



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

**Estudio del proceso de
tautomerización en el estado
excitado de la 5-
hidroxiflavona aplicando
técnicas de modelización
molecular**

Alumna: Isabel María Ruiz Vega

Julio, 2018



UNIVERSIDAD DE JAÉN



Facultad de
Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

**ESTUDIO DEL PROCESO DE
TAUTOMERIZACIÓN EN EL
ESTADO EXCITADO DE LA 5-
HIDROXIFLAVONA
APLICANDO TÉCNICAS DE
MODELIZACIÓN MOLECULAR**

Alumna: Isabel María Ruiz Vega

Julio, 2018

ÍNDICE DE CONTENIDOS

| | |
|--|----|
| 1. RESUMEN..... | 4 |
| 2. INTRODUCCIÓN..... | 6 |
| 2.1. Antecedentes | 6 |
| 2.2. Flavonoides: estructuras y propiedades..... | 7 |
| 2.3. Importancia y aplicaciones de flavonoides | 9 |
| 2.4. Objetivos | 11 |
| 3. FUNDAMENTOS DE FOTOFÍSICA Y FOTOQUÍMICA..... | 12 |
| 3.1. Introducción de la absorción en el espectro Electromagnético..... | 12 |
| 3.2. Leyes de la fotoquímica, rendimiento cuántico y fotofísica de estados excitados..... | 14 |
| 3.3. Procesos ESIPT | 17 |
| 4. MÉTODOS TEÓRICOS..... | 19 |
| 4.1. Introducción a la Química Cuántica..... | 19 |
| 4.2. Métodos cuánticos ab initio | 20 |
| 4.2.1 Método Hartree-Fock | 20 |
| 4.2.2. Cálculos en estados excitados: cálculos CIS | 21 |
| 4.2.3. Funciones de base | 22 |
| 4.3. Teoría del funcional de densidad | 24 |
| 4.3.1. Teoremas de Hohenberg-Kohn..... | 25 |
| 4.3.2. Ecuaciones de Kohn y Sham | 26 |
| 4.3.3. Aproximaciones en DFT | 27 |
| 4.4. Software utilizado | 29 |
| 4.4.1. Introducción a GAUSSIAN 09..... | 29 |
| 4.4.2. Cálculos de Single Point Energy..... | 30 |
| 4.4.3. Cálculos de optimización de geometría | 30 |

| | |
|--|----|
| 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 31 |
| 5.1. Análisis de los parámetros energéticos de las Especies estudiadas | 33 |
| 5.2. Análisis de los parámetros estructurales de las especies estudiadas..... | 36 |
| 5.3. Ordenamiento de niveles electrónicos y espectros UV-Vis | 38 |
| 6. CONCLUSIONES | 41 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA..... | 43 |
| 8. ANEXOS..... | 46 |

1. RESUMEN

El compuesto polifenólico natural conocido como 5-hidroxi-2-fenilcromen-4-ona) forma parte de la familia de productos naturales denominada flavonoides, en concreto de los flavonoles. Los flavonoides presentan absorción en la región UV del espectro, además los flavonoles producen fluorescencia. También experimentan un proceso muy importante: la transferencia intramolecular de protón (ESIPT). En las últimas décadas, ha tenido mucha importancia la investigación de nuevos cromóforos basados en este proceso ya que tienen grandes aplicaciones como materiales orgánicos opto-electrónicos y en el análisis de estructuras de micelas

En este Trabajo de Fin de Grado se ha realizado un estudio a escala molecular, haciendo uso de la química computacional, de las cuatro formas tautoméricas que intervienen en el proceso ESIPT de la 5-hidroxi-2-fenilcromen-4-ona obteniendo tanto datos de energías como de parámetros estructurales. Además se ha obtenido el ordenamiento de niveles electrónicos para predecir los espectros UV-Vis de las mismas.

ABSTRACT

The natural polyphenol compound named 5-hydroxyflavone (5-hydroxy-2-phenylchromane-4-one) belongs to the group of natural products called flavonoids, in particular to the flavonols. Flavonoids absorb in the near UV region and show fluorescence. In addition, they show the process known as excited state intramolecular proton transfer (ESIPT). An increasing number of new chromophores based on that process have been developed and applied in recent years in organic optoelectronic materials and in the analysis of the structure of micelles.

This work of end of degree deals with the study, at molecular level and using quantum mechanical calculations, of the four tautomers of 5-hydroxyflavone which shows ESIPT process. We have obtained energy and structural parameters, the electronic levels order and UV-Vis spectrum from excited states calculated (CIS).

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Antecedentes

Los cromóforos son sustancias capaces de absorber energía y, por tanto, excitarse. Desde los estudios realizados por Weller a mediados del siglo XX sobre los procesos de transferencia intramolecular de protón en estados excitados (ESIPT) del salicilato de metilo (MS) se han realizado numerosas investigaciones sobre este proceso en diferentes sistemas químicos (Ash, 2009; Zhou, 2018).

En concreto, los cromóforos ESIPT presentan un amplio rango de frecuencias debido a la excitación de la especie inicial y la transferencia del protón en el tautómero. Por ello, tienen una gran variedad de aplicaciones como materiales emisores de luz. La mayoría de los cromóforos ESIPT son moléculas planas y presentan un grupo fenol o anilina y un grupo carbonilo (como algunos flavonoides) el cual actúa como aceptor del hidrógeno formando un nuevo enlace. Normalmente, las especies químicas experimentan una tautomerización ceto-enólica además de la transferencia intramolecular del protón como se indica en la Figura 1.

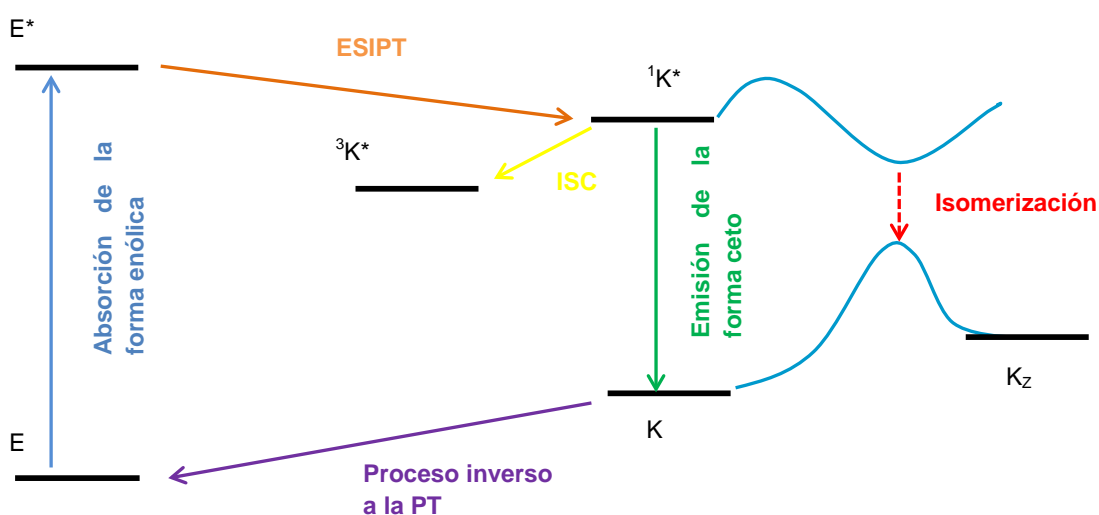


Figura 1. Esquema de tautomerización ceto-enólica junto con proceso ESIPT.

Muchos de los cromóforos ESIPT tienen la estructura del tipo 2-(2-hidroxi-fenil)-benzotriazol (HBT) (Chevalier, 2012). Aun así, en los últimos años se han desarrollado los denominados *nuevos cromóforos ESIPT* que experimentan este tipo de reacciones; se tiene mucho interés en aquellas estructuras con extensión de conjugación π debido a sus propiedades fotofísicas excelentes. Algunos de los éstos son derivados del 2-(2-hidroxi-fenil)-benzooxazol (HBO) (Zhao, 2011).

2.2. Flavonoides: estructura y propiedades

Los flavonoides son compuestos polifenólicos que se encuentran en frutas y verduras cuya estructura base es un esqueleto C₆-C₃-C₆, la cual puede sufrir muchas modificaciones y adiciones de grupos funcionales posteriormente (Zhao, 2011). Dicha estructura base está constituida por dos anillos aromáticos (A y B) hidroxilados, unidos por un fragmento de tres carbonos. Los dos anillos tienen diferente origen biosintético: el anillo A procede de la vía de acetato y el B del ácido sikímico (*p*-cumaril-CoA). Los tipos de flavonoides difieren unos de otros en el estado de oxidación del heterociclo "C" de la estructura base de benzo- γ -pirona (unidad C₃). Las familias más comunes son: flavononas, chalconas, auronas, antocianidinas, flavonoles, isoflavonas y flavonas (Gil, 2002).

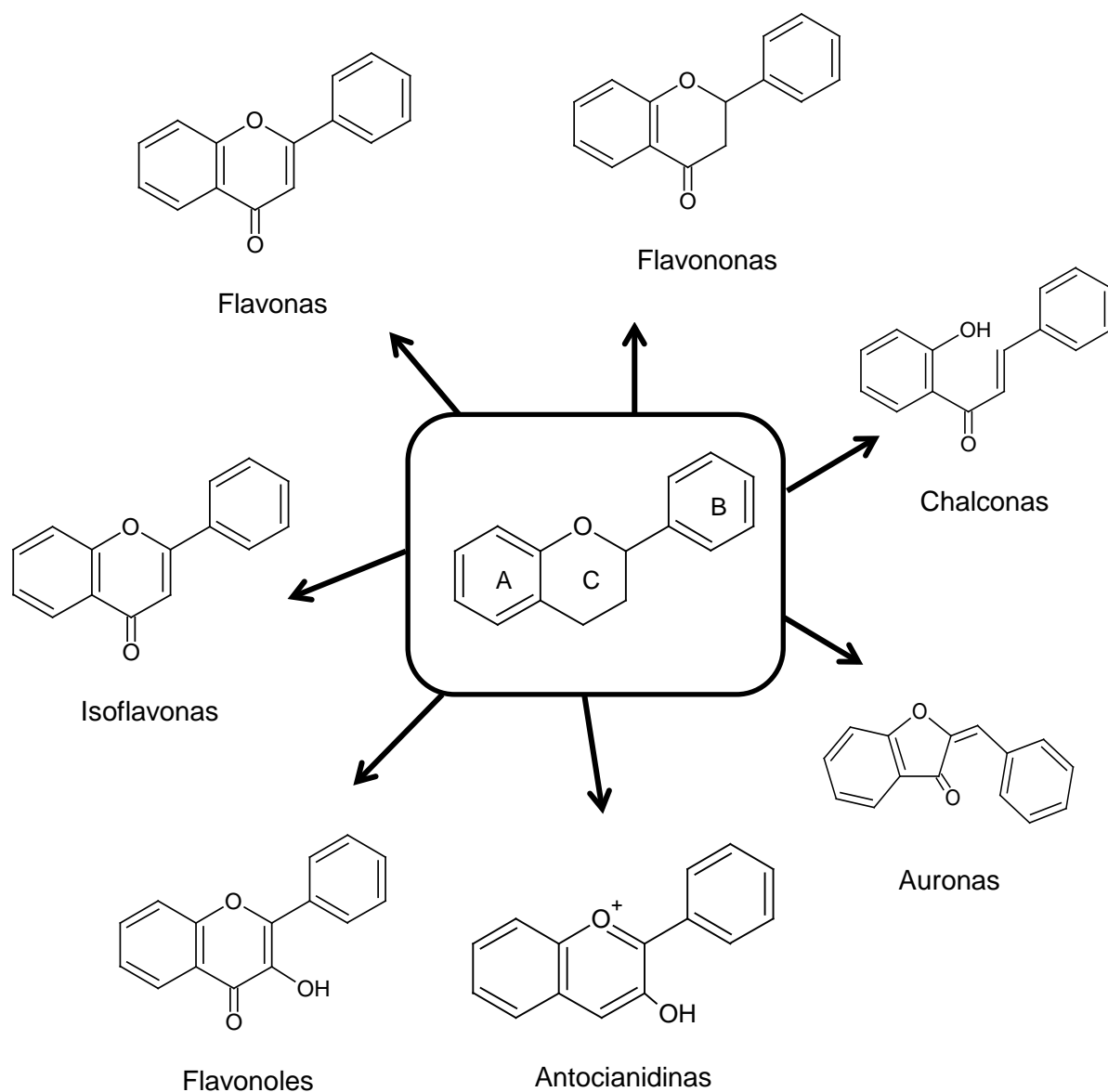


Figura 2: Clasificación general de flavonoides.

Todos los flavonoides tienen grupos aromáticos cromóforos que absorben en el UV, a 250 nm aproximadamente. Pueden presentar excitación (π, π^*) y reaccionar desde dichos estados excitados. Algunos flavonoides contienen grupos carbonilos que también son cromóforos y absorben a 300 nm, en este caso se produciría una transición (n, π^*). Un caso peculiar son las chalconas en las cuales los grupos carbonilos están conjugados con anillos aromáticos, como consecuencia de esa conjugación absorben a mayor longitud de onda (350 nm) pero sus estados excitados n, π^* y π, π^* están casi degenerados y el estado desde el cual se produce la reacción no está claro (Sisa, 2010).

2.3. Importancia y aplicaciones de flavonoides

Los flavonoides, como consecuencia de sus características fotoquímicas, son los metabolitos secundarios de las plantas responsables del color de las flores y frutos en la naturaleza. También presentan un papel fundamental en la polinización y alimentación de los insectos en las plantas, por ejemplo tienen un sabor amargo que repele a ciertas orugas e impide que se coman las hojas (Gil, 2002).

Por otra parte, estos compuestos protegen a los seres humanos de enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo como el Alzheimer, arterioesclerosis, cáncer y envejecimiento. También actúan como antioxidantes protegiendo del daño producido por los radicales libres debido a la fotólisis del oxígeno singlete y otros procesos metabólicos que se dan en el organismo. Por último, presentan un papel muy importante en el desarrollo de reguladores para ajustar el transporte de auxina *in vivo*, hormona que actúa como reguladora del crecimiento vegetal (Sisa, 2010).

Algunos flavonoides, y en concreto la familia de flavonoles y sus derivados, experimentan el proceso ESIPT dando lugar a dos formas excitadas que corresponden a la estructura normal y tautómero. Como consecuencia de este fenómeno tienen diversas aplicaciones (Ash, 2009):

- Análisis de estructuras de micelas.
- Análisis de estructuras fosfolipídicas.
- Reconocimiento mediante fluorescencia de cationes de diferentes radios.

En la actualidad, tienen mucho interés los compuestos cuyas estructuras presentan extensión de la conjugación π debido a sus propiedades fotofísicas extraordinarias. Entre éstos se encuentran:

- 2-(2'-hidroxifenil)benzooxazol (HBO) y derivados. Producen dos bandas de emisión a 430 nm asignada a la forma enólica y otra a 500 nm atribuida al tautómero ceto, producido como consecuencia del proceso ESIPT. Se ha propuesto que derivados

del HBO aceptores pueden usarse para moduladores de hiperpolarizabilidad.

- Nanopartículas orgánicas fluorescentes (NPs). Estas partículas experimentan el proceso de desactivación mediante desactivación (*quenching*) produciendo una disminución de la intensidad de fluorescencia de la especie excitada. Los cromóforos ESIPT son una buena opción para constituir NPs usándolas en sensores y en bioimagen fluorescente.
- Activadores orgánicos de estados tripletes. Están limitados a transiciones fosforescentes de complejos con Ru^{2+} , Pt^{2+} , Pd^{2+} , Ir^{2+} o de porfirina. Su diseño es uno de los grandes retos de la actualidad porque los procesos de entrecruzamiento entre sistemas (ISC) son muy difíciles de dar en cromóforos orgánicos. Esto provoca que su diseño con determinadas propiedades físicas sea muy complicado. Se han detectado algunos estados tripletes excitados para ciertos cromóforos ESIPT lo cual puede ser una estrategia muy interesante para el acceso a los estados tripletes de cromóforos orgánicos. Las principales aplicaciones son en células fotovoltaicas, fotocatalisis y en terapia fotodinámica (PDT).

Por último, cabe destacar el papel de los sensores químicos fluorescentes basados en la modulación del proceso ESIPT que puede ser modificado por interacciones intermoleculares (como la retirada del hidrógeno involucrado en el mismo). Un ejemplo es el del caso antra-quinolilcalix[4]corona, un sensor químico para el In^{3+} . Éste presenta la peculiaridad de que su espectro de emisión varía según los disolventes que se utilicen. Por ejemplo, en disolventes apróticos no polares como el tolueno aparece un solo pico a 620 nm que se le atribuye a la forma ceto producida en el proceso ESIPT. Sin embargo, en disolventes próticos polares como el metanol se observa el pico de emisión a 520 nm debido a la inhibición del proceso ESIPT. Al añadir cationes In^{3+} , la banda de mayor longitud de onda disminuye y aparece una nueva banda a 535 nm (Zhao, 2011).

2.4. Objetivos

En el Trabajo de Fin de Grado se presenta un estudio predictivo de propiedades estructurales así como de datos termodinámicos y espectroscópicos a escala molecular de todas las especies que intervienen en el equilibrio ceto-enólico de la 5-hidroxi-2-fenilcromen-4-ona usando como herramienta la química computacional (*ab initio*, DFT y cálculos en estados excitados).

Para las especies seleccionadas se ha llevado a cabo la optimización de sus estructuras moleculares en estado gaseoso. Además se ha realizado el cálculo de frecuencias vibracionales comprobando que todas son positivas para garantizar que se trata de un mínimo de energía en la superficie de energía potencial molecular. También se han determinado las energías relativas para las tres posibles especies en equilibrio determinando así, las poblaciones de Boltzmann.

Por último, se han realizado cálculos para obtener el ordenamiento de estados electrónicos excitados, y así predecir los espectros UV-Vis. En la Figura 3 se representan las cuatro especies a estudiar junto con la nomenclatura usada en el presente TFG.

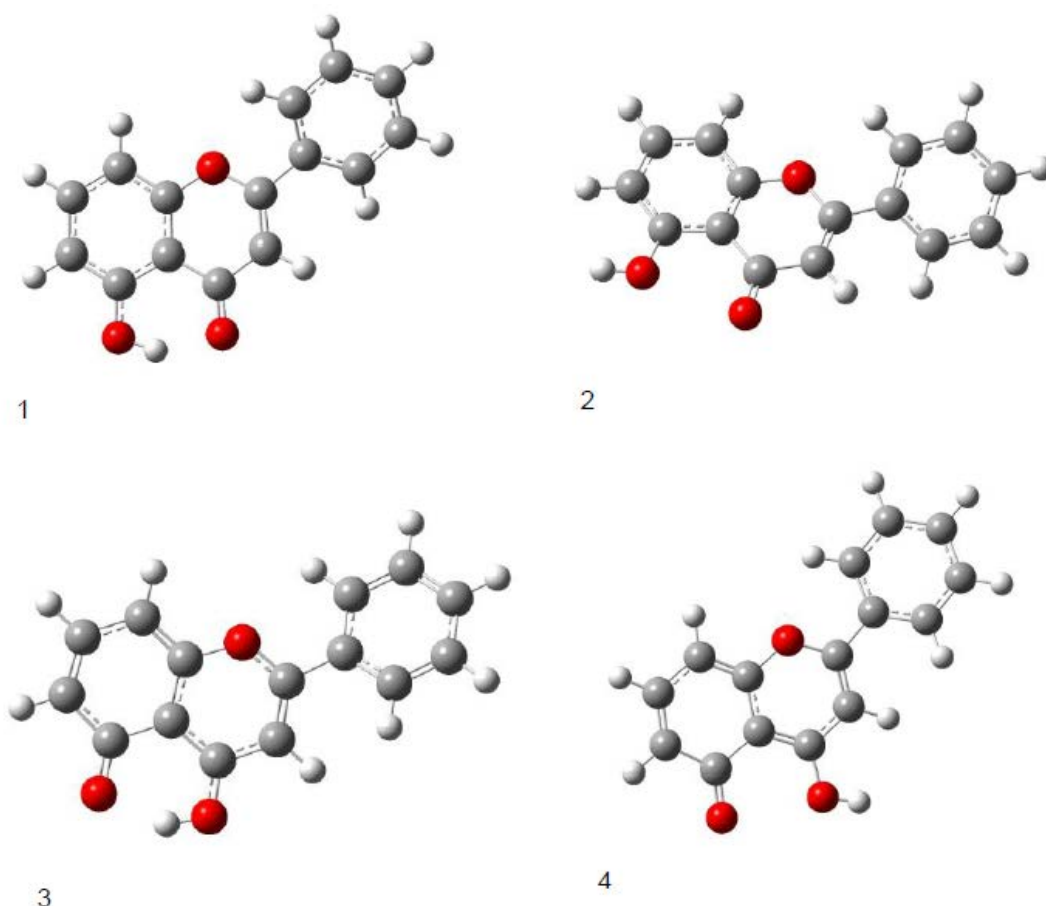


Figura 3. Estructuras optimizadas de las cuatro especies que intervienen en el tautomerismo de la 5-hidroxi flavona: (1) Forma N cerrada (F5N-Cerrada), (2) Forma N abierta (F5N-Abierta), (3) Forma T cerrada (F5T-Cerrada) y (4) Forma T abierta (F5T-Abierta). N se refiere al tautómero con el grupo C₅-OH y T se refiere al tautómero con el grupo C₄-OH.

3. FUNDAMENTOS DE FOTOFÍSICA Y FOTOQUÍMICA

3.1. Introducción de la absorción en el espectro electromagnético

Los objetos calientes emiten luz de diferentes colores y su intensidad varía ligeramente con la longitud de onda pero, como en el caso de los espectros atómicos, la física clásica no podía proporcionar una explicación completa de la emisión de luz por los anteriores denominada radiación del cuerpo negro. En 1900, Max Planck propuso que la diferencia entre dos energías permitidas en un sistema concreto tiene un valor específico denominado *cuanto de energía* cuyo valor está determinado por la frecuencia de la misma:

$$E = h\nu \quad (1)$$

donde h es la constante de Planck siendo su valor de $6,62607 \times 10^{-34}$ J s y ν la frecuencia.

La absorción de luz en el espectro electromagnético se produce entre los estados fundamental y excitado como se indica en la Figura 4.

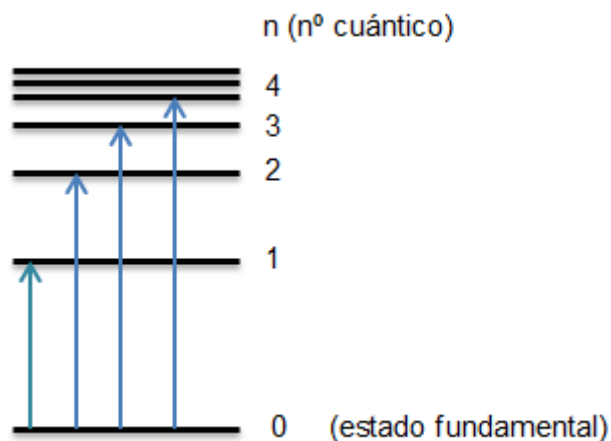


Figura 4. Esquema general de transiciones electrónicas.

Sin embargo, los esquemas de niveles energéticos son mucho más complejos que el indicado en la Figura 4 ya que, en las moléculas, además de haber estados electrónicos existen estados vibracionales como consecuencia de la interacción de los propios átomos; lo que significa que la energía vibracional de cada uno de los estados vibracionales a su vez está cuantizada siendo la diferencia de energía mucho más pequeña que en el caso de los otros. Además de existir una excitación electrónica y vibracional del núcleo, la especie puede rotar contribuyendo así en la energía.

Las bandas que aparecen en el espectro de absorción dependen de la probabilidad de que se den las transiciones (ya sean electrónicas, vibracionales o rotacionales), por ejemplo las transiciones electrónicas son mucho más rápidas en comparación con los movimientos nucleares, mucho más lentos. La intensidad del salto depende del cuadrado del momento de la transición:

$$I_{e',e''} \propto |R_e|^2 S_{(v',v'')}^2 \quad (2)$$

siendo el término $S_{(v',v'')}^2$ el factor de Franck-Condon. Por tanto, se puede considerar que dichos tránsitos electrónicos tienen lugar a una distancia internuclear fija (tránsitos verticales), es decir, la molécula pasa al estado

electrónico excitado con la geometría molecular de partida; a esto se denomina el Principio de Franck-Condon y se puede aplicar tanto en absorción como en fluorescencia. También se puede enunciar como: las transiciones verticales coinciden con el valor máximo del factor de Franck-Condon. En la Figura 5 se muestra una representación gráfica del Principio de Franck-Condon, en la que aparecen dos estados electrónicos (S_0 y S_1) con sus respectivos estados vibracionales (representados por ν). Si se excita un electrón desde un estado electrónico fundamental (S_0) la probabilidad de darse una transición electrónica no es la misma para los diferentes estados vibracionales (ν'_n), siendo el más favorecido el ν'_2 ya que hay más solapamiento (pequeña diferencia en las coordenadas nucleares).

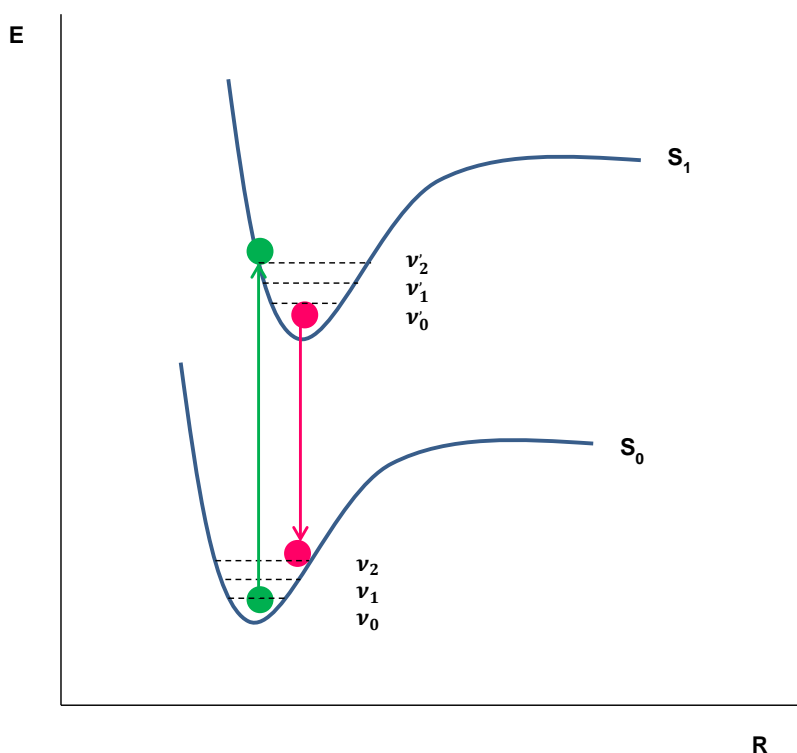


Figura 5. Esquema representativo del Principio de Franck-Condon.

3.2. Leyes de la fotoquímica, rendimiento cuántico y fotofísica de estados excitados

La primera Ley de la fotoquímica fue formulada por Grotthus y Drapper a principios del siglo XIX e indica que sólo la luz absorbida por una molécula

puede producir un cambio fotoquímico en la misma. Posteriormente, Stark y Einstein la modificaron proponiendo que, como consecuencia de la absorción de radiación de una especie, una partícula es excitada por cada cuanto de energía.

El rendimiento cuántico φ da información sobre los mecanismos de las reacciones fotoquímicas y se define como:

$$\varphi = \frac{\text{número de eventos químicos}}{\text{número de fotones absorbidos}} \quad (3)$$

También se puede expresar en términos de velocidades de reacción proporcionando información tanto de la eficiencia del proceso primario como del alcance de las reacciones secundarias.

$$\varphi = \frac{\frac{\text{nº de eventos químicos}}{\text{unidad de tiempo}}}{\frac{\text{nº de fotones absorbidos}}{\text{unidad de tiempo}}} = \frac{\text{velocidad del proceso químico}}{\text{intensidad de luz absorbida}} = \frac{d[X]/dt}{I_{\text{absorbida}}} \quad (4)$$

Cabe destacar que, atendiendo a la segunda Ley de la fotoquímica, la suma de los rendimientos cuánticos de todos los procesos primarios experimentados por una especie excitada (incluyendo la desactivación) es 1. En la Figura 6 se muestran el número de eventos, la ESIPT se incluye en los procesos de isomerización.

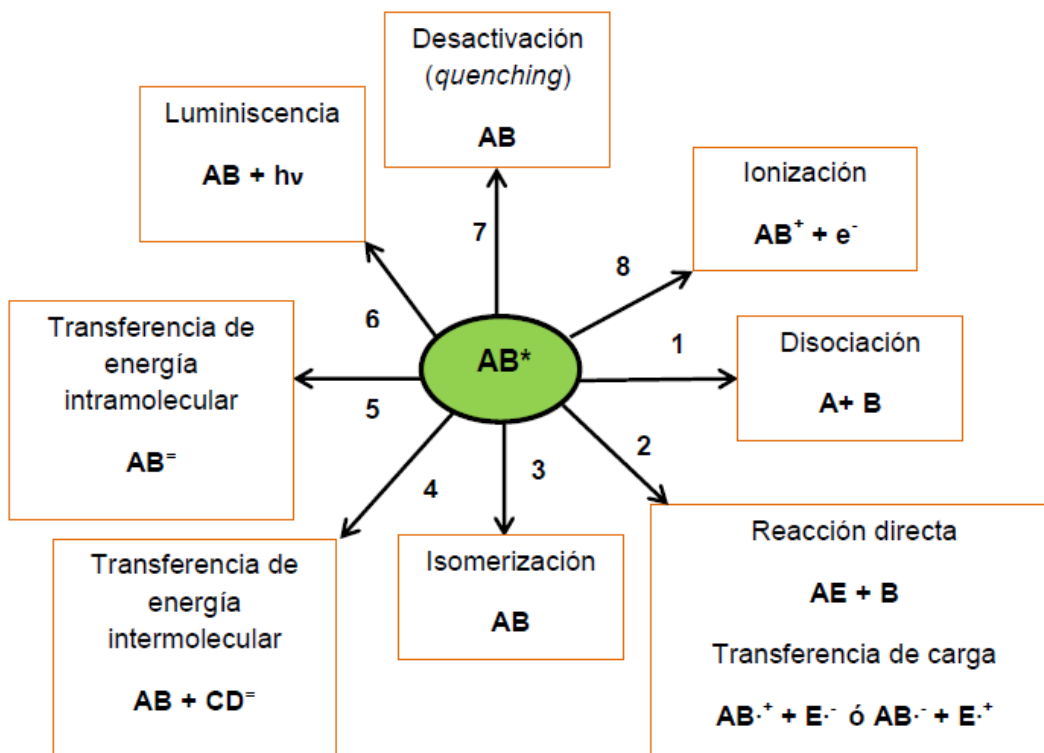


Figura 6. Esquema de los principales eventos químicos.

Es necesario conocer los rendimientos cuánticos de los procesos que sufre una molécula para poder conocer su estructura electrónica. El diagrama de Jablonski representa los diferentes niveles electrónicos, junto con sus correspondientes niveles vibracionales, de cualquier cromóforo. (Steiner, 2014; Wayne, 1999).

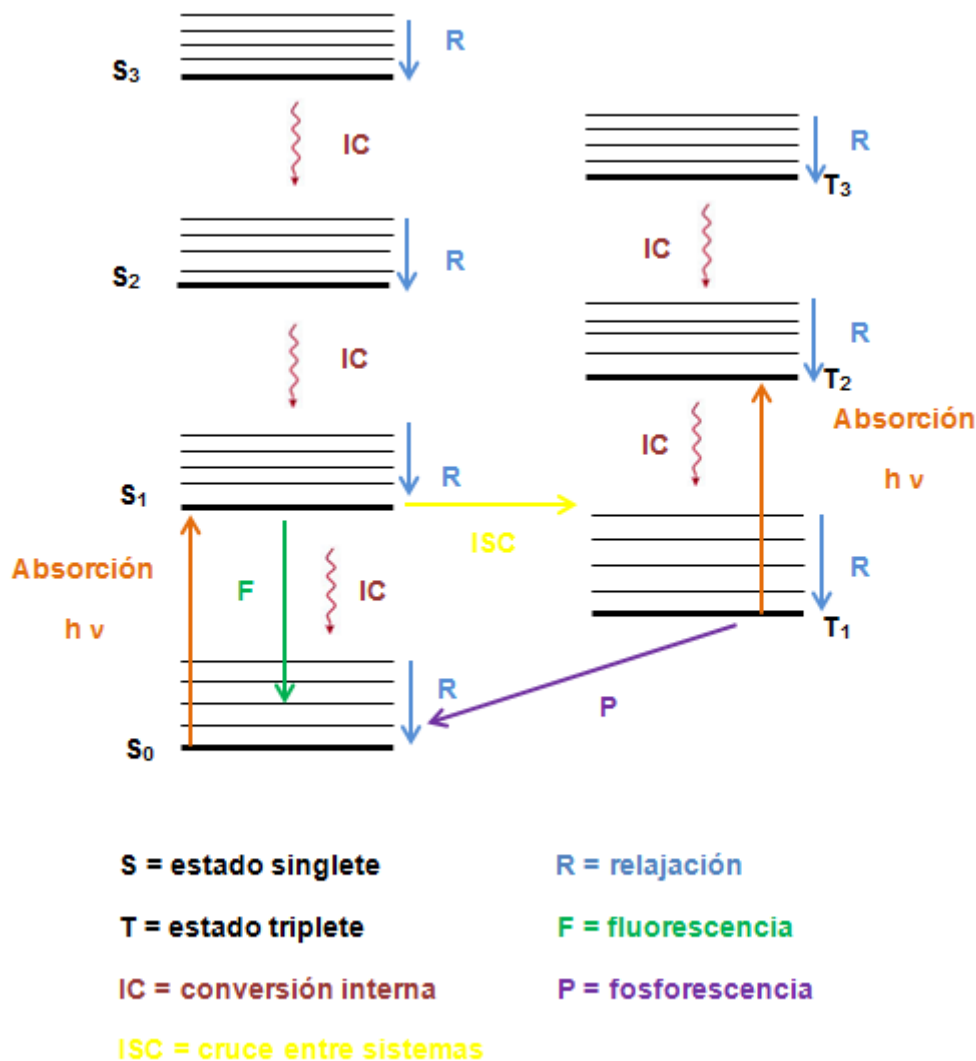


Figura 7. Diagrama de Jablonski.

3.3. Procesos ESIPT

Las reacciones de transferencia de protón (PT) en estado fundamental son una de las reacciones más comunes e importantes en la química. También se pueden producir en estados excitados, conocidas como ESPT, las cuales tienen multitud de aplicaciones en la actualidad como consecuencia de su importante papel en sistemas biológicos como el ADN y el fotosistema II.

En cuanto, a la termodinámica del proceso ESPT se rige por el ciclo de Förster que hace uso de resultados espectroscópicos para poder calcular datos termodinámicos y, así, predecir las constantes de equilibrio en estados

excitados. Grabowski generaliza el proceso ESPT para potenciales de oxidación-reducción con aplicación en equilibrios tales como $BH^+ \rightleftharpoons B + H^+$.

Con respecto a la cinética del proceso, la teoría de Brønsted es la que justifica la relación entre las constantes de velocidad de una reacción de transferencia de protón clásica. Sin embargo, dicha relación depende de la difusión de los protones de ácidos débiles o moderadamente ácidos; por ello existen diferentes mecanismos para explicar la cinética del proceso en distintas condiciones tales como (Arnaut, 1993):

- Mecanismo de Eigen: se usa para racionalizar reacciones PT con oxígeno y nitrógeno en las especies que intervienen.
- Mecanismo BEBO: sirve para calcular energías de activación y ratios de constantes de reacciones bimoleculares, en él hay una gran correlación entre los enlaces rotos y formados.
- Modelo de intersección-enlace (ISM): representa los reactivos y productos como osciladores Morse. Se utiliza para reacciones de PT en estado fundamental y excitado, así como en fotocatalisis. Éste permite justificar las anomalías de energía libre en nitroalcanos.

Los procesos ESPT pueden ser intramoleculares o intermoleculares, sin embargo, el presente TFG se va a centrar en los primeros (conocidos como ES IPT). Los dos principales requisitos que debe tener una especie para experimentar un proceso ES IPT son: la presencia de un grupo ácido y básico y un enlace fuerte de hidrógeno entre ambos grupos (Ash, 2009). En primer lugar, se produce la excitación de la forma enólica (denotada E) obteniendo la forma enólica excitada (denotada E*). Por otra parte, como consecuencia de la presencia del enlace de hidrógeno, se produce una tautomería ceto-enólica obteniéndose la forma tautomérica en estado excitado (denotada K*). Dicha especie excitada puede emitir energía formando la especie en estado fundamental (denotada K). Este proceso se indica en la Figura 1.

4. MÉTODOS TEÓRICOS

4.1. Introducción a la Química Cuántica

En Mecánica Cuántica, un sistema en estado estacionario está descrito por una función de ondas Ψ cuyo valor de energía se obtiene de la resolución de la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo (Levine, 2001):

$$H\Psi = E\Psi \quad (5)$$

donde H es el operador Hamiltoniano asociado a la energía del sistema, E es la energía total del sistema y Ψ es la función correspondiente que describe el sistema. El Hamiltoniano molecular es muy complejo ya que depende de las coordenadas de los electrones y núcleos. La expresión del mismo suponiendo un sistema de “n” electrones y “m” núcleos independiente del tiempo viene dado por:

$$H = \underbrace{-\frac{\hbar}{2m_i} \sum_i^n \nabla_i^2}_A - \underbrace{\frac{\hbar^2}{2} \sum_A^m \frac{1}{M_A} \nabla_A^2}_B - \underbrace{\sum_i^n \sum_A^m \frac{e^2 Z_A}{r_{iA}}}_C + \underbrace{\sum_i^n \sum_{j>i}^n \frac{e^2}{r_{ij}}}_D + \underbrace{\sum_A^m \sum_{B>A}^m \frac{e^2 Z_A Z_B}{r_{AB}}}_E \quad (6)$$

donde ∇_i^2 y ∇_A^2 son los operadores cinéticos ∇ asociados a electrones y núcleos, respectivamente, M_A la masa relativa del núcleo A, Z_A el número atómico del núcleo A y, r_i y R_A los vectores de posición del electrón i y núcleo A.

El término A se corresponde con la energía cinética de los electrones, así como el B a la del núcleo. Los términos C y D están asociados a la interacción entre núcleos y electrones: atracción electrostática y repulsión interelectrónica, respectivamente. Por último, el término E se refiere a la repulsión internuclear.

La resolución exacta de la misma sólo es posible para sistemas atómicos hidrogenoides (H, He⁺, Li²⁺, etc) o moléculas como H₂⁺. Sin embargo, el hecho de que los electrones sean mucho más ligeros que los núcleos permite considerar que éstos se mantienen en reposo frente al movimiento rápido de

los electrones pudiendo desprestigiar la pequeña contribución de energía cinética de los núcleos, a dicha consideración se la conoce como aproximación de Born-Oppenheimer. Aún así, se necesitan más aproximaciones para poder resolver la ecuación anterior para sistemas polielectrónicos, éste es el principal propósito de la Química Computacional.

4.2. Métodos cuánticos *ab initio*

Los cálculos *ab initio* tienen como objetivo resolver la ecuación de Schrödinger sin recurrir a ninguna simplificación como en el caso de los métodos semiempíricos. Mientras que los últimos usan un Hamiltoniano muy sencillo y emplean parámetros cuyos valores se ajustan para concordar con datos experimentales o resultados de cálculos *ab initio*, los métodos cuánticos *ab initio* usan un Hamiltoniano correcto y valores de constantes físicas fundamentales (Levine, 2011).

4.2.1. Método Hartree-Fock

En 1928, Hartree propuso un método iterativo: el método del campo autoconsistente (SCF) que posteriormente modificarían Fock y Slater dando lugar al método Hartree-Fock (HF).

La aproximación de Hartree-Fock consiste en suponer que los electrones se mueven independientemente unos de otros según un potencial promedio producido por los mismos. La función de ondas total se puede escribir en forma de un único determinante (determinante de Slater, ecuación (7)) lo que significa que cumple el principio de antisimetría.

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_{1(1)} & \chi_{2(1)} & \chi_{N(1)} \\ \chi_{1(2)} & \chi_{2(2)} & \chi_{N(2)} \\ \chi_{1(N)} & \chi_{2(N)} & \chi_{n(N)} \end{vmatrix} \quad (7)$$

donde χ_i representa el spin orbital siendo el producto de la función de ondas ψ_i que depende sólo de las coordenadas electrónicas y su función de spin α o β .

El método del campo autoconsistente (SCF) supone unas funciones de onda ψ para todos los orbitales moleculares ocupados construyendo un operador

unieletrónico h donde la solución de cada ecuación diferencial proporciona un nuevo conjunto de funciones ψ' formando nuevos hamiltonianos y así sucesivamente dando lugar a orbitales SCF convergidos una vez que la diferencia entre el nuevo conjunto determinado y el anterior cae dentro de un intervalo previamente definido y arbitrario.

Por otra parte, teniendo en cuenta la aproximación de combinación lineal de orbitales atómicos (CLOA), se pueden expresar los orbitales moleculares como una combinación de orbitales atómicos. Estos orbitales atómicos se pueden expresar como funciones unieletrónicas aleatorias predeterminadas denominadas funciones de base:

$$\Psi_i = \sum_{\mu}^N c_{\mu i} \varphi_{\mu} \quad (8)$$

donde $c_{\mu i}$ son los coeficientes variacionales y φ_i son las diferentes funciones de base predefinidas obteniendo así los autovalores además de las autofunciones de orden cero repitiendo el proceso hasta alcanzar la autoconsistencia: $\varphi_i^{n+1} \cong \varphi_i^n$ y $c_{\mu i}^{n+1} = c_{\mu i}^n$.

Sin embargo, para que se dé dicha convergencia se ha de buscar una buena función de base de partida surgiendo así la hipótesis adicional de Hartree que consiste en suponer la simetría esférica del potencial efectivo traduciéndose en que sólo depende de r , es decir, se podrían usar funciones del tipo:

$$\Phi_{nlm} = R_n(r) Y_{lm}(\theta, \varphi) \quad (9)$$

siendo la parte angular los armónicos esféricos y para la parte radial se puede utilizar una función de base, las cuales se explican en el subapartado 4.2.3.

4.2.2. Cálculos en estados excitados: cálculos CIS

La energía de correlación electrónica para el método HF se puede expresar como:

$$E_{\text{corr (HF)}} = E_0 - E_{\text{HF}} \quad (10)$$

siendo E_0 y E_{HF} las energías calculadas a partir de las aproximaciones de Born-Oppenheimer y HF, respectivamente.

Los cálculos CIS son una de las técnicas que permiten obtener la energía del estado fundamental más exacta ya que tienen en cuenta la interacción interelectrónica. Además éstos se pueden utilizar para estados excitados. En ellos se expresa el determinante de Slater con nuevas funciones de base que definen muy bien los orbitales moleculares nuevos teniendo en cuenta la interacción de configuraciones. La expresión general de la función de ondas es (Ramachandran, 2008):

$$\Psi_{CI} = a_0 \varphi_{SCF} + \sum_{singlete (S)} a_S \varphi_S + \sum_{doblete (D)} a_D \varphi_D + \dots = \sum_{i=0} a_i \varphi_i \quad (11)$$

4.2.3. Funciones de base

La función de onda se expresa como un determinante de Slater formada por cada uno de los orbitales moleculares individuales, es decir, los orbitales atómicos se expresan como una combinación lineal de funciones gaussianas. Para obtener una correcta función de onda que describa el sistema es necesario definir un conjunto de funciones matemáticas a partir de las cuales se construirá la misma, a dicho conjunto se denomina **funciones de base**. Cada orbital atómico se expresa como una combinación lineal de funciones de base y los coeficientes se determinan de una forma iterativa mediante el método HF (Lewars, 2011).

Existen dos tipos de funciones de base: de tipo Slater (STO) y Gaussianas (GTO). Las segundas fueron utilizadas inicialmente por Roothaan y Bagus, consisten en expresar los orbitales atómicos como una combinación de funciones gaussianas cuya forma matemática es:

$$\Phi(x,y,z;\alpha,i,j,k) = \left(\frac{2\alpha}{\pi}\right)^{3/4} \left[8\alpha^{i+j+k} \frac{i!j!k!}{(2i)!(2j)!(2k)!} \right]^{1/2} x^i y^j z^k e^{-\alpha(x^2+y^2+z^2)} \quad (12)$$

donde α es un exponente que indica la anchura del orbital tipo gaussiano (GTO) y los subíndices i, j y k son números enteros no negativos característicos de la naturaleza del orbital siendo la posibilidad de estos la reflejada en la Tabla 1.

| Tipo de GTO | Valores de i, j y k | Orbital |
|-------------------|---|---|
| GTO tipo s | Todos los valores cero | s |
| GTO tipo p | Uno de ellos tiene valor 1 y el resto 0 | p_x, p_y o p_z |
| GTO tipo d | Suma es igual a 2 | $d_{x^2}, d_{x^2-y^2}, d_{xy}, d_{xz}$ o d_{yz} |

Tabla 1. Tipos de funciones de base Gaussianas con sus orbitales correspondientes dependiendo del valor de i, j y k .

Cada función base viene dada por gaussianas primitivas (PGTO). Si se tienen en cuenta para los cálculos solamente los orbitales atómicos de la capa interna y de la capa de valencia en el estado fundamental se denominan bases mínimas (STO-MG) donde M es un número de 2 a 6 e indica el número de funciones gaussianas primitivas utilizadas en el desarrollo del orbital atómico. Hehre, Stewart y Pople en 1969, descubrieron que la combinación óptima de velocidad y precisión se conseguía para $M = 3$ denominándose la función STO-3G y en la actualidad se ha desarrollado para casi todos los elementos de la tabla periódica. Cabe destacar que hoy en día se sigue usando, en algunos casos, otra notación. Por ejemplo, la STO-G para el átomo de hidrógeno se denota (3s)/[1s] indicando que son utilizadas tres gaussianas primitivas para dar una gaussiana contraída.

Una forma de incrementar la flexibilidad de un conjunto de base consiste en no contrayéndolo, es decir, desdoblar cada orbital en dos. Éstas se conocen como bases doble Z (double- ζ), denotada DZ, y no aumentan el tamaño del conjunto de base pero sí aumenta el de la ecuación secular. De entre las bases DZ se pueden destacar las desarrolladas por Dunning y Huzinaga y las de McLean y Chandler, utilizadas para elementos del segundo periodo.

Esta flexibilización es efectiva en los orbitales de valencia ya que son más sensibles al entorno molecular, sin embargo, tienen un efecto muy pequeño en los orbitales internos. Por eso normalmente, se desdobla sólo la capa de valencia denominándose dichos conjuntos de base de valencia desdoblada o múltiple- ζ de valencia (Split-Valence) y los orbitales de core se representan por una función de base contraída. Un ejemplo de los conjuntos de base más utilizados es la 6-31G.

Una flexibilización posterior consiste en introducir funciones de polarización (denotadas añadiendo *) que describan correctamente las zonas alejadas de los núcleos como funciones d sobre átomos pesados y funciones p sobre hidrógeno. Por ejemplo, si se trata de la incorporación de funciones d sobre los átomos del primer período en la base 6-31G se obtendrá la función de base 6-31G* (también denominada 6-31G(d)). En caso de añadir, además, una función p sobre los átomos de hidrógeno y helio, se obtendrá la base 6-31G** o 6-31G(d,p). La utilización de funciones de polarización es muy importante en aquellos sistemas que presentan fuertes tensiones estructurales para la descripción de hibridaciones muy forzadas en los átomos del anillo.

Otra flexibilización es introducir funciones difusas denotadas añadiendo +. Los orbitales de mayor energía de los aniones, los estados electrónicos altamente excitados y los complejos supermoleculares tienden a ser espacialmente más difusos por lo que si la funciones de bases no son lo suficientemente flexibles para permitir el enlace débil lejos de la densidad electrónica restante se obtienen grandes errores en los valores de energías y resto de propiedades moleculares (Pope, 1999).

4.3. Teoría del funcional de densidad

La teoría del funcional de densidad (DFT) es otra teoría utilizada en química computacional en la cual se usa la densidad electrónica (cuyo valor se puede determinar experimentalmente) y a partir de ella obtener información estructural de un sistema dado. La principal ventaja de la misma frente al método HF es que la densidad electrónica solamente depende de las tres coordenadas del espacio $\rho(x,y,z)$ mientras que la función de ondas depende de las coordenadas de cada una de las N partículas que constituyen el sistema. Se basa en los teoremas de Hohenberg –Kohn y se desarrolla a partir de las ecuaciones de Kohn-Sham (Lewars, 2011).

4.3.1. Teoremas de Hohenberg-Kohn

En 1964 Pierre Hohenberg y Walter Kohn propusieron que la energía de un sistema en estado fundamental de N electrones es un funcional de su densidad electrónica (Tsipis, 2014):

$$E_0 = E_v(\rho_0) = \int \rho_0(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + F[\rho_0] \quad (13)$$

donde el funcional $F[\rho_0]$ es independiente del potencial externo. Por tanto, el potencial externo queda determinado por la densidad electrónica del estado fundamental (ρ_0), es decir, la energía del estado fundamental es un funcional de la densidad electrónica; esto se conoce como primer teorema de Hohenberg y Kohn (Lewars, 2011).

El segundo teorema de Hohenberg y Kohn, análogo al de función de ondas, tiene los siguientes puntos en cuenta:

- Considerar la energía como un funcional de la densidad electrónica.
- Definir el funcional de la densidad como la suma de la energía cinética y de la repulsión interelectrónica del estado fundamental de un sistema.
- Aplicar el principio variacional.

En la DFT la energía electrónica del estado fundamental E_0 se escribe como la suma de la energías cinética (E_T), la interacción interelectrónica (E_V), energía de Coulomb (E_J) y la correlación de la energía (E_{XC}) (Peverati, 2014; Hehre, 2003):

$$E_0 = E_T + E_V + E_J + E_{XC} \quad (14)$$

Suponiendo un sistema constituido de N electrones sujetos a la repulsión interelectrónica y a la producida por un potencial monoeléctrico $v(\mathbf{r})$, el operador Hamiltoniano del sistema descrito es:

$$H = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla^2 + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} + \sum_{i=1}^N v(\mathbf{r}_i) \quad (15)$$

siendo $v(\mathbf{r})$ el denominado potencial externo a los electrones, \mathbf{r} la coordenadas de los diferentes electrones que componen el sistema, N el número total de electrones y ∇ el operador de energía cinética. Como se puede observar el hamiltoniano solamente queda definido por el operador monoeléctrico $v(\mathbf{r})$ para un valor de N dado (Lewars, 2011).

Finalmente, se obtiene una expresión donde la energía obtenida para DFT será mayor o igual que la real del estado fundamental (Ramachandran, 2008):

$$E' = \int \rho'(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + F[\rho'] \geq E_0[\rho_0] \quad (16)$$

Además establece que el mínimo del funcional $F[\rho] + \int v(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r}$ se obtiene cuando ρ es la densidad del estado fundamental asociada al potencial externo.

4.3.2. Ecuaciones de Kohn y Sham

Un paso muy importante para la DFT fue la publicación de las ecuaciones de Kohn y Sham (KS), una derivación del teorema de Hohenberg y Kohn. Éstas tienen como objetivo minimizar la ecuación de la expresión del término de correlación de la energía (E_{xc}) de la ecuación (14) ya que es muy complejo al intervenir dos sistemas: un sistema interactuante y un sistema no interactuante, ambos con los misma densidad electrónica (Lewars, 2011).

Suponiendo un sistema constituido por N_α electrones α y N_β electrones β , se tiene un conjunto de N_α orbitales α ($\{\varphi_i(\mathbf{r})\}$) y N_β orbitales β ($\{\bar{\varphi}_i(\mathbf{r})\}$). La densidad de espín α y β (cuya suma da la densidad total ρ) se representan a partir de los orbitales anteriores siendo sus expresiones:

$$\rho_\alpha(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^{N_\alpha} |\varphi_i(\mathbf{r})|^2 \quad (17)$$

$$\rho_\beta(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^{N_\beta} |\bar{\varphi}_i(\mathbf{r})|^2 \quad (18)$$

Empleando estos dos nuevos conjuntos de orbitales se puede reescribir el funcional de energía de Kohn y Sham utilizando multiplicadores de Lagrange para mantener la ortonormalidad de los orbitales. De modo que, igualando la derivada funcional de $E[\{\varphi_i, \bar{\varphi}_i\}]$ con respecto a φ_i e igualando a cero se obtienen las ecuaciones de Kohn y Sham para orbitales α y β :

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 + v(\mathbf{r}) + \varphi(\mathbf{r}) + \mu_{XC}(\mathbf{r})\right] \Psi_i(\mathbf{r}) = \epsilon_i \Psi_i(\mathbf{r}) \quad (19)$$

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 + v(\mathbf{r}) + \varphi(\mathbf{r}) + \bar{\mu}_{XC}(\mathbf{r})\right] \bar{\Psi}_i(\mathbf{r}) = \bar{\epsilon}_i \bar{\Psi}_i(\mathbf{r}) \quad (20)$$

siendo $\varphi(\mathbf{r})$ el potencial de Coulomb $\varphi(\mathbf{r}) = \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{\|\mathbf{r}-\mathbf{r}'\|} d\mathbf{r}'$, ϵ_i y $\bar{\epsilon}_i$ la energía de los orbitales KS α y β y $\mu_{XC}(\mathbf{r})$ y $\bar{\mu}_{XC}(\mathbf{r})$ los potenciales de intercambio y correlación para electrones α y β definidos como la derivada funcional de $E_{XC}[\rho_\alpha, \rho_\beta]$ con respecto a ρ_α y ρ_β , respectivamente:

$$\mu_{XC}(\mathbf{r}) = \frac{\delta E_{XC}}{\delta \rho_\alpha}; \quad \bar{\mu}_{XC}(\mathbf{r}) = \frac{\delta E_{XC}}{\delta \rho_\beta} \quad (21)$$

Finalmente se dispone de una expresión aproximada para $E_{XC}[\rho_\alpha, \rho_\beta]$ obtenida a partir de la derivada funcional con respecto a ρ_α y ρ_β , para ello existen numerosas aproximaciones detalladas en el epígrafe 4.3.3. (Lewars, 2011).

4.3.3. Aproximaciones en DFT

Para la DFT existen diferentes aproximaciones ya que no se conoce el valor de E_{XC} , obteniéndose diferentes formas analíticas acorde con la aproximación realizada.

La más sencilla de ellas es la aproximación de densidad local (LDA) basada en un sistema ficticio que presenta una densidad electrónica constante denominada gas de electrones de densidad de carga homogénea (UEG). Asume que la correlación de la energía del UEG depende únicamente del valor de densidad electrónica en un punto. Su expresión es:

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int d^3r \rho(\mathbf{r}) \epsilon_{XC}(\rho(\mathbf{r})) \quad (22)$$

donde ϵ_{XC} es la energía de correlación por partícula del UEG de densidad $\rho(\mathbf{r})$. Sin embargo, la LDA no asume la densidad electrónica de una molécula como uniforme. Los funcionales LDA presentan una extensión del método denominada aproximación de densidad local de espín (LSDA) donde los nuevos funcionales se denotan como LSD. Ésta asigna electrones de diferente espín α y β a los orbitales KS cuya densidad electrónica difiere obviamente. Siendo la ecuación de la correlación de energía:

$$E_{XC}^{LSDA}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int d^3r \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_{XC}[\rho_\alpha(\mathbf{r}), \rho_\beta(\mathbf{r})] \quad (23)$$

La LSDA presenta una extensión ya que puede tener en cuenta a más de un electrón desapareado (por ejemplo, en radicales) y moléculas que van a presentar electrones desapareados como aquellas con geometrías lejos del equilibrio. También cabe destacar los buenos resultados de esta aproximación para frecuencias vibracionales y momentos dipolares incluso para compuestos de metales de transición.

Otro paso más sofisticado es la aproximación de gradiente generalizado (GGA) o también conocido como funcionales no localizados ya que tiene en cuenta los gradientes de $\rho_\alpha(\mathbf{r})$ y $\rho_\beta(\mathbf{r})$, esto se traduce en que el funcional es una función de la densidad de espín junto con sus gradientes correspondientes:

$$E_{XC}^{GGA}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int d^3r \varepsilon_{XC}[\rho_\alpha(\mathbf{r}), \rho_\beta(\mathbf{r}), \nabla\rho_\alpha(\mathbf{r}), \nabla\rho_\beta(\mathbf{r})] \quad (24)$$

Dos ejemplos de funcionales de la GGA son el de Lee-Yang-Parr (LYP) y el de Perdew 1986 (P86). Una extensión de la anterior es la aproximación de gradiente meta-generalizado (Meta-GGA o MGGA) en la cual la correlación de la energía es además dependiente del Laplaciano de la densidad electrónica y de la energía cinética debida a las interacciones semi-localizadas.

Los funcionales híbridos (HGGA) surgieron como la combinación de diferentes funcionales GGA. Sustituyen una parte de la correlación de la energía calculada mediante el método HF, por ello, a veces se denotan como E_{XC}^{HF} . Existen numerosos funcionales híbridos, uno de los más destacados es el B3LYP ya que se obtienen estructuras, energías y propiedades de moléculas óptimas. También existen funcionales en los cuales un término de la correlación de la energía se calcula mediante métodos *ab initio*, como en el caso del MP2, denominados funcionales dobles híbridos (DHGGA).

Por último, la aproximación más fina que existe en la actualidad son los funcionales de rango separado lo cuales se fundamentan en la separación de la interacción electrón-electrón en dos partes: una de largo alcance y otra de corto alcance, tratando cada parte con diferentes funcionales. Un ejemplo, de ésta es el funcional ω B97X-D con el que se pueden obtener energías de

reacción, geometrías en equilibrio e interacciones de energía no covalente (Lewars, 2011;Tsipis, 2014; Peverati, 2014).

4.4. Software utilizado

Los cálculos han sido llevados a cabo con el paquete de programa GAUSSIAN 09 (Gaussian09, 2009) implementado en un ordenador de cálculo científico en el Departamento de Química Física y Analítica de la Universidad de Jaén. Además se ha empleado el clúster de la Universidad de Granada.

4.4.1. Introducción a GAUSSIAN 09

GAUSSIAN 09 es una de las versiones de una amplia gama de programas de química computacionales capaz de predecir un conjunto de propiedades de moléculas y reacciones tales como energías, geometría, frecuencias vibracionales y modos normales; así como espectros de infrarrojo, Raman, UV-Vis y RMN.

Los cálculos pueden realizarse tanto en fase gaseosa como en disolución, además de, en estado fundamental o estado excitado. Para realizar un cálculo, en primer lugar, se hace un fichero de entrada pudiéndose escribir en cualquier editor de texto y así proporcionar un fichero de salida con los resultados de los cálculos. En el caso del presente TFG, los ficheros de entrada se han realizado mediante el programa GAUSSVIEW 5.0. (Gaussview05, 2009).

La estructura básica de un fichero de entrada de GAUSSIAN 09 presenta diferentes partes:

- Link 0, en el cual se indican la localización de ficheros y *scratch files* y comienza con un el símbolo %.
- Sección de Ruta, donde se especifica el tipo de cálculo y el conjunto de funciones de base a utilizar. La primera línea empieza con el símbolo #.
- Título, consiste en una o más líneas que describen el cálculo (no más de cinco). Suelen aparecer datos como el nombre de la especie a estudiar, su simetría, estado electrónico y otra

información relevante. Es indispensable en el fichero de entrada pero no es interpretado por el GAUSSIAN 09 aunque sí aparece en el fichero de salida.

- Especificación molecular, donde se concreta el sistema a estudiar, es decir, la carga de la molécula, la multiplicidad de espín y las coordenadas cartesianas de la estructura molecular.
- Sección opcional, solo se incluye para determinados tipos de trabajos que es necesaria en los ficheros de entrada.

Un fichero de entrada de GAUSSIAN 09 tendría el siguiente aspecto:

```
%chk=C:\Users\Isabel\Desktop\TFG\F5N\F5N-OPEN\F5N-OPEN-DFT1
(R2).chk
# opt freq b3lyp/6-31g

F5N-OPEN-DFT1 (R2)

0 1
C          -3.98780500   -1.10271900    0.00587400
C          -3.38863100    0.16126200   -0.00300700
C          -1.97550400    0.29580800   -0.00074300
```

Figura 8. Ejemplo de un fichero de entrada de GAUSSIAN 09.

4.4.2. Cálculos de Single Point Energy

Son cálculos de predicción de energía y otras propiedades relacionadas de la molécula para una geometría determinada, es decir, se realiza un cálculo sobre un punto fijo de la superficie de energía potencial (PES) de la molécula.

4.4.3. Cálculos de optimización de geometría

El objetivo de la optimización de la geometría es localizar los mínimos en la superficie de energía potencial para ello predice estructuras de equilibrio de sistemas moleculares. En dichos mínimos el gradiente (la primera derivada de la energía) es cero.

Para la optimización geométrica se parte de una estructura descrita en el fichero de entrada calculando la energía y el gradiente en dicho punto determinando así la dirección a la que se moverá el sistema sobre la PES. Además se suele calcular el valor de la segunda derivada de la energía

respecto a las coordenadas moleculares obteniendo las constantes de fuerza que especifican la curvatura de la PES en dicho punto.

La optimización ha finalizado cuando se alcanza la convergencia siendo los criterios para la misma:

- Las fuerzas son cero.
- La desviación cuadrática media de las fuerzas debe ser cero.
- El desplazamiento calculado para la siguiente etapa debe ser menor que un valor umbral predeterminado.
- La desviación cuadrática media de dicho desplazamiento debe estar por debajo de un determinado valor predeterminado.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este trabajo se ha optimizado la geometría de los cuatro tautómeros de la 5-hidroxi flavona (F5N-Abierta, F5N-Cerrada, F5T-Abierta y F5T-Cerrada) empleando el método HF con las funciones de base 6-31G* y 6-31+G*. También se ha aplicado la DFT con tres funcionales diferentes: un híbrido (B3LYP) (Scuseria, 2005), uno de rango separado (ω B97X-D) (Chai, 2008) y un híbrido puro (PBE \emptyset) (Adamo, 1999) con las mismas bases indicadas anteriormente.

En la Figura 9, se observa la numeración usada en la interpretación de los cálculos de los diferentes parámetros estructurales realizados con GAUSSIAN 09.

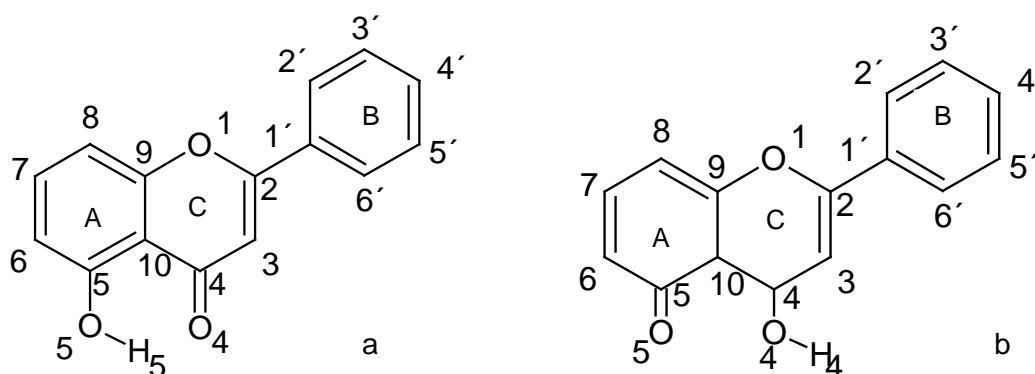


Figura 9. Moléculas numeradas de (a) F5N-Cerrada y (b) F5T-Abierta

En la Tabla 2, se recogen los valores de energías relativas, distancias de enlaces característicos de su estructura, el ángulo $\alpha_{C_5-O_5-H_5}$ (para los tautómeros N) o $\alpha_{C_4-O_4-H_4}$ (en el caso de los tautómeros T) y ángulo de torsión $\tau_{O_1-C_2-C_1'-C_2'}$ de las cuatro especies tautoméricas optimizadas.

| Especie química | Parámetro | HF/6-31G* | HF/6-31+G* | B3LYP/6-31G* | B3LYP/6-31+G* |
|------------------|--|--------------|--------------|--------------|---------------|
| N-Abierta | E₀ (KJ/mol) | 52 | 51 | 60 | 57 |
| | r _{H₅...O₄} (Å) | - | - | - | - |
| | r _{C₄=O₄} (Å) | 1.198 | 1.200 | 1.228 | 1.231 |
| | r _{C₅-O₅} (Å) | 1.335 | 1.336 | 1.355 | 1.357 |
| | r _{O₅-H₅} (Å) | 0.947 | 0.947 | 0.971 | 0.971 |
| | $\alpha_{C_5-O_5-H_5}$ (°) | 110.2 | 110.6 | 108.3 | 109.1 |
| | $\tau_{O_1-C_2-C_1'-C_2'}$ (°) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| N-Cerrada | E₀ (KJ/mol) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | r _{H₅...O₄} (Å) | 1.833 | 1.840 | 1.705 | 1.723 |
| | r _{C₄=O₄} (Å) | 1.214 | 1.216 | 1.250 | 1.252 |
| | r _{C₅-O₅} (Å) | 1.327 | 1.327 | 1.340 | 1.343 |
| | r _{O₅-H₅} (Å) | 0.959 | 0.959 | 0.998 | 0.997 |
| | $\alpha_{C_5-O_5-H_5}$ (°) | 109.7 | 110.1 | 106.5 | 107.2 |
| | $\tau_{O_1-C_2-C_1'-C_2'}$ (°) | 27 | 27 | 19 | 20 |
| T-Abierta | E₀ (KJ/mol) | 143 | 140 | 135 | 130 |
| | r _{H₄...O₅} (Å) | - | - | - | - |
| | r _{C₅=O₅} (Å) | 1.206 | 1.209 | 1.237 | 1.241 |
| | r _{C₅-O₃} (Å) | 1.317 | 1.317 | 1.340 | 1.341 |
| | r _{O₄-H₄} (Å) | 0.948 | 0.948 | 0.972 | 0.972 |
| | $\alpha_{C_4-O_4-H_4}$ (°) | 111.3 | 111.7 | 109.3 | 110.0 |
| | $\tau_{O_1-C_2-C_1'-C_2'}$ (°) | -26 | -27 | -18 | -19 |
| T-Cerrada | E₀ (KJ/mol) | 61 | 59 | - | - |
| | r _{H₄...O₅} (Å) | 1.678 | 1.686 | - | - |
| | r _{C₅=O₅} (Å) | 1.236 | 1.239 | - | - |
| | r _{C₅-O₃} (Å) | 1.294 | 1.294 | - | - |
| | r _{O₄-H₄} (Å) | 0.981 | 0.980 | - | - |
| | $\alpha_{C_4-O_4-H_4}$ (°) | 107.8 | 108.2 | - | - |
| | $\tau_{O_1-C_2-C_1'-C_2'}$ (°) | -25 | -25 | - | - |

Tabla 2. Resultados teóricos obtenidos: energía relativa, E_r, (KJ/mol), distancias de enlaces característicos de su estructura (Å), ángulos $\alpha_{C_5-O_5-H_5}$ (o $\alpha_{C_4-O_4-H_4}$) y de torsión (°).

| Especie química | Parámetro | ω B97X-D/6-31G* | ω B97X-D/6-31+G* | PBE ϕ /6-31G* | PBE ϕ /6-31+G* |
|------------------|--|------------------------|-------------------------|--------------------|---------------------|
| N-Abierta | E₀ (KJ/mol) | 58 | 56 | 66 | 62 |
| | r _{H₅...O₄} (Å) | - | - | - | - |
| | r _{C₄=O₄} (Å) | 1.220 | 1.240 | 1.234 | 1.243 |
| | r _{C₅-O₅} (Å) | 1.346 | 1.348 | 1.360 | 1.362 |
| | r _{O₅-H₅} (Å) | 0.965 | 0.966 | 0.981 | 0.981 |
| | $\alpha_{C_5-O_5-H_5}$ (°) | 108.6 | 109.3 | 107.2 | 108.0 |
| | $\tau_{O_1-C_2-C_1-C_2}$ (°) | 25 | 27 | 17 | 18 |
| N-Cerrada | E₀ (KJ/mol) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | r _{H₅...O₄} (Å) | 1.725 | 1.739 | 1.642 | 1.659 |
| | r _{C₄=O₄} (Å) | 1.240 | 1.242 | 1.265 | 1.267 |
| | r _{C₅-O₅} (Å) | 1.334 | 1.336 | 1.342 | 1.346 |
| | r _{O₅-H₅} (Å) | 0.990 | 0.989 | 1.022 | 1.020 |
| | $\alpha_{C_5-O_5-H_5}$ (°) | 107.0 | 107.6 | 105.0 | 105.6 |
| | $\tau_{O_1-C_2-C_1-C_2}$ (°) | 25 | 27 | 17 | 19 |
| T-Abierta | E₀ (KJ/mol) | 139 | 135 | 132 | 127 |
| | r _{H₄...O₅} (Å) | - | - | - | - |
| | r _{C₅=O₅} (Å) | 1.230 | 1.233 | 1.248 | 1.253 |
| | r _{C₅-O₃} (Å) | 1.330 | 1.330 | 1.348 | 1.349 |
| | r _{O₄-H₄} (Å) | 0.966 | 0.966 | 0.982 | 0.982 |
| | $\alpha_{C_4-O_4-H_4}$ (°) | 109.6 | 110.2 | 108.1 | 108.8 |
| | $\tau_{O_1-C_2-C_1-C_2}$ (°) | -25 | -27 | -17 | -19 |
| T-Cerrada | E₀ (KJ/mol) | - | - | - | - |
| | r _{H₄...O₅} (Å) | - | - | - | - |
| | r _{C₅=O₅} (Å) | - | - | - | - |
| | r _{C₅-O₃} (Å) | - | - | - | - |
| | r _{O₄-H₄} (Å) | - | - | - | - |
| | $\alpha_{C_4-O_4-H_4}$ (°) | - | - | - | - |
| | $\tau_{O_1-C_2-C_1-C_2}$ (°) | - | - | - | - |

Tabla 2. Continuación Tabla 2.

5.1. Análisis de los parámetros energéticos de las especies estudiadas

Los valores de energías relativas (E_r) indicados en la Tabla 2 se corresponden con las diferencias de energía (E_0) entre la especie más estable (F5N-Cerrada) y la especie estudiada en concreto en KJ/mol. Los resultados de energía (E_0) obtenidos de las diferentes optimizaciones de la geometría son la suma de las energías electrónica (E_e) y en el punto cero (ZPE) a 0 K. En la Figura 10 se representan dichas energías.

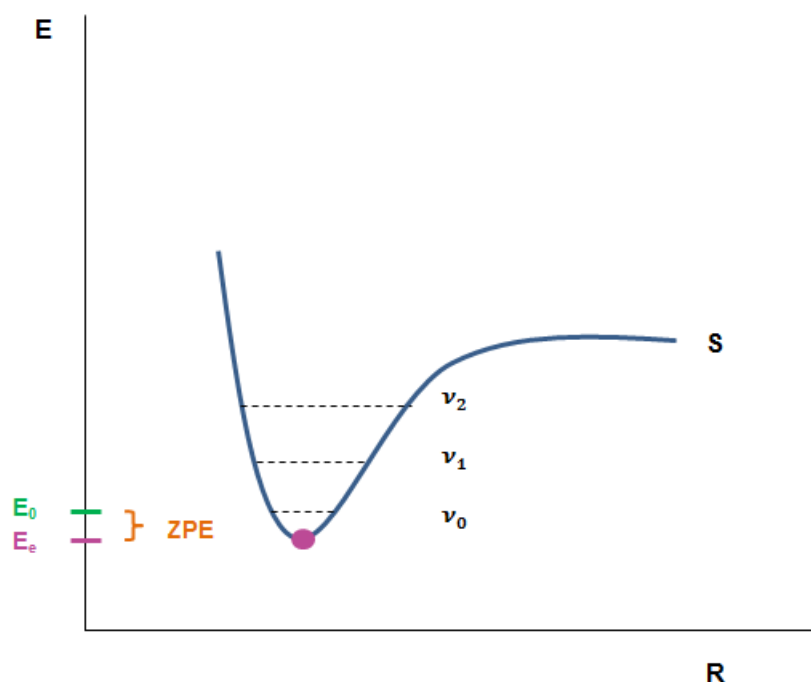


Figura 10. Representación gráfica del valor E_0 .

Para todas las estructuras optimizadas se han obtenido valores de frecuencias positivas, excepto para los cálculos DFT de la F5T-Cerrada, estructura que se predice no estable. Esto significa que los parámetros calculados corresponden a estructuras estables y de mínima energía.

Como se indica en la Tabla 2, los datos teóricos de energías relativas obtenidos para la F5N-Abierta con HF son similares usando diferentes funciones de base. Sin embargo, los resultados obtenidos para la DFT difieren con los distintos funcionales utilizados, aunque son similares para un mismo funcional y diferente función de base. También se observa que en todos los casos, la energía relativa disminuye al introducirle una difusa.

Para la F5N-Cerrada se han obtenido los valores mínimos de energía para los dos métodos utilizados, esto significa que es el tautómero más estable. Lo cual tiene lógica ya que la presencia del enlace de hidrógeno provoca la estabilización de su estructura.

En la F5T-Abierta se han obtenido valores similares en las energías relativas para un mismo método pero diferente base, aunque siempre es menor la

energía obtenida cuando se incorpora una difusa. Sin embargo, sí hay más diferencia entre los valores de energía calculados para HF y DFT.

En el caso de la F5T-Cerrada, para HF sí existe la misma y se predicen resultados similares de energía para las dos bases utilizadas. Para la DFT, la estructura no es estable ya que el propio cálculo durante los diferentes ciclos de optimización vuelve a la estructura de la F5N-Cerrada (más estable energéticamente) como se indica en la Figura 11.

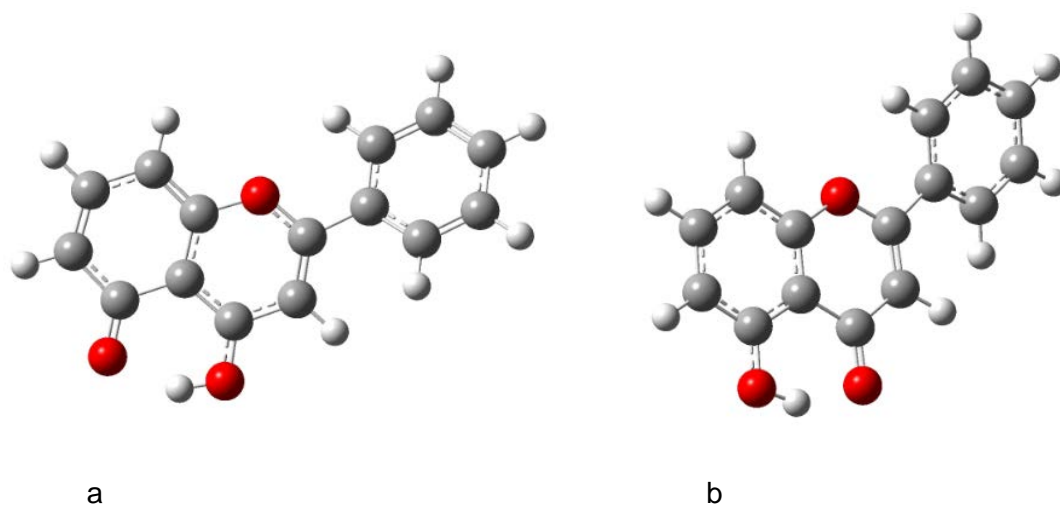


Figura 11. Estructuras de (a) F5T-Cerrada y (b) F5N-Cerrada.

También se han determinado las poblaciones de Boltzmann de cada una de las especies en equilibrio térmico a partir de las energías relativas. Para ello, se ha tenido en cuenta la definición de la población de Boltzmann indicada en la ecuación (25).

$$\sum_i n_i = 1 \quad \frac{n_i}{n_0} = e^{-\Delta E/RT} \quad (25)$$

siendo n_i las diferentes especies existentes, ΔE la energía relativa, R la constante de los gases ideales de valor $8,314 \times 10^{-3} \text{ KJ(K mol)}^{-1}$ y T la temperatura. La temperatura es de 298 K y la presión de 1 atm. Aunque la referencia de presión es 1 bar, los cálculos GAUSSIAN 09 trabajan a 1 atm.

Teniendo en cuenta que para el método HF sí existen las cuatro formas tautoméricas propuestas y para la DFT solamente tres, se ha determinado que la más abundante es la F5N-Cerrada, siendo su valor de $n_0 \approx 1$ para todos los

métodos ensayados. Por tanto, las demás formas tautoméricas son muy minoritarias.

5.2. Análisis de los parámetros estructurales de las especies estudiadas

En el caso de la F5N-Cerrada, la distancia del enlace de hidrógeno varía entre ambos métodos siendo mayor para HF. Comparando para un mismo método las diferentes funciones de base, se observa en la Tabla 2 que la incorporación de una difusa implica un alargamiento del enlace de hidrógeno (marcadas en fucsia en la Tabla 2). Los resultados obtenidos con HF de este parámetro estructural en la F5T-Cerrada sigue la misma tendencia anteriormente indicada. Comparando las distancias de enlace de hidrógeno entre los tautómeros F5N-Cerrada y F5T-Cerrada son bastante mayores en el primero debido a efectos electrónicos que necesitan estudios específicos. Para la F5N-Abierta y la F5T-Abierta, los resultados proporcionados tanto para HF como la DFT indican que no existe enlace de hidrógeno.

La longitud de enlace carbonilo en la F5N-Abierta varía considerablemente entre los dos métodos y las funciones de base empleadas, siendo más largo en aquellos cálculos en los que se ha introducido una función difusa (marcadas en verde en la Tabla 2). Para el caso de la F5N-Cerrada, los resultados teóricos muestran que la longitud del enlace difiere entre métodos, aunque la incorporación de la función difusa no supone una variación significativa ya que en todos los casos es de 0.002. También indicar que el cambio de funcional proporciona variaciones en los resultados teóricos. Los resultados de HF y DFT indicados en la Tabla 2 para la F5T-Abierta siguen la misma tendencia que en la F5N-Cerrada. Para la F5T-Cerrada, HF también proporciona datos similares. En rasgos generales, el tautómero que presenta mayor longitud del enlace carbonilo es la F5N-Cerrada ya que al tener enlace de hidrógeno la distancia $C_4=O$ va a aumentar formando un anillo más cerrado. Por el mismo motivo, la F5T-Cerrada presenta este enlace más largo ya que su estructura también tiene enlace de hidrógeno, obviamente sólo se compara para el método HF (marcado en naranja en la Tabla 2).

Los datos teóricos obtenidos de longitud de enlace C-O son similares en cada uno de los tautómeros al utilizar un mismo método con diferentes funciones de base. Sin embargo, comparando distintos métodos y funcionales sí existe una diferencia aunque no significativa.

En cuanto al enlace hidroxilo, en todos los casos los valores obtenidos teóricamente para el mismo método aunque diferente función de base son del mismo orden. Además, para un mismo funcional y distinta función de base también se obtienen las mismas longitudes de enlace. Esto se traduce en que la introducción de la difusa no influye en la longitud de dicho enlace. Sin embargo, los valores obtenidos teóricamente sí varían mucho según el tipo de método y de funcional. También los resultados teóricos indican que la F5N-Cerrada es la que presenta el enlace hidroxilo con mayor longitud debido a la formación del enlace de hidrógeno.

Para el ángulo $\alpha_{C_5O_5-H_5}$ (o $\alpha_{C_4-O_4-H_4}$) los resultados obtenidos son diferentes para HF y DFT. En la Tabla 2 se refleja la tendencia del aumento del ángulo al introducir una difusa. Comparando los tautómeros, los valores más pequeños de este ángulo se obtienen para la F5N-Cerrada debido al enlace de hidrógeno.

En cuanto al plano de torsión estudiado $\tau(\sigma_{1-C_2-C_1-C_2})$, en la Tabla 2 se destacan con color rojo los resultados con valor cero, estos indican que la F5N-Abierta sería plana. Como se sabe, cada cálculo proporciona datos de planaridad diferentes ya que describe de distinta manera la estructura electrónica de los tautómeros. Empleando los funcionales ω B97X-D y PBE \emptyset (en el caso de la F5N-Abierta, F5N-Cerrada y F5T-Abierta) se han obtenido valores tanto positivos como negativos que es un indicativo de la quiralidad de la molécula (Pescitelli, 2014) debido a la rotación impedida del enlace C_2-C_1 . También la introducción de la difusa influye porque permite una mayor flexibilidad a la molécula indicando que no es plana. Para la F5T-Cerrada, HF predice que no es plana. Aclarar que los cálculos realizados sólo indican qué métodos y funcionales predicen la planaridad de la molécula, para describir con más detalle este parámetro son necesarios datos estructurales de Rayos X o similares.

5.3. Ordenamiento de niveles electrónicos y espectros UV-Vis

Mediante cálculos CIS se ha obtenido el ordenamiento de estados excitados electrónicos. Para dichos cálculos se parte de la geometría optimizada a nivel DFT/ ω B97X-D/6-31+G*.

Los cálculos CIS realizados proporcionan 40 estados excitados (tanto tripletes como singletes). Sin embargo, en el diagrama construido solamente aparecen los más significativos. Como se puede observar en la Figura 12 se representan los diferentes estados electrónicos, con sus respectivas energías en eV, para cada uno de los posibles tautómeros. Se diferencia entre singletes y tripletes para cada especie con diferente color.

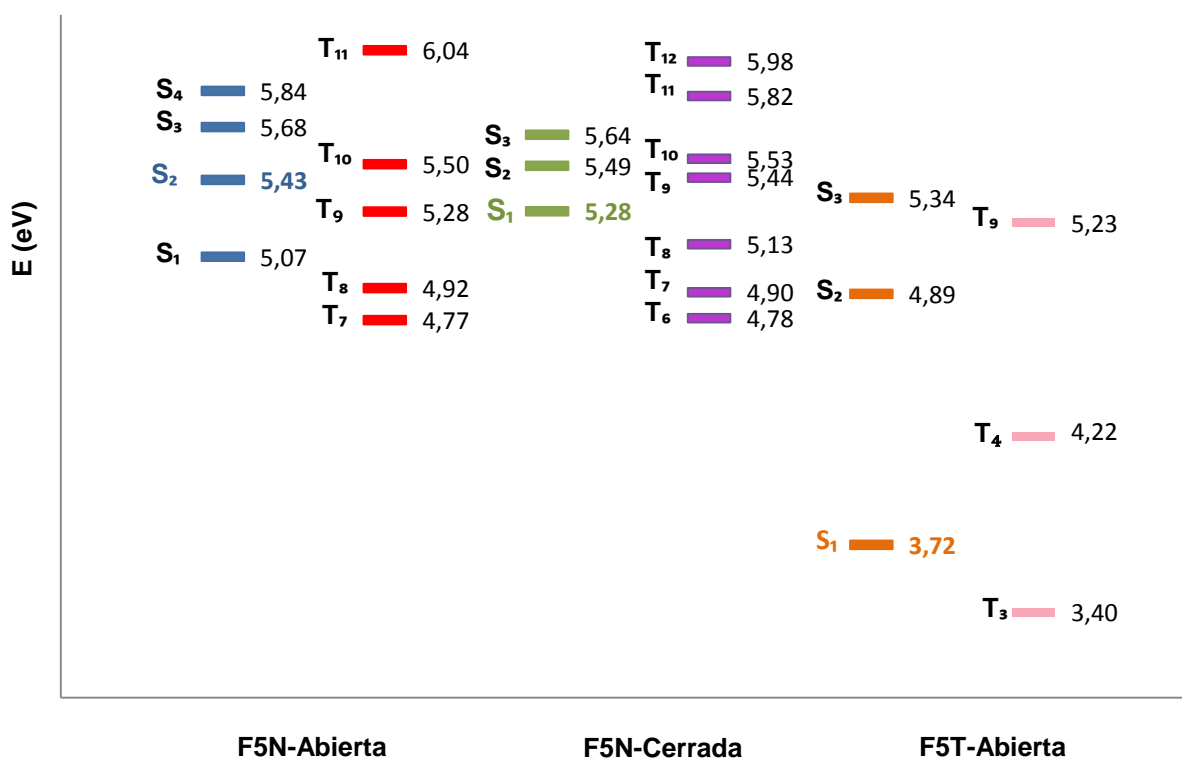


Figura 12. Diagrama de ordenamiento de estados excitados electrónicos (singletes, S, y tripletes, T) de los tres tautómeros posibles. Se supone nivel de energía 0 eV.

También se ha señalado con diferente color (azul para la F5N-Abierta, verde para la F5N-Cerrada y naranja para F5T-Abierta) los estados excitados para los cuales la transición HOMO-LUMO es la mayoritaria.

Para la F5N-Abierta, la transición HOMO-LUMO se observa a 228 nm y corresponde con el estado excitado número 11 (segundo singlete, S₂). Su energía es de 5,43 eV con una contribución del 0,48.

En la F5N-Cerrada, se corresponde con el estado excitado número 9 siendo el primer singlete (S₁). La energía es de 5,27 eV y la transición HOMO-LUMO se observa en el espectro electromagnético a 235 nm siendo su contribución de 0,45.

Por último, en la F5T-Abierta se predice que la transición HOMO-LUMO se corresponde con el cuarto estado excitado, también el primer singlete (S₁), observándose la banda a 334 nm. Su energía es de 3,72 eV y su contribución es de 0,75.

A partir del ordenamiento de los niveles electrónicos se pueden predecir los espectros UV-Vis para cada una de las especies tautoméricas estables. El espectro UV-Vis obtenido para la F5N-Abierta se muestra en la Figura 13, como se puede observar destacan dos bandas: una a 228 nm que se corresponde con la transición HOMO-LUMO de tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ y otra a 173 nm, más intensa. Aunque cada banda está constituida de varias transiciones con su descripción correspondiente cada una, también se ha calculado el porcentaje de contribución de la transición HOMO-LUMO para las dos bandas más intensas; siendo 0,25 y 0,11 para la primera y segunda, respectivamente.

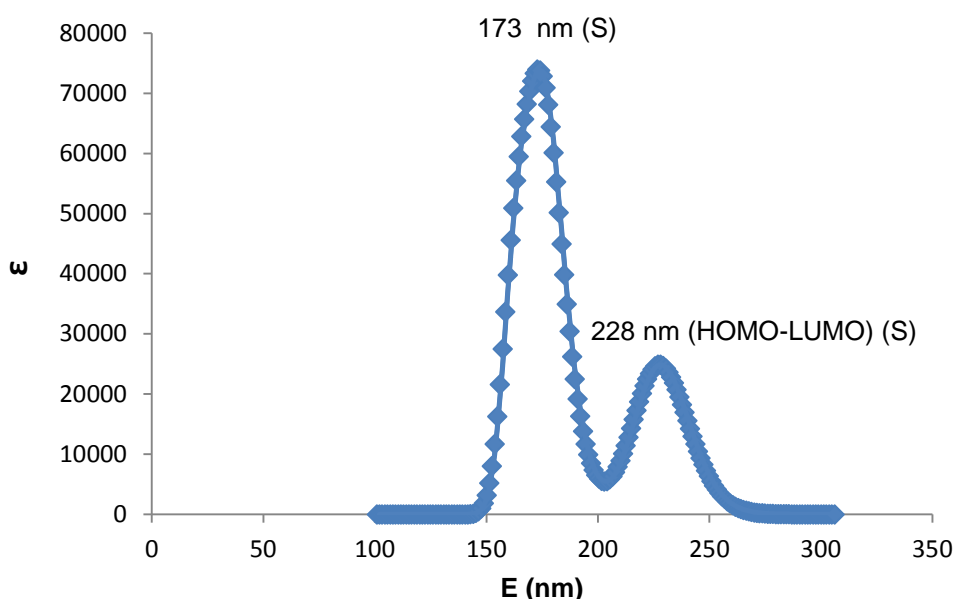


Figura 13. Espectro UV-Vis de la F5N-Abierta, siendo S singlete.

En la Figura 14 se muestra el espectro UV-Vis de F5N-Cerrada, el cual presenta las bandas en las mismas zonas del espectro electromagnético que la F5N-Abierta. Sin embargo, la banda que anteriormente se observa a 173 nm (para la F5N-Abierta) se desdobra en dos pequeñas bandas. La banda correspondiente con la transición HOMO-LUMO se desplaza hacia mayor longitud de onda, es decir, se produce un desplazamiento batocrómico. En la F5N-Cerrada se forma un enlace de hidrógeno lo que provoca una mayor deslocalización electrónica en su estructura y por tanto un aumento de la longitud de onda. Los porcentajes de contribución de la transición HOMO-LUMO son: 0,45, 0,06 y 0,11 para las bandas en orden decreciente de longitud de onda.

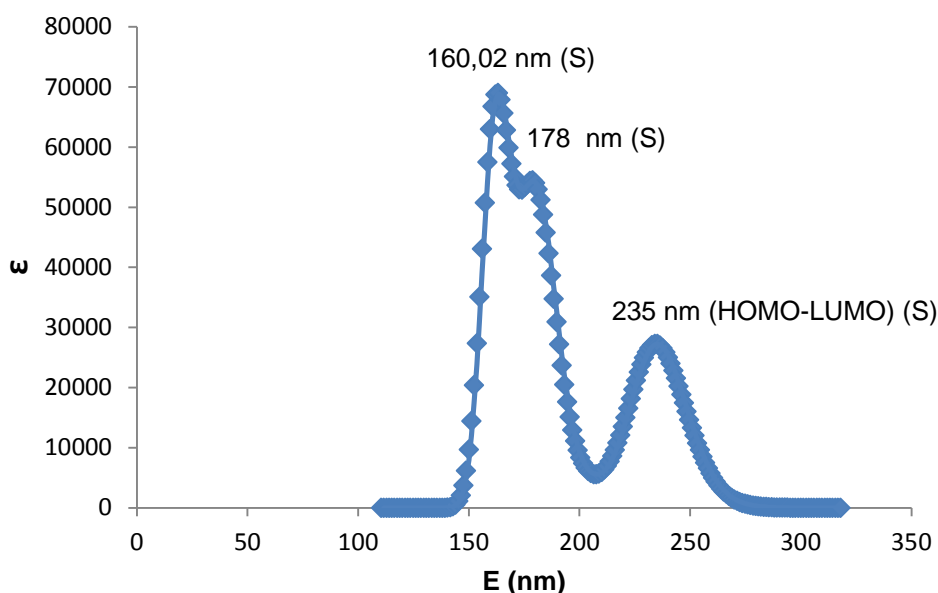


Figura 14. Espectro UV-Vis de la F5N-Cerrada, siendo S singlete.

La F5T-Abierta también presenta la misma tendencia en su espectro UV-Vis, reflejado en la Figura 15. En este caso, los porcentajes de contribución de la transición HOMO-LUMO son: 0,75, 0,55 y 0,18 para las bandas en orden decreciente de longitud de onda.

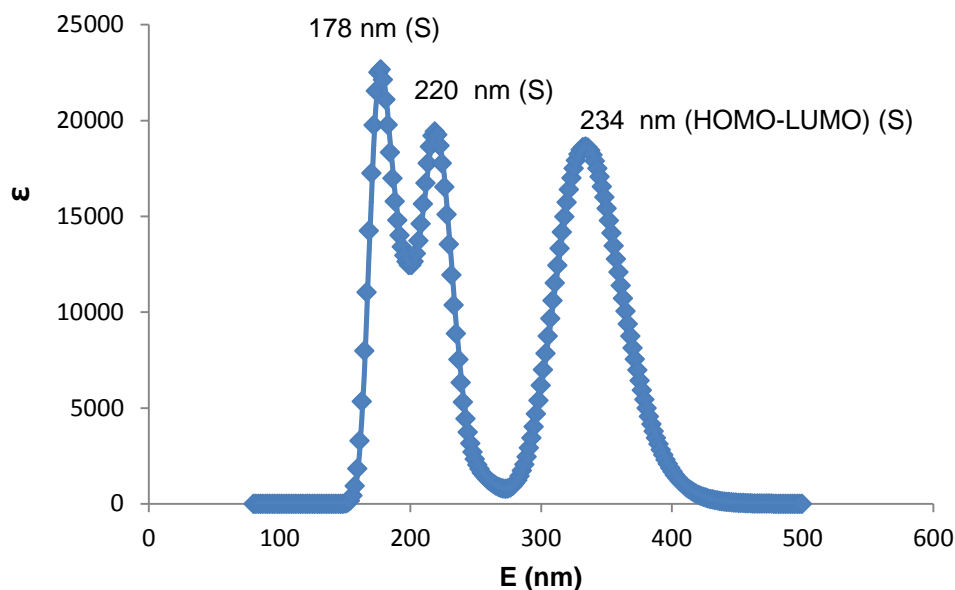


Figura 15. Espectro UV-Vis de la F5T-Abierta, siendo S singlete.

6. CONCLUSIONES

En el presente Trabajo de Fin de Grado se ha llevado a cabo el estudio predictivo tanto de propiedades estructurales como de datos termodinámicos y espectroscópicos de los cuatro tautómeros que intervienen en el equilibrio ceto-enólico de la 5-hidroxi flavona usando la química computacional (*ab initio*, DFT y cálculos en estado excitados). Los resultados más relevantes obtenidos para las diferentes especies son:

- De los cuatro tautómeros estudiados se predice que la F5N-Cerrada es el más estable energéticamente como consecuencia de la formación del enlace de hidrógeno.
- Para la DFT, la única especie tautomérica que no es posible ya que predice que es inestable es la F5T-Cerrada.
- Según los resultados obtenidos en el ángulo de torsión, cada método y funcional describe la planaridad de la molécula de forma diferente. Mientras que HF y la DFT (con el funcional B3LYP) predice con la F5N-Abierta que la molécula es plana, para los

otros tres tautómeros se obtienen resultados que indican lo contrario.

- Los cálculos en estados excitados proporcionan datos para construir un diagrama con los diferentes niveles electrónicos ordenados energéticamente permitiendo predecir los espectros UV-Vis para los tres tautómeros estables energéticamente.
- Los tres tautómeros se pueden identificar mediante sus espectros UV-Vis ya que las diferentes bandas aparecen a distintas longitudes de onda.

7. BIBLIOGRAFÍA

- (Adamo, 1999). Adamo C, Barone V, Toward V. 1999 Reliable Density Functional Methods Without Adjustable Parameters: the PBE0 Model. *J. Chem. Phys.* **110**, 6158-6170 (doi: 10.1063/1.478522).
- (Arnaut, 1993). Arnaut LG, y Formosinho SJ. 1993 Excited-state proton transfer reactions I. Fundamentals and intermolecular reactions. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **75**, 1-20 (doi: 10.1016/1010-6030(93)80157-5).
- (Ash, 2010). Ash S, Prasad De S, Pyne S, Misra A. 2010 Excited, intramolecular proton transfer in 3-hydroxy flavone and 5-hydroxy flavone: A DFT based comparative study. *J. Mol. Model.* **16**, 831-839 (doi: 10.1007/s00894-009-0578-y).
- (Chai, 2008). Chai JD, Head-Gordon M. 2008 Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **10**, 6615-6620 (doi: 10.1039/B810189B).
- (Chevalier, 2012). Chevalier K, Wolf MMN, Funk A, Andres M, Gerhards M, Diller R. 2012 Transient IR spectroscopy and *ab initio* calculations on ESIPT in 3-hydroxyflavone solvated in acetonitrile. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **14**, 15007-15020 (doi: 10.1039/c2cp41077j).
- (Cramer, 2002). Cramer CJ. 2002 Essentials of Computational Chemistry Theories and Models. (eds. J Wiley and sons). Department of Chemistry and Supercomputing Institute. University of Minnesota (USA).
- (Gaussian09, 2009). Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GB, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson GA, Nakatsuji H, Caricato M, Li X, Hratchian HP, Izmaylov AF, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery JA, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark M, Heyd JJ, Brothers E, Kudin KN, Staroverov VN, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell A, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Rega N, Millam JM, Klene M, Knox JE, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ,

Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD, Farkas Ö, Foresman JB, Ortiz JV, Cioslowski J, Fox DJ. 2009 Gaussian 09, Revision B.01. Gaussian, Inc., Wallingford CT.

(Gaussview05, 2009). Dennington R, Keith T, Millam J. 2009 GaussView, Version 5. Semichem Inc., Shawnee Mission KS.

(Gil, 2002). Gil P. 2002 Productos naturales. Editorial: Universidad Pública de Navarra.

(Hehre, 2003). Hehre WJ. 2003 A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations. Editorial: Irvine, CA Wavefunction, Inc.

(Levine, 2001). Levine IN. 2001 Química Cuántica (5ª Edición). Editorial: Pearson Education.

(Lewars, 2011). Lewars EG. 2011 Computational Chemistry Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics (2ª Edición) Editorial: Springer Dordrecht Heidelberg London New York.

(Pescitelli, 2014). Pescitelli G, Di Bari L, Berova N. 2014 Application of electronic circular dichroism in the study of supramolecular systems. *Chem. Soc. Rev.* **43**, 5211 (doi: 10.1039/c4cs00104d).

(Peeverati, 2014). Peeverati R, Truhlar DG. 2014 Quest for a universal density functional: the accuracy of density functionals across a broad spectrum of databases in chemistry and physics. *Phil. Trans. R. Soc. A* **372**, 20120476 (doi: 10.1098/rsta.2012.0476).

(Pope, 1999). Pope M, Swenberg CE. 1999 Electronic Processes in Organic Crystals and Polymers (2ª Edición). Editorial: Oxford: New York.

(Ramachandran, 2008). Ramachandran KI, Deepa G, Namboon K. 2008 Computational Chemistry and Molecular Modeling. Principles and Applications. Editorial: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

(Scuseria, 2005). Scuseria GE, Staroverov VN. 2005 Progress in the development of Exchange-correlation functionals in theory and applications of

computational chemistry. In: *Dykstra et al (eds) The first forty years*. Elsevier, Amsterdam: The Netherlands.

(Sisa, 2010). Sisa M, Bonnet SL, Ferreira D, Van der Westhuizen JH. 2010 Photochemistry of Flavonoids. *Molecules* **15**, 5196-5245 (doi: 10.3390/molecules15085196).

(Steiner, 2014). Steiner UE, Chapter 2: Fundamentals of Photophysics, Photochemistry, and Photobiology. En *Photodynamic Therapy* (ed. H. Abdel-Kader). Editorial: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

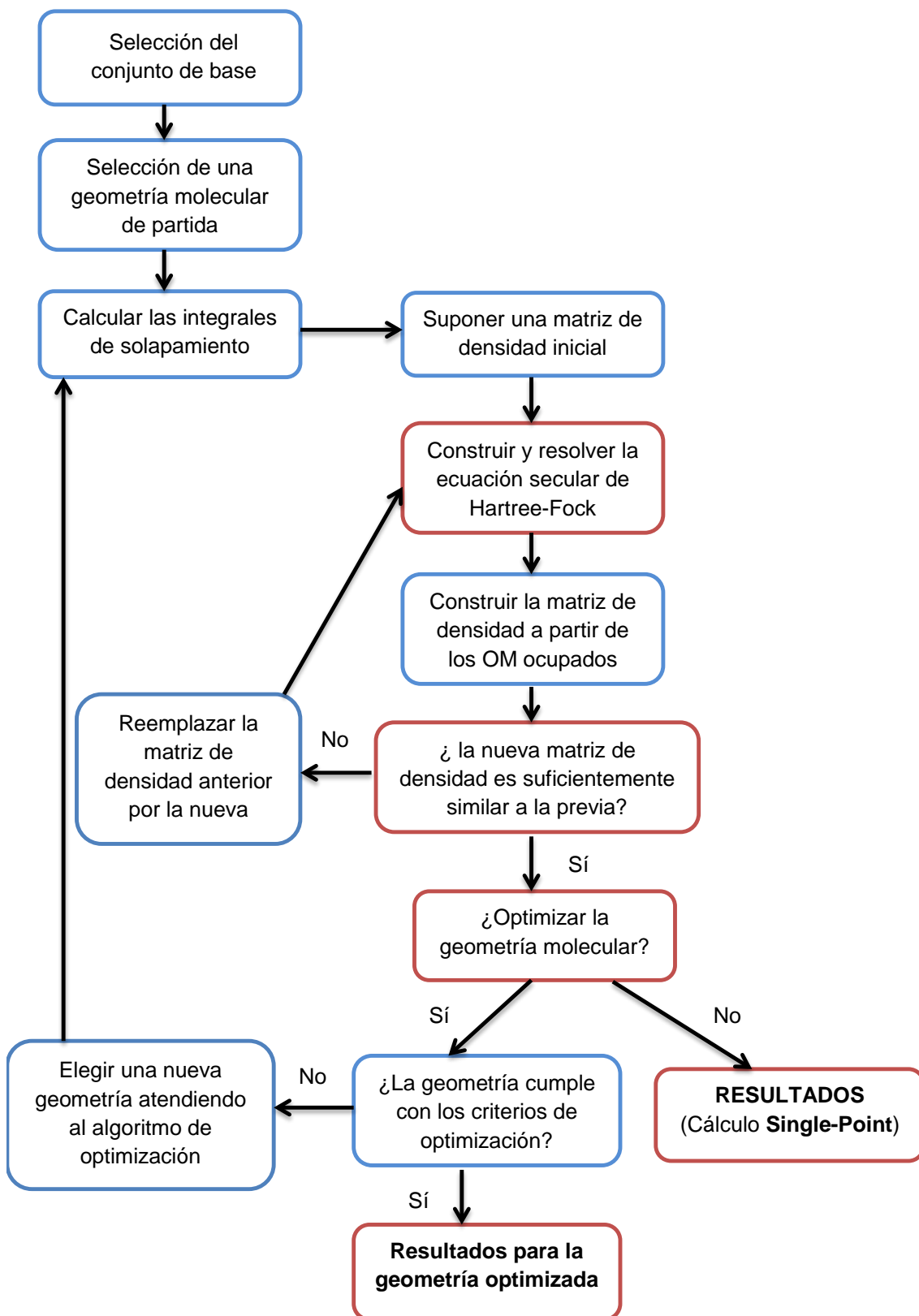
(Tsipis, 2014). Tsipis AC. 2014 DFT flavor of coordination chemistry. *Coord. Chem. Rev.* **272**, 1-29 (doi: 10.1016/j.ccr.2014.02.023).

(Wayne, 1999). Wayne CE. 1999 Photochemistry (1^a Edición). Editorial: Oxford University Press.

(Zhao, 2011). Zhao J, Ji S, Chen Y, Guo H, Yang P. 2012 Excited state intramolecular proton transfer (ESIPT): from principal photophysics to the development of new chromophores and applications in fluorescent molecular probes and luminescent materials. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **14**, 8803-8817 (doi: 10.1039/c2cp23144a).

8. ANEXOS

ANEXO I: Diagrama de flujo del Método Hartree-Fock



ANEXO II: Diagrama de flujo de la Teoría del Funcional de Densidad

