

**EVALUACIÓN *IN SILICO* DE LA INTERACCIÓN DEL MENTOL EN
LÍQUIDOS IÓNICOS DERIVADOS DE COLINA Y AMINOÁCIDOS**

KERLY DEL CARMEN TRIANA SUÁREZ



**UNIVERSIDAD DE PAMPLONA
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PAMPLONA, COLOMBIA**

2023

EVALUACIÓN *IN SILICO* DE LA INTERACCIÓN DEL MENTOL EN LÍQUIDOS IÓNICOS DERIVADOS DE COLINA Y AMINOÁCIDOS

KERLY DEL CARMEN TRIANA SUÁREZ

Trabajo de investigación presentado como requisito para optar al título de Química

ELISEO AMADO GONZÁLEZ

Químico, MSc., PhD.

Tutor



**UNIVERSIDAD DE PAMPLONA
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PAMPLONA, COLOMBIA**

2023

DEDICATORIA

Dedico este trabajo de grado a Dios, por regalarme el más grande don que es la vida, por su amor puro, por darme la fuerza para seguir adelante y crecer en este proceso de aprendizaje.

A mis padres Isabel Suárez y Hermes Triana, quienes me han acompañado y apoyado en este camino, especialmente a mis hermanos Hermes Ibardo Triana y Rosa Katherine Triana, quienes me exhortaron para conquistar este sueño y no dejarme rendir por las adversidades.

A mi país natal Venezuela, que me vio nacer, crecer y conocer gente maravillosa que ha aportado a mi vida, y que a pesar de las actuales circunstancias por las que atraviesa, la esperanza y alegría sigue estando viva.

A mis familiares José Suarez, Johanna Suárez, Sara Taborda, Marta Triana, Belén Triana y Samuel Triana quienes me han escuchado y alegrado por cada éxito que he conquistado.

AGRADECIMIENTOS

A mi segundo país Colombia, el cual me ha dado la oportunidad trabajar y formarme académicamente, así como crecer personal y profesionalmente, de igual manera, por haber conocido personas maravillosas que me han motivado en los momentos difíciles, por su tiempo he inspiración para lograr mis objetivos.

A la Universidad de Pamplona, por ser mi alma mater durante estos años de carrera y haberme brindado la formación académica necesaria para optar por mi título profesional, donde conocí a valiosos profesionales y futuros colegas como mis respetados profesores.

Al PhD Eliseo Amado González, por compartir su conocimiento como tutor de la presente tesis y brindarme su apoyo, en este proceso investigativo y formativo.

A M.sc Rosana Suárez Jauregui y PhD Diego Montaña Montoya, por brindar su tiempo y conocimiento en la revisión del presente documento, así como, sus asesorías y recomendaciones en este proceso de aprendizaje.

A mis amigos Melissa Cruces, Yeison Rodríguez y Edwin Bonilla, quienes sin esperar nada a cambio compartieron sus conocimientos, alegrías y tristezas, asimismo, por brindarme su apoyo y consejo durante estos años.

A mis compañeros de carrera Camilo Restrepo, Daira Pinzón, Mayorly Bautista, Wilson Ramírez y Leonardo Reyes quienes me han acompañado y orientado en este proceso formativo.

A mis amigos Ana Isbel Rodríguez, Merly Sandoval, Ana Rosa Parra, Laina Martínez y Yesika Bermúdez, por demostrarme constantemente su generosidad, amabilidad, amistad y compañía.

A mis compañeros de trabajo Darío Rueda, Leonardo Días y Edward Flórez, por animarme a superar constantemente cada obstáculo para lograr que esta meta se hiciera realidad, por todos los momentos compartidos, por sus consejos y amistad.

Gracias.

1.TABLA DE CONTENIDO

Agradecimientos.....	4
Lista de tablas	8
Lista de figuras	9
Lista de ECUACIONES	12
Lista de abreviaturas	13
RESUMEN	14
Abstract.....	15
2. INTRODUCCIÓN.....	16
3. Marco Referencial	18
3.1 ACEITES ESENCIALES	18
3.2 ACEITE ESENCIAL DE MENTA	18
3.2.2 IMPACTO DE LA ECONOMÍA DEL ACEITE ESENCIAL DE MENTA	19
3.3 LÍQUIDOS IÓNICOS	20
3.4 COLINA	20
3.5 AMINOÁCIDOS	21
3.6 LIQUIDO IÓNICO A BASE DE AMINOÁCIDOS Y COLINA	21
3.7 QUÍMICA COMPUTACIONAL	22
3.7.1 APLICACIONES DE LA QUÍMICA COMPUTACIONAL.....	23
3.7.2 GAUSSIAN Y GAUSSIAN VIEW	23
3.7.3 MÉTODOS COMPUTACIONALES.....	24
3.7.3.1 TEORÍA DEL FUNCIONAL DE LA DENSIDAD (DFT)	25
3.7.3.2 FUNCIONAL B3LYP	26
3.7.3.3 BASE 6-311++G**.....	26
3.7.3.4. ENERGÍA DE INTERACCIÓN	27
3.7.3.5 GEOMETRÍA, CARGA, MULTIPLICIDAD Y OPTIMIZACIÓN GEOMÉTRICA.....	27
3.7.3.6 PROPIEDADES ELECTRÓNICAS	28
3.7.3.6.1 POTENCIAL ELECTROSTÁTICO MOLECULAR (MEP).....	28
3.7.3.6.2 ORBITALES MOLECULARES FRONTERA.....	29
3.7.3.6.3 SUPERFICIE DE ENERGÍA POTENCIAL (PES)	29

3.8 MOMENTO DIPOLAR	30
3.9 INTERACCIÓN DE VAN DER WAALS.....	30
3.10 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS MOLECULARES DE LOS AALIs ..	31
4. Objetivos	33
4.1 Objetivo General.....	33
4.2 Objetivos Específicos	33
5 Metodología	34
5.1 SECUENCIA PARA OBTENER LA OPTIMIZACIÓN DEL COMPLEJO	35
5.1.1 DISEÑO DE LAS ESTRUCTURAS EN ACD/ChemSketch:	35
5.1.2 OPTIMIZACIONES:	36
5.1.2.1 OPTIMIZACIÓN DE LOS IONES (CATIÓN Y ANIÓN) Y MOLÉCULA DE MENTOL.....	36
5.1.2.2 OPTIMIZACIÓN DE LOS LÍQUIDOS IÓNICOS (AALIs).....	36
5.1.2.3 OPTIMIZACIÓN DEL COMPLEJO (AALI) + MOLÉCULA DE MENTOL	37
5.2 ENERGÍAS DE INTERACCIÓN DEL SISTEMA	38
5.3. ORBITAL DE FRONTERA HOMO - LUMO Y POTENCIAL ELECTROSTÁTICO MOLECULAR (MEP).....	38
5 Resultados y análisis	40
5.1 OPTIMIZACIÓN DEL CATIÓN - ANIÓN Y LA MOLÉCULA DE MENTOL.	40
5.1.1. MENTOL	42
.....	42
5.1.2 COLINA (CATIÓN)	44
5.1.3 GLICINATO (ANIÓN).....	45
5.1.4. SARCOSINATO (ANIÓN)	47
5.1.5. PROLINATO (ANIÓN).....	48
5.1.6. FENILALANINATO (ANIÓN)	50
5.2. OPTIMIZACIÓN DE LOS LÍQUIDOS IÓNICOS (LI)	52
5.2.1. GLICINATO DE COLINA.....	56
5.2.2. SARCOSINATO DE COLINA.....	58
5.2.3. PROLINATO DE COLINA.....	60
5.2.4. FENILALANINATO DE COLINA.....	62
5.3. OPTIMIZACIÓN DEL COMPLEJO (AALI + MENTOL)	64

	5.3.1 COMPLEJO [AALI + MENTOL]: OPTIMIZACIÓN MÍNIMA.....	67
	5.3.2. DIAGRAMA DEL ORBITAL DE FRONTERA DEL COMPLEJO [AALI + MENTOL].....	70
6	Conclusiones	73
7	RECOMENDACIONES	74
8	ANEXOS.....	75
9.	Bibliografía.....	82

LISTA DE TABLAS

Tabla 1.	Componentes principales del aceite de menta (Skalicka-Woźniak & Walasek, 2014).	19
Tabla 2.	Energías de optimización y momento dipolar de los iones y molécula de mentol	40
Tabla 3.	Parámetros estructurales de los iones y la molécula de mentol	41
Tabla 4.	Valores Químico-cuánticos de las optimizaciones de los iones y molécula de mentol (ΔE_{GAP})	41
Tabla 5.	Energías de optimización y momento dipolar de los AALI	52
Tabla 6.	Parámetros estructurales para la formación de los AALI	53
Tabla 7.	Valores Químico-cuánticos de las optimizaciones de los AALI (ΔE_{GAP})	54
Tabla 8.	Propiedades físico-químicas de los iones y molécula de mentol	54
Tabla 9.	Propiedades fisicoquímicas del AALI	55
Tabla 10.	Energías de optimización y momento dipolar de los AALI del complejo [AALI + mentol]	64
Tabla 11.	Energías de interacciones del complejo [AALI-Mentol]	65
Tabla 12.	Parámetros estructurales del complejo [AALI + mentol]	66
Tabla 13.	Valores Químico-Cuánticos de las optimizaciones del complejo [LI+mentol] (ΔE_{GAP})	67

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Mentha piperita L (Rodríguez, 2022).....	17
Figura 2.	Estructura de la colina (catión) fuente: autor	21
Figura 3.	Plantilla GaussView fuente: autor.....	24
Figura 4.	Escala de colores que representa las cargas atómicas (Dege et al., 2022)	29
Figura 5.	Líquidos iónicos (AALI), fuente: autor.....	34
Figura 6.	Molécula de mentol, fuente: autor.....	34
Figura 7.	Diseño de la molécula en ACD/ChemSketch, fuente: autor	35
Figura 8.	Optimización de aniones, catión y aceite esencial de mentol, fuente: autor	36
Figura 9.	Optimización del líquido iónico (glicinato de colina), fuente: autor	37
Figura 10.	Optimización del complejo LI y mentol, fuente: autor	37
Figura 11.	Obtención de orbitales HOMO y LUMO, fuente: autor.....	38
Figura 12.	Obtención del potencial electrostático del glicinato de colina + mentol, fuente: autor	39
Figura 13.	a) Optimización 23 del mentol, b) Mapa del potencial electrostático molecular del mentol, fuente: autor	42
Figura 14.	Diagrama de orbital molecular frontera de la molécula de mentol HOMO y LUMO, fuente: autor	43
Figura 15.	a) Optimización 22 de la colina, b) Mapa del potencial electrostático molecular de la colina, fuente: autor	44
Figura 16.	Diagrama del Orbital de frontera de la colina HOMO y LUMO, fuente: autor .	45
Figura 17.	a) Optimización 15 del glicinato, b) Mapa del potencial electrostático molecular del glicinato, fuente: autor	45
Figura 18.	Diagrama de Orbital de frontera del glicinato: HOMO y LUMO, fuente: autor	46
Figura 19.	a) Optimización 14 del sarcosinato, b) Mapa de potencial electrostático molecular del anión sarcosinato, fuente: autor	47
Figura 20.	Diagrama de Orbital de frontera del sarcosinato HOMO y LUMO, fuente: autor	48
Figura 21.	a) Optimización 15 del prolinato b) Mapa del potencial electrostático molecular del anión prolinato, fuente: autor.....	49
Figura 22.	Diagrama de orbital de frontera del prolinato HOMO y LUMO, fuente: autor .	49
Figura 23.	Optimización 17 del fenilalaninato, b) Mapa del potencial electrostático molecular del anión fenilalaninato, fuente: autor	50

Figura 24.	Diagrama del orbital de frontera del fenilalaninato HOMO y LUMO, fuente: autor	51
Figura 25.	a) Optimización 53 del glicinato de colina, b) Mapa del potencial electrostático molecular del AALI glicinato de colina, fuente: autor	56
Figura 26.	Diagrama del orbital de frontera del AALI glicinato de colina HOMO y LUMO, fuente: autor	57
Figura 27.	a) Optimización 114 del sarcosinato de colina, b) Mapa del potencial electrostático molecular del AALI sarcosinato de colina, fuente: autor.....	58
Figura 28.	Diagrama del orbital de frontera del AALI del sarcosinato de colina HOMO y LUMO, fuente: autor	59
Figura 29.	Optimización 47 del prolinato de colina, b) Mapa de potencial electrostático	60
	molecular del AALI prolinato de colina, fuente: autor	60
Figura 30.	Diagrama del orbital de frontera del AALI prolinato de colina HOMO y LUMO, fuente: autor	61
Figura 31.	A) Optimización 72 del fenilalaninato de colina, B) Mapa del potencial electrostático molecular del AALI fenilalaninato de colina, fuente: autor.....	62
Figura 32.	Diagrama del orbital de frontera del AALI fenilalaninato de colina HOMO y LUMO, fuente: autor	63
Figura 33.	Energía mínima de optimización del complejo del glicinato de colina + mentol, fuente: autor	67
Figura 34.	Energía mínima de optimización del complejo del sarcosinato de colina + mentol, fuente: autor.....	68
Figura 35.	Energía mínima de optimización del complejo del prolinato de colina + mentol, fuente: autor	68
Figura 36.	Energía mínima de optimización del complejo del fenilalaninato de colina + mentol, fuente: autor.....	69
Figura 37.	Diagrama del orbital de frontera del complejo glicinato de colina + mentol, fuente: autor	70
Figura 38.	Diagrama del orbital de frontera del complejo sarcosinato de colina + mentol, fuente: autor	71
Figura 39.	Diagrama del orbital de frontera del complejo prolinato de colina + mentol, fuente: autor	71
Figura 40.	Diagrama del orbital de frontera del complejo fenilalaninato de colina + mentol, fuente: autor.....	72
Figura 41.	Diagrama de energía del mentol, fuente: autor.....	75
Figura 42.	Optimización 6 del mentol (salto energético), fuente: autor	75
Figura 43.	Diagrama de energía de la colina (catión), fuente: autor.....	76
Figura 44.	Diagrama de energía del glicinato (anión), fuente: autor	76

Figura 45.	Diagrama de energía del sarcosinato (anión), fuente: autor	76
Figura 46.	Diagrama de energía del prolinato (anión), fuente: autor.....	77
Figura 47.	Diagrama de energía del fenilalaninato (anión), fuente: autor	77
Figura 48.	Diagrama de energía del AALI glicinato de colina, fuente: autor.....	77
Figura 49.	Diagrama de energía del AALI sarcosinato de colina, fuente: autor.....	78
Figura 50.	Diagrama de energía del AALI prolinato de colina, fuente: autor	78
Figura 51.	Diagrama de energía del AALI fenilalaninato de colina, fuente: autor.....	79
Figura 52.	Diagrama de energía del glicinato de colina + mentol, con 89 optimizaciones, fuente: autor	79
Figura 53.	Diagrama de energía del sarcosinato de colina + mentol, con 64 optimizaciones, fuente: autor.....	80
Figura 54.	Diagrama de energía del prolinato de colina + mentol, con 70 optimizaciones, fuente: autor	80
Figura 55.	Diagrama de energía del fenilalaninato de colina + mentol, con 53 optimizaciones, fuente: autor.....	81

LISTA DE ECUACIONES

Ecuación 1.	Ecuación de Schrödinger (García, 2018).....	22
Ecuación 2.	Ecuación de la energía del compuesto.....	25
Ecuación 3.	Ecuación de la función híbrido de B3LYP.....	26
Ecuación 4.	Ecuación de la energía de interacción.....	27
Ecuación 5.	Ecuación del potencial electrostático.....	28
Ecuación 6.	Diferencia de la energía de los orbitales frontera.....	29
Ecuación 7.	Operador Hamiltoniano.....	30
Ecuación 8.	Criterio de van der Waals, interacción no enlazante.....	30
Ecuación 9.	Energía de ionización.....	32
Ecuación 10.	Afinidad electrónica.....	32
Ecuación 11.	Cálculo del potencial químico (μ).....	32
Ecuación 12.	Cálculo de la dureza (η).....	32
Ecuación 13.	Cálculo de suavidad (S).....	32

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Término
LI	Líquido Iónico
AE	Aceite esencial
H	Hidrógeno
C	Carbono
O	Oxígeno
DFT	Teoría funcional densidad
MEP	Potencial electrostático molecular
TOM	Teoría de orbitales moleculares
N	Nitrógeno
u. a	Unidades atómicas
eV	Electrovoltios
Gli	Glicinato
Pro	Prolinato
Sar	Sarcosinato
Phe	Fenilalaninato
Col	Colina
ΔE	Diferencia del orbital de frontera
MEP	Potencial electrostático molecular
M	Millones de dólares
AALI	Líquido iónico derivado de aminoácido
D	Debye

RESUMEN

Los líquidos iónicos (LIs) están compuestos por iones: cationes orgánicos y aniones orgánicos o inorgánicos. Los LIs presentan baja volatilidad, alta estabilidad térmica y estructuras ajustables, estas características hacen que los LIs tengan la capacidad de sustituir a los solventes tradicionales en muchos campos. En el presente trabajo, se realizó una evaluación *in silico* de las interacciones de los complejos [AALIs + mentol] empleando glicinato de colina, prolinato de colina, sarcosinato de colina, y fenilalaninato de colina, con la finalidad de evaluar si estos AALIs son una alternativa ecológica a los solventes convencionales en procesos de extracción del mentol.

Para llevar a cabo esta investigación se empleó el software Gaussian 09 y su visualizador GaussView ejecutando el método teórico DFT en el nivel de cálculo B3LYP/6-311++G (d, p), calculando y analizando las energías de optimización e interacción (fuerza de van der Waals tipo dipolo – dipolo), orbitales moleculares fronteras (HOMO y LUMO), energía ΔE_{Gap} , mapas de potenciales electrostáticos moleculares (MEP) y parámetros estructurales (ángulo y longitud). Como resultado se estableció que los cuatro complejos tuvieron la capacidad de interacción con la molécula de mentol.

Palabras Claves: Teoría de funcional de densidad (DFT), interacciones intramoleculares, potencial electrostático molecular (MEP) y aceite esencial.

ABSTRACT

Ionic liquids (ILs) consist of ions, encompassing organic cations and organic or inorganic anions. ILs are distinguished by their low volatility, elevated thermal stability, and tunable molecular structures. These attributes confer upon ILs the potential to supplant conventional solvents in numerous application domains. In this investigation, a computational, *in silico* evaluation was undertaken to scrutinize the interactions of the [AALIs + menthol] complexes utilizing choline glycinate, choline prolinat, choline sarcosinate, and choline phenylalaninate. The primary objective was to discern whether these AALIs represent ecologically benign alternatives to traditional solvents in the context of menthol extraction processes.

The computational analyses were conducted with Gaussian 09 software, in conjunction with its GaussView visualization tool, employing the Density Functional Theory (DFT) method at the B3LYP/6-311++G (d, p) level of theory. The computed properties encompassed optimization and interaction energies, particularly of the dipole-dipole van der Waals type, molecular orbital energies (HOMO and LUMO), ΔE_{Gap} energy, molecular electrostatic potential (MEP) maps, and various structural parameters including bond angles and lengths. The outcomes of this study unequivocally affirmed the capacity of all four complexes to engage in interactions with the menthol molecule.

Keywords: Density functional theory (DFT), intramolecular interactions, molecular electrostatic potential (MEP), essential oil.

2. INTRODUCCIÓN

Los aceites esenciales (AE) son usados desde la antigüedad para el tratamiento de enfermedades debido a sus propiedades farmacológicas y por su olor agradable. En la actualidad, los AE tienen una gran demanda a nivel industrial, ya que son usados como materia prima en la elaboración de alimentos, cosméticos y productos farmacéuticos (Hurtado & Villa, 2016). La formación de los diversos AE están asociados a los mecanismos de adaptación desarrollados por las plantas, en respuesta a factores abióticos como temperaturas extremas, sequías, salinidad, contaminación por metales pesados y factores bióticos como ataques por patógenos (Donato et al., 2020).

Los aceites esenciales (AE) son una mezcla compuesta por metabolitos secundarios de plantas, los cuales presentan diversas aplicaciones terapéuticas (L. Zhang et al., 2020), además, de ser caracterizados por su fragancia y por su alto valor comercial (Kharraf et al., 2023). En la actualidad existen 3000 AE aproximadamente de los cuales, 300 son altamente comercializables (Bakkali et al., 2008), siendo el AE de menta uno de los más usados a nivel industrial, es extraído a partir de la menta piperita (*Mentha piperita* L) de la familia Lamiaceae **Figura 1**, con más de 300 compuestos detectados, siendo el mentol el principal constituyente y sus derivados (mentona, isomentona y acetato de mentilo), dicha planta es originaria de Europa y cultivada en Asia y América del Sur (Skalicka-Woźniak & Walasek, 2014) y (Radivojac et al., 2021). El proceso de extracción está conformado por métodos tradicionales como la técnica de hidrodestilación (HD), hidrodifusión y el método de extracción con solventes convencionales, dichos métodos no son ambientalmente amigables, ya que producen gases de efecto invernadero, consumen un alto nivel de energía y requieren un mayor tiempo de extracción; lo que provoca una baja eficiencia y un alto costo (Kant & Kumar, 2022), además de cambios químicos no deseados, como la pérdida de aroma y la descomposición de esteroides, ya que son termolábiles y químicamente inestables (Shaw et al., 2023).



Figura 1. *Mentha piperita L (Rodríguez, 2022)*

En el proceso de extracción de AE se utiliza solventes tradicionales tales como: hexano, éter dietílico, ciclohexano, acetato de metilo, 1-butanol, 2-butanol, metil etil, cetona, diclorometano, metil 1-propanol, propanol y cloruro de metileno (M. F. Sanchez, 2006) y (H. Zhao et al., 2022). Por lo tanto, el uso de dichos solventes conlleva a una gran desventaja al limitar su uso industrial en alimentos, cosméticos y farmacéutico al contener trazas de solventes que afectan el medio ambiente, la calidad del producto y el valor económico del AE (Cedeño et al., 2019) y (Moncada et al., 2016). Los líquidos iónicos derivados de aminoácidos (AALIs) son biodegradables y biocompatibles por su naturaleza biológica (Fakhraee, 2019), al constituir una alternativa que reemplace el uso de solventes convencionales por AALIs al ser renovables y tener excelentes propiedades como: fuerte polaridad, fuerte capacidad de formación de enlaces de hidrogeno y centros quirales estables; permitiendo que tengan el potencial de reemplazar a los solventes tradicionales en muchos campos (Fan et al., 2022) (Yang et al., 2023) como por ejemplo en la extracción de AE.

Por consiguiente, debido al tiempo y sobrecostos que presentan los métodos experimentales se han empleado técnicas computacionales como una herramienta eficaz para estudiar sistemas moleculares de gran complejidad (Mjalli et al., 2023). La química computacional es una herramienta eficiente para la evaluación de AALIs como posibles solventes para el proceso de extracción del mentol, permitiendo estudiar las interacciones y el comportamiento de las moléculas. En el presente estudio, se simularon las interacciones de los AALIs compuestos por el catión colina y los aniones glicinato, prolinato, fenilalaninato y sarcosinato con la molécula de mentol a una temperatura de 298 K y 1 atm, como una alternativa ecológica a los solventes convencionales, empleando un enfoque de técnicas *in silico* con el uso del software Gaussian 09 y su visualizador GaussView empleando la teoría funcional de densidad (DFT) en el nivel de cálculo B3LYP/6-311++G (d, p), el cual permitió evaluar las energías de optimización e interacción y las propiedades de los orbitales moleculares frontera (HOMO y LUMO), energía ΔE_{Gap} , potencial electrostático molecular (MEP), parámetros estructurales como son el ángulo y longitud a partir del criterio de Van der Waals y las propiedades fisicoquímicas moleculares de los LIAAs como son: el potencial químico, la dureza y la suavidad.

3. MARCO REFERENCIAL

3.1 ACEITES ESENCIALES

Los aceites esenciales (AE) son una mezcla compleja de compuestos volátiles a semivolátiles y está constituido por diversas estructuras que incluye varias clases de compuestos y grupos funcionales tales como: aldehídos, ésteres, alcoholes, carbonilos, grupo de los terpenos, ácidos grasos libres de cadena corta a media, lactonas, metilcetonas, compuestos fenólicos y de azufres (Rasheed et al., 2021). El 0.1 al 1% del peso seco de la planta está constituido por aceite esencial, el cual es un líquido con baja solubilidad en agua, soluble en alcohol y en diversos solventes orgánicos. Los AE a temperatura ambiente son incoloros, no obstante, si ocurre el proceso de oxidación cambia su color a un tono amarillento oscuro y son generalmente menos densos que el agua y presentan un alto índice de refracción (López, 2004)

3.2 ACEITE ESENCIAL DE MENTA

La menta es un género de plantas de la familia taxonómica Lamiaceae, la cual es cultivada y consumida en varias regiones templadas del mundo y está compuesta por *comode menta*, identificándose aproximadamente 300 compuestos (Radivojac et al., 2021), como son los: esteroides, flavonoides, triterpenoides y ácidos fenólicos etc, por consiguiente, el AE de menta está constituido principalmente por: mentol, mentona, neo-mentol e iso-mentona entre otros **Tabla 1**; dicha mezcla está compuesta a partir de metabolitos secundarios volátiles y es empleada en la medicina y en la industria de alimentos como agente saborizante (Skalicka-Woźniak & Walasek, 2014) y (Bardaweel et al., 2018).

La planta se cultiva por rizomas y se cosecha cuando comienza el proceso de floración para obtener el máximo rendimiento del AE (Zhao et al., 2022). Los métodos extractivos actualmente más usados son: la destilación por vapor, la destilación por hidrógeno, la extracción asistida por energía de microondas, la extracción con fluidos supercríticos, la extracción asistida por ultrasonidos y contracorriente (Messaoudi et al., 2022). El AE de menta presentan reacciones de isomerización, oxidación, deshidrogenación, polimerización y reordenamiento térmico, por lo tanto, en presencia de luz, calor, aire y contaminantes metálicos es inestable y su alta presión de vapor explica su volatilidad y las dificultades en su almacenamiento (Keshavarz et al., 2020).

Tabla 1. Componentes principales del aceite de menta (Skalicka-Woźniak & Walasek, 2014).

Componentes	Porcentaje (%)
Mentol	30-55
Mentona	14-32
Limoneno	1-5
Cineol	3,5-14
Mentofurano	1-9
Isomentona	1,5-10
Acetato de mentilo	2,8-10
Pulegona	4
Carvona	1

La *mentha piperita L*, es una planta perenne originario de Europa y comercializada por primera vez en Inglaterra alrededor de 1750, el AE de menta es usado en la actualidad en la industria médica, en la elaboración de cosméticos y como aromatizante (Skalicka-Woźniak & Walasek, 2014).

3.2.2 IMPACTO DE LA ECONOMÍA DEL ACEITE ESENCIAL DE MENTA

El comercio actual de los AE es muy amplio a nivel mundial y según el último registro en el 2021 en Colombia se importó \$17.8 M en aceites esenciales y se exportó \$1.46 M convirtiéndose en el exportador número 88 de aceites esenciales en el mundo. Por otra parte, en el último reporte en el 2021 se estableció que el comercio mundial de la *Menta piperita* es de \$197 M (Datawheel LLC, 2023). De acuerdo con literatura (Radivojac et al., 2021), se espera que la demanda mundial de AE de menta alcance los 330.2 millones de dólares para el 2025.

3.3 LÍQUIDOS IÓNICOS

Los líquidos iónicos (LIs), se desarrollaron por primera vez en 1914 por Walden con la síntesis del nitrato de etilamonio $[\text{EtNH}_3] [\text{NO}_3]$ con un punto de fusión de 285 K (Díaz Alvarez, 2012). En 1948, Hurley y Wier estudiaron los iones cloroaluminatos en el instituto Rice en Texas (Y. L. Wang et al., 2020). Sin embargo, hasta 1970 Osteryung y Wilker, realizaron la síntesis de sales líquidas a temperatura ambiente con un enfoque hacia la electroquímica, desde 1980 hasta la actualidad se siguen realizando numerosas investigaciones (Wilkes, 2002).

Los LIs son sales que se consideran amigables con el medio ambiente que presentan baja presión de vapor, alta conductividad iónica, son reutilizables, no corrosivos y poseen alta estabilidad térmica (Rahman et al., 2022). Entre sus aplicaciones más relevantes se encuentra su uso como solvente en diferentes áreas científicas y tecnológicas (Fukumoto et al., 2005). En este sentido, se han logrado avances hacia la sustitución de disolventes orgánicos volátiles por un grupo de sales orgánicas con un punto de fusión inferior a 100 °C (Hernández-Bravo et al., 2022). Los LIs pueden ser diseñados para ajustar diferentes factores como la polaridad, la viscosidad, la conductividad electroquímica entre otros (Syahmina & Usuki, 2020). Además, los LIs se viene evaluando en el almacenamiento de energía térmica renovable, agente antimicrobiano, lubricantes, disolventes de la reacción y aplicaciones biomédicas entre otras (Ye et al., 2022) (Michalski et al., 2023) (Gao et al., 2023).

3.4 COLINA

La colina es un componente básico de la vitamina B₄ **Figura 2**, según la administración de drogas y alimentos de los EE. UU y la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria está clasificada como provitamina y es común en nuestro organismo (López-Sobaler et al., 2020). Por consiguiente, los AALIs de colina son de baja toxicidad, biocompatible y biodegradable (X. Li et al., 2022), (Kirchhecker & Esposito, 2016). Igualmente, los LIs de colina se han usado principalmente en el procesamiento de biomasa, captura de CO₂ y catálisis entre otros (Fedotova et al., 2019).

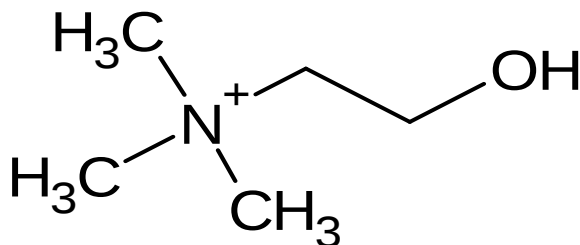


Figura 2. Estructura de la colina (catión) fuente: autor

3.5 AMINOÁCIDOS

Los aminoácidos son moléculas orgánicas que al combinarse forman proteínas, están compuestas por un grupo amino ($-\text{NH}_2$) y un grupo carboxilo ($-\text{COOH}$), por tal razón, cuando los aminoácidos se usan como aniones para crear AALIs estos son de baja toxicidad, ya que estos se descomponen por completo en el entorno natural (E. Li et al., 2023).

3.6 LIQUIDO IÓNICO A BASE DE AMINOÁCIDOS Y COLINA

Los líquidos iónicos de aminoácidos (AAILs), son una nueva generación más respetuosa con el medio ambiente en comparación con los LIs convencionales (Fakhraee, 2019). Los AAILs presentan propiedades como: fuerte polaridad, fuerte capacidad de formación de enlaces de hidrogeno, estabilidad en su centro quiral (Kirchhecker & Esposito, 2016) y un amplio potencial en sus diversas aplicaciones como son el ámbito biológico, medico, farmacéutico, biotecnológico, así como en la industria química y petroquímica (Fan et al., 2022).

Los aminoácidos pueden usarse para la formación de LIs (anión y catión), ya que están compuestos por un grupo amino de carácter básico ($-\text{NR}_2$) y un ácido carboxílico ($-\text{COOH}$), por consiguiente, la flexibilidad de las cadenas laterales de los aminoácidos contribuye significativamente a la función de los LIs (Patil et al., 2021). Las investigaciones de las propiedades fisicoquímicas y las interacciones moleculares de los AAILs ayudan a comprender el enorme potencial de sus aplicaciones (Tao et al., 2013) (Fukumoto et al., 2005).

Análogamente, los líquidos iónicos derivados de aminoácidos y colina se consideran candidatos apropiados por su biodegradabilidad y biocompatibilidad para procesos de extracción, catálisis, sorción de CO_2 y tribología entre otras (Noorani & Mehrdad, 2022), (E. Li et al., 2023).

3.7 QUÍMICA COMPUTACIONAL

La química es la ciencia que estudia la construcción, transformación y propiedades de las moléculas (Champagne et al., 2013). Actualmente, una de las ramas que ha tenido un mayor enfoque es la química teórica y computacional, la cual se basa en la aplicación de métodos matemáticos y leyes fundamentales de la física, la cual se encarga de resolver problemas químicos mediante el uso de cálculos que permite predicciones de una forma muy precisa (Metin et al., 2023). La química computacional está compuesta por: matemática, ciencia de datos, informática y habilidades computacionales (Vorontsov & Smirniotis, 2023).

Por consiguiente, la química cuántica predice las estructuras de las moléculas, así como sus propiedades fisicoquímicas y su geometría (Bartolomé, 2012). A partir del estudio de la química cuántica se ha analizado el comportamiento de las partículas elementales (Pyrkov et al., 2023), donde las ondas poseen cualidades de partículas y las partículas de onda, de ahí el concepto dualidad onda partícula, siendo posible desarrollar una función de onda a los materiales (Arbab & Mohamed, 2021), no obstante, se presentó un problema al no saber de forma exacta la posición y el momento lineal de un partícula en el mismo instante, y de ahí surgió el principio de *incertidumbre de Heissenberg*, por lo tanto, el resultado de dicha función de onda era desconocido y se basa en la resolución de la ecuación de Schrödinger, pero solo presento un resultado exacto para funciones de onda monoelectronicas, por tal razón, para el resto de sistemas se utilizan diferentes aproximaciones (Bartolomé, 2012).

La química computacional se desarrolló para la década de los 80 con el objetivo de obtener resultados más precisos a partir de la ecuación de Schrödinger **Ecuación 1**, por lo tanto, la química computacional brinda las técnicas operacionales con la finalidad de resolver modelos teóricos con la finalidad de probar su validez y poder realizar comparaciones simultaneas con datos experimentales si se encuentran reportados (García, 2018).

$$H\psi = E\psi$$

Ecuación 1. *Ecuación de Schrödinger (García, 2018).*

En 1925 el físico austriaco Erwin Schrödinger formula su ecuación dando origen a la química cuántica, la cual es capaz de explicar el espectro de los sistemas hidrogenoides, de manera que, a partir de dicha formula se dio origen a métodos para la aproximación a la solución de la ecuación de Schrödinger con la finalidad de ser usado en sistemas que no fueran monoelectrónicos (García, 2018). Por consiguiente, a partir de la complejidad de los cálculos se desarrollaron métodos computacionales (Giacomantone et al., 2017), los cuales consisten en el diseño y la elaboración de algoritmos mediante modelos y herramientas matemáticas, con el análisis numérico que simula la realidad (Mó & Yáñez, 2011). En los años 40 se desarrollan los primeros sistemas de un método llamado *ab initio*, pero fue hasta 1956 que el MIT usando un conjunto de funciones, aplicó el método *ab initio* para moléculas diatómicas, razón por la cual John A. Pople recibió el premio nobel de Química en 1998, por sus valiosos aportes a la química cuántica, al brindar una herramienta para interpretar y predecir las propiedades de los compuestos químicos (García, 2018).

3.7.1 APLICACIONES DE LA QUÍMICA COMPUTACIONAL

El desarrollo de nuevos materiales y fármacos han llevado a la búsqueda de nuevos métodos con un bajo costo económico sin el uso de área experimental, por lo tanto, a partir del uso de la química computacional se puede obtener resultados tales como (García, 2018):

- Momento dipolar y polarizabilidad.
- Las energías relativas de varias moléculas.
- Propiedades termoquímicas.
- Arreglos geométricos de los átomos que corresponden a moléculas estables y sus respectivos estados de transición.
- Propiedades espectroscópicas.

3.7.2 GAUSSIAN Y GAUSSIAN VIEW

Gaussian es un software usado por la química teórica a partir de la ecuación de Schrödinger, la cual se basa en la teoría de orbitales moleculares (TOM) a partir de parámetros iniciales, tales como: el tipo de método *ab initio* (Hartree-Fock), funcional de densidad (DFT), función de base (6-311+G*), coordenadas iniciales de la molécula, distancia, ángulos, diedros, carga y multiplicidad (Pereira et al., 2017).

El proceso gaussiano está determinado por algoritmos de aprendizaje superficial de aleatorización, el cual es usado para resolver problemas de inteligencia artificial,

procesamiento de imagen y la predicción de series temporales (J. Zhao et al., 2023). Dicho modelo de regresión combina la incertidumbre del modelado en el software Gaussian 09, de manera que, al ser usado lleva a cabo cálculos de optimización para obtener propiedades fisicoquímicas de las estructuras moleculares (W. Wang & Zhou, 2021). El software GaussView es una interfaz gráfica que se emplea para visualizar y analizar las moléculas como se muestra en la **Figura 3** (Gómez, 2013).

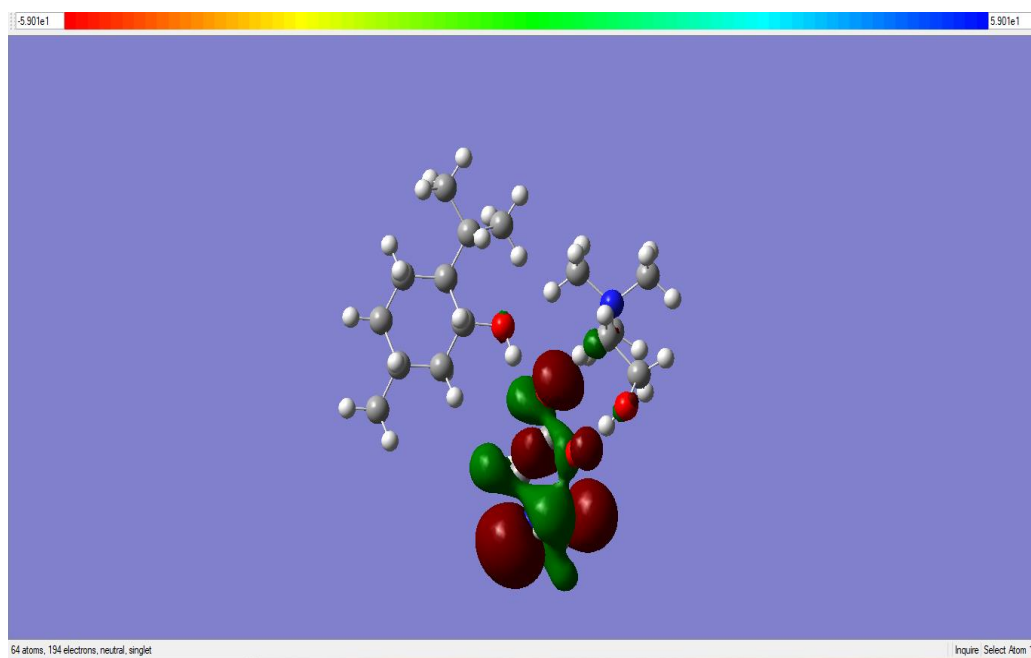


Figura 3. Plantilla GaussView fuente: autor

3.7.3 MÉTODOS COMPUTACIONALES

Los métodos computacionales son aplicados con el objetivo de resolver problemas químicos de interés y están divididos en dos áreas:

- **Mecánica Molecular:** Se basa en modelos matemáticos de la función de onda de una molécula y la energía del compuesto se expresa por medio de la **Ecuación 2**, de igual manera, este modelo no usa función de onda o densidad electrónica total, por lo que los parámetros son obtenidos de cálculos *ab initio* o de datos experimentales, por otra parte, presenta limitaciones al no proporcionar ninguna propiedad electrónica (Guevara, 2016).

Por lo tanto, la mecánica molecular representa a las moléculas como un conjunto de esferas de diferente masa (m) y se distinguen sus distintos tipos de interacciones como son: interacciones de enlace (tensión), interacción angular (flexión), interacción de

torsión y la interacción van der Waals, por consiguiente, la sumatoria de todas ellas constituye a la energía total de la molécula **Ecuación 2** (Torres. et al, 2009).

$$E = \sum_{\text{enlaces}} E_{\text{estirar}} + \sum_{\text{angulos}} E_{\text{doblar}} + \sum_{\text{diedrales}} E_{\text{torsión}} + \sum_{\text{pares}} E_{\text{no-enlace}}$$

Ecuación 2. Ecuación de la energía del compuesto.

- **Estructura Electrónica:** Se encarga de resolver la ecuación de Schrödinger, aunque no existe una solución exacta a dicha ecuación, excepto para los sistemas hidrogenoides, por consiguiente, existen varias aproximaciones matemáticas para su solución, las cuales se clasifican en 3 métodos: método *ab initio*, se basa en aproximaciones a la solución de Schrödinger sin la inclusión de datos experimentales, método semiempírico, el cual se basa en la aproximación de la ecuación de Schrödinger con la inclusión de datos experimentales y el método de teoría funcional de densidad (DFT), el cual establece que la energía de una molécula está determinada por su densidad electrónica en vez de la función de onda (Guevara, 2016).

3.7.3.1 TEORÍA DEL FUNCIONAL DE LA DENSIDAD (DFT)

Se encarga de calcular las estructuras electrónicas de átomos, moléculas y sólidos, teniendo como finalidad la comprensión cuantitativa de las propiedades de los materiales a partir de las leyes fundamentales de la mecánica cuántica, al enfocarse en la utilización de la densidad de un cuerpo como variable fundamental, por lo tanto, es computacionalmente factible incluso para sistemas grandes, análogamente, los fundamentos de dicha teoría fueron desarrollados por Hohenberg-Kohn y Kohn-Sham (Kurth et al., 2005) y (Atoms et al., 1989). Actualmente, DFT es uno de los modelos de estructuras electrónica más usados por su precisión y costo computacional, ya que se basa en un procedimiento variacional alternativo a la solución de Schrödinger, en el cual el funcional de la energía es minimizado con respecto a la densidad electrónica, por lo tanto, pasa de ser un problema de alta dimensión en uno de baja dimensión, siendo computacionalmente manejable (Behr & Graswald, 2022).

Las primeras aplicaciones de DFT a la química fueron con técnicas numéricas de onda dispersas y para la década de 1970 se combinaron varias bases de metodologías establecidas

con integración numérica para manejar la correlación de intercambio no analítico, en 1980 se establecieron tecnologías computacionales confiables para la química DFT, siendo posible las evaluaciones (Kohn et al., 1996).

La principal ventaja del uso de la densidad electrónica es que solo depende de 3 coordenadas espaciales $\rho(x, y, z)$, siendo independiente del número de electrones, por lo que DFT tiene el mismo número de variables, siendo así independiente a la medida del sistema. Por lo tanto, el principal objetivo de DFT es diseñar funcionales que conecten la densidad electrónica con la energía, por lo que la energía electrónica del sistema pasa a ser funcional de densidad. La clave de la teoría es dividir el funcional de la energía cinética en dos partes: la primera, la energía cinética exacta y la segunda, un término de corrección como la energía de intercambio y correlación (Guevara, 2016).

3.7.3.2 FUNCIONAL B3LYP

El B3LYP es una función híbrido compuesto por el funcional de intercambio exacto de Hartree Fock (E_{HF}^X), el funcional de intercambio de aproximación local (E_{LDA}^X), un funcional GGA de intercambio (Becker 88), dos funcionales de correlación como son: uno de aproximación local (E_{LDA}^C) y otro GGA de Lee-Yang-Parr (E_{LDA}^C), dando como resultado la **Ecuación 3**.

$$E_{B3LYP}^{XC} = aE_{HF}^X + (1 + a)E_{LDA}^X + bE_{B88}^X + (1 - C)E_{LDA}^C - cE_{LYP}^C$$

Ecuación 3. Ecuación de la función híbrido de B3LYP.

Por lo tanto, los coeficientes a , b y c determinan los ajustes con datos experimentales para optimizar energías de disociación, por ende, a partir de los resultados obtenidos este funcional es ampliamente usado en compuestos y moléculas (Guevara, 2016).

3.7.3.3 BASE 6-311++G**

La base 6-311++G**, la parte de valencia de un átomo de la primera fila está representado por una función interna de tres gaussianas y una función gaussiana simple externa, por consiguiente, en el interior de la capa (que no son de hidrogeno), está representada por una sola función con cuatro, cinco o seis funciones gaussianas y en el siguiente nivel se agregaron funciones de polarización para dar flexibilidad adicional a la descripción molecular, dicha función de polarización son gaussianas de segundo orden para átomos que no son hidrogeno

y de primer orden (tipo p) gaussianas para hidrogeno, por consiguiente, dichas funciones tiene agregado a la base de valencia dividida 6-31G para dar 6-31G* y 6-31G ** (funciones de polarización en átomos pesados) (Krishnan et al., 1980).

Por lo tanto, la base 6-311G** tiene las siguientes características:

- Se elige para dar la energía más baja posible del estado fundamental atómico en el nivel de perturbación MollerPlesset de segundo orden.
- La división triple 311 para las funciones de base de valencia está asociada con una capa interna de seis gaussianas.
- Solo se utilizan cinco funciones (d) para funciones de polarización en átomos que no son de hidrogeno (Krishnan et al., 1980).

3.7.3.4. ENERGÍA DE INTERACCIÓN

La energía de interacción se expresa como la energía para el complejo menos las energías de las moléculas individuales **Ecuación 4** (Young, 2001).

$$\Delta H_{interacción} = (\Delta H_{complejo}) - (\Delta H_1 + \Delta H_2)$$

Ecuación 4. *Ecuación de la energía de interacción.*

Por lo tanto, $\Delta H_{complejo}$ = es la entalpia de la supermolécula formada por las especies interactuantes, ΔH_1 = es la entalpia de formación de la molécula 1 y ΔH_2 = es la entalpia de formación de la molécula 2, por esta razón, si el resultado $\Delta H_{complejo}$ es positivo presenta una dispersión en las moléculas, es decir, no existirá probabilidad de que se forme un complejo estable y si el valor es negativo el complejo presentara estabilidad y probabilidad de interacción (Leszczynski, 2012).

3.7.3.5 GEOMETRÍA, CARGA, MULTIPLICIDAD Y OPTIMIZACIÓN GEOMÉTRICA.

Las coordenadas de las moléculas están determinadas por su (Universidad Autonómica de Madrid, 1970):

Geometría: son las coordenadas de los núcleos de los átomos que forman la molécula.

Carga: es la carga neta del sistema, en la cual es: positiva para cationes, negativa para aniones y cero para sistemas neutros.

Multiplicidad: es el espín neto del estado electrónico (*singlete*: $S = 0$, *doblete*: $S = \frac{1}{2}$, *triplete*: $S = 1$), donde los sistemas moleculares neutros presentan un estado fundamental, es decir, el número total de electrones es par.

Optimización de geométrica: Consiste en variar las coordenadas de los núcleos para determinar el juego de posiciones, con la finalidad que la energía potencial total sea un mínimo local respecto a estas coordenadas.

3.7.3.6 PROPIEDADES ELECTRÓNICAS

Las propiedades electrónicas de interés en el presente estudio son: el potencial electrostático molecular (MEP), energías de orbitales moleculares fronteras HOMO y LUMO, superficie de energía potencial (PES) y momento dipolar.

3.7.3.6.1 POTENCIAL ELECTROSTÁTICO MOLECULAR (MEP)

El (MEP) es el potencial electrostático molecular, se define como la fuerza que actúa sobre una carga de prueba positiva en un punto r (x, y, z) en la aproximación de la molécula, su ecuación está determinada como la sumatoria de las contribuciones del núcleo y la función de onda electrónica **Ecuación 5** (Politzer & Murray, 2002).

$$V(r) = \sum \frac{Z_A}{|R_A - r|} - \int \frac{\rho(r')}{|r' - r|} dr'$$

Ecuación 5. Ecuación del potencial electrostático

El MEP se ocupa de la densidad de electrones y es ampliamente utilizado por técnicas computacionales por la capacidad de determinar las interacciones de sus pares de electrones, enlaces π , etc. Así mismo, es una herramienta útil para predecir ataques nucleofílica y electrofílico, a partir de la distribución de carga MEP, el cual es un mapa de contorno que adquiere una coloración de color rojo donde determina el (potencial negativo o las interacciones más fuertes), el azul (potencial positivo) y el verde (neutro) **Figura 4**, (Dege et al., 2022).



Figura 4. Escala de colores que representa las cargas atómicas (Dege et al., 2022)

De igual manera, las regiones negativas (rojo) están relacionadas con reacciones electrofílicas y las azules y verdes se relacionan con las regiones de reacción nucleofílica, (Dege et al., 2022).

3.7.3.6.2 ORBITALES MOLECULARES FRONTERA

Los orbitales frontera están constituidos por los orbitales HOMO (orbital molecular ocupado más alto) y LUMO (orbital molecular desocupado más bajo), dichos parámetros se pueden usar para definir y comprender las propiedades moleculares como son: la suavidad, la dureza, la excitabilidad, la polarizabilidad, la acidez, la basicidad, carga, transferencia y transiciones electrónicas de sistemas moleculares (Dege et al., 2022). La transición en todo el sistema molecular es la transición de HOMO a LUMO, por lo tanto, cuanto menor sea la diferencia de energía, menos energía será necesaria para la transición de electrones de HOMO a LUMO y mayor será la actividad de interacción (Fukui, 1982) **Ecuación 6.**

$$\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$$

Ecuación 6. Diferencia de la energía de los orbitales fronterizos.

3.7.3.6.3 SUPERFICIE DE ENERGÍA POTENCIAL (PES)

La superficie de energía potencial (PES), es la relación matemática o gráfica, entre la energía de una molécula o varias moléculas y su geometría, por lo tanto, la aproximación de Born-Oppenheimer dice que el núcleo de una molécula es estacionario a comparación de los electrones (Lewars, 2011).

Por lo cual, la energía electrónica forma una superficie como una función de las coordenadas nucleares, por tal razón, el operador Hamiltoniano puede ser descrito separando la energía cinética, la energía potencial del núcleo y los electrones como se muestra en la **Ecuación 7**. El PES se visualiza al resolver la ecuación de Schrödinger para un gran número de geometrías nucleares, el movimiento del núcleo en la PES y el uso de métodos clásicos como la 2ª ley de Newton (Guevara, 2016).

$$H = - \sum_i^{electrones} \frac{\nabla^2_i}{2} - \sum_i^{nucleo} \sum_j^{electrones} \frac{Z_i}{r_{ij}} + \sum_{i < j}^{electrones} \sum \frac{1}{r_{ij}}$$

Ecuación 7. Operador Hamiltoniano.

3.8 MOMENTO DIPOLAR

El momento dipolar es causado por la diferencia de electronegatividad entre los átomos que forman una unión (Rodríguez et al., 1982), por lo tanto, es directamente proporcional a esta diferencia e indica cuan distorsionada esta de la nube electrónica entorno al enlace y al átomo más electronegativo de la unión que atrae los electrones con mayor fuerza, por consiguiente, este producirá un dipolo en el enlace y de esta forma se conocerá que lugar de la molécula poseen mayor o menor densidad electrónica permitiendo predecir los centros electrofílicos y nucleofílicos (Gómez, 2013).

3.9 INTERACCIÓN DE VAN DER WAALS

De acuerdo con (Fosco & Hansen, 2023) la interacción de van der Waals, se da por la aparición de una fuerza de atracción, entre dos átomos neutros, por una correlación entre las fluctuaciones de sus momentos dipolares.

Así mismo, se establece que las interacciones no enlazantes de H intermoleculares e intramoleculares presenta una longitud y un ángulo de enlace específico, el cual indica que la interacción de H se caracteriza por tener una distancia menor a la distancia de van der Waals, la cual es H·····O de 2.72 Å y H·····N de 2.75 Å y tener un ángulo superior a 90° entre los átomos de C-H·····O **Ecuación 8** (Y. Zhang et al., 2010). Por lo tanto, el criterio de van der Waals establece que:

$$X \text{ Interacción} < \sum r_a + r_b$$

Ecuación 8. Criterio de van der Waals, interacción no enlazante

X: distancia

r_a y r_b: radios de van der Waals átomos involucrados en la interacción

La polaridad es una propiedad que tiende a separar las cargas eléctricas en su estructura y está relacionada directamente con las fuerzas de interacciones tales como: la solubilidad,

punto de fusión y ebullición, por lo tanto, están relacionadas con las fuerzas de interacción de van der Waals la cual se clasifica en tres tipos, como lo señala (Park & Seo, 2011):

- Fuerzas de atracción de Keesom (interacciones de dipolo – dipolo): interacción de las moléculas polares, es decir, tiene un polo positivo y otro negativo y se orienta para que el polo positivo se acerque con el polo negativo.
- Fuerza de atracción de Debye (Interacciones dipolo permanente – dipolo inducido): interacción entre una molécula polar y otra apolar, pero con una polaridad inducida, es decir, el dipolo induce un dipolo transitorio en la molécula apolar.
- Fuerza de dispersión de London (dipolo inducido - dipolo inducido): interacciones entre moléculas apolares, es decir, el movimiento de electrones induce dipolos transitorios por lo que provoca atracciones entre ellas (interacciones débiles).

3.10 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS MOLECULARES DE LOS AALIs

La reactividad es un parámetro muy usado en química para determinar qué tan fácil es para una molécula experimentar una reacción química, por lo tanto, la suavidad (S) es un indicador de las secuencias de reactividad intermolecular **Ecuación 13** (Akhtari et al., 2013). Así mismo, la dureza química (η) corresponde a la separación entre HOMO y LUMO, cuanto mayor es la brecha de energía entre los orbitales más dura es la molécula, puesto que, mide la resistencia al cambio en la distribución electrónica **Ecuación 12** (De et al., 2018).

De la misma manera, el potencial químico (μ) se encuentra relacionado con la electronegatividad, el cual establece que la densidad electrónica del sistema varia y los electrones pueden fluir de una región de alto potencial o mayor electronegatividad a uno de menor potencial o menor electronegatividad **Ecuación 11** (De et al., 2018).

La suavidad (S), potencial químico (μ) y dureza (η), son expresados sobre las bases de la aproximación de la diferencia finitas en términos de I , el cual es la energía necesaria para remover un electrón de un orbital atómico o molecular HOMO **Ecuación 9** y A , se determina como la ganancia de energía debido a la aceptación de un electrón en el orbital LUMO **Ecuación 10** (Akhtari et al., 2013).

$$I = -E_{HOMO}$$

Ecuación 9. *Energía de ionización*

$$A = -E_{LUMO}$$

Ecuación 10. *Afinidad electrónica*

$$\mu = \frac{1}{2}(I + A)$$

Ecuación 11. *Cálculo del potencial químico (μ)*

$$\eta = \frac{1}{2}(I - A)$$

Ecuación 12. *Cálculo de la dureza (η)*

$$S = \frac{1}{\eta}$$

Ecuación 13. *Cálculo de suavidad (S)*

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

4.1.1. Evaluar *in silico* las interacciones [AALIs+ mentol] por medio del método teoría funcional de densidad (DFT) con el nivel de cálculo B3LYP/6-311++G (d, p).

4.2 Objetivos Específicos

4.2.1. Diseñar y optimizar las geometrías de la molécula del mentol, catión (colina) y los aniones (glicinato, prolinato, sarcosinato y fenilalaninato) carboxilatos derivados de aminoácidos.

4.2.2. Optimizar las geometrías de los líquidos iónicos (AALIs) glicinato de colina, prolinato de colina, sarcosinato de colina, y fenilalaninato de colina, para obtener las estructuras de menor energía de interacción.

4.2.3. Optimizar los complejos (AALIs + mentol) para analizar las energías de optimización e interacción, orbitales moleculares frontera, energía ΔE_{Gap} , mapas de potenciales electrostáticos moleculares (MPE) y parámetros estructurales (ángulo y longitud).

5 METODOLOGÍA

La presente investigación se realizó mediante el software Gaussian 09 y GaussView, con el objetivo de evaluar (AALIs) y la molécula de mentol (**Figura 5 y 6**). Por consiguiente, mediante la teoría funcional de densidad (DFT), en el nivel de teoría B3LYP/6-311++G (d, p), se obtuvieron las optimizaciones de las estructuras, energías de interacción y los parámetros estructurales entre otros.

Estructura química del Anión	Anión	Estructura química del Catión (Colina)
	Glicinato [Gli]-	
	Prolinato [Pro]-	
	Fenilalaninato [Phe]-	
	Sarcosinato [Sar]-	

Figura 5. Líquidos iónicos (AALI), fuente: autor

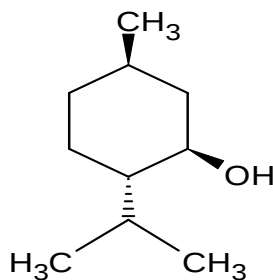


Figura 6. Molécula de mentol, fuente: autor

De igual manera, el equipo y software implementados en el presente estudio fueron:

- Computador hp, RAM 4 procesador Intel (R) Core (TM) i5-3470S CPU @ 2.90 GHz.
- Software científico: Gaussian 09 y su visualizador GaussView, con una temperatura de 298 K y 1 atm.
- ACD/ChemSketch Versión 2.0 (versión libre).

5.1 SECUENCIA PARA OBTENER LA OPTIMIZACIÓN DEL COMPLEJO

5.1.1 DISEÑO DE LAS ESTRUCTURAS EN ACD/ChemSketch:

Se diseñaron de las moléculas en ACD/ChemSketch (**Figura 7**) versión 2.0 (versión libre), de los iones y la molécula de mentol, como se visualiza en la (**Figura 5 y 6**) en 2D.

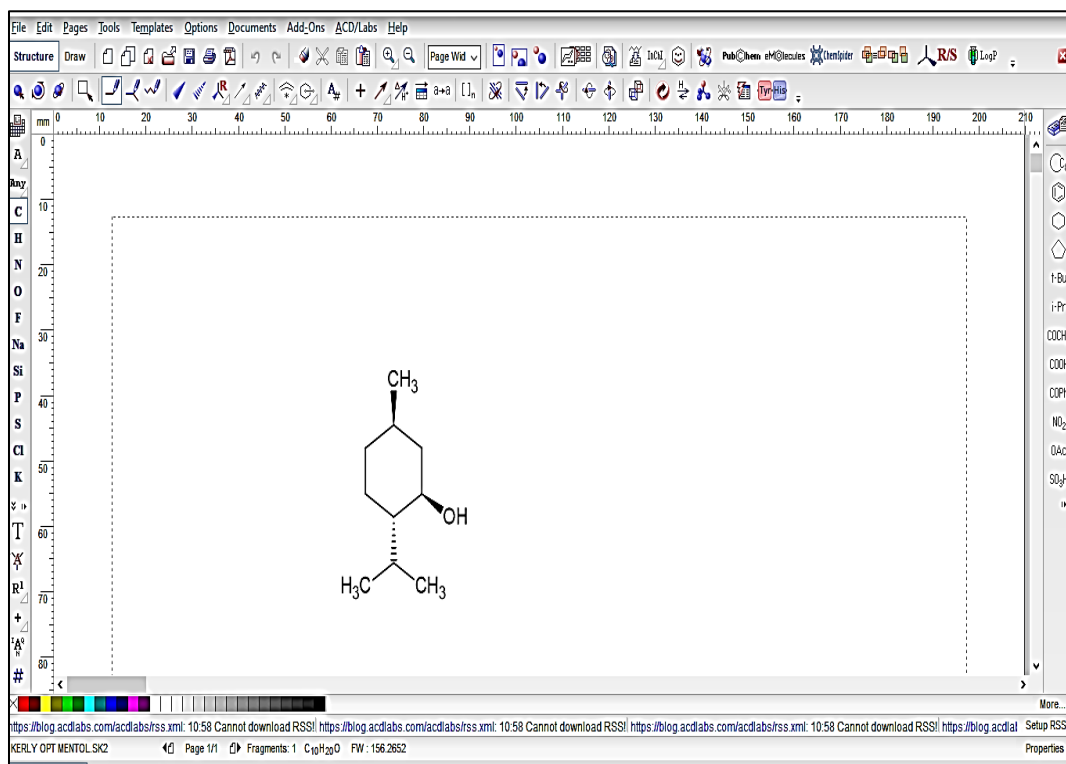


Figura 7. Diseño de la molécula en ACD/ChemSketch, fuente: autor

5.1.2 OPTIMIZACIONES:

Empleando el software Gaussian 09, se obtuvieron las estructuras optimizadas de menor energía de los (iones, mentol, AALIs y el complejo [AALIs + mentol]), con el método de la teoría funcional de densidad (DFT) en el nivel de cálculo *B3LYP/6-311++G**(d, p)*.

5.1.2.1 OPTIMIZACIÓN DE LOS IONES (CATIÓN Y ANIÓN) Y MOLÉCULA DE MENTOL.

Los aniones, catión y molécula de mentol observados en la (**Figura 5 y 6**), se optimizaron individualmente por el método DFT (**Figura 8**).

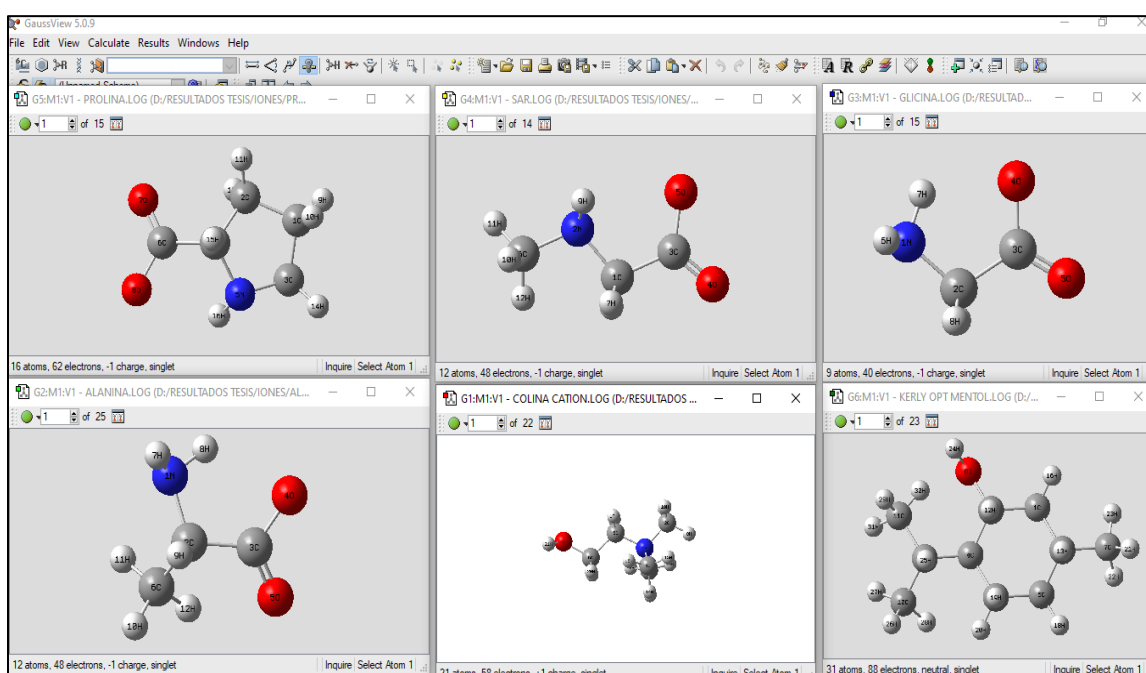


Figura 8. Optimización de aniones, catión y aceite esencial de mentol, fuente: autor

5.1.2.2 OPTIMIZACIÓN DE LOS LÍQUIDOS IÓNICOS (AALIs).

Analizando los resultados obtenidos de la optimización de cada ion (anión y catión), se determinaron a partir del potencial electrostático (PES), la posición más óptima para el diseño inicial de los AALIs. Así mismo, se tuvo en cuenta en el catión los átomos que aportan carga electropositiva y del anión carga electronegativa, con el objetivo de optimizarlo en la posición más adecuada, como se observa en la **Figura 9**.

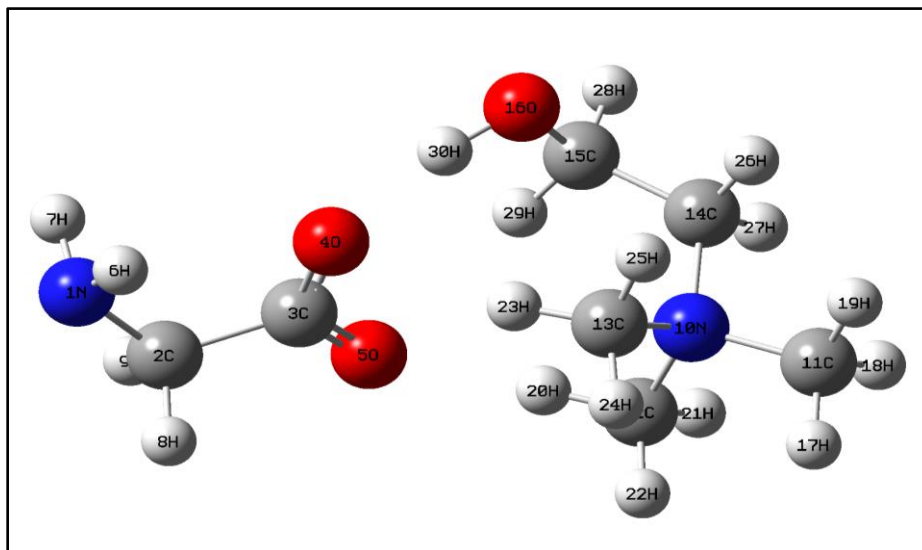


Figura 9. Optimización del líquido iónico (glicinato de colina), fuente: autor

5.1.2.3 OPTIMIZACIÓN DEL COMPLEJO (AALI) + MOLÉCULA DE MENTOL

De los resultados de las optimizaciones AALIs, se tuvo en cuenta las estructuras de menor energía y los mapas de potenciales electrostático para determinar la posición más adecuada para la interacción [AALIs + mentol], como se visualiza en la **Figura 10**.

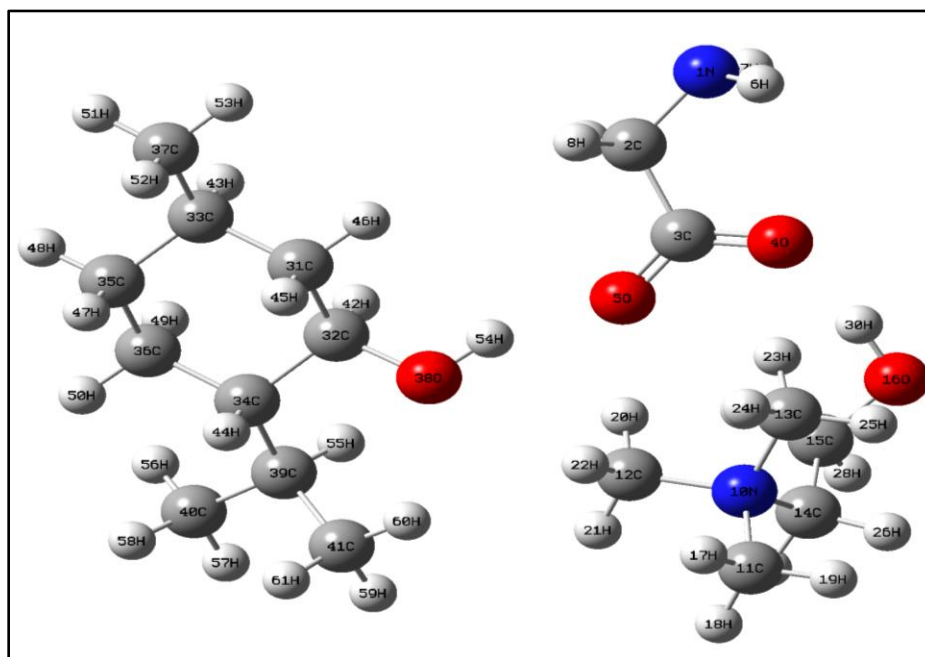


Figura 10. Optimización del complejo LI y mentol, fuente: autor

5.2 ENERGÍAS DE INTERACCIÓN DEL SISTEMA

Empleando la **Ecuación 4** se calculó las energías de interacción de cada complejo [AALIs + mentol], a partir de los resultados obtenidos de las energías de optimización mínima de los iones, mentol y complejo.

5.3. ORBITAL DE FRONTERA HOMO - LUMO Y POTENCIAL ELECTROSTÁTICO MOLECULAR (MEP)

A partir de las optimizaciones de cada molécula, AALIs y complejo, se obtuvieron los mapas de potencial electrostático y las energías de los orbitales HOMO - LUMO por medio de los siguientes pasos:

1. Resultados → Superficies/Contornos.
2. Acciones de Cubo → Nuevo cubo → HOMO – LUMO.
3. Acciones de Superficie → Nueva Superficie (**Figura 11**).

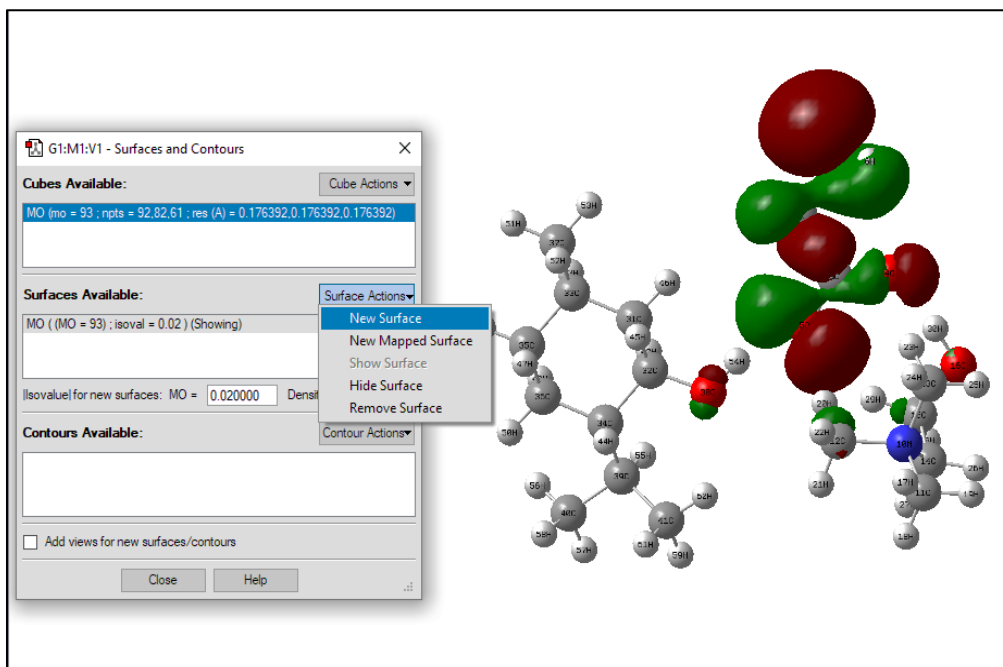


Figura 11. Obtención de orbitales HOMO y LUMO, fuente: autor

Para obtener el potencial electrostático molecular (MEP), se realizó por medio de los siguientes pasos:

1. Resultados → Superficies/Contornos.

2. Acciones de Cubo → Nuevo cubo → Densidad Total.
3. Acciones de Superficie → Nueva superficie mapeada (**Figura 12**) → ESP.

A partir de la información suministrada por el potencial electrostático de las zonas electrofílicas y nucleofílicas, se determinó los sitios más propensos a reaccionar al ceder o al aceptar electrón.

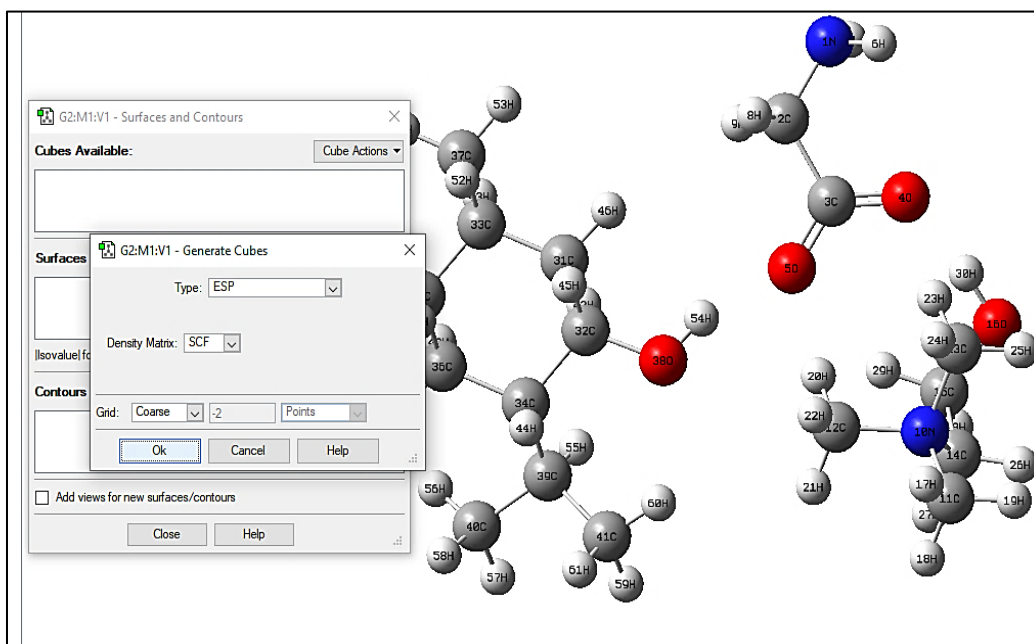


Figura 12. Obtención del potencial electrostático del glicinato de colina + mentol,
fuente: autor

5 RESULTADOS Y ANÁLISIS

5.1 OPTIMIZACIÓN DEL CATIÓN - ANIÓN Y LA MOLÉCULA DE MENTOL.

El catión colina, los aniones (glicinato, sarcosinato, prolinato y fenilalaninato) y la molécula de mentol (**Figura 5 y 6**), se optimizaron para la estructura con el menor valor de energía, utilizando el método DFT/B3LYP y un conjunto de bases conocidos 6-311++G (d, p). A partir de los resultados se obtuvieron los diagramas de energía, parámetros estructurales, potencial electrostático molecular (MEP) y el diagrama de orbitales de frontera (HOMO y LUMO).

En la **Figura 41- 47 (Anexos)**, se presentan los diagramas energéticos en función de la cantidad de optimizaciones de los iones y la molécula de mentol, a partir de los cuales se calcularon los valores mínimos de energía y el momento dipolar que se visualizan en la **Tabla 2**, obteniéndose la siguiente tendencia decreciente en el momento dipolar de los aniones estudiados: glicinato > sarcosinato > prolinato > fenilalaninato, es decir, se establecen interacciones electrostáticas tipo dipolo – dipolo con la molécula polar de colina.

Tabla 2. Energías de optimización y momento dipolar de los iones y molécula de mentol

Iones y molécula de mentol	Número de optimizaciones	Energía mínima de optimización (kJ/mol)	Momento Dipolar (D)
Mentol	23	-1960.122	1.8607
Colina	22	-1375.6251	3.6566
Glicinato	15	-1188.1554	3.9146
Sarcosinato	14	-1352.6973	6.8843
Prolinato	15	-1676.6564	8.1195
Fenilalaninato	17	-2319.6728	12.1498

En la **Tabla 3**, se presentan los parámetros estructurales: longitud de enlace covalente y ángulos de interacción (grados) de la optimización mínima del catión, aniones (fenilalanina, prolinato, sarcosinato, glicinato) y la molécula de mentol.

Tabla 3. Parámetros estructurales de los iones y la molécula de mentol

Molécula	Átomos	Longitud (Å)	Ángulo de la interacción	
Mentol	8O – 24H	0.9628	2C – 8O – 24H	108.1911°
Catión	O7 – H21	0.9633	6C – 7O – 21H	110.2636°
Glicinato	4O – 3C	1.2580	5O – 3C – 4O	129.1607°
	5O – 3C	1.2528		
Sarcosinato	5O – 3C	1.2578	5O – 3C – 4O	129.3690°
	4O – 3C	1.2501		
Prolinato	7O – 6C	1.2514	7O – 6C – 8O	129.2177°
	8O – 6C	1.2581		
Fenilalaninato	12O – 10C	1.2557	12O – 10C – 11O	129.3699°
	10O – 11C	1.2502		

La **Tabla 4**, presenta los datos de la diferencia de energía. De acuerdo con literatura, las transiciones electrónicas más comunes en todo el sistema molecular es la transición de HOMO a LUMO y cualquier otro tipo de transición va a requerir una mayor energía. Por lo tanto, entre menores sea los valores de ΔE_{GAP} **Ecuación 6**, menor será la energía necesaria para la transición electrónica de HOMO a LUMO y mayor será la actividad de la reacción, ya que representa un papel decisivo en las propiedades del sistema al describir la distribución de electrones en los átomos y moléculas (B. Wang et al., 2022).

Tabla 4. Valores Químico-cuánticos de las optimizaciones de los iones y molécula de mentol (ΔE_{GAP})

Moléculas	Energía HOMO (eV)	Energía LUMO (eV)	Energía Gap $\Delta E_{\text{L-H}}$ (eV)
Mentol	-0.2734	-0.0120	0.2614
Colina	-0.4329	-0.1543	0.2786
Glicinato	-0.0429	0.1123	0.1552

Sarcosinato	-0.0523	0.0904	0.1427
Prolinato	-0.0500	0.0878	0.1379
Fenilalaninato	-0.0610	0.0685	0.1296

5.1.1. MENTOL

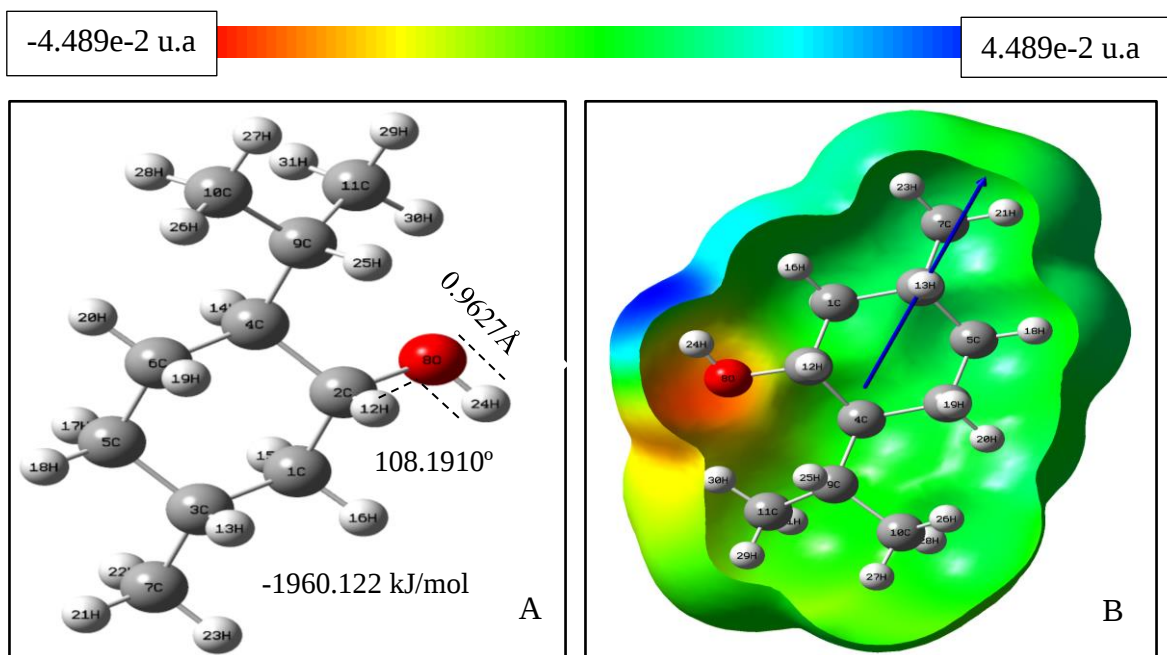


Figura 13. a) Optimización 23 del mentol, b) Mapa del potencial electrostático molecular del mentol, fuente: autor

La **Figura 41 (Anexos)**, muestra la molécula de mentol con un total de 23 optimizaciones y un mínimo de energía de -1960.122 kJ/mol, con una longitud de enlace O-H de 0.9628 Å **Figura 13A**, este valor se asimila al reportado teóricamente para el enlace O-H con 0.9624 Å (molécula orgánica) (Ramalingam et al., 2012).

En la **Figura 13B**, se observa el potencial electrostático molecular de la molécula de mentol donde el 8O (color rojo), se encuentra con carga parcialmente negativa, el 24H (color azul) con carga parcialmente positiva y el resto de la molécula (color verde) carentes de densidad electrónica.

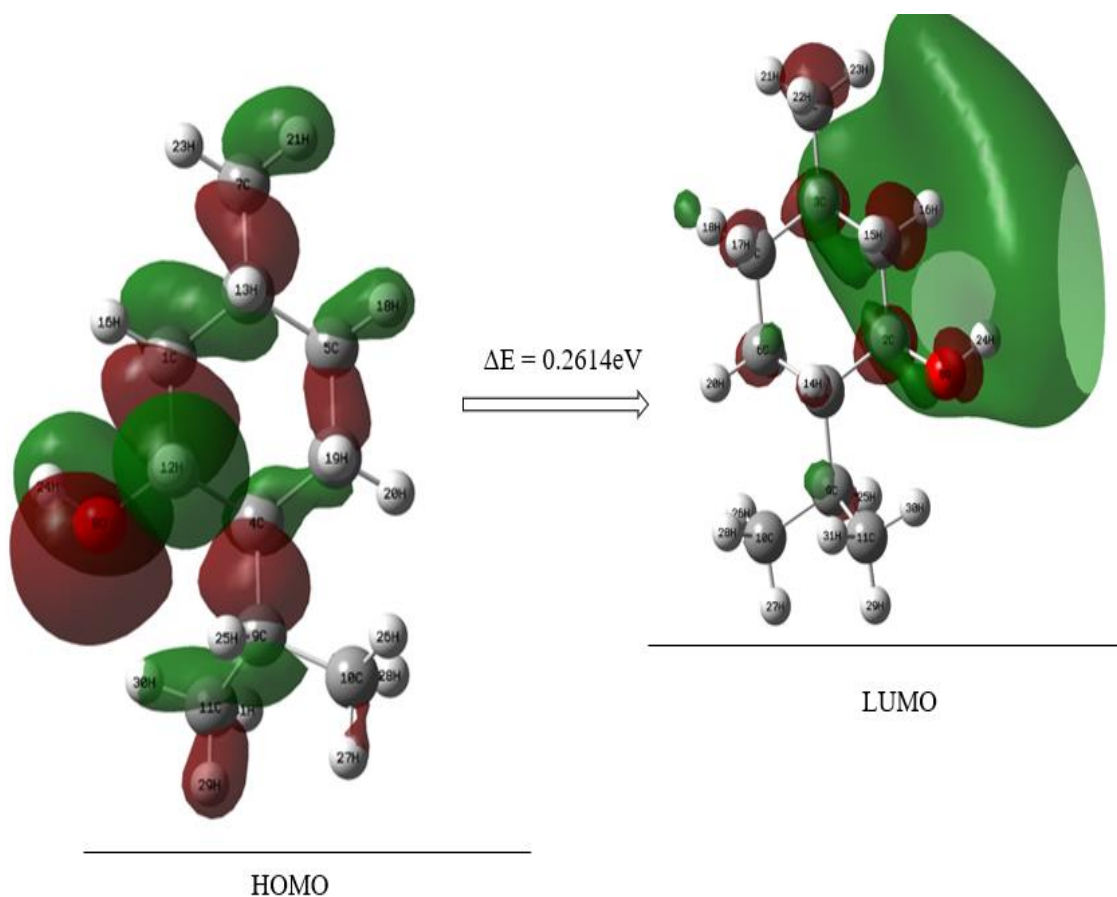


Figura 14. Diagrama de orbital molecular frontera de la molécula de mentol HOMO y LUMO, fuente: autor

La **Figura 14** muestra el orbital HOMO, con una mayor densidad electrónica alrededor de los átomos del ciclohexano y entre los átomos 8O y 2C. El orbital LUMO, tiene una nube de densidad electrónica deslocalizada en el 24H y con menor distribución sobre los átomos 8O, 2C, 1C, 3C y 7C. A partir de esto se establece que la diferencia de energía del orbital de frontera del Mentol es de 0.2614 eV.

5.1.2 COLINA (CATIÓN)

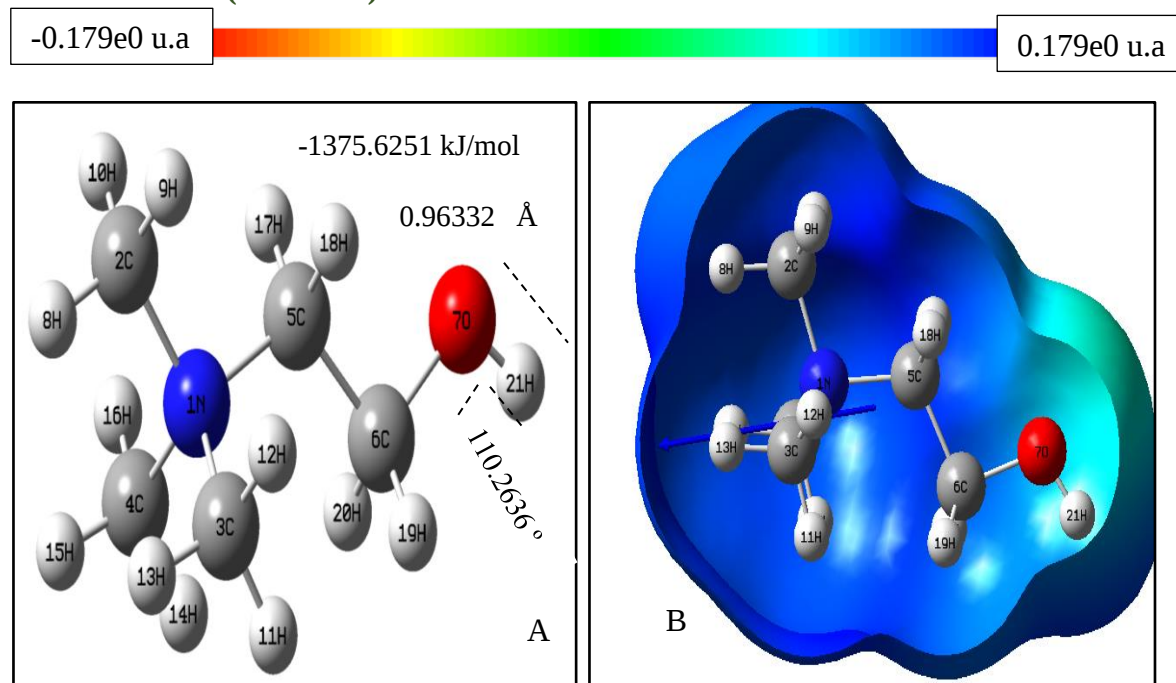


Figura 15. a) Optimización 22 de la colina, b) Mapa del potencial electrostático molecular de la colina, fuente: autor

La **Figura 43 (Anexos)**, muestra el diagrama de energía del catión colina con 22 optimizaciones y un mínimo de energía $-1375.62516 \text{ kJ/mol}$. La **Figura 15A**, presenta la longitud del enlace covalente (O - H) con $0.9633 \text{ \AA}$, de igual manera, este dato es similar al reportado teóricamente para la longitud de enlace O-H con $0,9624 \text{ \AA}$ (Ramalingam et al., 2012).

La **Figura 15B**, representa el mapa de potencial electrostático del catión colina, con una acumulación de carga parcialmente positiva (color azul oscuro), en casi todo el catión y una ligera deficiencia de electrones (color azul claro) en el 7O unido por un enlace covalente al 21H.

La **Figura 16**, presenta el orbital HOMO donde se observa las zonas más propensas a ataques electrofílicos en el 6C y 7O. El orbital LUMO, presenta la densidad electrónica deslocalizada, sobre los átomos 1N, 2C, 3C, 4C y 5C y en menor proporción sobre 5C y 7O. La diferencia de los orbitales es de 0.2786 eV .

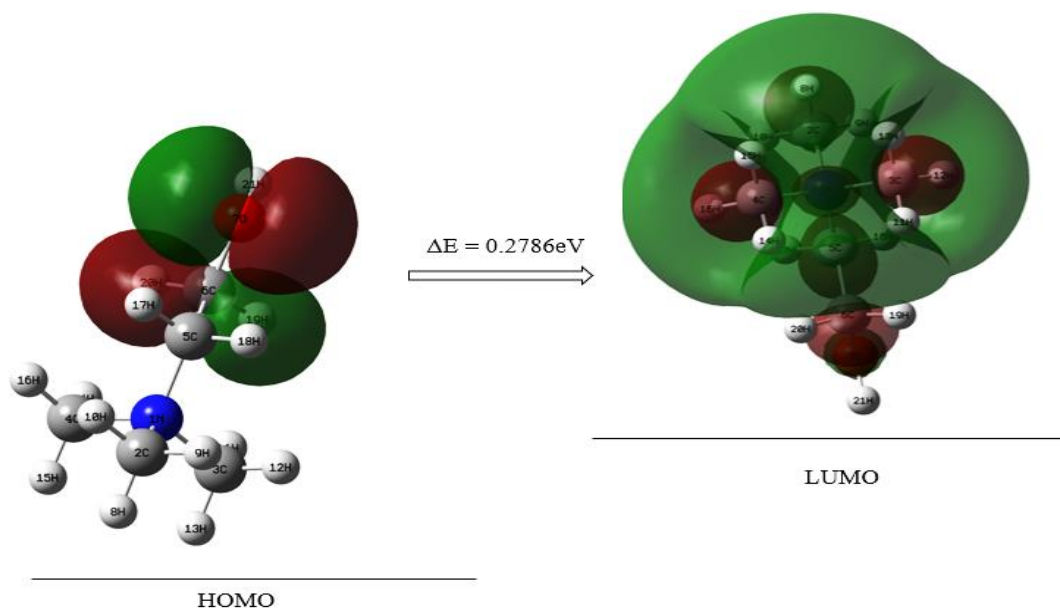


Figura 16. Diagrama del Orbital de frontera de la colina HOMO y LUMO, fuente: autor

5.1.3 GLICINATO (ANIÓN)

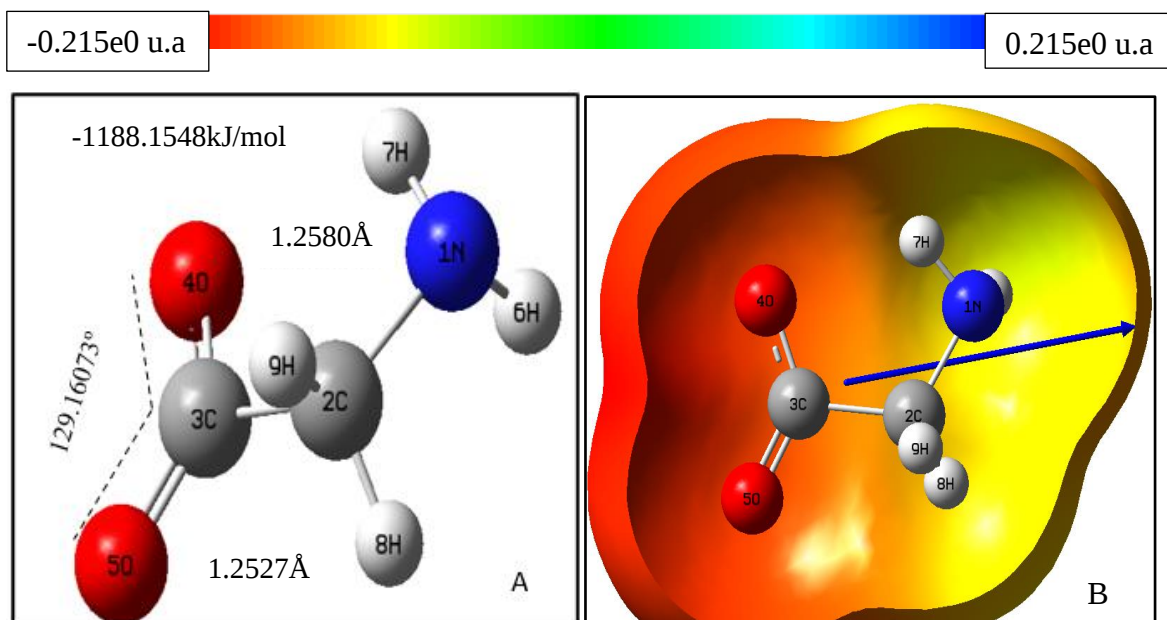


Figura 17. a) Optimización 15 del glicinato, b) Mapa del potencial electrostático molecular del glicinato, fuente: autor

En la **Figura 44 (Anexos)**, se observa 15 optimizaciones con una energía mínima de -1188.1554 kJ/mol y una longitud de enlace (3C - 4O) de 1.2580 Å y (3C - 5O) de 1.2527 Å **Figura 17A**, el cual se asemeja al valor de longitud reportado teóricamente para el enlace (C - O) con 1.2176 Å (Mathammal et al., 2016).

La **Figura 17B**, presenta el mapa del potencial electrostático del anión glicinato donde se encuentra en resonancia los átomos 4O-3C-5O de color rojo (carga parcialmente negativa), seguidamente, los átomos 2C y 1N en color amarillo (ligeramente rica en electrones).

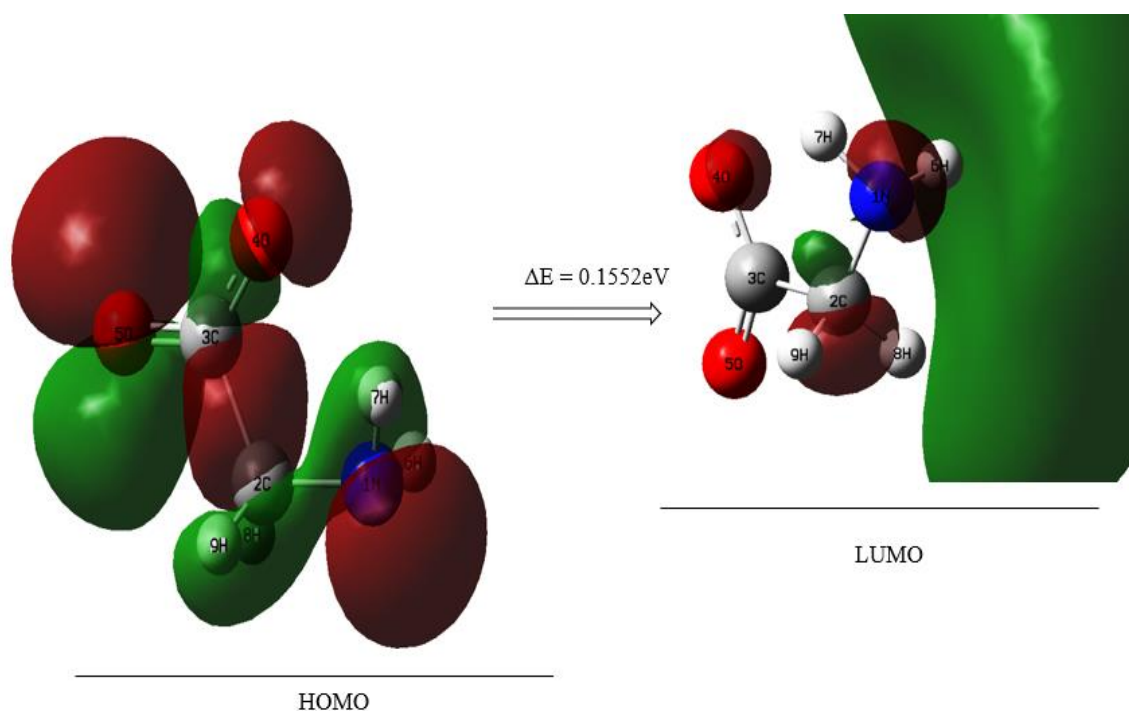


Figura 18. Diagrama de Orbital de frontera del glicinato: HOMO y LUMO, fuente: autor

La **Figura 18**, muestra el diagrama de orbitales HOMO con una distribución de densidad electrónica en los átomos de 1N, 2C, 3C, 4O y 5O indicando los posibles puntos de ataques electrofílicos. En el orbital LUMO se ubica la densidad electrónica deslocalizada sobre el átomo 6H y en menor proporción los átomos 2C, 1N y 4O de acuerdo con literatura, estas zonas indican los posibles ataques nucleofílicos (Anand et al., 2023). De igual manera, la diferencia de energía entre los orbitales LUMO y HOMO es de 0.1552 eV.

5.1.4. SARCOSINATO (ANIÓN)

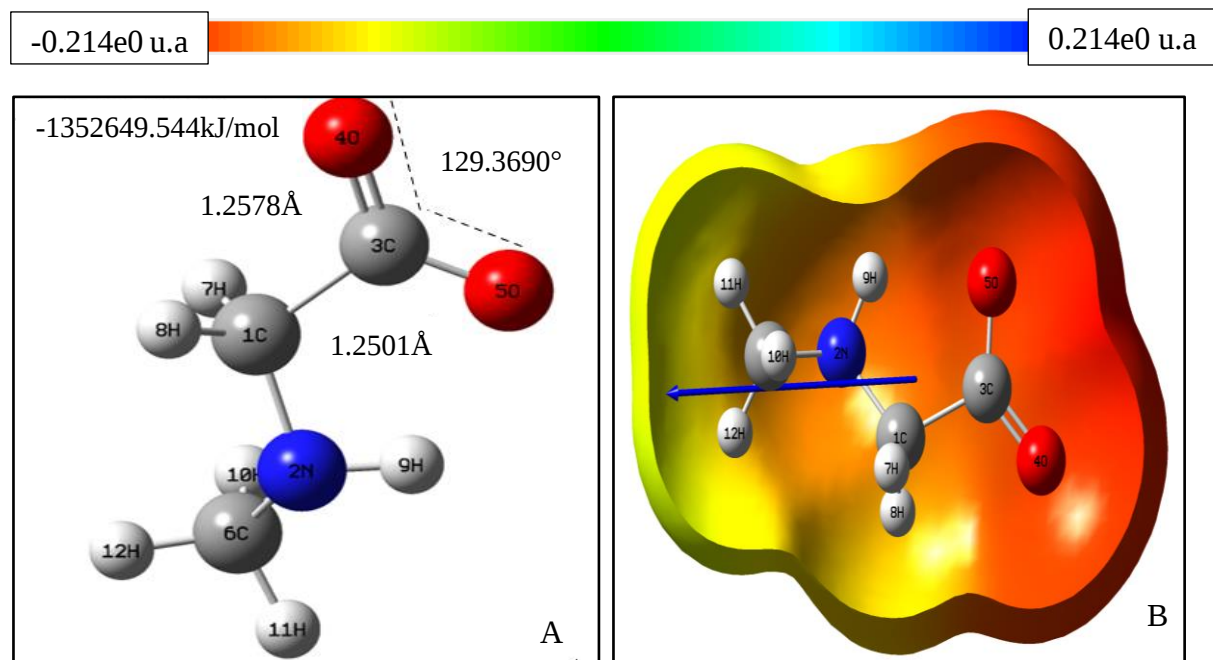


Figura 19. a) Optimización 14 del sarcosinato, b) Mapa de potencial electrostático molecular del anión sarcosinato, fuente: autor

En la **Figura 45 (Anexos)**, se visualiza el anión sarcosinato con 14 optimizaciones y una energía mínima de -1352.6973 kJ/mol, con una longitud de enlace de 1.2578 Å entre los átomos (3C - 5O) y 1.2501 Å entre (3C - 4O) **Figura 19A**, el cual se asemeja al valor de longitud reportado teóricamente para el enlace C - O con 1.2176 Å (Mathammal et al., 2016).

La **Figura 19B**, muestra el mapa de potencial electrostático del anión sarcosinato, donde los átomos 5O y 4O de color rojo indican las zonas ricas en electrones y los átomos 1C - 2N y 6C color amarillo a zonas ligeramente ricas en electrones (Demirciog, 2015).

La **Figura 20**, presenta el orbital HOMO con una distribución de la densidad electrónica sobre los átomos del anión 4O, 3C, 5O, 1C, 2N y 6C, indicando los posibles puntos de ataques electrofílicos. El orbital LUMO indica una deslocalización de densidad electrónica sobre los átomos 10H - 12H y 11H y en menor proporción 2N, 1C. La diferencia de energía de los orbitales de frontera es de 0.1427 eV.

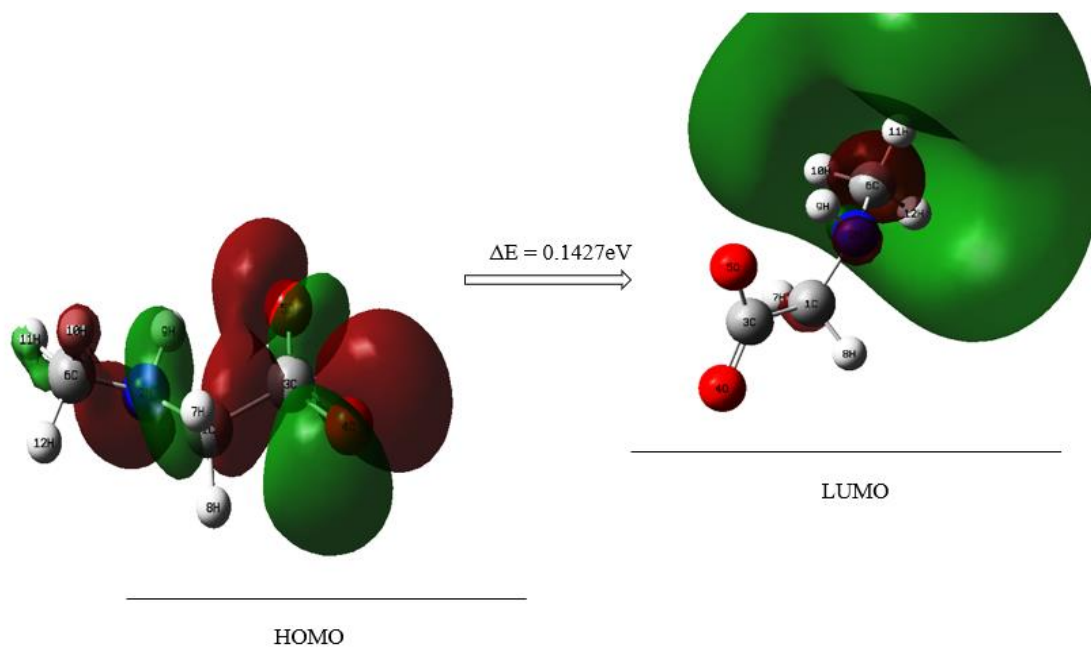


Figura 20. Diagrama de Orbital de frontera del sarcosinato HOMO y LUMO, fuente: autor

5.1.5. PROLINATO (ANIÓN)

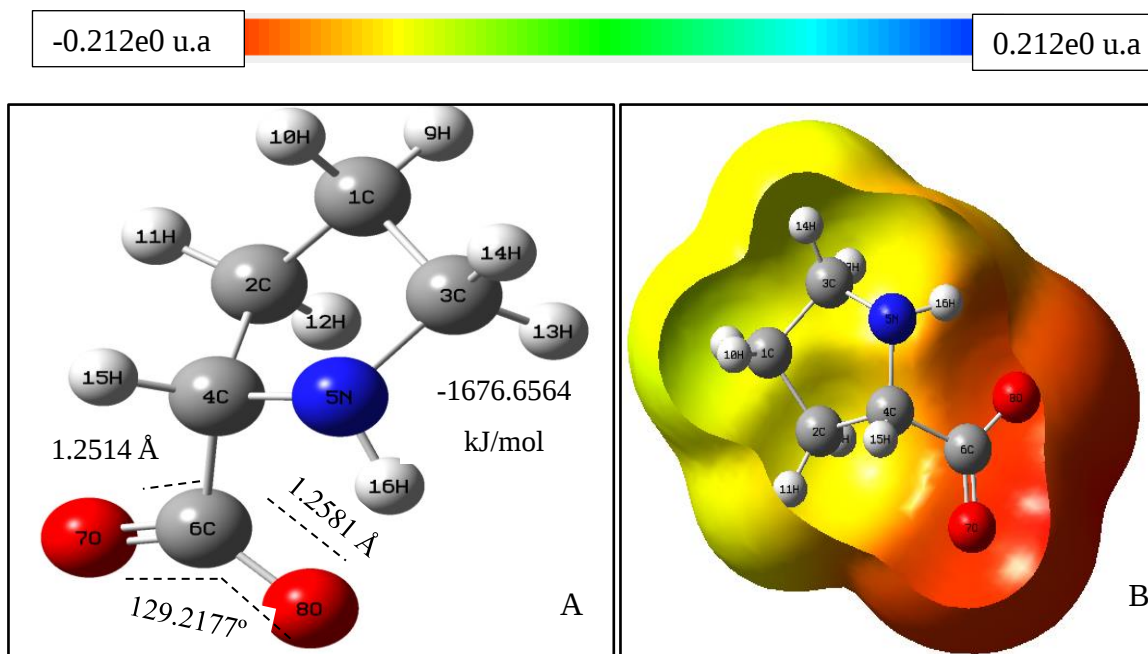


Figura 21. a) Optimización 15 del prolinato b) Mapa del potencial electrostático molecular del anión prolinato, fuente: autor

La **Figura 46 (Anexos)**, presenta el diagrama de energía del anión prolinato con un total de 15 optimizaciones de -1676.6564 kJ/mol y una longitud de enlace covalente entre los átomos (6C-7O) de 1.2514 Å y entre (6C-8O) de 1.2581 Å **Figura 21A**, el cual se asemeja al valor de longitud reportado teóricamente para el (C - O) con 1.2176 Å (Mathammal et al., 2016),

La **Figura 21B**, muestra el mapa del potencial electrostático con una distribución de carga sobre los átomos 12O, 10C y 11O de color rojo (carga parcialmente negativa), la cual se encuentra en constante resonancia y presenta la mayor electronegatividad del prolinato, seguidamente, los átomos del ciclo 9N, 8C y 7C de color amarillo se encuentran ligeramente rico en electrones.

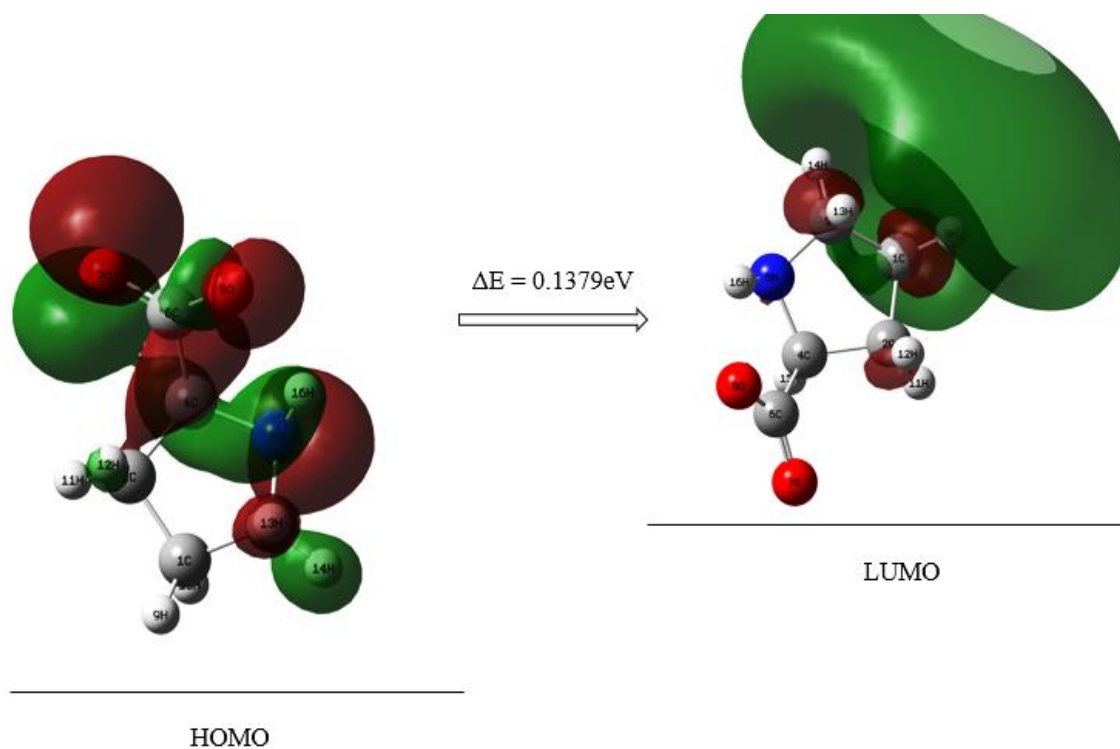


Figura 22. Diagrama de orbital de frontera del prolinato HOMO y LUMO, fuente: autor

En la **Figura 22**, se observan las zonas de ataque electrofílico sobre los átomos 7O, 6C, 8O, 4C y 5N, sobre el orbital HOMO. El orbital LUMO muestra la distribución de densidad

positiva sobre los átomos 1C,2C y 3C y en menor proporción sobre el átomo 5N, con una diferencia de energía de los orbitales de frontera de 0.1379 eV.

5.1.6. FENILALANINATO (ANIÓN)

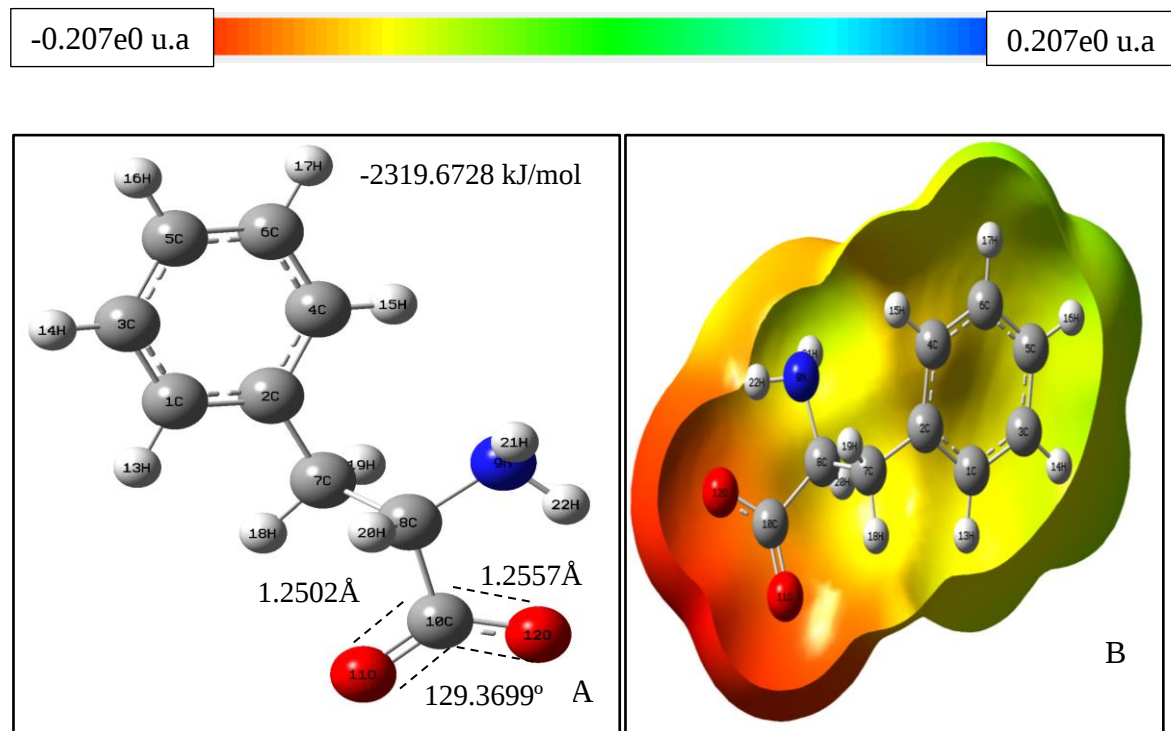


Figura 23. Optimización 17 del fenilalaninato, b) Mapa del potencial electrostático molecular del anión fenilalaninato, fuente: autor

La **Figura 47 (Anexos)** presenta el diagrama de energía del fenilalaninato con un total de 17 optimizaciones y un mínimo de energía de -2319.6728 kJ/mol, con una longitud de enlace entre los átomos (10C-12O) de 1.2557 Å y (10C-11O) de 1.2502 Å **Figura 23A**, el cual se asemeja al valor de longitud reportado teóricamente para el (C - O) con 1.2176 Å (Mathammal et al., 2016).

La **Figura 23B**, muestra la distribución de carga a través del mapa de potencial electrostático de los átomos de 12O y 11O de color rojo (zona rica en electrones), es decir, presenta carga parcialmente negativa y en constante resonancia, seguidamente, los átomos 9N, 8C, 7C y el ciclo son de color amarillo (ligeramente ricos en electrones). Los resultados son similares con lo reportado en literatura (El Ouafy et al., 2022).

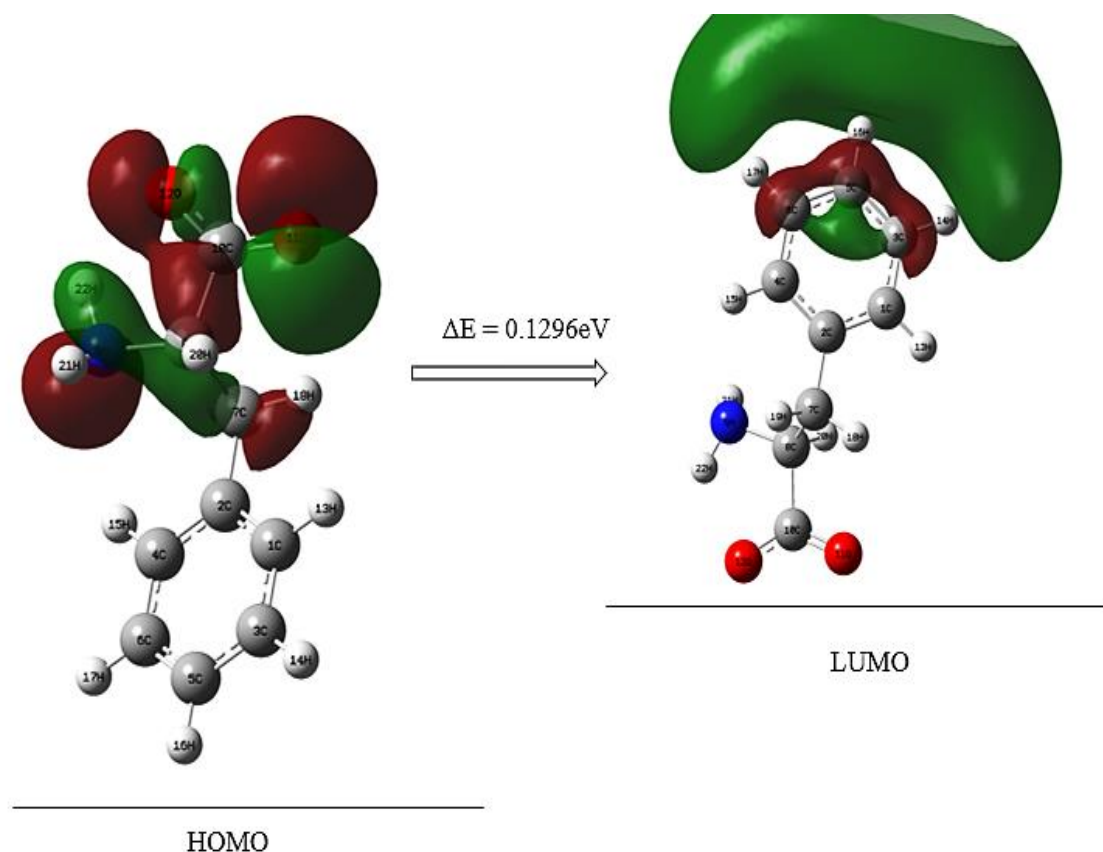


Figura 24. Diagrama del orbital de frontera del fenilalaninato HOMO y LUMO, fuente: autor

La **Figura 24**, representa el diagrama de orbital de frontera del fenilalaninato, con una distribución de densidad electrónica del orbital HOMO, indicando los posibles puntos de ataque electrofílico sobre los átomos 9N, 7C, 8C, 10C, 12O y 11O. El orbital LUMO establece una distribución de densidad electrónica deslocalizada sobre el átomo del 16H ubicado sobre la parte superior del anión y sobre los átomos 3C, 5C y 6C en menor proporción. La diferencia de energía de los orbitales moleculares frontera es de 0.1296 eV.

5.2. OPTIMIZACIÓN DE LOS LÍQUIDOS IÓNICOS (LI)

En la **Figura 48- 51 (Anexos)**, se presentan los diagramas con los números de optimización vs energía. La **Tabla 5** presenta el número de optimizaciones para cada líquido iónico derivado de aminoácidos (AALIs), con la finalidad de obtener la mayor estabilidad y menor energía, así mismo, se establece que los 4 AALIs presentan un momento dipolar $\neq 0$, es decir, son polares.

Tabla 5. Energías de optimización y momento dipolar de los AALIs

AALIs	Número de optimizaciones	Energía mínima de optimización (kJ/mol)	Momento dipolar (D)
Glicinato de colina	53	-2564.4707	12.3145
Sarcosinato de colina	114	-2728.9482	12.5833
Prolinato de colina	47	-3052.9502	12.6119
Fenilalaninato de colina	72	-3695.9505	9.1645

A partir de los resultados obtenidos de las optimizaciones de cada AALI se establecieron los parámetros estructurales en la **Tabla 6**, el cual contiene las interacciones de hidrógeno ($H \cdots X$) longitudes (Å) y los ángulos ($X - H \cdots X$). Los resultados concuerdan con lo reportado por (Y. Zhang et al., 2010), donde la distancia de van der Waals es menor a 2.72 Å para ($H \cdots O$) y 2.75 Å ($H \cdots N$) y el ángulo $C - H \cdots O$ es mayor a 90°, lo que sugiere la formación de las interacciones no enlazantes en los 4 líquidos iónicos.

Igualmente, al comparar los ángulos de los iones iniciales con la optimización mínima del líquido iónico, se observa una disminución del ángulo entre el anión glicinato con los átomos (5O - 3C - 4O) y el catión colina (15C - 16O - 30H), esto se debe a la atracción que presenta el O con mayor electronegatividad con sus pares de e- libres con el átomo de H, para formar las posibles interacciones no enlazantes.

Tabla 6. Parámetros estructurales para la formación de los AALIs

AALIs	Átomos	Longitud (Å)	Ángulo (X–H···X)	
Glicinato de colina	30H···4O	1.6570	16O – 30H···4O	170.68°
	23H···4O	2.1831	13C – 23H···4O	169.95°
	29H···5O	2.3782	15C – 29H···5O	143.33°
	20H···5O	1.9382	12C – 20H···5O	179.32°
	21H···26O	1.7485	7O – 21H···26O	165.59°
	18H···26O	2.4637	5C – 18H···26O	130.89°
	18H···25O	2.1213	5C – 18H···25O	144.19°
	12H···25O	2.0771	3C – 12H···25O	146.99°
Sarcosinato de colina	9H···25O	2.2984	2C – 9H···25O	139.80°
	21H···29O	1.7517	7O – 21H···29O	165.67°
	17H···29O	2.4644	5C – 17H···29O	131.11°
	17H···28O	2.1242	5C – 17H···28O	143.62°
	16H···28O	2.0713	4C – 16H···28O	147.15°
Prolinato de colina	10H···28O	2.3060	2C – 10H···28O	139.51°
	21H···30N	1.8683	7O – 21H···30N	173.94°
	33H···26O	2.0244	5C – 33H···26O	153.50°
	10H···33O	2.2515	2C – 10H···33O	144.12°
	16H···32O	1.9808	4C – 16H···32O	166.91°
Fenilalaninato de colina				

La **Tabla 7**, presenta la diferencia de energía de los orbitales HOMO y LUMO (Gap ΔE_{L-H}) **Ecuación 6**, de acuerdo con los resultados, la energía mínima de optimización de los AALIs varía en el siguiente orden de mayor a menor capacidad de reacción: prolinato de colina > sarcosinato de colina > glicinato de colina > fenilalaninato de colina. Por lo tanto, según la literatura entre más cercano a cero sea, será más propenso a reaccionar (B. Wang et al., 2022).

Tabla 7. Valores Químico-cuánticos de las optimizaciones de los AALIs
(ΔE_{GAP})

AALIs	Energía HOMO (eV)	Energía LUMO (eV)	Energía Gap ΔE_{L-H} (eV)
Glicinato de colina	-0.1955	-0.0417	0.1537
Sarcosinato de colina	-0.1846	-0.0418	0.1428
Prolinato de colina	-0.1832	-0.0420	0.1412
Fenilalaninato de colina	-0.2119	-0.0366	0.1752

La **Tabla 8** establece los resultados de las propiedades fisicoquímicas de los iones y la molécula de mentol, donde el potencial químico (μ) presentó valores negativos en los aniones (glicinato, sarcosinato, prolinato y fenilalaninato), indicando que la densidad electrónica puede variar espontáneamente, es decir, los electrones pueden fluir del orbital HOMO a LUMO, análogamente, la molécula de mentol y catión colina obtuvieron resultados positivos, por lo tanto, las moléculas tienden a atraer electrones sin cambiar su densidad electrónica **Ecuación 11** (De et al., 2018).

Por otra parte, la dureza (η) presenta valores positivos, es decir, tiene poca tendencia a dar o recibir electrones **Ecuación 12**. Así mismo, la suavidad (s) es inversamente proporcional a la dureza, por consiguiente, el catión colina es la molécula más dura al presentar la menor tendencia de dar y recibir electrones, análogamente, al obtener un menor valor en la suavidad le confiere menor reactividad **Ecuación 13** (De et al., 2018).

Tabla 8. Propiedades físico-químicas de los iones y molécula de mentol

Moléculas	PI eV (- E_{HOMO})	AE eV (- E_{LUMO})	Potencial químico (μ) (eV)	Dureza (η) (eV)	Suavidad (s) (eV)
Mentol	0.2734	0.012	0.1427	0.1307	7.6511
Colina	0.4329	0.1543	0.2936	0.1393	7.1787
Glicinato	0.0429	-0.1123	-0.0347	0.0776	12.8866
Sarcosinato	0.0523	-0.0904	-0.0190	0.0713	14.0154
Prolinato	0.05	-0.0878	-0.0189	0.0689	14.5137
Fenilalaninato	0.061	-0.0685	-0.0037	0.0647	15.4440

A partir de lo expuesto se establecen las propiedades fisicoquímicas de los AALIs en la **Tabla 9**, donde se determinó que el potencial químico (μ) presentó valores positivos, por consiguiente, los líquidos iónicos tienden a atraer electrones sin cambiar su densidad electrónica (De et al., 2018).

De igual manera, la teoría de ácidos y bases de Parr y Pearson determina que la dureza corresponde a la separación entre el orbital HOMO y LUMO, por lo tanto, los AALIs presentaron valores positivos, es decir, presenta poca tendencia a dar o recibir electrones, análogamente, la suavidad es inversamente proporcional a la dureza, por ende, el fenilalaninato de colina es el AALIs con mayor dureza y menor suavidad, es decir, presenta menor reactividad (De et al., 2018).

Tabla 9. *Propiedades fisicoquímicas del AALIs*

AALIs	I (E_{HOMO}) (eV)	A (E_{LUMO}) (eV)	Potencial químico (μ) (eV)	Dureza (η) (eV)	Suavidad (s) (eV)
Glicinato de colina	0.1955	0.0417	0.1186	0.0768	13.0072
Sarcosinato de Colina	0.1846	0.0418	0.1132	0.0714	14.0056
Prolinato de colina	0.1832	0.0420	0.1126	0.0706	14.1582
Fenilalaninato de colina	0.2119	0.0366	0.1242	0.0876	11.4122

5.2.1. GLICINATO DE COLINA

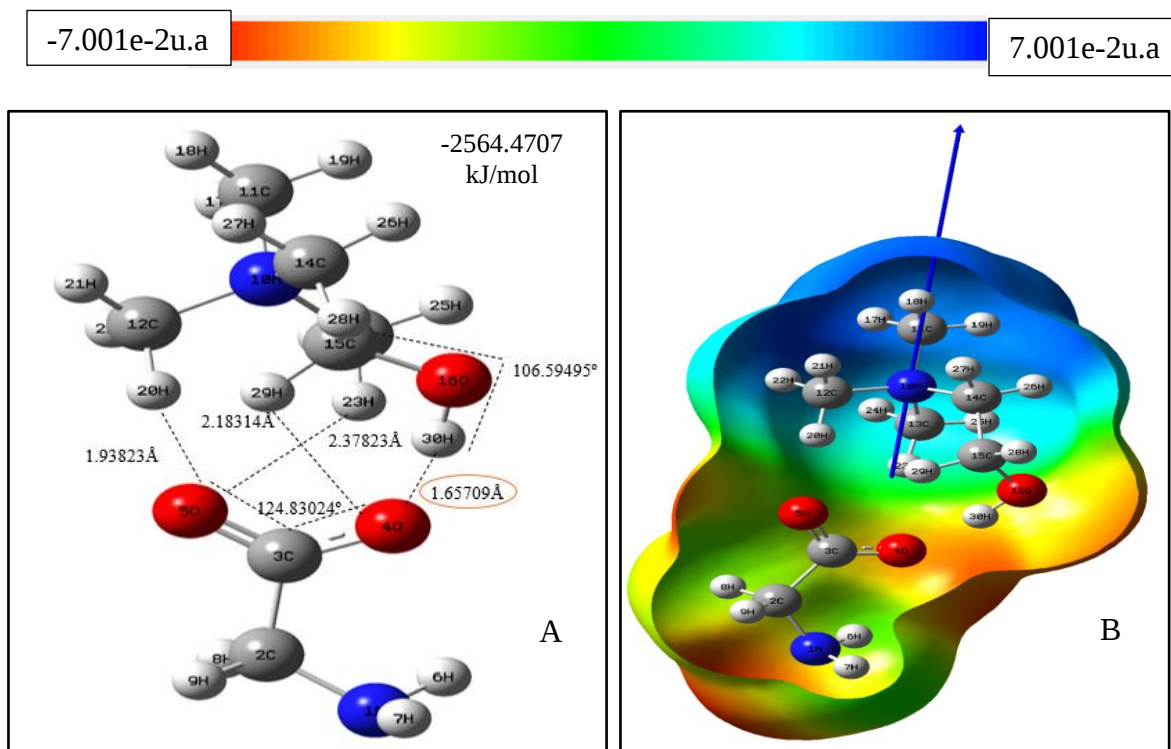


Figura 25. a) Optimización 53 del glicinato de colina, b) Mapa del potencial electrostático molecular del AALI glicinato de colina, fuente: autor

La **Figura 48 (Anexos)**, presenta el diagrama de energía del AALI glicinato de colina con un total de 53 optimizaciones y un mínimo de energías de -2564.4707 kJ/mol. La **Figura 25A**, establece 4 posibles interacciones intermoleculares entre el anión glicinato y el catión colina presentando la longitud más corta entre 30H- - - 4O de 1.6570 Å, seguidamente, el 20H- - - 5O con una longitud de 1.9382 Å, el 23H - - - 4O con una longitud de 2.1831 Å y el 29H - - - 5O con una longitud de 2.3782 Å.

En el mismo orden de ideas, se evaluó los ángulos del catión colina el cual presentó 106.5949° entre los átomos 15C - 16O - 30H y el anión glicinato 124.8302° entre los átomos 5O - 3C - 4O, el cual es similar al ángulo O - C - O reportado por (Vanasundari et al., 2017). De igual manera, debido a la atracción de las interacciones no enlazante que presenta ambos iones para la formación del AALI del glicinato de colina disminuyó su ángulo con respecto a la optimización individual.

La **Figura 25B**, muestra el mapa del potencial electrostático molecular donde se visualiza parte del catión colina de color azul (carga parcialmente positiva) hasta el átomo de 16O donde se encuentra de color rojo (carga parcialmente negativa), seguidamente, el anión glicinato presenta una carga rica en electrones entre los átomos 4O y 5O, la cual se encuentra en resonancia con el 3C.

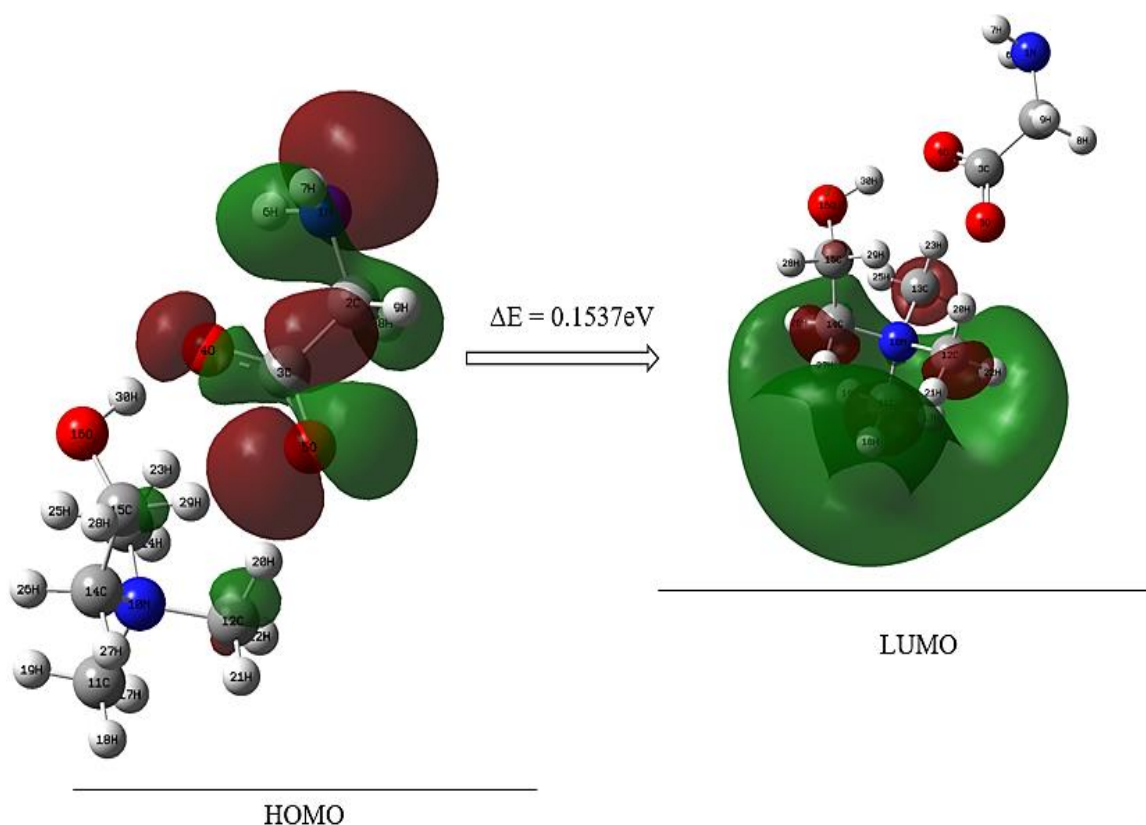


Figura 26. Diagrama del orbital de frontera del AALI glicinato de colina HOMO y LUMO, fuente: autor

La **Figura 26**, representa el orbital HOMO con las zonas de ataques electrofílicos en los átomos del anión 1N, 2C, 3C, 4O y 5O. El orbital LUMO tiene una carga deslocalizada sobre el catión colina en los átomos 17H, 18H y 19H, seguidamente, los átomos 13C, 11C, 12C y 14C indica las zonas más susceptibles a ataques nucleofílicos. La diferencia de energía es de 0.1537 eV.

5.2.2. SARCOSINATO DE COLINA

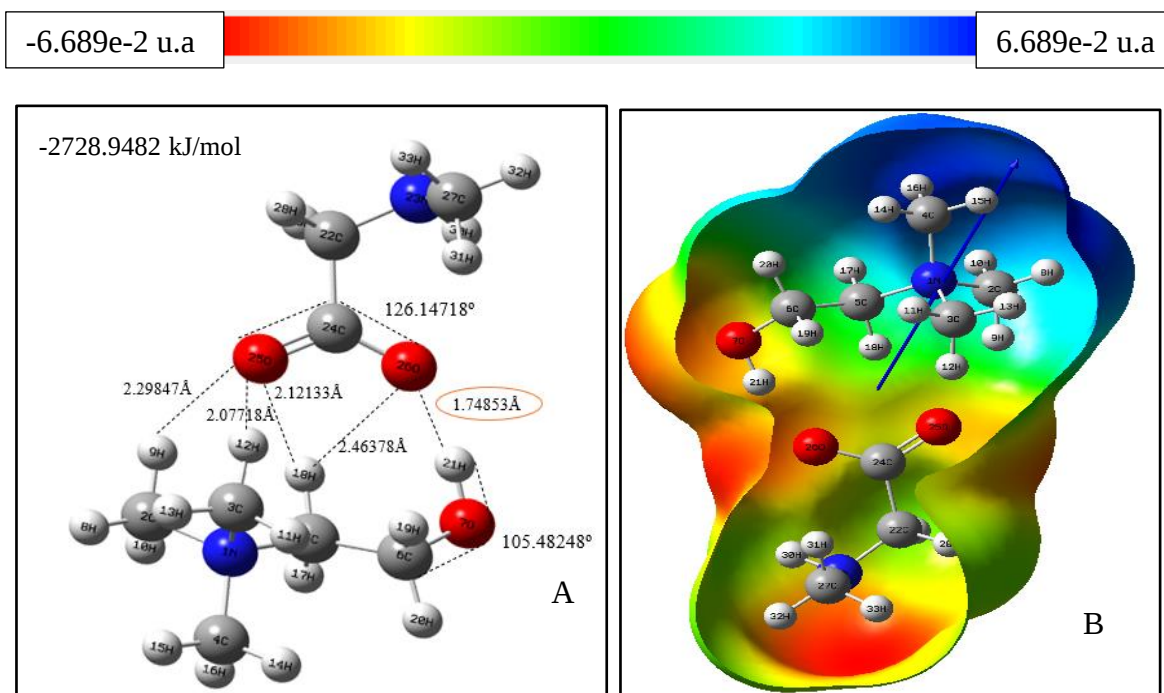


Figura 27. a) Optimización 114 del sarcosinato de colina, b) Mapa del potencial electrostático molecular del AALI sarcosinato de colina, fuente: autor

La **Figura 49 (Anexos)**, presenta el diagrama de energía del AALI sarcosinato de colina con 114 optimizaciones y una energía mínima de -2728.9482 kJ/mol. A partir de los resultados la **Figura 27A**, establece 5 posibles interacciones intermoleculares entre el anión sarcosinato y el catión colina, presentando una longitud de 21H - - 26O de 1.7485 Å, el 12H - - 25O con una longitud de 2.0771 Å, el 18H - - 25O con una longitud de 2.1213 Å, el 9H - - 25O con una longitud de 2.2984 Å y 18H - - 26O con una longitud de 2.4637 Å. De igual manera, se evaluó los ángulos del anión entre los átomos 25O-24C-26O con 126.1471° y el catión con 105.4824° entre los átomos 6C-7O-21H, el cual se asemeja con lo reportado por (Vanasundari et al., 2017). Así mismo, se observa una disminución de ambos iones con respecto a la optimización individual de cada uno, producto de la atracción de las interacciones no enlazantes para la formación del AALI.

La **Figura 27B**, muestra el mapa del potencial electrostático molecular del AALI del sarcosinato de colina donde se visualiza en el catión, el color azul (carga parcialmente positiva) y en el 7O de color rojo (carga parcialmente negativa), seguidamente, el anión

presento en el 29O, 28O y 26N regiones ricas en electrones de color rojo y de color verde el pirrol con una carga neutra.

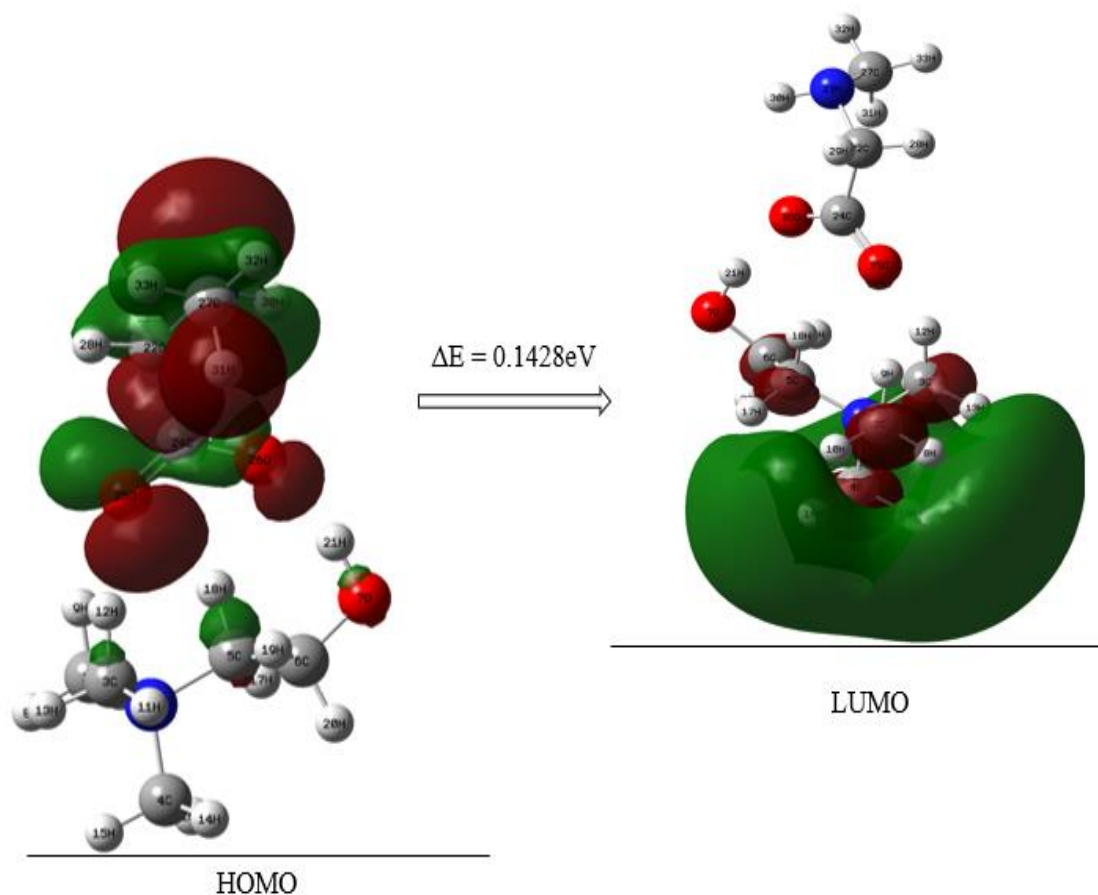


Figura 28. Diagrama del orbital de frontera del AALI del sarcosinato de colina HOMO y LUMO, fuente: autor

La **Figura 28**, muestra el orbital HOMO, donde se observa las zonas más propensas a ataques electrofílicos sobre el anión sarcosinato y los átomos 7O, 5C y 3C del catión. En el orbital LUMO se ubica sobre el catión colina, he indica las zonas más propensas a ataques nucleofílicos con una carga deslocalizada en los átomos de 14H, 15H, 16H y sobre el 2C, 3C, 4C, 5C y 6C. La diferencia de electronegatividad es de 0.1428 eV.

5.2.3. PROLINATO DE COLINA

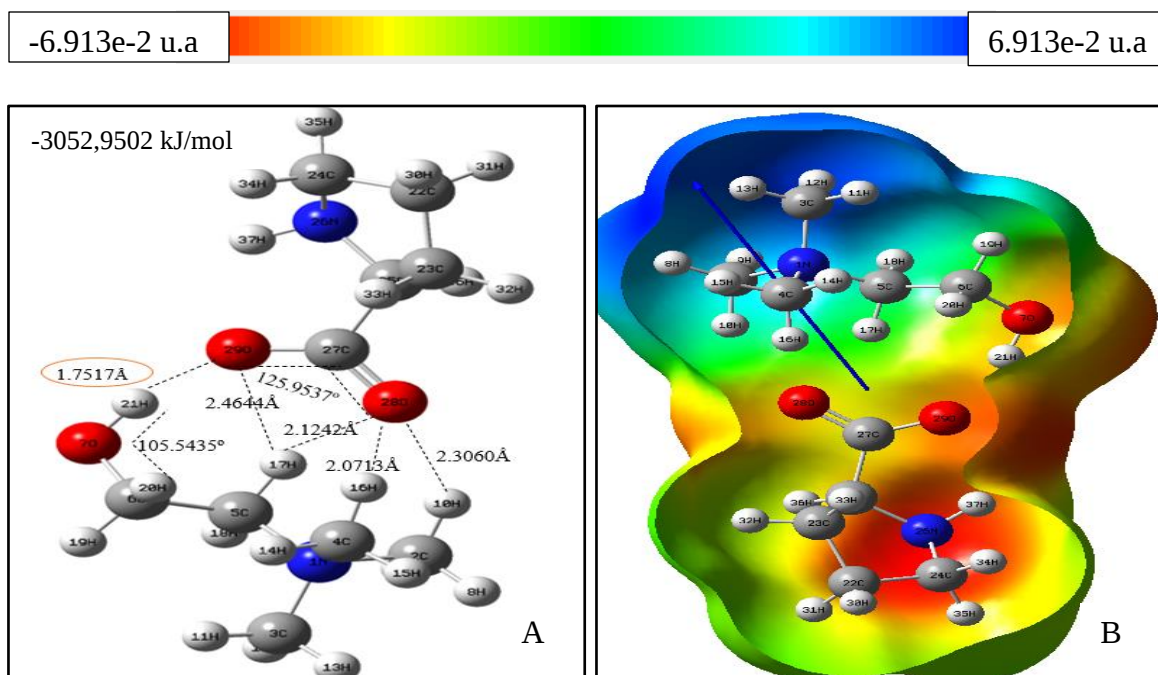


Figura 29. Optimización 47 del prolinato de colina, b) Mapa de potencial electrostático molecular del AALI prolinato de colina, fuente: autor

En la **Figura 50 (Anexos)**, presenta el diagrama de energía del AALI prolinato de colina con una energía mínima de -3052.9502 kJ/mol con 47 optimizaciones. A partir de los resultados la **Figura 29A**, establece 4 posibles interacciones intermoleculares entre el anión prolinato y el catión colina con una longitud de 21H- - - 29O de 1.7517 Å, el 16H- - - 28O con una longitud de 2.0713 Å, el 17H- - - 28O con una longitud de 2.1242 Å y el 10H- - - 28O con una longitud de 2.3060 Å. De igual manera, se evaluó los ángulos de los iones donde el anión presentó 125.9537° entre los átomos (29O-27C-28O) y el catión 105.5435° entre los átomos (6C-7O-21H), el cual se asemeja al ángulo O-C-O publicado por (Vanasundari et al., 2017). Así mismo, se observa una disminución de ambos iones con respecto a la optimización individual de cada uno, producto de la atracción de las interacciones no enlazantes para la formación del AALI.

Por consiguiente, la **Figura 29B** muestra el mapa del potencial electrostático molecular del AALI prolinato de colina, donde se visualiza al catión colina de color azul (carga parcialmente positiva) en los átomos 1N, 2C, 3C y 4C, el átomo del 7O es de color rojo (carga parcialmente negativa). Seguidamente, se observa al anión con una carga parcialmente

negativa de color rojo sobre los átomos 29O, 28O y 26N y parte del prolinato se encuentra en color verde (estado neutro).

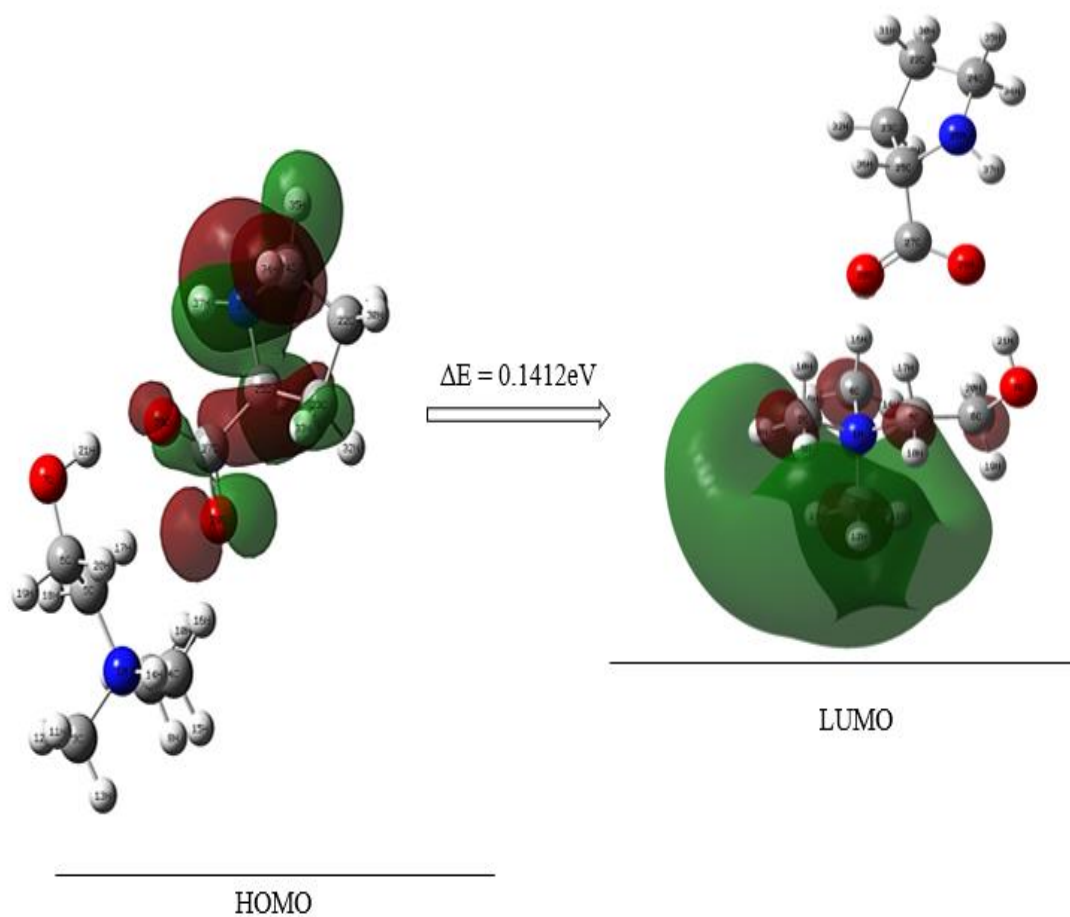


Figura 30. Diagrama del orbital de frontera del AALI prolinato de colina HOMO y LUMO, fuente: autor

La **Figura 30**, representa el orbital de frontera HOMO donde se observa en el anión prolinato las zonas más propensas a ataques electrofílicos, excepto el 22C el cual no presentó probabilidad de aceptar electrones. En el orbital LUMO se ubica en el catión colina, una carga deslocalizada sobre los átomos de 11H, 12H y 13H y los átomos 2C, 3C, 4C, 5C y 6C, el cual establecen las regiones más susceptibles a ataques nucleofílicos. La diferencia de energía del orbital de frontera es de 0.1412 eV.

5.2.4. FENILALANINATO DE COLINA

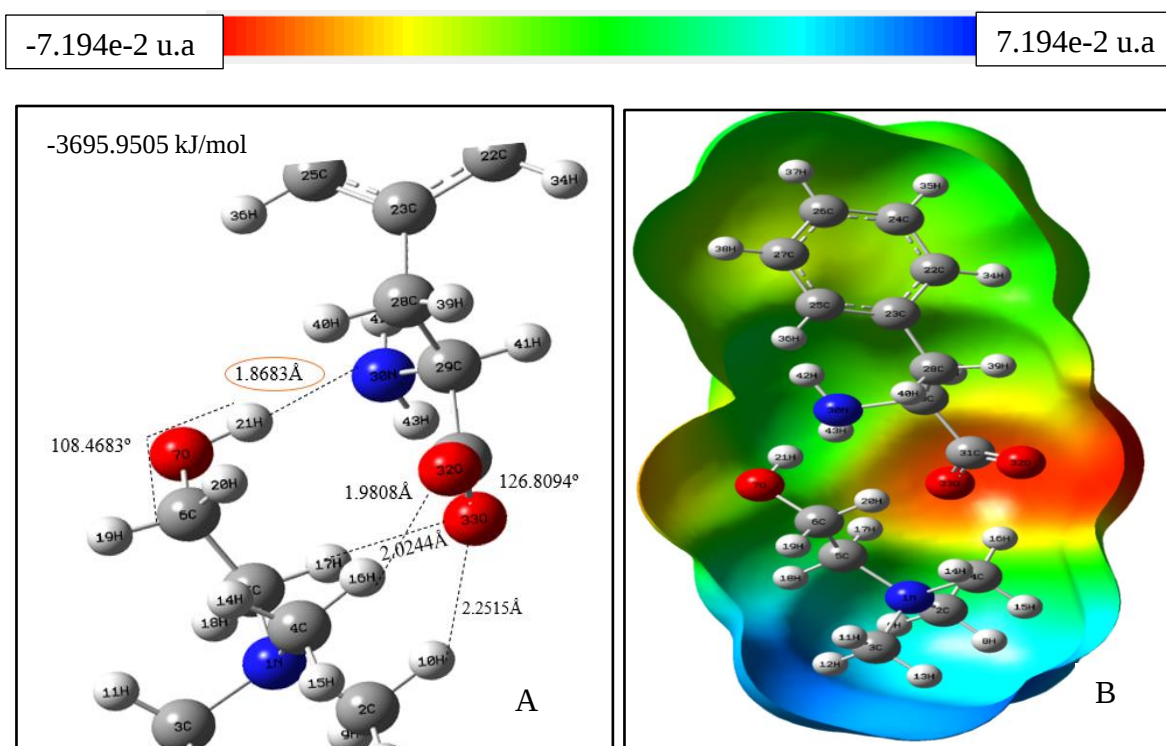


Figura 31. A) Optimización 72 del fenilalaninato de colina, B) Mapa del potencial electrostático molecular del AALI fenilalaninato de colina, fuente: autor

En la **Figura 51 (Anexos)**, se visualiza la energía mínima del AALI fenilalaninato de colina, con un total de -3695.9505 kJ/mol y 72 optimizaciones. La **Figura 31A**, estableció 4 posibles interacciones intermoleculares entre el anión y el catión, presentando una longitud de 21H - - 30N de 1.8683 Å, el 16H - - 32O con una longitud de 1.9808 Å, el 17H - - 33O con una longitud de 2.0244 Å y el 10H - - 33O con una longitud de 2.2515 Å. Asimismo, se evaluó los ángulos de los iones, donde el anión presento 126.8094° entre los átomos (32O-31C-33O) y el catión 108.4683° entre los átomos (6C-7O-21H), el cual se asemeja con el ángulo O-C-O publicado por (Vanasundari et al., 2017). De igual manera, se visualiza una disminución de ambos iones con respecto a la optimización individual de cada uno producto de la atracción de las interacciones no enlazantes para la formación del AALI.

La **Figura 31B**, muestra el mapa del potencial electrostático del fenilalaninato de colina, donde se visualiza el catión de color azul (carga parcialmente positiva) y el 7O de color rojo

(carga parcialmente negativa). Posteriormente, se visualiza en el anión fenilalaninato al 300 y 320 (carga parcial negativa) y el ciclo se encuentra en estado neutro, es decir, color verde.

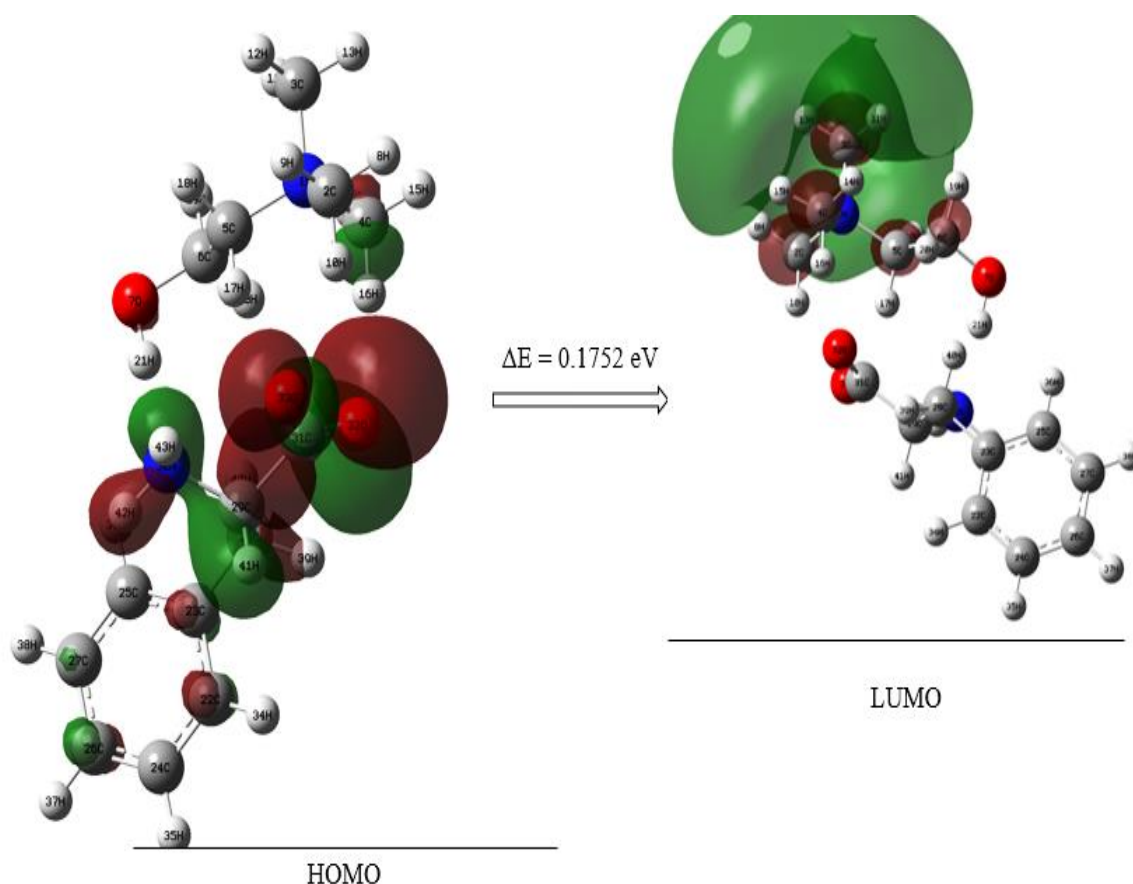


Figura 32. Diagrama del orbital de frontera del AALI fenilalaninato de colina HOMO y LUMO, fuente: autor

La **Figura 32**, presenta el orbital de frontera HOMO, donde se visualiza en el anión las regiones más propensas a ataques electrofílicos, excepto en el 25C y 24C, el cual no presenta capacidad de ceder electrones. En el catión colina se encuentra el orbital LUMO, el cual se observa las regiones de ataques nucleofílicos, con una carga deslocalizada en los átomos 11H, 12H y 13H y los átomos 2C, 3C, 4C, 5C y 6C. La diferencia de energía del orbital es de 0.1752 eV.

5.3. OPTIMIZACIÓN DEL COMPLEJO (AALIs + MENTOL)

A partir del método DFT/B3LYP y el conjunto de base 6-311++G (d, p), se obtuvieron los números de optimizaciones vs energía de las estructuras con el menor valor de energía del complejo [AALIs + mentol] **Figura 52- 55 (Anexos)**. La **Tabla 8**, presenta los resultados de las energías mínimas de optimización de los complejos AALIs + mentol y su momento dipolar, el cual establece que todos los complejos son polares $\neq 0$, pero el fenilalaninato de colina ostenta el menor momento dipolar con 7.5568 D producto del anión fenilalaninato, el cual está compuesto en su cadena lateral por un anillo bencénico produciendo el aumento del impedimento estérico y disminuyendo así la capacidad de aceptar enlaces de hidrógeno (Tej Varma et al., 2017).

Tabla 10. Energías de optimización y momento dipolar de los complejos
[AALIs + mentol]

[AALIs + MENTOL]	Número de optimizaciones	Energía mínima de optimización (kJ/mol)	Momento Dipolar (D)
Glicinato de colina + Mentol	89	-4524.6609	10.3671
Sarcosinato de colina + Mentol	64	-4689.1445	10.7925
Prolinato de colina + Mentol	70	-5013.1515	10.9683
Fenilalaninato de colina + Mentol	53	-5656.1484	7.5568

Seguidamente, se obtuvo las energías de interacción de los complejos en la **Tabla 9** a partir de la **Ecuación 4**, donde se tomó en cuenta la menor energía del complejo con mayor posibilidad de interacción y estabilidad estructural en el siguiente orden: glicinato de colina + mentol > prolinato de colina + mentol > sarcosinato de colina + mentol > fenilalaninato de colina + mentol. De igual manera, los valores obtenidos de las energías de interacción de los complejos son aceptables.

Tabla 11. Energías de interacciones de los complejos [AALIs-Mentol]

[AALIs + Mentol]	Energía Mínima de Optimización (kJ/mol)				E. interacción (kJ/mol)
	Complejo	Anión	Catión	Mentol	
Glicinato de					
colina +	-1081.4199	-1188.1554	-1375.6251	-1960.1225	-0.7577
Mentol					
Sarcosinato					
de colina +	-1120.7300	-1352.6488	-1375.6251	-1960.1225	-0.7378
Mentol					
Prolinato de					
colina +	-1198.1719	-1676.6564	-1375.6251	-1960.1225	-0.7474
Mentol					
Fenilalaninato					
de colina +	-1351.8519	-2319.6728	-1375.6251	-1960.1225	-0.7280
Mentol					

La **Figura 10**, presenta las longitudes de los 4 complejos con las interacciones no enlazantes entre los AALIs y la molécula de mentol, donde se establece que el complejo con mayor número de interacciones es el Glicinato de colina + mentol, con 4 interacciones para la formación del líquido iónico y 2 interacciones AALI + mentol, lo cual concuerda con el valor de la distancia establecida por van Der Waals $< 2.72 \text{ \AA}$, por lo tanto, se considera interacciones intermoleculares no enlazantes. Cabe resaltar que todos los complejos tuvieron interacciones no enlazantes con la molécula de mentol (Y. Zhang et al., 2010).

Tabla 12. Parámetros estructurales de los complejos [AALIs + mentol]

Líquido Iónico [AALIs + Mentol]	Longitud (Å)		Longitud (Å)	
	Átomos	Interacción no enlazante, para formar AALIs	Átomos	Interacción no enlazante [AALIs + mentol]
Glicinato de colina + Mentol	30H ... 4O	1.5390	54H ... 5O	1.7815
	23H ... 4O	1.7400	20H ... 38O	2.6554
	20H ... 5O	2.0393		
	29H ... 5O	2.2557		
Sarcosinato de colina + Mentol	21H ... 25O	1.7102	57H ... 25O	1.7561
	18H ... 25O	2.1123	9H ... 41O	2.2854
	12H ... 25O	2.1697		
Prolinato de colina + Mentol	21H ... 29O	1.7038	61H ... 28O	1.7189
	17H ... 28O	2.1330	10H ... 45O	2.1774
	16H ... 28O	2.1486		
Fenilalanina to de colina + Mentol	21H ... 30N	1.8648	67H ... 32O	1.7684
	17H ... 33O	2.0165		
	16H ... 32O	2.2523		
	10H ... 33C	2.3115		

De acuerdo con literatura, entre más cercano a cero ΔE_{GAP} **Ecuación 6**, es más propenso a reaccionar y mayor estabilidad tendrá el complejo, como lo afirma (B. Wang et al., 2022). La **Tabla 11** presenta los resultados obtenidos en el complejo ordenado de mayor a menor capacidad de reacción: prolinato de colina + mentol > sarcosinato de colina + mentol > glicinato de colina + mentol > fenilalaninato de colina + mentol.

Tabla 13. Valores Químico-Cuánticos de las optimizaciones del complejo
[AALIs + mentol] (ΔE_{GAP})

[AALIs + Mentol]	Energía HOMO (eV)	Energía LUMO (eV)	Energía Gap ΔE_{L-H} (eV)
Glicinato de colina + Mentol	-0.2095	-0.0404	0.1690
Sarcosinato de colina + Mentol	-0.1949	-0.0397	0.1552
Prolinato de colina + Mentol	-0.1921	-0.0399	0.1522
Fenilalaninato de colina + Mentol	-0.2294	-0.0355	0.1939

5.3.1 COMPLEJO [AALIs + MENTOL]: OPTIMIZACIÓN MÍNIMA

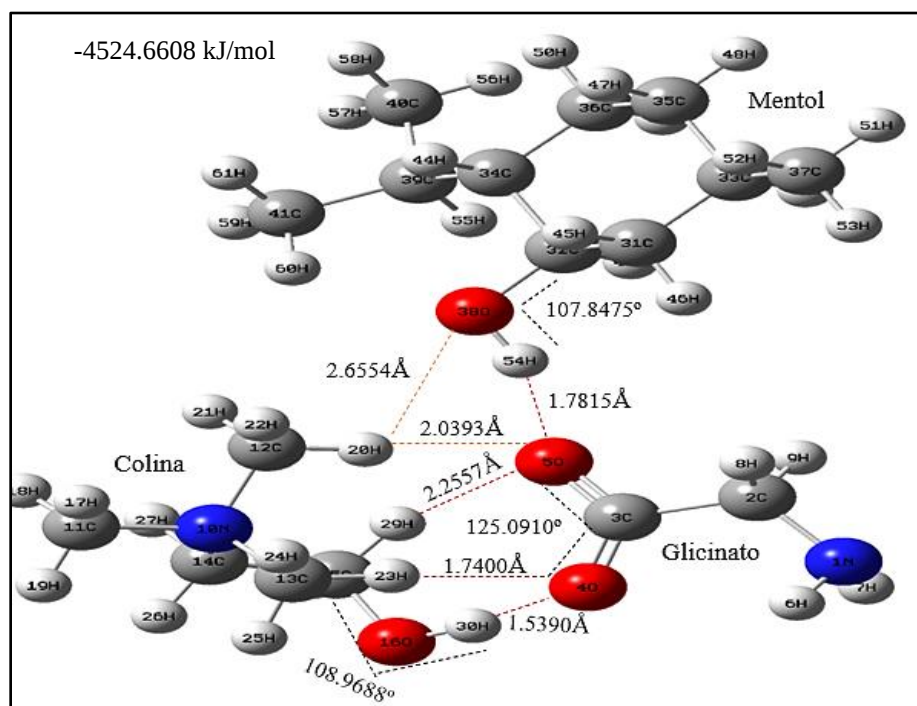


Figura 33. Energía mínima de optimización del complejo del glicinato de colina + mentol, fuente: autor

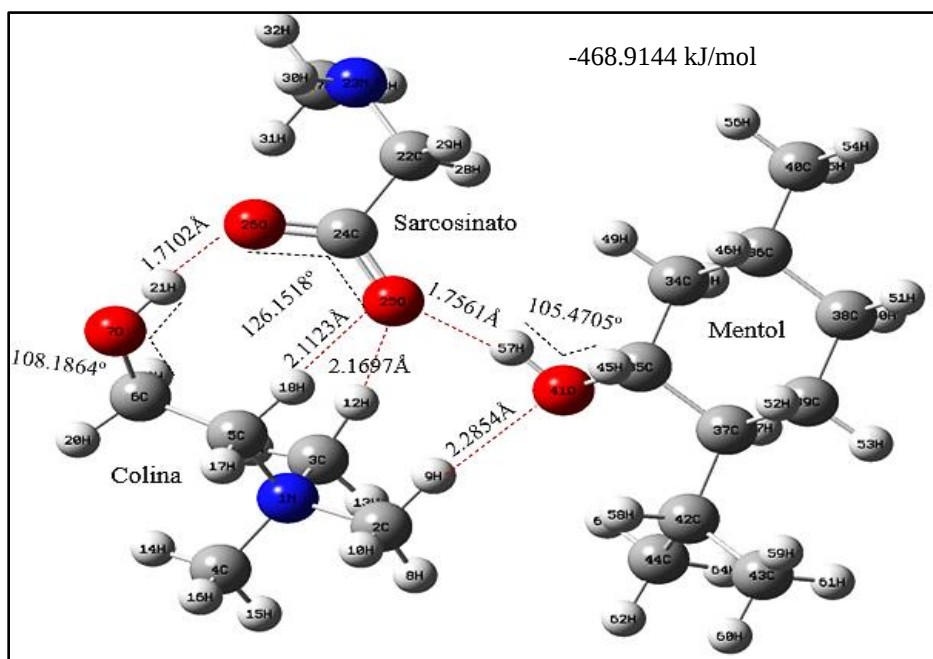


Figura 34. Energía mínima de optimización del complejo del sarcosinato de colina + mentol, fuente: autor

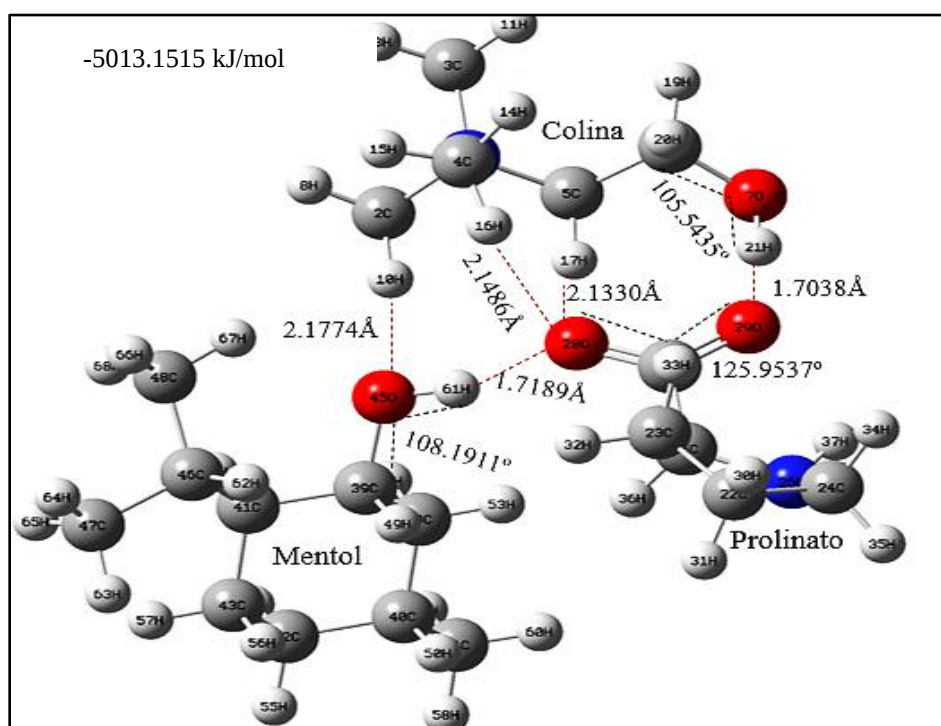


Figura 35. Energía mínima de optimización del complejo del prolinato de colina + mentol, fuente: autor

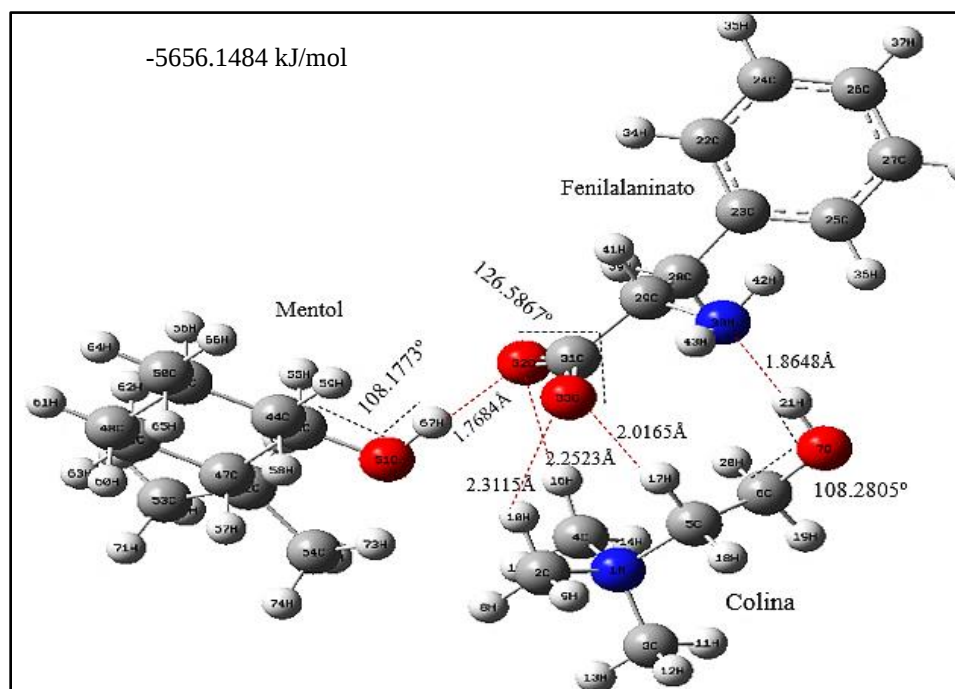


Figura 36. Energía mínima de optimización del complejo del fenilalaninato de colina + mentol, fuente: autor

A partir de la optimización del [AALI – Mentol] se evaluó las distancias de enlace, donde se concluyó que el glicinato de colina – mentol, obtuvo 4 interacciones con las longitudes más cortas entre el (catión – anión) y 2 interacciones entre el AALI – mentol **Tabla 10**, por otro lado, la energía de interacción más baja de los 4 complejos es -0.7577 kJ/mol del [Gli - Cho] + Mentol, lo cual concuerda con lo anteriormente expuesto.

De igual modo, las interacciones no enlazantes del complejo presentan una diferencia entre los ángulos del mentol inicial de 108.1910° y en el producto 107.8475°, el catión colina presentó un ángulo inicial de 110.2636° y el producto 108.9688°, posteriormente, el anión glicinato estableció un ángulo inicial de 129.1607° y final de 125.0910°, es decir, ocurre una deformación del ángulo (disminución), por las interacciones de tipo dipolo-dipolo (atracción electrostática entre los extremos positivos y negativo de otro), por los pares de electrones libres del O al H, como lo reporta (L. Sanchez et al., 2019).

5.3.2. DIAGRAMA DE LOS ORBITALES DE FRONTERA DE LOS COMPLEJOS [AALIs + MENTOL]

El diagrama orbital molecular frontera de cada complejo estable en el orbital HOMO las zonas más propensas a ataques electrofílicos sobre el anión y en el orbital LUMO presenta una carga deslocalizada sobre el catión colina indicando las zonas más susceptibles a ataques nucleofílicos.

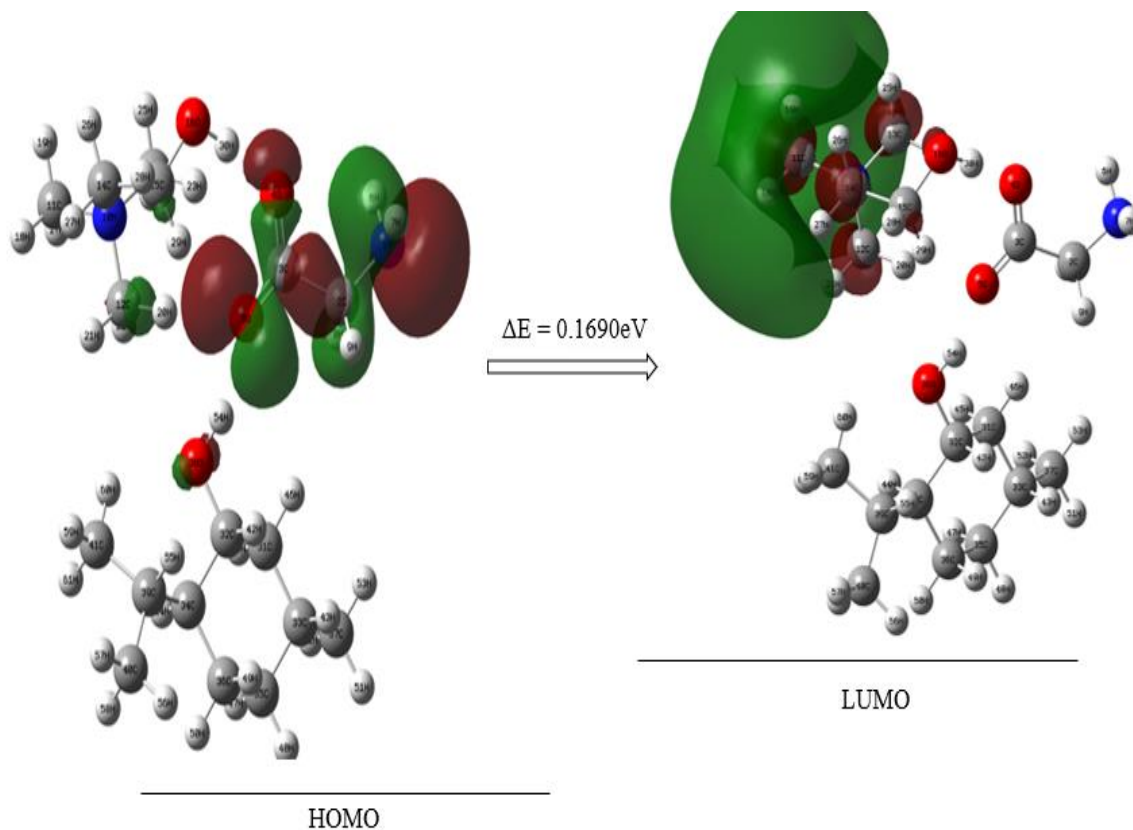


Figura 37. Diagrama del orbital de frontera del complejo glicinato de colina + mentol, fuente: autor

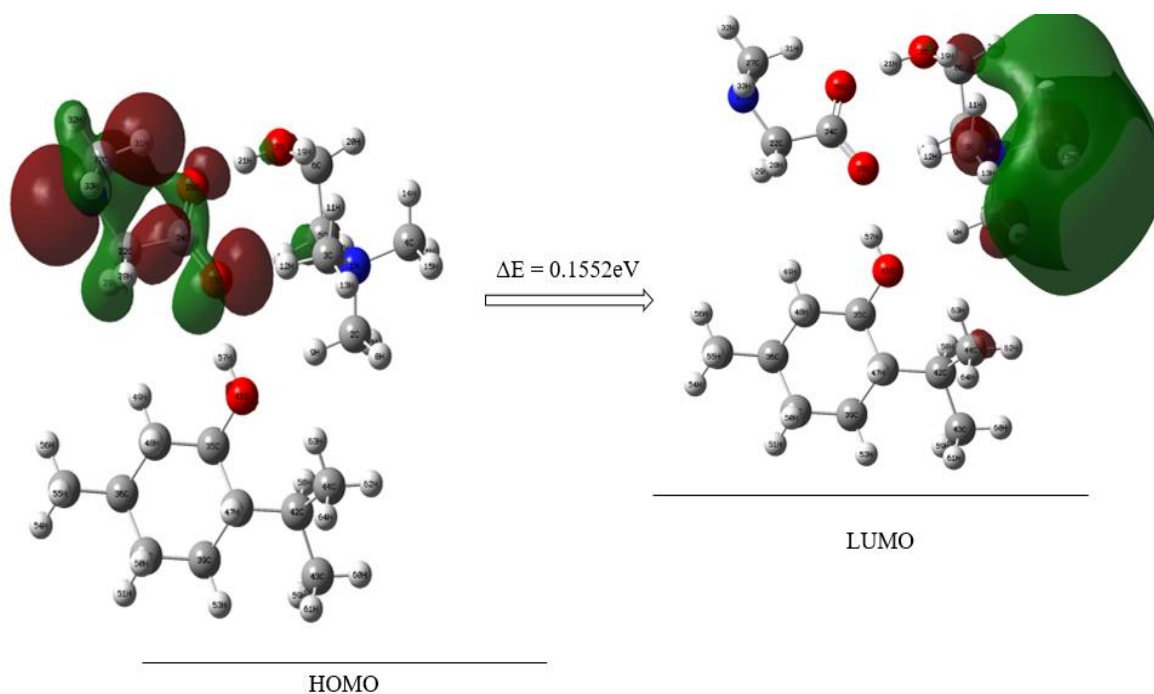


Figura 38. Diagrama del orbital de frontera del complejo sarcosinato de colina + mentol, fuente: autor

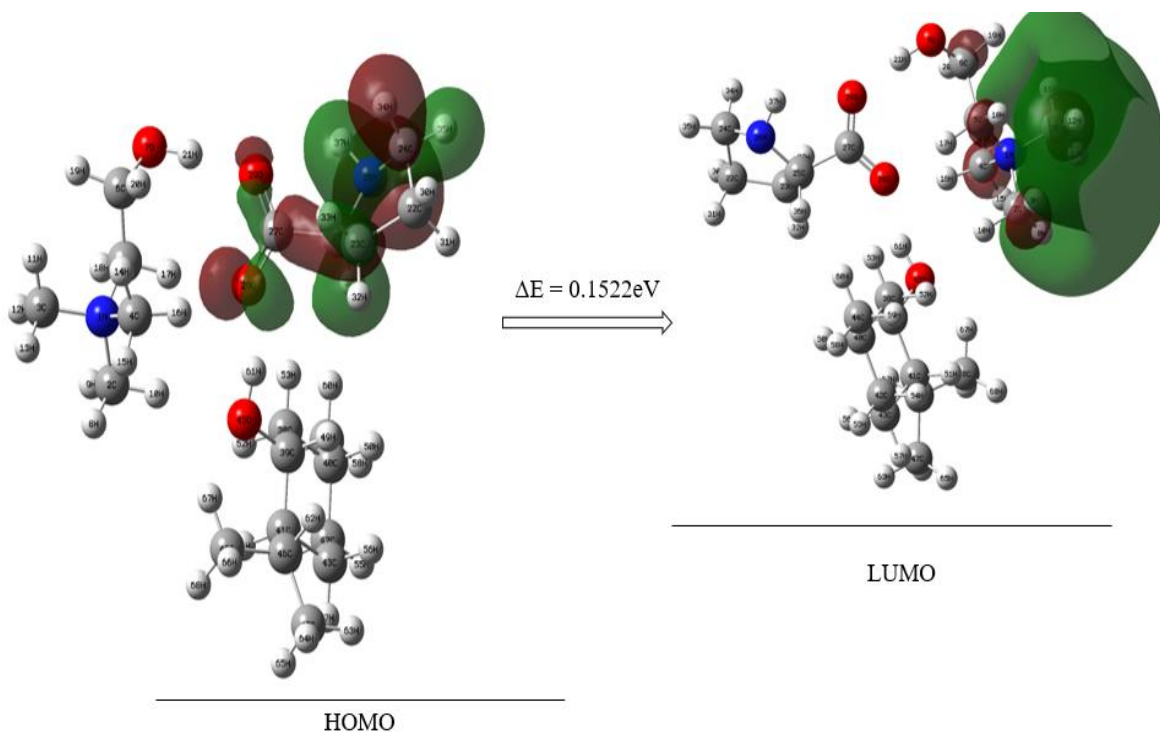


Figura 39. Diagrama del orbital de frontera del complejo prolinato de colina + mentol, fuente: autor

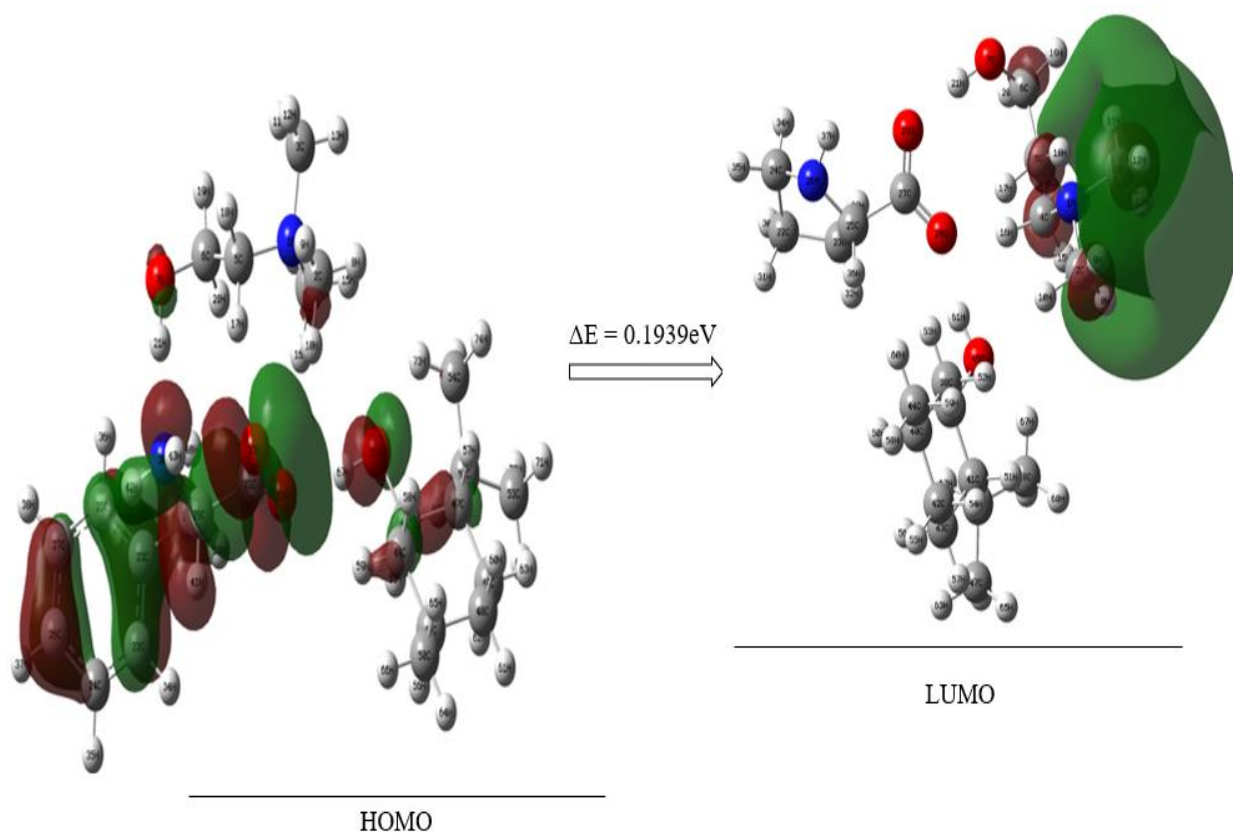


Figura 40. Diagrama del orbital de frontera del complejo fenilalaninato de colina + mentol, fuente: autor

6 CONCLUSIONES

1. Los AALIs presentaron valores congruentes en las propiedades fisicoquímicas evaluadas, obteniendo valores positivos en el potencial químico, lo que implica la tendencia a atraer electrones sin cambiar su densidad electrónica. De modo similar, la suavidad y dureza electrónica son recíprocas y presentaron valores positivos, pero el fenilalaninato de colina es el AALI con mayor dureza y menor suavidad, es decir, presenta la menor reactividad.
2. Los 4 complejos obtuvieron interacciones no enlazantes, pero el glicinato de colina + mentol presentó el mayor número de interacciones.
3. Todos los complejos [AALIs + mentol] presentaron valores negativos en las energías de interacción, resaltando el glicinato de colina + mentol, el cual obtuvo la mayor estabilidad y probabilidad de interacción.
4. A partir del cálculo ΔE_{GAP} de los complejos, se obtuvieron altas actividades de reacción, destacando al prolinato de colina, quien presentó la menor energía necesaria para la transición electrónica y la mayor reactividad.
5. El presente estudio brinda información *in silico* de las interacciones de [AALIs + mentol], con el fin de sustituir los solventes convencionales por AALIs de base biológica para disminuir el impacto ambiental, por lo tanto, los resultados informados pueden ser de interés fundamental para la industria.

7 RECOMENDACIONES

1. Completar la evaluación de los AALIs como agente de extracción de la molécula de mentol mediante un estudio experimental, con el fin de determinar su posible uso industrial.
2. Continuar la investigación *in silico* de los [AALIs + mentol] para establecer más parámetros fisicoquímicos como son: polarizabilidad, excitabilidad, acidez y basicidad etc.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Akhtari, K., Hassanzadeh, K., Fakhraei, B., Fakhraei, N., Hassanzadeh, H., & Zarei, S. A. (2013). A density functional theory study of the reactivity descriptors and antioxidant behavior of Crocin. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1013, 123–129. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2013.03.015>
- Anand, G., Sivasubramanian, M., Manimehan, I., Ruby, A., Abinayashri, R., & Asmitha, R. K. (2023). Synthesis, spectroscopic elucidation (FT-IR, FT-Raman, UV–vis), quantum chemical computation (PES, FMO, HOMO–LUMO, MEP, NLO, Hirshfeld) and molecular docking studies on 2-thiophenecarboxamide crystal. *Journal of Molecular Structure*, 1286(April), 135586. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135586>
- Arbab, A. I., & Mohamed, F. O. (2021). Wave–particle duality revisited. *Optik*, 248(October), 168061. <https://doi.org/10.1016/j.ijleo.2021.168061>
- Atoms, D. T., Parr, M. R. G., & Yang, W. (1989). Book Review. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, 47, 10101.
- Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D., & Idaomar, M. (2008). Biological effects of essential oils - A review. *Food and Chemical Toxicology*, 46(2), 446–475. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.09.106>
- Bardaweel, S. K., Bakchiche, B., ALSalamat, H. A., Rezzoug, M., Gherib, A., & Flamini, G. (2018). Chemical composition, antioxidant, antimicrobial and Antiproliferative activities of essential oil of *Mentha spicata* L. (Lamiaceae) from Algerian Saharan atlas. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 18(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2274-x>
- Bartolomé, P. M. (2012). “*Estudio computacional de la reactividad química: Reacción de cationes metálicos con piridina*”. 1–69.
- Behr, S., & Graswald, B. R. (2022). Dissociation limit in Kohn–Sham density functional theory. *Nonlinear Analysis, Theory, Methods and Applications*, 215, 112633. <https://doi.org/10.1016/j.na.2021.112633>

- Cedeño, A., Jhonny Muñoz, E., Muñoz, A., & Pillasaguay, S. (2019). Comparación de métodos de destilación para la obtención de aceite esencial de eucalipto. *Colón Ciencias Tecnología y Negocios*, 6(1), 1–10. <http://portal.amelica.org/ameli/jatsRepo/215/2151021002/index.html>
- Champagne, B., Deleuze, M. S., de Proft, F., & Leyssens, T. (2013). Theoretical chemistry in Belgium. En *Theoretical Chemistry Accounts* (Vol. 132, Número 7). <https://doi.org/10.1007/s00214-013-1372-6>
- Datawheel LLC. (2023). *Datawheel LLC*. <https://oec.world/es/profile/bilateral-product/essential-oils/reporter/col>
- De, L., Blanco-acuña, E. F., Pérez-hincapié, L., & Pérez-gamboa, A. (2018). ONL , HOMO – LUMO y reactividad de 1 , 3 , 5-trifenilpirazol Conformational , spectroscopic , NLO , HOMO-LUMO and reactivity of 1 , 3 , 5-triphenylpirazole computational study Estudo conformacional através de simulação computacional , espectroscópico , ON. 31(2), 51–66. <https://doi.org/10.18273/revion.v31n2-2018004>
- Dege, N., Gökce, H., Doğan, O. E., Alpaslan, G., Açar, T., Muthu, S., & Sert, Y. (2022). Quantum computational, spectroscopic investigations on N-(2-((2-chloro-4,5-dicyanophenyl)amino)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide by DFT/TD-DFT with different solvents, molecular docking and drug-likeness researches. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 638(January). <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.128311>
- Demirciog, Z. (2015). *Theoretical analysis (NBO , NPA , Mulliken Population Method) and molecular orbital studies (hardness , chemical potential , electrophilicity and Fukui function analysis) of (E) -2- ((4-hydroxy- 2-methylphenylimino) methyl) -3-methoxyphenol*. 1091, 183–195. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2015.02.076>
- Díaz Alvarez, J. C. M. R. R. B. A. R. (2012). Líquidos iónicos : propiedades fisicoquímicas y aplicación potencial en el mejoramiento de crudos pesados Ionic liquids : physicochemical properties and potential application in upgrading of heavy crude oils. *Revista ION*, 25(1), 61–87.
- Donato, R., Sacco, C., Pini, G., & Bilia, A. R. (2020). Antifungal activity of different

- essential oils against *Malassezia* pathogenic species. *Journal of Ethnopharmacology*, 249, 112376. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112376>
- El Ouafy, H., Aamor, M., Oubenali, M., Mbarki, M., El Haimouti, A., & El Ouafy, T. (2022). Molecular Structure, Electrostatic Potential and HOMO, LUMO Studies of 4-Aminoaniline, 4-Nitroaniline and 4-Isopropylaniline by DFT. *Science and Technology Asia*, 27(1), 9–19. <https://doi.org/10.14456/scitechasia.2022.2>
- Fakhraee, M. (2019). Amino acid ionic liquids based on imidazolium-hydroxyl functionalized cation: New insight from molecular dynamics simulations. *Journal of Molecular Liquids*, 279, 51–62. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.01.109>
- Fan, J. P., Yuan, C., Lai, X. H., Xie, C. F., Chen, H. P., & Peng, H. L. (2022). Density, viscosity and electrical conductivity of four amino acid based ionic liquids derived from L-Histidine, L-Lysine, L-Serine, and Glycine. *Journal of Molecular Liquids*, 364, 119944. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.119944>
- Fedotova, M. V., Kruchinin, S. E., & Chuev, G. N. (2019). Features of local ordering of biocompatible ionic liquids: The case of choline-based amino acid ionic liquids. *Journal of Molecular Liquids*, 296, 112081. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.112081>
- Fosco, C. D., & Hansen, G. (2023). A functional approach to the Van der Waals interaction. *Annals of Physics*, 455, 169388. <https://doi.org/10.1016/j.aop.2023.169388>
- Fukui, K. (1982). Role of frontier orbitals in chemical reactions. *Science*, 218(4574), 747–754. <https://doi.org/10.1126/science.218.4574.747>
- Fukumoto, K., Yoshizawa, M., & Ohno, H. (2005). Room temperature ionic liquids from 20 natural amino acids. *Journal of the American Chemical Society*, 127(8), 2398–2399. <https://doi.org/10.1021/ja043451i>
- Gao, Y., Zhang, W., Li, L., Wang, Z., Shu, Y., & Wang, J. (2023). Ionic liquid-based gels for biomedical applications. *Chemical Engineering Journal*, 452(P1), 139248. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.139248>
- García, A. S. R. (2018). Naturalis. *Boletín De La Coordinación De Física Y Química*, 29, 1–8.

- Giacomantone, J., Bria, O. N., Lorenti, L., & De Giusti, A. E. (2017). *Modelos y métodos computacionales en Ingeniería (a17)*. *Cic*, 714–717. <http://hdl.handle.net/10915/62516>
- Gómez, J. (2013). “*Análisis Computacional De Los Funcionales*”. 7. [https://cimav.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1004/462/1/Tesis Jesús Ivan Gómez Arras.pdf](https://cimav.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1004/462/1/Tesis%20Jesús%20Ivan%20Gómez%20Arras.pdf)
- Guevara, diana lucía campa. (2016). “*ESTUDIO TEÓRICO DE LAS INTERACCIONES INTERMOLECULARES ENTRE LÍQUIDOS IÓNICOS DERIVADOS DE IMIDAZOLIO Y PIRIDINIO Y COMPUESTOS AROMÁTICOS POLICÍCLICOS*”. <http://cdigital.uv.mx/handle/1944/51726>
- Hernández-Bravo, R., Miranda, A. D., Parra, J. G., Alvarado-Orozco, J. M., Domínguez-Esquivel, J. M., & Mujica, V. (2022). Experimental and theoretical study on the effectiveness of ionic liquids as corrosion inhibitors. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1210(February). <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2022.113640>
- Hurtado, P., & Villa, A. (2016). Estudio de mercado de aceite esencial de naranja en Colombia en el período 2009-2014 Market research of orange essential oil in Colombia during the period 2009-2014. *Revista Colombiana De Ciencias Hortícolas*, 10(2), 301–310. https://revistas.uptc.edu.co/revistas/index.php/ciencias_horticolos/article/view/4653/pdf
- Kant, R., & Kumar, A. (2022). Review on essential oil extraction from aromatic and medicinal plants: Techniques, performance and economic analysis. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 30(September), 100829. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2022.100829>
- Keshavarz, S. T., Imani, M., & Farahmandghavi, F. (2020). Adsorption and solidification of peppermint oil on microcrystalline cellulose surface: An experimental and DFT study. *Journal of Molecular Structure*, 1205, 127558. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127558>
- Kharraf, S. El, El-Guendouz, S., Farah, A., Mateus, M. C., Hadrami, E. M. El, & Miguel, M. G. (2023). Impact of fifteen combinations of the main components of rosemary,

- lavender and citrus essential oils on in vitro biological activities. *South African Journal of Botany*, 156, 162–168. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2023.02.034>
- Kirchhecker, S., & Esposito, D. (2016). Amino acid based ionic liquids: A green and sustainable perspective. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*, 2, 28–33. <https://doi.org/10.1016/j.cogsc.2016.09.001>
- Kohn, W., Becke, A. D., & Parr, R. G. (1996). *Density Functional Theory of Electronic Structure*. 0(96), 12974–12980. <https://doi.org/10.1021/jp960669l>
- Krishnan, R., Binkley, J. S., Seeger, R., Pople, J. A., Krishnan, R., Binkley, J. S., Seeger, R., & Pople, J. A. (1980). *Selfconsistent molecular orbital methods . XX . A basis set for correlated wave functions Self-consistent molecular orbital methods . XX . A basis set for correlated wave functions*. 650. <https://doi.org/10.1063/1.438955>
- Kurth, S., Marques, M. A. L., & Gross, E. K. U. (2005). Density-Functional Theory. *Encyclopedia of Condensed Matter Physics*, 395–402. <https://doi.org/10.1016/B0-12-369401-9/00445-9>
- Leszczynski, J. (2012). Handbook of computational chemistry. En *Handbook of Computational Chemistry*. <https://doi.org/10.1007/978-94-007-0711-5>
- Lewars, E. G. (2011). Computational chemistry: Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics. En *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*. <https://doi.org/10.1007/978-90-481-3862-3>
- Li, E., Li, Y., Liu, S., & Yao, P. (2023). Choline amino acid ionic liquids as green corrosion inhibitors of mild steel in acidic medium. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 657(PA), 130541. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.130541>
- Li, X., Ma, N., Zhang, L., Ling, G., & Zhang, P. (2022). Applications of choline-based ionic liquids in drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 612(November 2021), 121366. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121366>
- López-Sobaler, A. M., Lorenzo-Mora, A. M., Dolores Salas-González, M., Peral-Suárez, Á.,

- Aparicio, A., & Ortega, R. M. (2020). Importance of choline in cognitive function. *Nutricion Hospitalaria*, 37(Ext2), 18–23. <https://doi.org/10.20960/nh.03351>
- López, M. (2004). Los aceites esenciales | Offarm. *Elseiver*, 23(7), 88–91. https://es.labo-hevea.com/downloads/HE_es.pdf%0Ahttps://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-los-aceites-esenciales-13064296
- Mathammal, R., Sangeetha, K., Sangeetha, M., Mekala, R., & Gadheeja, S. (2016). Molecular structure, vibrational, UV, NMR, HOMO-LUMO, MEP, NLO, NBO analysis of 3,5 di tert butyl 4 hydroxy benzoic acid. *Journal of Molecular Structure*, 1120, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.05.008>
- Messaoudi, M., Rebiai, A., Sawicka, B., Atanassova, M., Ouakouak, H., Larkem, I., Egbuna, C., Awuchi, C. G., Boubekur, S., Ferhat, M. A., Begaa, S., & Benchikha, N. (2022). Effect of extraction methods on polyphenols, flavonoids, mineral elements, and biological activities of essential oil and extracts of mentha pulegium l. *Molecules*, 27(1). <https://doi.org/10.3390/molecules27010011>
- Metin, M., Kawano, T., & Okobira, T. (2023). Benchmarking computational chemistry approaches on iminodiacetic acid. *Journal of the Indian Chemical Society*, 100(2), 100895. <https://doi.org/10.1016/j.jics.2023.100895>
- Michalski, J., Odrzygóźdź, C., Mester, P., Narożna, D., & Cłapa, T. (2023). Defeat undefeatable: Ionic liquids as novel antimicrobial agents. *Journal of Molecular Liquids*, 369. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.120782>
- Mjalli, F. S., Shakourian-Fard, M., Kamath, G., Murshid, G., Naser, J., & Al Ma'awali, S. (2023). Experimental and theoretical study of the physicochemical properties of the novel imidazole-based eutectic solvent. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 118(August 2022), 108319. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2022.108319>
- Mó, O., & Yáñez, M. (2011). La química computacional en la nueva frontera. *Arbor*, 187(EXTRA), 143–155. <https://doi.org/10.3989/arbor.2011.extran1119>
- Moncada, J., Tamayo, J. A., & Cardona, C. A. (2016). Techno-economic and environmental assessment of essential oil extraction from Oregano (*Origanum vulgare*) and Rosemary

- (*Rosmarinus officinalis*) in Colombia. *Journal of Cleaner Production*, 112, 172–181. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2015.09.067>
- Noorani, N., & Mehrdad, A. (2022). Cholinium-amino acid ionic liquids as biocompatible agents for carbon dioxide absorption. *Journal of Molecular Liquids*, 357, 119078. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.119078>
- Park, S. J., & Seo, M. K. (2011). Intermolecular Force. En *Interface Science and Technology* (Vol. 18). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375049-5.00001-3>
- Patil, K. R., Surwade, A. D., Rajput, P. J., & Shaikh, V. R. (2021). Investigations of solute–solvent interactions in aqueous solutions of amino acids ionic liquids having the common nitrate as anion at different temperatures. *Journal of Molecular Liquids*, 329, 115546. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.115546>
- Pereira, F., Xiao, K., Latino, D. A. R. S., Wu, C., Zhang, Q., & Aires-De-Sousa, J. (2017). Machine Learning Methods to Predict Density Functional Theory B3LYP Energies of HOMO and LUMO Orbitals. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 57(1), 11–21. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.6b00340>
- Politzer, P., & Murray, J. S. (2002). The fundamental nature and role of the electrostatic potential in atoms and molecules. *Theoretical Chemistry Accounts*, 108(3), 134–142. <https://doi.org/10.1007/s00214-002-0363-9>
- Pyrkov, A., Aliper, A., Bezrukov, D., Lin, Y.-C., Polykovskiy, D., Kamya, P., Ren, F., & Zhavoronkov, A. (2023). Quantum computing for near-term applications in generative chemistry and drug discovery. *Drug Discovery Today*, 28(8), 103675. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103675>
- Radivojac, A., Bera, O., Zeković, Z., Teslić, N., Mrkonjić, Ž., Bursać Kovačević, D., Putnik, P., & Pavlić, B. (2021). Extraction of peppermint essential oils and lipophilic compounds: Assessment of process kinetics and environmental impacts with multiple techniques. *Molecules*, 26(10). <https://doi.org/10.3390/molecules26102879>
- Rahman, M. H., Khajeh, A., Panwar, P., Patel, M., Martini, A., & Menezes, P. L. (2022). Recent progress on phosphonium-based room temperature ionic liquids: Synthesis,

- properties, tribological performances and applications. *Tribology International*, 167(October 2021), 107331. <https://doi.org/10.1016/j.triboint.2021.107331>
- Ramalingam, S., Karabacak, M., Periandy, S., Puviarasan, N., & Tanuja, D. (2012). Spectrochimica Acta Part A : Molecular and Biomolecular Spectroscopy Spectroscopic (infrared , Raman , UV and NMR) analysis , Gaussian hybrid computational investigation (MEP maps / HOMO and LUMO) on cyclohexanone oxime. *SPECTROCHIMICA ACTA PART A: MOLECULAR AND BIOMOLECULAR SPECTROSCOPY*, 96, 207–220. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2012.03.090>
- Rasheed, D. M., Serag, A., Abdel Shakour, Z. T., & Farag, M. (2021). Novel trends and applications of multidimensional chromatography in the analysis of food, cosmetics and medicine bearing essential oils. *Talanta*, 223(P1), 121710. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121710>
- Rodríguez, Losana, A., & Juan Zúñiga, J. (1982). Función momento dipolar para moléculas diatómicas. *Anales de la Universidad de Murcia (Ciencias)*, 0(0), 273–296.
- Rodríguez, M. C. I. R. (2022). EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DEL ACEITE ESENCIAL DE MENTA COMO CONSERVANTE NATURAL EN EL NUEVO PRODUCTO DE LA EMPRESA PRODUCTOS NATURELA S.A.S. BEBIDA LISTA PARA TOMAR TIPO SHOT (READY TO DRINK - RTD). *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952., Mi, 5–24. [https://repositorio.unillanos.edu.co/bitstream/handle/001/2836/Trabajo de grado%2C Evaluación de la efectividad del aceite esencial de menta como conservante natural en el nuevo producto de la empresa productos Naturela S.A.S. bebida lista para tomar tipo](https://repositorio.unillanos.edu.co/bitstream/handle/001/2836/Trabajo%20de%20grado%20de%20evaluaci%C3%B3n%20de%20la%20efectividad%20del%20aceite%20esencial%20de%20menta%20como%20conservante%20natural%20en%20el%20nuevo%20producto%20de%20la%20empresa%20productos%20naturela%20s.a.s.%20bebida%20lista%20para%20tomar%20tipo%20shot%20(ready%20to%20drink%20-%20rtd).pdf)
- Sanchez, L., Cortes, E., Rangel, N., Flores, V., Flores, M., & Márquez, F. J. E. (2019). Estudio computacional de las interacciones moleculares entre el ácido itacónico y compuestos antimaláricos: un paso importante para el diseño racional de sistemas de liberación controlada de fármacos. *Afinidad*, June. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7130308>
- Sanchez, M. F. (2006). *Manual práctico de aceites esenciales, aromas y perfumes*.
- Shaw, D., Tripathi, A. D., Paul, V., Agarwal, A., Mishra, P. K., & Kumar, M. (2023).

- Valorization of essential oils from citrus peel powder using hydro-distillation. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 32(February), 101036. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2023.101036>
- Skalicka-Woźniak, K., & Walasek, M. (2014). Preparative separation of menthol and pulegone from peppermint oil (*Mentha piperita* L.) by high-performance counter-current chromatography. *Phytochemistry Letters*, 10, xciv–xcviii. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2014.06.007>
- Syahmina, A., & Usuki, T. (2020). Ionic Liquid-Assisted Extraction of Essential Oils from *Thujopsis dolabrata* (Hiba). *ACS Omega*, 5(45), 29618–29622. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c04860>
- Tao, D. J., Cheng, Z., Chen, F. F., Li, Z. M., Hu, N., & Chen, X. S. (2013). Synthesis and thermophysical properties of biocompatible cholinium-based amino acid ionic liquids. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 58(6), 1542–1548. <https://doi.org/10.1021/je301103d>
- Tej Varma, Y., Agarwal, D. S., Sarmah, A., Joshi, L., Sakhuja, R., & Pant, D. D. (2017). Solvent effects on the absorption and emission spectra of novel (E)-4-((4-(heptyloxy)phenyl)diazenyl)benzyl (((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-D-alaninate (Fmoc-al-az): Determination of dipole moment by experimental and theoretical study. *Journal of Molecular Structure*, 1129, 248–255. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.09.078>
- Torres. et al. (2009). *Introducción a la química computacional*. https://ocw.uma.es/pluginfile.php/1294/mod_resource/content/0/Tema1_01_doc.pdf
- Universidad Autonómica de Madrid. (1970). *Fundamentos calculos basicos DFT. Conceptos importantes. Guion de practicas*. 1–34.
- Vanasundari, K., Balachandran, V., Kavimani, M., & Narayana, B. (2017). Spectroscopic investigation, vibrational assignments, Fukui functions, HOMO-LUMO, MEP and molecular docking evaluation of 4 – [(3, 4 – dichlorophenyl) amino] 2 – methylenedioxy butanoic acid by DFT method. *Journal of Molecular Structure*, 1147, 136–147. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.06.096>

- Vorontsov, A. V., & Smirniotis, P. G. (2023). Advancements in hydrogen energy research with the assistance of computational chemistry. *International Journal of Hydrogen Energy*, xxxx. <https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2022.12.356>
- Wang, B., Zhu, M., Liu, M., Wang, Y., Zhou, Y., & Ma, J. (2022). Design of novel dual functional ionic liquids and DFT study on their CO₂ absorption mechanism. *Journal of Molecular Liquids*, 366, 120340. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.120340>
- Wang, W., & Zhou, C. (2021). A two-layer aggregation model with effective consistency for large-scale Gaussian process regression. *Engineering Applications of Artificial Intelligence*, 106(July), 104449. <https://doi.org/10.1016/j.engappai.2021.104449>
- Wang, Y. L., Li, B., Sarman, S., Mocci, F., Lu, Z. Y., Yuan, J., Laaksonen, A., & Fayer, M. D. (2020). Microstructural and Dynamical Heterogeneities in Ionic Liquids. *Chemical Reviews*, 120(13), 5798–5877. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00693>
- Wilkes, J. S. (2002). A short history of ionic liquids - From molten salts to neoteric solvents. *Green Chemistry*, 4(2), 73–80. <https://doi.org/10.1039/b110838g>
- Yang, J., Luo, K., Lu, X., He, W., Zhao, S., Fang, Z., Feng, Y., Zhu, N., & Guo, K. (2023). Selective extraction of polyhydroxy compounds using hydrophobic ionic liquids. *Separation and Purification Technology*, 318(December 2022), 123973. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2023.123973>
- Ye, Z., Zhou, J., Liao, P., Finfrook, Y. Z., Liu, Y., Shu, C., & Liu, P. (2022). Journal Pre-proof. *Applied Geochemistry*, 105242. <https://doi.org/10.1016/j.gerr.2023.100010>
- Young, D. C. (2001). A practical guide for applying techniques to real-world problems. *En Comput. Chem. A* (Vol. 9).
- Zhang, L., Liang, X., Ou, Z., Ye, M., Shi, Y., Chen, Y., Zhao, J., Zheng, D., & Xiang, H. (2020). Screening of chemical composition, anti-arthritis, antitumor and antioxidant capacities of essential oils from four Zingiberaceae herbs. *Industrial Crops and Products*, 149(March), 112342. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112342>
- Zhang, Y., Chen, X. Y., Wang, H. J., Diao, K. S., & Chen, J. M. (2010). DFT study on the structure and cation-anion interaction of amino acid ionic liquid of [C₃mim]⁺[Glu]⁻.

Journal of Molecular Structure: THEOCHEM, 952(1–3), 16–24.
<https://doi.org/10.1016/j.theochem.2010.03.033>

Zhao, H., Ren, S., Yang, H., Tang, S., Guo, C., Liu, M., & Tao, Q. (2022). Biomedicine & Pharmacotherapy Peppermint essential oil : its phytochemistry , biological activity , pharmacological effect and application. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 154, 113559.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113559>

Zhao, J., Song, Y., Wang, L., Guo, H., Marigenti, F., & Liu, X. (2023). Forecasting the eddy current loss of a large turbo generator using hybrid ensemble Gaussian process regression. *Engineering Applications of Artificial Intelligence*, 121(March), 106022.
<https://doi.org/10.1016/j.engappai.2023.106022>