

Capítulo 3

Modelización de las reacciones fotoquímicas



3. Modelización de las reacciones fotoquímicas.

El objetivo de los métodos teóricos y computacionales, en el estudio de mecanismos fotoquímicos, consiste en la descripción de los procesos que tienen lugar a nivel molecular desde la absorción de energía hasta la formación de producto. Esto implica la descripción de la coordenada de reacción desde un punto en la zona de Franck-Condon, localizado en la superficie de energía potencial del estado espectroscópico, hasta el mínimo de energía del fotoproducto, localizado en la superficie de energía potencial del estado fundamental. El desarrollo de métodos químico-cuánticos capaces de estudiar tanto el estado fundamental como diferentes estados excitados en moléculas orgánicas de forma equilibrada ha dado lugar a muchas aplicaciones en el campo de los mecanismos de reacciones fotoquímicas orgánicas. Las herramientas que permiten modelizar los procesos que tienen lugar en el estado excitado se encuentran hoy en día disponibles en paquetes de programas químico-cuánticos estándar.¹ Los dos paquetes de programas que se han utilizado en este trabajo son Gaussian² y Molcas.³

El estudio de estructuras químicas en las que se están rompiendo o formando enlaces (en general estados de transición), no puede ser expresado en términos de una función de onda monodeterminantal, así como tampoco los estados electrónicos excitados definidos por configuraciones electrónicas de capa abierta, o las situaciones en que varios estados electrónicos se encuentran prácticamente degenerados. Para corregir esta deficiencia es necesario el uso de funciones de onda que vayan más allá del nivel HF y que estén representadas por más de una única configuración electrónica, por lo que es esencial la utilización de métodos multiconfiguracionales de campo autoconsistente (MCSCF, *MultiConfigurational Self-Consistent-Field*) como el método de espacio activo completo (CASSCF, *Complete Active Space Self-Consistent Field*) y métodos perturbacionales como CASPT2 (*Complete Active Space Second-order Perturbation Theory*) cuando se

requiere también la inclusión de la correlación dinámica a fin de obtener valores más precisos de energías.

Los métodos teóricos que se han utilizado en este trabajo en el estudio de mecanismos de reacciones fotoquímicas se han limitado a aquellos que permiten una descripción correcta de los diferentes estados excitados tal y como se detallará a continuación.

3.1 Métodos multiconfiguracionales: el método CASSCF

La imposibilidad de utilizar el método *Full-CI* ha llevado a la aparición de diversos métodos teóricos que se diferencian por los criterios utilizados para escoger un subconjunto de los términos de la interacción de configuraciones de forma que el resultado final se aproxime lo mejor posible al *Full-CI*. Uno de ellos es el método CASSCF (*Complete Active Space Self-Consistent Field*),⁴ que se utiliza en este trabajo para estudiar la topología de las superficies de energía potencial de los estados implicados en las reacciones de interés.

En el método CASSCF se utiliza la nomenclatura (n,m) para definir el número de electrones activos (n) y el número de orbitales activos (m) que conjuntamente definen el espacio activo. Se deben incluir los orbitales moleculares cuya ocupación es diferente a cero o dos, o que cambian de ocupación o de forma (enlaces que se rompen o se forman) a lo largo de la reacción en estudio. El método CASSCF realiza un *Full-CI* con los orbitales moleculares activos y los electrones que los ocupan en la configuración de referencia, de modo que traslada el problema de la elección de las configuraciones a la elección de los orbitales y electrones que configuran el espacio activo. De esta forma, la elección del espacio activo en el método CASSCF es crucial si se desea describir correctamente la redistribución electrónica en el proceso químico de interés. Generalmente, esta elección se realiza

utilizando la intuición química, esto implica enlaces que se forman o se rompen, sistemas π electrónicos, etc., pero a veces se debe llegar a una situación de compromiso cuando se necesitan espacios activos muy grandes o la reacción transcurre a través de muchas etapas. Esto es debido a las dificultades técnicas inherentes en el método CASSCF ya que la expansión CI aumenta enormemente con el tamaño del espacio activo. En la práctica el límite en el tamaño de este espacio se alcanza alrededor de 10–12 orbitales activos.

La obtención de una función de onda multiconfiguracional bien optimizada es de especial importancia para el cálculo de propiedades de transición, como por ejemplo momentos dipolares de transición. El método que permite el cálculo de esta propiedad a partir de la función de onda de referencia CASSCF es el denominado CASSI (*CAS State Interaction*)⁵ que se encuentra integrado en el paquete de programas Molcas. Este método hace posible la obtención de funciones de onda ortogonales y densidades de transición de funciones de onda CASSCF optimizadas independientemente, para un número de estados electrónicos excitados de igual o diferente simetría al estado fundamental.

En los estudios que se engloban en esta tesis se ha utilizado a menudo un método desarrollado recientemente por Robb⁶ y colaboradores que se encuentra implementado en el paquete de programas Gaussian, y permite caracterizar e interpretar la función de onda CASSCF. Este método se basa en la teoría clásica del enlace de valencia (VB, *Valence-Bond*)⁷ y calcula la matriz de densidad de intercambio de espín, \mathbf{P} , que está relacionada con la matriz de densidad reducida de segundo orden. Los elementos de la matriz \mathbf{P} , que se obtiene en la base de orbitales activos localizados sobre los centros atómicos, permiten un análisis cuantitativo de los órdenes de enlace. En esta base, la función de onda es equivalente a una función VB “extendida” que contiene los determinantes covalentes de una función VB, donde cada orbital molecular está ocupado por un electrón, y los determinantes iónicos adicionales, en los que la ocupación de algún orbital es cero

o dos. Este método es especialmente útil en la determinación de estructuras π resonantes en compuestos orgánicos. En estos casos, el espacio activo CASSCF está compuesto principalmente de orbitales moleculares π y los elementos P_{ij} de la matriz \mathbf{P} indican el tipo de enlace π entre cada par de centros i y j . Los valores extremos de +1, $-1/2$ y -1 que pueden adoptar estos elementos P_{ij} corresponden a electrones apareados, no enlazantes y paralelos respectivamente. Esta información permite describir las estructuras electrónicas en un lenguaje de conceptos muy intuitivos para el químico.

3.2 Correlación dinámica en métodos multiconfiguracionales: RASSCF y CASPT2

Sin duda alguna, el método CASSCF es uno de los más adecuados en el estudio topológico de las superficies de energía potencial, tanto del estado fundamental como de los diferentes estados excitados de interés. Sin embargo, una desventaja del método CASSCF es que tan solo incluye la correlación estática y la correlación dinámica de unos pocos electrones activos, por lo que desafortunadamente no proporciona energías cuantitativamente exactas. De esta forma, la obtención de energías de excitación precisas, en especial cuando se trabaja a la vez con estados excitados iónicos y covalentes, requiere de un tratamiento adicional a mayor nivel de cálculo que incluya la correlación dinámica entre electrones activos e inactivos. El método más utilizado en estos casos es el método CASPT2.⁸ Este método está basado en la teoría de perturbación multiconfiguracional usando como función de onda de orden cero la función de onda de referencia CASSCF, y proporciona una gran parte de la correlación dinámica a la energía incluyendo las correcciones perturbativas hasta el segundo orden. También aquí, la correcta selección del espacio activo para el cálculo de la

función de onda de orden cero CASSCF es de suma importancia para poder obtener resultados CASPT2 correctos. En este trabajo se ha utilizado extensamente este método para obtener energías más precisas de las geometrías de los puntos críticos de las superficies de energía potencial localizados con el método CASSCF.

En algunos casos puede suceder que el peso de la función de onda de referencia CASSCF sea demasiado pequeño, lo que indicaría una partición incorrecta del Hamiltoniano y la presencia, por tanto, de estados intrusos en la función de onda de primer orden que hacen que las correcciones a la energía no sean fiables. Generalmente estos estados intrusos surgen de orbitales Rydberg que no han sido incluidos en el espacio activo. Esta situación se puede corregir de dos modos diferentes. Una primera solución consiste en la expansión de la función de onda de referencia mediante la ampliación del espacio activo de forma que se incluyan los orbitales causantes del estado intruso en cuestión. Desafortunadamente esta solución no es siempre aplicable, debido a los límites del tamaño del espacio activo. La segunda solución, que es la más utilizada, consiste en eliminar el estado intruso mediante la aplicación de una técnica de *level shift*⁹ que consiste en desplazar todas las configuraciones en el espacio de interacción de primer orden hacia arriba en energía mediante la adición de una constante. Para poder obtener resultados coherentes es necesario utilizar el mismo *level shift* en el cálculo CASPT2 de todos los estados electrónicos que se deseen comparar. En esta tesis, todos los cálculos CASPT2 se han realizado utilizando un *level shift* de 0.2 después de realizar una serie de pruebas con diferentes valores.

Es necesario señalar que en el Hamiltoniano de orden cero las funciones de onda dominadas por configuraciones de capa abierta se encuentran favorecidas respecto a las funciones de onda dominadas por capas cerradas.¹⁰ Por esto, en algunos casos en que se desea comparar los resultados CASPT2 con valores experimentales, es necesaria la utilización de diferentes operadores de Fock, denominados G1, G2 y G3, en la construcción del Hamiltoniano de orden cero.¹¹

El gran inconveniente de este método de cálculo es su limitación ya que no permite optimizar geometrías. Sólo se puede obtener el gradiente y sólo numéricamente, por lo que los cálculos se encarecen excesivamente, en especial al aumentar el tamaño del sistema, y se pierde precisión.

Un método que combina las características de las funciones de onda CASSCF con otras funciones de onda de interacción de configuraciones más avanzadas, y que incluye parte de los efectos de la correlación dinámica es el método RASSCF (*Restricted Active Space Self-Consistent Field*),¹² que permite describir estados excitados iónicos y covalentes de forma ecuánime.

El método RASSCF incluye cinco subespacios de orbitales moleculares en lugar de los tres que incluye el método CASSCF. El espacio formado por los orbitales moleculares inactivos y virtuales presentan las mismas características que en el método CASSCF, sin embargo, los orbitales moleculares que configuran el espacio activo en el método CASSCF se dividen ahora en 3 categorías diferentes:

- Espacio RAS1: este espacio, que generalmente se encuentra doblemente ocupado en un cálculo CASSCF, incluye orbitales moleculares con un número limitado de vacantes de forma que sólo permiten, por ejemplo, excitaciones simples o dobles.
- Espacio RAS2: presenta las mismas propiedades que el espacio de orbitales activos en la función de onda CASSCF, donde están permitidas todas las posibles ocupaciones y acoplamientos de espín.
- Espacio RAS3: está formado por orbitales moleculares que pueden ser ocupados sólo por un número limitado de electrones.

La nomenclatura utilizada para describir el espacio RASSCF es un poco más complicada que en el método CASSCF. La notación $(n, m^I + m^{II} + m^{III})[h,e]$ indica el número de electrones activos (n), el número de orbitales activos en los espacios RAS1, RAS2 y RAS3 (m^I , m^{II} , y m^{III}) respectivamente, y el número máximo de vacantes en el espacio RAS1 (h) y de electrones en el espacio RAS3 (e), definiendo

de esta forma las restricciones en las excitaciones entre los diferentes espacios activos.

El hecho de que para el método RASSCF se encuentre implementada la optimización de geometrías lo hace especialmente atractivo en estudios de superficies de energía potencial, aunque su coste computacional es elevado y limita su aplicación. Además, las energías calculadas con este método pueden ser comparables a las obtenidas mediante los métodos MRCI y CASPT2 en algunos casos.¹³

Este método se ha utilizado sólo en el estudio de uno de los sistemas del capítulo 5. Todos los resultados RASSCF que se presentan en esta tesis han sido obtenidos por el grupo del Profesor M. A. Robb, en el Imperial College London.

3.3 Métodos híbridos: ONIOM

A pesar del rápido ritmo al que se están desarrollando los equipos informáticos utilizados para realizar los cálculos computacionales, aún hay un gran número de problemas químicos que requieren solución y donde las técnicas químico-cuánticas no son aplicables por su gran tamaño. Una solución a este problema consiste en el uso de métodos semiempíricos. No obstante, una forma más precisa de estudiar este tipo de sistemas consiste en la utilización de un método híbrido, en donde se estudia una parte del sistema a un nivel alto de cálculo, y el resto del sistema se describe a un nivel menor de precisión.

ONIOM es un método híbrido desarrollado por Morokuma¹⁴ y colaboradores que permite la aplicación de diferentes niveles de teoría a diferentes partes de una molécula o sistema molecular. Según la terminología de Morokuma, en el método ONIOM a dos niveles de cálculo, la geometría del sistema molecular completo, incluyendo todos los átomos, se define como la geometría “real” y se describe a un

nivel “bajo” de teoría. La geometría “modelo” se refiere a un subconjunto de átomos del sistema completo que se describe tanto a un nivel “bajo” como a un nivel “alto de teoría”. Los átomos de unión entre las dos particiones se acostumbran a sustituir por átomos de hidrógeno en la geometría del sistema modelo para representar enlaces covalentes, por ejemplo enlaces de tipo C–C. De esta forma, la energía queda definida mediante la expresión

$$E^{ONIOM} = (E_{\text{modelo}})^{\text{alto}} + (E_{\text{real}})^{\text{bajo}} - (E_{\text{modelo}})^{\text{bajo}} \quad (3.1)$$

y el gradiente se obtiene de

$$\frac{\partial E^{ONIOM}}{\partial q} = \frac{\partial (E_{\text{modelo}})^{\text{alto}}}{\partial q} \cdot J + \frac{\partial (E_{\text{real}})^{\text{bajo}}}{\partial q} - \frac{\partial (E_{\text{modelo}})^{\text{bajo}}}{\partial q} \cdot J \quad (3.2)$$

donde J es el Jacobiano, que es necesario para convertir el sistema de coordenadas del sistema modelo en el sistema de coordenadas del sistema real. El Hessiano y otras propiedades se expresan a su vez de forma similar. Esto permite llevar a cabo optimizaciones y cálculo de frecuencias vibracionales.

La forma más habitual en que se utiliza esta técnica consiste en combinar un método de mecánica cuántica (QM, *Quantum Mechanics*) con un método de mecánica molecular (MM, *Molecular Mechanics*). No obstante, en los casos en los que se ha usado esta técnica en esta tesis se han utilizado dos métodos QM: la región del sistema donde tiene lugar el proceso químico como la ruptura o formación de enlaces, y el sistema π conjugado de interés, se ha tratado a un nivel más preciso de teoría, mediante el método CASSCF, mientras que el resto del sistema se ha estudiado mediante el método B3LYP, que proporciona una mejor

descripción del sistema que cualquier método MM. De esta forma, la energía del sistema viene dada por la expresión

$$E^{\text{ONIOM}} = (E_{\text{modelo}})^{\text{CASSCF}} + (E_{\text{real}})^{\text{B3LYP}} - (E_{\text{modelo}})^{\text{B3LYP}} \quad (3.3)$$

Las dos ventajas principales que confiere este método híbrido, mediante la combinación de los métodos CASSCF y B3LYP, son: en primer lugar la gran reducción del tiempo computacional si se compara con un cálculo realizado sobre el sistema completo a nivel CASSCF, y en segundo lugar la posibilidad de estudiar estados excitados (siempre que la excitación se localice en el modelo), con la habilidad del método CASSCF. Sin embargo, es necesario evaluar, calibrar y confirmar la validez de este método en nuestros sistemas de estudio. Esto es lo que se ha hecho en un apartado del capítulo 4. Tal y como se muestra ahí, los resultados cualitativos obtenidos son sólo parcialmente satisfactorios.

3.4 Modelización del medio de reacción.

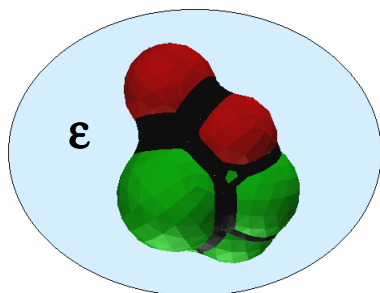
Durante los últimos años se ha realizado un considerable esfuerzo en la elaboración de métodos teóricos que permitan el acercamiento de la química cuántica al límite de la precisión experimental en fase gas. Sin embargo, en el mundo de la química experimental lo más habitual es trabajar en disolución. En un gran número de sistemas moleculares, el medio de reacción juega un papel fundamental, ya que puede llegar a modificar la estructura molecular y electrónica, y la reactividad de un compuesto químico. De este modo, se hace necesario evaluar las interacciones soluto-solvente, en especial en estados electrónicos de

transferencia de carga que dan lugar a estructuras de tipo zwitteriónicas, ya que serán los más susceptibles a ser alterados por el efecto de un disolvente polar.

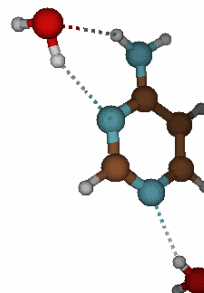
Recientemente se han invertido muchos esfuerzos en el desarrollo de estrategias computacionales que permitan la utilización conjunta de métodos *ab initio* y modelos de solvatación en el estudio de un sistema molecular.¹⁵ En este trabajo se ha utilizado un modelo continuo de solvatación en conjunto con el método CASSCF (sólo en ocasiones puntuales se ha utilizado también el método CASPT2).

En los modelos continuos de solvatación¹⁶ el disolvente está caracterizado por un medio continuo sin estructura que se polariza por efecto del soluto provocando una respuesta electrostática que afecta a la energía, la estructura y las propiedades del soluto. En este trabajo se ha utilizado el modelo del continuo polarizable (PCM, *Polarizable Continuum Model*)¹⁷ desarrollado originalmente por Tomasi, Miertus y Scrocco. En el modelo PCM el solvente es tratado como un dieléctrico continuo infinito, mientras que el soluto se localiza en una cavidad molecular obtenida en términos de esferas entrelazadas localizadas alrededor de cada átomo del soluto (ver Esquema 1). A este procedimiento también se le conoce como generador de poliedros (GELPOL, *Generating Polyhedra*),¹⁸ y garantiza que la cavidad mantiene la forma real de la molécula. La superficie divisoria entre el solvente y el soluto se divide en pequeños elementos utilizados para calcular las integrales de la superficie como sumas finitas. Estos elementos, llamados *tesserae* se definen como proyecciones en la superficie de las caras del poliedro inscrito en cada esfera. Cada *tesserae* está caracterizado por sus vértices, su área y su número de puntos representativos (el promedio de vértices en la superficie). Cuanto mayor sea el número de *tesseraes* utilizado (y menor el área que los define), más preciso será el cálculo de las integrales de la superficie, aunque lógicamente se incrementará el coste computacional.

Esquema 1:



Esquema 2:



Los modelos continuos no son capaces sin embargo de describir las interacciones químicas específicas entre el soluto y el disolvente, como por ejemplo la formación de enlaces de hidrógeno. De esta manera, cuando es importante tener en cuenta estas interacciones solvente-soluto, es necesario la inclusión específica de algunas moléculas reales de disolvente junto con la molécula de soluto de interés y calcular todo el sistema como un clúster o supermolécula, junto con el dieléctrico continuo. Esta aproximación, aunque es mucho más precisa, dificulta y aumenta los cálculos a realizar, por lo que una elección adecuada de las características del sistema a ser estudiado puede determinar la viabilidad de estos cálculos. De esta forma, es necesario realizar una buena elección del número de moléculas específicas de disolvente a incluir para no encarecer innecesariamente los cálculos.

En la mayoría de las aplicaciones del modelo PCM de esta tesis interesaba utilizar un disolvente con una constante dieléctrica suficientemente grande como para producir un efecto substancial sobre la molécula de soluto, pero que presentara una estructura molecular simple para facilitar su inclusión explícita en el sistema a calcular si fuera necesario, sin aumentar excesivamente su complejidad. El disolvente que mejor se adecua a estas premisas es el agua, con constante dieléctrica de 78.39 y una estructura molecular simple. Además, por ser un

disolvente prótico, permite la formación de enlaces de hidrógeno, una de las interacciones más comunes entre soluto y disolvente, que puede llevar a modificaciones particulares de las propiedades de un sistema. Por estos motivos es el disolvente que se ha utilizado en la mayoría de los casos, a pesar de no ser el disolvente más común en los estudios experimentales. El número de moléculas de agua explícitas a incluir dependerá del número de heteroátomos capaces de formar puentes de hidrógeno en el soluto, así como su posición relativa. Por ejemplo, en el Esquema 2 se muestra una molécula de 4-aminopirimidina, en la que se necesitan un mínimo de dos moléculas de agua reales para describir los enlaces de hidrógeno más revelantes que se pueden formar.

Tal y como se verá posteriormente este método en combinación con el método CASSCF proporciona resultados muy satisfactorios. Además, también es posible la utilización de este método en combinación con el método CASPT2, donde se adicionan los efectos del medio de reacción al Hamiltoniano monoeléctrico como una perturbación constante, es decir, que el efecto del medio de reacción no se trata de forma autoconsistente. No obstante, los requisitos de memoria para dichos cálculos son en algunos casos extremadamente elevados por lo que este tipo de cálculos sólo se ha realizado de forma esporádica.

Referencias

¹ (a) Robb, M. A.; Garavelli, M.; Olivucci, M.; Bernardi, F., en: *Reviews in Computational Chemistry* K. B. Lipkowitz and D. B. Boyd (Ed.), Wiley (New York) 2000, pp. 87–146.

(b) Roos, B. O.; Fülcher, M. P.; Malmqvist, P.-Å.; Merchán, M.; Serrano-Andrés, L. “Theoretical studies of electronic spectra of organic molecules.” En: *Quantum Mechanical Electronic Structure Calculations with Chemical Accuracy* S. R. Langhoff (Ed.), Kluwer Academic Publishers, (Dordrecht, The Netherlands) 1995, pp. 357.

² Gaussian 03, Revision B.05, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; and Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

³ MOLCAS Version 5.4, Andersson, K., Barysz, M.; Bernhardsson, A.; Blomberg, M.R.A.; Cooper, D.L.; Fleig, T.; Fülcher, M.P.; DeGraaf, C.; Hess, B.A.; Karlström, G.; Lindh, R.; Malmqvist, P.-Å.; Neogrády, P.; Olsen, J.; Roos, B.O.; Sadlej, A.J.; Schütz, M.; Schimmelpfennig, B.; Seijo, L.; Serrano-Andrés, L.; Siegbahn, P.E.M.; Ståhring, J.; Thorsteinsson, T.; Veryazov, V.; Widmark, P.-O., Lund University, Sweden (2002).

⁴ Roos, B. O. *Adv. Chem. Phys.* **1987**, *69*, 399-446.

⁵ (a) Malmqvist, P.-Å. *Int. J. Quantum Chem.* **1986**, *30*, 479.

(b) Malmqvist, P.-Å.; Roos, B. O. *Chem. Phys. Letters* **1989**, *155*, 189.

⁶ Blancafort, L.; Celani, P.; Bearpark, M. J.; Robb, M. A. *Theor. Chem. Acc.* **2003**, *110*, 92-99.

⁷ (a) McWeeny R *Spins in chemistry* Academic, (London), 1970.

(b) Eyring, H.; Walter, J.; Kimball, G. E. *Quantum chemistry* Wiley, (New York), 1944.

⁸ (a) Anderson, K.; Malmqvist, P.-A.; Roos, B. O.; Sadlej, A. J.; Wolinski, K. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5483.

(b) Anderson, K.; Malmqvist, P.-A.; Roos, B. O. *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 1218.

⁹ (a) Roos, B. O.; Andersson, K. *Chem. Phys. Letters* **1995**, *245*, 215.

(b) Roos, B. O.; Andersson, K.; Fülcher, M. P.; Serrano-Andrés, L.; Pierloot, K.; Merchán, M.; Molina, V. *J. Mol. Struct. Theochem* **1996**, *388*, 257.

¹⁰ Andersson, K.; Roos, B. O. *Int. J. Quantum Chem.* **1993**, *45*, 591.

¹¹ Andersson, K. *Theor. Chim. Acta* **1995**, *91*, 31-46.

¹² (a) Malmqvist, P.-Å.; Rendell, A.; Roos, B. O. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5477.

(b) Olsen, J.; Roos, B. O.; Jorgesen, P.; Jensen, H. J. A. *J. Chem. Phys.* **1988**, *89*, 2185.

(c) Roos, B. O. "The complete active space self-consistent field method and its applications in electronic structure calculations." En *Advances in Chemical Physics; Ab Initio Methods in Quantum Chemistry - II*, Lawley, K. P. (Ed.), John Wiley & Sons Ltd., (Chichester, England), 1987, pp. 399.

(d) Boggio-Pasqua, M.; Bearpark, M. J.; Klene, M.; Robb, M. A. *J. Chem. Phys.* **2004**, *120*, 7849.

¹³ Boggio-Pasqua, M.; Bearpark, M. J.; Klene, M.; Robb, M.A. *J. Chem. Phys.* **2004**, *120*, 7849–7860.

¹⁴ (a) Maseras, F.; Morokuma, K. *J Comput Chem* **1995**, *16*, 1170.

(b) Humbel, S.; Sieber, S.; Morokuma, K. *J Chem Phys* **1996**, *105*, 1959.

(c) Svensson, M.; Humbel, S.; Froese, R. D. J.; Matsubara, T.; Sieber, S.; Morokuma, K. *J Phys Chem* **1996**, *100*, 19357.

(d) Svensson, M.; Humbel, S.; Morokuma, K. *J Chem Phys* **1996**, *105*, 3654.

(e) Dapprich, S.; Komaromi, I.; Byun, K. S.; Morokuma, K.; Frisch, M. J. *Theochem-J Mol Struct* **1999**, *462*, 1.

(f) Vreven, T.; Morokuma, K. *J Comput Chem* **2000**, *21*, 1419.

(g) Vreven, T.; Mennucci, B.; da Silva, C. O.; Morokuma, K.; Tomasi, J. *J Chem Phys* **2001**, *115*, 62.

¹⁵ (a) Tapia, O. and Bertrán, J. (Ed.) *Solvent Effects and Chemical Reactivity* Kluwer, Dordrecht, 1996.

(b) Ruiz-López, M. F.; Rivail, J. L. *Enciclopedia of Computational Chemistry* Wiley, (New York), 1998, pp. 437.

¹⁶ (a) Tomasi, J.; Persico, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027.

(b) Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2161.

(c) Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. en: *Reviews in Computational Chemistry* K. B. Lipkowitz and D. B. Boyd (Ed.), Wiley (New York) 1995.

¹⁷ (a) Miertus, S.; Scrocco, Tomasi, J. *Chem. Phys.* **1981**, *55*, 117.

(b) Miertus, S.; Tomasi, J. *Chem. Phys.* **1982**, *65*, 239.

(c) Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J. *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *255*, 327.

(d) Amovilli, C.; Barone, V.; Cammi, R.; Cancès, E.; Cossi, M.; Menucci, B. Pomelli, C. S.; Tomasi, J. *Advances in Quantum Chem.* **1998**, *32*, 227.

¹⁸ Pascual-Ahuir, J. L.; Silla, E.; Tunòn, I. *J. Comput. Chem.* **1994**, *15*, 1127.