\Delta N = +1 ; \Delta E^+ = \mu + \frac{1}{2}\eta \quad (6a)$$

$$\Delta N = -1 ; \Delta E^- = -\mu + \frac{1}{2}\eta \quad (6b)$$

where  $\Delta E^+$  describes the energy variations after the reference system accepts one electron from an unspecified environment. In the case, the reference molecule is clearly acting as an electrophile. On the other hand, the quantity  $\Delta E^-$  describes the energy variations after the reference system releases one electron towards an unspecified environment. In this case, the reference molecule is clearly acting as a nucleophile. According to our model shown in [scheme 1](#), the former system is acting as a proton transfer donor while the second may be classified as a proton acceptor. At this point, it is interesting to note that if the valence hardness  $\eta_{val} = \frac{1}{2}(I - A)$  is used together with Perdew & Levy theorem [40], ( $I = -\epsilon_H$ ) and ( $A = -\epsilon_L$ ), the following simple expressions for  $\Delta E^+$  and  $\Delta E^-$  are obtained:

$$\Delta E^+ = -\frac{(I+A)}{2} + \frac{1}{2}\frac{(I-A)}{2} = -\frac{1}{4}I - \frac{3}{4}A = \frac{1}{4}\epsilon_H + \frac{3}{4}\epsilon_L \quad (7a)$$

$$\Delta E^- = \frac{(I+A)}{2} + \frac{1}{2}\frac{(I-A)}{2} = \frac{3}{4}I + \frac{1}{4}A = -\frac{3}{4}\epsilon_H - \frac{1}{4}\epsilon_L \quad (7b)$$

From Eq. (7a) and (7b) it can be seen that the energy variations when an electron is accepted ( $\Delta E^+$ ) or released ( $\Delta E^-$ ), can nicely be described as an interesting linear combination of the highest occupied molecular orbital (HOMO) and lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) energy levels. This result is relevant for, it emphasizes that electron accepting/releasing processes are not absolute properties of a (solvent) molecule. It is however worth stressing that while the limiting approach  $\Delta N = \pm 1$ , is more related to a proton transfer rather than a hydrogen bonding process, Eq. (7) emphasize the fact that while the  $\Delta E^+$  quantity may be associated with electrophilicity, because the weighting factor of the LUMO level is greater than the corresponding HOMO level, the  $\Delta E^-$  quantity will roughly describes the nucleophilic character of the solvent molecule. Note also that because electrophilicity can be associated to hydrogen bond acidity (HBA); nucleophilicity may be associated to nucleophilicity or hydrogen bond basicity (HBB) within the present approach.

As stated before, the best qualitative result provided by the strong limiting approximation  $\Delta N = \pm 1$ , reflected in Eq. (7a) and (7b), is that the electron donating/electron accepting capabilities of a solvent molecule is in general a regionalized property. There is, however, a simple way to achieve this regionalization procedure by using the electrophilic ( $f(\vec{r})^+$ ) and nucleophilic ( $f(\vec{r})^-$ ) Fukui functions [41], defined by:

$$f(\vec{r})^+ = \left(\frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial N}\right)_{\nu(\vec{r})}^+ \approx |\psi_{(\vec{r})\text{LUMO}}|^2 = \rho_{(\vec{r})\text{LUMO}} \quad (8)$$

$$f(\vec{r})^- = \left(\frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial N}\right)_{\nu(\vec{r})}^- \approx |\psi_{(\vec{r})\text{HOMO}}|^2 = \rho_{(\vec{r})\text{HOMO}} \quad (9)$$

Both local properties have been proposed to be condensed to atom  $k$ , by using different integration schemes, thereby allowing defining molecular electrophilic and nucleophilic basins  $N_{\Omega}^{\pm}$  as follows [42]:

$$N_{\Omega}^{\pm} = \sum_{k \in \Omega_{\pm}^{\pm}} f_k^{\pm} \quad (10)$$

Note that because the condensed to atom electrophilic (+) and nucleophilic (-) Fukui functions are normalized to unity, namely,  $\sum_k f_k^{\pm} = 1$ ; so that for medium to large size molecules the unity is to be

distributed among a sizable number of atoms in the molecule. As a result, it is common to get several atomic centers displaying marginal values of  $f_k^{\pm}$ . Therefore, an arbitrary criterion is mandatory to approximately assess the electrophilic/nucleophilic region (which we are calling basins) within any molecule. In the present case, we will retain those values with  $f_k^{\pm} \geq 0.1$  that contribute to the electrophilic/nucleophilic basins  $N_{\Omega}^{\pm}$  in Eq. (10). Specific values of  $N_{\Omega}^{\pm}$  basins are given in Table S9 in Supplementary Material. Regions with high values of  $N_{\Omega}^+$  are susceptible to accept electric charge (or donate a Hydrogen bond), while high values of  $N_{\Omega}^-$  are susceptible to donate charge (or accept a Hydrogen bond).

It becomes clear that despite the strong approximation  $\Delta N = \pm 1$  has a very marginal practical utility for numerical applications, it encompasses useful conceptual information in the sense that a solvent molecule in general has an amphiphilic response towards a solute. This result also suggests that the electrophilic/nucleophilic abilities to solvate a solute, which here represent the HBA and HBB abilities of the solvents, which should be treated as regional rather than global properties of the solvents. This result will be implemented in detail in the sections that follows. A more realistic picture implies to set up the model within a weaker regimen of interaction, by bringing the strong approximation  $\Delta N = \pm 1$ , closer to a charge transfer rather than an electron transfer regime. For this purpose, the parabola model of Parr will be considered. According to this model, an electrophile immersed in a sea of free electrons of chemical potential  $\mu$  leads to a maximum charge transfer ( $\Delta N_{max}$ ) whose value minimizes the energy.

$$\Delta E = \mu \Delta N + \frac{1}{2}\eta \Delta N^2 \rightarrow \frac{\partial \Delta E}{\partial \Delta N} = \mu + \eta \Delta N = 0 \quad (11)$$

Leading to

$$\Delta N_{max} = -\frac{\mu}{\eta} \quad (12)$$

Therefore, by replacing Eq. (12) into the energy expansion (4), we obtain:

$$\Delta E^+ = \mu \Delta N_{max} + \frac{1}{2}\eta \Delta N_{max}^2 \quad (13)$$

Which consistently leads to the unsurprising result that  $\Delta E^+$ , representing the HBA property of the solvent can be identified with the global electrophilicity index introduced by Parr et al. [43], namely,

$$-\Delta E^+ = \frac{\mu^2}{2\eta} \equiv \omega^+ \quad (14)$$

The  $\omega^+$  descriptor has been introduced as the stabilization energy of a system when it becomes saturated with electrons from the surrounding. Global electrophilicity has been successfully used in the description of reactivity of organic molecules [44].

In contrast to electrophilicity, the Parr parabola model cannot be associated with CT towards the environment, because its right hand branch diverges in the direction  $N_o \rightarrow N_o - \Delta N$ . As a result, the charge donating ability (i.e., nucleophilicity) of a molecule cannot be represented within a common framework with the electrophilicity concept. Some effort to represent electrophilicity and nucleophilicity numbers within a common framework has been presented [45], but the correction term introduced therein is not cogently justified.

The representation of the nucleophilicity index  $\omega^-$  may be obtained by using the approximation that nucleophilicity may be roughly related to the first ionization potential [46]. Furthermore, Politzer et al. [47] went on to propose that vertical ionization potential may be localized using the following energy-density relationship:

$$I(\vec{r}) = \sum_i \frac{\rho_i(\vec{r})|\epsilon_i|}{\rho(\vec{r})} \quad (15)$$

where  $\rho_i(\vec{r})$  is the electron density at the  $i^{\text{th}}$  molecular orbital at point  $\vec{r}$

**Table 1**Empirical values of  $\alpha$  parameter available in literature for alcohols series, and computed basins  $N_{\Omega}^+$ ,  $\Delta E^+$ ,  $\omega^+$ ,  $\Delta E^+ N_{\Omega}^+$  and  $\omega^+ N_{\Omega}^+$ 

Solvent	$\alpha$	$N_{\Omega}^+$	$\Delta E^+/\text{eV}$	$\omega^+/\text{eV}$	$\Delta E^+ N_{\Omega}^+/\text{eV}$	$\omega^+ N_{\Omega}^+/\text{eV}$
<i>tert</i> -butanol	0.68	0.59	-0.40	0.39	-0.24	0.23
2-propanol	0.72	0.76	-0.28	0.36	-0.21	0.27
<i>n</i> -butanol	0.79	0.77	-0.17	0.33	-0.13	0.26
ethanol	0.83	0.84	-0.22	0.35	-0.18	0.29
methanol	0.93	0.87	-0.23	0.35	-0.20	0.30
ethylene glycol	0.90	1.00	-0.55	0.44	-0.55	0.44
<i>n</i> -propanol	0.78	0.79	-0.18	0.34	-0.14	0.26
trifluoroethanol	1.51	0.84	-0.74	0.52	-0.62	0.44
hexafluoroisopropanol	1.96	0.75	-1.27	0.71	-0.96	0.53

in space,  $\varepsilon_i$  the associated energy level and  $\rho(\vec{r})$  the total electron density in the system. We can make the reasonable ansatz that nucleophilicity  $\omega^-$  may be expressed as the first ionization energy  $I$  involving the HOMO energy level  $\varepsilon_H$  that can be regionalized by using again the Perdew & Levy theorem [40] and write,

$$\omega_k^- = -f_k^- I \approx f_k^- \varepsilon_H \quad (16)$$

Up to here, we have developed some semi-quantitative associations between the empirical HBA and HBB descriptors in Kamlet-Taft (KT) model with the DFT based concepts of electrophilicity and nucleophilicity, respectively. There remains the harder task of relating the  $\pi^*$  parameter, which according to the KT model, is related to the dipole polarizability of the (solvent) molecule. Recently, Spange et al [48,49] proposed that the spectroscopic based parameter  $\pi^*$  could be related to an isotropic molecular polarizability density  $\alpha$ . This relationship makes it easier to establish a relationship between the quantity  $\pi^*$  and a DFT based descriptor through the dipole polarizability  $\alpha$  by following a former proposal by Vela and Gázquez [50]. These authors proposed to linearly relate the polarizability  $\alpha$  with the global softness  $S$ , by assuming a local approximation to the static response function of DFT:

$$\left(\frac{\delta\rho(\vec{r})}{\delta\nu(\vec{r}')}\right)_N = -s(\vec{r}, \vec{r}') + S f(\vec{r}) f(\vec{r}') \quad (17)$$

where  $s(\vec{r}, \vec{r}')$  is the softness kernel,  $S$  is the global softness,  $f(\vec{r})$  the Fukui function and  $N$ , the total number of electrons in the system. Assuming a local approximation on the non-local term in Eq. (17), they arrived to a simple expression for the dipole polarizability, namely,

$$\alpha = S \int \vec{r}^2 \cos^2\theta f(\vec{r}) d\vec{r} \quad (18)$$

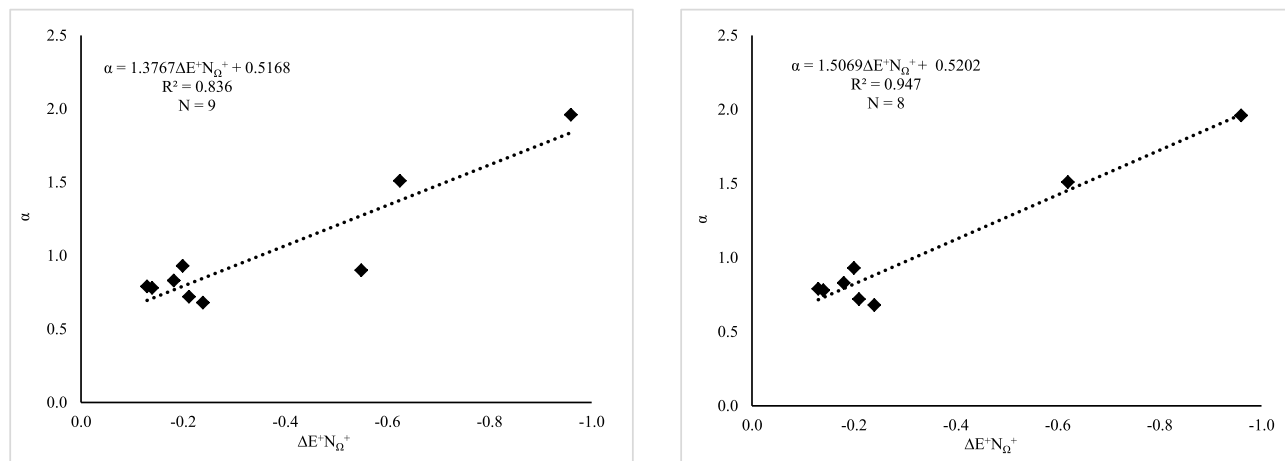
where  $\cos^2\theta$  is the angular part of the electron density for atoms, which

after integration in a convenient symmetry, provides a linear relationship between the dipole polarizability and the global softness of the system. Extension of Eq. (18) has been reported for molecules assuming nonlinear relationships between the dipole polarizability and the global softness ( $S \langle \alpha \rangle^{1/3}$ ) [51,52]. However, for the sake of simplicity, we will remain within a linear regime, by representing the KT polarizability parameter  $\pi^*$  by the global softness  $S$  of the system. Such association will be tempered and discussed in the next section of this article.

In what follows, we shall temperate our model of solvent solubility based on the theoretical energy-density parameters presented here, by first comparing our proposed indexes with the empirical solvent parameters available from KT model, to proceed afterwards to the application of the theoretical model of solvent solubility for two organic crystalline solutes.

### 3. Computational details

Solvents molecular structures were optimized using the Gaussian '09 revision E.01 package [53], at the B3LYP/6-31G(d,p) level of theory. The global reactivity indices were calculated based on the HOMO and LUMO energies of each molecule, while the local reactivity indices (Fukui function, FF) were determined by Fukui 4.1 Software compatible with Gaussian '09. Finally, in order to prove the stability of the model respect to the level of theory used, we include as supporting material (SI), comparisons between the statistics of correlations discussed in the text with those using the M06 density functional approximation, using the same basis set. It is worth mentioning here, that comparisons with Hartree-Fock (HF) level will fail, because HF describes exchange contributions exactly, but it does not include correlations effects at all.



**Fig. 1.** A) linear relationship for empirical ( $\alpha$ ) and calculated ( $\Delta E^+ N_{\Omega}^+$ ) HBA correlation of alcohols. b) Linear relationship for empirical ( $\alpha$ ) and calculated ( $\Delta E^+ N_{\Omega}^+$ ) HBA correlation of alcohols after removing ethylene glycol.

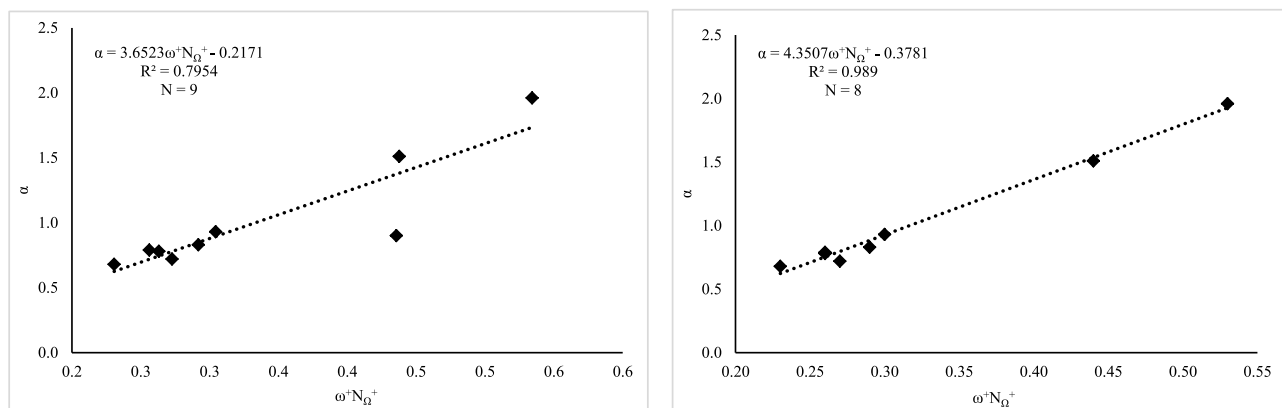


Fig. 2. A) linear relationship for empirical ( $\alpha$ ) and calculated ( $\omega^+N_{\Omega}^+$ ) HBA correlation of alcohols. b) Linear relationship for empirical ( $\alpha$ ) and calculated HBA correlation ( $\omega^+N_{\Omega}^+$ ) of alcohols excluding ethylene glycol.

## 4. Results and discussion

### 4.1. Parameter tempering

A natural scheme of validation is to directly compare one to one the empirical Kamlet-Taft (KT) parameters, with those proposed here in the frame of the energy–density relationships. The more complete compilation of KT  $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\pi^*$  quantities are taken from reference [54], that provides these empirical quantities classified as families of organic compounds that can potentially be used as solvents for many processes, including extraction, separation and related procedures involving solubilization as one of the main variables on which they depend.

#### 4.1.1. Tempering the HBA ( $\alpha$ ) parameter

We shall start by comparing the  $\alpha$  parameter versus our theoretical HBA descriptor of HB acidity, namely  $N_{\Omega}^+\Delta E^+$  and  $N_{\Omega}^+\omega^+$  indexes for the family of alcohols shown in Table 1.

First of all, it is worth mentioning that our arbitrary definition for the Fukui basin  $N_{\Omega}^+$ , encompasses in average about 80 % of the regional electrophilic character of molecules. It is also interesting to note that ethylene glycol breaks this regime by concentrating 100 % of the electrophilic regionalization at the OH moieties; yet the experimental  $\alpha$  values is not the highest one within the series (compare for instance with the value of methanol). On the other hand, the corresponding  $\Delta E^+$  values require some comments. According to Eq. (7a),  $\Delta E^+$  is evaluated using a weighted expression involving the frontier energy levels HOMO and LUMO, after applying Perdew & Levy theorem [40]. In normal electronic structure calculations, one should expect to have bound HOMO levels ( $\varepsilon_H < 0$ ), and unbound LUMO levels ( $\varepsilon_L > 0$ ) [55], which should produce positive definite values of  $\Delta E^+$ . Inspection of Table 1 reveals that this is not exactly the case, a result that can be traced to the possible existence of a too deep HOMO state, and a slightly unbound LUMO state. These values are revealed by a negative slope linear comparison between the HBA index  $N_{\Omega}^+\Delta E^+$  and the experimental  $\alpha$  descriptor shown in Fig. 1a and 1b. We will not elaborate further on this outcome, because as stated earlier in this article, this model was derived under the strong assumption  $\Delta N = \pm 1$  for the charge transfer associated to the hydrogen atom migration between the HB donor and acceptor moieties (i.e., in the limit of complete proton transfer). Fig. 1 summarizes the comparison between the theoretical  $\Delta E^+N_{\Omega}^+$  index and experimental HBA  $\alpha$  descriptor. Fig. 1a and 1b displays a fair statistics, which appears a bit improved once ethylene glycol is excluded, but we consider that these outcomes are not of real relevance.

However, the analysis using a more realistic charge transfer model given by Eq. (14) clearly improve both, the qualitative response (positive slopes in the linear regression, see Fig. 2a and b); and more importantly, the quantity  $\Delta E^+$  acquires a more physically sound

Table 2

Empirical values of  $\beta$  for alcohols, basins  $N_{\Omega}^-$ ,  $\varepsilon_H$  and  $N_{\Omega}^-\varepsilon_H$ .

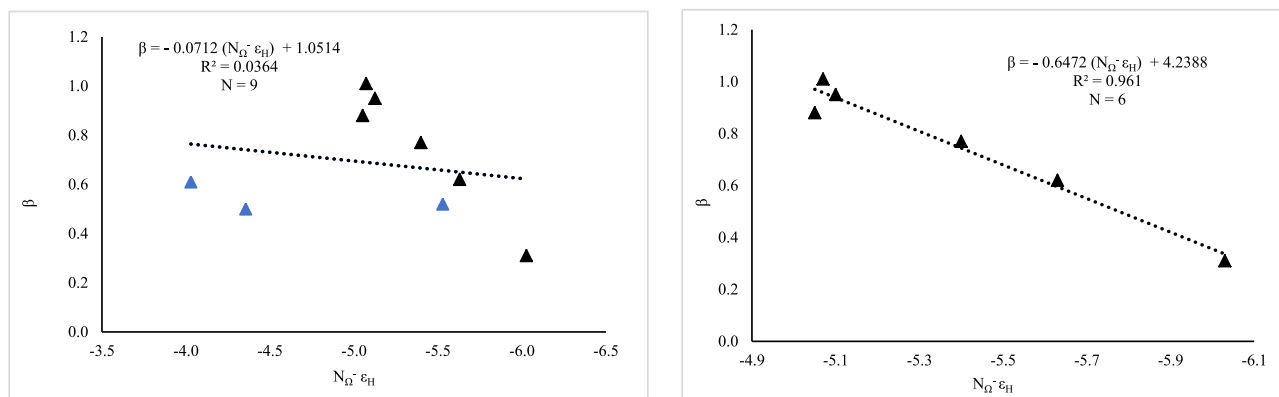
Solvent	$\beta$	$N_{\Omega}^-$	$\varepsilon_H/\text{eV}$	$N_{\Omega}^-\varepsilon_H/\text{eV}$
<i>tert</i> -butanol	1.01	0.718	−7.069	−5.07
2-propanol	0.95	0.721	−7.104	−5.13
<i>n</i> -butanol	0.88	0.712	−7.092	−5.05
Ethanol	0.77	0.753	−7.171	−5.40
Methanol	0.62	0.781	−7.209	−5.63
2-phenylethanol	0.61	0.620	−6.503	−4.03
ethylene glycol	0.52	0.756	−7.310	−5.53
benzyl alcohol	0.50	0.662	−6.576	−4.36
2-chloroethanol	0.31	0.784	−7.687	−6.03

interpretation, namely, the global electrophilicity of the (solvent) molecule, and the HBA index is now its regionalized counterpart obtained after using the electrophilic Fukui basin  $N_{\Omega}^+$ . The comparisons with the experimental  $\alpha$  descriptor are shown in Fig. 2a and b. Note that the series of alcohols for which experimental data about  $\alpha$  are available follow a good correlation, that it is improved after excluding ethylene glycol from the series. This issue is probably traced to the fact that ethylene glycol shows two equivalent electrophilic basins strongly localized. Note that the presence of more than one active site would require a non-local electronic index (i.e., properties depending on pair of regions within the solvent molecule) which is not being considered in the present approach. The same argument applies for the elimination of some polyfunctional solvent molecules in the process of tempering other parameters (*vide infra*). Attempts to improve this correlation within the whole series of alcohols are beyond our objectives, because the present model cannot assess the electrophilic responses at two regions in the molecular space without introducing non-local response functions.

As shown in the preceding sections, it becomes clear that the best representation of solvents HBA capabilities are those represented by model 2 that introduce a more realistic representation of the charge transfer associated to the formation of a hydrogen bond leading to the global and regional electrophilicity indexes as the natural descriptor of HBA.

#### 4.1.2. Tempering the HBB ( $\beta$ ) parameter

Unfortunately, the theoretical modeling of the solvent HBB property is by far a more complex task. There are several reasons for this. As stated in the preceding section, a nucleophilicity index cannot be cleanly deduced as in the case of Parí's parabola model, because the nucleophilic branch (i.e., from  $N \rightarrow N - \Delta N$ ) diverges, thereby making it impossible to deduce any critical  $\Delta N_{\text{max}}$  value. Instead, we proposed a nucleophilicity index based on regional ionization potential given by Eq. (16). Table 2 summarizes both the available experimental data for the  $\beta$  parameters and the theoretical quantities to define a theoretical HBB property using



**Fig. 3.** A) linear relationship for empirical ( $\beta$ ) and calculated ( $n_{\Omega}^{-}\epsilon_H$ ) HBD correlation of alcohols. b) Linear relationship for empirical ( $\beta$ ) and calculated ( $N_{\Omega}\epsilon_H$ ) HBD correlation of alcohols after removing ethylene glycol and aromatics 2-phenylethanol and benzyl alcohols (represented by  $\blacktriangle$ ).

**Table 3**

Empirical values of  $\pi^*$  for alcohols and S in units of  $eV^{-1}$ .

Solvent	$\pi^*$	S / $eV^{-1}$
<i>tert</i> -butanol	0.410	0.225
2-propanol	0.480	0.220
<i>n</i> -butanol	0.470	0.217
ethanol	0.540	0.216
methanol	0.600	0.215
2-phenylethanol	0.880	0.308
ethylene glycol	0.920	0.222
benzyl alcohol	0.980	0.309
2-chloroethanol	0.520	0.216
<i>n</i> -propanol	0.730	0.204
trifluoroethanol	0.650	0.203
hexafluoroisopropanol	0.720	0.219
2-fluoroethanol	0.710	0.228
2-methoxyethanol	0.410	0.225

Eq. (16). We start by noting that the nucleophilic Fukui basin  $N_{\Omega}^{-}$  recovers in average about 72 % of the regional nucleophilic character of molecules.

The comparisons are shown in Fig. 3.

It can be observed that the linear correlation is again improved when ethylene glycol and aromatic alcohols (2-phenylethanol and benzyl alcohol) are excluded.

#### 4.1.3. Tempering the polarizability parameter $\pi^*$

Finally, the comparison between polarizability KT parameter  $\pi^*$

against our theoretical descriptor of softness, i.e., the index S ( $S = 1/\eta$ ) for the family of alcohols is presented in Table 3. In the same way as the previous descriptors, those alcohols that present similar structural characteristics are considered.

Graphically, the linear relationships of Table 3 can be seen in Fig. 4: Fig. 5..

### 5. Validation of the theoretical solubility model

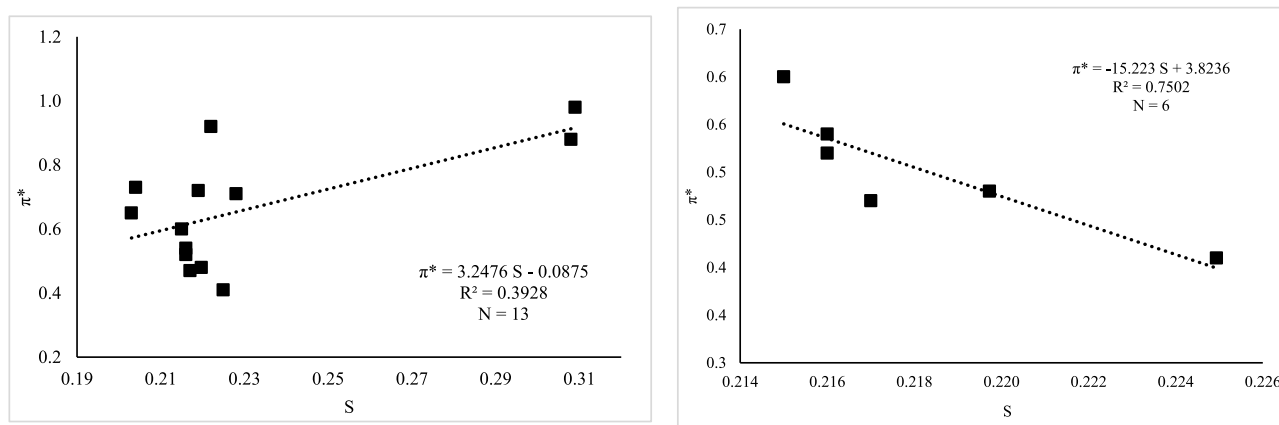
Taking into account the previous results concerning the one to one parameter tempering, the best theoretical model of solubility in the organic solvents considered, built up in analogy with the Kamlet-Taft model (Eq. (1)) may be set up as follows:

$$SP = a_0 + a_1 N_{\Omega}^{+} \omega^{+} + a_2 N_{\Omega}^{-} \epsilon_H + a_3 S \quad (19)$$

In order to check our model regression Eq. (19), the calculated solubility values were contrasted with the experimental solubility of vanillin and hesperidin [37,38] in different organic solvents, mainly alcohols. We have selected vanillin and hesperidin as benchmarks despite the fact that many other chemicals (mainly drugs) have been experimentally evaluated. We made this choice in view that the experimental data were recorded in the same series of solvents and with the same methodology. The empirical and calculated solubility values are shown in Table 4.

The comparison between the experimental and calculated solubility data for vanillin is illustrated in Fig. 6.

The comparison between the experimental and calculated solubility



**Fig. 4.** A) linear correlation between experimental polarizability ( $\pi^*$ ) and calculated softness (s) of alcohols. b) linear correlation between experimental polarizability ( $\pi^*$ ) and calculated softness (s) of alcohols after removing ethylene glycol, aromatics (2-phenylethanol and benzyl alcohol), alcohol-ether (2-methoxyethanol) and haloalcohols (trifluoroethanol, hexafluoroisopropanol and 2-fluoroethanol).



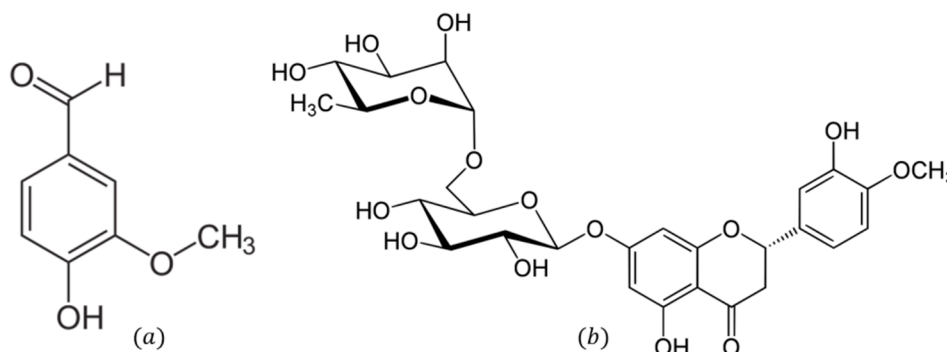


Fig 5. Molecular structure (a) vanillin and (b) hesperidin (Structures taken from [Wikipedia.org/wiki/molecular](https://www.wikipedia.org/wiki/molecular) structure).

Table 4

Experimental and calculated solubility of vanillin and hesperidin in different organic solvents. All measurements recorded at 298.15 K. Absolute percentage error associated with experimental and calculated solubility ( $AE = |SP_{exp} - SP_{calc}| \times 100$ ).

Solute	Solvent	SP <sub>exp</sub>	SP <sub>calc</sub>	Absolute Error (%)
vanillin	ethanol	$7.94 \times 10^{-2}$	$4.23(0.03) \times 10^{-2}$	3.71
	propylene glycol	$7.15 \times 10^{-2}$	$7.15(0.00) \times 10^{-2}$	0.00
	transcutol	$2.38 \times 10^{-1}$	$1.53(0.06) \times 10^{-1}$	8.54
	PEG400	$4.29 \times 10^{-1}$	$4.16(0.01) \times 10^{-1}$	1.31
	ethylene glycol	$7.54 \times 10^{-2}$	$4.88(0.02) \times 10^{-2}$	2.66
	ethyl acetate	$1.23 \times 10^{-1}$	$8.94(0.02) \times 10^{-2}$	3.36
	isopropyl alcohol	$6.60 \times 10^{-2}$	$6.47(0.00) \times 10^{-2}$	0.13
	butanol-1	$6.47 \times 10^{-2}$	$8.75(0.02) \times 10^{-2}$	2.28
	butanol-2	$8.79 \times 10^{-2}$	$8.72(0.00) \times 10^{-2}$	0.07
	hesperidin	ethanol	$3.45 \times 10^{-5}$	$2.74(0.50) \times 10^{-4}$
propylene glycol		$3.53 \times 10^{-4}$	$5.36(0.70) \times 10^{-6}$	0.03
PEG400		$6.33 \times 10^{-3}$	$6.30(0.00) \times 10^{-3}$	0.00
butanol-1		$3.15 \times 10^{-4}$	$8.21(0.02) \times 10^{-4}$	0.05
isopropyl alcohol		$1.53 \times 10^{-5}$	$2.35(0.60) \times 10^{-4}$	0.02
methanol*			$3.43(0.00) \times 10^{-3}$	0.00

\* Solubility predicted with models  $SP = a_0 + a_1 N_{\Omega}^+ \omega^+ + a_2 N_{\Omega}^- \varepsilon_H + a_3 S$ .

data for hesperidin is illustrated in Fig. 7.

Let us first discuss the statistical significance of the regression equation Eq. (19). The pertinent parameters including their standard deviations, together with the value of the regression coefficients are summarized in Table 5.

It can be observed that for both, the solubility of vanillin and hesperidin, the HBA contribution (weighted by  $a_1$ ) clearly outweighs the HBB (weighted by  $a_2$ ) contribution, while the polarizability effect (related to  $a_3$ ) contributes to a lesser (marginal) extent to solubility for both solutes considered. The dominant electrophilic solvation may be explained by the specific solute-solvent interactions suggesting that the binding electrophilic hydrogen atom at the OH moiety shows a more

localized pattern that the nucleophilic domains which appear more spread out between the nucleophilic Oxygen atom at the OH end and the aliphatic chain attached to the alcohols (see Fig. 8). The low contribution of the polarizability term (weighted by  $a_3$ ) may be explained by the narrow range in which the global softness falls within the series. Note that both regressions yield reasonably good comparison in terms of the coefficient of determination  $R^2$ . According to Siegel et. al. [56] a value lower than 0.05 of critical F represents a significant value for the statistics and provides a significant predictive value to the model used.

However, our focus is beyond the statistical results because the descriptor used to predict the solubility of the systems considered are based on the electronic structure of matter, in the form of energy-density relationships. Therefore, the relevant information that explains the weight of the HBA, HBB and polarizability is related to the dominant intermolecular forces involved in the solute-solvent interactions. Another main focus is put on the solvation patterns that may be electrophilic, nucleophilic or bifunctional solvation. For instance, in the case of vanillin, the HBA factor appears as the driving contribution (i.e., electrophilic solvation); a result which is associated within our model, to the regional electrophilicity of the solvents considered. For instance, inspection of Table 4 reveals that PEG400 is the best solvent for vanillin within the series. The second best solvent is transcutol, which was used here as reference for practical computational reasons. Fig. 8 summarizes the relevant electronic and H-bonding properties for three illustrative cases: vanillin dissolved in transcutol; vanillin dissolved in 2-butanol and hesperidin dissolved in ethanol and methanol. Let us first concentrate on vanillin. Fig. 8a.1 shows the electrophilic (magenta) and nucleophilic (cyan) domains of the solvent transcutol which we are using as reference for the best solvent for vanillin. It may be seen that the higher electrophilic domain is concentrated preferentially at the Hydrogen atom of the terminal OH moiety of transcutol, thereby suggesting that solvation of vanillin by transcutol is mediated by the HBA of the solvent represented here by its regional electrophilicity. Note that in Fig. 8a.2, which shows the complex having the lowest value of solute-solvent interaction energy, ( $\Delta E_{int} = -4.4$  kcal/mol) consistently corresponds to a Hydrogen-bonded complex involving the electrophilic H atom at the terminal OH moiety of transcutol and the nucleophilic Oxygen atom of vanillin through a slightly bifurcated (respect to the lone pair of the Oxygen) Hydrogen bond, with a HB distance of 2.09 Å. Fig. 8b.1 shows the electrophilic (magenta) and nucleophilic (cyan) domains of the solvent 2-butanol, which according to Table 4 displays an experimental solubility slightly lesser than that of transcutol. Note that this system displays similar electrophilic domains, yet the adjacent Oxygen atom at the terminal OH moiety shows an important nucleophilic character. Despite this electrophilic/nucleophilic balance, there still prevails the electrophilic character of solvation by 2-butanol. Note also that the solute-solvent interaction complex for vanillin-2-butanol shows geometrical parameters similar to that of the vanillin-transcutol system with an HB distance of 2.12 Å, and ( $\Delta E_{int} = -3.3$  kcal/mol), a result consistent with the close values in their experimental solubility.

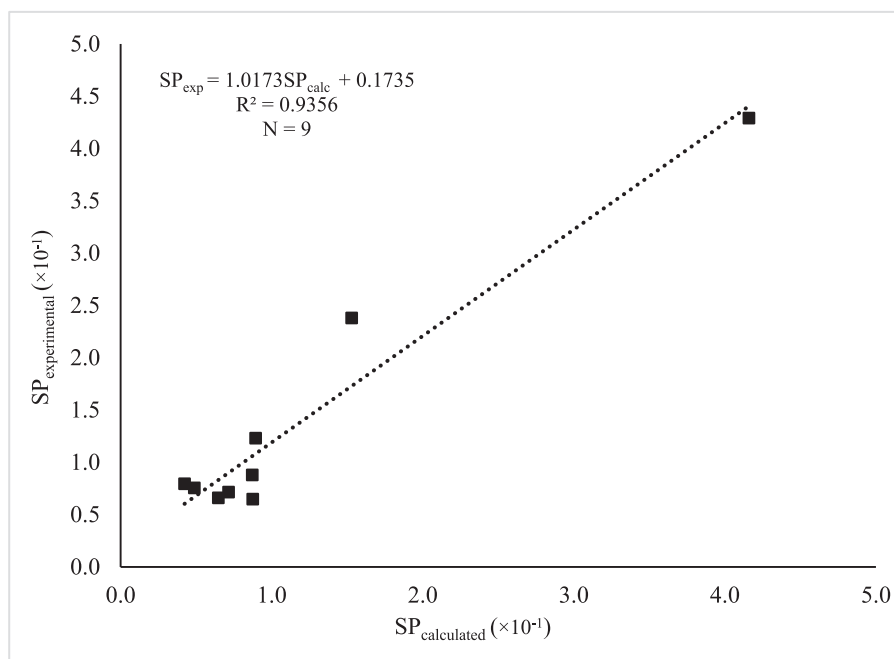


Fig. 6. Linear relationship for the correlation between experimental ( $SP_{exp}$ ) and calculated ( $SP_{calc}$ ) solubility of vanillin in different organic solvents.

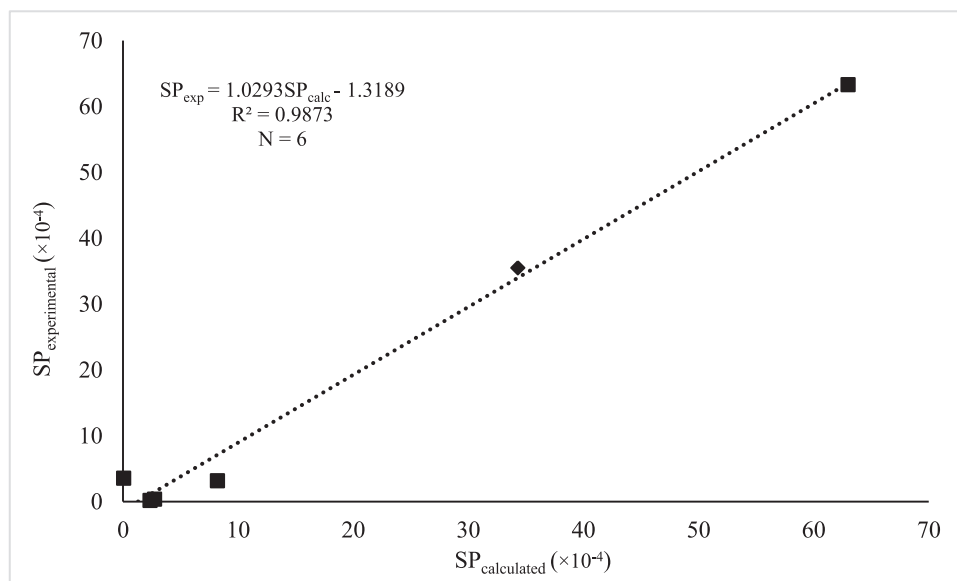


Fig. 7. Linear relationship for the correlation experimental ( $SP_{exp}$ ) and calculated ( $SP_{calc}$ ) solubility of hesperidin in different organic solvents.  $\blacklozenge$  represents a predicted value.

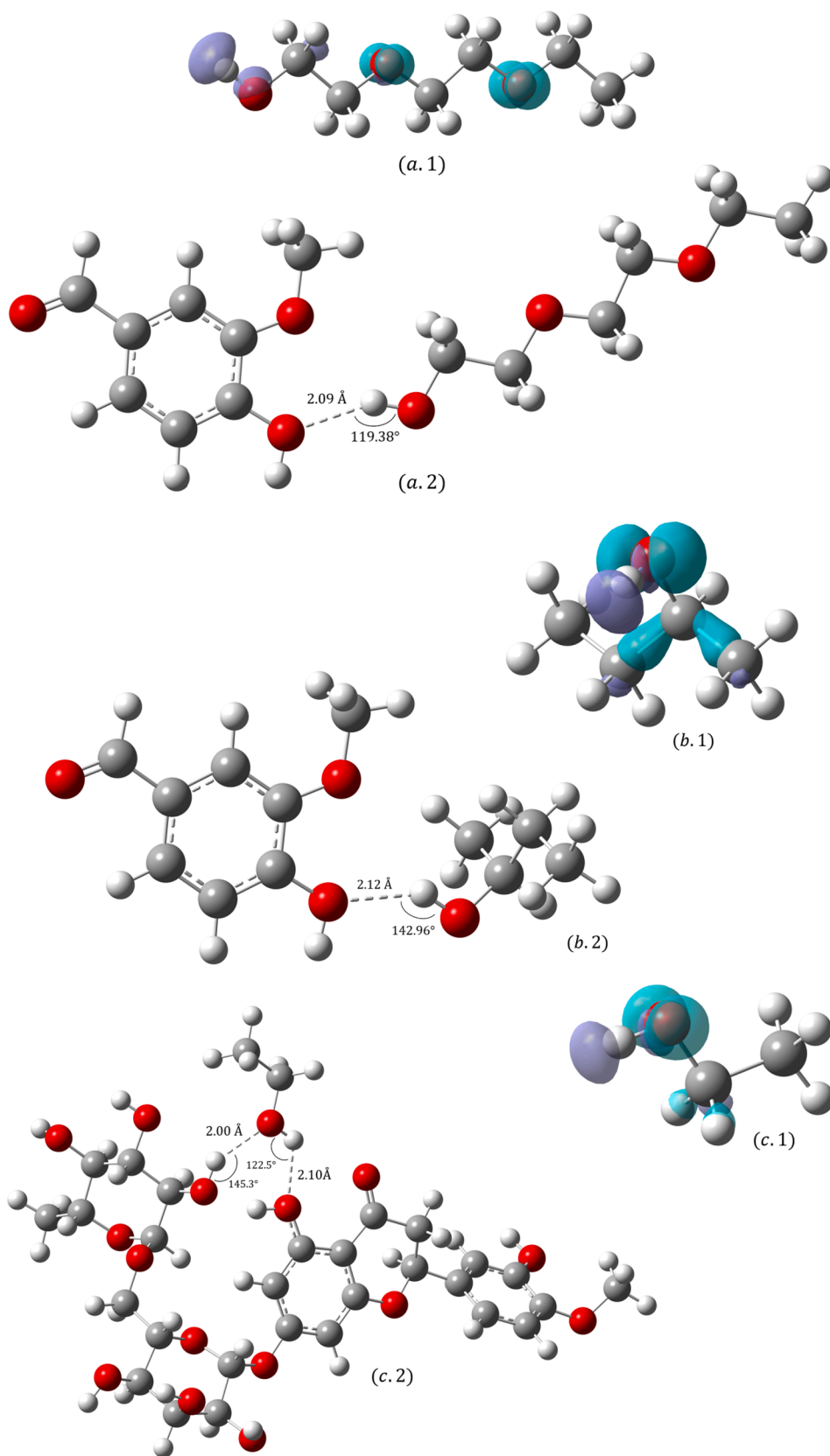
Table 5

Multilinear regression statistics and coefficients.

Solute	$R^2$	Critical F	$a_0$	$a_1$	$a_2$	$a_3$
Vanillin	0.936	$3.378 \times 10^{-4}$	$0.110 \pm 0.076$	$0.162 \pm 0.140$	$0.038 \pm 0.017$	$0.002 \pm 0.0002$
Hesperidin	0.987	$2.264 \times 10^{-2}$	$-0.014 \pm 0.0023$	$0.018 \pm 0.009$	$-0.002 \pm 0.0004$	$5.40 \times 10^{-5} \pm 6.37 \times 10^{-6}$

However, a best appraisal of the performance of our model based on electronic descriptor may be assessed in the case of the solubility of hesperidin. According to Table 4 the worst solvent for hesperidin solubility are the alcohols ethanol and *iso*-propyl alcohol. Note that Fig. 8c.2, solvation of hesperidin shows a bifunctional (electrophilic/nucleophilic) solvation pattern, where a double hydrogen bond is formed. The first

one is between the electrophilic Hydrogen atom of the solvent and the Oxygen atom of hesperidin. The second one is established between the Oxygen atom at the OH moiety of the solvent and the proximal Hydrogen atom of hesperidin. Fig. 8d.2 shows the solvation complex between methanol and hesperidin. Note that methanol exhibits a similar bifunctional solvation towards hesperidin. Of special interest is the case



**Fig. 8.** Domains obtained by electrophilic and nucleophilic basins in isolated solvents (a.1. transcutol, b.1. 2-butanol and c.1. ethanol and d.1. methanol). The magenta regions represent electrophilic domains, while the cyan regions represent nucleophilic domains. Hydrogen bonds in dimer: a.2. vanillin/transcutol, b.2. vanillin/2-butanol c.2. hesperidin/ethanol and d.2. hesperidin/methanol.

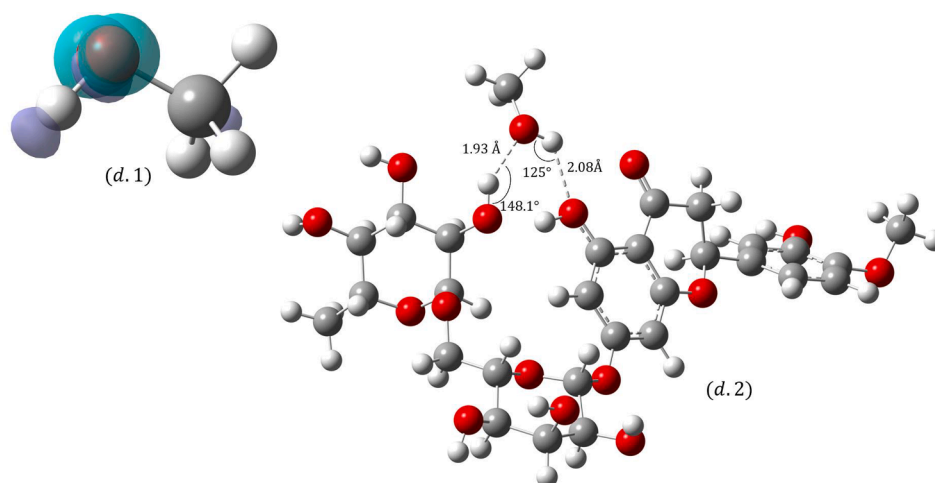


Fig. 8. (continued).

Table 6

Solute/solvent interaction energy considering B3LYP/6-31G(d,p), M06/6-31G(d,p) and Basis Set Superposition Error (BSSE) ( $\Delta E_{AB} = E_{AB} - (E_A + E_B) + BSSE$ ).

System	$\Delta E_{int}^{B3LYP}$ /kcal/mol	$\Delta E_{int}^{M06}$ /kcal/mol	Equilibrium distance /Å	Interaction angle
vanillin/transcutol	-4.4	-5.7	2.09	119.38°
vanillin/2-butanol	-3.3	-4.3	2.12	142.96°
hesperidin/ethanol	-11.2	-12.9	2.00	145.31°
hesperidin/methanol	-11.5	-13.2	2.10	122.51°
			1.93	148.10°
			2.08	125.00°

of methanol, which is predicted as a slightly better solvent for hesperidin than ethanol. Experimental solubility of hesperidin in methanol is not available in literature, but according to our model, methanol is predicted as a suitable solvent for this organic compound. This prediction awaits experimental confirmation. Table 6 summarizes the interaction energy for the different solute-solvents complexes considered here for illustration at two levels of density functional theory.

In the process of review of this article, a referee called our attention concerning the limitations of the present model of solubility. In both the parameter tempering and validation sections it becomes clear that our model of solubility is not universal, but it mainly applies to a set of structurally related solvents. In the present case, the model seems to apply fairly well for the family of aliphatic alcohols. The presence of functionalities like halogens or aromatics, the present model fails. This remark is a key aspect that we feel will be dramatically present in the case of other more complex solvents like ionic liquids, were the presence of polar and non-polar domains can put similar limitations towards a more complete model of solvation patterns influencing the solubility of different chemicals.

## 6. Concluding remarks

A simple theoretical model of solubility for organic solutes in organic solvents has been presented. The model was built up in analogy with the empirical LSER model of Kamlet and Taft. The one to one parameter tempering of HB acidity and basicity shows that while HBA property is suitably represented by a regional electrophilicity index, the HBB property may be reasonably accounted for by its regional nucleophilicity counterpart. The solvent polarizability represented here by the global softness shows, in the present study, a marginal contribution to the predicted solubility within the series. In general, the theoretical solubility model represents, at the molecular level, relevant issues concerning the electrophilic, nucleophilic and bifunctional solvation patterns that are expected of great utility in many applied fields, including drug development, synthetic routes and chemical process

design, extraction and crystallization. Further work devoted to solubility of diverse solutes in different states of matter in ionic liquids and deep eutectic solvents are at present under development in our laboratory.

Author statement.

RC, suggested the model, revision and editing of text and wrote the paper.

JME, discussed the model, performed all the calculations, and wrote the paper.

BS, revision and editing of text and wrote the paper.

## CRediT authorship contribution statement

**Renato Contreras:** Writing – review & editing, Supervision, Conceptualization. **José Muñoz – Espinoza:** Writing – original draft, Validation, Methodology, Investigation, Data curation, Conceptualization. **Bruno Sánchez:** Writing – original draft, Conceptualization.

## Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

## Data availability

Data will be made available on request.

## Acknowledgments

José Muñoz E. thanks PIDi - UTEM high performance computing system (SCC - PIDi UTEM CONICYT - FONDEQUIM - EQM180180) of the Universidad Tecnológica Metropolitana, Santiago, Chile, for providing the computer support to perform the computations.

## References

- [1] S. Alshehri, N. Haq, F. Shakeel, Solubility, molecular interactions and mixing thermodynamic properties of piperine in various pure solvents at different temperatures, *J. Mol. Liq.* 250 (2018) 63–70, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.11.167>.
- [2] S. Alshehri, F. Shakeel, Solubility determination, various solubility parameters and solution thermodynamics of sunitinib malate in some cosolvents, water and various (transcutol +water) mixtures, *J. Mol. Liq.* 307 (2020) 112970, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.112970>.
- [3] A. Alanazi, S. Alshehri, M. Altamimi, F. Shakeel, Solubility determination and three dimensional hansen solubility parameters of gefitinib in different organic solvents: experimental and computational approaches, *J. Mol. Liq.* 112211 (2019), <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.112211>.
- [4] R. Wang, C. Chen, W. Yang, P. Zhou, F. Zhu, H. Xu, G. Hu, W. Sun, W. Shen, Y. Hu, Solubility determination and thermodynamic characterization of orotic acid in twelve pure solvents and four binary mixed solvents, *J. Mol. Liq.* 341 (2021) 117335, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.117335>.
- [5] H. Rezaei, E. Rahimpour, H. Zhao, B.-J. Martinez, A. Jouyban, Solubility of baclofen in some neat and mixed solvents at different temperatures, *J. Mol. Liq.* 347 (2022) E118352, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.118352>.
- [6] M. Ma, J. Wang, X. Yang, Y. Qu, Solubility and thermodynamic properties of clotrimazole in 16 organic solvents at temperature of 283.15 to 323.15 K, *J. Chem. Eng. Data* 68 (3) (2023) 698–711, <https://doi.org/10.1021/acs.jced.2c00680>.
- [7] R. Bhole, R. Ghumara, Patel, K. Bhatt, S. Patel, J. Parikh, A. Desai, H. Vaghani, Solubility modeling of a bupivacaine hydrochloride in Various solvents over a wide temperature range, *J. Chem. Eng. Data* 68 (3) (2023) 744–756, <https://doi.org/10.1021/acs.jced.2c00741>.
- [8] R.W. Taft, J.-L.-M. Abboud, M.J. Kamlet, M.H. Abraham, Linear solvation energy relationships, *J. Solution Chem.* 14 (3) (1985) 153–186, <https://doi.org/10.1007/bf00647061>.
- [9] F. Honarasa, S. Yousefinejad, M. Nekoeinia, Structure–solubility and solvation energy relationships for propanol in different solvents using structural and empirical scales, *J. Chin. Chem. Soc.* 68 (9) (2021) 1604–1616, <https://doi.org/10.1002/jccs.202100215>.
- [10] M.J. Kamlet, C. Dickinson, R.W. Taft, Linear solvation energy relationships solvent effects on some fluorescence probes, *Chem. Phys. Lett.* 77 (1) (1981) 69–72, [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(81\)85602-3](https://doi.org/10.1016/0009-2614(81)85602-3).
- [11] M. Das, A. Ranjan-Gogoi, B.R. Sunoj, Molecular insights on solvent effects in organic reactions as obtained through computational chemistry tools, *J. Org. Chem.* 87 (3) (2022) 1630–1640, <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c02222>.
- [12] X. Zhao, X. Hu, X. Lv, Y.B. Wu, Y. Bu, G. Lu, How hexafluoroisopropanol solvent promotes diels-Alder cycloadditions: ab initio metadynamics simulations, *PCCP* 25 (21) (2023) 14695–14699, <https://doi.org/10.1039/D3CP01021J>.
- [13] J. Varghese, S.H. Mushrif, Origins of complex solvent effects on chemical reactivity and computational tools to investigate them: a review, *React. Chem. Eng.* (2018), <https://doi.org/10.1039/c8re00226f>.
- [14] M. Gastegger, K.T. Schütt, K.-R. Müller, Machine learning of solvent effects on molecular spectra and reactions, *Chem. Sci.* 12 (34) (2021) 11473–11483, <https://doi.org/10.1039/d1sc02742e>.
- [15] A. Chandrasekaran, C. Kim, S. Venkatram, R. Ramprasad, A Deep Learning solvent-selection Paradigm powered by a massive solvent/non-solvent database for Polymers, *Macromolecules* (2020), <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.0c00251>.
- [16] Y. Chung, (2023). Developing predictive tools for solvent effects on thermodynamics and kinetics [Doctoral dissertation Massachusetts Institute of Technology]. MIT Libraries. URL: <https://hdl.handle.net/1721.1/150278>.
- [17] S. Yousefinejad, R. Eftekhari, F. Honarasa, Z. Zamanian, F. Sedaghati, Comparison between the gas-liquid solubility of methanol and ethanol in different organic phases using structural properties of solvents, *J. Mol. Liq.* 241 (2017) 861–869, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.06.081>.
- [18] F. Honarasa, S. Yousefinejad, S. Nasr, M. Nekoeinia, Structure–electrochemistry relationship in non-aqueous solutions: predicting the reduction potential of anthraquinones derivatives in some organic solvents, *J. Mol. Liq.* 212 (2015) 52–57, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2015.08.055>.
- [19] C. Houriez, M. Masella, N. Ferré, Structural and atoms-in-molecules analysis of hydrogen-bond network around nitroxides in liquid water, *J. Chem. Phys.* 133 (12) (2010) 124508, <https://doi.org/10.1063/1.3478999>.
- [20] J. Schwöbel, R.-U. Ebert, R. Kühne, G. Schüürmann, Prediction of the intrinsic hydrogen bond acceptor strength of chemical substances from molecular structure, *Chem. A Eur. J.* 113 (37) (2009) 10104–10112, <https://doi.org/10.1021/jp904812b>.
- [21] C.A. Bauer, How to model inter- and intramolecular hydrogen bond strengths with quantum chemistry, *J. Chem. Inf. Model.* (2019), <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.9b00132>.
- [22] M.J. Kamlet, R.M. Doherty, M.H. Abraham, Y. Marcus, R.W. Taft, Linear solvation energy relationship. 46. an improved equation for correlation and prediction of octanol/water partition coefficients of organic nonelectrolytes (including strong hydrogen bond donor solutes), *J. Phys. Chem.* 92 (18) (1988) 5244–5255, <https://doi.org/10.1021/j100329a035>.
- [23] M.J. Kamlet, R.W. Taft, The solvatochromic comparison method. I. the beta-scale of solvent hydrogen-bond acceptor (HBA) basicities, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (2) (1976) 377–383, <https://doi.org/10.1021/ja00418a009>.
- [24] R.W. Taft, M.J. Kamlet, The solvatochromic comparison method. 2. the alpha-scale of solvent hydrogen-bond donor (HBD) acidities, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (10) (1976) 2886–2894, <https://doi.org/10.1021/ja00426a036>.
- [25] E.L. Smith, A.P. Abbott, K.S. Ryder, Deep eutectic solvents (DESS) and their applications, *Chem. Rev.* 114 (21) (2014) 11060–11082, <https://doi.org/10.1021/cr300162p>.
- [26] P. Bajpai, Deep eutectic solvents for pretreatment of lignocellulosic biomass, *SpringerBriefs in Applied Sciences and Technology* (2021), <https://doi.org/10.1007/978-981-16-4013-1>.
- [27] L. Nie, S. Toufouki, S. Yao, D. Guo, Rethinking the applications of Ionic liquids and deep eutectic solvents in innovative nano-sorbents, *Front. Chem.* 9 (2021) 653238, <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.653238>.
- [28] C. Ma, A. Laaksonen, C. Liu, X. Lu, X. Ji, The peculiar effect of water on ionic liquids and deep eutectic solvents, *Chem. Soc. Rev.* (2018), <https://doi.org/10.1039/c8cs00325d>.
- [29] I.B. Qader, K. Prasad, Recent developments on Ionic liquids and deep eutectic solvents for drug delivery applications, *Pharm. Res.* 39 (2022) 2367–2377, <https://doi.org/10.1007/s11095-022-03315-w>.
- [30] R.G. Parr Y. Weitao Density – functional theory of atoms and molecules Oxford University Press, USA Chap. 4–5 1994 70 104.
- [31] R.G. Pearson, Chemical hardness and density functional theory, *J. Chem. Sci.* 117 (5) (2005) 369–377, <https://doi.org/10.1007/bf02708340>.
- [32] R.G. Pearson, Chemical Hardness: applications from molecules to solids, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim. (1997), <https://doi.org/10.1002/3527606173>.
- [33] S. Scheiner, Assessment of the presence and strength of H-bonds by means of corrected NMR, *Molecules* 21 (11) (2016) 1426, <https://doi.org/10.3390/molecules21111426>.
- [34] Ayers, P.W. & Liu, S. (2022), Chapter 3: Basic Formalism, Conceptual Density Functional Theory: Towards a New Chemical Reactivity Theory, Editor: Shubin Liu. First Edition, Wiley-VCH, Pages 47-60. doi: 10.1002/9783527829941.ch.
- [35] G. Klopman, Chemical reactivity and the concept of charge- and frontier-controlled reactions, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (2) (1968) 223–234, <https://doi.org/10.1021/ja01004a002>.
- [36] P. Fuentealba, E. Florez, W. Tiznado, Topological analysis of the fukui function, *J. Chem. Theory Comput.* 6 (5) (2010) 1470–1478, <https://doi.org/10.1021/ct100022w>.
- [37] F. Shakeel, N. Haq, N.A. Siddiqui, Solubility and thermodynamic function of vanillin in ten different environmentally benign solvents, *Food Chem.* 180 (2015) 244–248, <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.01.102>.
- [38] M.K. Anwer, R. Al-Shdefat, S. Jamil, P. Alam, M.S. Abdel-Kader, F. Shakeel, Solubility of bioactive compound hesperidin in six pure solvents at (298.15 to 333.15) K, *J. Chem. Eng. Data* 59 (6) (2014) 2065–2069, <https://doi.org/10.1021/je500206w>.
- [39] P. Hohenberg, W. Kohn, Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review* 136 (3B) (1964) B864–B871, <https://doi.org/10.1103/physrev.136.b864>.
- [40] J.P. Perdew, M. Levy, Comment on “significance of the highest occupied kohn-sham eigenvalue”, *Phys. Rev. B* 56 (24) (1997) 16021–16028, <https://doi.org/10.1103/physrevb.56.16021>.
- [41] R.G. Parr, W. Yang, Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (14) (1984) 4049–4050, <https://doi.org/10.1021/ja00326a036>.
- [42] A. Cerda-Monje, R. Ormazábal-Toledo, C. Cárdenas, P. Fuentealba, R. Contreras, Regional electrophilic and nucleophilic fukui functions efficiently highlight the lewis acidic/basic regions in Ionic liquids, *J. Phys. Chem. B* 118 (13) (2014) 3696–3701, <https://doi.org/10.1021/jp5009994>.
- [43] R.G. Parr, L.V. Szentpály, S. Liu, Electrophilicity index, *J. Am. Chem. Soc.* 121 (9) (1999) 1922–1924, <https://doi.org/10.1021/ja983494x>.
- [44] P. Pérez, L.R. Domingo, A. Aizman, R. Contreras, Chapter 9, The electrophilicity index in organic chemistry, *Theor. Aspects Chem. Reactivity* (2007) 139–201, [https://doi.org/10.1016/s1380-7323\(07\)80010-0](https://doi.org/10.1016/s1380-7323(07)80010-0).
- [45] S. Kiyooka, D. Kaneno, R. Fujiyama, Parr’s index to describe both electrophilicity and nucleophilicity, *Tetrahedron Lett.* 54 (4) (2013) 339–342, <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.11.039>.
- [46] R. Contreras, J. Andres, V.S. Safont, P. Campodonico, J.G. Santos, A theoretical study on the relationship between nucleophilicity and Ionization potentials in solution phase, *Chem. A Eur. J.* 107 (29) (2003) 5588–5593, <https://doi.org/10.1021/jp0302865>.
- [47] P. Politzer, J.S. Murray, F.A. Bulat, Average local ionization energy: a review, *J. Mol. Model.* 16 (11) (2010) 1731–1742, <https://doi.org/10.1007/s00894-010-0709-5>.
- [48] S. Spange, R. Lungwitz, A. Schade, Correlation of molecular structure and polarity of ionic liquids, *J. Mol. Liq.* 192 (2014) 137–143, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2013.06.016>.
- [49] N. Weiß, C.H. Schmidt, G. Thielemann, E. Heid, C. Schröder, S. Spange, The physical significance of the kamlet-Taft  $\pi^*$  parameter of ionic liquids, *PCCP* 23 (2) (2021) 1616–1626, <https://doi.org/10.1039/d0cp04989a>.
- [50] A. Vela, J.L. Gazquez, A relationship between the static dipole polarizability, the global softness, and the fukui function, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (4) (1990) 1490–1492, <https://doi.org/10.1021/ja00160a029>.
- [51] P. Fuentealba, O. Reyes, Atomic softness and the electric dipole polarizability, *J. Mol. Struct. (Theochem)* 282 (1–2) (1993) 65–70, [https://doi.org/10.1016/0166-1280\(93\)85035-w](https://doi.org/10.1016/0166-1280(93)85035-w).

- [52] Y. Simón-Manso, P. Fuentealba, On the density functional relationship between static dipole Polarizability and global softness, *Chem. A Eur. J.* 102 (11) (1998) 2029–2032, <https://doi.org/10.1021/jp972733k>.
- [53] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J., (2013) Gaussian 09, Revision E. 01, Gaussian, Inc., Wallingford CT.
- [54] M.J. Kamlet, J.L.M. Abboud, M.H. Abraham, R.W. Taft, Linear solvation energy relationships. 23. a comprehensive collection of the solvatochromic parameters,  $\pi^*$ ,  $\alpha$ , and  $\beta$ , and some methods for simplifying the generalized solvatochromic equation, *J. Org. Chem.* 48 (17) (1983) 2877–2887, <https://doi.org/10.1021/jo00165a018>.
- [55] G. Zhang, C.B. Musgrave, Comparison of DFT methods for molecular orbital eigenvalue calculations, *Chem. A Eur. J.* 111 (8) (2007) 1554–1561, <https://doi.org/10.1021/jp061633o>.
- [56] A.F. Siegel, M.R. Wagner, Chapter 12 - multiple regression: predicting one Variable from several others, editor(s): Andrew F, in: R. Michael (Ed.), Siegel, Press, Wagner, Practical Business Statistics (Eighth Edition), Academic, 2022, pp. 371–431.