

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
ESCUELA DE QUÍMICA



TRABAJO ESPECIAL DE GRADO  
**“ESTUDIO TAUTOMÉRICO DE LA 3-CIANO-4-HIDROXI-6-NITROCUMARINA  
UTILIZANDO DFT Y PCM”**

Trabajo Especial de Grado presentado  
ante la Ilustre Universidad Central de  
Venezuela por la Br. María Fernanda  
Muñoz Pastori para optar al título de  
Licenciada en Química

Caracas, febrero, 2018

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
ESCUELA DE QUÍMICA



TRABAJO ESPECIAL DE GRADO  
**“ESTUDIO TAUTOMÉRICO DE LA 3-CIANO-4-HIDROXI-6-NITROCUMARINA  
UTILIZANDO DFT Y PCM”**

Autor:


Br. María Fernanda Muñoz Pastori

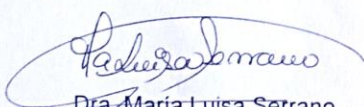
Tutor:

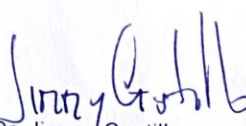
Dr. Gustavo Cabrera

Caracas, febrero, 2018

Los abajo firmantes, asignados por la Universidad Central de Venezuela como integrantes del jurado examinador del Trabajo Especial de Grado titulado: "Estudio tautomérico de la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitroumarina utilizando DFT y PCM", presentado por la Br. María Fernanda Muñoz Pastori, certificamos que éste cumple con los requisitos exigidos por nuestra Magna Casa de Estudios para optar por el título de Licenciada en Química.

  
Dr. Gustavo Cabrera  
(tutor)

  
Dra. María Luisa Serrano  
(jurado)

  
Dr. Jimmy Castillo  
(jurado)

## DEDICATORIA

*A Humberto y María Luisa, gracias a quienes todo esto ha sido posible*

*A Liro, a quien cada día extraño más*

*A Ángel David, mi caballerito perfecto*

## AGRADECIMIENTOS

A mi abuela Liro y a mi abuelo Ángel María, quienes me acompañan siempre en espíritu y corazón.

A mis padres, Humberto y María, a quienes les debo todo lo que soy. Son mi apoyo incondicional, los testigos y partícipes de cada paso en este proyecto y en mi vida. Les agradezco la paciencia, la fe, la fortaleza y el amor recibidos. De ustedes aprendí lo que es el amor incondicional, el perdón y la resiliencia. **Los amo**. Y esto es por y para ustedes.

A mis tíos, Néstor y Dilia, por la paciencia y el cariño en cada momento sombrío, y por el honor de hacerme madrina de su bebé. Son un gran ejemplo a seguir para mí.

A mis primos Joel y Adriana, por las risas y por los juegos, por convertirse en los hermanos que nunca tuve. Los adoro, mis pequeñuelos.

A mi ahijado, Ángel David, por quién deseo ser cada día un mejor ejemplo de excelencia. Tu sonrisa y tu ternura me roban el corazón cada día que paso contigo. Te amo más de lo que podré expresar en palabras.

A mi abuela Olga y a mi tío Carlos, mi tía María Gabriela y mi prima Naomi, quienes a su forma y con tanto cariño me apoyaron y animaron siempre.

A los profesores Carlos China y Dilia Capitulo, con quienes tuve la dicha de trabajar previamente y de quienes aprendí muchísimo. Y doy gracias especialmente por su gran calidad humana.

A cada uno de los profesores, con los que vi clase y con los que no. Vendrán tiempos mejores y gracias a ustedes nuestra Casa seguirá Venciendo la Sombra.

A mi tutor, el profesor Gustavo Cabrera. No tengo palabras para expresar lo honrada y feliz que me siento de haber podido trabajar y compartir con usted. Gracias por tenderme la mano cuando vi todo perdido y por permitirme trabajar en este proyecto del cual he aprendido tanto. Gracias por las sobremesas al mediodía, las charlas sobre Italia y el *belcanto*. Gracias por su dedicación, su cariño y su paciencia.

A los profesores María Luisa Serrano, Manuel Caetano y Jimmy Castillo, los jurados de este proyecto. A ustedes agradezco el tiempo dedicado a leer estas líneas, corregir y brindar sus recomendaciones y consejos.

Al profesor José Chirinos, por su constante apoyo y confianza.

A los profesores Lourdes, Daniela e Iván, quienes me recibieron en su grupo y a quienes quiero y admiro más de lo que puedo decir. Al profesor Jairo, a Luisito, Sofía y las dos Génesis, mis amiguitos en el piso tres. Y a todos mis amiguitos de la carrera, lloramos y reímos demasiado. Y fue perfecto.

Al profesor Edmundo Guerrero y mis amigos de Entomología. Gracias por permitirme ser parte del hermoso grupo de trabajo que han formado. Para todos los que durante la carrera me dijeron que tenía “cara de biólogo”, debo decir que si hubiese estudiado esa bella carrera, habría terminado donde el profesor Edmundo y sus bellos insectos. Sin lugar a dudas.

Al Coro de Ciencias y al Orfeón Universitario de la UCV. Mis hogares fuera de casa. Del Coro aprendí la resiliencia, aprendí a resistir y a salir adelante a pesar de las críticas o los ataques. Doy gracias a mis compañeros por tanto cariño y apoyo:

sobretudo a Génesis González, Angélica Porras, Victoria León, Juan “Joao” Caraballo y a Oliver Amaya. No puedo siquiera describir cuánto ha significado todo lo que han hecho por mi estos últimos meses. Gracias por ser siempre tan maravillosos. Su amistad es el Patronus que me ha salvado de la desesperanza cuando de pronto aparece la oscuridad.

Del Orfeón aprendí que los sueños sí se pueden volver realidad. A veces sólo hay que llamar a la puerta y cantar “Mi Tripón”. Aprendí que abrir el corazón es fácil y saludable, y que si lloras, alguien siempre te prestará su hombro. Gracias a los jefes de cuerda por su amabilidad, apoyo y comprensión. A mis compañeras de cuerda (¡la mejor cuerda!), que orgullo cantar con ustedes. Gracias Ludwig, Eduardo, María Angélica, Viviana, Tití, Zulay, Ileana, Giovanina, Iván, Gianni y a todos, toditos, todos. Nunca me habría imaginado lo amable, dulces y colaboradores que es el hermoso grupo que conforma al Orfeón Universitario de la Universidad Central de Venezuela. Y al maestro Raúl López Moreno: simplemente gracias por ser como es. No tengo palabras: es increíble su calidad humana, lo cariñoso, intuitivo y atento que es. En verdad muchísimas gracias por todo.

Y a Canuto y a Baco, testigos silentes de cada momento de desesperación y de triunfo durante todo este andar académico y del momento en que escribía estas palabras. Son los bebés de la casa, los favoritos y, definitivamente, los mejores amigos que una tesista pueda pedir.

## ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	
1. Revisión de términos	7
1.1. Física y mecánica clásica	10
1.2. Física y mecánica cuántica	11
2. Química cuántica	18
3. Ecuación de Schrödinger	19
4. Métodos de aproximación	24
4.1. Métodos <i>ab initio</i>	27
4.1.1. Hartree-Fock	27
4.1.2. Perturbaciones de Møller-Plesset	32
4.2. Métodos semiempíricos	35
4.3. Geometría molecular	36
4.4. Teoría del funcional de densidad (DFT)	38
4.4.1. Funciones de intercambio y correlación	40
➤ Métodos de densidad local (LDA)	40
➤ Métodos de gradiente generalizado (GGA)	41
4.5. Métodos híbridos	41
4.6. Métodos doblemente híbridos	42
4.7. Mecánica molecular	45
4.8. Dinámica molecular	46
5. Modelado molecular de compuestos orgánicos y modelos de solvatación	47
5.1. Modelo del continuo polarizable (PCM)	50
5.2. Energía de solvatación de Gibbs	52
6. Equilibrio químico	53



6.1. Teoría del estado de transición	55
6.2. Búsqueda del estado de transición	56
7. Métodos estadísticos para la comparación de datos	57
8. Cumarinas y sus equilibrios tautoméricos	68
ANTECEDENTES	73
OBJETIVOS	75
1. Objetivo general	75
2. Objetivos específicos	75
METODOLOGÍA	76
➤ Equipos de trabajo	76
➤ Selección del método a utilizar: B3LYP o BHandHLYP	76
➤ Optimización	77
➤ Determinación de propiedades fisicoquímicas	77
➤ Estudio de los equilibrios tautoméricos	78
➤ Estudio de los estados de transición	78
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	80
➤ Selección del método a utilizar: B3LYP o BHandHLYP	82
➤ Determinación de propiedades fisicoquímicas	92
➤ Estudio de los equilibrios tautoméricos	96
➤ Estudio de los estados de transición	100
CONCLUSIONES	111
RECOMENDACIONES	113
APÉNDICE I: Cumarinas	114
APÉNDICE II: Gaussian 09	117
REFERENCIAS	122

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Sir Isaac Newton, padre de la Física Clásica	10
Figura 2. Max Planck y el modelo del cuerpo negro	12
Figura 3. Albert Einstein y el efecto fotoeléctrico	13
Figura 4. Ernest Rutherford y su modelo atómico	15
Figura 5. Niels Bohr y su modelo atómico	16
Figura 6. Louis de Broglie y su modelo del electrón ondulatorio	17
Figura 7. Erwin Schrödinger y su famosa ecuación	20
Figura 8. Orbitales del átomo de hidrógeno. La densidad de los puntos representa la probabilidad de encontrar al electrón en esa región	22
Figura 9. Energía electrónica (incluyendo la repulsión nuclear) para el C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> en función del ángulo diedro CCCC	37
Figura 10. Representación sistemática de las cuatro contribuciones clave en el modelo de mecánica molecular	46
Figura 11. Energía libre de Gibbs en función del equilibrio entre A y B	54
Figura 12. Diagrama del estado de transición en el equilibrio químico entre R y P	55
Figura 13. Representación gráfica de las rectas que se pueden obtener al comparar dos conjuntos de datos	58
Figura 14. Representación gráfica de los valores “extremos” de $r$ .	60
Figura 15. Representación gráfica de los errores en los valores de la regresión lineal cuando los valores de $y$ son proporcionales a los de $x$	63
Figura 16. Posibles gráficos de residuos en el diagnóstico de una regresión	66
Figura 17. Estructura química del benzo- $\alpha$ -pirano (o cumarina) y del benzo- $\gamma$ -pirano (o cromona)	69
Figura 18. Estructura química general de las cumarinas 4-hidroxi-3-sustituidas	70

Figura 19. Estructura química de la warfarina y del acenocoumarol	70
Figura 20. Formas tautoméricas de la 3-ciano-4-hidroxycumarina	70
Figura 21. Estructura química de la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina	71
Figura 22. Equilibrios tautoméricos de la 3-ciano-4-hidroxycumarina y de la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina.	71 72
Figura 23. Equilibrios tautoméricos de la 3-ciano-4-hidroxycumarina (equilibrio 1) y de la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina (equilibrio 2).	81
Figura 24. Numeración de las estructuras A, B, D y E en sus respectivos equilibrios tautoméricos.	109
Figura 25. Estructura del estado de transición [AB] <sup>#</sup> en fase gas (izquierda) y en CHCl <sub>3</sub> (derecha).	110
Figura 26. Estructura del estado de transición [DE] <sup>#</sup> en fase gas (izquierda) y en CHCl <sub>3</sub> (derecha).	110 114
Figura 27. Estructura del estado de transición [FE] <sup>#</sup> en fase gas. Vista superior (izquierda) y vista lateral(derecha).	119
Figura 28. Reacción de Pechmann	120
Figura 29. Reacción de Pechmann-Duisberg	120
Figura 30. Reacción de Pechmann-Duisberg utilizando PO <sub>5</sub> como catalizador	121
Figura 31. Reacción de Knoevenagel	

### ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Desplazamientos químicos teóricos (modelado con B3LYP) versus desplazamientos químicos experimentales.	86
Gráfica 2. Desplazamientos químicos teóricos (modelado con BHandHLYP) versus desplazamientos químicos experimentales.	87
Gráfica 3. Análisis de residuales (para el modelo B3LYP).	89
Gráfica 4. Análisis de residuales (para el modelo BHandHLYP).	90

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Lista de los solventes estudiados, sus constantes dieléctricas y las interacciones que presentan con las cumarinas.	80
Tabla 2. Lista de las estructuras estudiadas en el análisis estadístico y sus estructuras.	82
Tabla 3. Valores de la pendiente (a), el punto de corte (b) y el coeficiente de correlación (R <sup>2</sup> ) de las ecuaciones de la recta de la regresión lineal entre la data calculada con ambos modelos y la experimental para cada cumarina.	88
Tabla 4. Valores de los errores medio (EM), medio cuadrático (EMC) y medio absoluto (EMA) para los modelos B3LYP y BHandHLYP.	91
Tabla 5. Valores de G (Hartree/partículas) de los tautómeros del Equilibrio 1, calculados con el método BHandHLYP y la base 6-311++G(d,p).	98
Tabla 6. Valores de G (Hartree/partículas) de los tautómeros del Equilibrio 2, calculados con el método BHandHLYP y la base 6-311++G(d,p).	99
Tabla 7. Valores de G <sub>solv</sub> (Kcal/mol) de los tautómeros del Equilibrio 1, a partir del modelo PCM.	99
Tabla 8. Valores de G <sub>solv</sub> (Kcal/mol) de los tautómeros del Equilibrio 2, a partir del modelo PCM.	100
Tabla 9. Valores de $\Delta G$ (Kcal/mol) de los tautómeros del Equilibrio 1.	102
Tabla 10. Valores de $\Delta G$ (Kcal/mol) de los tautómeros del Equilibrio 2.	103
Tabla 11. Comparación de las constantes de equilibrio $K_T$ para el equilibrio entre la 3-ciano-4-oxocumarina y la 3-ciano-4-hidroxycumarina y sus contrapartes nitradas en la posición 6.	103
	104

Tabla 12. Comparación de las constantes de equilibrio $K_T$ para el equilibrio entre la 3-ciano-4-oxocromona y la 3-ciano-4-hidroxicumarina y sus contrapartes nitradas en la posición 6.	105
Tabla 13. Comparación de las constantes de equilibrio $K_T$ para el equilibrio entre la 3-ciano-4-oxocromona y la 3-ciano-4-oxocumarina y sus contrapartes nitradas en la posición 6.	106
Tabla 14. Valores de G de las estructuras A, B y su estado de transición $AB^\#$ determinados con el modelo BHandHLYP/6-311++G(d,p).	
Tabla 15. Comparación entre las variaciones de propiedades termodinámicas asociadas al Estado de Transición del equilibrio $A \rightleftharpoons B$ : $\Delta H^\#$ , $\Delta G^\#$ , $\Delta S^\#$ , $\Delta H-1$ , $\Delta G-1$ , $\Delta S-1$ , $E_a$ , $K^\#$ y $k$ , Método BHandHLYP/6-311++G(d,p).	106
Tabla 16. Valores de G de las estructuras D, E y su estado de transición $DE^\#$ determinados con el modelo BHandHLYP/6-311++G(d,p).	107
Tabla 17. Comparación entre las variaciones de propiedades termodinámicas asociadas al Estado de Transición del equilibrio $D \rightleftharpoons E$ : $\Delta H^\#$ , $\Delta G^\#$ , $\Delta S^\#$ , $\Delta H-1$ , $\Delta G-1$ , $\Delta S-1$ , $E_a$ , $K^\#$ y $k$ , Método BHandHLYP/6-311++G(d,p).	108
Tabla 18. Distancias de enlace ( $\text{\AA}$ ) en fase gas de las estructuras involucradas en el equilibrio entre la 3-ciano-4-oxocumarina y la 3-ciano-4-hidroxicumarina.	111
Tabla 19. Distancias de enlace ( $\text{\AA}$ ) en $\text{CHCl}_3$ de las estructuras involucradas en el equilibrio entre la 3-ciano-4-oxocumarina y la 3-ciano-4-hidroxicumarina.	111
Tabla 20. Distancias de enlace ( $\text{\AA}$ ) en $\text{CHCl}_3$ de las estructuras involucradas en el equilibrio entre la 3-ciano-4-oxocumarina y la 3-ciano-4-hidroxicumarina.	111
	111

Tabla 21. Distancias de enlace (Å) en CHCl <sub>3</sub> de las estructuras involucradas en el equilibrio entre la 3-ciano-4-oxo-6-nitrocumarina y la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina.	112
Tabla 22. Órdenes de enlace y porcentaje de evolución en fase gas de las estructuras involucradas en el equilibrio entre la 3-ciano-4-oxocumarina y la 3-ciano-4-hidroxycumarina.	112
Tabla 23. Órdenes de enlace y porcentaje de evolución en CHCl <sub>3</sub> de las estructuras involucradas en el equilibrio entre la 3-ciano-4-oxocumarina y la 3-ciano-4-hidroxycumarina.	113
Tabla 24. Órdenes de enlace en fase gas de las estructuras involucradas en el equilibrio entre la 3-ciano-4-oxo-6-nitrocumarina y la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina.	113
Tabla 25. Órdenes de enlace en CHCl <sub>3</sub> de las estructuras involucradas en el equilibrio entre la 3-ciano-4-oxo-6-nitrocumarina y la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina.	114
Tabla 26. Ángulos de enlace en fase gas de las estructuras involucradas en el equilibrio entre la 3-ciano-4-oxo-6-nitrocumarina y la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina.	114
Tabla 27. Ángulos de enlace en CHCl <sub>3</sub> de las estructuras involucradas en el equilibrio entre la 3-ciano-4-oxo-6-nitrocumarina y la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina.	

## LISTA DE ABREVIACIONES Y ACRONISMOS

- ✓ ACS: Método de superficie de carga aparente
- ✓ AM1: Modelo de Austin 1
- ✓ B3LYP: Funcional híbrido de tres parámetros de Becke, Lee-Yang-Parr
- ✓ CNDO: Supresión total del solapamiento diferencial de orbitales
- ✓ CSA: Carga superficial aparente
- ✓ DFT: Teoría del funcional de densidad
- ✓ GELPOL: Método de generación de poliedros
- ✓ GGA: Aproximación del gradiente generalizado
- ✓ GTF: Funciones tipo gaussianas
- ✓ INDO: Supresión intermedia del solapamiento diferencial de orbitales
- ✓ IPCM: Método del continuo polarizable de isodensidad
- ✓ IRC: Coordenada de reacción intrínseca
- ✓ LDA: Aproximación de densidad local
- ✓ MNDO: Modificación de la supresión intermedia del solapamiento diferencial de orbitales
- ✓ NDDO: Supresión del solapamiento diferencial de orbitales diatómicos.
- ✓ NBO: Órdenes de enlace naturales.
- ✓ NHD: Dependencia natural del halógeno.
- ✓ PCM UAHF: Modelo del continuo polarizable de Hartree-Fock de átomos unidos
- ✓ PCM: Modelo del continuo polarizable
- ✓ PES: Superficie de energía potencial
- ✓ PM3: Modelo parametrizado número tres
- ✓ TST: Teoría del estado de transición
- ✓ SCF: Método de campo autoconsistente
- ✓ SCIPCM: Modelo del continuo polarizable de isodensidad autoconsistente
- ✓ STO: Orbitales tipo Slater
- ✓ QSTN: Método guiado de tránsito sincrónico quasi-Newton. N=2. N=3.

- ✓ VSEPR: Modelo de repulsión de los pares de electrones de la capa de valencia
- ✓ ZDO: Solapamiento diferencia cero



## RESUMEN

Se presenta el estudio tautomérico de la 3-ciano-4-hidroxycumarina y de la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina, con los modelos B3LYP y el doblemente híbrido BHandHLYP, manteniendo en ambos casos la base 6-311++G(d,p). con el fin de comparar ambos niveles de teoría. Para realizar esta comparación, se calcularon los desplazamientos químicos de carbono 13 ( $\delta$ ) de un conjunto de 21 cumarinas de los cuales se tenía la data espectroscópica correspondiente. El estudio mostró que los valores de  $\delta$  calculados con el modelo BHandHLYP tienen una mejor dispersión con la data experimental, en comparación con B3LYP (para la base 6-311++G(d,p)). Por este motivo se seleccionó el primero para continuar el estudio del equilibrio tautomérico de la 3-ciano-4-hidroxycumarina. Adicionalmente, se estudió el equilibrio químico de la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina, con el fin de determinar el efecto que el grupo nitro en posición 6 ejerce sobre el equilibrio tautomérico. Por otra parte, por medio de escaneos de la superficie de energía potencial se pudieron determinar los estados de transición involucrados en los equilibrios prioritarios, de los cuales se determinó el porcentaje de evolución (%Ev) por medio del análisis de los orbitales de enlace naturales y los órdenes de enlace de Wiberg.

Palabras clave: química computacional, fisicoquímica orgánica, teoría del funcional de densidad, modelo del continuo polarizable, cumarinas, síntesis, PCM, DFT, modelado molecular, química cuántica, química orgánica.

## INTRODUCCIÓN

Isaac Newton (1642-1727) fue uno de los científicos y físicos más conocidos del mundo, debido entre otras cosas a su estudio del comportamiento de la naturaleza, surgiendo así las famosas Leyes de Newton, las cuales describen el movimiento de los objetos macroscópicos (como las estrellas, los planetas, los automóviles, las mariposas o incluso usted mismo). De esta forma, nacen la física y la mecánica clásica, a inicios del siglo diecisiete [1]. Y así, durante los próximos doscientos años, esta área del conocimiento siguió ampliándose gracias al trabajo de centenares de hombres y mujeres dedicados a la academia y al desarrollo científico. A finales del siglo diecinueve, las leyes de la física clásica eran tan robustas y estaban tan completas que algunos incluso consideraban que ya no quedaba nada más por descubrir.

Y así fue hasta la llegada de un problema que hasta el día de hoy tiene a los científicos de todo el mundo en una búsqueda insaciable de respuestas. Se trata del comportamiento de aquellas partículas que son muy, pero muy pequeñas, aquellas que habitan las escalas micro y nanoscópica y de las cuales, durante mucho tiempo, se ignoraba incluso su existencia. Entre estas partículas se encuentran a los electrones, protones, átomos y moléculas (¡incluso moléculas tan grandes como lo son las proteínas!). La física de Newton era incapaz de describir el comportamiento de estas partículas minúsculas, mostrando la necesidad de desarrollar una teoría novedosa que complementara a las leyes ya conocidas y comprobadas para los objetos macroscópicos.

En respuesta a dicha necesidad los científicos del siglo veinte propusieron la que se considera actualmente como una de las teorías científicas más controversiales de todos los tiempos: la **física cuántica**, cuyas leyes se encuentran descritas dentro del marco de la **mecánica cuántica**[1]. Las físicas clásica y cuántica, si bien tienen el mismo objeto de estudio (básicamente describir todo lo

que existe, sea energía o materia y predecir los movimientos y las interacciones involucradas), se fundamentan en dos realidades muy distintas: La física clásica nos dice que *“los objetos se mueven a lo largo de caminos bien definidos”*, es decir que es posible especificar su posición de manera precisa en cualquier momento, tal como sucede en la cotidianidad. La física cuántica, en cambio, propone una idea que puede resultar descabellada y que muchos científicos aún hoy intentan comprender y explicar (usualmente con poco éxito). Hawking y Mlodinow parafrasean la explicación que alcanzó a dar Richard Feynman (1918-1988) de la siguiente manera: *“un sistema no tiene una sola historia, sino todas las historias posibles”*. Esto implica que el universo no tiene una sola historia [2], ni un solo destino... y la implicación de esta afirmación es suficiente para causar un dolor de cabeza colectivo. Pero por más irracional que parezca, la mecánica cuántica ha demostrado ser la mejor respuesta que tenemos hasta el momento para explicar el enigmático mundo de las partículas atómicas (y subatómicas).

Transitar por el reino de la física nos lleva al mundo de la química. Esta noble ciencia se encarga de estudiar la materia y sus interacciones, la cual nos incluye a nosotros mismos y a todo aquello cuanto nos rodea. Se la llama la ciencia central porque está relacionada con muchos otros campos científicos y con otras áreas a las que se dedican el esfuerzo y la curiosidad humanos [3]. El estudio de la materia involucra el estudio de las partículas más elementales que la conforman y son, a los ojos de un químico, los átomos de cada uno de los elementos de la tabla periódica. A este nivel, la química roza y penetra el límite de la mecánica cuántica, haciéndose con un nicho al cual llamamos **química cuántica**. Levine define a esta área del saber como *“la aplicación de la mecánica cuántica a los problemas de la química”* y describe como ésta se manifiesta en todas las áreas de la química, a saber: Físicoquímica, en donde (con ayuda de la mecánica estadística) se determinan propiedades termodinámicas de gases, se interpretan espectros moleculares y se calculan los estados de transición involucrados en las reacciones químicas; o

química orgánica, donde la química cuántica es utilizada para estimar la estabilidad relativa de las moléculas, para calcular propiedades de los intermediarios de reacción y estudiar los mecanismos donde se ven involucrados. Esto, por dar solo algunos ejemplos, puesto que la química cuántica ofrece también grandes aportes en las áreas de la química inorgánica, analítica, farmacológica y biológica [1].

Existe otra rama de la química denominada **química teórica**, donde se combinan los métodos matemáticos con las leyes fundamentales de la física para estudiar procesos o sistemas de relevancia química, conformados por moléculas bajo su definición tradicional, que Jensen sintetiza bajo la siguiente descripción: *“colección de partículas cargadas, bajo la forma de núcleos positivos y electrones negativos”*. En estos sistemas la única fuerza física importante es la interacción coulombiana presente entre estas partículas cargadas. Por otra parte, sabemos que dos moléculas pueden ser distintas en cuanto están conformadas por núcleos que difieren en cantidad o en naturaleza, lo cual significa que difieren también en el número de electrones presentes [4]. Por otra parte, cuando estos métodos matemáticos, en palabras de Young, se vuelven “lo suficientemente robustos para ser automatizados para su implementación por un computador”, surge lo que se conoce como **química computacional** [5].

Nótese que no se ha mencionado nunca las palabras “exactitud” o “perfección” en estos últimos dos conceptos. Y esto es porque son muy pocos los sistemas que pueden ser calculados o computados de manera exacta, pero por suerte, casi todos los aspectos de la química pueden describirse computacionalmente bajo una forma cualitativa o inclusive bajo un resultado cuantitativo aproximado, brindando un panorama lo suficientemente claro y eficaz acerca de la química del sistema en estudio [5].

En la actualidad se cuentan con diversos programas computacionales para realizar estos cálculos químico-cuánticos moleculares. Son programas de fácil manejo, diseñados para que cualquier químico pueda utilizarlos [1]. Esto permite que cualquier químico experimental, teniendo o no conocimientos de química cuántica o computacional, pueda complementar sus resultados experimentales con data teórica, brindando así un mayor sustento a sus discusiones y justificaciones.

Una aplicación especial de la química computacional es el **modelado molecular**, que Leach describe como “la búsqueda de formas de emular el comportamiento de las moléculas y de los sistemas moleculares”. Son representaciones tridimensionales, interactivas, que permiten al usuario estudiar sistemas y condiciones hipotéticos [6]. El modelado molecular es una herramienta extremadamente útil en comprensión de las estructuras moleculares y de los comportamientos y propiedades que estas presentan.

Existen científicos que desarrollan sus investigaciones en los ámbitos de química teórica y computacional buscando respuestas a sistemas sin que estos tengan necesariamente un respaldo experimental, es decir, se dedican a estudiar estructuras y determinar propiedades teóricamente con el fin último de adquirir información potencialmente aplicable o probar los distintos modelos de cálculo, con la intención de optimizarlos, afinarlos y mejorarlos. Estos son los químicos teóricos. Por otra parte, cada vez son más los químicos experimentales que realizan estudios computacionales y teóricos para complementar la data que han obtenido mediante sus experimentos. Así mismo, utilizan estas herramientas para buscar un modelo teórico que explique un sistema molecular específico que han sintetizado o extraído de un producto natural, que permita predecir las bandas que presentarán sus espectros o que ayude a proponer un posible mecanismo de reacción. Los encargados de este proyecto nos encontramos dentro de este grupo de científicos. En particular, buscamos comprender el equilibrio tautomérico de las **cumarinas**,

moléculas orgánicas que son de interés en el laboratorio de Síntesis Orgánica de la Escuela de Química de la Universidad Central de Venezuela.

Ya en la década de los ochenta, las **cumarinas** estaban despertando el interés académico de científicos en todo el mundo. En aquel entonces ya se habían descubierto más de quinientas estructuras. Además, un número de estas cumarinas presentaban estructuras extrañas, inesperadas, generando aún más curiosidad acerca de su naturaleza y posibles aplicaciones [7].

Algunas de sus estructuras tienen como particularidad el presentar equilibrios tautoméricos, los cuales pueden intervenir en ciertos ciclos biológicos y procesos bioquímicos, generando respuestas terapéuticas en el tratamiento de diversas enfermedades. Así pues, comprender las estabilidades relativas de las estructuras presentes en este tipo de equilibrios tautoméricos se ha convertido en un objeto de estudio de gran interés e importancia tanto para químicos como para los farmacéuticos biólogos [12].

Por tal motivo se creó este proyecto de investigación, en el cual, utilizando herramientas computacionales fueron estudiadas dos cumarinas de interés, así como los equilibrios tautoméricos involucrados, determinándose las propiedades fisicoquímicas relevantes.

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 1. Revisión de términos

Es sabiduría popular que comprender los términos es vital para comprender el tema que se estudia o que se explica. En la ciencia, y en particular en la química teórica, es especialmente importante ser cuidados con la nomenclatura utilizada para describir herramientas de predicción, ya que esto ayuda a esclarecer cuántas y cuáles aproximaciones han sido utilizadas durante un “experimento” de modelado molecular o de análisis teórico-computacional [13]. Así, se realizará una distinción entre ciertos términos que, si bien suelen usarse indistintamente, son verdaderamente diferentes. Estos términos son: teoría, modelo y cómputo.

En general la palabra **teoría** se reserva para referirse a una o varias reglas que son postuladas y que gobiernan el comportamiento de un sistema físico [13]. Surgen de la aplicación del método científico, bajo el término de **hipótesis**, que no es más que una suposición fundamentada o una conclusión lógica a la que se llega a partir de ciertos datos conocidos [5]. En el mundo de la ciencia las teorías son de naturaleza cuantitativa y generalmente vienen expresadas en forma de una ecuación matemática. Como ejemplo se tiene La Teoría de la Relatividad General de Albert Einstein, en la que dice que la energía de una partícula,  $E$ , es igual a su masa relativista,  $m$ , multiplicada por la velocidad de la luz en el vacío,  $c$ , al cuadrado [13], a saber:

$$E = mc^2$$

(Ecuación 1)

La naturaleza cuantitativa de las teorías permite que puedan ser comprobadas con un experimento; de manera que se puede definir el espacio (o las condiciones) dentro del cual dicha teoría puede ser aplicada. Por esta razón, muchas teorías de la mecánica clásica que pueden ser aplicadas en sistemas macroscópicos no funcionan bien en sistemas microscópicos, en los cuales se debe recurrir a la mecánica cuántica. A veces, una teoría resulta no ser más que un caso especial de otra teoría más general. Este es el caso de la mecánica clásica, que se puede ver como un caso especial de la mecánica cuántica, en la cual la presencia

de masas y velocidades macroscópicas conducen a la simplificación de las ecuaciones y de los conceptos que gobiernan sus fenómenos [13].

En algunas ocasiones, si una teoría demuestra ser tan robusta (incluso si tiene un rango de aplicabilidad limitado) se la denomina **ley**. Por ejemplo, la ley de Coulomb, la cual especifica que la energía de interacción (en unidades arbitrarias) entre dos cargas puntuales está dada por la siguiente ecuación:

$$E = \frac{q_1 q_2}{\epsilon r_{12}}$$

(Ecuación 2)

Donde  $q$  es la carga,  $\epsilon$  es la constante dieléctrica de un medio homogéneo donde se encuentren las cargas (el vacío, por ejemplo) y  $r_{12}$  es la distancia entre ellas [13].

Sin embargo, y a pesar de la utilidad de las teorías y las leyes, a veces se utilizan constructos que no encajan del todo dentro del método científico. Uno de estos constructos son los **modelos**, definidos por Young [5] como una forma fácil de describir y predecir resultados científicos. Pueden involucrar matemáticas como pueden no hacerlo. Por otro lado, según la perspectiva de Cramer [13], se tiene que un modelo consiste en añadir aproximaciones a una teoría para volverla más práctica y fácil de usar.

Por ejemplo, se tienen las Estructuras de Lewis, con las cuales es posible describir los enlaces químicos de una forma sencilla y concreta. Y aunque no ofrece información sobre la energía de dichos enlaces o las interacciones coulómbicas entre electrones y núcleos, no se puede negar lo útil que resulta como herramienta a la hora de enseñar la teoría de enlace a estudiantes de cualquier nivel, así como también al momento de dibujar una primera estructura para un compuesto químico determinado. La información que este modelo no nos arroja puede ser determinada



mediante la teoría de la mecánica cuántica, en la cual podemos englobar al modelo de Lewis [5].

Finalmente tenemos el término de **cómputo**. Si bien algunas teorías y modelos no son de alta complejidad matemática, existen casos en los que los cálculos que se deben realizar necesitan el apoyo de un sistema o aparato para poder llevarse a cabo. Este es el caso de los **cálculos computacionales**, donde con la ayuda de un programa computacional, se puede realizar la matemática necesaria para estudiar una teoría, ley o modelo de interés. En ese sentido, se puede pensar en la computación como la define Cramer, diciendo “uso de tecnología digital para resolver ecuaciones matemáticas que definen a una teoría o a un modelo en particular” [13], siendo el cómputo el conjunto de códigos que utiliza el computador para definir las ecuaciones y cálculos que requerimos sean resueltos.

Una vez conocidas estas definiciones se puede pensar que un **químico teórico** es un investigador cuyo principal interés es desarrollar nuevas teorías o modelos, o aumentar la aplicabilidad y generalidad de aquellos desarrollados previamente. Un investigador que realiza labores en **modelado molecular** puede considerarse como aquel que se enfoca en un sistema que presenta cierta relevancia, y quién está dispuesto a sacrificar cierta rigurosidad de las teorías para obtener una respuesta adecuada de manera eficiente. Finalmente, se puede concluir que en un **químico computacional** es aquel profesional que no enfoca sus esfuerzos en los aspectos químicos del problema *per se*, sino que se dedica a tratar los aspectos computacionales del mismo [5]. Sin embargo, gracias a la globalización de la tecnología y al desarrollo de herramientas cada vez más amigables, estos tres científicos terminan fusionándose en una sola persona.

Ahora que hemos esclarecido estos conceptos sería interesante navegar un poco por aquellas áreas del saber de las cuales nace y en las que se fundamenta el trabajo que hemos realizado en esta investigación.

### 1.1. Física y mecánica clásica:

La física clásica es la ciencia que explicaba todo aquello que existe y que podemos observar y medir. Esa es la física que describió Isaac Newton (Inglaterra, 1642-1727); la que describe el efecto de la gravedad, la ley de gravitación universal y la naturaleza de la luz.

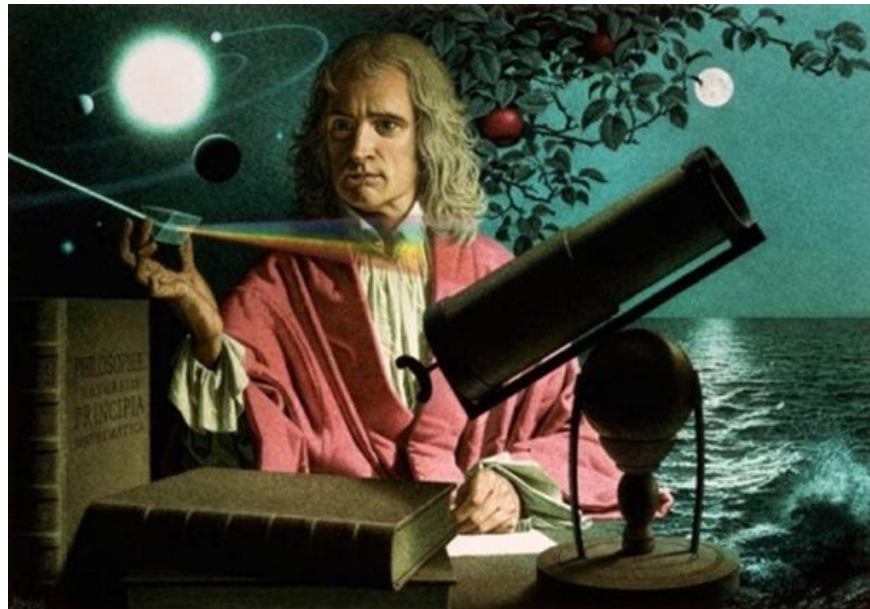


Figura 1. Sir Isaac Newton, padre de la Física Clásica.

La mecánica se define como el estudio del movimiento [14] y la comprensión del fenómeno que los ocasiona [15]. La mecánica clásica, específicamente, se refiere al estudio de los movimientos que ocurren en escalas macroscópicas. Provee descripciones válidas de fenómenos en una extensa escala espacial que va desde el orden de 100 nm hasta distancias cosmológicas [14].

Actualmente, la mecánica clásica se encuentra en un campo de estudio más general denominado “sistemas dinámicos” que son sistemas descritos por variables generales cuyos estados evolucionan en el tiempo de acuerdo a reglas deterministas, e incluyen sistemas físicos, químicos, biológicos, sociales, económicos, entre otros [14].

Como toda teoría, la física y la mecánica clásica tiene un rango limitado de aplicaciones. Ese es el rango de todo lo que podemos ver y medir, no incluye aquello que ocurre a escalas microscópicas, es decir, el mundo de las moléculas, átomos y partículas subatómicas. Para poder estudiar el fenómeno del movimiento en dicha escala, debemos hacer uso de la física y la mecánica cuántica.

## 1.2. Física y mecánica cuántica:

El desarrollo de la mecánica cuántica tuvo su inicio a finales del año 1800, cuando se realizaban mediciones de la intensidad de la luz irradiada en función de su frecuencia, mediante un experimento que consistía en calentar un **cuerpo negro** (todo objeto capaz de absorber la luz que incide sobre él) a una temperatura fija. Cuando los físicos intentaron describir las curvas de intensidad de luz en función de frecuencia, encontraron que los avances teóricos con los que contaban en ese momento (mecánica estadística y el modelo ondulatorio de la luz) arrojaban resultados que no coincidían con la data experimental [1]

En 1900 Max Planck (1858-1947) desarrolló una teoría que reproducía casi a la perfección las curvas experimentales de la radiación del cuerpo negro. Para ello, tras cierta reticencia, adoptó los métodos estadísticos que Ludwig Boltzmann (1844-1906) habría diseñado para explicar el principio de entropía, y supuso que los átomos del cuerpo negro podrían emitir energía lumínica solamente en cantidades

*cuantizadas* o limitadas [1]. Luego logró expresar su análisis en una ecuación matemática que representara todas las formas posibles en que estos *quanta* (de energía) podían distribuirse dentro de los “resonadores” del cuerpo negro. El logaritmo de este número (que Boltzmann había definido previamente como **entropía**) le otorgó a Planck el valor que necesitaba para que sus cálculos coincidieran con lo observado. Por otra parte, Planck se dio cuenta que para llegar a la ecuación que estaba proponiendo, el tamaño de los *quanta* debía ser proporcional a la frecuencia de vibración de los resonadores [14]. Todo lo anterior fue generalizado por Albert Einstein en 1905 cuando describió a los *quanta* de energía como múltiplos de  $h\nu$ , donde  $\nu$  es la frecuencia de la radiación y  $h$  es la constante de proporcionalidad entre energía y frecuencia, llamada **constante de acción Planck**. El trabajo de Planck supuso el nacimiento de la mecánica cuántica [1][16].

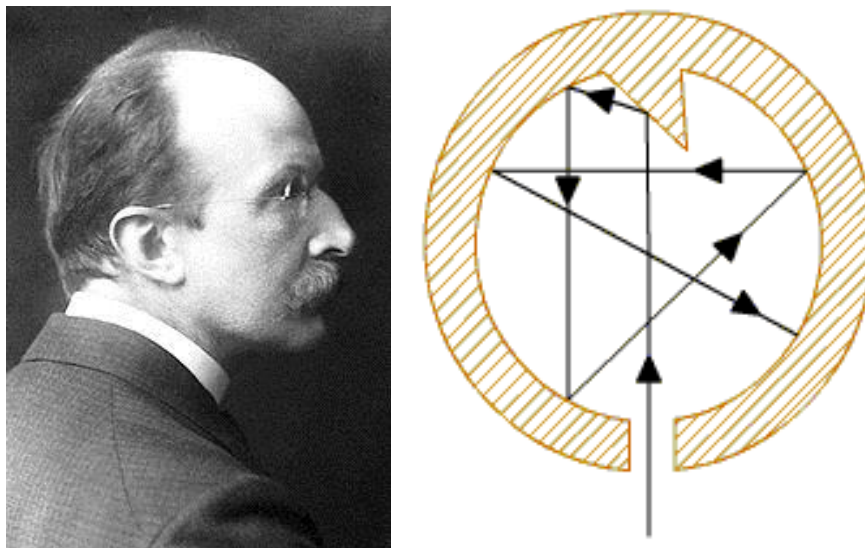


Figura 2. Max Planck y el modelo del cuerpo negro

Einstein fue un paso más allá y utilizó el concepto de *quanto* para explicar el **efecto fotoeléctrico**. Este fenómeno ocurre cuando la luz incide sobre un metal provoca la emisión de electrones. La energía de la onda es proporcional a su

intensidad y no está relacionada con su frecuencia, de manera que la descripción de la luz en forma de ondas electromagnéticas predice que la energía cinética del electrón emitido es independiente de la intensidad de la luz y aumenta con su frecuencia. Einstein demostró que estas observaciones experimentales podían explicarse suponiendo que la luz estaba compuesta por ciertas entidades corpusculares, llamadas **fotones**, cada uno de ellos con una energía dada por [1][16]:

$$E_{\text{fotón}} = h\nu$$

(Ecuación 3)

Donde  $\nu$  es la frecuencia de la onda y  $h$  la constante de Planck.

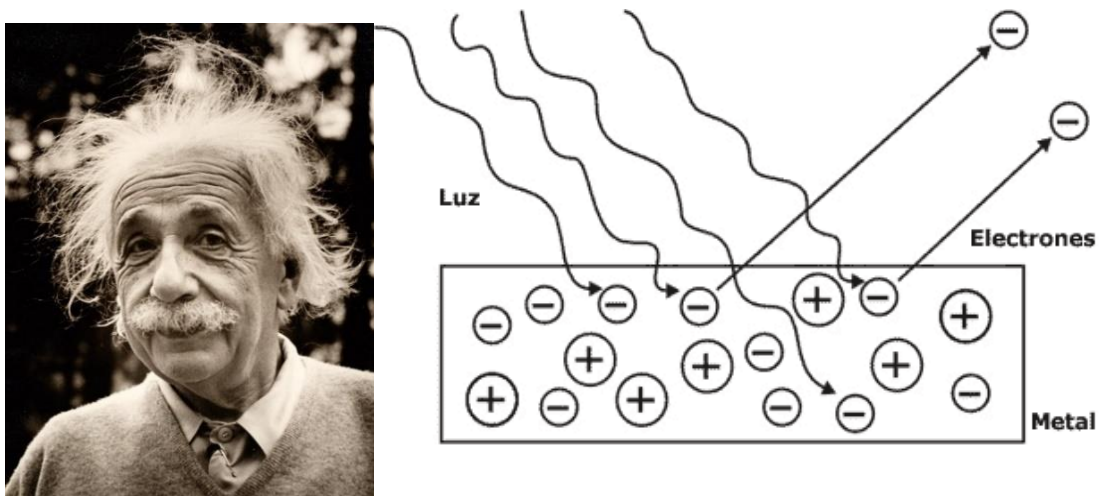


Figura 3. Albert Einstein y el modelo del efecto fotoeléctrico

El efecto fotoeléctrico puso en manifiesto que la luz puede mostrar un comportamiento corpuscular, además del comportamiento ondulatorio que demuestra en los experimentos de **difracción** (la desviación que sufre una onda cuando bordea un obstáculo) y de **interferencia** (la combinación de dos ondas de la misma frecuencia para dar una onda cuya intensidad en cada punto del espacio

es la suma vectorial o algebraica de las intensidades de las ondas que interfieren) [1].

Por otro lado, las investigaciones realizadas en tubos de descarga y sobre la radioactividad natural, realizadas a finales del siglo XIX, demostraron que los átomos y las moléculas están formados por partículas cargadas, denominadas electrones (que tienen carga negativa) y protones (que tienen carga de igual magnitud y signo contrario a los electrones). Los protones, según se determinó en 1836, es además **1932 veces más pesado** que el electrón. El tercer constituyente del átomo, el neutrón (que fue descubierto en 1932) no tiene carga y es ligeramente más pesado que el protón [1].

Las propiedades químicas de los átomos y moléculas están determinadas por sus estructuras electrónicas, de manera que es necesario plantearse cómo es la naturaleza del movimiento y la energía de los electrones. De entrada, se pueden hacer ciertas suposiciones: por ejemplo, sabiendo que el núcleo es mucho más pesado que el electrón, se puede esperar que el movimiento de éste sea más lento que el de los electrones [1].

Un electrón que gira alrededor del núcleo a una velocidad constante sufre una aceleración, ya que la dirección de su vector velocidad cambia continuamente. Debido a ello los electrones en el modelo de **Rutherford** (en el cual se suponía que los electrones orbitaban alrededor del átomo, similar a como orbitan los planetas alrededor del sol) deberían perder continuamente energía en forma de radiación y caer en espiral hacia el núcleo. Por lo tanto, de acuerdo con la física clásica (siglo XIX), el átomo de Rutherford sería inestable y colapsaría [1]. Sin embargo, este modelo fue el primero que logró explicar todas las observaciones experimentales referentes a los átomos que se tenían hasta la fecha, incluyendo las líneas del espectro del hidrógeno [16].

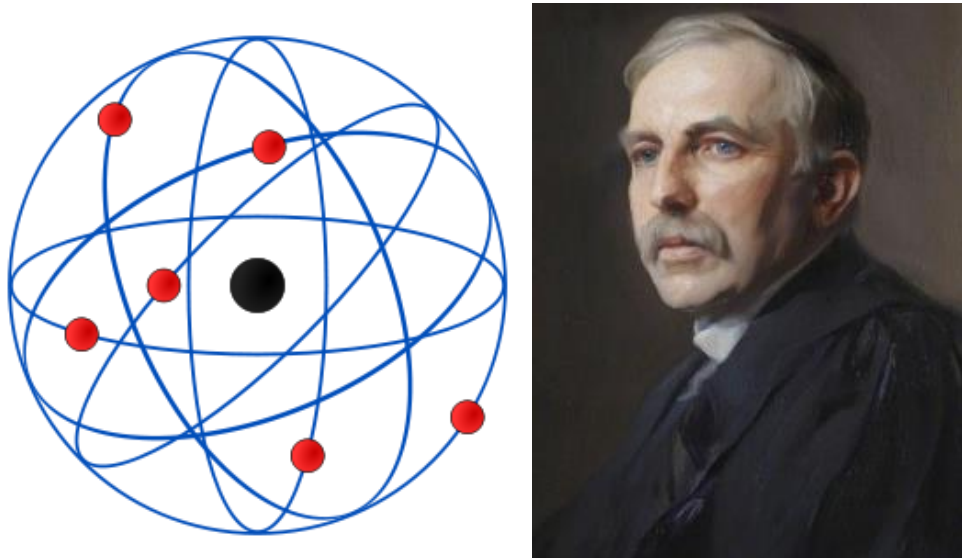


Figura 4. Rutherford y su modelo atómico

**Niels Bohr** (1885-1962) propuso en 1913 una mejora del modelo de Rutherford, aplicando el concepto de cuantización de la energía al átomo de hidrógeno. Para ello, supuso que la energía del electrón del átomo de hidrógeno estaba cuantizada, de manera que el electrón solo podía moverse en alguna órbita de las comprendidas dentro de un cierto número de órbitas permitidas. Cuando el electrón efectúa una transición desde una órbita de Bohr a la otra, se absorbe o se emite un fotón de luz cuya frecuencia  $\nu$  satisface la siguiente relación [1].

$$E_{Superior} - E_{Inferior} = h\nu$$

(Ecuación 4)

Donde  $E_{Superior}$  y  $E_{Inferior}$  son las energías de los estados superior e inferior. Bohr utilizó la mecánica clásica para deducir la fórmula de los niveles de energía del átomo de hidrógeno, suponiendo que el electrón que efectúa una transición desde un estado libre (ionizado) a una de las órbitas enlazantes, emite un fotón cuya frecuencia es un múltiplo entero de la mitad de la frecuencia de revolución clásica del electrón en la órbita enlazante. Mediante la relación de Bohr fue posible explicar

el espectro de hidrógeno, pero fallaba en la determinación de los espectros de átomos más complejos [1].

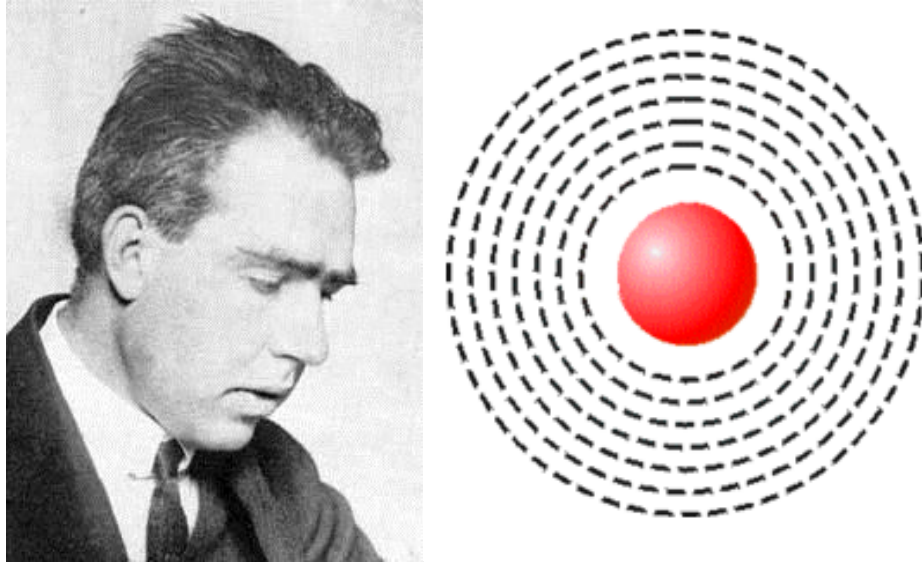


Figura 5. Bohr y su modelo atómico

El problema de la teoría de Bohr fue el uso de mecánica clásica para describir los movimientos electrónicos de los átomos, asumiendo así que las energías asociadas a tales movimientos tenían cantidades *continuas* (o clásicas). Pero los espectros atómicos, con sus frecuencias discretas, son la prueba de que sólo están permitidas ciertas energías para el movimiento electrónico, es decir, que la energía electrónica está cuantizada [1].

En el año 1923, **Louis de Broglie** sugirió que el movimiento de los electrones, además de ser cuantizado, debía tener una componente ondulatoria, es decir, que un electrón de masa  $m$  y velocidad  $v$  tendría una longitud de onda asociada [1], a saber:

$$\lambda = \frac{h}{mv} = \frac{h}{p}$$

(Ecuación 5)



Donde  $p$  es el momento lineal y  $m$  la masa relativista.

En 1927, **Davisson** y **Gerner** confirmaron experimentalmente la hipótesis de De Broglie, y en 1932, **Stern** amplió estos resultados, constatando definitivamente que los efectos ondulatorios no son una peculiaridad de los electrones, sino la consecuencia de alguna **ley general del movimiento** de las partículas microscópicas [1].

Los electrones se comportan en algunas ocasiones como onda, en otras como partícula. Pero no son ni una cosa ni la otra, sino algo completamente distinto, cuya descripción gráfica es imposible de dar considerando los conceptos de onda y partícula de la física clásica. Se dice entonces que los electrones y los protones presentan dualidad de onda-partícula, una característica particular de su naturaleza cuantizada [1].

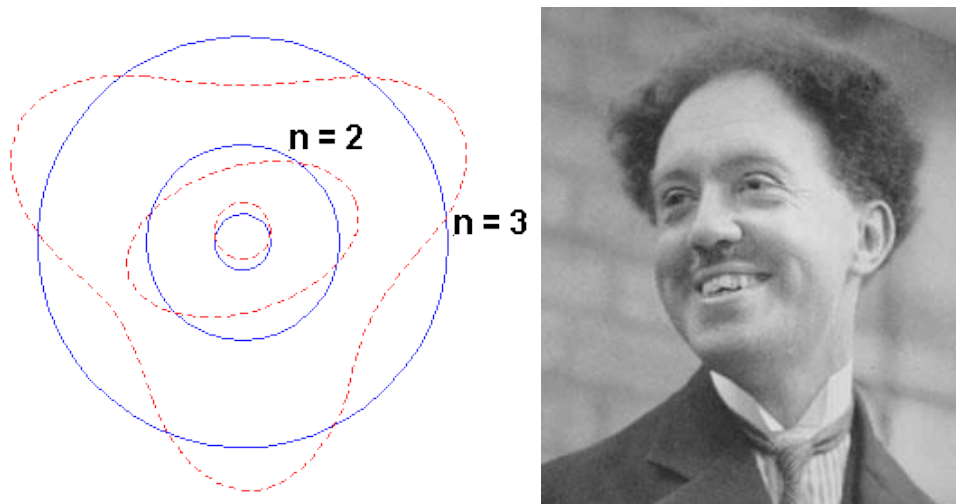


Figura 6. Louis de Broglie y su modelo atómico

Y esta dualidad que presentan las ondas microscópicas limita la capacidad de los científicos de medir simultáneamente la posición y el momento de las mismas.

Cuanto mayor sea la precisión con la que sea determinada la posición, menor será la que se obtenga de momento. Esta limitación se denomina como el **principio de incertidumbre de Heisenberg**, descrito por Werner Heisenberg en el año 1927 [1] y es la responsable de la imposibilidad de describir todas las variables de los sistemas cuánticos, obligando el uso de términos probabilísticos para estudiarlos.

Como mencionamos anteriormente, la química cuántica se encuentra íntimamente relacionada con la física cuántica, sin embargo, no son la misma cosa y, en ocasiones, presentan postulados encontrados. Es como su hija rebelde, y dentro de su área de aplicaciones estaremos trabajando.

## **2. Química cuántica:**

La química cuántica se encuentra en enorme desarrollo y confluyen en ella físicos y químicos que se encuentran en la búsqueda de la descripción del comportamiento y las propiedades de las moléculas. Lombardi y Martínez la conciben como “una aplicación exitosa de la mecánica cuántica para la descripción de los sistemas moleculares” [19].

Sin embargo, no puede pensarse en la química cuántica como una simple aplicación de la física cuántica, ya que la primera incluye ineludiblemente supuestos clásicos provenientes de la química estructural, en algunos casos incluso incompatibles con los principios mismos de la mecánica cuántica [19]. Pero aun así se encuentra fuertemente enlazada a las mismas ecuaciones y aproximaciones de las que depende la mecánica cuántica. Está particularmente relacionada con uno de los descubrimientos más prolíferos e importantes del siglo XX: la ecuación de Schrödinger.

### 3. La ecuación de Schrödinger

Hemos mencionado que una partícula cuántica tiene comportamiento de onda. Esto significa que se puede caracterizar su estado por una función (la **función de onda**) que se escribe matemáticamente como  $\Psi(r, t)$ , equivalente a la amplitud en un lugar del espacio tridimensional descrito por el vector  $\mathbf{r}$ , en un instante de tiempo  $t$ . Pero las partículas cuánticas tienen también un comportamiento corpuscular que se ve representado como la *probabilidad* de encontrar la partícula en el punto  $\mathbf{r}$  en el instante de tiempo  $t$  [19], según la siguiente expresión:

$$\rho_{\psi}(\mathbf{r}, t) = |\Psi(\mathbf{r}, t)|^2$$

(Ecuación 6)

El concepto de la probabilidad (es decir, el uso de la estadística para describir la posición de las partículas) es la mayor novedad (y la mayor controversia) de la mecánica cuántica: ésta implica que no se puede saber si una partícula está aquí o allá, sólo se sabe que tiene *cierta probabilidad* de estar en algún punto de un volumen del espacio dado [18].

La función de onda caracteriza por completo el estado de una partícula cuántica [19], Para encontrar el estado futuro de un sistema mecano-cuántico conociendo el estado presente necesitamos una ecuación que describa cómo cambia la función de onda con el tiempo. Para un sistema de una sola partícula se postula la siguiente ecuación [18]:

$$\frac{-\hbar}{i} \frac{\partial \Psi(x, t)}{\partial t} = \frac{-\hbar^2}{2m} \frac{\partial^2 \Psi(x, t)}{\partial x^2} + V(x, t)\Psi(x, t)$$

(Ecuación 7)

Donde  $i = \sqrt{-1}$ ,  $m$  es la masa de la partícula,  $V(x, t)$  es la función de energía potencial del sistema, el momento lineal  $p = -i\hbar \frac{\partial}{\partial x}$  y  $\hbar$  (**h-barra**),  $\hbar = \frac{h}{2\pi}$  [1].

La ecuación (3.2) se denominada **ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo**.

En mecánica clásica, la **dinámica** consiste en determinar la trayectoria de la partícula. En mecánica cuántica, este el estudio de la dinámica recae en la **ecuación de Schrödinger** [18].

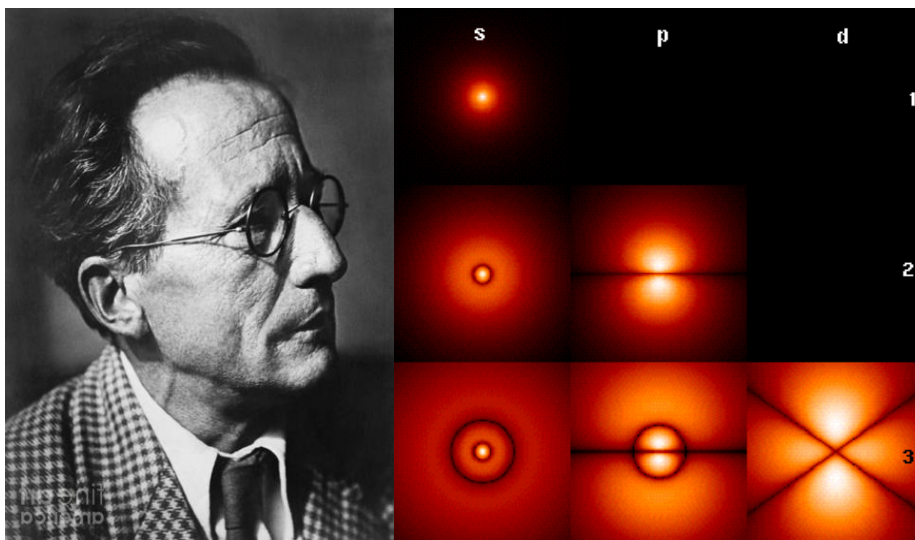


Figura 7. Erwin Schrödinger

Como se ha dicho ya, la mecánica cuántica tiene una naturaleza *estadística*: conociendo el estado del sistema, no se puede predecir el resultado de una medida de la posición con certeza; sólo se puede predecir las probabilidades de obtener uno u otro posible resultado. La teoría de Bohr del átomo de hidrógeno especificaba la trayectoria del electrón de forma precisa y, por tanto, no podía dar una descripción mecano-cuántica correcta del mismo [18].

La mecánica cuántica no afirma que un electrón se encuentre repartido en una amplia región del espacio, como ocurre con una onda. Son las distribuciones de probabilidad (funciones de onda) que se utilizan para describir el movimiento del electrón, que tienen un comportamiento ondulatorio y satisfacen la ecuación de onda [18]. Estas distribuciones de probabilidad es lo que se conoce con el nombre de **orbitales**.

Ahora bien, la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo es formidable, pero en muchas aplicaciones de la mecánica cuántica en la química (como en el estudio de las estructuras moleculares) no es necesario utilizar esta ecuación, sino la más sencilla **ecuación del Schrödinger independiente del tiempo** [18] la cual se muestra a continuación:

$$\frac{-\hbar^2}{2m} \frac{d^2\psi(x)}{dx^2} + V(x)\psi(x) = E\psi(x)$$

(Ecuación 8)

Donde  $\psi(x)$  viene de  $\Psi(x, t) = f(t)\psi(x)$  y representa el factor que depende únicamente de las coordenadas y  $E$  es la energía total del sistema [1].

Esta ecuación puede representarse a través del **operador** Hamiltoniano:

$$\hat{H} = \frac{-\hbar^2}{2m} \frac{d^2}{dx^2} + V(x)$$

(Ecuación 9)

Que permite expresarla como sigue:

$$\hat{H}\psi(x) = E\psi(x)$$

(Ecuación 10)

Esta ecuación corresponde a una sola función de onda, pero se puede expandir para incluir un conjunto de funciones de onda, como se indica a continuación:

$$\hat{H}\psi_i = E\psi_i$$

(Ecuación 11)

Donde  $\psi_i$  son **funciones propias** del operador  $\hat{H}$  y E está conformada por un conjunto de **valores propios** de dicho operador [1].

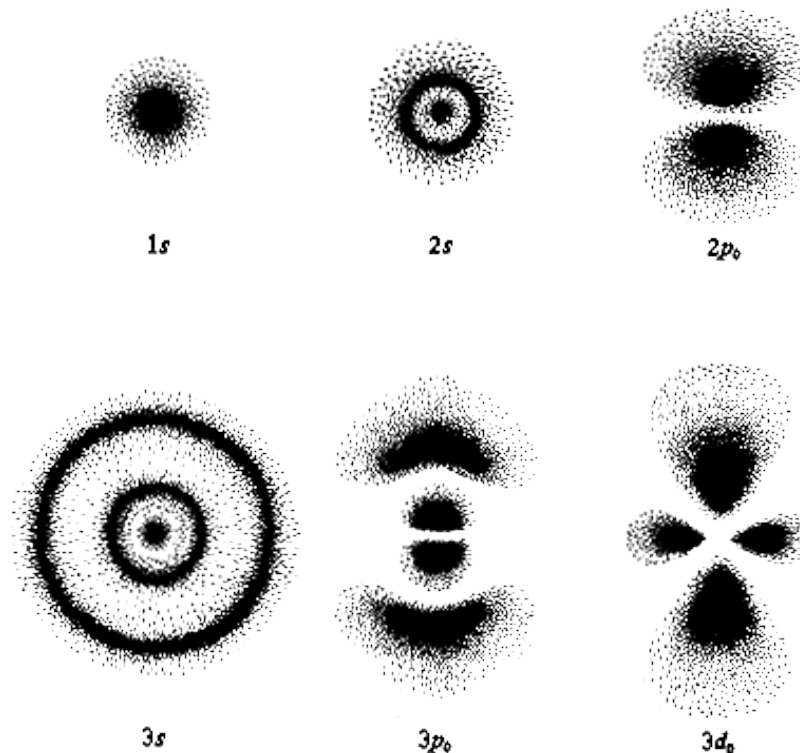


Figura 8. Orbitales del átomo de hidrógeno. La densidad de los puntos representa la probabilidad de encontrar al electrón en esa región.

Todo lo anterior se ha explicado considerando un sistema unidimensional de una sola partícula, pero las moléculas son sistemas de varias partículas, las cuales se encuentran a su vez en un espacio tridimensional. Mientras más partículas se encuentren en el sistema, más complejo será el problema a resolver. A

continuación, se considerará un sistema de una partícula que se encuentra en tres dimensiones:

Para un sistema tridimensional de una sola partícula, la ecuación hamiltoniana mecano-clásica es:

$$\frac{-\hbar^2}{2m} \left[ \left( \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) + V(x, y, z) \right] \psi(x, y, z) = E\psi(x, y, z)$$

(Ecuación 12)

Donde  $\left( \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right)$  es el **operador laplaciano**,  $\nabla^2[1]$ .

De manera que la ecuación se puede escribir simplemente cómo:

$$\frac{-\hbar^2}{2m} \nabla^2 \psi(x, y, z) = E\psi(x, y, z)$$

(Ecuación 13)

O, aún más simplificado:

$$\hat{H}\psi(r) = E\psi(r)$$

(Ecuación 14)

Donde el vector  $\mathbf{r} = (x, y, z)$  representa las tres coordenadas del espacio donde se encuentra la partícula.

E, igualmente cómo se hizo en el caso unidimensional, el hamiltoniano puede aplicarse en un conjunto de funciones de onda, quedando la ecuación de Schrödinger como sigue:

$$\hat{H}\psi_i(r_i) = E\psi_i(r_i)$$

(Ecuación 15)

#### 4. Métodos de aproximación

Las ecuaciones (por sencillas que sean) de cualquier sistema físico de más de dos partículas interaccionando entre sí (como el caso del sistema Sol-Tierra-Luna) **son irresolubles de forma exacta**. Por ejemplo, considerando el sistema Sol-Tierra-Luna: si se sitúa al Sol en el centro de coordenadas, la irresolubilidad es debida a que no es posible separar las coordenadas que definen la trayectoria de la Tierra de aquellas que definen a la de la Luna, pues ambas se afectan mutuamente. En otras palabras, no se puede conocer la trayectoria de la Tierra sin conocer previamente la de la Luna y viceversa. En tales casos, hay que proceder a una **resolución aproximada**. Una forma de resolver (aproximadamente) el sistema Sol-Tierra-Luna es despreciar alguna interacción. Así se puede obtener una trayectoria aproximada de la Tierra alrededor del Sol despreciendo la influencia de la Luna, y la de la Luna alrededor de la Tierra despreciendo la del Sol. Así, se transforma un problema irresoluble de tres partículas (*Sol-Tierra-Luna*), en dos problemas resolubles de dos partículas (*Sol-Tierra* y *Tierra-Luna*) [19].

El átomo de Helio está compuesto por tres partículas (un núcleo y dos electrones) que se encuentran interaccionando entre sí. Por esa razón, la ecuación de Schrödinger es irresoluble exactamente para este átomo y, por ende, para cualquier otro átomo o ion con más de un electrón.

Sin embargo, es posible obtener soluciones aproximadas despreciendo las interacciones “menos importantes”, como se hizo en el ejemplo del sistema Sol-Tierra-Luna. En este caso, un procedimiento lógico es despreciar las interacciones entre los electrones y considerar sólo la acción del núcleo sobre cada uno de los electrones. Este método de resolución se conoce con el nombre de **aproximación orbital** [19].

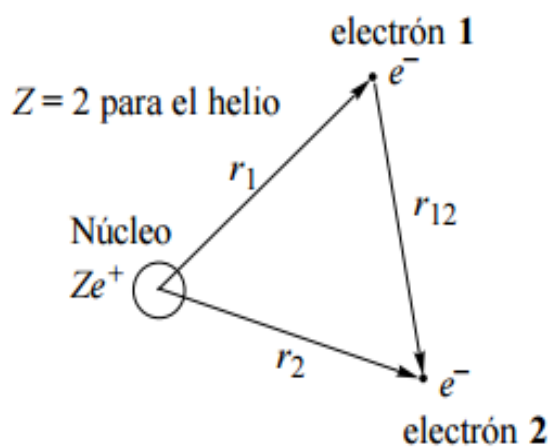


La aproximación orbital independiza los electrones, considerando que cada electrón *solamente* ve al núcleo y no al resto de los electrones, de forma que su comportamiento es el mismo que tendría si no existieran los demás electrones. Así, un problema de  $n$  electrones, irresoluble, se ve transformado en  $n$  problemas de un electrón que podrían ser resueltos [19].

Al hacer esta aproximación, se obtiene que el comportamiento de cada electrón es el mismo que tendría en un átomo monoeléctrico cuyo núcleo tuviera una carga nuclear  $Z$ . Y los estados posibles para un electrón que se encuentre en dichas circunstancias son los orbitales atómicos hidrogenoides [19].

Así, si se desprecian las interacciones entre los electrones, el estado de un átomo polielectrónico se puede considerar como la *superposición de los estados individuales u orbitales atómicos* de cada uno de los electrones. Es por ello que este método se denomina *aproximación orbital*, ya que introduce en los átomos polielectrónicos la idea del orbital como estado de un electrón [19].

Para intentar explicar la aproximación orbital de manera matemática, se mostrará a continuación la resolución aproximada para el átomo de helio.



Como se mencionó anteriormente, el helio (que tiene número atómico  $Z = 2$ ) está conformado por un núcleo y dos electrones. El potencial para un sistema de tal tipo es la suma de tres contribuciones, dos negativas (debida a la atracción entre electrón 1 y el núcleo) y una positiva (debida a la repulsión entre los electrones 1 y 2) [19].

Dicho potencial se refleja en la siguiente ecuación.

$$V = \frac{-Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r_1} - \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r_2} + \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{12}}$$

(Ecuación 16)

Aplicando ese valor de potencial a la ecuación de Schrödinger (ecuación 3.8) se obtiene:

$$\frac{-\hbar^2}{8\pi^2 m_e} (\nabla_1^2 \Psi + \nabla_2^2 \Psi) - \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r_1} - \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r_2} + \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{12}} = E\Psi$$

(Ecuación 17)

Donde  $\Psi$  es la función de onda para el átomo de helio,  $E$  es la energía total del sistema,  $\epsilon_0$  es la energía correspondiente al electrón,  $\nabla_1^2$  es la laplaciana aplicada sobre las coordenadas del electrón **1** y  $\nabla_2^2$  la que se aplica al electrón **2**.

La *aproximación orbital* consiste en eliminar de la ecuación (3.12) el término de las repulsiones interelectrónicas [19].

$$\frac{-\hbar^2}{8\pi^2 m_e} (\nabla_1^2 \Psi + \nabla_2^2 \Psi) - \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r_1} - \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r_2} = E\Psi$$

(Ecuación 18)

La ecuación (3.13) se puede resolver exactamente, y ofrece una solución aproximada a la ecuación (3.12).

Por otro lado, la energía total del sistema,  $E$ , corresponde a la suma de las energías de los electrones individuales,  $\epsilon_1$  y  $\epsilon_2$  [19]:

$$E = \epsilon_1 + \epsilon_2$$

(Ecuación 19)

Pero esto es en el caso de un sistema que sigue siendo relativamente sencillo. ¿Cómo se puede resolver la ecuación de Schrödinger de sistemas aún más complicados? En este Trabajo Especial de Grado, se desean estudiar cumarinas y quinolinas, moléculas orgánicas que implican sistemas carbonatados que tienen más de diez átomos polielectrónicos y procesos de resonancia. Para resolver este tipo de problemas se hace uso de métodos de aproximación más sofisticados, que son resueltos mediante el uso de programas de cálculos computacionales. El

programa computacional por excelencia que se utiliza para estos cálculos se llama **Gaussian**. En este trabajo, se utilizó el programa **Gaussian09**; las especificaciones y recomendaciones de uso de este programa, así como los visualizadores de modelado asociados a él (**Gabedit** y **GaussView**) se encuentran en el **Apéndice II**. Y la descripción de los modelos de cálculo que se utilizan en éste y otros programas similares se detalla a continuación:

#### **4.1. Métodos *ab initio*:**

El término *ab initio* proviene del latín y significa *desde el principio*. Así se denominan a los cálculos computacionales que se derivan directamente de los principios teóricos (como la ecuación de Schrödinger, por ejemplo), sin incluir ningún tipo de dato experimental [20].

##### **4.1.1. Hartree-Fock**

La aproximación de Hartree-Fock es el equivalente computacional a la aproximación orbital que se mencionó anteriormente. Es una de las teorías más importantes en la química cuántica, en cuanto es el punto de partida para muchas otras aproximaciones más especializadas, las cuales incluyen el efecto de la correlación de electrones [21].

Al igual que la aproximación orbital, este método consiste en despreciar el potencial generado por las repulsiones entre los electrones [1]. Y considerando sólo el promedio del potencial que siente un electrón respecto a los otros. La ecuación de Hartree-Fock es una ecuación de autovalores [21] de la forma siguiente:

$$f(i)X(x_i) = \varepsilon X(x_i)$$

(Ecuación 20)

Donde  $f(i)$  es un operador de un solo electrón, llamado *operador Fock* [21] que tiene la forma siguiente:

$$f(i) = \frac{-1}{2} \nabla^2 - \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + v^{HF}(i)$$

(Ecuación 21)

Donde  $v^{HF}(i)$  es el potencial promedio que experimenta el *i-enésimo* electrón debido a la presencia de los demás electrones.

La esencia de la aproximación de Hartree-Fock es reemplazar un problema complicado de muchos electrones por problemas de un solo electrón donde la repulsión electrón-electrón se trate de manera promediada o aproximada [20]. Sin embargo, se debe prestar especial atención al **espín del electrón** (de manera que no se encuentren dos electrones con el mismo espín en un orbital) y colocando sólo dos electrones en cada orbital (con el fin de respetar el **principio de exclusión de Pauli**). Cualquier aproximación a la función de onda correcta debe incluir explícitamente al espín, además debe ser antisimétrica con respecto al intercambio de electrones. Por tanto, en lugar de utilizar los orbitales espaciales, se deben usar **orbitales de espín**, considerándose la combinación lineal antisimétrica del producto de estos orbitales de espín [1].

Los **determinantes de Slater** de orbitales de espín cumplen con la asimetría requerida y son los utilizados en este modelo [1]. El determinante de Slater tiene la forma siguiente [22]:

$$\Psi(1,2, \dots, N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{bmatrix} u_1(1) & \cdots & u_N(1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ u_1(N) & \cdots & u_N(N) \end{bmatrix}$$

(Ecuación 22)

Donde  $u$  representa los orbitales de espín y  $N$  es el número de electrones en el sistema.

El campo de potencial de Hartree-Fock,  $v^{HF}(i)$ , depende de los orbitales de espín de los otros electrones. Es decir, el operador de Fock depende de sus autofunciones, de manera que la ecuación de Hartree-Fock es no lineal y debe resolverse de manera iterativa. En eso consiste el **método de campo auto-consistente (SCF)**[22].

La idea básica del método de SCF es sencilla. Al hacer una suposición inicial de los orbitales de espín, se puede calcular el campo promedio ( $v^{HF}(i)$ ) y luego se resuelve la autofunción para un nuevo grupo de orbitales de espín. Con este nuevo grupo de orbitales de espín, se puede obtener nuevos campos promedios. Se repite el procedimiento hasta que se alcanza auto-consistencia (es decir, hasta que el campo se mantenga constante y los orbitales de espín utilizados para construir el operador de Fock sea igual a las autofunciones) [22].

Originalmente, los cálculos atómicos de Hartree-Fock se hacían utilizando métodos numéricos para resolver las ecuaciones diferenciales de Hartree-Fock; y los orbitales resultantes se daban como tablas de las funciones radiales para diferentes valores de  $r$  [1].

En 1951, **Roothaan** propuso representar los orbitales de Hartree-Fock como combinaciones lineales de un conjunto completo de funciones conocidas, llamadas **funciones base** [1]. Estas bases se utilizan en los cálculos computacionales que se hacen bajo cualquier modelo, no solo los *ab initio*. Y el uso de una base adecuada es un requerimiento esencial para el éxito del cálculo [1].

Para las moléculas diatómicas, las funciones se toman habitualmente como orbitales atómicos, algunos centrados sobre un átomo y los restantes sobre los otros átomos. Cada orbital molecular puede ser representado como una combinación lineal de uno o más orbitales de tipo Slater (STO). Pero la presencia de más de dos átomos causa dificultades en la evaluación de las integrales necesarias. La solución de las ecuaciones propuestas por Roothaan requiere la evaluación de las integrales de repulsión electrónica, y realizar dicha evaluación consume mucho tiempo [1].

Para acelerar la evaluación de las integrales moleculares, **Boys**, en 1950, propuso usar para los orbitales atómicos **funciones tipo gaussiana (GTF)**, en lugar de las STO. El inconveniente de las GTF es que no representan bien el comportamiento cerca del núcleo [1].

Existen tres tipos de gaussianas: las **s**, **p**, **d** y **f** que surgen dependiendo de la constante de normalización que tenga la gaussiana cartesiana. La combinación lineal de un conjunto de cada tipo de gaussianas genera los orbitales atómicos correspondientes [1].

Así, la determinación de orbitales moleculares mediante las GTF involucran un mayor número de cálculos que las STO, pero la evaluación de las integrales gaussianas consume menos tiempo de computador que la evaluación de las integrales de Slater [1].

Ahora bien, se puede trabajar con distintos tamaños de base para realizar los cálculos mecano-cuánticos de las GTF. Estas bases son las que permiten asemejar las STO y las GTF. Y mientras más extensas sea, mejor serán los resultados que se obtienen. Actualmente se utilizan bases que dependen en las funciones gaussianas [21]. Un ejemplo se muestra a continuación:

Considerando la base 3-21G: el 3 indica que cada orbital que no es de valencia se encuentra representado por la suma de tres funciones gaussianas, que conforman en conjunto una **función gaussiana contraída**. El guion indica que se trata de un conjunto donde los orbitales de valencia se encuentran divididos. El 21 indica que cada orbital de valencia está representado por dos funciones gaussianas contraídas, una que consiste de dos **funciones gaussianas primitivas** y la otra constituida sólo por una. La letra G enfatiza que todo está expresado en términos de funciones gaussianas [22].

La expansión de las bases mejora en cierta medida los resultados obtenidos, pero en ocasiones es necesario añadir otro término que corresponde a la **polarización**. Para ello se incluyen orbitales de mayor número de momento angular cuántico ( $l$ ). Se denotan añadiendo un asterisco, \*. Por ejemplo, la notación **6-31G\*** [también llamada 6-31G(d)] se refiere a una base 6-31G a la cual se le añadió un orbital  $d$  a los orbitales  $p$ . La presencia de un doble asterisco, \*\*, denota que la polarización también se llevó a cabo en los átomos de hidrógeno, añadiéndoseles un orbital de tipo  $p$  al orbital 1s. Particularmente, la base **6-31G\*\*** (también denominada 6-31G(d,p)) es de utilidad en sistemas donde ocurran enlaces de hidrógeno [22].

En adición a la polarización, a veces se requiere añadir una **función de difusión**. Estas son funciones gaussianas que agrandan la función gaussiana final. La función de difusión es particularmente útil para describir electrones que se encuentran alejados del núcleo, como los **pares de electrones libres** o los **electrones de los aniones**. Usualmente se añade una función de difusión por cada capa de valencia en átomos con  $Z$  mayor o igual a 3. La función de difusión se denota con el signo más, +, el cual se añade antes de la letra G [22].

En este trabajo de investigación, se utilizó la base **6-311++G(d,p)**, en donde [23]:

- **6**: representa el número de primitivas que componen cada función base de las capas internas.
- **311**: representa el conjunto base de valencia dividida. Este se describe con una función compuesta por tres primitivas y dos funciones compuestas por una primitiva cada una.
- **++**: representa la adición de funciones difusas.
- **d**: representa la polarización de todos los orbitales  $p$  con una función  $d$ .
- **p**: representa la polarización de todos los orbitales  $s$  con una función  $p$ .

Se escogió esta base porque se ha encontrado que es muy eficiente para el estudio y análisis de moléculas orgánicas.

#### 4.1.2. Perturbaciones de Møller-Plesset

En el año 1934, Møller y Plesset desarrollaron una estrategia para enfrentar el problema de la correlación electrónica. El método se basa en expresar el operador hamiltoniano verdadero como la suma de un operador hamiltoniano de orden cero  $H_0$  y una perturbación  $V$  [22], a saber.

$$H = H_0 + V$$

(Ecuación 23)

Las autofunciones del operador hamiltoniano verdadero son  $\Psi_i$  con las correspondientes energías  $E_i$ . Las autofunciones del hamiltoniano de orden cero son  $\Psi_i^{(0)}$  con energías  $E_i^{(0)}$ . Esto permite introducir un esquema en el que es



posible mejorar gradualmente las autofunciones y los autovalores de  $H_0$ , definiéndose el hamiltoniano del problema de electrones correlacionados [23]:

$$H = H_0 + \lambda V$$

(Ecuación 24)

Donde  $\lambda$  es un parámetro que puede variar desde cero a uno. Si el valor de  $\lambda$  es cero, entonces el hamiltoniano es igual al hamiltoniano de orden cero. Si el valor de  $\lambda$  es uno, el hamiltoniano es igual al hamiltoniano verdadero. Por lo tanto, las autofunciones  $\Psi_i$  y los autovalores  $E_i$  de  $H$  son expresados en función de  $\lambda$ , según las siguientes ecuaciones [23]:

$$\Psi_i = \Psi_i^{(0)} + \lambda \Psi_i^{(1)} + \lambda^2 \Psi_i^{(2)} + \dots = \sum_{n=0} \lambda^n \Psi_i^{(n)}$$

(Ecuación 25)

$$E_i = E_i^{(0)} + \lambda E_i^{(1)} + \lambda^2 E_i^{(2)} + \dots = \sum_{n=0} \lambda^n E_i^{(n)}$$

(Ecuación 26)

En donde  $E_i^{(1)}$  es la corrección de la energía de la energía,  $\Psi_i^{(1)}$  es la función de onda corregida de primer orden y así sucesivamente. Estas energías pueden ser calculadas a partir de las siguientes autofunciones [23]:

$$E_i^{(0)} = \int \Psi_i^{(0)} H_0 \Psi_i^{(0)} d\tau$$

(Ecuación 27)

$$E_i^{(q)} = \int \Psi_i^{(0)} V \Psi_i^{(0)} d\tau$$

(Ecuación 28)

$$E_i^{(0)} = \int \Psi_i^{(0)} V \Psi_i^{(1)} d\tau$$

(Ecuación 29)

Para determinar las correcciones de la energía es necesario determinar las funciones de onda para un orden dado. Con el fin de lograr esto, la teoría de perturbaciones de Møller-Plesset considera al Hamiltoniano como la suma de operadores monoeléctricos Fock para N electrones [23], a saber:

$$H_0 = \sum_{i=1}^N F_i = \sum_{i=1}^N \left( H^{corr} + \sum_{j=1}^N (J_i + K_i) \right)$$

(Ecuación 30)

La función de onda de Hartree-Fock,  $\Psi_i^{(0)}$ , es una autofunción del hamiltoniano  $H_0$  y la energía correspondiente  $E_i^{(0)}$  es igual a la suma de las energías de los orbitales moleculares ocupados [23]:

$$E_i^{(0)} = \sum_{i=1}^{ocupados} \varepsilon_i$$

(Ecuación 31)

La forma de la perturbación  $V$  permite el desarrollo de las funciones de onda de orden superior, que viene dado por la diferencia entre el hamiltoniano real y el hamiltoniano de orden cero. De esta forma es posible obtener la energía de primer orden, que sumada a energía de orden cero corresponde a la energía de Hartree-Fock [23]:

$$E_{HF} = E_0^{(0)} + E_0^{(1)}$$

(Ecuación 32)

Cuando se considera correcciones por adición de la perturbación, los métodos se denominan  $MP_n$ , donde  $n$  es el orden de la perturbación. Así,  $MP_2$  corresponde a la corrección de segundo orden [23].

Este tipo de método, si bien es eficiente, resulta computacionalmente costoso. Por este motivo es conveniente considerar otro tipo de métodos más sencillos o aproximados. Lo ideal es conseguir métodos con los que se obtengan resultados de calidad similar a los que otorgan los  $MP_n$ .

#### 4.2. Métodos semiempíricos

Los métodos de aproximación semiempíricos son versiones simplificadas de la teoría de Hartree-Fock que utilizan correcciones empíricas (es decir, datos derivados de aquellos obtenidos de manera experimental) para mejorar los resultados [24].

Estos métodos se denotan con acrónimos que codifican algunas suposiciones teóricas. Los métodos más usados son **MNDO**, **AM1** y **PM3**, y son todos basados en la aproximación integral del **NDDO** (omisión de la superposición diatómica diferencial), mientras que métodos más antiguos utilizan integrales más sencillas, como **CNDO** y **INDO** [24].

Estas aproximaciones son de la clase **ZDO** (diferencial cero de superposición); y son métodos en donde se eliminan las integrales de todos los sistemas de dos electrones que involucran dos centros de distribución de carga. Se suelen realizar otras aproximaciones para acelerar el cálculo, así como también ciertas correcciones parametrizadas que se llevan a cabo para mejorar el modelo cuántico molecular [24].

### 4.3. Geometría molecular

La geometría de equilibrio de una molécula corresponde a la disposición nuclear que minimizan la energía electrónica molecular,  $U$ , incluyendo la repulsión internuclear [1]. Existen muchos procedimientos matemáticos sistemáticos (algorítmicos) para encontrar el mínimo valor de  $U$ . Esto se conoce como **optimización de la geometría** o **minimización de la energía**. Para una molécula con varias conformaciones, se debe repetir el procedimiento de búsqueda del mínimo de energía (obteniéndose un mínimo local) para cada una de las posibles conformaciones, de forma que se puede encontrar el mínimo global [1].

La geometría de una molécula no lineal con  $N$  núcleos se define mediante  $3N - 6$  coordenadas nucleares independientes, y su energía electrónica  $U$  es una función de estas coordenadas. El número 6 se resta del número total de coordenadas nucleares debido a que 3 grados de libertad traslacionales y 3 rotacionales dejan  $U$  inalterada. La función  $U$  da lo que se llama **superficie de energía potencial (PES)** de la molécula, llamada así debido a que  $U$  es la energía potencial en la ecuación de Schrödinger para el movimiento nuclear [1].

Un factor de complicación es que una molécula grande puede tener muchos mínimos en su PES. La figura 9 bosqueja la variación de la energía electrónica  $U$  para el butano,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , como una función del ángulo diedro CCCC. En cada punto de esta curva, todas las coordenadas geométricas, excepto el ángulo diedro CCCC, se han variado para obtener la energía mínima para el ángulo diedro CCCC fijo. El ángulo diedro  $0^\circ$  da la conformación **syn** (o **cis**) con los grupos metilo eclipsándose entre sí. Éste es un máximo de energía con respecto a la variación del

ángulo diedro. Corresponde a un mínimo de energía para las  $3N - 7$  variables restantes. Es un **punto de ensilladura de primer orden**, lo que significa que es un máximo de energía para una variable y un mínimo de energía para las variables restantes. El mínimo de energía que se encuentra a  $60^\circ$  corresponde al **mínimo local**, lo que significa que es menor en energía que todos los puntos de la PES de su vecindad inmediata. El mínimo cerca de  $-60^\circ$  es la conformación *-gauche*, que es una imagen especular no superponible de la conformación *+gauche* [1].

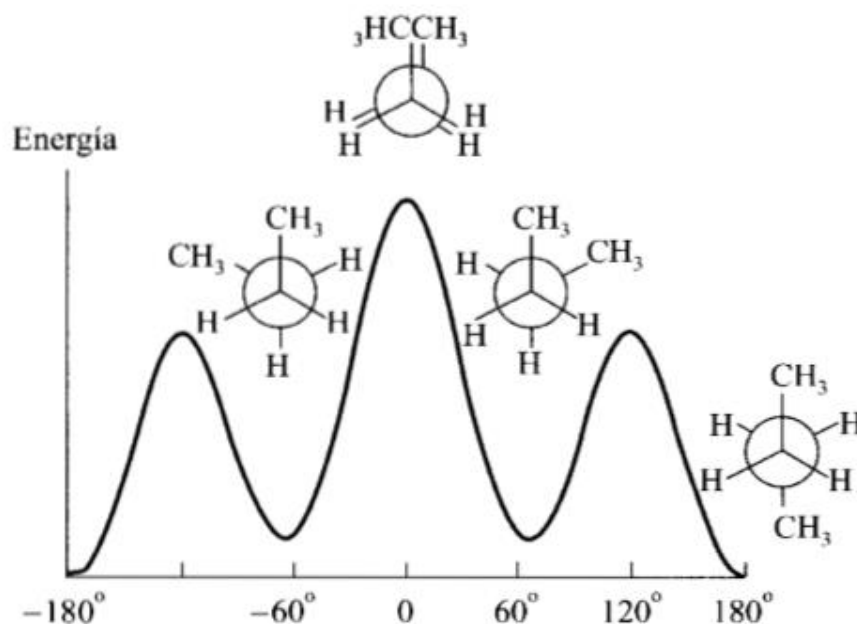


Figura 9. Energía electrónica (incluyendo la repulsión nuclear) para el  $C_4H_{10}$  en función del ángulo diedro CCCC

La **conformación** de una molécula se especifica dando los valores de todos los ángulos diedros en torno a los enlaces simples. Una conformación que corresponde a un mínimo de energía (local o global) se llama **confórmero** [1].

Para optimizar la geometría se comienza con una elección de la estructura de equilibrio. La elección de la estructura se basa en valores típicos para las

longitudes de enlace, ángulos de enlace estimados mediante un método como el **VSEPR** y ciertos ángulos diedros elegidos en base a la experiencia con compuestos similares. Esto se puede realizar computacionalmente [1].

Después de elegir la geometría se busca el mínimo en las proximidades de la geometría supuesta inicialmente. Se elige una base y se usa el método SCF para resolver aproximadamente la ecuación de Schrödinger electrónica, a fin de obtener  $U$  y su gradiente para la geometría inicialmente dada. Con estos valores calculados de  $U$  y  $\Delta U$ , el programa modifica las  $(3N - 6)$  coordenadas nucleares y calcula una serie mejorada de coordenadas nucleares y repite el cálculo SCF para la nueva geometría. El proceso se repite hasta que  $\Delta U$  es prácticamente cero, lo que indica que se puede haber encontrado el mínimo (al que  $\Delta U$  es cero). Normalmente se necesitan alrededor de  $3N - 6$  a  $2(3N - 6)$  repeticiones de cálculos SCF y del gradiente para encontrar el mínimo. La validez de los gradientes analíticos hace posible la determinación eficiente de la geometría de equilibrio *ab initio* en moléculas de tamaño pequeño y mediano [1].

Algunos métodos de optimización de geometría pueden converger en un punto estacionario que no es un mínimo sino un punto de ensilladura. Para asegurar que se ha encontrado un mínimo y no un punto de ensilladura, es esencial comprobar la naturaleza del punto estacionario encontrado por la optimización de la geometría. Para ello se hace un cálculo de frecuencia para la geometría encontrada. Si es un mínimo todas las frecuencias serán números reales, para un punto de ensilladura una de las frecuencias será imaginaria [1].

#### **4.4. Teoría del funcional de densidad (DFT):**

La función de onda de una molécula de  $n$ -electrones depende de  $3n$  coordenadas espaciales y  $n$  coordenadas de espín. Como el operador Hamiltoniano

contiene solamente términos espaciales de uno y dos electrones, la energía molecular se puede escribir en términos de integrales que implican solamente seis coordenadas espaciales. En este sentido, la función de onda de la molécula polielectrónica contiene más información de la que es necesaria y falta un significado físico directo. Esto ha incitado a la búsqueda de funciones que impliquen menos variables que la función de onda y que se puedan utilizar para calcular la energía y otras propiedades [1].

En 1964, **Pierre Hohenberg** y **Walter Kohn** probaron que para moléculas con un estado fundamental no degenerado la energía molecular del estado fundamental, la función de onda y todas las demás propiedades electrónicas, están determinadas unívocamente por la densidad de probabilidad electrónica del estado fundamental  $\rho_0(x, y, z)$ . La energía electrónica del estado fundamental  $E_0$  es un **funcional** de  $\rho_0$  y se escribe  $E_0 = E_0[\rho_0]$ , donde los corchetes denotan la relación funcional. La **teoría del funcional de densidad (DFT)** intenta calcular  $E_0$  y otras propiedades moleculares del estado fundamental a partir de la densidad electrónica del estado fundamental  $\rho_0$ . Por otro lado, la densidad electrónica del estado fundamental minimiza el funcional de energía [1].

Ahora, si se conoce la densidad electrónica del estado fundamental, que se define como  $\rho_0(r)$ , se puede, en principio, calcular todas las propiedades moleculares del estado fundamental a partir de la densidad, sin obtener ni hacer uso de la función de onda molecular [1].

En 1965, Kohn y Sham idearon un método práctico para obtener valores aproximados de  $\rho_0$  y  $E_0$  a partir de ese  $\rho_0$ . Para ello, consideraron un sistema de referencia ficticio (denotado con el subíndice  $s$  y llamado usualmente *sistema no interactuante*) de  $n$  electrones no interactuantes que experimentan todos ellos la misma función de energía potencial,  $v_s(r_i)$ , la cual es tal que hace que la densidad

de probabilidad electrónica del estado fundamental  $\rho_s(r_i)$  del sistema de referencia sea igual a la densidad electrónica del estado fundamental exacta  $\rho_0(r)$  de la molécula que se está estudiando. Ya Hohenberg y Kohn habían probado que la densidad de probabilidad del estado fundamental determina el potencial externo, una vez que  $\rho_s(r_i)$  está definido por el sistema de referencia, el potencial externo  $v_s(r_i)$  en el sistema de referencia está unívocamente determinado, pese a no saber cómo se puede obtener realmente [1].

#### 4.4.1. Funciones de intercambio y correlación:

La energía cinética  $E_0$  que se obtiene del trabajo de Kohn y Sham no es la verdadera energía cinética del sistema, pero se puede utilizar para definir la energía de intercambio y correlación (entre el sistema real y el sistema de referencia) con la siguiente ecuación [25]:

$$E_{xc}[n(r)] = T[n(r)] - T_s[n(r)] + E_{ee}[n(r)] - E_H[n(r)]$$

(Ecuación 33)

Donde  $T_s[n(r)]$  y  $E_{ee}[n(r)]$  son: la energía cinética exacta del sistema de referencia y la energía de interacción electrón-electrón, respectivamente [25].

Físicamente, este término puede interpretarse como la contribución de la correlación e intercambio de la energía del sistema. Pero no se conoce la forma de  $E_{xc}$ , así que se debe introducir unos funcionales aproximados basados en la densidad electrónica para poder describir este término. Hay dos aproximaciones comunes (con varios métodos cada una): la **aproximación de densidad local (LDA)** y la **aproximación de gradiente generalizado (GGA)** [25].



➤ **Métodos de densidad local (LDA):**

Esta es la aproximación más simple. Para aplicarla se asume que la correlación e intercambio de energías en el punto  $r$  es igual a la correlación e intercambio de energía en un *gas uniforme de electrones que tiene la misma densidad que el punto  $r$* . Esto se muestra en la siguiente ecuación [25]:

$$E_{xc}[n(r)] = \int e_{xc}(r) n(r) dr$$

(Ecuación 34)

Esta aproximación ignora la energía de correlación e intercambio que se pueda formar por falta de homogeneidad en la densidad electrónica. A pesar de que implica una gran aproximación, éste método puede arrojar muy buenos resultados [25].

➤ **Métodos de gradiente generalizado (GGA):**

Esta aproximación intenta incorporar los efectos de la falta de homogeneidad que se encuentran en el gradiente de densidad electrónica. Por tal motivo se lo considera un método semi-local. El funcional de GGA se puede escribir con la siguiente ecuación [25]:

$$E_{xc}^{GGA}[n(r)] = \int n(r) \epsilon_{xc}^{hom}[n(r)] F_{xc}[n(r), \nabla n(r)] dr$$

(Ecuación 35)

Donde  $F_{xc}[n(r), \nabla n(r)]$  se conoce como el **factor aumentador**. A diferencia del LDA, no hay una única forma del GGA, sino que es posible generar distintos funcionales dependiendo de la forma del factor aumentador [25].

#### 4.5. Métodos híbridos:

Los métodos híbridos son aquellos que incorporan algunos métodos *ab initio* (específicamente el método de Hartree-Fock) con algunas mejoras matemáticas obtenidas con DFT. Uno de ellos se denomina **B3LYP**, o aproximación de Lee-Yang-Parr. Este es el método estándar a nivel industrial, ya que tiene muchas aplicaciones prácticas. Particularmente se suelen obtener buenos resultados en el análisis de moléculas orgánicas utilizando el conjunto **B3LYP/6-31G\*** [26].

#### 4.6. Métodos doblemente híbridos:

En este proyecto de investigación se busca estudiar equilibrios tautoméricos, por lo que se necesitan métodos computacionales con la capacidad de determinar correctamente las energías relativas de los conformeros y tautómeros considerando una variedad de interacciones intermoleculares. Los métodos computacionales idóneos para esto son aquellos basados en la teoría de función de onda *ab initio*, siendo Hartree-Fock (HF) el principal representante, y aquellos basados en la teoría del funcional de densidad (DFT) [27], de los cuales ya se ha conversado un poco.

El método HF cae cada vez en mayor desuso debido a que no toma en cuenta la correlación electrónica, la cual ha demostrado ser necesaria para obtener resultados más precisos. Los métodos basados en el DFT resultan muy atractivos pues otorgan resultados de alta calidad a un precio computacional relativamente bajo, por lo que resulta posible utilizar estos métodos en moléculas con menos de 100 átomos. Sin embargo, existen varios motivos por los cuales se continúa la búsqueda de una opción aún mejor para el análisis de moléculas de complejidad baja a media, como las que se analizan en este trabajo. En primera instancia se tiene a la aproximación de densidad local (LDA), que es de las aproximaciones de

intercambio y correlación de energías más antiguas pero efectivas. Se usa mucho en el campo de la física, pero ha perdido popularidad en el estudio de las moléculas químicas, puesto que suele presentar errores en las energías relativas de varias kilocalorías por mol. Además, tiene un costo computacional comparable con otras aproximaciones más avanzadas como la del gradiente generalizado (GGA) o mezclas de ésta con HF [27].

El método B3LYP es una de estas formas de GGA híbridas (mencionada en el punto anterior), y genera resultados mucho mejores a los obtenidos con LDA, convirtiéndose en uno de los métodos de mayor uso entre los químicos que realizan este tipo de estudios. Sin embargo, B3LYP resulta inadecuado para estudios de conformación que involucren interacciones por puentes de hidrógeno, ya que no los analiza de forma directa [27]. Aun así, es posible reconocer el efecto de estas interacciones de manera indirecta [28].

Existe una variante de los funcionales híbridos, denominados funcionales doblemente híbridos. Estos fueron propuestos por primera vez en el año 2006 por Stefan Grimme [29]. Este nuevo funcional de densidad híbrido se basa en la unión de la aproximación de gradiente generalizado (GGA) de intercambio de Becke (B) y de correlación de Lee-Yang-Parr (LYP) con la energía de intercambio de Hartree-Fock (HF) y una expresión de correlación de segundo orden (PT2) obtenida de los orbitales y eigenvalores de Kohn-Sham (GGA). Este funcional es virtual y dependiente de los orbitales, y contiene sólo dos parámetros globales, los cuales describen la mezcla del intercambio entre HF y GGA (denominado  $\alpha_x$ ) y la correspondiente a la correlación entre PT2 y GGA (denominada  $c$ ) [27].

A diferencia de los funcionales híbridos tradicionales, el valor óptimo de  $\alpha_x$  suele ser relativamente grande (alrededor de 53% del término, en comparación con 27 % que corresponde a  $c$ ). Esto podría justificar, al menos parcialmente, los buenos

resultados obtenidos en sistemas moleculares problemáticos cuando se aplica este nuevo modelo de funcional en lugar de los más convencionales [27].

Según muchos ensayos realizados, se ha concluido que este nuevo tipo de funcional híbrido (denominado en forma general B2-PLYP) es el *mejor* funcional de densidad para aplicaciones generales en moléculas químicas. También se ha demostrado que es el modelo que presenta los mejores resultados para el estudio de barreras de estado de transición, pero, a diferencia de los modelos convencionales, no lo hace a costas de las propiedades del equilibrio [27].

Desde un punto de vista práctico, este nuevo funcional demuestra ser bastante robusto y, en consecuencia, un método de química cuántica eficiente para estudios generalizados [27].

Existen, por supuesto, variaciones de estos modelos, naciendo así una familia de funcionales doblemente híbridos que hoy día pueden ser utilizados de manera sencilla mediante programas de cálculo computacional como Gaussian 09, el que se utilizó en este trabajo. Con tanta variedad, lo importante es saber seleccionar el modelo más adecuado para el sistema en particular que se desea estudiar. Como hemos indicado anteriormente, el problema con muchos modelos híbridos es que, a pesar de ser de aplicación general, no consideran de forma implícita las interacciones intermoleculares del tipo puente de hidrógeno [27]. Esto significa un problema cuando las moléculas a analizar presentan este tipo de interacción, sobre todo si dicha interacción es importante en el fenómeno químico que se observa.

Para encontrar el mejor método DFT a aplicar en sistemas que involucran interacciones no enlazantes se han realizado diversos estudios, entre los que resalta el de Zhao y Truhlar [30] analizaron 44 métodos DFT en sistemas con las cuatro interacciones no enlazantes: transferencia de carga, interacciones dipolares,

interacciones débiles y puentes de hidrógeno. Sus estudios revelaron que el método doblemente híbrido **BHandHLYP** se encontraba entre los mejores para los sistemas con interacciones del tipo puente de hidrógeno [30]. BHandHLYP también ha demostrado ser uno de los mejores métodos para la predicción de estados de transición que otros métodos DFT comunes [27].

#### 4.7. Mecánica molecular:

Los métodos de mecánica cuántica implican estudiar los electrones en un sistema, así que, incluso si se omiten algunos electrones (como se hace en los métodos semiempíricos) aún hay un gran número de partículas que se deben considerar. Esto implica cálculos muy largos. Los **métodos de campos de fuerza** (que se conoce también como **mecánica molecular**) no toman en cuenta los movimientos de electrones, sino que calcula la energía del sistema en función de las posiciones nucleares. Así, la mecánica molecular se usa para realizar cálculos en sistemas que contienen un número significativo de átomos. En algunos casos, la mecánica molecular permite obtener resultados tan efectivos como los cálculos cuánticos de más alto nivel, en una menor fracción de tiempo de cómputo [6].

La mecánica molecular funciona basándose en ciertas aproximaciones. La primera de ellas es la **aproximación de Born-Oppenheimer**, sin la cual sería imposible escribir la energía del sistema en función de las coordenadas nucleares. Este modelo se basa en un modelo sencillo de interacciones del sistema, con contribuciones de procesos tales como el estiramiento de enlaces, ampliación y contracción de ángulos y rotaciones de los enlaces simples. Para describir dichas contribuciones se usan expresiones clásicas sencillas (como la **Ley de Hooke**) [6].

Muchos sistemas de mecánica molecular pueden interpretarse en términos de sistemas simples de cuatro componentes, la rotación de enlaces, los

estiramientos de enlaces, la torsión angular y las fuerzas inter moleculares. Las energías asociadas al sistema surgen de la perturbación de los ángulos y las funciones de onda de sus puntos de referencia o equilibrio donde hay una función que describe cómo cambia la energía a medida que rotan los enlaces y, además, un término que describe la interacción entre las áreas no enlazadas del sistema (interacciones electrostáticas y de van der Waals). Algunos modelos más sofisticados tienen términos adicionales, pero tienen siempre estos cuatro términos [6].

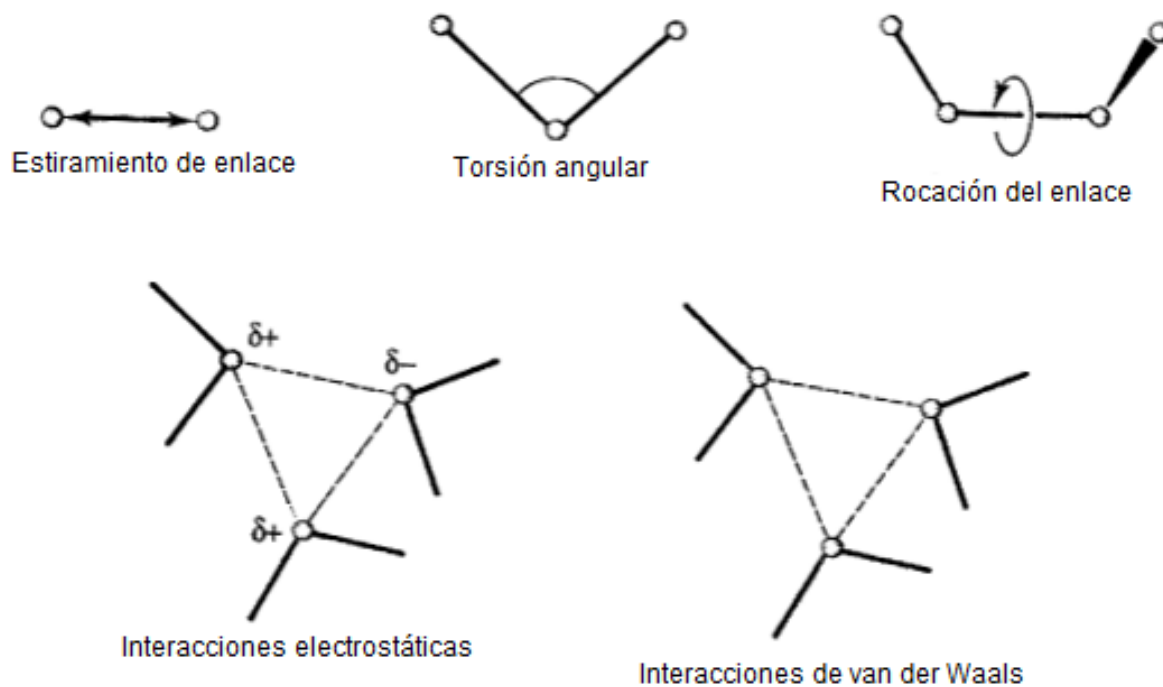


Figura 10. Representación de las contribuciones clave en el modelo de mecánica molecular.

#### 4.8. Dinámica molecular:

Los métodos de Dinámica Molecular (DM) clásicos resuelven la ecuación de movimiento de Newton para los átomos en una superficie de energía. La energía disponible para la molécula es distribuida entre la energía potencial y la energía cinética. Las moléculas son capaces de superar barreras de separación entre mínimos, si la altura de la barrera es menor que la energía total menos la energía

potencial. Dado a que máximos de energía se relacionan estrechamente con la simulación de un barrido de temperatura, la dinámica explorará la superficie entera, pero esto requiere un tiempo de simulación largo y poco práctico. Como consecuencia, los pasos de tiempo bastante pequeños deben usarse para integrar la ecuación de Newton, el tiempo de la simulación es corto (pico o nanosegundos). Combinado con el uso “razonable” de las temperaturas (pocos centenares o miles de grados), significa que sólo el área local alrededor del punto de arranque se prueba y que solo barreras relativamente pequeñas pueden superarse. Los diferentes mínimos (locales) pueden ser generados seleccionando las configuraciones a los intervalos convenientes durante la simulación y como consecuencia minimizando esas estructuras [28].

En estos métodos se calcula una trayectoria dinámica de movimiento de núcleos, partiendo de una configuración inicial y asignando velocidades iniciales de manera aleatoria según la distribución de **Maxwell Boltzman**. El movimiento en la trayectoria proporciona un muestreo de las diferentes configuraciones accesibles a la temperatura de la simulación y está determinada por las fuerzas interatómicas de la molécula y la configuración inicial. La utilidad de la dinámica molecular es que permite realizar un análisis conformacional mostrando las conformaciones de menor energía para una molécula [28].

## **5. Modelado molecular de compuestos orgánicos y modelos de solvatación:**

A lo largo de este trabajo, se ha hablado de la posibilidad de simular o modelar sistemas químicos en fase gaseosa, a fin de comparar los resultados teóricos con los obtenidos en el laboratorio. Sin embargo, en el mundo de la química experimental lo más habitual es trabajar en disolución. En un gran número de sistemas moleculares, el medio de reacción juega un papel fundamental, ya que

puede llegar a modificar la estructura molecular y electrónica, así como la reactividad de un compuesto químico. Por eso, es importante evaluar las interacciones soluto-disolvente [28].

Se han invertido muchos esfuerzos en el desarrollo de estrategias computacionales que permitan la utilización conjunta de métodos *ab initio* y modelos de solvatación en el estudio de un sistema molecular [28].

Dos de las aplicaciones del modelado molecular de compuestos orgánicos son entonces el estudio del fenómeno de **solvatación** y en análisis de **equilibrios tautoméricos** de sistemas heterocíclicos, utilizando para ello los métodos basados en DFT y PCM [28], aunque es válido acotar que existen otros métodos que pueden ser utilizados para este estudio.

La **solvatación** es una interacción de un soluto con un disolvente que conduce a la estabilización de las especies del soluto en la solución. Este fenómeno es importante porque en muchas reacciones se llevan a cabo en solución [28].

El efecto del disolvente sobre una molécula de soluto se puede dividir en:

- *Solvatación específica*: involucra los efectos de corto alcance, como los puentes de hidrógeno o la orientación preferente de las moléculas de disolvente cerca de un ion [28].
- *Efectos macroscópicos*: son los de largo alcance. Implica un apantallamiento de cargas, o polarización del disolvente. Es la responsable de la existencia de constantes dieléctricas diferentes a 1 [28].



En un sistema disolvente-soluto, el momento dipolar del soluto induce un momento dipolar en las proximidades de cada molécula de disolvente, que produce un momento dipolar permanente. El resultado neto generado es que el disolvente adquiere una polarización global en la región de cada molécula de soluto, generando un campo eléctrico, que se conoce como **campo de reacción**, para cada molécula de soluto. El campo de reacción distorsiona la función de onda electrónica molecular de soluto con respecto a la correspondiente en fase gaseosa, produciendo, por tanto, un momento dipolar inducido que se suma al momento dipolar permanente de la fase gaseosa del soluto [28].

A causa de este momento dipolar adicional que ha sido inducido al campo de reacción, una molécula polar tendrá un momento dipolar mayor en un disolvente polar que en fase gaseosa. Por otro lado, el momento dipolar de la molécula de soluto fluctuará con el tiempo, a medida que fluctúan las orientaciones de las moléculas de disolvente próximas a ella. Así, la función de onda electrónica molecular y todas sus propiedades moleculares en disolución serán distintas en cierta medida a las correspondientes en fase gaseosa [28].

Para estudiar los efectos del disolvente sobre las propiedades moleculares es llevar a cabo cálculos mecano-cuánticos en sistemas que constan de una molécula de soluto rodeada de muchas moléculas de disolventes tomando después un promedio adecuado sobre las orientaciones, obteniendo así las propiedades promedio a una temperatura y presión particulares. Pero un cálculo de esta magnitud es muy difícil de hacer [28].

Cuando se trabaja con el campo de reacción, es posible aplicar distintos métodos para modelar el sistema a estudiar sin considerar explícitamente las moléculas individuales, considerando al disolvente como un medio continuo. Es preciso recordar que la energía es una propiedad tanto macroscópica como

molecular, pero la entropía y la energía libre son consideradas propiedades macroscópicas, no moleculares. Así, el **modelo del continuo dieléctrico** utiliza la propiedad macroscópica del disolvente, cuyo tratamiento macroscópico permite encontrar sus propiedades macroscópicas [28].

Existen varios modelos teóricos que estudian el problema del efecto del disolvente mediante cálculos iterativos (los mismos cálculos con se realiza el modelo de Hartree-Fock) [28].

Clásicamente, se estudia la solvatación métodos cuánticos aplicados al soluto y métodos clásicos para el disolvente. Así se obtiene una descripción detallada de la estructura electrónica del soluto, que es la partícula de interés, mientras que se introduce la información asociada al efecto del solvente de manera más simplificada. Así, se minimiza el costo computacional respecto a los métodos que son netamente cuánticos [28].

Otro método de solvatación consiste en utilizar el **modelo del continuo polarizable**.

### **5.1. Modelo del continuo polarizable (PCM):**

En los modelos continuos de solvatación, el disolvente está caracterizado por un medio continuo sin estructura que se polariza por efecto del soluto provocando una respuesta electrostática que afecta la energía, la estructura y las propiedades del soluto. El **modelo del continuo polarizable (PCM)** permite estudiar (de manera indirecta) ciertas interacciones soluto-solvente [29].

En este modelo, el solvente es tratado como un medio dieléctrico continuo infinito, mientras que el soluto se localiza en una cavidad molecular obtenida en

términos de esferas entrelazadas localizadas alrededor de cada átomo del soluto [28]. Estas esferas tienen un radio de 1,2 veces el radio de van der Waals del átomo [29]. A este procedimiento se lo conoce como generador de poliedros (**GELPOL**) y garantiza que la cavidad mantiene la forma real de la molécula. La superficie divisoria entre el solvente y el soluto se divide en pequeños elementos utilizados para calcular las integrales de la superficie como sumas finitas. Estos elementos se llaman *tesserae* y se definen como proyecciones en la superficie de las caras del poliedro inscrito en cada esfera. Cada *tesserae* está caracterizado por sus vértices, su área y su número de puntos representativos (el promedio de vértices en la superficie). Cuanto mayor sea el número de *tesserae* utilizados (y menor el área que los define), más preciso será el cálculo de las integrales de la superficie, pero también incrementará el costo computacional [29].

Ya que la cavidad PCM tiene una forma compleja, se usa un método numérico para obtener el término de energía de potencial de interacción soluto-solvente. Se puede demostrar, a partir de la electrostática clásica, que el potencial eléctrico producido por el PCM es igual al potencial eléctrico de una **carga superficial aparente (CSA)** distribuida sobre la superficie de la cavidad molecular [28].

La CSA es una distribución continua de carga caracterizada por la densidad de carga superficial (medida en carga por unidad de área de superficie) que varía de un punto a otro a lo largo de la superficie de la cavidad. En la práctica, la CSA continua se aproxima reemplazándola por muchas cargas puntuales sobre la superficie de la cavidad [28].

El método PCM original utiliza las esferas atómicas descritas anteriormente (aquellas cuya cavidad molecular se definen con un radio 1,2 veces el radio de van der Waals). El **modelo del continuo polarizable de isodensidad (IPCM)** es una

modificación del PCM que define la superficie de la cavidad como una superficie de contorno de densidad de probabilidad electrónica constante de la molécula de soluto. Una segunda modificación es el **modelo del continuo polarizable de isodensidad autoconsistente (SCIPCM)**, un refinamiento del IPCM que permite optimizar la geometría y hacer cálculos de frecuencias vibracionales para la molécula de soluto en disolución [30]. Por último, el **modelo PCM Hartree-Fock de átomos unidos (PCM UAHF)** utiliza esferas atómicas para definir la cavidad molecular, pero se centra más en la asignación de los radios de estas esferas que el PCM original. En este modelo, los átomos de hidrógeno no tienen esferas asignadas, sino que se incluyen en la esfera del átomo al cual están enlazados [29].

Los modelos continuos, sin embargo, no son capaces de describir las interacciones químicas específicas entre el soluto y el disolvente como, por ejemplo, la formación de puentes de hidrógeno [28], de manera que este efecto no se ve directamente, pero se puede existir la existencia del mismo de manera indirecta.

## 5.2. Energía de solvatación de Gibbs:

El cambio de energía libre de Gibbs estándar de solvatación,  $\Delta G^0_{\text{solv}}$ , de un soluto en un solvente a una temperatura dada se define como  $\Delta G^0$  para el proceso del soluto en la fase gaseosa más del disolvente en la fase líquida, pasando a formar una disolución. Los estados estándar son los estados ficticios con el soluto a una concentración de 1 mol por cada litro de solvente, pero con el soluto interaccionando únicamente con el solvente, no con otras moléculas de soluto (esto se considera cierto en las soluciones diluidas ideales) [28].

Los tratamientos teóricos de  $\Delta G^0_{\text{solv}}$  lo separan en varios componentes [28]:

- La **contribución electrostática**, resulta de las interacciones electrostáticas entre el soluto y el disolvente. El **modelo del continuo dieléctrico** usa la propiedad macroscópica de la constante dieléctrica del disolvente, lo que permite encontrar propiedades macroscópicas.
- La **contribución de cavitación**, que es el trabajo necesario para formar las cavidades en el disolvente, que están ocupadas por las moléculas del soluto.
- La **contribución de dispersión**, que resulta de las atracciones de **dispersión de London** entre las moléculas del soluto y las del disolvente.
- La **contribución del movimiento** molecular, que resulta de cambios en los movimientos moleculares cuando se pasa de la fase gas a la de disolución.

Se ha encontrado que, para solutos neutros, la  $\Delta G_{\text{solv}}$  experimental entre +5 y -15 kcal/mol es determinada con una precisión de  $\pm 0,1$  kcal/mol para un gran número de moléculas neutras [28].

Con PCM se obtiene el  $\Delta G_{\text{solv}}$  (transferencia del soluto a 298,15 K de 1mol/L de la fase gaseosa ideal a la fase de solución diluida 1 mol/L).

## 6. Equilibrio químico:

Para el cálculo de las constantes de equilibrio en cambios de conformaciones o en isomerizaciones suele ser una buena aproximación pensar que ambas especies tienen casi las mismas contribuciones de **cavitación** y **dispersión**, de forma que se anulan entre sí [28].

Los cálculos de las constantes se realizan de acuerdo a la definición de cada equilibrio en particular mediante la siguiente ecuación [28]:

$$K = e^{\frac{-\Delta G}{RT}}$$

(Ecuación 36)

Donde  $\Delta G$  representa la diferencia de energía libre entre el producto y el reactante para cada equilibrio.

El efecto del medio en la posición del equilibrio puede ser considerado desde dos puntos de vista: comparando las constantes de equilibrio de la fase gaseosa y de la solución, y la comparación de las constantes de equilibrios para diferentes solventes. Las reacciones estudiadas son básicamente reacciones no iónicas, donde la interacción entre las moléculas y el disolvente es relativamente pequeña. Por ejemplo, se puede considerar esta reacción de *tautomerización* entre A y B en los disolventes I y II. El diagrama de energía libre de Gibbs en función del equilibrio entre A y B [28] se muestra a continuación:

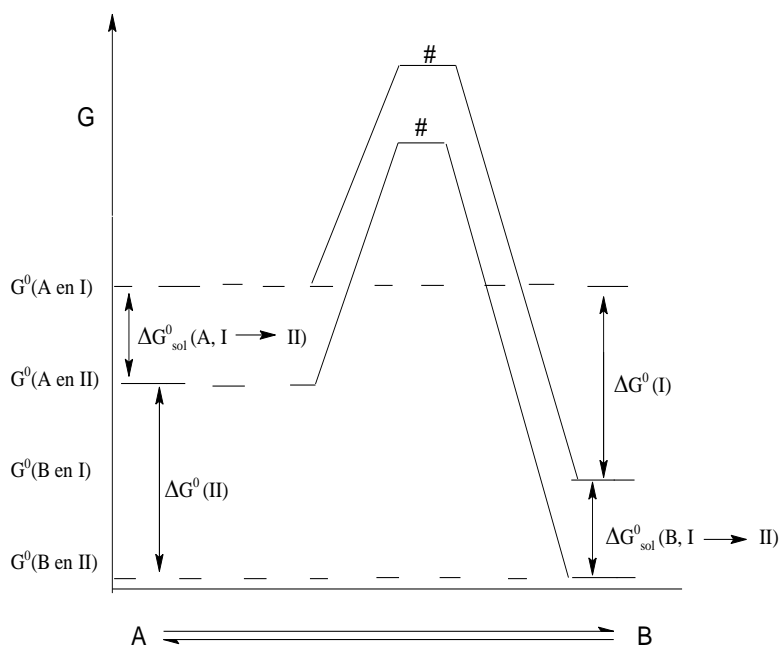


Figura 11. Energía libre de Gibbs en función del equilibrio entre A y B.

## 6.1 Teoría del estado de transición:

Mientras se lleva a cabo una reacción química, el sistema molecular sufre cambios en los parámetros moleculares tales como las distancias interatómicas y ángulos de enlace. Estos procesos pueden ser representados a través de la *coordenada de reacción*, en donde la energía potencial crece hasta un máximo denominado **estado de transición (ET)**, el cual hace referencia a la estructura en la que el sistema reaccionante ha llegado a tal grado de proximidad y de distorsión que cualquier otra pequeña perturbación lo conducirá hacia los productos. El grupo de átomos que corresponde a la región cercana al ET se conoce como **complejo activado** [28].

El 1935, **Eyring y Polanyi** postularon la **Teoría del Estado de Transición (TST)**, la cual utiliza los conceptos de termodinámica estadística para el cálculo de la magnitud de la constante de velocidad a partir de los eventos que se producen durante la reacción [28].

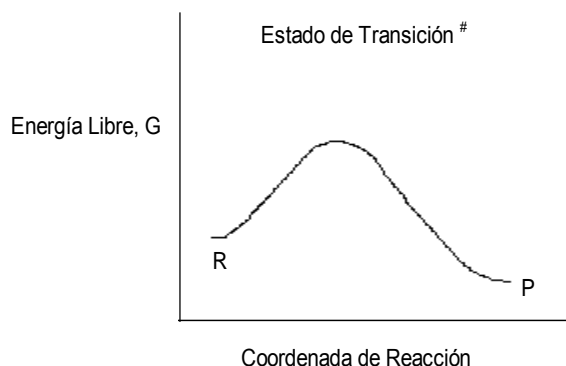


Figura 12. Diagrama del estado de transición en el equilibrio químico entre R y P

En esta teoría se establece, en primera instancia, que existe un equilibrio entre el reactivo (A) y una especie llamada complejo activado ( $A^\ddagger$ ), que se considera como una molécula normal, excepto por el hecho de que una de sus vibraciones (aquella que está orientada a lo largo de la coordenada de reacción) correspondiente a un grado de libertad traslacional que conduce al producto de reacción [28].

## 6.2 Búsqueda del estado de transición:

Encontrar un estado de transición consiste en buscar un punto de ensilladura de primer orden, siguiendo la coordenada de reacción. Existen varios métodos, entre los que se encuentran **método guiado de tránsito sincrónico *quasi*-Newton (QSTN)** desarrollado por **Schelegel** y colaboradores [28].

Este método emplea la aproximación de tránsito sincrónico cuadrático para acercarse a la región cuadrática cercana al estado de transición y luego utiliza los algoritmos *quasi*-Newton para completar la optimización. A diferencia de otros métodos, no requiere una estructura tentativa como estado de transición, sino que se utilizan las estructuras del reactante y del producto como punto de partida para encontrar una estructura intermedia que corresponde al estado de transición [28].

Los cálculos con DFT permiten obtener y optimizar el ET utilizando el comando **QST2**. El criterio más importante para identificar que el punto de ensilladura corresponde a un estado estacionario es que éste presenta una frecuencia imaginaria en el archivo de salida [28].

El ET puede ser determinado además mediante un análisis de la coordinada intrínseca de reacción (**IRC**). El cálculo involucrado “persigue” una ruta de reacción, pasando por la estructura inicial, la estructura transición hasta llegar a la estructura



final. Esto se conoce como un cálculo IRC y es lugar común en los análisis computacionales de rutas de reacción. Requieren el cálculo de las constantes de fuerza, las cuales pueden ser calculadas por el mismo programa. Es necesario además definir coordenadas redundantes internas (las cuales “marcan” los átomos que están sufriendo la reacción o la migración en el paso de la molécula inicial a la final) [31]. Este método, al igual que el **QST2**, no requiere que se dibuje una estructura aproximada del estado de transición, pero sí requiere que sean conocidos los átomos involucrados en su formación.

En algunos casos, el método **QST2**, no logra alcanzar un punto de ensilladura en la superficie de energía potencia, pero un escaneo de la superficie (**Scan**) usualmente sí lo logra. Para comprobar que dicho punto de hecho corresponde a un estado de transición entre reactante y producto, se puede realizar un **IRC**. La mayor limitante de éste es su alto costo computacional, pero este inconveniente puede esquivarse utilizando modelos semiempíricos de cálculo para realizar la aproximación inicial. Una vez obtenido dicha aproximación del estado de transición, el mismo se puede optimizar con modelos de cálculo híbridos, doblemente híbridos o, incluso *ab initio*, y en bases de alta complejidad sin mayor problema.

## 7. Métodos estadísticos para la comparación de datos:

Grimme [30] propuso al modelo doblemente híbrido **BHandHLYP** como uno de los que “mejor describe sistemas con interacciones del tipo puente de hidrógeno”, interacción que se encuentra presente en las estructuras que estudiamos en este proyecto. Además, es también uno de los modelos que funciona mejor para el estudio de moléculas orgánicas, particularmente en el estudio de los estados de transición. Además, tiene como ventaja el hecho de que representa un mejor costo computacional que otros métodos, arrojando resultados igual de buenos. Sin embargo, el modelo híbrido **B3LYP**, es ampliamente utilizado y encontrado en la

literatura como uno de los modelos más robustos para el análisis de estructuras como las que nos interesan en este proyecto. ¿Cómo escoger con propiedad cuál modelo es más conveniente utilizar en nuestra investigación?

En casos como este se recomienda realizar un estudio estadístico de comparación de datos para escoger cuál modelo describe mejor un conjunto de datos obtenidos de forma experimental. Este tipo de análisis se conoce como **comparación de dos conjuntos de datos** y es lugar común en el área de química analítica. Esto se hace cuando un método desea ser validado, es decir, cuando se desea demostrar que dicho método describe, replica y, potencialmente, predice, observaciones experimentales. Miller y Miller [32] describe el uso de la **regresión lineal**, es decir, la recta que se obtiene al comparar la data experimental con la data del modelo a ser validado. Cada punto en la gráfica representa una única muestra evaluada por dos métodos distintos o el valor obtenido mediante dos métodos de análisis (en nuestro caso, el método teórico y el método experimental).

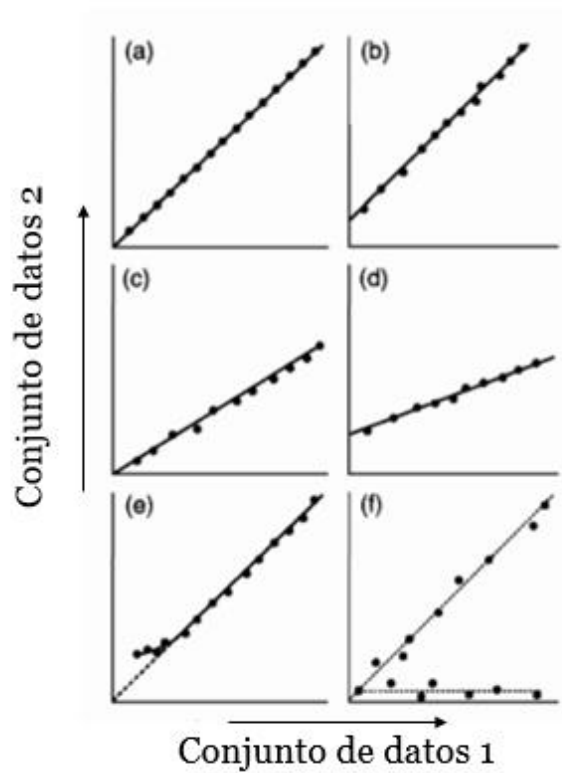


Figura 13. Representación gráfica de las rectas que se pueden obtener al comparar dos conjuntos de datos.

De estas rectas es posible obtener la pendiente  $b$  y el punto de corte  $a$ . Esto se hace mediante el ajuste por mínimos cuadrados, donde los valores de pendiente y punto de corte se obtienen mediante las siguientes ecuaciones [32]:

$$a = \frac{n \sum_i x_i y_i - (\sum_i x_i)(\sum_i y_i)}{n(\sum_i x_i^2) - (\sum_i y_i)^2}$$

(Ecuación 37)

$$b = \frac{(\sum_i y_i) - a(\sum_i x_i)}{n}$$

(Ecuación 38)

Los valores de  $a$  y  $b$  obtenidos con estas ecuaciones corresponden a los de la recta que mejor se adapta a los puntos graficados [32].

La regresión lineal permite obtener también un valor denominado **coeficiente de correlación momento-producto** ( $r$ ). Este valor indica la bondad con la que se ajustan los puntos experimentales a una línea recta. Se lo suele llamar simplemente coeficiente de correlación, pues es el más utilizado. Este valor viene dado por la siguiente ecuación [32]:

$$r = \frac{\sum_i \{(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})\}}{\{[\sum_i (x_i - \bar{x})^2][\sum_i (y_i - \bar{y})^2]\}^{1/2}}$$

(Ecuación 39)

El valor  $r$  puede tomar valores en el intervalo  $-1 \leq r \leq +1$ . Cuando el valor de  $r$  es  $+1$ , se tiene una correlación positiva perfecta, cuando el valor es  $-1$ , la correlación es negativa perfecta y cuando no hay correlación alguna, el valor de  $r$  es cero [32].

En la práctica, es muy poco común obtener valores de  $r$  enteros.

En general, se reportan con cuatro cifras significativas para poder apreciar la sutileza en la variación del valor cuando se analizan diferentes modelos [32]. Por otra parte, también suele ser poco habitual obtener en la práctica una recta “ideal”, es decir, una recta donde el punto de corte sea cero, y la pendiente sea igual a uno, e igual al coeficiente de correlación,  $r$ . En esos casos, que representa a la mayoría de regresiones que hace un químico analítico y se suelen hacer en hojas de cálculo como las de Microsoft Excel.

El uso de regresiones lineales para comparar métodos, y la determinación del coeficiente de relación para identificar qué tan bien se ajusta la data a un método dado son de uso común en la química práctica. Sin embargo, tienen ciertas limitaciones, condiciones que han de ser tomadas en cuenta y corregidas para justificar de forma eficiente la comparación estadística que se lleva a cabo. Se habla de dichas limitaciones a continuación:

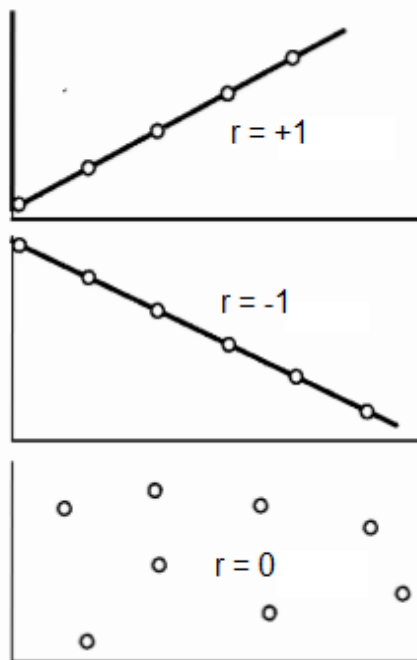


Figura 14. Representación gráfica de los valores “extremos” de  $r$ .

La revisión de la literatura de química analítica muestra que los autores se preocupan con frecuencia por los valores del coeficiente de correlación en estudios comparativos. Sin embargo, es posible que aunque la recta de regresión sea ligeramente curva, el valor  $r$  sea muy cercano a uno. Por otra parte, existen casos en los que dicho valor se aleja de 1, incluso cuando la pendiente y el punto de corte se acercan a los valores 1 y 0, respectivamente. Esto ocurre cuando ambos uno o ambos métodos estudiados presentan muy poca precisión [32].

Por otra parte, la recta de regresión de  $y$  sobre  $x$  se calcula bajo el supuesto de que los errores de  $x$  son despreciables, y que todos los errores ocurren en la dirección de  $y$ . Este supuesto: generalmente válido para un único analito, no se puede justificar cuando la recta de regresión se emplea con propósitos de

comparación: se puede tomar como cierto que los errores aleatorios existirán en ambos métodos analíticos, es decir, tanto en la dirección  $x$  como en la  $y$ . Esto sugiere que no son válidas las ecuaciones utilizadas en el cálculo de la propia recta de regresión. Sin embargo, los métodos de regresión se siguen utilizando ampliamente, ya que las gráficas que resultan proporcionan información valiosa sobre la naturaleza de cualquier diferencia entre los métodos. Además, las simulaciones muestran que la aproximación conduce a resultados sorprendentemente fiables, **siempre que el método más preciso se represente en el eje  $x$**  y que se use un número razonable de puntos cubriendo uniformemente el intervalo de concentraciones de interés [32].

Una segunda objeción al uso de la recta de regresión de  $y$  sobre  $x$  en la comparación de dos métodos analíticos es que este análisis supone que los errores en los valores de  $y$  son constantes. Se dice que tales datos son **homocedásticos**. Esto significa que cada punto tiene igual ponderación cuando se calculan la pendiente y la ordenada en el origen de la línea. Es probable que esta suposición tenga poca validez en la práctica. En muchos análisis, los datos son **heterocedásticos**, es decir, la desviación estándar de los valores de  $y$  aumentan con la concentración del analito. Para corregir este error, se deben utilizar rectas de **regresión ponderadas** [32].

En general, los análisis que arrojan datos heterocedásticos lo hacen siguiendo el siguiente patrón: a medida que aumenta la concentración, es decir, a medida que nos movemos por el eje  $x$ , aumentan los errores. El método general para obtener la recta de regresión ponderada en estos casos consiste en proporcionar una ponderación adicional a aquellos puntos donde la barra del error sea más corta: es más importante para la recta calculada pasar cerca de tales puntos que pasar cerca de los puntos que representan mayor error. Este resultado se logra dando a cada punto una ponderación inversamente proporcional a la

varianza correspondiente  $s_i^2$ . Este procedimiento lógico se aplica a todos los cálculos de regresión ponderados, no sólo a aquellos donde el error en la dirección  $y$  es proporcional a  $x$ . Así pues, si los puntos individuales son denotados por  $(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots$ , como es habitual, y las correspondientes desviaciones estándar son  $s_1, s_2, \dots$ , entonces las ponderaciones individuales,  $w_1, w_2, \dots$ , vienen dadas por la siguiente ecuación [32]:

$$w_i = \frac{s_i^{-2}}{\sum_i \frac{s_i^{-2}}{n}}$$

(Ecuación 40)

En el caso de las regresiones ponderadas, la pendiente  $b_w$  y la ordenada  $a_w$  vienen dadas por las siguientes ecuaciones [32].

$$b_w = \frac{\sum_i w_i x_i y_i - n \bar{x}_w \bar{y}_w}{\sum_i w_i x_i^2 - n \bar{x}_w^2}$$

(Ecuación 41)

$$a_w = \bar{y}_w - b \bar{x}_w$$

(Ecuación 42)

Donde  $\bar{y}_w$  y  $\bar{x}_w$  representan las coordenadas del *centro de gravedad ponderado*, por el que debe pasar la recta de regresión ponderada. Estos valores se calculan por las siguientes ecuaciones [32]:

$$\bar{x}_w = \frac{\sum_i w_i x_i}{n}$$

(Ecuación 43)

$$\bar{y}_w = \frac{\sum_i w_i y_i}{n}$$

(Ecuación 44)

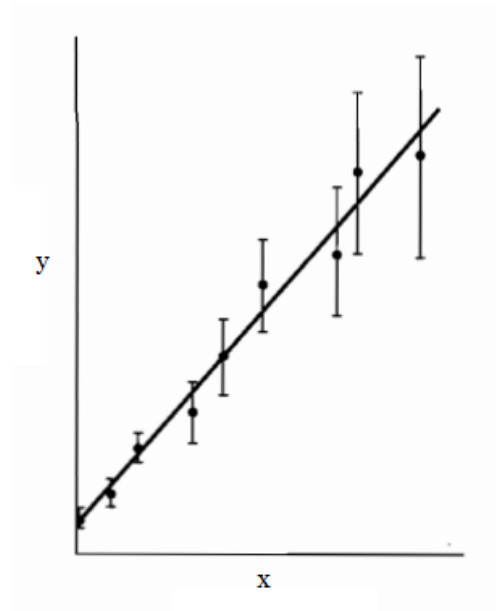


Figura 15. Representación gráfica de los errores en los valores de la regresión lineal cuando los valores de  $y$  son proporcionales a  $x$ .

Estos son cálculos relativamente complejos, aunque en la realidad existen programas de computadora que permiten hacerlos, fundamentalmente a través de paquetes informáticos de estadística muy avanzados. Sin embargo, estudios demuestran que los resultados obtenidos con las curvas de regresión ponderadas y no ponderadas suelen ser lo suficientemente similares para justificar el uso de las regresiones no ponderadas [32].

Una vez definido el tipo de regresión que se hará para comparar dos conjuntos de datos, debemos preguntarnos si la recta obtenida es la mejor recta posible. Cuando se utiliza el criterio de los mínimos cuadrados para determinar la mejor recta que pasa por un único conjunto de puntos hay una solución única. Sin embargo, cuando un gráfico de calibrado curvo se calcula utilizando el mismo criterio, éste ya no es el caso: una curva de mínimos cuadrados se podría describir por funciones polinómicas ( $y = a + bx + cx^2 + \dots$ ) conteniendo diferentes números de términos, una función exponencial o logarítmica, o en otras formas. Por tanto, se



necesita un método que ayude a elegir la mejor forma de representar una curva de entre las muchas que hay disponibles [32].

En los casos en los que la curva de la regresión pierda cierta linealidad, o en los casos donde dicha regresión arroje un ajuste cuadrático o cúbico, el valor que permite ver qué tan bien se ajusta la curva a los puntos graficados se denomina **coeficiente de determinación ( $R^2$ )**. Al igual que sucede con el coeficiente de correlación, a medida que la curva se ajusta mejor a los puntos,  $R^2$  se acerca más al valor de 1. Usualmente, cuando se aumenta el orden del polinomio que describe la curva graficada aumenta también el valor del coeficiente de determinación, por lo que los programas de cálculo (como lo es Microsoft Excel) arroja un coeficiente ajustado ( $R'^2$ ) la cual utiliza cuadrados medios (CM) en lugar de sumas de cuadrados [32].

Por otro lado, siempre que se hace un análisis de datos, es posible encontrarse con un **valor anómalo**. Estos datos surgen inevitablemente en los experimentos de calibración, tal como lo hacen en las medidas replicadas. Una dificultad es que, aunque en un experimento de calibración se supone que los valores individuales  $y_i$  son independientes unos de otros, los residuos (la diferencia entre el valor medido y el valor que predice la ecuación de la recta generada en la regresión) no lo son, ya que su suma siempre es cero. Por tanto, no es aceptable tomar los residuos como si fueran un conjunto convencional de medidas repetidas y realizar, por ejemplo, un contraste  $Q$  para identificar cualquier observación anómala [32].

En casos como la calibración o la validación de métodos, los valores anómalos se estudian mediante un **análisis de los residuos**. Muchos programas de computadora que manejan datos de regresión proporcionan rutinas de diagnóstico de los residuos (nuevamente, Microsoft Excel es uno de tales

programas). En general, se realiza un gráfico de residuos frente los valores individuales de  $y_i$ . En dichos gráficos, si el modelo estudiado es verdaderamente válido y se ajusta al método patrón, se espera observar que los residuos permanezcan aproximadamente uniformes en tamaño a medida que crece  $y_i$ , distribuyéndose normalmente alrededor de cero.

La figura 16 muestra las diferentes formas que podríamos observar al hacer el análisis de residuales, las cuales corresponden a los siguientes casos [32]:

- (a) Distribución satisfactoria de los residuos.
- (b) Los residuos tienden a crecer a medida que crece  $y_i$ , sugiriendo que sería adecuando un gráfico ponderado.
- (c) Los residuos muestran una tendencia, primero resultan ser negativos, luego pasan a través de cero y, por último, se hacen cada vez más positivos a medida que crece  $y_i$ , sugiriendo que se debería representar una curva diferente.
- (d) Un gráfico satisfactorio, excepto que podría ser un dato anómalo.

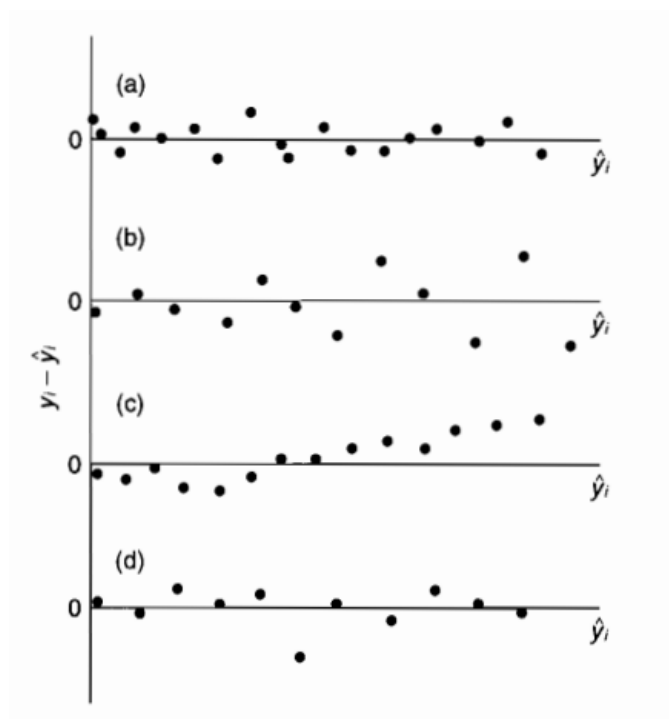


Figura 16. Posibles gráficos de residuos en el diagnóstico de una regresión.

Estos gráficos revelan de manera muy clara valores sospechosos, pero no proporcionan criterios que se puedan utilizar para rechazarlos o aceptarlos. Además, resultan de un valor limitado en muchos experimentos de química analítica, donde el número de puntos de calibrado es a menudo pequeño [32]. Existen métodos más avanzados y robustos para detectar posibles valores anómalos, pero el análisis de residuos es una herramienta excelente para hacer una primera detección de los mismos.

Adicional al coeficiente de correlación, el coeficiente de determinación y el análisis de residuos, es posible estudiar qué tan bien se ajustan dos conjuntos de datos en una regresión lineal mediante el cálculo de los siguientes factores: Error medio (**EM**), error medio absoluto(**EMA**) y error cuadrático medio (**ECM**).

El **error medio**, que viene dado por la diferencia entre el valor calculado o pronosticado ( $x_i$ ) y el valor experimental ( $x_{obs}$ ), se puede calcular por medio de la siguiente ecuación [33]:

$$MAE = \frac{(x_i - x_{obs})}{N}$$

(Ecuación 45)

Siendo  $N$  el número de valores analizados.

El **error medio absoluto** da la medida de las diferencias *en promedio* entre los valores pronosticados y los observados, y se define mediante la siguiente ecuación [34]:

$$MAE = \sum_{i=1}^N \frac{|x_i - x_{obs}|}{N}$$

(Ecuación 46)

Sin embargo, existen ciertas complicaciones matemáticas a la hora de utilizar la función de valor absoluto [35], motivo por el cual se recomienda utilizar el **error cuadrático medio**.

$$RMSE = \sqrt{\sum_{i=1}^N \frac{(x_i - x_{obs})^2}{N}}$$

(Ecuación 47)

En este proyecto de investigación se compararon dos modelos de cálculo computacional (B3LYP y BHandHLYP) para determinar cuál de ellos predice mejor los datos espectroscópicos de la 3-ciano-4-hidroxycumarina y la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina). Una vez escogido el modelo, se utilizó el mismo para optimizar las moléculas mencionadas en diferentes solventes y, así, estudiar cómo se ven

afectados los equilibrios tautoméricos involucrados cuando cambian los grupos funcionales que contienen las moléculas y el medio en el cual se encuentran.

Se realizó entonces la regresión lineal por ajuste de mínimos cuadrados, el análisis de los residuos y el cálculo del error medio, error absoluto medio y error cuadrático medio. Y con esta información fue escogido el modelo de cálculo computacional a utilizar para el análisis de los equilibrios tautoméricos de las cianocumarinas previamente mencionadas. A continuación, se conversará respecto a estas moléculas, haciendo especial hincapié en su utilidad en el área de la salud.

### 8. Cumarinas y sus equilibrios tautoméricos:

Las cumarinas son compuestos orgánicos, heterocíclicos y aromáticos pertenecientes a los benzo- $\alpha$ -piranos [36]. Se encuentra en hojas, semillas y flores de una diversidad de plantas [37], incluida la Tonka (*DpteryxodorataWilld*, Faaceae) donde la cumarina misma fue aislada por primera vez en el año 1820 [36].

Las cumarinasson hermanas de los flavonoides, pues ambas pertenecen a la familia de los benzopiranos (moléculas formadas por la fusión de un anillo bencénico con una pirona, siendo la cumarina perteneciente al grupo de los benzo- $\alpha$ -piranos y los flavonoides parte de los benzo- $\gamma$ -piranos [36].

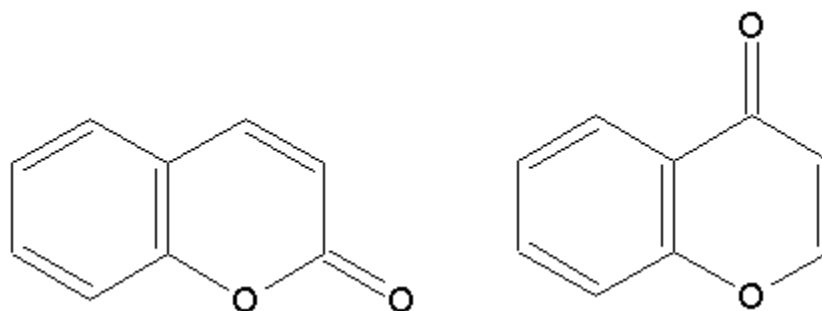


Figura 17. Estructura química del benzo- $\alpha$ -pirano (o cumarina) y del benzo- $\gamma$ -pirano (o cromona)

Las cumarinas y sus derivados [36], particularmente aquellas con **grupos farmacóforos** (es decir, los rasgos estructurales de la molécula, responsables de su actividad biológica) los carbonos C-3, C-4 y C-7 [37] representan una de las clases o familias de compuestos con un mayor espectro de actividad biológica, sobresaliendo sus efectos antibacterial, antifúngico, antiinflamatorio, anticoagulante, anti-HIV y antitumoral [36].

Las 4-hidroxicumarinas representan hoy día un importante precursor en el ámbito de la síntesis orgánica debido a que son productos de reacción de amplio interés, ya que constituyen el núcleo estructural de muchos productos naturales [38].

Estos derivados han mostrado un amplio espectro de actividad biológica y fisiológica y, además de los efectos terapéuticos de sus moléculas de origen, muestran también efectos antimutágeno y anti-HIV [38].

En cuanto a su reactividad química, las 4-hidroxicumarinas contienen propiedades tanto electrofílicas como nucleofílicas siendo el centro de mayor reactividad el carbono C-3 [36]. Aquellas con sustituyentes en este grupo se conocen como cumarinas 4-hidroxi-3-sustituidas [37]. De hecho, existen ya en el mercado dos medicamentos basados en dichos derivados: la (R,S)-4-hidroxi-3-(1-fenil-3-oxobutil)cumarina, cuyo nombre comercial es *warfarina* y la (R,S)-4-hidroxi-3-[1-(4-nitrofenil)-3-oxobutil]cromen-2-ona, cuyo nombre común es *acenocoumarol*[36].

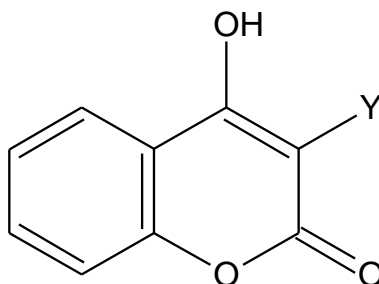


Figura 18. Estructura química general de las cumarinas 4-hidroxi-3-sustituidas.

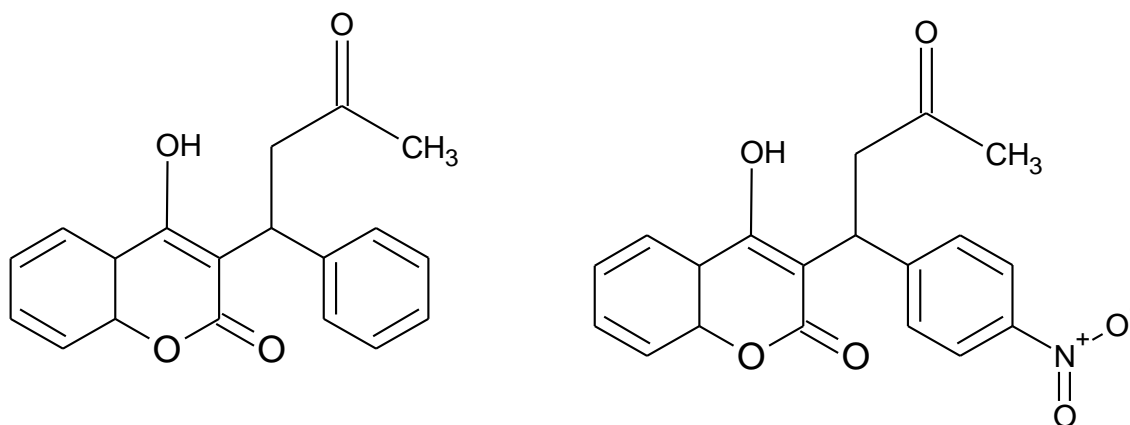


Figura 19. Estructura química de la warfarina (izquierda) y del acenocoumarol (derecha).

En este trabajo de investigación, una de las cumarinas estudiadas fue la 3-ciano-4-hidroxycumarina, sintetizada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Escuela de Química de la Universidad Central de Venezuela [28], que tiene tres estructuras tautoméricas, las cuales, en principio, se encuentran en equilibrio:

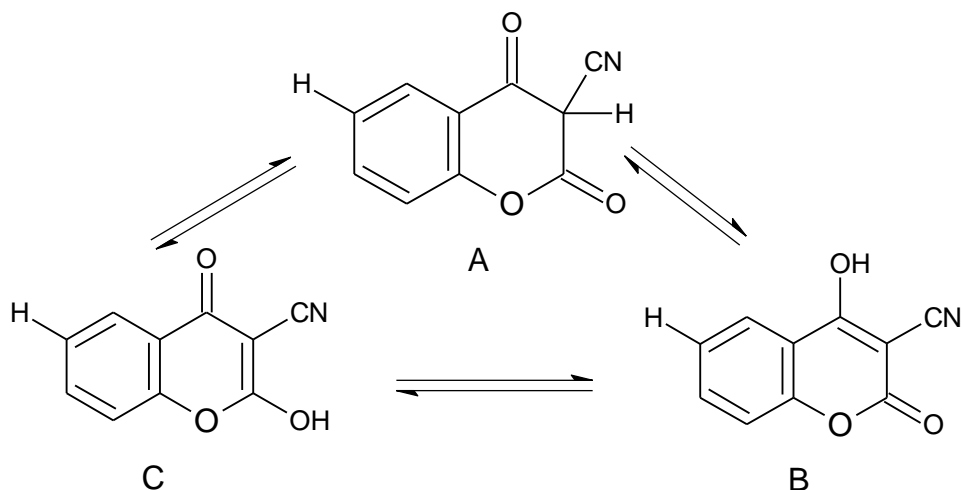


Figura 20. Formas tautoméricas de la 3-ciano-4-hidroxycumarina

La relación molar entre estas tres especies depende del medio en el cual se encuentren (a saber, el solvente). Debido al potencial uso de esta estructura en el posterior desarrollo de medicamentos, es de interés entender cuál es el tautómero mayoritario en diversos solventes, así como estudiar el efecto de ciertos grupos sustituyentes. Por ese motivo, se analizó también la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina, también sintetizada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Escuela de Química de la Universidad Central de Venezuela [39].

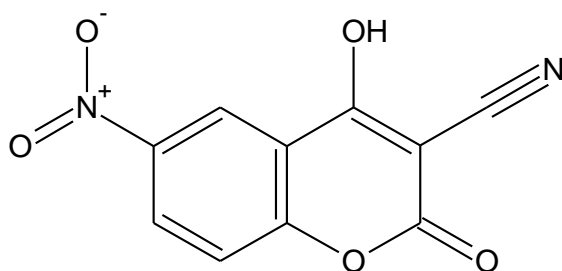


Figura 21. Estructura de la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina

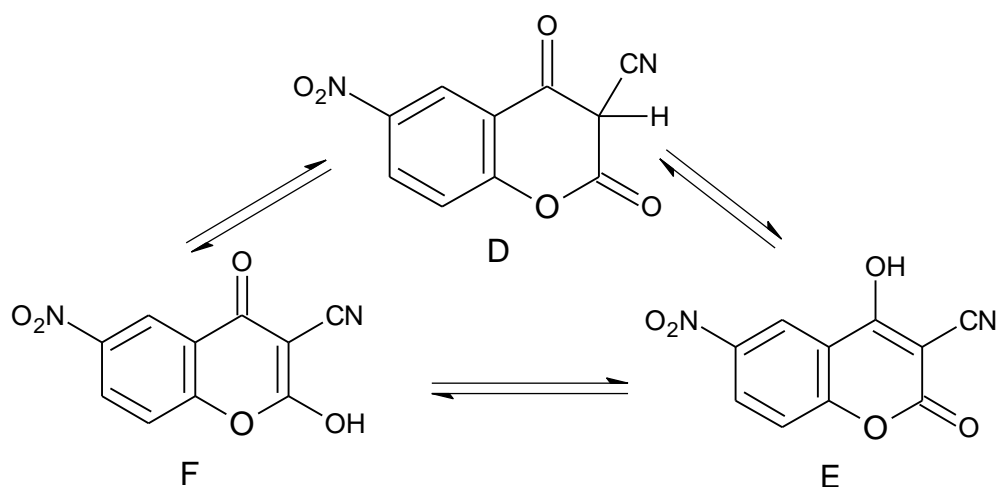


Figura 22. Formas tautoméricas de la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina

Las cumarinas pueden sintetizarse mediante varios métodos entre las que resaltan: la reacción de Pechmann, la reacción de Pechmann-Duisberg y la reacción



de Knoevenagel (información que se encuentra en el **Apéndice I**). En este trabajo de investigación, se hizo uso de los espectros de RMN<sup>13</sup>C de una serie de cumarinas para compararla con la data teórica que arrojaron nuestros cálculos utilizando los modelos híbrido y doblemente híbrido **B3LYP** y **BHandHLYP**, respectivamente, junto con la base **6-311++G(d,p)**, con el fin de poder escoger el método que mejor se reprodujese a los resultados experimentales. Dicho modelo se utilizó para determinar propiedades fisicoquímicas de interés.

## ANTECEDENTES

- Cabrera y col [28] realizaron cálculos computacionales para estudiar los equilibrios tautoméricos de la 3-ciano-4-hidroxicumarina (E), con el programa Gaussian03, el método DFT híbrido **B3LYP** y base 6-31G(d) y los modelos de solvatación PCM y SCIPCM para determinar sus propiedades fisicoquímicas.

En nuestro proyecto, se estudió esa misma cumarina, pero utilizando el programa Gaussian09 diversos modelos *ab initio* y DFT, junto con la base más robusta 6-311++G(d,p), con la intención de ver si se observaba una desviación evidente a la data obtenida por Cabrera y col. [28]

- En 2015, el Licenciado Iván Romero [39] realizó la síntesis de la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina (F).

- En 2005, Zhao y col [40] analizaron 44 métodos DFT en sistemas químicos donde, entre otras cosas, se presentaban interacciones del tipo puente de hidrógeno. De este estudio concluyeron que el método doblemente híbrido **BHandHLYP** se encontraba entre los mejores a la hora de interpretar este tipo de interacciones, así como en la predicción de estados de transición.
- En el año 2011, Stefanou y colaboradores [41] utilizaron el DFT con el funcional de gradiente corregido de Lee, Yang y Parr (denominado B3LYP) para estudiar el equilibrio tautomérico de las cumarinas sustituidas. Para ello, optimizaron la geometría con criterio de convergencia ajustado (es decir, Opt = Tight) y utilizando como base estándar **6-311++G(d,p)**.

Con esta metodología se determinaron energías HOMO y LUMO y propiedades relacionadas como electronegatividad, momento dipolar y algunos parámetros termodinámicos. En este proyecto se estudió un conjunto de cumarinas sustituidas y los equilibrios tautoméricos que estas moléculas pueden formar, para ello se decidió utilizar la base propuesta por Stefanou, pues es una base robusta y completa.

- En 2016, Falcón y col [42] llevaron a cabo estudios estadísticos para determinar cuál de los dos modelos teóricos describa mejor la data de los desplazamientos químicos de los espectros de RMN<sup>13</sup>C de diversos androstanos sintetizados en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (Escuela de Química, UCV) utilizando la regresión lineal por ajustes de mínimos cuadrados y el análisis de residuales. Este método fue utilizado para seleccionar el modelo para la realización de este trabajo.

## OBJETIVOS

### ➤ **Objetivo general:**

Estudiar el equilibrio tautomérico de la 3-ciano-4-hidroxicumarina y la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina cumarinas.

### ➤ **Objetivos específicos:**

1. Escoger el modelo de trabajo (B3LYP o BHandHLYP) mediante el cálculo de los coeficientes de determinación, el análisis de residuales y los errores medio, medio cuadrático y medio absoluto entre los valores de desplazamiento químico de carbono 13 experimentales y los obtenidos con cada modelo.
2. Optimizar las estructuras de la 3-ciano-4-hidroxicumarina y la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina en fase gas y en los solventes benceno, cloroformo, etanol, metanol, acetonitrilo y agua.
3. Calcular la energía libre de Gibbs de solvatación de la 3-ciano-4-hidroxicumarina y la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina en los solventes benceno, cloroformo, etanol, metanol, acetonitrilo y agua.
4. Calcular la constante de equilibrio entre los tautómeros de la 3-ciano-4-hidroxicumarina y entre los tautómeros de la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina en los solventes benceno, cloroformo, etanol, metanol, acetonitrilo y agua.
5. Determinar los estados de transición entre los tautómeros de la 3-ciano-4-hidroxicumarina y entre los tautómeros de la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina en fase gas y en cloroformo.

## METODOLOGÍA

### ➤ Equipos de trabajo:

Se utilizaron los siguientes computadores y programas

- ✓ **Carmen** y **Traviata**: PC con procesador Intel Core2 Quad de 2,4 GHz x 4, memoria RAM de 4GB.
- ✓ **Boheme**: PC con procesador Intel Pentium Dual de 2,0 GHz x 2, memoria RAM de 4GB.
- ✓ **Turandot**: PC con procesador Intel Core i5-2310 de 2,9 GHz x 4, memoria RAM de 4GB.
- ✓ **Copérnico**: PC con 64 procesadores 4 núcleos y memoria RAM de 512 Gb.
- ✓ Sistema Operativo Ubuntu 14.04 LTS y Ubuntu 16.04.2 LTS
- ✓ Software Gaussian 09 y Gauss View 3.0.
- ✓ Software Gabedit 2.4.7.

### ➤ Selección del nivel de teoría a utilizar: **B3LYP** o **BHandHLYP**

1. Se dibujaron las estructuras previamente mencionadas y se generaron las matrices correspondientes, en fase gas, utilizando la base **6-311++G(d,p)** y los modelos **B3LYP** y **BHandHLYP**, creando así los archivos de entrada.
2. Se optimizó (la metodología se presenta en el punto siguiente) cada estructura mediante al terminal de Ubuntu, utilizando el comando **g09**.
3. Utilizando el programa **GaussView**, se tomó la data correspondiente a los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13 (**RMN<sup>13</sup>C**) para cada molécula.
4. Mediante el programa **Excel**, fueron graficados los desplazamientos químicos teóricos versus los experimentales, calculadas las ecuaciones de la recta y los coeficientes de correlación.

5. Posteriormente se graficaron los residuales y se determinaron los valores de los errores medio, medio cuadrático y medio absoluto.
6. El modelo que arrojó el mejor error fue utilizado para la optimización del resto de las moléculas, para completar el estudio de los equilibrios tautoméricos.

➤ **Optimización:**

1. Las estructuras fueron dibujadas en el programa **Gabedit** o **GaussView**. En este mismo programa se creó la matriz o archivo de entrada (con terminación .com), añadiéndose el comando **OPT**, el modelo y base de trabajo y especificándose el solvente en los casos correspondientes.
2. Se inició la terminal en Ubuntu y se ejecutó cada cálculo mediante el comando **g09**.
3. Se revisó el archivo de salida (con terminación .log) para revisar que el cálculo haya terminado satisfactoriamente; si este fuera el caso, la última línea del archivo indica la terminación “normal” del cálculo.

➤ **Determinación de propiedades fisicoquímicas:**

1. Una vez optimizadas todos los tautómeros en el modelo escogido en el punto anterior y la base anteriormente mencionada, se procedió a extraer los datos calculados del archivo de salida que se encuentran en la sección *Thermochemistry* (“Termoquímica”). En este trabajo se estudió la energía libre de Gibbs.
2. Se calcularon los valores de  $\Delta G_{solv}$  para cada solvente, mediante la resta de las energías libre de Gibbs en cada solvente y en fase gas

$$\Delta G_{solv} = G_{solvente} - G_{fase\ gas}$$

➤ **Estudio de los equilibrios tautoméricos**

1. Se calcularon las constantes de equilibrio  $K$  mediante la ecuación

$$K = e^{\frac{-\Delta G}{RT}}.$$

El valor de  $\Delta G$  fue la diferencia en la energía libre de Gibbs de los dos tautómeros en cada solvente y en fase gas.

➤ **Estudio de los estados de transición.**

1. Se visualizó cada estructura optimizada con **GaussView** y se seleccionaron los átomos involucrados en la tautomerización. Se indicó al programa que estos átomos se “acercan” el uno al otro y se procedió a realizar el escaneo de la superficie de energía potencial mediante el modelo semiempírico **AM1** para obtener una aproximación del estado de transición (la estructura más energética).
2. Se seleccionó dicha estructura y se realizó un estudio de la coordenada intrínseca de reacción (**IRC**), para corroborar que el estado de transición propuesto tiende a la formación de los dos tautómeros que se encuentran en equilibrio.
3. La estructura estudiada y corroborada por el IRC fue posteriormente optimizada con el modelo y la base de interés (**BHandHLYP Y 6-311++G(d,p)**).
4. Se determinaron las frecuencias de dichos estados de transición para asegurar que se trate de un verdadero punto de ensilladura.
5. Se calculó la energía de activación y la constante de formación del estado de transición para la fase gas y en cada solvente.
6. Mediante un análisis de los enlaces de orbitales naturales (**NBO**) se determinaron los órdenes de enlace de Wiberg y, con ellos, el porcentaje de evolución del estado de transición.

## **DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

Este proyecto se basó en el estudio teórico de los equilibrios tautoméricos N° 1 y N° 2 (mostrados en la figura 22) utilizando el modelo teórico doblemente híbrido BHandHLYP, la base 6-311++G(d,p) y el modelo PCM para cada uno de los solventes mostrados en la tabla 1.

Solvente	Abreviación	$\epsilon$	Interacción
<b>Benceno</b>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	2,2706	Van der Waals
<b>Cloroformo</b>	CHCl <sub>3</sub>	4,7113	Dipolo-Dipolo
<b>Etanol</b>	EtOH	24,852	Enlaces de hidrógeno
<b>Metanol</b>	CH <sub>3</sub> OH	32,613	Enlaces de hidrógeno
<b>Acetonitrilo</b>	CH <sub>3</sub> CN	35,688	Dipolo-Dipolo
<b>Agua</b>	H <sub>2</sub> O	78,3553	Enlaces de hidrógeno

Tabla 1. Lista de los solventes estudiados, sus constantes dieléctricas ( $\epsilon$ ) y las interacciones que presentan con las cumarinas.

Los equilibrios tautoméricos de interés corresponden a dos cumarinas que han sido sintetizadas en el laboratorio de Síntesis de Productos Naturales de la Escuela de Química, Universidad Central de Venezuela, las cuales pueden presentar potencial actividad biológica. La información espectroscópica indica que las estructuras obtenidas fueron la 3-ciano-4-hidroxycumarina y la 3-ciano-4-hidroxí-6-nitrocumarina (B y E, respectivamente) y en este trabajo se quiso hacer el estudio teórico que justifique esta observación.

Tras una revisión exhaustiva de la literatura, se encontró que los modelos B3LYP y BHandHLYP, en conjunto con la base 6-311++G(d,p) arrojan muy buenos resultados a la hora de modelar estructuras orgánicas.



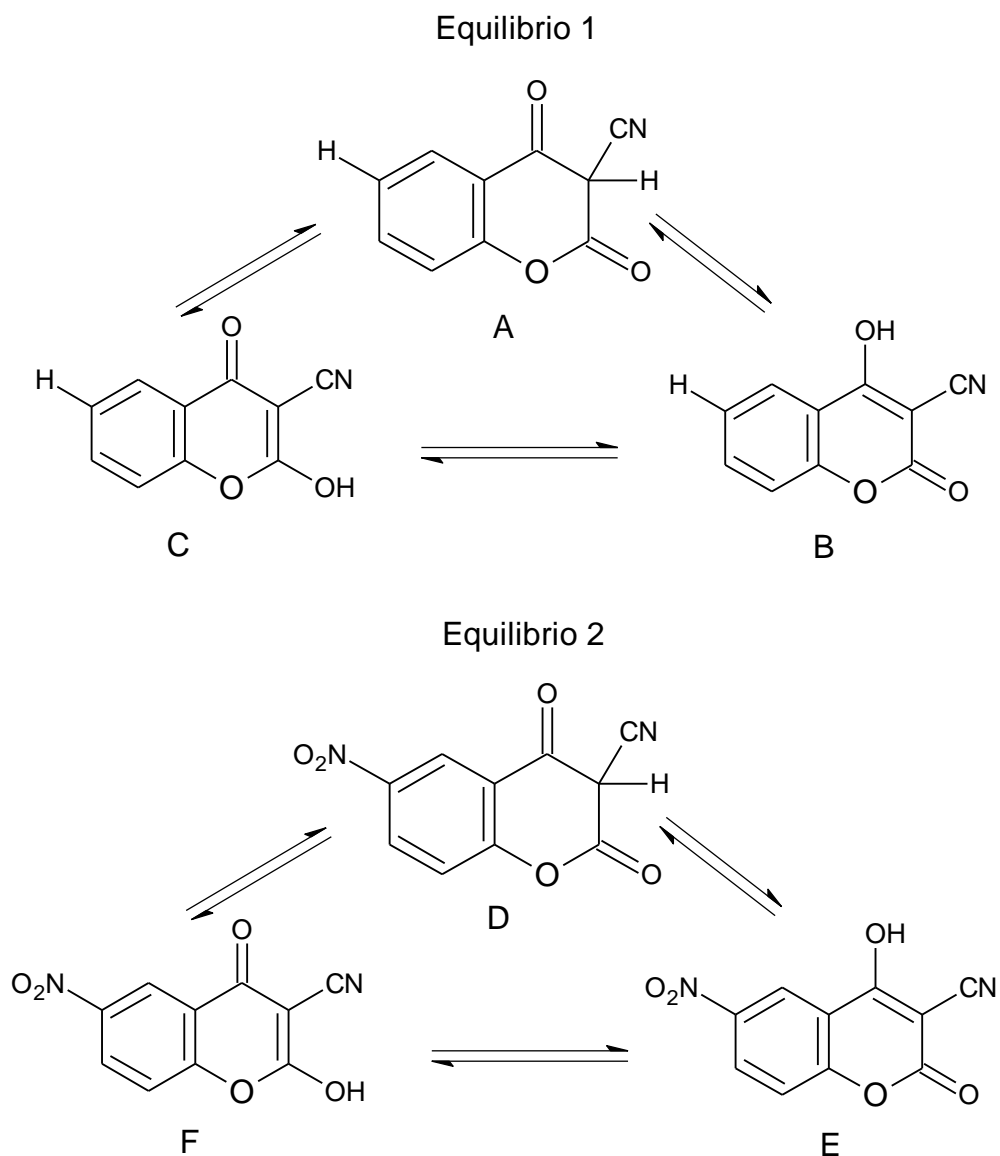


Figura 23. Equilibrios tautoméricos de la 3-ciano-4-hidroxycumarina (equilibrio 1) y de la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina (equilibrio 2).

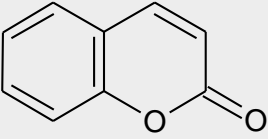
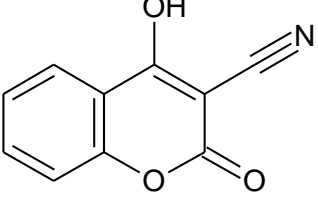
Para escoger cual modelo o nivel de teoría se utilizaría en este proyecto, se procedió a estudiar la correlación de los desplazamientos químicos de carbono 13 obtenidos experimentalmente, con aquellos calculados con estos modelos teóricos.

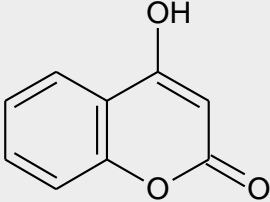
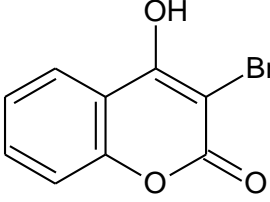
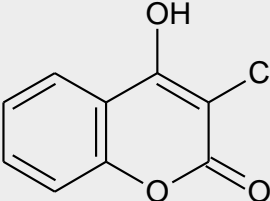
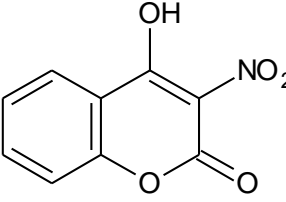
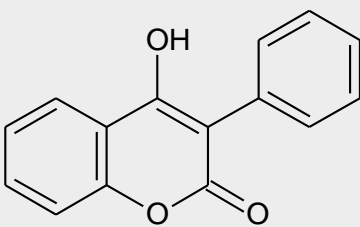
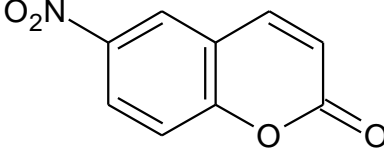
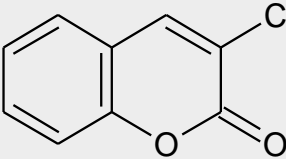
➤ **Selección del nivel de teoría a utilizar: B3LYP o BHandHLYP**

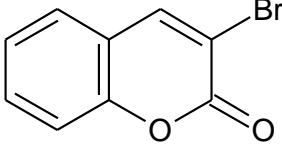
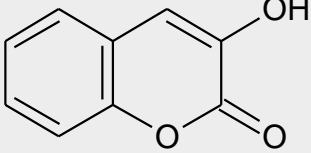
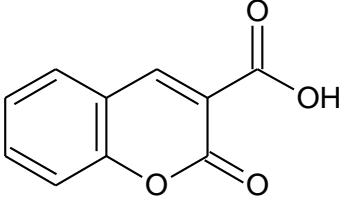
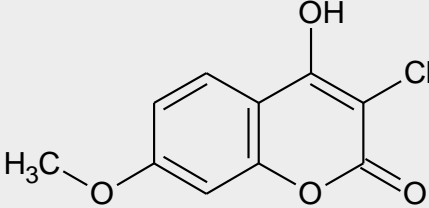
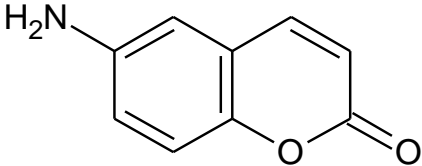
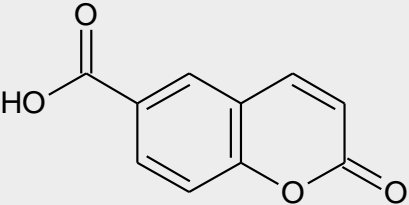
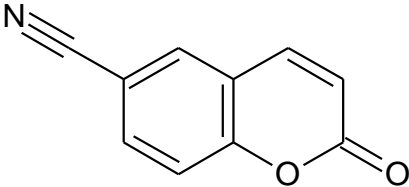
Las estructuras B y E fueron modeladas y optimizadas utilizando la base 6-311++G(d,p) y los modelos B3LYP y BHandHLYP. Posteriormente, se calculó el espectro de resonancia magnética nuclear de protones (RMN<sup>13</sup>C) y se procedió a realizar la comparación de los desplazamientos químicos cálculos con los valores experimentales.

La comparación de los conjuntos de datos se realizó con el programa de cálculo *Microsoft Excel 2013*. Se colocó la data teórica y la experimental y se realizó la correlación. Luego se determinó la curva que mejor se adaptara a los puntos con su respectiva ecuación y valor de R<sup>2</sup>. Todas resultaron ser rectas de pendiente positiva y valor de R<sup>2</sup> cercanos a 1. Esta información reforzada con el subsiguiente análisis de residuales y con el estudio de los errores EM, EMA y EMC.

Se trabajó con 21 cumarinas, de las que se tenía la data de los desplazamientos químicos de carbono 13. Dichas cumarinas se encuentran en la tabla 2.

Nombre	Estructura
Cumarina	
3-ciano-4-hidroxicumarina	

4-hidroxicumarina	 <chem>Oc1ccc2oc(=O)cc2c1</chem>
3-bromo-4-hidroxicumarina	 <chem>Oc1c(Br)ccc2oc(=O)cc12</chem>
3-cloro-4-hidroxicumarina	 <chem>Oc1c(Cl)ccc2oc(=O)cc12</chem>
4-hidroxi-3-nitrocumarina	 <chem>Oc1c([N+](=O)[O-])ccc2oc(=O)cc12</chem>
3-fenil-4-hidroxicumarina	 <chem>Oc1c(c2ccccc2)ccc3oc(=O)cc13</chem>
6-nitrocumarina	 <chem>O=C1OC=CC(=C1)C(=O)C2=CC=C(C=C2)[N+](=O)[O-]</chem>
3-clorocumarina	 <chem>O=C1OC=CC(=C1)C(=O)C2=CC=C(C=C2)Cl</chem>

3-bromocumarina	
3-hidroxicumarina	
3-carboxicumarina	
3-cloro-4-hidroxi-7-metoxicumarina	
6-aminocumarina	
6-carboxicumarina	
6-cianocumarina	

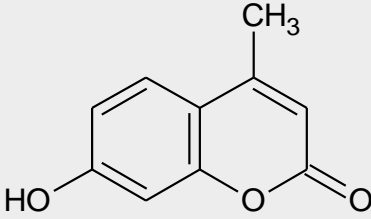
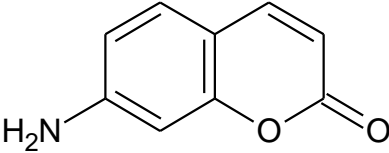
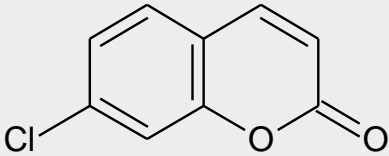
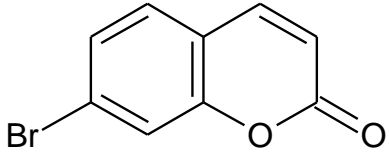
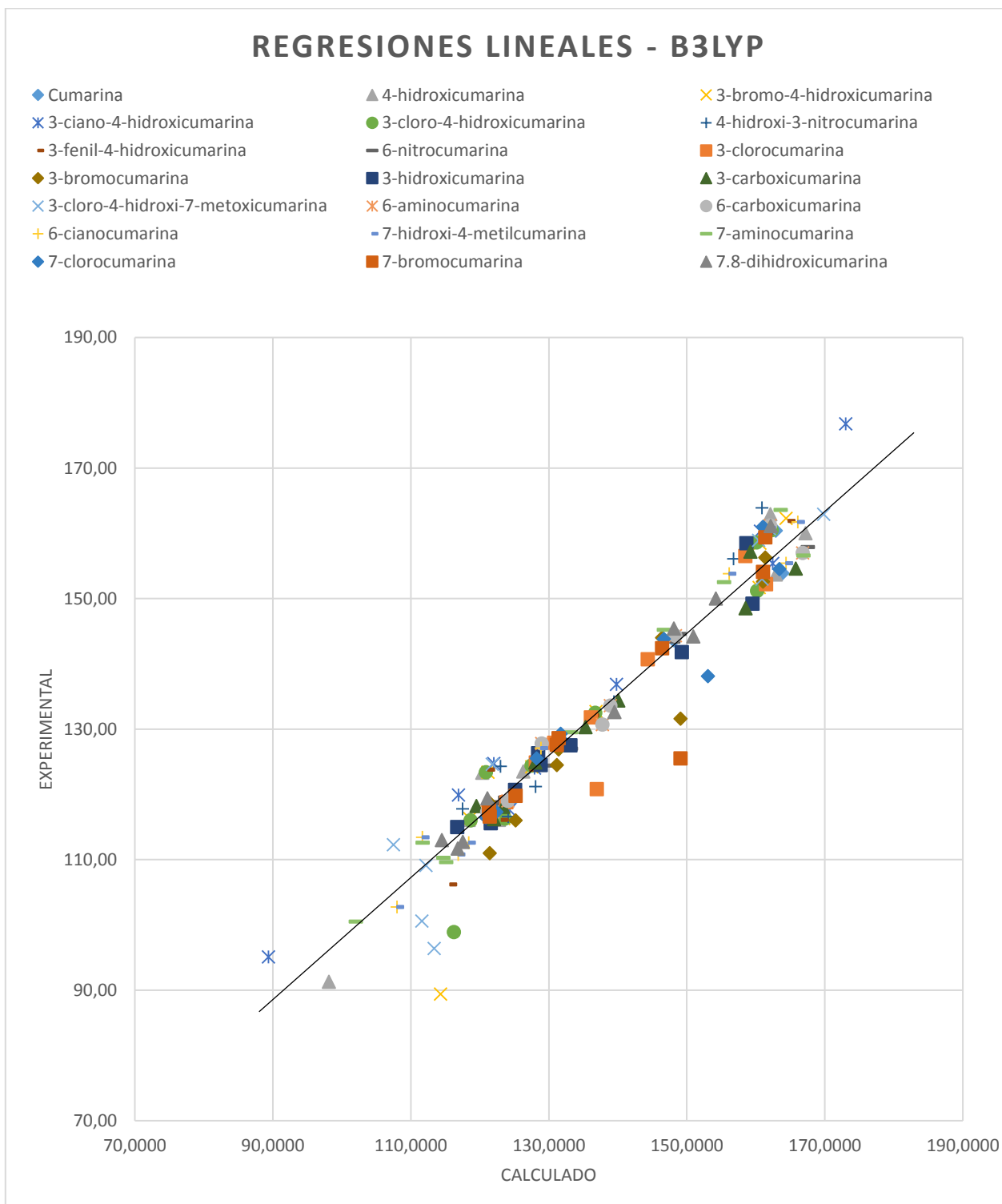
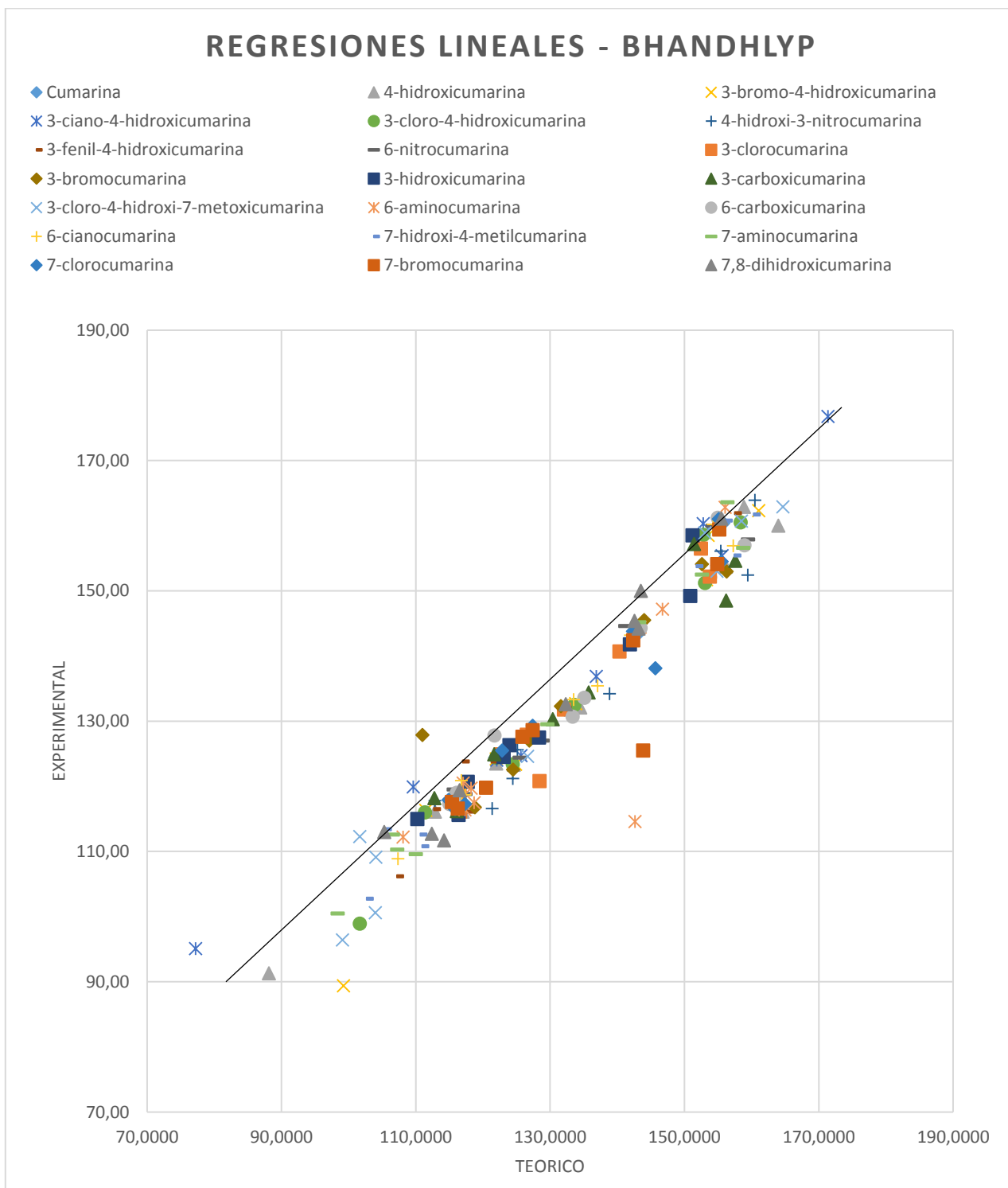
7-hidroxi-4-metilcumarina	
7-aminocumarina	
7-clorocumarina	
7-bromocumarina	

Tabla 2. Lista de las estructuras estudiadas en el análisis estadístico y sus estructuras.

La comparación de los desplazamientos experimentales con los calculados utilizando B3LYP y la base 6-311++G(d,p) se encuentran en la gráfica 1. La gráfica 2 contiene la información a la comparación con la cada calculada a través del modelo BHandHLYP. De ambas gráficas se puede observar un comportamiento lineal, y la data correspondiente a los valores de *pendiente*, *punto de corte* y *coeficiente de correlación* (a, b y  $R^2$ ) se encuentra en la tabla 3.



Gráfica 1. Desplazamientos químicos teóricos (modelado con B3LYP) versus desplazamientos químicos experimentales.



Gráfica 2. Desplazamientos químicos teóricos (modelado con BHandHLYP) versus desplazamientos químicos experimentales.

<b>Estructura</b>	<b>B3LYP 6-311++G(d,p)</b>			<b>BHandHLYP 6-311++G(d,p)</b>		
	a	b	R <sup>2</sup>	a	b	R <sup>2</sup>
<i>Cumarina</i>	0,9745	-1,6282	0,9838	1,0105	-0,4580	0,9876
<i>3-ciano-4-hidroxycumarina</i>	0,9422	7,1671	0,9691	0,8782	20,5460	0,9576
<i>4-hidroxycumarina</i>	0,9731	-0,3901	0,9722	0,9444	7,3781	0,9881
<i>3-bromo-4-hidroxycumarina</i>	1,1099	-20,8220	0,8984	1,0869	-11,4260	0,9708
<i>3-cloro-4-hidroxycumarina</i>	1,0580	-12,8400	0,9428	1,0362	-3,8220	0,9815
<i>4-hidroxi-3-nitrocumarina</i>	0,9992	-5,2623	0,9428	0,9527	5,5279	0,9490
<i>3-fenil-4-hidroxycumarina</i>	1,0074	-5,2623	0,9657	1,0232	-0,0963	0,9756
<i>6-nitrocumarina</i>	0,9668	-0,2424	0,9842	0,9975	1,7923	0,9749
<i>3-clorocumarina</i>	0,9730	-2,0686	0,9085	1,0138	-1,7951	0,9476
<i>3-bromocumarina</i>	0,9656	-2,6478	0,9167	0,8364	23,0310	0,8647
<i>3-hidroxycumarina</i>	0,9380	3,7253	0,9624	0,9929	2,6205	0,9630
<i>3-carboxycumarina</i>	0,8912	9,6236	0,9721	0,8675	18,1970	0,9508
<i>3-cloro-4-hidroxi-7-metoxicumarina</i>	1,0047	-5,2004	0,9387	0,9748	4,5991	0,9697
<i>6-aminocumarina</i>	0,9598	0,9379	0,9743	0,8791	14,2430	0,6927
<i>6-carboxycumarina</i>	0,9598	0,9379	0,9743	0,9631	6,3853	0,9631
<i>6-cianocumarina</i>	0,9770	-0,5954	0,9951	0,9951	2,1613	0,9832
<i>7-hidroxi-4-metilcumarina</i>	0,9770	-0,5954	0,9951	0,9703	5,8567	0,9960
<i>7-aminocumarina</i>	0,9610	2,0212	0,9817	0,9776	4,8381	0,9838
<i>7-clorocumarina</i>	0,9244	5,4523	0,9349	0,9654	5,3684	0,9513
<i>7-bromocumarina</i>	0,9004	7,4948	0,8350	0,9138	10,3880	0,8318
<i>7,8-dihidroxycumarina</i>	0,9949	-3,1705	0,9859	1,0389	-2,3189	0,9695

Tabla 3. Valores de la pendiente (a), el punto de corte (b) y el coeficiente de correlación (R<sup>2</sup>) de las ecuaciones de la recta de la regresión lineal entre la data calculada con ambos modelos y la experimental para cada cumarina.

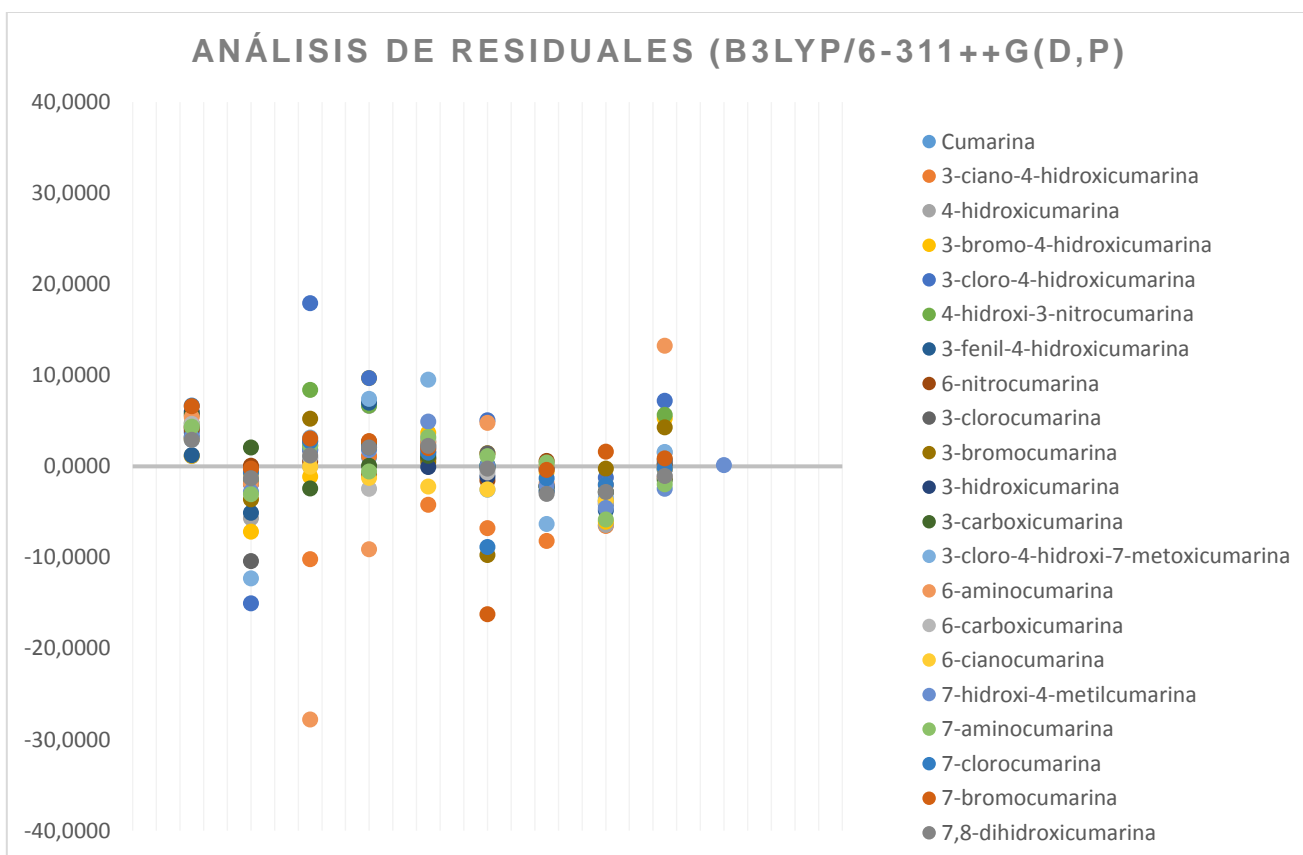
El coeficiente de correlación (R<sup>2</sup>) arroja una primera información sobre la aplicabilidad de los modelos teóricos para la determinación de data espectroscópica de las cumarinas. Se puede observar que, en la mayoría de los casos, el modelo BHandHLYP presenta un mayor valor de R<sup>2</sup>, es decir, que este modelo presenta un mejor ajuste a la data experimental. Y esta observación se evidencia aún más en los gráficos de los residuales.

Para ello, se calculó el valor de desplazamiento químico de <sup>13</sup>C con cada una de las ecuaciones de la recta, tomando como variable independiente a los

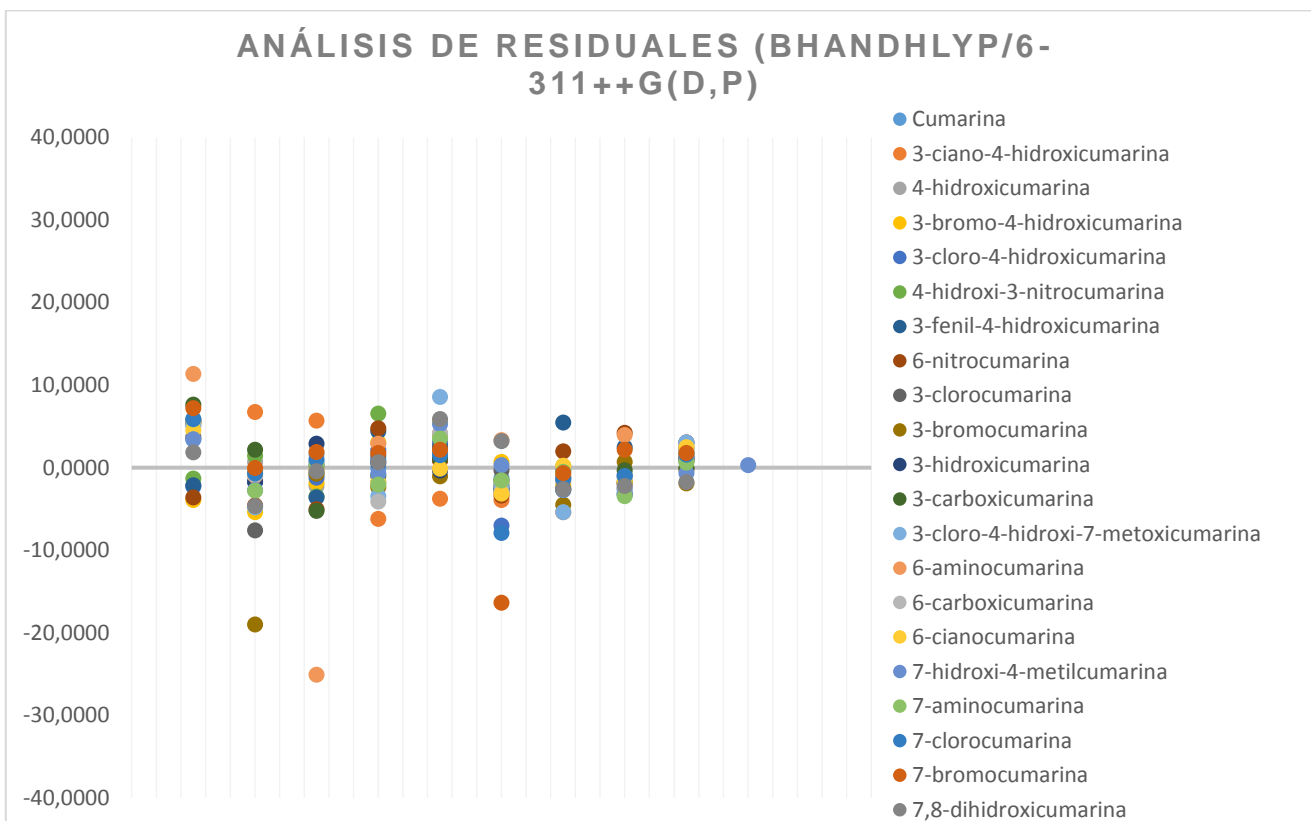


desplazamientos químicos calculados con los modelos computacionales. Este valor se denomina  $\delta_{\text{pred}}$  (desplazamiento predicho) y es restado del desplazamiento experimental ( $\delta_{\text{exp}}$ ) del carbono correspondiente. El resultado de esta resta es el *residual*.

Las gráficas 3 y 4 corresponden al análisis de los residuales para cada modelo estudiado.



Gráfica 3. Análisis de residuales (para el modelo B3LYP).



Gráfica 4. Análisis de residuales (para el modelo BHandHLYP).

De las gráficas de los residuales podemos observar una menor dispersión entre los valores cuando se realiza el análisis con BHandHLYP, lo cual concuerda con el hecho de que los  $R^2$  para este modelo son mayores. El conjunto de estos resultados parece indicar que hay una mejor correlación entre la data experimental y la modelada con el funcional doblemente híbrido BHandHLYP.

El siguiente paso en el análisis estadístico consistió en calcular los errores medio, medio cuadrático y medio absoluto. Estos errores se calculan también mediante los valores de  $\bar{\delta}_{\text{pred}}$  y  $\bar{\delta}_{\text{exp}}$  y se muestran en la tabla 4.

<b>Estructura</b>	<b>EMC</b>		<b>EM</b>		<b>EMA</b>	
	<b>B3LYP</b>	<b>BHandHLYP</b>	<b>B3LYP</b>	<b>BHandHLYP</b>	<b>B3LYP</b>	<b>BHandHLYP</b>
<i>Cumarina</i>	0,0047	0,0130	0,0016	0,0043	1,5028	1,3889
<i>3-ciano-4-hidroxycumarina</i>	0,0017	0,0032	0,0006	0,0011	3,8253	4,6812
<i>4-hidroxycumarina</i>	0,0056	0,0009	0,0019	0,0003	3,1905	2,0487
<i>3-bromo-4-hidroxycumarina</i>	0,0201	0,0059	0,0067	0,0020	4,9392	2,3291
<i>3-cloro-4-hidroxycumarina</i>	0,0002	0,0054	0,0001	0,0018	4,0764	3,5758
<i>4-hidroxi-3-nitrocumarina</i>	6,9620	1,3977	2,3207	0,4659	4,1044	3,1038
<i>3-fenil-4-hidroxycumarina</i>	0,0035	2,5830	0,0012	0,9610	3,9679	2,6993
<i>6-nitrocumarina</i>	0,0069	0,0125	0,0023	0,0042	1,3926	2,1556
<i>3-clorocumarina</i>	0,0201	0,0099	0,0071	0,0035	3,3668	2,5383
<i>3-bromocumarina</i>	0,0166	9,0661	0,0059	3,2053	3,9491	4,7068
<i>3-hidroxycumarina</i>	0,0153	0,0005	0,0054	0,0002	2,4628	2,5985
<i>3-carboxycumarina</i>	0,0103	0,0131	0,0036	0,0046	2,2368	2,7256
<i>3-cloro-4-hidroxi-7-metoxicumarina</i>	0,0143	0,0200	0,0051	0,0071	6,1597	4,5885
<i>6-aminocumarina</i>	5,9079	0,0141	2,0888	0,0050	8,5949	6,7855
<i>6-carboxycumarina</i>	0,0220	0,0068	0,0078	0,0024	2,2148	2,6698
<i>6-cianocumarina</i>	3,0225	0,0196	1,0686	0,0069	1,8129	1,8102
<i>7-hidroxi-4-metilcumarina</i>	0,0703	0,1205	0,0249	0,0426	2,9741	2,4631
<i>7-aminocumarina</i>	0,0176	0,0094	0,0062	0,0033	2,8489	2,5827
<i>7-clorocumarina</i>	0,0150	0,0002	0,0053	0,0001	3,2527	2,7358
<i>7-bromocumarina</i>	0,0093	0,0125	0,0033	0,0044	4,2211	4,2521
<i>7,8-dihidroxycumarina</i>	0,0131	0,0115	0,0046	0,0041	2,1151	2,9101

Tabla 4. Valores de los errores medio (EM), medio cuadrático (EMC) y medio absoluto (EMA) para los modelos B3LYP y BHandHLYP.

Nuevamente, el modelo BHandHLYP presenta los menores errores para la mayoría de los casos.

Lo anteriormente expuesto, aunado al hecho de que los modelos doblemente híbridos de alguna forma toman en cuenta el efecto en los átomos que genera la interacción de sus electrones (que los modelos híbridos como B3LYP no consideran), hicieron que, para este trabajo, se escogiera al modelado con el funcional doblemente híbrido BHandHLYP.

Es interesante resaltar que aquellas cumarinas que contienen al menos un halógeno en su estructura parecen presentar menor correlación entre los desplazamientos químicos calculados y los obtenidos experimentalmente, particularmente en los átomos de las estructuras que se encuentran directamente enlazados con halógenos (principalmente yodo y bromo). La literatura [49] indica que este fenómeno se conoce como **Dependencia Normal del Halógeno (NHD)**, por sus siglas en inglés). Se ha sugerido que los efectos causados por los halógenos se deben a la polarización de espín electrónico inducida por el acoplamiento espín-orbital [49]. Posteriormente, y gracias al desarrollo e implementación de las técnicas *ab initio* Hartree-Fock y la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) existen tratamientos más cuantitativos de las correcciones espín-orbital a los desplazamientos químicos de RMN. Estos enfoques han ayudado a confirmar que el principal efecto creado por los átomos pertenecientes al grupo **NHD** es en gran medida la consecuencia de la interacción espín-orbital. Por este motivo, para realizar los cálculos que permiten considerar el efecto NHD se desarrollaron protocolos que incluyen un método que permite la *suma sobre todos los estados*, incluyendo perturbaciones, en la Teoría de Funcionales de la Densidad (**SOS-DFPT**) [43].

➤ **Determinación de las propiedades fisicoquímicas.**

Las propiedad de mayor interés en este trabajo es la energía libre de Gibbs de solvatación. Existen tres métodos principales para estudiar sistemas químicos solvatados, estos son: métodos explícitos, métodos implícitos y métodos híbridos. Los métodos explícitos buscan emular las interacciones del soluto con las moléculas de solvente; en principio son rigurosos si bien altamente costosos computacionalmente. Los métodos implícitos consideran el solvente como un medio continuo, en el cual se sumerge en soluto envuelto en unas esferas que reflejan el efecto de la interacción soluto-solvente. Estos son efectos polares y no consideran interacciones explícitas como puentes de hidrógeno. Su ventaja principal es el bajo costo computacional. Los métodos híbridos consisten en la combinación de los dos métodos anteriores: se considera el soluto interaccionando con moléculas de solvente, embebidos en un medio continuo que representa al solvente.

Para el estudio termoquímico de sistemas orgánicos como el que se presenta en este trabajo, la literatura recomienda los métodos continuos (implícitos). Tomasi y col [52] definen éstos métodos en base a las siguientes características: soluto, interacción soluto-solvente, concentración de la solución y solventes isotrópicos. En cuanto al soluto, los autores indican que éste se describe en un nivel de mecánica cuántica homogéneo. Esto significa que se consideran procedimientos computacionales basados en descripciones clásicas o semi-clásicas para modelar el soluto. La interacción soluto-solvente, por otro lado, se limitan a aquellas de origen electrostático. Los autores hacen incapié en que existen otras interacciones importantes y que el motivo por el cual se escoge dar prioridad a aquellas de características electrostáticas es netamente por conveniencia. Además, estos modelos se aplican para el estudio de soluciones muy diluidas. Por último, estos modelos consideran al solvente como un medio isotrópico cuando se encuentra en equilibrio (a una presión y temperatura dados).

Existe además un concepto básico para todos los modelos continuos, que es la llamada “cavidad”. El soluto se encuentra dentro de esta cavidad, la cual se introduce dentro de un medio continuo dieléctrico que actúa como solvente (y cuya constante dieléctrica es la del solvente de interés). La forma y el tamaño de la cavidad pueden cambiar según el modelo continuo utilizado. En general, se cuida que toda la molécula del soluto quepa cómodamente dentro de la cavidad, pero sin que ésta última sea demasiado grande [52].

El punto clave de estos modelos es, por supuesto, la interacción soluto-solvente. La física de esta interacción es simple. La distribución de carga del soluto,  $\rho_M$ , dentro de la cavidad, polariza el continuo dieléctrico y éste, polariza la distribución de carga del soluto. Esta definición de la interacción corresponde a un proceso auto-consistente, que se resuelve numéricamente mediante un proceso iterativo.

Dentro de los métodos continuos, resaltan aquellos del tipo **ACS**, o métodos de superficie de carga aparente. Estos definen un potencial de carga en todo el espacio donde se encuentra el sistema de estudio. Y en este conjunto de métodos, el modelo **PCM**, o modelo del continuo polarizable es el de más amplio uso. Describen una cantidad ilimitada de solutos, cada uno equipado con su propia cavidad y superficie de carga aparente, que interaccionan entre sí a través del campo dieléctrico. Estos modelos consideran también la heterogeneidad del medio, mediante el uso de regiones dieléctricas no interaccionantes y de distinta permitividad a través de todo el espacio. Además, permiten que la geometría de la cavidad se vea relajada (y cambie) según se modifica la isodensidad de la molécula de soluto tras cada cálculo iterativo [52].

Originalmente, los modelos de solvatación se encontraban limitados dentro de los confines del cálculo de nivel Hartree-Fock. Actualmente es posible hacer uso de niveles de cálculo de mayor nivel, como los **DFT** (teoría del funcional de densidad). De hecho, los métodos de solvatación continua acoplados con DFT se han convertido en la técnica rutinaria para el estudio de sistemas solvatados [52].

Por mencionar algunos ejemplos, se puede citar el trabajo de Raspoet y col [53], quienes en 1998 ya hacían uso del conjunto DFT/PCM para el estudio y elucidación del mecanismo de aminación de diversas cetonas. Así mismo, en 2002, Mennucci y col [54] fueron capaces de estudiar la actividad óptica de un número de estructuras orgánicas utilizando DFT/PCM. Los autores hacen incapié al hecho de que los valores de las propiedades ópticas determinadas con este método de trabajo presentaba muy poca dispersión del valor real, para una variedad importante de solventes. Más recientemente, en 2007 Enchev y col [55], quienes en el 2007 estudiaron el equilibrio tautomérico de formamida, tioformamida, selenoformamida, 2-amino-4-oxo-oxalina, 2-amino-4-oxo-tiazolina y 5-fluoruroacil en fase gas y solvatando en agua mediante niveles de teoría post-HF (incluyendo DFT) y utilizando modelos de solvatación explícitos, híbridos e implícitos. Los autores concluyen que el estudio del sistema mediante PCM es razonable en el estudio de estos sistemas. Incluso en este año, 2018, investigadores en todo el mundo siguen utilizando el modelo de solvatación PCM para el estudio de equilibrios tautoméricos y otros sistemas de interés orgánico. Zhang y col [56], en 2017 realizaron una comparación entre modelos de solvatación explícitos e implícitos y concluyeron que si bien los métodos explícitos arrojan resultados muy cercanos a los valores experimentales de  $\Delta G$  de solvatación, los métodos PCM (o derivados) también presentan resultados reproducibles y muy cercanos a los reales. Karimzadeh y col [57] estudiaron los distintos conformeros y la tautomerización de la guanilúrea utilizando PCM como modelo de solvatación. Así mismo, en 2018, Salimi y col [58]

realizaron el estudio de el equilibrio tautomérico de la 1,2,5-Oxadiazol-4,3-diamina en agua utilizando el conjunto DFT/PCM.

Para el cálculo de la energía libre de solvatación, ésta se calcula respecto a un sistema compuesto de un líquido puro imperturbado en equilibrio y un sistema compuesto sólo por la molécula de soluto en una fase separada, considerándolo un gas ideal [52].

Tomando en cuenta todo lo anterior, se realizó el cálculo del  $\Delta G$  de solvatación de los tautómeros estudiados en los solventes de interés.

Para ello se tomó el valor de la energía libre de Gibbs (G), de los archivos de salida de la optimización en fase gas y en el solvente el cual se encuentra en el apartado *Thermochemistry* (más detalles en el **Apéndice II**). Estos valores se calculan en unidades de Hartree/partícula y se muestran en la tabla 5 y 6.

Solvente	3-ciano-4-oxycumarina (A)	3-ciano-4-hidroxycromona (C)	3-ciano-4-hidroxycumarina (B)
Fase gas	-664,177873	-664,183477	-664,194696
C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	-664,186263	-664,191004	-664,202203
CHCl <sub>3</sub>	-664,191536	-664,195692	-664,206772
EtOH	-664,196850	-664,200364	-664,211361
CH <sub>3</sub> OH	-664,197196	-664,200670	-664,211657
CH <sub>3</sub> CN	-664,197290	-664,200755	-664,211738
H <sub>2</sub> O	-664,197837	-664,201255	-664,212226

Tabla 5. Valores de G (Hartree/partículas) de los tautómeros del Equilibrio 1, calculados con el método BHandHLYP y la base 6-311++G(d,p).



Solvente	3-ciano-4-hidroxi-6-nitrooxicumarina (D)	3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocromona (E)	3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina (F)
Fase gas	-868,620635	-868,615936	-868,638986
C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	-868,631249	-868,626653	-868,648885
CHCl <sub>3</sub>	-868,638013	-868,643685	-868,650234
EtOH	-868,644965	-868,638855	-868,649774
CH <sub>3</sub> OH	-868,645624	-868,639234	-868,650134
CH <sub>3</sub> CN	-868,645548	-868,639340	-868,650234
H <sub>2</sub> O	-868,646300	-868,639960	-868,650816

Tabla 6. Valores de G (Hartree/partículas) de los tautómeros del Equilibrio 2, calculados con el método BHandHLYP y la base 6-311++G(d,p).

Con esta data, fue posible calcular la energía libre de Gibbs de solvatación ( $\Delta G_{\text{solv}}$ ), que no es más que el cambio en dicha energía cuando un ion o molécula se transfiere la fase gaseosa (o vacío) a un disolvente. Se calcula mediante la resta de la energía libre de Gibbs en cada solvente menos la correspondiente a la fase gaseosa. Las tablas 6 y 7 presenta los valores de  $G_{\text{solv}}$  para los tautómeros de los equilibrios 1 y 2 en Kcal/mol.

Solvente	3-ciano-4-oxicumarina (A)	3-ciano-4-hidroxicromona (C)	3-ciano-4-hidroxicumarina (B)
C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	-5,2618	-4,7206	-4,7080
CHCl <sub>3</sub>	-8,5688	-7,6606	-7,5735
EtOH	-11,9014	-10,5907	-10,4515
CH <sub>3</sub> OH	-12,1184	-10,7826	-10,6371
CH <sub>3</sub> CN	-12,1774	-10,8359	-10,6879
H <sub>2</sub> O	-12,5204	-11,1495	-10,9939

Tabla 7. Valores de  $\Delta G_{\text{solv}}$  (Kcal/mol) de los tautómeros del Equilibrio 1, a partir del modelo PCM.

Solvente	3-ciano-4-hidroxi-6-nitrooxicumarina (D)	3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocromona (F)	3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina (E)
----------	--	--------------------------------------	---------------------------------------

C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	-6,6566	-6,2082	-6,7212
CHCl <sub>3</sub>	-10,8986	-7,0542	-20,6640
EtOH	-15,2586	-6,7657	-14,3737
CH <sub>3</sub> OH	-15,5464	-6,9915	-14,6113
CH <sub>3</sub> CN	-15,6242	-7,0542	-14,6778
H <sub>2</sub> O	-16,0958	-7,4192	-15,0667

Tabla 8. Valores de  $\Delta G_{\text{solv}}$  (Kcal/mol) de los tautómeros del Equilibrio 2, a partir del modelo PCM.

La energía libre de Gibbs permite ver el efecto que el solvente ejerce en la estabilización de una estructura química. Dicha estabilidad se debe a las interacciones entre el soluto y el solvente. Se sabe que una diferencia de energía de solvatación negativa ( $\Delta G_{\text{solv}} < 0$ ) significa que el solvente está estabilizando al compuesto. Así, como se muestra en las Tablas N° 6 y N° 7, todas las cumarinas involucradas en los equilibrios de interés se encuentran estabilizadas en los seis solventes estudiados.

Ahora bien, de todos los solventes empleados, sólo los alcoholes y el agua son capaces de formar enlaces de hidrógeno por donación de pares de electrones y por aceptación de protones. El acetonitrilo y el cloroformo interactúan con las cumarinas mediante interacciones de dipolo-dipolo. Sin embargo, al comparar los solventes metanol ( $\epsilon = 32,63$ ) y acetonitrilo ( $\epsilon = 36,64$ ) notamos que tienen constantes dieléctricas similares. Se sabe que el modelo de solvatación PCM considera al solvente como un medio continuo, y toma como única variable el valor de su constante dieléctrica. Los valores de  $\Delta G_{\text{solv}}$  de las estructuras en dichos solventes son suficientemente similares como para interpretar que el modelo sólo está considerando a la constante dieléctrica para estudiar la interacción soluto-solvente.

Este resultado difiere del obtenido por Cabrera y col [28], donde los valores de  $\Delta G_{\text{solv}}$  para los tres tautómeros de la 3-ciano-4-hidroxycumarina en los solventes acetonitrilo y metanol presentan una diferencia significativa. Esta discordancia entre los resultados obtenidos en ambos trabajos podría deberse al uso del modelo doblemente híbrido. En el trabajo de investigación de Grimme y col. [30], presentan este nuevo modelo, explican que éste describe mejor los sistemas con interacciones del tipo enlace de hidrógeno. Esta información es confirmada por Boese [44] y Zhao y col [45] quienes indican que los métodos doblemente híbridos parecen corregir en cierta medida los errores asociados a los cálculos de la energía de dispersión generada por los puentes de hidrógeno, potenciado además por el uso de bases grandes, como la que se utilizó en este trabajo. Sin embargo, ambas referencias señalan que el menor error asociado a estas interacciones se obtiene al trabajar con los modelos del tipo Møller-Plesset.

### **Estudio de los equilibrios tautoméricos.**

A partir de los valores de Energía Libre de Gibbs de las estructuras involucradas en cada equilibrio fue posible determinar los  $\Delta G$  de los equilibrios entre cada par de tautómeros. Estos valores se encuentran en las tablas 9 y 10. Así mismo, se muestra nuevamente la figura 23, correspondiente a los equilibrios 1 y 2 y sus respectivas estructuras.

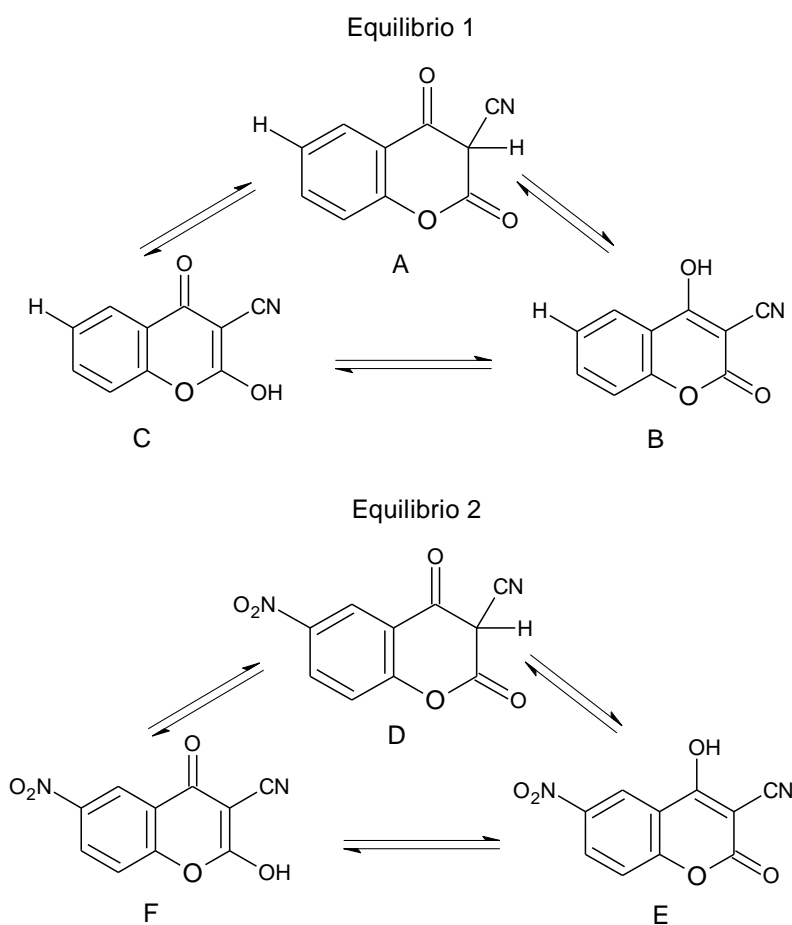


Figura 23. Equilibrios tautoméricos de la 3-ciano-4-hidroxycumarina (equilibrio 1) y de la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina (equilibrio 2).

	Fase gas	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	CHCl <sub>3</sub>	EtOH	CH <sub>3</sub> OH	CH <sub>3</sub> CN	H <sub>2</sub> O
	$\Delta G$ (Kcal/mol)	$\Delta G$ (Kcal/mol)	$\Delta G$ (Kcal/mol)	$\Delta G$ (Kcal/mol)	$\Delta G$ (Kcal/mol)	$\Delta G$ (Kcal/mol)	$\Delta G$ (Kcal/mol)
A $\rightleftharpoons$ C	-3,5145	-2,9733	-2,6064	-2,2038	-2,1787	-2,1730	-2,1436
A $\rightleftharpoons$ B	-10,5505	-9,9968	-9,5553	-9,1016	-9,0692	-9,0610	-9,0241
C $\rightleftharpoons$ B	-3,3145	-2,9733	-2,6064	-2,2038	-2,1787	-2,1731	-2,1436

Tabla 9. Valores de  $\Delta G$  (Kcal/mol) de los tautómeros del Equilibrio 1.

	Fase gas	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	CHCl <sub>3</sub>	EtOH	CH <sub>3</sub> OH	CH <sub>3</sub> CN	H <sub>2</sub> O
	$\Delta G$ (Kcal/mol)	$\Delta G$ (Kcal/mol)	$\Delta G$ (Kcal/mol)	$\Delta G$ (Kcal/mol)	$\Delta G$ (Kcal/mol)	$\Delta G$ (Kcal/mol)	$\Delta G$ (Kcal/mol)
F $\rightleftharpoons$ D	-2,9470	-2,8823	6,8184	-3,8319	-3,8821	-3,8933	-3,9761
D $\rightleftharpoons$ E	-11,5088	-11,0604	-7,6644	-3,0159	-2,9539	-2,9388	-2,8322
F $\rightleftharpoons$ E	-14,4558	-13,9428	-7,1175	-6,8479	-6,8359	-6,8321	-6,8083

Tabla 10. Valores de  $\Delta G$  (Kcal/mol) de los tautómeros del Equilibrio 2.

Los valores negativos de los  $\Delta G$  de cada equilibrio indican que éstos están desplazados hacia la formación del producto. Así mismo, reflejan que la especie mayoritaria en ambos equilibrios es la correspondiente a la cumarina 4-hidroxilada, a saber: la 3-ciano-4-hidroxycumarina (estructura B) del equilibrio 1 y la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina (estructura E) del equilibrio 2. Este resultado concuerda con la evidencia experimental.

Ahora bien, con el fin de estudiar el efecto del grupo nitro, se calcularon las constantes de equilibrio térmico ( $K_T$ ). Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 11, 12 y 13.

	$K_T$ Gas	$K_T$ C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	$K_T$ CHCl <sub>3</sub>	$K_T$ CH <sub>3</sub> CN	$K_T$ EtOH	$K_T$ CH <sub>3</sub> OH	$K_T$ H <sub>2</sub> O
C $\rightleftharpoons$ B	1,44E+05	1,41E+05	1,24E+05	1,12E+05	1,14E+05	1,12E+05	1,11E+05
F $\rightleftharpoons$ E	3,95E+10	1,66E+10	1,65E+05	1,02E+05	1,05E+05	1,03E+05	9,78E+04

Tabla 11. Comparación de las constantes de equilibrio  $K_T$  para el equilibrio entre la 3-ciano-4-oxocumarina y la 3-ciano-4-hidroxycumarina (C  $\rightleftharpoons$  B) y el equilibrio entre la 3-ciano-4-oxo-6-nitrocumarina y la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina (F  $\rightleftharpoons$  E).

Para el equilibrio  $C \rightleftharpoons B$ , se puede observar que los valores de  $K_T$  en todos los medios estudiados se encuentran en el orden de  $1 \times 10^{+05}$ . Por otro lado, en el equilibrio  $F \rightleftharpoons E$  (que corresponde al equilibrio entre la cumarina y la cromona nitradas) se puede apreciar un cambio en el orden de magnitud de la constante para los solventes benceno y agua, así como en el caso en el que el sistema se encuentra en el vacío. Pareciera que el grupo nitro aumenta de manera significativa la estabilidad de la cumarina en benceno.

La constante del equilibrio tautomérico se puede definir como la relación entre las concentraciones molares del producto y del reactante, se puede interpretar que a medida que disminuye la constante dieléctrica del medio, disminuye así mismo la concentración de la 3-ciano-4-oxo-6-nitrocumarina (estructura F).

	$K_T$ Gas	$K_T$ $C_6H_6$	$K_T$ $CHCl_3$	$K_T$ $CH_3CN$	$K_T$ EtOH	$K_T$ $CH_3OH$	$K_T$ $H_2O$
$A \rightleftharpoons B$	5,42E+07	2,13E+07	1,01E+07	4,38+06	4,69E+06	4,44E+06	4,12E+06
$D \rightleftharpoons E$	2,73E+08	1,28E+08	4,15E+05	1,43+02	1,62E+02	1,46E+02	1,19E+02

Tabla 12. Comparación de las constantes de equilibrio  $K_T$  para el equilibrio entre la 3-ciano-4-oxocromona y la 3-ciano-4-hidroxycumarina ( $A \rightleftharpoons B$ ) y el equilibrio entre la 3-ciano-4-oxo-6-nitrocromona y la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina ( $D \rightleftharpoons E$ ).

Para el equilibrio  $A \rightleftharpoons B$  se observa una disminución progresiva de la  $K_T$  a medida que aumenta la polaridad del medio, por lo que pareciera que la concentración del producto B (3-ciano-4-hidroxycumarina) disminuye a medida que aumenta la polaridad del medio. Este mismo efecto se observa para el equilibrio  $D \rightleftharpoons E$ , pero el cambio en los valores de  $K_T$  se ve mucho más pronunciado.

Para el equilibrio  $A \rightleftharpoons C$  se observa nuevamente una disminución de las  $K_T$  a medida que aumenta la polaridad del medio, traduciéndose en una disminución de la concentración del producto (3-ciano-4-oxocumarina, estructura C) según

aumenta la polaridad. Para el equilibrio  $D \rightleftharpoons F$ , sin embargo, se muestra que casi todas las  $K_T$  son negativas, lo cual implica que el equilibrio está muy poco favorecido. Así mismo, y al igual que se observó en la tabla 13, el valor obtenido para el solvente cloroformo es la excepción al comportamiento general. Pareciera ser que la estructura F, la 3-ciano-4-oxi-6-nitrocumarina es especialmente estable en cloroformo.

	$K_T$ Gas	$K_T$ $C_6H_6$	$K_T$ $CHCl_3$	$K_T$ $CH_3CH$	$K_T$ EtOH	$K_T$ $CH_3OH$	$K_T$ $H_2O$
$A \rightleftharpoons C$	3,77E+02	1,51E+02	8,14E+01	3,92E+01	4,12E+01	3,95E+01	3,73E+01
$D \rightleftharpoons F$	6,92E-03	7,71E-03	9,95E+04	1,40E-03	1,55E-03	1,43E-03	1,22E-03

Tabla 13. Comparación de las constantes de equilibrio  $K_T$  para el equilibrio entre la 3-ciano-4-oxocromona y la 3-ciano-4-oxocumarina ( $A \rightleftharpoons C$ ) y el equilibrio entre la 3-ciano-4-oxo-6-nitrocromona y la 3-ciano-4-oxi-6-nitrocumarina ( $D \rightleftharpoons F$ ).

En general, el estudio de las constantes de equilibrio muestra que las estructuras 4-hidroxiladas: la 3-ciano-4-hidroxycumarina (estructura B) y la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina (estructura F) son las más favorecidas. Por otra parte, se observa que los equilibrios que presentan las mayores constantes de equilibrio  $K_T$  son  $A \rightleftharpoons B$  y  $F \rightleftharpoons E$ , éste último, sin embargo, requiere la formación de la estructura F, y como se puede apreciar en la tabla 13, la formación de F está poco favorecida en todos los medios (excepto cloroformo). Por este motivo, se considera que el equilibrio mayoritario debe ser  $D \rightleftharpoons E$ , que tiene también altas constantes de formación, y donde la obtención del producto de partida (estructura D) a partir de la estructura F se encuentra favorecida.

### Estudio de los estados de transición

Los estados de transición corresponden a estructuras de alta energía que representan la estructura intermedia entre el reactante y el producto. Dicha estructura fue estudiada en este proyecto con la finalidad de entender mejor por qué los tautómeros B y E son los mayoritarios en sus respectivos equilibrios.

Los valores de H y G para el equilibrio  $A \rightleftharpoons B$  se muestran en la tabla 14, y los valores termodinámicos calculados se encuentran en la tabla 15.

Solvente	3-ciano-4-oxicumarina (A)		Estado de transición (AB <sup>#</sup> )		3-ciano-4-hidroxycumarina (B)	
	G	H	G	H	G	H
Fase gas	-664,177873	-664,129571	-664,077470	-664,029943	-664,194696	-664,147238
C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	-664,186263	-664,138123	-664,090449	-664,042798	-664,202203	-664,138123
CHCl <sub>3</sub>	-664,191536	-664,143440	-664,095407	-664,047788	-664,206772	-664,143440
EtOH	-664,196850	-664,148724	-664,100215	-664,052623	-664,211361	-664,148724
CH <sub>3</sub> OH	-664,197196	-664,149071	-664,100537	-664,052933	-664,211657	-664,149071
CH <sub>3</sub> CN	-664,197290	-664,149166	-664,100623	-664,053018	-664,211738	-664,797290
H <sub>2</sub> O	-664,197837	-664,197837	-664,101125	-664,053519	-664,212226	-664,197837

Tabla 14. Valores de G de las estructuras A, B y su estado de transición AB<sup>#</sup> determinados con el modelo BHandHLYP/6-311++G(d,p).

Un valor negativo de la entropía de formación del estado de transición implica que el mismo tiene una estructura “ordenada”. Esto es consistente con lo esperado para una estructura cíclica y rígida que está sufriendo la migración de uno de sus átomos.

	Gas	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	CHCl <sub>3</sub>	EtOH	CH <sub>3</sub> OH	CH <sub>3</sub> CN	H <sub>2</sub> O
$\Delta H^\#$ (Kcal/mol)	62,5176	59,8174	60,0226	60,3043	60,3276	60,2962	60,3665
$\Delta G^\#$ (Kcal/mol)	63,0039	60,1242	60,3219	60,6394	60,6545	60,6595	60,6877
$\Delta S^\#$ (cal/mol)	-1,762	-1,03	-1,067	-1,122	-1,096	-1,095	-1,088
$\Delta H-1$ (Kcal/mol)	-73,6038	-70,2661	-70,0471	-69,9178	-69,9109	-69,8720	-69,9015



$\Delta G-1$ (Kcal/mol)	-73,5605	-70,1268	-69,8827	-69,7452	-69,7289	-69,7258	-69,4108
$\Delta G$ (Kcal/mol)	-10,5505	-9,9968	-9,5553	-9,1016	-9,0692	-9,0610	-9,0241
Ea (Kcal/mol)	64,96	62,26	62,47	62,75	62,77	62,74	68,81
K <sup>#</sup>	6,57E-47	8,48E-45	6,08E-45	3,56E-45	3,47E-45	3,44E-45	3,28E-45
k (s <sup>-1</sup> )	1,59E+61	1,13E+59	1,59E+59	2,74E+59	2,81E+59	2,84E+59	2,98E+59

$$\Delta G-1 = G_{(\text{Producto})} - G_{(\text{TS})}$$

$$\Delta H-1 = H_{(\text{Producto})} - H_{(\text{TS})}$$

Tabla 15. Comparación entre las variaciones de propiedades termodinámicas asociadas al Estado de Transición del equilibrio  $A \rightleftharpoons B$ :  $\Delta H^\#$ ,  $\Delta G^\#$ ,  $\Delta S^\#$ ,  $\Delta H-1$ ,  $\Delta G-1$ ,  $\Delta S-1$ , Ea, K<sup>#</sup> y k, Método BHandHLYP/6-311++G(d,p).

El mismo estudio se realizó para el equilibrio  $D \rightleftharpoons E$ , y la información se encuentra contenida en las tablas 16 y 17

Solvente	3-ciano-4-oxi-6-nitrocumarina (D)		Estado de transición (DE <sup>#</sup> )		3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina (E)	
	G	H	G	H	G	H
Fase gas	-868,620635	-868,565565	-868,519129	-868,464792	-868,648885	-868,594359
C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	-868,631249	-868,576366	-868,534129	-868,479728	-868,650234	-868,597573
CHCl <sub>3</sub>	-868,638013	-868,583209	-868,535629	-868,481177	-868,649774	-868,597067
EtOH	-868,644965	-868,590154	-868,094469	-868,047035	-868,650134	-868,597463
CH <sub>3</sub> OH	-868,645424	-868,590605	-868,542263	-868,487864	-868,650234	-868,597573
CH <sub>3</sub> CN	-868,645548	-868,590732	-868,543005	-868,488650	-868,650816	-868,598217
Solvente	-868,646300	-868,591470	-868,542341	-868,487988	-868,648885	-868,594359

Tabla 16. Valores de G de las estructuras D, E y su estado de transición DE<sup>#</sup> determinados con el modelo BHandHLYP/6-311++G(d,p).

	Gas	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	CHCl <sub>3</sub>	EtOH	CH <sub>3</sub> OH	CH <sub>3</sub> CN	H <sub>2</sub> O
$\Delta H^\#$ (Kcal/mol)	60,2987	60,6413	68,5950	61,3322	64,7477	61,3673	61,3993
$\Delta G^\#$ (Kcal/mol)	60,6570	60,9306	68,8742	61,4872	61,5179	61,6573	61,6886
$\Delta S^\#$ (cal/mol)	-1,202	-0,218	-0,917	-0,518	-0,533	-0,933	-0,969
$\Delta H-1$ (Kcal/mol)	-72,3180	-71,9321	-77,6086	-65,6702	-65,6626	-65,6601	-65,6332

$\Delta G-1$ (Kcal/mol)	-72,1724	-71,9974	-76,5430	-64,5049	-64,4735	-64,5978	-64,5225
$\Delta G$ (Kcal/mol)	-11,5088	-11,0604	-7,6644	-3,0159	-2,9539	-2,9388	-2,8322
Ea (Kcal/mol)	62,74	63,08	71,04	63,77	67,19	63,81	63,84
$K^\ddagger$	3,45E-45	2,18E-45	3,27E-51	8,50E-46	8,07E-46	6,38E-46	6,05E-46
$k$ (s <sup>-1</sup> )	6,90E+62	1,14E+63	2,62E+69	3,19E+63	3,38E+63	4,36E+63	4,62E+63

$$\Delta G-1 = G_{(\text{Producto})} - G_{(\text{TS})}$$

$$\Delta H-1 = H_{(\text{Producto})} - H_{(\text{TS})}$$

Tabla 17. Comparación entre las variaciones de propiedades termodinámicas asociadas al Estado de Transición del equilibrio  $D \rightleftharpoons E$ :  $\Delta H^\ddagger$ ,  $\Delta G^\ddagger$ ,  $\Delta S^\ddagger$ ,  $\Delta H-1$ ,  $\Delta G-1$ ,  $\Delta S-1$ , Ea,  $K^\ddagger$  y  $k$ , Método BHandHLYP/6-311++G(d,p).

Al igual que el equilibrio anterior, los valores de entropía de formación del estado de transición,  $\Delta S^\ddagger$ , son negativos en todos los medios estudiados. Igualmente, la solvatación genera un aumento del valor de este parámetro termodinámico.

Por otra parte, al realizar la comparación entre los valores de  $\Delta S^\ddagger$  del primer equilibrio  $A \rightleftharpoons B$  con los correspondientes al equilibrio entre las cumarinas nitradas  $D \rightleftharpoons E$ , se observa que la presencia del grupo nitro pareciera disminuir de forma significativa del  $\Delta S^\ddagger$  de los tautómeros en los sistemas solvatados.

Para continuar el análisis estructural de los estados de transición, se midieron las longitudes y los ángulos de enlace de las estructuras involucradas en los equilibrios mayoritarios (a saber,  $A \rightleftharpoons B$  y  $D \rightleftharpoons E$ ). Así mismo, fueron determinados los órdenes de enlace naturales (**NBO** por sus siglas en inglés) del reactante, el producto y el estado de transición con la finalidad de determinar el porcentaje de evolución del estado de transición (%Ev). Para ello se utilizó la ecuación propuesta por Moyano y colaboradores [46].

$$\%Ev = \delta B_i \cdot 100$$

(Ecuación 48)

Donde  $\delta B_i$  es la variación relativa del orden de enlace de Wiberg de cada estado de transición para cada enlace (i), y se define matemáticamente mediante la ecuación 50.

$$\delta B_i = \frac{B_i^{ET} - B_i^R}{B_i^P - B_i^R}$$

(Ecuación 49)

La figura 24 muestra la numeración de las estructuras involucradas en los equilibrios principales de cada sistema, la figura 25 muestra la estructura de los estados de transición  $[AB]^\ddagger$  en gas y cloroformo y la figura 26 muestra la estructura del estado de transición  $[DE]^\ddagger$  en los mismos medios. Las tablas subsiguientes muestran la información correspondiente a las características estructurales mencionadas anteriormente.

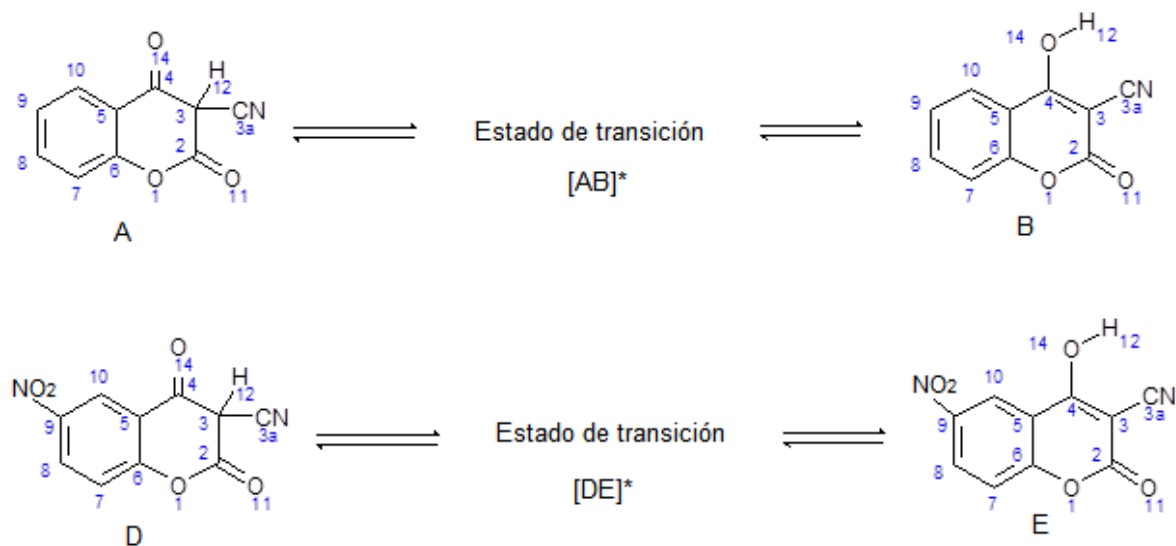


Figura 24. Numeración de las estructuras A, B, D y E en sus respectivos equilibrios tautoméricos.

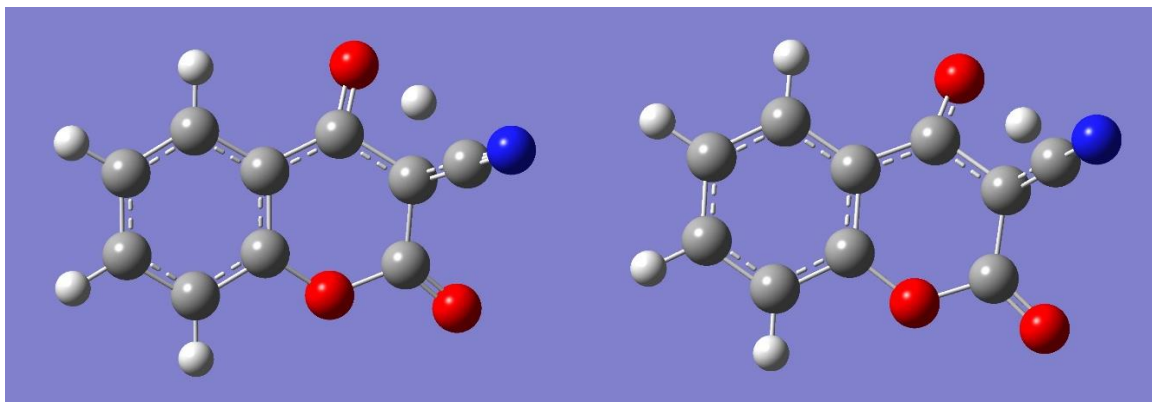


Figura 25. Estructura del estado de transición  $[AB]^\ddagger$  en fase gas (izquierda) y en  $\text{CHCl}_3$ (derecha).

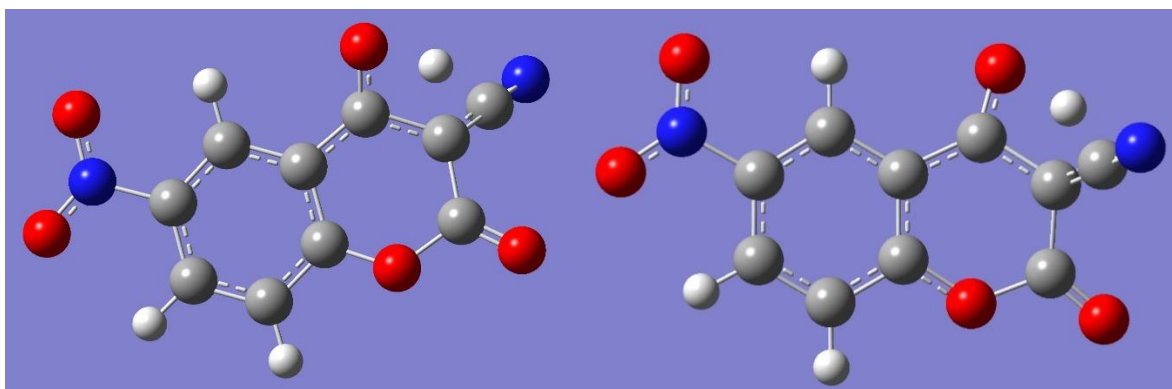


Figura 26. Estructura del estado de transición  $[DE]^\ddagger$  en fase gas (izquierda) y en  $\text{CHCl}_3$ (derecha).

En las tablas 18 a 22 se muestran las distancias de enlace entre los átomos que se ven más involucrados en la tautomerización de la 3-ciano-4-oxocumarina y la 3-ciano-4-hidroxycumarina (equilibrio  $A \rightleftharpoons B$ ) en fase gas y en cloroformo, así como también las distancias de enlace de los átomos que participan en el equilibrio tautomérico entre la 3-ciano-4-oxo-6-nitrocumarina y la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina (equilibrio  $D \rightleftharpoons E$ ).

Enlace	3-ciano-4-oxocumarina (A)	Estado de transición [AB] <sup>#</sup>	3-ciano-4-hidroxycumarina (B)
C <sub>4</sub> -O <sub>14</sub>	1,19112	1,24981	1,31963
C <sub>3</sub> -H <sub>12</sub>	1,09373	1,45993	2,44015
C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	1,53452	1,46016	1,36138
O <sub>14</sub> -H <sub>12</sub>	2,88282	1,29941	0,95831

Tabla 18. Distancias de enlace (Å) en fase gas de las estructuras involucradas en el equilibrio entre la 3-ciano-4-oxocumarina y la 3-ciano-4-hidroxycumarina.

Enlace	3-ciano-4-oxocumarina (A)	Estado de transición [AB] <sup>#</sup>	3-ciano-4-hidroxycumarina (B)
C <sub>4</sub> -O <sub>14</sub>	1,19420	1,24948	1,31412
C <sub>3</sub> -H <sub>12</sub>	1,09377	1,45124	2,46190
C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	1,53322	1,46349	1,36572
O <sub>14</sub> -H <sub>12</sub>	2,88001	1,30670	0,95802

Tabla 19. Distancias de enlace (Å) en CHCl<sub>3</sub> de las estructuras involucradas en el equilibrio entre la 3-ciano-4-oxocumarina y la 3-ciano-4-hidroxycumarina.

Enlace	3-ciano-4-oxo-6-nitrocumarina (D)	Estado de transición [DE] <sup>#</sup>	3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina (D)
C <sub>4</sub> -O <sub>14</sub>	1,18880	1,24547	1,31657
C <sub>3</sub> -H <sub>12</sub>	1,09404	1,45837	2,45129
C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	1,53310	1,45837	1,35947
O <sub>14</sub> -H <sub>12</sub>	2,88886	1,30119	0,95866

Tabla 20. Distancias de enlace (Å) en fase gas de las estructuras involucradas en el equilibrio entre la 3-ciano-4-oxo-6-nitrocumarina y la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina.

Enlace	3-ciano-4-oxo-6-nitrocumarina (D)	Estado de transición [DE] <sup>#</sup>	3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina (D)
C <sub>4</sub> -O <sub>14</sub>	1,19125	1,24527	1,31113
C <sub>3</sub> -H <sub>12</sub>	1,09397	1,47959	2,47334
C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	1,53131	1,45949	1,36278
O <sub>14</sub> -H <sub>12</sub>	2,88811	1,30833	0,95848

Tabla 21. Distancias de enlace (Å) en  $\text{CHCl}_3$  de las estructuras involucradas en el equilibrio entre la 3-ciano-4-oxo-6-nitrocumarina y la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina.

En primera instancia podemos observar que los estados de transición  $[\text{AB}]^\#$  y  $[\text{DE}]^\#$  tienen distancia de enlaces con valores intermedios entre el reactante y el producto. Por otro lado, se observa la modificación esperada en los enlaces  $\text{C}_4\text{-O}_{14}$ ,  $\text{C}_3\text{-H}_{12}$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_4$  y  $\text{O}_{14}\text{-H}_{12}$  en todos los casos. El enlace  $\text{C}_4\text{-O}_{14}$ , por ejemplo, que originalmente es un doble enlace, aumenta su longitud para formar un enlace simple C-O. El enlace  $\text{C}_3\text{-C}_4$ , en cambio, sufre una disminución de su longitud, para formar el doble enlace observado en las cumarinas 4-hidroxiladas estudiadas. Los enlaces  $\text{C}_3\text{-H}_{12}$  y  $\text{O}_{14}\text{-H}_{12}$  muestran el cambio más significativo en sus distancias, pues el primero de ellos se rompe para formar el segundo.

Las tablas 22 a 25 presentan los órdenes de enlace de Wiberg de los Orbitales Naturales de Enlace (NBO). Estos valores permitieron el cálculo del Porcentaje de Evolución del Estado de Transición (%Ev). Si éste es menor a 50%, significa que el estado de transición tiene mayor similitud con el reactante, en caso contrario, se dice que el estado de transición “se encuentra más cerca” del producto.

Enlace	3-ciano-4-oxocumarina (A)	Estado de transición $[\text{AB}]^\#$	3-ciano-4-hidroxycumarina (B)	%Ev
$\text{C}_4\text{-O}_{14}$	1,3295	1,1575	0,9139	41,39
$\text{C}_3\text{-H}_{12}$	0,7569	0,4739	0,0037	37,57
$\text{C}_3\text{-C}_4$	0,8228	0,8757	1,1908	14,38
$\text{O}_{14}\text{-H}_{12}$	-0,0029	0,2056	0,6464	32,11

Tabla 22. Órdenes de enlace y porcentaje de evolución en fase gas de las estructuras involucradas en el equilibrio entre la 3-ciano-4-oxocumarina y la 3-ciano-4-hidroxycumarina.

Enlace	3-ciano-4-oxocumarina (A)	Estado de transición $[\text{AB}]^\#$	3-ciano-4-hidroxycumarina (B)	%Ev
$\text{C}_4\text{-O}_{14}$	1,3192	1,1236	0,9262	49,77
$\text{C}_3\text{-H}_{12}$	0,7505	0,3618	0,0025	51,97
$\text{C}_3\text{-C}_4$	0,8233	0,9442	1,175	34,38
$\text{O}_{14}\text{-H}_{12}$	-0,003	0,2675	0,6426	41,90

Tabla 23. Órdenes de enlace y porcentaje de evolución en  $\text{CHCl}_3$  de las estructuras involucradas en el equilibrio entre la 3-ciano-4-oxocumarina y la 3-ciano-4-hidroxycumarina.

Enlace	3-ciano-4-oxo-6-nitroumarina (D)	Estado de transición [DE] <sup>#</sup>	3-ciano-4-hidroxi-6-nitroumarina (E)	%Ev
C <sub>4</sub> -O <sub>14</sub>	1,3361	1,1344	0,9196	48,43
C <sub>3</sub> -H <sub>12</sub>	0,756	0,3572	0,0036	53,00
C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	0,8246	0,9585	1,1951	36,14
O <sub>14</sub> -H <sub>12</sub>	-0,0029	0,2697	0,645	42,07

Tabla 24. Órdenes de enlace en fase gas de las estructuras involucradas en el equilibrio entre la 3-ciano-4-oxo-6-nitroumarina y la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitroumarina.

Enlace	3-ciano-4-oxo-6-nitroumarina (D)	Estado de transición [DE] <sup>#</sup>	3-ciano-4-hidroxi-6-nitroumarina (E)	%Ev
C <sub>4</sub> -O <sub>14</sub>	1,3273	1,1331	0,9196	47,63
C <sub>3</sub> -H <sub>12</sub>	0,7493	0,3444	0,0036	54,30
C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	0,8258	0,9545	1,1951	34,85
O <sub>14</sub> -H <sub>12</sub>	-0,0029	0,2719	0,645	42,41

Tabla 25. Órdenes de enlace en CHCl<sub>3</sub> de las estructuras involucradas en el equilibrio entre la 3-ciano-4-oxo-6-nitroumarina y la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitroumarina.

Así mismo fueron medidos los ángulos del enlace O<sub>14</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>3</sub> para los reactantes, estados de transición y productos estudiados, en fase gas y en cloroformo. Los valores se encuentran en las tablas 26 y 27. En todos los casos, el ángulo de enlace sufre una disminución significativa en el estado de transición, pero alcanza un valor mayor al del reactante al formar el producto.

Por otro lado, se puede observar una diferencia interesante entre el sistema A ⇌ [AB]<sup>#</sup> ⇌ B y el sistema D ⇌ [DE]<sup>#</sup> ⇌ E. En el primero, se evidencia una disminución sutil de los valores de los ángulos cuando el sistema pasa de fase gas a cloroformo. En el segundo sistema pasa lo contrario.

En base a todo lo anteriormente expuesto, se puede considerar que el grupo Nitro en posición C-6 genera algunos efectos interesantes en el equilibrio tautomérico correspondiente. En primer lugar, el grupo nitro parece favorecer el

equilibrio entre la 3-ciano-2-hidroxi-6-nitrocromona (F) y la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina (E). El estado de transición [FE]<sup>#</sup> es un anillo deformado para permitir el acercamiento del hidrógeno del grupo hidroxilo en posición C-2 con el oxígeno del grupo carbonilo que se encuentra situación en la posición C-4 y se muestra a continuación.

	3-ciano-4-oxo-6-nitrocumarina (A)	Estado de transición [AB] <sup>#</sup>	3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina (B)
	O <sub>14</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>	O <sub>14</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>	O <sub>14</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>
Gas	121,65	108,13	123,70
CHCl <sub>3</sub>	121,24	107,81	124,13

Tabla 26. Ángulos de enlace en fase gas de las estructuras involucradas en el equilibrio entre la 3-ciano-4-oxo-6-nitrocumarina y la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina.

	3-ciano-4-oxo-6-nitrocumarina (D)	Estado de transición [DE] <sup>#</sup>	3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina (D)
	O <sub>14</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>	O <sub>14</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>	O <sub>14</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>
Gas	122,06	108,48	124,22
CHCl <sub>3</sub>	121,86	108,52	124,75

Tabla 27. Ángulos de enlace en CHCl<sub>3</sub> de las estructuras involucradas en el equilibrio entre la 3-ciano-4-oxo-6-nitrocumarina y la 3-ciano-4-hidroxi-6-nitrocumarina.

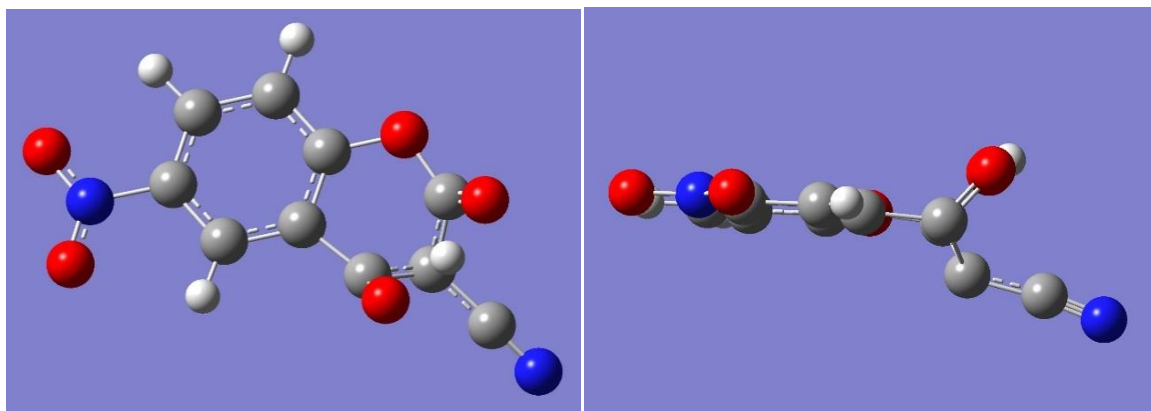




Figura 27. Estructura del estado de transición [FE]<sup>#</sup> en fase gas. Vista superior (izquierda) y vista lateral (derecha).

Se puede observar una torsión interesante en la que el vértice generado por el enlace C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> adquiere una posición fuera del plano de la molécula. En esta conformación, los enlaces C<sub>1</sub>-O<sub>11</sub> y C<sub>3</sub>-O<sub>14</sub> parecieran quedar “frontales” con el hidrógeno H<sub>12</sub>, que se encuentra entre los átomos de oxígeno, permitiendo su transferencia. Es una posición de alta tensión, poco esperada en estructuras rígidas como los ciclos fusionados de las cumarinas, sin embargo, los cálculos muestran que cuando se nitra la cumarina estudiada en la posición C-6, este equilibrio tiene constantes de formación K<sub>T</sub> altas.

Así mismo, se evidencia que los valores del porcentaje de evolución, %Ev, para los enlaces involucrados en la transferencia del átomo de hidrógeno se encuentran alrededor de 30-60%, por lo que podemos presumir que el estado de transición de los sistemas estudiados puede localizarse en un área relativamente central en la coordenada de reacción.

## CONCLUSIONES

Para decidir el modelo de tra utilizar se compararon los métodos DFT **B3LYP** y el DHDFT **BHandHLYP**, ambos con la base **6-311++G(d,p)**. Se calcularon los desplazamientos químicos de una serie de cumarinas sustituidas con cada método y se estudió la correlación de la data obtenida con los valores experimentales. El método que arrojó los valores de  $R^2$  más cercanos a 1, los menores errores EM, EMC, EMA y la menor dispersión de los residuales fue BHandHLYP/6-311++G(d,p).

Los  $\Delta G$  de solvatación se calcularon siguiendo la metodología sugerida en [47] mediante la resta de los valores de  $G$  en cada solvente menos el valor de  $G$  en fase gas, para cada estructura. Este cálculo mostró que todas las estructuras se encuentran estabilizadas al ser solvatadas.

Posteriormente se determinó el  $\Delta G$  y la constante de equilibrio  $K_T$  involucrado en la transformación entre cada par de tautómeros ( $A \rightleftharpoons B$ ,  $A \rightleftharpoons C$ ,  $C \rightleftharpoons B$ ,  $D \rightleftharpoons E$ ,  $D \rightleftharpoons F$  y  $F \rightleftharpoons E$ ). El resultado de este análisis coincidió con la evidencia experimental: las estructuras B y E son las más estables. Además, los valores de  $K_T$  mostraron que los equilibrios más favorecidos son  $A \rightleftharpoons B$  y  $C \rightleftharpoons B$  y sus análogos,  $D \rightleftharpoons E$  y  $F \rightleftharpoons E$ .

Todas las estructuras optimizadas de los estados de transición arrojaron un valor de frecuencial negativo (una frecuencia imaginaria), permitiendo confirmar que se había obtenido un estado de transición. Un estudio de la coordenada intrínseca de reacción (IRC) permitió confirmar que el estado de transición arrojado por el escaneo es efectivamente el punto de conexión entre el reactante y el producto.

Un estudio de la entropía de estas estructuras arrojó que, a pesar de que todas son rígidas, la solvatación genera una disminución de la entropía. Así mismo, se determinó que la presencia del grupo Nitro también genera una disminución de la entropía.

Las cumarinas nitradas, además, presentan un mayor ángulo de enlace  $O_{14}-C_4-C_3$  mayor en cloroformo que en gas. Lo contrario ocurre al estudiar las cumarinas no-nitradas.

Finalmente, se realizó el análisis de órdenes de enlace naturales (NBO) y los órdenes de enlace de Wiberg en fase gas y en cloroformo, con el fin de determinar el porcentaje de evolución del estado de transición. Los resultados arrojaron que los %Ev transitan entre el 30-60%, por lo que se los puede considerar como estados de transición relativamente centrales.

## RECOMENDACIONES

Con el fin de disminuir el número de cálculos a realizar (y el número de aproximaciones que se harán de los valores obtenidos) se recomienda calcular el  $\Delta G_{\text{solv}}$  con el input **DoVacuum** [47] Este comando le indica al programa que debe realizar una primera iteración en fase gas, y concluir la optimización en el solvente. El archivo de salida arroja como resultado el valor de  $\Delta G_{\text{solv}}$  ya calculado.

Estudiar cumarinas que presenten halógenos, con el fin de modelar el efecto de la dependencia normal del halógeno y determinar qué método y base arroja información con mejor correlación con la data experimental.

Calcular los estados de transición con el método guiado de tránsito sincrónico *quasi-Newton* **QST2** o **QST3** y comparar con los resultados arrojados con el protocolo utilizado en este trabajo.

Evaluar los métodos Gaussian (G1, G2, G3 o G4) y su aplicabilidad en el análisis de estructuras como las cumarinas estudiadas en este trabajo. Asimismo, se recomienda estudiar los modelos de perturbación de **Møller-Plesset**.

## APÉNDICE I: CUMARINAS

### 1. Métodos de síntesis:

#### ➤ Reacción de Pechmann

En el año 1884, Pechmann pudo sintetizar cumarinas mediante la reacción entre el ácido málico y ciertos fenoles, utilizando ácido sulfúrico como catalizador. Con este método, pudo obtener cumarinas sustituidas únicamente en el anillo bencénico [40].

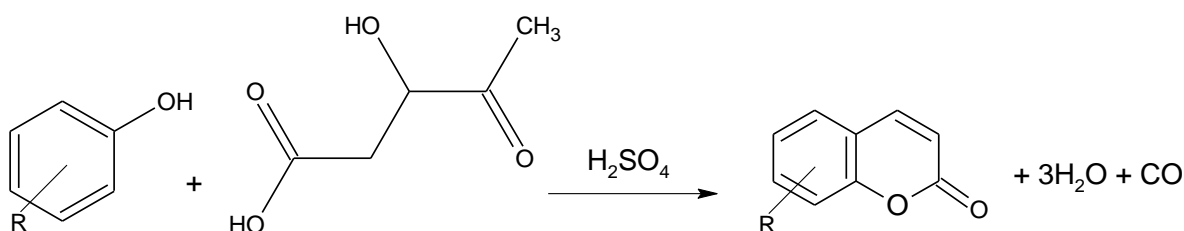


Figura 28. Reacción de Pechmann.

Sigue siendo el método más utilizado para sintetizar cumarinas pues por lo general produce altos rendimientos de cumarinas 4-sustituídas. Algunos de los catalizadores utilizados para esta reacción son: ácido sulfúrico (10 a 12 equivalentes), ácido trifluoroacético (3 a 4 equivalentes), pentóxido de fósforo y cloruro de aluminio. Recientemente se ha intentado disminuir el uso de estos catalizadores (que generan grandes cantidades de desecho ácido, dañino para el ambiente) y sustituirlos por combinaciones de catalizadores ácidos sólidos y radiación ultravioleta, también se ha propuesto el uso de líquidos iónicos [48]

#### ➤ Reacción de Pechmann-Duisberg

Es una modificación de la reacción de Pechmann. Consiste en la reacción de un fenol con un  $\beta$ -cetoéster mediante catálisis ácida para obtener cumarinas sustituidas en el anillo bencénico y en las posiciones 3 y 4 de la pirona [40]

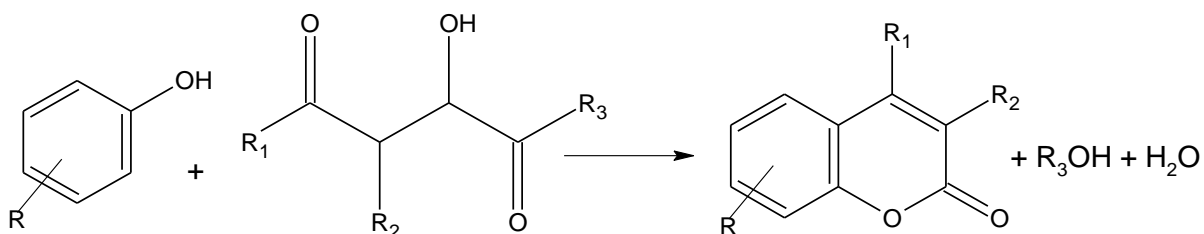


Figura 29. Reacción de Pechmann-Duisberg.

En esta reacción se presenta un fenómeno llamado *efecto del catalizador*, que se presenta cuando se usa pentóxido de fósforo (como fue propuesto por Simonis y colaboradores en el año 1914) o ácidos de Lewis en general, en lugar del ácido sulfúrico propuesto originalmente por Pechmann. Este efecto genera la obtención de la cromona correspondiente, en lugar de la cumarina esperada [48]

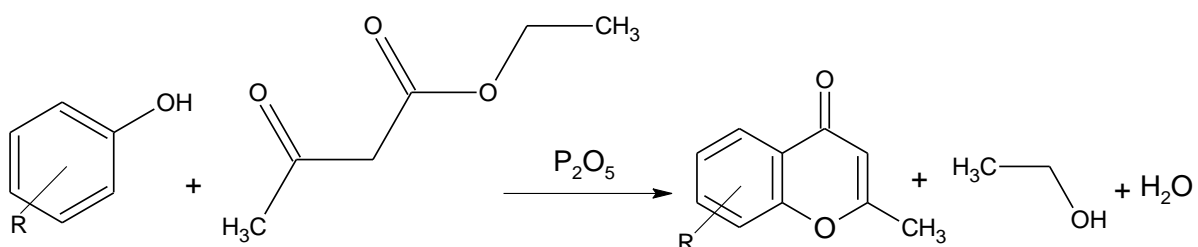


Figura 30. Reacción de Pechmann-Duisberg utilizando pentóxido de fósforo.

### ➤ Reacción de Knoevenagel

La condensación de Knoevenagel es una reacción ampliamente utilizada para general enlaces C-C. Para sintetizar cumarinas mediante la condensación de Knoevenagel, se hacen reaccionar aldehídos o-hidróxidos aromáticos con un malonato de etilo, acetoacetato de etilo [40] o cianoacetato en presencia de una amina [48] Se suelen obtener buenos rendimientos con este método [49].

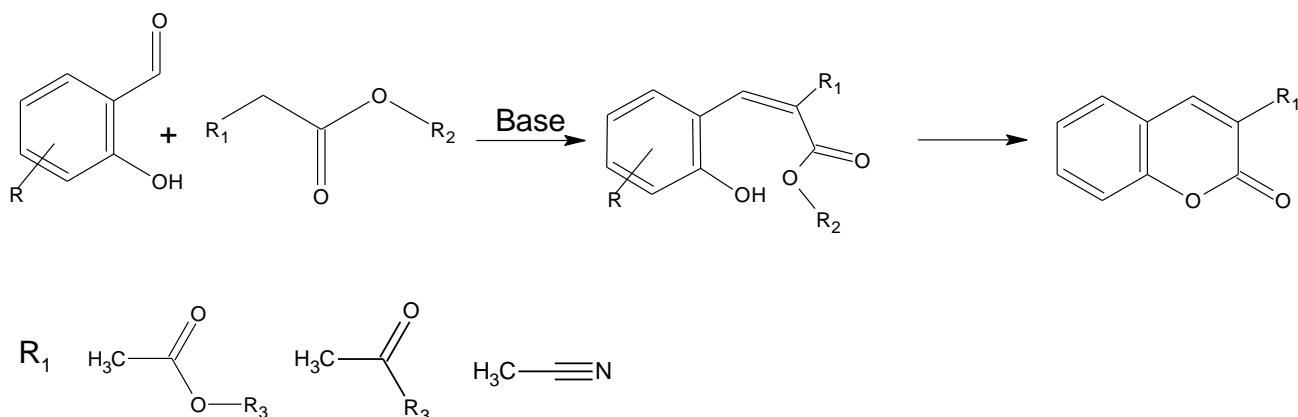


Figura 31. Reacción de Knoevenagel

## 2. Análisis

Las cumarinas se pueden separar por cromatografía de capa fina (**CCF** o **TLC**), utilizando sílica como fase estacionaria y una solución polar como fase móvil. Para revelarlas se utiliza KOH/EtOH al 5%. También pueden separarse mediante cromatografía de columna, utilizando como fase móvil una mezcla de CHCl<sub>3</sub> y EtOH en proporción 8:2.

Para recrystalizarlas, se utiliza el solvente EtOH o, en su defecto, la mezcla de solventes EtOH/H<sub>2</sub>O.

La mayoría de las cumarinas fluorescen en el UV, mostrando una coloración azul o verde. La intensidad de la banda aumenta significativamente en las cumarinas sustituidas en las posiciones 3 y/o 7.

Sus espectros de IR presentan las siguientes bandas características:

- ✓ Banda del carbonilo α-β-conjugado: 1680 cm<sup>-1</sup>
- ✓ Bandas del éster: 1000 y 1200 cm<sup>-1</sup>
- ✓ Banda de la olefina en 1640 cm<sup>-1</sup>

Sus espectros de RMN<sup>13</sup>C presentan un pico característico alrededor de los 160 ppm, correspondiente al carbonilo α-β-conjugado.

## APÉNDICE II: GAUSSIAN

Gaussian 09 es el último de los programas de la serie Gaussian de estructuras electrónicas utilizado por químicos, ingenieros químicos, bioquímicos, físicos y otros científicos en todo el planeta. A partir de las leyes fundamentales de la mecánica cuántica, Gaussian 09 predice energías, estructuras moleculares, frecuencias vibracionales y propiedades moleculares de moléculas y reacciones en una enorme variedad de ambientes químicos. Los modelos de Gaussian 09 pueden aplicarse tanto a especies estables como a compuestos difíciles o imposibles de observar experimentalmente. Este programa es el modelador más avanzado del momento [49]

### 1. Ventajas de Gaussian 09[50]

- Permite general modelos precisos y fiables.
- Cuenta con una configuración simple y directa de los cálculos. Las técnicas complejas se encuentran completamente automatizadas.
- Los resultados de todos los tipos de cálculo son presentados de forma gráfica sencilla mediante el empleo del visor **Gaussview 5**.
- Permite predecir e interpretar espectros de RMN1H y RMN13C, estudios de quiralidad, propiedades fisicoquímicas y termodinámicas, entre otros.
- Tiene una nueva aplicación del PCM que se emplea bajo las variantes SCRF (DTF), energías de Onsanger, gradientes, frecuencias y modelo de IPCM.

### 2. Métodos nuevos y mejorados [50]

Estos son los métodos que pueden utilizarse en Gaussian 09 para realizar los cálculos computacionales.

- Mecánica molecular.



- Mecánica cuántica.
- Métodos semiempíricos: AM1.
- Métodos *ab initio*: HF, B3LYP, M3PW91, MP2, MP4, muchos funcionales DFT nuevos, entre ellos el funcional híbrido **B3LYP**.
- Bases: con los métodos anteriores pueden utilizarse una gran variedad de bases, entre ellas se encuentra la base 6-311G++(dp).

### 3. Archivos de entrada y de salida

Para realizar un cálculo con Gaussian 09 es necesario “dibujar” la estructura de interés y generar la matriz y archivo de entrada. La matriz no es más que la representación matemática de las coordenadas en el espacio de cada átomo de la estructura. El archivo de entrada es un documento (con terminación .log) donde se encuentra dicha matriz, además de los comandos que indican los cálculos que se desean realizar. Cuando finaliza el cálculo, el resultado se encuentra en un archivo de salida (con extensión .log).

### 4. Cálculo de las propiedades fisicoquímicas

Gaussian presenta una variedad de métodos teóricos para obtener valores de propiedades termodinámicas como energía de ionización, afinidad electrónica, potenciales de ionización, afinidad del protón, entalpías ( $\Delta H$ ), entropías ( $\Delta S$ ) y energía libre ( $\Delta G$ ) de reacción, tanto de manera directa como indirecta, aplicando las ecuaciones fundamentales de la termodinámica. Para ello se puede usar el método de **Cálculo de Frecuencia** que viene incluido en el programa. La información correspondiente se encuentra en el archivo de salida (el archivo que se genera al concluir el cálculo, donde se encuentra toda la información y data relacionada con el mismo), bajo el apartado **Thermochemistry**.

### 5. Cálculo de los estados de transición

Existen muchas formas de calcular estados de transición. En este proyecto la metodología utilizada fue la siguiente:

- ✓ Scan
- ✓ IRC
- ✓ Optimización de la estructura de mayor energía

El *scan* o escaneo consiste en trasladarse por la energía de superficie de potencial del reactante, habiéndose seleccionado e indicado el tipo de interacción que tienen los átomos involucrados en la transformación química, a saber: en este caso, que se está estudiando un equilibrio tautomérico, se seleccionan los átomos cuyos enlaces se rompen o se forman durante la migración del protón. El escaneo permite ver como la estructura va cambiando a medida que esta ruptura y formación de enlaces va llevándose a cabo, generándose una gráfica donde se tienen dos mínimos y, en medio, un máximo de energía. Ese máximo de energía es el posible estado de transición.

Para asegurarse de que la estructura energética obtenida en el escaneo realmente podría ser un estado de transición entre el reactivo y el producto, se realiza el IRC. Este estudio permite ver la ruta que recorre la estructura altamente energética: si se trata de un estado de transición, entonces ésta tiene dos rutas, una que la lleva al reactante y otra que la lleva al producto. Las rutas se muestran como una gráfica de reactante, estado de transición y producto.

Tanto el escaneo como el IRC requieren tiempo y fuerza de máquina, así que se suelen realizar con un modelo burdo, que arroje un resultado aproximado, poco preciso. En este proyecto se utilizó el modelo semiempírico AM1. Tras confirmar al

estado de transición, el mismo se optimiza con el modelo y la base de trabajo, para determinar sus propiedades fisicoquímicas.

## 6. Códigos, comandos, input

Para realizar cálculos con el programa Gaussian 09, se necesitan conocer algunos códigos, comandos o inputs que indican al programa qué se desea calcular, así como también las condiciones de dicho cálculo. Algunos de estos comandos se encuentran a continuación:

---

<b>%NProc</b>	Este comando indica al programa con cuántos procesadores puede trabajar para realizar los cálculos.
<b>%Mem</b>	En el caso del servidor Copérnico, se utiliza el comando %NProcShare. Le indica al programa la capacidad máxima de memoria con la que cuenta para realizar los cálculos. El valor de memoria requiere indicar la unidad en que se está midiendo: MW, GB, etc.
<b>(modelo) / (base)</b>	Este conjunto de comandos indica al programa bajo qué nivel de teoría o modelo, y con qué base se desea trabajar: por ejemplo, en este trabajo se utilizaron los modelos B3LYP y BHandHLYP, siempre con la base 6-311++G(d,p), por lo que los comandos a utilizar serían: B3LYP/6-311++G(d,p) o BHandHLYP/6-311++G(d,p)
<b>opt</b>	Le indica al programa que se desea hacer una optimización de la estructura dibujada, para obtener aquella de menor energía.
<b>freq</b>	Le indica al programa que se desea hacer un cálculo de las frecuencias de vibración, generando así el espectro de IR y la data termoquímica (entropía, entalpía y energía libre de Gibbs) de la estructura estudiada.
<b>ts</b>	Este comando se coloca junto al opt, bajo la forma opt=(ts) para pedirle al programa que optimice la estructura, considerándola un estado de transición.
<b>nmr</b>	Le indica al programa que se desea calcular los espectros de resonancia magnética nuclear.

---

## 7. Visualizadores

Gaussian 09 no tiene interfaz visual, esto significa que requiere de un visualizador o visor que permita ilustrar la información que se arroja en el archivo de salida. El visor oficial de g09 es GaussView 5.0, pero existen otros programas gratuitos que tienen funciones similares, como son Gabedit y Avogadro. Estos visores permiten dibujar la estructura, observar sus espectros y la vibración de sus enlaces. También permite medir las longitudes y ángulos de enlace, ver la densidad electrónica y los dipolos moleculares, entre muchas otras cosas.

GaussView en particular es especialmente útil porque muestra las frecuencias de vibración (real e imaginaria), facilitando el entendimiento de la dinámica de la estructura.

## REFERENCIAS

- [1] Levine. Química Cuántica. Madrid: Prentice Hall, 2001.
- [2] S. Hawking y L. Mlodinow. El Gran Diseño. Barcelona: Crítica S. L., 2010.
- [3] R. Petrucci, W. Harwood y F. Herring. Química General. Madrid: Prentice Hall, 2003.
- [4] F. Jensen. Introduction to Computational Chemistry. Sussex: John Wiley and Sons, Ltd., 2007.
- [5] D. Young. Computational chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems. Nueva York: John Wiley and Sons Inc., 2001.
- [6] Leach. Molecular Modelling. Principles and Applications. Dorset: Prentice Hall, 2001.
- [7] R. D. H. Murray (1989). "Coumarins", *Nat Prod Rep.* 6, 591-624.
- [8] S. H. Bairagiet al. "Medicinal Significance of Coumarins: A Review". *International Journal of Pharmaceutical Research*, 2012, 4(2), 16-19
- [9] J. Klenkar y M. Molnar (2015). Natural and Synthetic Coumarins as Potencial Anticancer Agents". *J of Chem and Pharm Res.* 7(7), 1223-1238.
- [10] M. J. Matos et al. Rao, V. (Ed.), Coumarins: An Important Class of Phytochemicals: Isolation, Characterisation and Role in Human Health. InTech, DOI: 10.5772/59982.
- [11] A. N. Kochetov y L. G. Kuz'mina (2010) Structure and Tautomeric Transformations of 3-Substituted 4-Hydroxycoumarins (Review). *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 6 (2), 68-73.
- [12] N. S. Babu (2013) Theoretical Study of Stability, Tautomerism, Equilibrium Constants (pKT) of 2-Thiouracil in Gas Phase and Different Solvents (Water and Acetonitrile) by density functional theory method. *A. Chem. Sci. J.* 3 (2), 137-150.
- [13] Cramer. Essentials of Computational Chemistry. Sussex: John Wiley and Sons Ltd., 2004.
- [14] M. Consenza. Mecánica clásica. Mérida: Universidad de Los Andes, 2015.
- [15] F. Cádiz et al. Mecánica clásica. Santiago de Chile: Pontificia Universidad Católica de Chile, 2013.
- [16] K. Peacock. The Quantum Revolution: A Historical Perspective. Londres: Greenwood Press, 2008.
- [17] O. Lombardi y J. Martínez (2012) Entre la Mecánica Cuántica y las Estructuras Químicas: ¿A Qué Se Refiere La Química Cuántica? *Sci. Stud.* 10 (4), 649-670.
- [18] F. Ynduráin, Mecánica Cuántica. Teoría General, Barcelona: Europe S. L., 2003.
- [19] E. de Jesús, "Aproximación Orbital". [En línea]. Disponible: [goo.gl/Bp3LTH](http://goo.gl/Bp3LTH) [Último acceso: 07/02/2016].
- [20] Szabo y N. Ostlund. Modern Quantum Chemistry. Nueva York: McGraw-Hill, 1989.
- [21] McQuarrie, Quantum Chemistry, Mill Valley: University Science Books, 2008.

- [22] H. Zipse, "SemiempiricalMethods" [En línea]. Disponible: [goo.gl/SxPgy](http://goo.gl/SxPgy) [Último acceso: 07/02/2016].
- [23] Pereira, T. Córdova y G. Chuchani (2006) TEG: Estudio Teórico de la Cinética y Mecanismo de Reacción en Fase Gas del Andelato de Metilo y 3-Hidroxi-2,2-Dimetilpropanoato de Metilo, Caracas: TEG para optar por el título de Licenciado en Química. UCV.
- [24] M. Quezada y col, "Métodos Ab Initio" [En línea]. Disponible: [goo.gl/oieRwX](http://goo.gl/oieRwX) [Último acceso: 07/02/2016].
- [25] Universidad de Durham, "Condensed MatterTheory". [En línea]. Disponible: [goo.gl/QWG5YZ](http://goo.gl/QWG5YZ) [Último acceso: 08/02/2016].
- [26] Universidad de Stuttgart, Institute of Condensed Physics, "DFT" [En línea]. Disponible: [goo.gl/Q3zp19](http://goo.gl/Q3zp19) [Último acceso: 08/02/2016].
- [27] Yu, W. y col. (2009) "Comparison of Some Representative Density Functional Theory and Wave Function Theory Methods for the Studies of Amino Acids". *J. Comput Chem.* 30, 589-600.
- [28] G. Cabrera, Trabajo de Ascenso a Profesor Titular. Escuela de Química (UCV).
- [29] L. Gómez, Métodos [En línea]. Disponible: [goo.gl/rzPXyq](http://goo.gl/rzPXyq) [Último acceso: 08/02/2016].
- [30] Grimme, S. (2006) Semiempirical Hybrid Density Functional with Perturbative Second-Order Correlation. *J. Chem. Phys.* 124, 034108.
- [31] GaussianWebSite. "IRC" [En línea]. Disponible en [goo.gl/Jdjp9K](http://goo.gl/Jdjp9K). [Último acceso: 15/10/2017]
- [32] J. Miller y J. Miller. Estadística y Quimiometría para Química Analítica, Prentice Hall: Madrid, 2002.
- [33] H. Attis y col (2015) "Curvas preliminares de índice de sitio para bosques puros y mixtos de *Nothofagus alpina* y *Nothofagus obliqua* en la Patagonia Argentina". *Bosque (Valdivia)*. 26(2), 275-785.
- [34] O. Jorba. "Apéndice A: Metodología para la Evaluación del Modelo de Pronóstico Meteorológico" [En línea]. Disponible: [goo.gl/jUHDgq](http://goo.gl/jUHDgq) [Último acceso: 15/10/2017]
- [35] Universitat de Barcelona. Facultat de Biología. Departament d'Estadística. "Error cuadrático medio" [En línea]. Disponible: [goo.gl/6L7Zw5](http://goo.gl/6L7Zw5) [Último acceso: 15/10/2017].
- [36] S. Reham y col (2013). "Synthesis, Characterization, in Vitro Antimicrobial, and U2OS Tumoricidal Activities of Different Coumarin Derivatives" *Chemistry Central Journal*. 7(68), 1-12.
- [37] S. Serra (2006). Tesis de Doctorado: Desarrollo de Derivados de 4-Hidroxycumarinas con Diferente Actividad Farmacológica, Cagliari: Università degli Studi di Cagliari.

- [38] Dighe y col (2010) Synthetic and Pharmacological Profiles of Coumarins: A review. *Arc. Alp. Sci. Res.* 2(2), 65-71.
- [39] I Romero y G. Cabrera (2015). TEG: Síntesis de Cumarinas Sustituidas, Caracas: TEG para optar por el título de Licenciado en Química. UCV.
- [40] Zhao, Y. y Truhlar, G (2005). Benchmark Databases for Nonbonded Interactions and Their Use To Test Density Functional Theory. *J. Chem Theory Comput*, 1(3), 415-432.
- [41] V. Stefanou y col (2011) Functionalized 4-Hydroxy Coumarins: Novel Synthesis, Crystal Structure and DFT Calculations. *Molecules*. 16, 384-402.
- [42] G. Falcón y G. Cabrera (2016) TEG: Comparación de Dos Modelos de Teoría para el Cálculo de los Desplazamientos Químicos en Espectros de RMN<sup>13</sup>C en Moléculas del Tipo Androstano, Caracas: TEG para optar por el título de Licenciada en Química. UCV.
- [43] Kaupp, M., Malkina, O., Malkin, V. y Pyykkö, P. (1998). How Do Spin-Orbit Induced Heavy Atom Effects on NMR Chemical Shifts Function? Validation of a Simple Analogy to Spin-Spin Coupling by Density Functional Theory (DFT) Calculations on Some Iodo Compounds. *Chem. Eur. J.* (4), 118-119.
- [44] Boese, D. (2015) Density Functional Theory and Hydrogen Bonds: Are We There Yet? *Chem Phys Chem*, 16, 978-985.
- [45] Zhao, Y. y col. (2005) How Well Can Density Functional Methods Describe Hydrogen Bonds to  $\pi$  Acceptors? *J. Phys. Chem. B.* 109(41), 19046-19051.
- [46] Moyano A, Pericàs M, Valenti E. (1989). A Theoretical Study on the Mechanism of the Thermal and the Acid-Catalyzed Decarboxylation of 2-Oxetanones ( $\beta$ -lactones). *J. Org. Chem.* 54 (3), 573- 582.
- [47] A. V. Marenich, C. J. Cramer y D. G. Truhlar (2009), "Universal solvation model based on solute electron density and a continuum model of solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions" *J. Phys. Chem. B.* (113) 6378-6396.
- [48] M. K. Potdar y col (2001) Coumarin Synthesis via Pechmann Condensation in Lewis Acid Chloroaluminate Ionic Liquid. *Tetrahedron Letters*. 42, 9285-9287.
- [49] C. Ranu y R. Jana (2006) Ionic Liquid as Catalyst and Reaction Medium - A Simple, Effective and Green Procedure for Knoevenagel Condensation of Aliphatic and Aromatic Carbonyl Compounds Using a Task-Specific Basic Ionic Liquid. *Eur. J. Org. Chem.* 3767-3770.
- [50] Gaussian WebPage. "Gaussian" [En línea]. Disponible: [goo.gl/mwoXoD](http://goo.gl/mwoXoD). [Último acceso: 13/03/2016].
- [51] R. Casanova, H. Franco, Araujo y Mary, T.E.G (2015) Cálculo de Parámetros Termodinámicos en los Complejos de Berilio (II): Be(OH)<sub>2</sub> [Be<sub>2</sub>OH]<sup>3+</sup>, y [Be<sub>3</sub>(OH)<sub>3</sub>]<sup>3+</sup>

Empleando Métodos DFT, Caracas: TEG para optar por el título de Licenciado en Química. UCV.

- [52] Tomasi y col (2005). Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. *Chem Rev*, 105, 2999-3093.
- [53] Raspoet y col (1998). Amination of Ketenes: Evidence for a Mechanism Involving Enols of Amides as Intermediates. *J. Org. Chem.* 63, 9669-9677.
- [54] Mennucci y col (2002) Polarizable Continuum Model (PCM) Calculations of Solvent Effect of Chiral Molecules. *J. Phys. Chem. A.* 106, 6102-6113.
- [55] Enchev y col (2007). Prototropic Tautomerism in Aqueous Solution: Combined Discrete/SCRF Models. *Chem Phys Research J*, 1(2/3) 1-36.
- [56] Zhang y col (2017). Comparison of Implicit and Explicit Solvent Models for Calculation of Solvation Free Energy in Organic Solvents. *J Chem Theory Comput.* 17, 1034-1043.
- [57] Karimzadeh y col (2018). FT-IR Study and Solvent-Implicit and Explicit Effect on Stepwise Tautomerism of Guanulurea: M06-2X as a case of study. *Spectrochimica Acta Part A: Molec Biomolec Spect*, Accepted Manuscript.
- [58] Salimi y col (2018). DFT and MP2 Calculations on Tautomers and Water-Assisted Proton Transfer on 1,2,5-Oxadiazol-4,3-diamine. *Russian Journal of Physical Chemistry A.* 92(1) 99-110.