



**UNIVERSIDAD ANDRÉS BELLO  
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS  
LICENCIATURA EN QUÍMICA**

**ESTUDIO TEÓRICO DE LAS PROPIEDADES ELECTRÓNICAS  
Y ENERGÉTICAS DE LAS 1,4-DIHIDROPIRIDINAS**

**ANDRÉS FABIAN RUEDA RAMÍREZ**

**DRA. NANCY PIZARRO  
DR. JUAN CARLOS SANTOS  
DIRECTORES**

**Santiago, Diciembre, 2013**



**UNIVERSIDAD ANDRÉS BELLO  
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS  
LICENCIATURA EN QUÍMICA**

**ESTUDIO TEÓRICO DE LAS PROPIEDADES ELECTRÓNICAS  
Y ENERGÉTICAS DE LAS 1,4-DIHIDROPIRIDINAS**

**ANDRÉS FABIAN RUEDA RAMÍREZ**

**Comisión evaluadora:**

**Prof. Dr. Oscar Donoso**

**Prof. Dr. Alexander Trujillo**

**Prof. Dra. Nancy Pizarro (Profesor Guía)**

**Prof. Dr. Juan Carlos Santos (Profesor Guía)**

**Santiago, Diciembre, 2013**



## ACTA DE CALIFICACIONES

### NOTA DE ESCRITO DE UNIDAD DE INVESTIGACION

Con fecha 5 de Noviembre de 2013, se entregó el escrito de la Unidad de Investigación realizada por el alumno **ANDRES FABIAN RUEDA RAMIREZ, RUT:16.615.768-4**, titulado “**Estudio teórico de las propiedades electrónicas y energéticas de las 1,4-dihidropiridinas**”.

Las calificaciones obtenidas por el Sr. **Andrés Rueda Ramírez** en esta etapa son las siguientes:

Comisión Evaluadora:

Prof. Dr. Oscar Donoso	.....
Prof. Dr. Alexander Trujillo	.....
Prof. Dra. Nancy Pizarro (Profesor Guía)	.....
Prof. Dr. Juan Carlos Santos (Profesor Guía)	.....

**Nota Final Escrito: .....**

Doy fe de la veracidad de esta información,

Dra. Patricia Pérez L.  
Directora  
Programa de Licenciatura en Química



## ACTA DE CALIFICACIONES

### NOTA DE UNIDAD DE INVESTIGACION PRESENTACION ORAL

Con fecha 18 de Diciembre de 2013, el alumno **ANDRES FABIAN RUEDA RAMIREZ**, **RUT: 16.615.768-4**, realizó la defensa oral de la unidad de investigación titulada “**Estudio teórico de las propiedades electrónicas y energéticas de las 1,4-dihidropiridinas**”.

Las calificaciones obtenidas por el Sr. **Andrés Rueda Ramírez** en esta etapa son las siguientes:

Comisión Evaluadora:

Prof. Dr. Oscar Donoso	.....
Prof. Dr. Alexander Trujillo	.....
Prof. Dra. Nancy Pizarro (Profesor Guía)	.....
Prof. Dr. Juan Carlos Santos (Profesor Guía)	.....

**Nota Final: .....**

Doy fe de la veracidad de esta información,

Dra. Patricia Pérez L.  
Directora  
Programa de Licenciatura en Química



**UNIVERSIDAD ANDRÉS BELLO  
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS  
LICENCIATURA EN QUÍMICA**

**ESTUDIO TEÓRICO DE LAS PROPIEDADES ELECTRÓNICAS Y  
ENERGÉTICAS DE LAS 1,4-DIHIDROPIRIDINAS**

**ANDRÉS FABIÁN RUEDA RAMIREZ**

**DIRECTORES**

**DRA. NANCY PIZARRO U.**

**DR. JUAN CARLOS SANTOS.**

**Santiago, Agosto, 2013**

## **Agradecimientos**

*La presente Unidad de Investigación es un esfuerzo enorme que involucró personas dedicadas a su profesión, quienes me guiaron, me enseñaron, me corrigieron y sobre todo me tuvieron mucha paciencia a la hora de transmitir sus conocimientos con el único propósito de ser un mejor profesional y también una mejor persona.*

*Agradezco al Dr. Juan Carlos Santos por tenerme tanta paciencia y por su dedicación y orientación para poder terminar este trabajo. A la Dra. Nancy Pizarro que fue ella la que proporciono y me inculco el interés por las 1,4 dihidropiridinas detalladas en el proyecto FONDECYT 1110866. A los profesores Alexander Trujillo y Oscar Donoso por su colaboración en la entrega del manuscrito final. Por último quería agradecer al Dr. Pablo Jaque que aunque no fue mi profesor guía me aclaro muchas dudas con respecto a la Teoría del Funcional de la Densidad y que fuera pieza fundamental en la obtención de los resultados de esta Unidad de Investigación.*

*Gracias a todos mis compañeros de carrera por el apoyo recibido y en especial al cuerpo docente del Departamento de Ciencias Químicas que de alguna manera contribuyeron a que la Unidad de Investigación fuese realizada y terminada.*

*A mi familia, en especial a mi madre que siempre me apoyo, me ánimo y sobretodo insistió mucho en que terminara la Unidad de Investigación. A mi padre que apoyo la financiación de mi carrera ya que sin él no hubiera entrado a la Universidad. A mi hermano que me comprendió, me ayudó y me dio ánimos para terminar este largo proceso.*

*A todos ustedes, gracias.*

## **Índice:**

<b>1 Resumen.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Introducción.....</b>	<b>5</b>
<b>3 Hipótesis.....</b>	<b>9</b>
<b>4 Metodología Computacional.....</b>	<b>9</b>
<b>5 Resultados y Discusión.....</b>	<b>13</b>
<b>6 Conclusión.....</b>	<b>33</b>
<b>7 Bibliografía.....</b>	<b>34</b>

## 1. Resumen

Las 4-aril-1,4-dihidropiridinas son importantes agentes terapéuticos utilizados en el tratamiento de la hipertensión, la angina de pecho y otras enfermedades cardiovasculares. Teniendo en cuenta estudios recientes basados en el comportamiento tanto fotoquímicos como fotofísicos de las dihidropiridinas<sup>1</sup>, este trabajo se ha enfocado en el estudio de las propiedades electrónicas de la 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-fenil-3,5-piridina-dicarboxilato ácido dietil éster (molécula A) y la 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4(p-hidroxifenil)-3,5-piridina-dicarboxilato ácido dietil éster (molécula B).

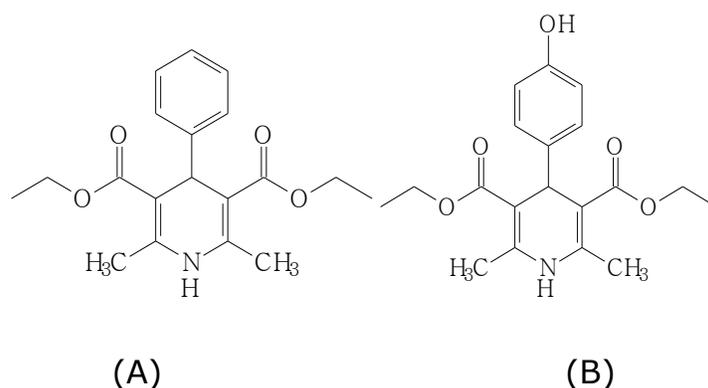


Figura 1. Estructuras químicas de las dihidropiridinas estudiadas.

Se realizó un análisis conformacional sobre las moléculas (A) y (B) para encontrar las geometrías más estables. Se utilizó el método *semi-empírico* AM1 (Austin Method 1) y posteriormente se ocupó la Teoría del Funcional de la Densidad (Density Functional Theory, DFT). Además la cual permitió determinar propiedades tales como la polarizabilidad, la dureza y el potencial químico.

Se comparó el espectro UV-Vis experimental de las moléculas (A) y (B) con el obtenido empleando la Teoría del Funcional de la Densidad dependiente del tiempo (TD-DFT) y para la simulación de los efectos del solvente se empleo el modelo del continuo polarizable (Polarizable Continuum Model, PCM). Se obtuvieron resultados a partir de estos métodos dándonos una representación de los estados excitados de las moléculas (A) y (B). Con el fin de obtener mejores resultados se emplearon dos metodologías:

- Se usaron funcionales tales como los funcionales de aproximación del gradiente generalizado (GGA), los funcionales híbridos-GGA que incluyen el coeficiente de intercambio Hartree-Fock y el funcional meta-híbrido-GGA m06 con conjuntos de base polarizados y difusos, es decir se aumento el nivel de teoría.
- Se ocupó TD-DFT con el método del solvente explícito para poder reproducir la tendencia del incremento de la longitud de onda cuando las moléculas (A) y (B) son solvatadas con etanol.

## **2. Introducción**

Las 1,4-dihidropiridinas son importantes agentes terapéuticos utilizados en el tratamiento de la hipertensión, la angina de pecho y otras enfermedades cardiovasculares<sup>2</sup>. El mecanismo de acción de las dihidropiridinas consiste en suprimir la entrada del calcio a la célula actuando directamente sobre los canales del ión operados por voltaje tipo-L, lo que significa una reducción en la afluencia de esta especie, afectando el acoplamiento electromecánico para células musculares lisas vasculares y en el corazón<sup>3</sup>. Los compuestos del tipo dihidropiridinas son conocidos desde hace más de un siglo, cuando Hantzsch los utilizó como

intermediarios en la síntesis de piridinas. A pesar de su accesibilidad química y de la participación de compuestos del tipo 1,3-dihidropiridinas como coenzimas de numerosas deshidrogenasas, fueron de poco interés hasta la década de los setenta cuando se descubrió la propiedad vasodilatadora del nifedipino y otras 4-aril-1,4-dihidropiridinas<sup>4</sup>. Por otro lado, también han sido reconocidas por sus excelentes propiedades antioxidantes, actuando como inhibidoras de especies reactivas del oxígeno<sup>5</sup>.

Recordemos que la gran mayoría de reacciones en el área de la química y bioquímica tiene lugar en disolución, esto quiere decir que la molécula está en contacto con muchas moléculas de disolvente que de alguna manera tendrán un efecto significativo sobre la posición del equilibrio químico y las velocidades de reacción. Es por ello que es fundamental una comprensión de lo que ocurre cuando las 4-aril-1,4-dihidropiridinas están en fase condensada<sup>6</sup>. Uno de los retos de la química computacional es conseguir la comprensión y predicción de los fenómenos en disolución con el mismo éxito que para los fenómenos en vacío. La dificultad en lograr este propósito es el elevado número de configuraciones térmicas que son accesibles para un sistema y la necesidad de incluir un gran número de moléculas que den cuenta del efecto a largo alcance, lo que provoca que los cálculos sean muy costosos.

Desde hace varias décadas se vienen desarrollando métodos que permiten el estudio mecanocuánticos de moléculas en fase condensada. Las características de estos métodos han ido variando conforme aumenta la potencia de los algoritmos y equipos computacionales. Aunque existen muchas maneras de clasificar la influencia del disolvente sobre el soluto, una posible clasificación atiende a la descripción clásica o cuántica que se haga de los elementos que constituyen el sistema.

Esta descripción alude a la distribución electrónica de las moléculas que, siendo rigurosos, no es tan válida para sistemas ligeros como el átomo de hidrógeno o el de helio, o en moléculas donde se produce transferencia protónica.

Los espectros electrónicos, vibracionales y rotacionales de muchos sistemas han sido estudiados tanto en fase gaseosa como en disolución, desde un punto de vista teórico y experimental, analizando con especial énfasis los desplazamientos de banda en los mismos debido a la influencia del disolvente, magnitud que se denomina *solvent shift*. Desde un punto de vista teórico, para el estudio de estos procesos fotofísicos en disolución, es necesario contar con un método que nos permita obtener una caracterización adecuada de la molécula en interés (solute) y una representación lo más precisa del disolvente<sup>7</sup>. Una forma para tratar de describir el efecto del disolvente sobre una molécula es usar el modelo continuo polarizable (PCM). Esto significa que el disolvente (la estructura del disolvente se ignora) es modelado como un dieléctrico continuo de extensión infinita, que rodea una cavidad que contiene a la molécula. Un tratamiento correcto es realizar cálculos mecanocuánticos en sistemas que constan de una molécula de soluto rodeada de muchas moléculas de disolvente, se toma un promedio sobre las orientaciones que sufren la molécula y el disolvente para obtener las propiedades promedio a una temperatura y presión determinada. Sin embargo, un cálculo de este tipo es impracticable<sup>6</sup>.

Cálculos teóricos son herramientas útiles para dilucidar conformeros preferidos y/o posibles intermediarios, distinguiéndolos de estructuras de transiciones prohibidas o poco viables. En este contexto, con el fin de buscar parámetros teóricos estamos interesados en la realización de cálculos en el marco de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) y la Teoría del Funcional de la Densidad dependiente del tiempo (TD-DFT)<sup>8,9</sup>.

Basado en los teoremas de Hohenberg y Kohn, la DFT proporciona una base para el desarrollo de estrategias computacionales que permiten obtener información sobre la energía, la estructura y otras propiedades de las moléculas con un coste computacional mucho menor que las técnicas tradicionales de función de onda *ab initio*. La idea básica es que la densidad electrónica  $\rho(\mathbf{r})$ , en cada punto  $\mathbf{r}$  determina las propiedades del estado fundamental de un átomo o de un sistema molecular<sup>10</sup> donde  $\mathbf{r}$  son las coordenadas  $x_i, y_i, z_i$  del electrón  $i$  y las coordenadas nucleares; para resolver la ecuación de Schrodinger electrónica la posición de los núcleos se mantiene fija, ya que no son variables para esta ecuación<sup>6</sup>.

La Teoría del Funcional de la densidad es independiente del tiempo y, por tanto, no da respuesta a fenómenos que implican campos que varían con el tiempo como es el caso de la interacción de una molécula con radiación electromagnética. Sin embargo, TD-DFT puede extender DFT a fenómenos tan importantes como las propiedades ópticas y espectroscópicas de las moléculas que dependen de la densidad de carga a campos dependientes del tiempo. El fundamento de TD-DFT es que permite obtener valores esperados como funcionales de la densidad de carga. Así, de manera análoga a la teoría independiente del tiempo, se puede derivar la ecuación de Kohn-Sham dependiente del tiempo, asumiendo que existe un potencial efectivo tal que, aplicado sobre un sistema de partículas independientes, da la densidad real del sistema.

Una vez obtenida la densidad de carga dependiente del tiempo, es posible obtener cualquier propiedad importante del sistema que dependa de ella y son muy interesantes las propiedades que resultan de la aplicación de un campo electromagnético, como la polarizabilidad molecular, ya que a partir de ella se pueden obtener las energías de

excitación y las fuerzas del oscilador que nos permiten reproducir el espectro de absorción teórico de la molécula que se va estudiar<sup>10</sup>.

Con estos antecedentes nuestro principal objetivo es describir la estructura electrónica observando el efecto del solvente y del grupo hidroxilo sustituyente sobre la 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-fenil-3,5-piridina-dicarboxilato ácido dietil éster. El sustituyente y/o el solvente pueden participar en la deslocalización de los electrones del sistema cambiando las propiedades electrónicas y las transiciones electrónicas involucradas<sup>11</sup>.

### **3. Hipótesis**

Teniendo en cuenta que las energías de excitación experimentales de las dihidropiridinas dependen de la polaridad del solvente, y que la TD-DFT permite evaluar las propiedades electrónicas y/o describir las transiciones electrónicas en diferentes fases condensadas de un sistema químico, entonces es posible: estudiar teóricamente tanto el efecto del solvente como del sustituyente sobre la estructura electrónica de las dihidropiridinas (A) y (B) y cómo se afectan las transiciones electrónicas de estos sistemas.

### **4. Metodología computacional**

Se realizó el análisis conformacional utilizando el método *semi-empírico* AM1 para determinar la superficie de energía potencial de la molécula (A). Se hizo un barrido de 0 a 180 grados con incrementos de 10 grados, de los ángulos diedros de los grupos éster (observar que existen dos ángulos diedros de este tipo por molécula) y del ángulo diedro del anillo fenílico. En la Figura 2 se puede apreciar una perspectiva de los

diedros analizados, aquel que se denomina diedro del anillo fenílico está constituido por los átomos 1, 2, 3 y 4, mientras que uno de los denominados diedro del grupo éster lo está por los átomos 5, 6, 7 y 8.

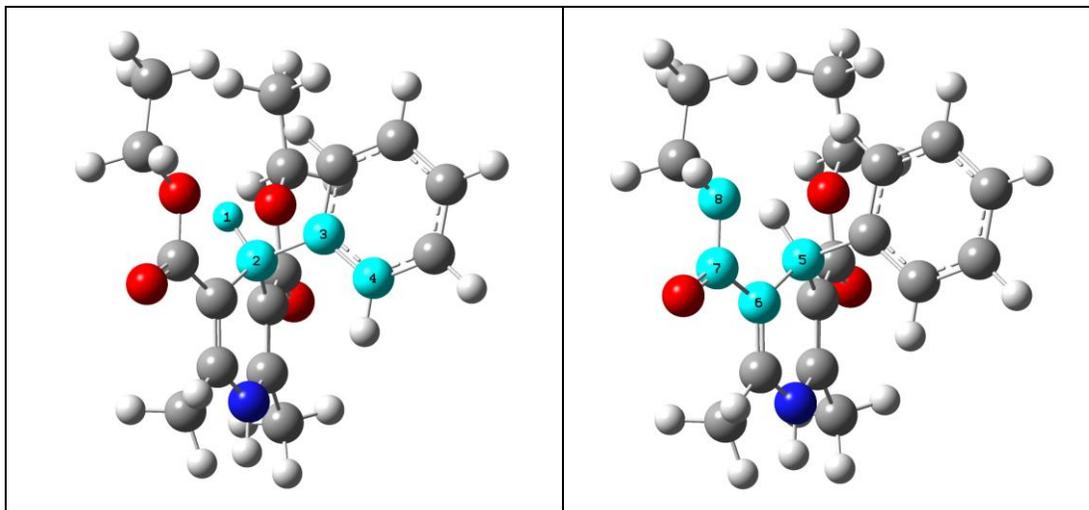


Figura 2. Ángulos diedros estudiados para la molécula (A).

Para la molécula (B) se realizó la misma metodología descrita anteriormente para la molécula (A), con la excepción que se analizó un diedro más, el que involucra el grupo OH en la posición 4 del anillo fenílico y que está formado por los átomos 1, 2, 3, y 4 que se indican en la Figura 3.

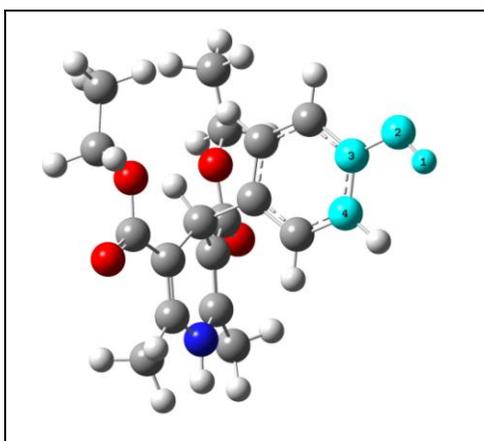


Figura 3. Ángulo diedro estudiado para la molécula (B).

Posteriormente de haber encontrado los conformeros de más baja energía utilizando el método *semi-empírico* AM1, las geometrías de las moléculas (A) y (B) fueron optimizadas al nivel de Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) utilizando el funcional híbrido de 3 parámetros de Becke con el funcional de correlación de Lee, Yang y Parr (B3LYP) y el conjunto de base 6-311G(d,p).

Para comprobar la obtención del mínimo de energía se realizó un análisis vibracional permitiendo catalogar el estado de mínima energía como real; esto ocurre cuando no existen frecuencias imaginarias.

Para estudiar la reactividad de las moléculas (A) y (B) fueron obtenidos los índices de reactividad a partir de los cálculos DFT. El potencial químico se define como la tendencia de la molécula a ceder o captar electrones y se obtiene como:

$$\mu = \frac{(E_{HOMO} + E_{LUMO})}{2}$$

Donde  $E_{HOMO}$  y  $E_{LUMO}$  corresponden a las energías electrónicas del orbital de más alta energía ocupado (HOMO) y a la del orbital de más baja energía desocupado (LUMO), respectivamente.

La dureza por su parte mide la resistencia de un sistema a ceder o captar electrones y se obtiene mediante la aproximación:

$$\eta = \frac{(E_{LUMO} - E_{HOMO})}{2}$$

Por último, se calculó la polarizabilidad ( $\alpha$ ) de las moléculas (A) y (B). La polarizabilidad es un tensor de orden mayor que representa el volumen y la forma de la nube electrónica molecular que se escribe en notación matricial como<sup>12</sup>:

$$\alpha = \begin{bmatrix} \alpha_{xx} & \alpha_{xy} & \alpha_{xz} \\ \alpha_{yx} & \alpha_{yy} & \alpha_{yz} \\ \alpha_{zx} & \alpha_{zy} & \alpha_{zz} \end{bmatrix}$$

El componente del tensor de la polarizabilidad,  $\alpha_{ij}$ , está definido como:

$$\alpha_{ij} = - \left( \frac{\partial^2 E(\vec{F})}{\partial F_i \partial F_j} \right)_{\vec{F}=0}$$

Donde  $i$  y  $j$  corresponden a las coordenadas cartesianas y  $\vec{F}$  es el campo eléctrico (electric field). La polarizabilidad se puede obtener mediante la traza (Tr), que es la suma de la diagonal principal de sus componentes en representación matricial a través de la siguiente relación<sup>13</sup>:

$$\langle \alpha \rangle = \frac{1}{3} Tr[\alpha] = \frac{1}{3} (\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz})$$

Basado en las geometrías de las moléculas (A) y (B) optimizadas mediante el nivel de teoría DFT, las energías de transición verticales y las fuerzas de oscilador fueron calculadas por el método de la Teoría del Funcional dependiente del tiempo (TD-DFT) con el hamiltoniano y conjunto de base usado anteriormente en DFT. Para estudiar el efecto del disolvente sobre las moléculas (A) y (B) se utilizó el modelo del continuo polarizable (Polarizable Continuum Model, PCM).

Además, se evaluaron distintos hamiltonianos con el fin de poder reproducir con mayor precisión las longitudes de ondas teóricas. Estos hamiltonianos son los funcionales de aproximación del gradiente generalizado (GGA), los funcionales híbridos-GGA que incluyen el coeficiente de intercambio Hartree-Fock y el funcional meta-híbrido-GGA m06. Se utilizaron conjuntos de base 6-311G(d,p) y 6-311++G(d,p). Para el método del solvente explícito se utilizó el funcional B3LYP con los

conjuntos de base 6-311G(d,p). Todos los cálculos anteriores se realizaron con el paquete de programas Gaussian 09.

## 5. Resultados y Discusión

### 5.1 Optimizaciones de las moléculas estudiadas

Mediante la utilización del método *semi-empírico* AM1, se obtuvieron los conformeros de más baja energía para las moléculas (A) y (B), los cuales se muestran en la Figura 4.

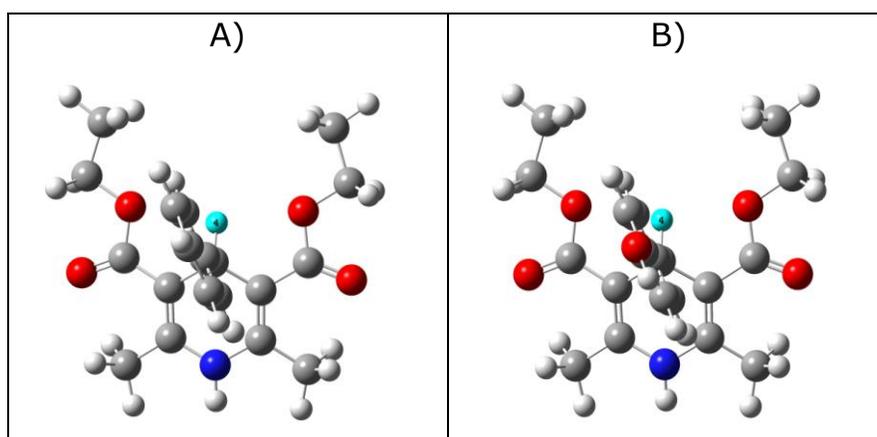


Figura 4. Conformeros de las moléculas (A) y (B) obtenidos a nivel *semi-empírico*.

Las estructuras obtenidas presentan una inclinación del ángulo diedro, formado entre el anillo fenílico y el H-4 de la dihidropiridina cercano a los 20 grados. Resultado que discrepa con la simetría de las moléculas, ya que se esperaba que dicho anillo se encuentre totalmente perpendicular al plano de la molécula. Por lo tanto, éstos sistemas fueron re-optimizados mediante metodología DFT utilizando el Hamiltoniano y conjunto de base, B3LYP/6-311G(d,p), las estructuras obtenidas se muestran en la Figura 5.

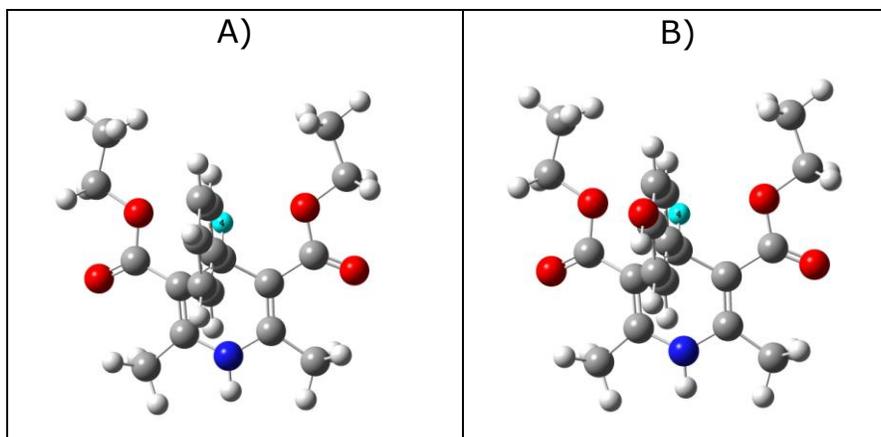


Figura 5. Moléculas (A) y (B) re-optimizadas a nivel de teoría DFT.

En las estructuras obtenidas mediante DFT para las moléculas (A) y (B), se encontró que el ángulo diedro del anillo fenílico es colineal con el H-4 de la dihidropiridina y es perpendicular al plano de la molécula tal como lo sugiere la simetría de esta molécula.

Sobre estas estructuras optimizadas se realizaron estudios electrónicos utilizando el mismo nivel de teoría, los cuales permitieron identificar los orbitales fronteras de las moléculas (A) y (B). Estos corresponden al orbital de más alta energía ocupado (HOMO) y al orbital de más baja energía desocupado (LUMO), los cuales dan cuenta de la capacidad nucleofílica y electrofílica, respectivamente. Las densidades de los orbitales HOMO y LUMO obtenidos se muestran en la Figura 6.

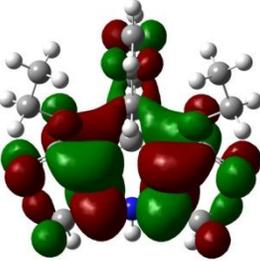
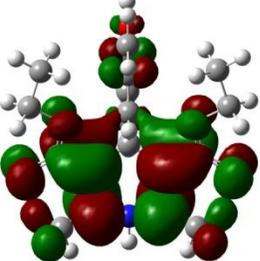
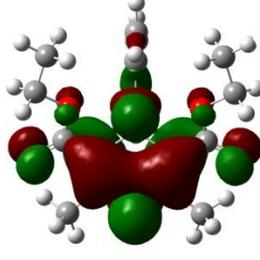
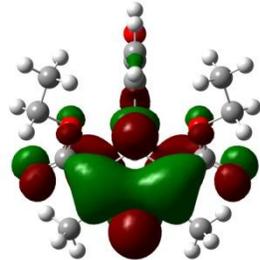
Orbitales Frontera	Molécula (A)	Molécula (B)
LUMO		
HOMO		

Figura 6. Orbitales frontera de las moléculas (A) y (B).

En la figura se puede apreciar que para ambas moléculas, la región más favorecida para ceder electrones está localizada por todo el anillo dihidropiridínico. Por otro lado, se observa que el anillo fenílico corresponde a la región donde probablemente las moléculas (A) y (B) pueden aceptar densidad electrónica más fácilmente. En el caso de la molécula (B), el añadir un sustituyente como el grupo O-H no modifica las propiedades electrónicas observadas en los orbitales de frontera.

La reactividad química de estas moléculas fue analizada a través de los índices de reactividad globales, tales como: el potencial químico ( $\mu$ ), la dureza ( $\eta$ ) y la polarizabilidad ( $\alpha$ ), los cuales se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Valores obtenidos por el nivel de teoría DFT para el potencial químico, la dureza y polarizabilidad en unidades atómicas (u.a).

Molécula	$\mu$	$\eta$	$\alpha$
(A)	-0,1320	0,0780	231,40
(B)	-0,1307	0,0790	237,46

Los valores obtenidos para el potencial químico y la dureza en las moléculas (A) y (B) son prácticamente iguales. Frente a un campo eléctrico externo la molécula (B) es más polarizable ya que su valor de polarizabilidad molecular es mayor que el de la molécula (A). Eso quiere decir que la densidad electrónica de la molécula (B) puede distorsionarse más fácilmente que la densidad electrónica de la molécula (A).

La estabilidad de estos sistemas en fase gaseosa y en diferentes solventes, se indican como energías relativas respecto al sistema más estable ( $\Delta E=0$ ). Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Energías relativas obtenidas para las moléculas (A) y (B) mediante DFT con el conjunto de base 6-311G(d,p).

	$\Delta E$ (kcal/mol)	
	(A)	(B)
Fase Gaseosa	8,8	11,1
Benceno	5,1	6,3
Etanol	0,2	0,3
Acetonitrilo	0	0

En las dos moléculas analizadas existe una predilección a la solvatación en acetonitrilo, por lo cual este sistema fue seleccionado como punto de referencia para el cálculo de las energías relativas. Se puede comprobar que las moléculas (A) y (B) se estabilizan mejor con los solventes mencionados en la Tabla 2 que estando en fase gaseosa.

## 5.2 Análisis de las moléculas (A) y (B) con TD-DFT.

Sobre los sistemas optimizados mediante teoría DFT se realizaron cálculos teóricos de tipo TD-DFT, con el objetivo de identificar los orbitales moleculares que están involucrados en las transiciones electrónicas, las cuales pueden ser asociadas con los espectros de absorción experimentales. Para ello se han calculado, para las moléculas (A) y (B), los primeros 20 estados excitados de tipo singulete y triplete. Para estos últimos se obtuvo una fuerza de oscilador igual a cero.

Los orbitales moleculares de los sistemas (A) y (B) involucrados en las transiciones electrónicas que generan el espectro UV-Vis se muestran en la Figura 7. Las transiciones electrónicas de las moléculas (A) y (B) tienen su origen en transiciones de transferencia de un electrón desde los orbitales  $\pi$  localizados en el anillo dihidropiridínico (OM=88 correspondiente al HOMO de la molécula (A) y el OM=92 el cual corresponde al HOMO de la molécula (B)) hacia orbitales vacíos de carácter  $\pi^*$  localizados por todo el anillo fenílico. El OM=92 y el OM=96 corresponden al LUMO+3 de la molécula (A) y (B), respectivamente.

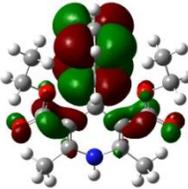
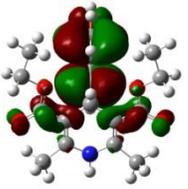
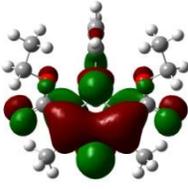
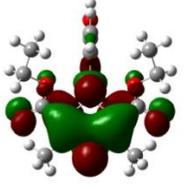
Orbitales Involucrados		
	Molécula (A)	Molécula (B)
$\pi^*$	 OM=92	 OM=96
$\pi$	 OM=88	 OM=92

Figura 7. Orbitales moleculares (OM) involucrados en la transición electrónica de tipo  $\pi-\pi^*$ .

Las longitudes de onda, las fuerzas del oscilador y las energías de excitación obtenidas del cálculo realizado con TD-DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) se muestran en las Tablas 3 y 4. Las longitudes de onda encontradas experimentalmente se incluyen con el propósito de comparación.

Tabla 3. Fuerzas de oscilador (f), longitudes de onda ( $\lambda$ ) y energías de excitación calculadas para la molécula (A).

Solventes	f	$\lambda_{teórica}$ (nm)	E (ev)	$\lambda_{exp}$ (nm)
Fase Gas	0,1229	343,6	3,60	-
Benceno	0,1560	348,5	3,55	343
Etanol	0,1538	349,7	3,54	356
Acetonitrilo	0,1531	349,7	3,54	347

Tabla 4. Fuerzas de oscilador (f), longitudes de onda ( $\lambda$ ) y energías de excitación calculadas para la molécula (B).

Solventes	f	$\lambda_{teórica}$ (nm)	E (ev)	$\lambda_{exp}$ (nm)
Fase Gas	0,1323	340,7	3,63	-
Benceno	0,1681	345,6	3,58	343
Etanol	0,1663	346,6	3,57	357
Acetonitrilo	0,1655	346,6	3,57	346

Las longitudes de onda obtenidas mediante TD-DFT para las moléculas (A) y (B) no describen en forma correcta los valores obtenidos experimentalmente en los solventes utilizados y principalmente no logran describir el desplazamiento solvatocrómico mostrado en etanol.

En todos los sistemas, las fuerzas del oscilador en fase condensada son mayores que en fase gaseosa, lo cual significa que en dicha fase la probabilidad de transición se ve favorecida, dado que el estado basal es estabilizado por la interacción con el solvente, tal y como se reportó previamente en las energías de solvatación.

En las Figura 8 y Figura 9 se muestran los espectros UV-Vis obtenidos mediante TD-DFT y los espectros experimentales de las moléculas (A) y (B), los cuales dan cuenta de los resultados anteriormente discutidos.

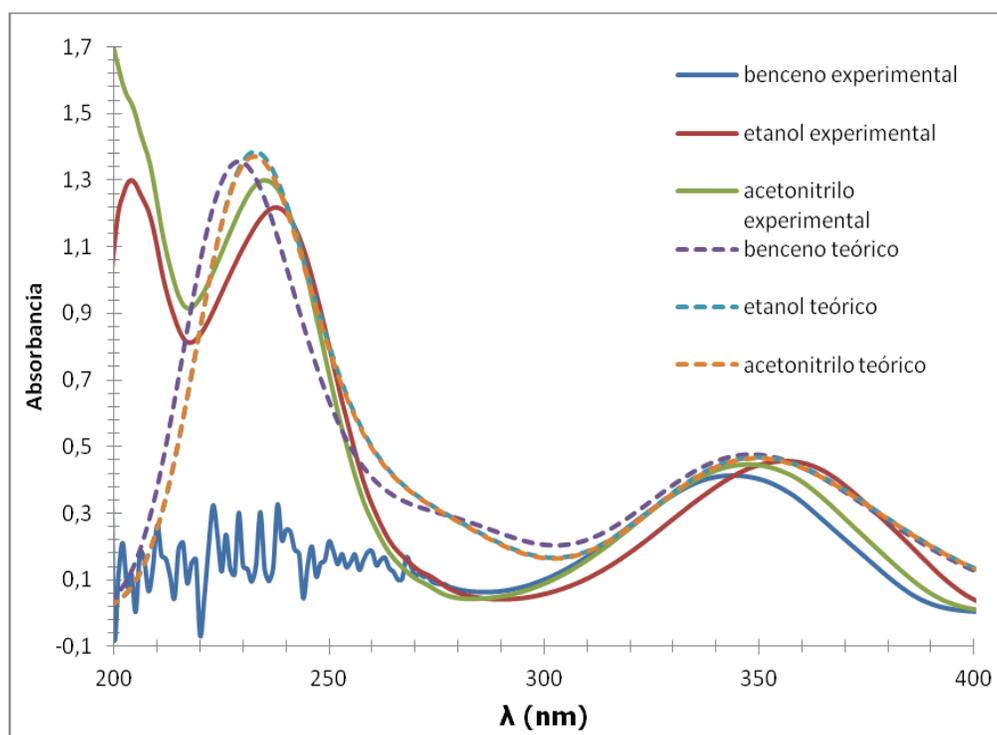


Figura 8. Espectros UV-Vis teórico y experimental de la molécula (A) en benceno, etanol y acetonitrilo.

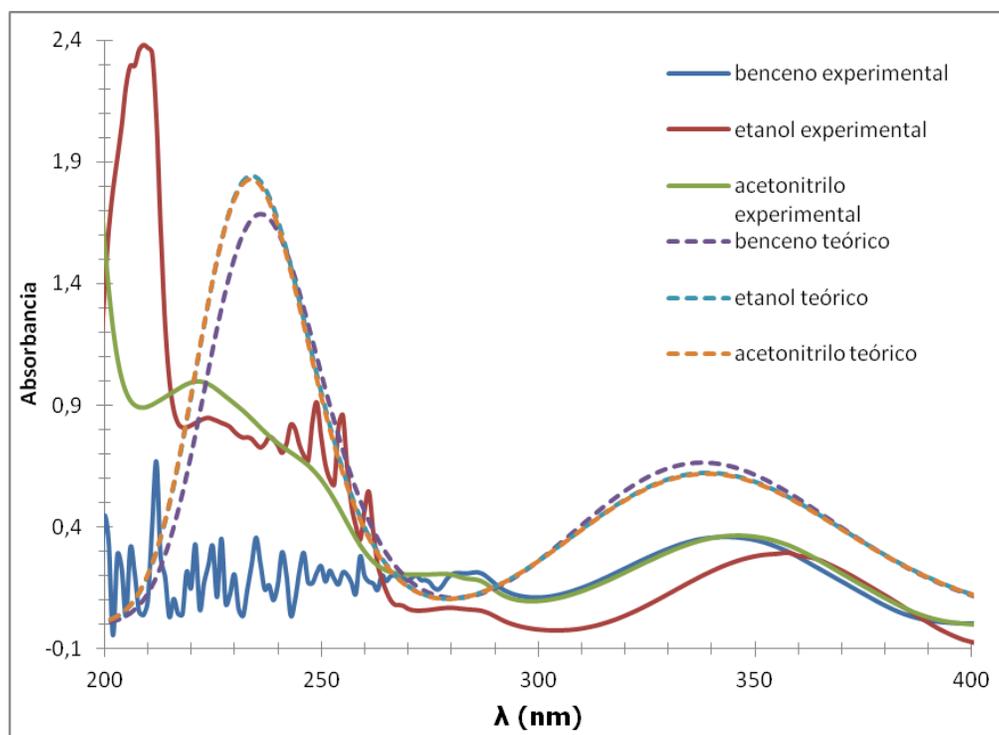


Figura 9. Espectros UV-Vis teórico y experimental de la molécula (B) en benceno, etanol y acetonitrilo.

El espectro UV-Vis teórico de la Figura 8 da una buena aproximación de las bandas de absorción de la molécula (A) comparado con el espectro UV-Vis experimental. Se pueden observar dos absorciones, una banda intensa a alta energía (230 nm) y una banda menos intensa a baja energía (350 nm). Esta última transición es de nuestro interés, ya que es apreciable experimentalmente en los solventes utilizados, a diferencia de la banda de alta energía, la cual no es accesible cuando el benceno es utilizado como agente solvatante.

Resultados similares fueron obtenidos para la molécula (B), tal como se puede apreciar en los espectros mostrados en la Figura 9.

Como los resultados obtenidos en las tablas 3-4 y los espectros UV-Vis teóricos obtenidos con TD-DFT no lograron reproducir el desplazamiento solvatoacrómico que se da con el etanol se eligieron dos estrategias para describir éste efecto:

- Modificar el nivel de teoría utilizado, evaluación de Hamiltoniano y conjunto de base utilizado.
- Modificar el modelo molecular colocando una molécula de solvente explícitamente.

### **5.3 Modificación del nivel de teoría utilizando TD-DFT para las moléculas (A) y (B).**

En las Tablas 5 y 6 se recoge una lista de resultados obtenidos con diferentes funcionales empleados dentro del marco de la química computacional. Estos funcionales han sido ampliamente utilizados en la literatura y aquí se emplearon en busca de una descripción acorde a las longitudes de onda de las moléculas (A) y (B) obtenidas experimentalmente. Estos funcionales involucran diferentes aproximaciones tales como; tipo GGA (aproximación del gradiente generalizado), híbridos-GGA (incluyen el coeficiente de intercambio Hartree-Fock) y meta-híbrido-GGA m06.

Los resultados presentados en dichas tablas demuestran claramente que el comportamiento solvatoacrómico que se presenta con etanol no fue posible describirlo con las modificaciones al nivel metodológico empleado, sin importar si el funcional es de tipo local o semilocal. Por supuesto, los valores correspondientes a la energía de las transiciones se ven modificadas al cambiar de funcional, algunos subestiman los valores y otros los sobrestiman, pero el efecto producido por el etanol y

que corresponde al objetivo de este trabajo, no fue reproducido mediante los niveles de teoría aquí empleados.

Estos resultados condujeron a realizar una modificación en la estrategia de trabajo, la cual será la modificación del modelo molecular incluyendo el solvente en forma explícita, metodología que se describe en la siguiente sección.

**Tabla 5. Funcionales y conjuntos de bases utilizados para la obtención de las longitudes de onda (en nm) de la molécula (A) solvatadas en benceno, etanol y acetonitrilo.**

		$\lambda$ (nm)			
Funcionales híbridos-GGA	Conjunto de Base	Benceno	Etanol	Acetonitrilo	
b3lyp	6-311G(d,p)	348,5	349,7	349,7	
b3lyp	6-311++G(d,p)	350,9	352,4	352,4	
pbe1pbe	6-311G(d,p)	341,2	342,4	342,3	
pbe1pbe	6-311++G(d,p)	343,4	344,8	344,8	
b3p86		351	352,5	352,4	
b3pw91		351,2	352,6	352,6	
mpw1pw91		342,9	344,3	344,3	
Funcional híbrido-m-GGA					
m06		344,2	345,3	345,3	
Funcional GGA					
Blyp		390,8	392,3	392,8	
Bpbe		391,9	393,3	393,3	
bpw91		391,8	393,2	393,1	
pbepw91		392,6	393,9	393,8	

**Tabla 6. Funcionales y conjuntos de bases utilizados para la obtención de las longitudes de onda (en nm) de la molécula (B) solvatadas en benceno, etanol y acetonitrilo.**

		$\lambda$ (nm)			
Funcionales Híbridos-GGA	Conjunto de base	Benceno	Etanol	Acetonitrilo	
b3lyp	6-311G(d,p)	345,6	346,6	346,6	
b3lyp	6-311++G(d,p)	348	349,5	349,5	
pbe1pbe	6-311G(d,p)	338,3	339,3	339,3	
pbe1pbe	6-311++G(d,p)	340,6	342	341,9	
b3p86		348,1	349,5	349,4	
b3pw91		348,2	349,6	349,6	
mpw1pw91		340,2	341,6	341,6	
Funcional Híbrido-m-GGA					
m06		341,7	342,8	342,7	
Funcional GGA					
Blyp		395	391,1	390,9	
Bpbe		392,3	388,3	388	
bpw91		392,6	388,5	388,3	
pbepw91	393,2	389,2	389		

#### 5.4 Análisis realizado sobre las moléculas (A) y (B) utilizando el método del solvente explícito.

Teniendo en cuenta que el análisis metodológico realizado mediante TD-DFT en los tres solventes estudiados no fue capaz de reproducir el comportamiento espectroscópico que las dihidropiridinas presentan en benceno, etanol y acetonitrilo, optamos por realizar un estudio modificando el modelo molecular de las dihidropiridinas. El nuevo modelo incluye el solvente en forma explícita, específicamente se incluye una molécula del respectivo solvente y este nuevo sistema molecular es optimizado y caracterizado como mínimo mediante análisis vibracional. Posteriormente se realizó análisis TD-DFT sobre los mínimos obtenidos y se caracterizaron las transiciones electrónicas de interés con el fin de comparar el comportamiento obtenido frente a los resultados experimentales.

Tabla 7. Energías de solvatación para las moléculas (A) y (B)

Molécula (A)	Solventes	Energías de solvatación (kcal/mol)	Molécula (B)	Solventes	Energías de solvatación (kcal/mol)
A <sub>1</sub>	Benceno	-1,8	B <sub>1</sub>	Benceno	-1,9
A <sub>2</sub>		-0,5	B <sub>2</sub>		-0,6
A <sub>3</sub>	Etanol	-8,1	B <sub>3</sub>	Etanol	-8,2
A <sub>4</sub>		-4,8	B <sub>4</sub>		-4,9
A <sub>5</sub>	Acetonitrilo	-4	B <sub>5</sub>	Acetonitrilo	-4,1
A <sub>6</sub>		-1,9	B <sub>6</sub>		-1,8

En la Tabla 7 se reportan las energías de estabilización de los complejos formados, dado que el complejo es formado por el sistema (A o B) con una molécula de solvente, la denominaremos energía de solvatación. En las Figuras 10 y 11 se pueden apreciar las estructuras obtenidas de la optimización de cada complejo.

Las posiciones preferenciales de interacción solvente-molécula corresponden a los átomos de oxígeno, tanto del carbonilo  $A_1$ ,  $A_3$ ,  $A_5$ ,  $B_1$ ,  $B_3$  y  $B_5$ , como del alcoxi,  $A_2$ ,  $A_4$ ,  $A_6$ ,  $B_2$ ,  $B_4$  y  $B_6$ , del grupo éster sustituyente en el anillo dihidropiridínico.

Claramente podemos apreciar dos evidencias, la mayor estabilidad se logra en etanol, esto debido al puente de hidrógeno que se puede generar en los complejos formados. Segundo, en todos los sistemas analizados, la posición de mayor estabilidad se obtuvo cuando la interacción del solvente se dio con el oxígeno carbonílico, observar las energías relativas entre las dos interacciones en cada sistema.

La interacción con el oxígeno carbonílico es más favorable, ya que la interacción de hidrógeno no se ve impedida por la repulsión nuclear que se genera cuando la solvatación se produce sobre el oxígeno del grupo etoxi. La repulsión es tan grande que en todos los sistemas el anillo fenílico sufre una torsión de aproximadamente 20 grados respecto al hidrógeno del anillo dihidropiridínico.

Finalmente, cabe destacar que las interacciones molécula-solvente no se vieron afectadas por el grupo hidroxilo en el anillo fenílico, ya que la diferencia energética entre las dos posiciones oxigenadas de las moléculas (A) y (B) prácticamente son las mismas.

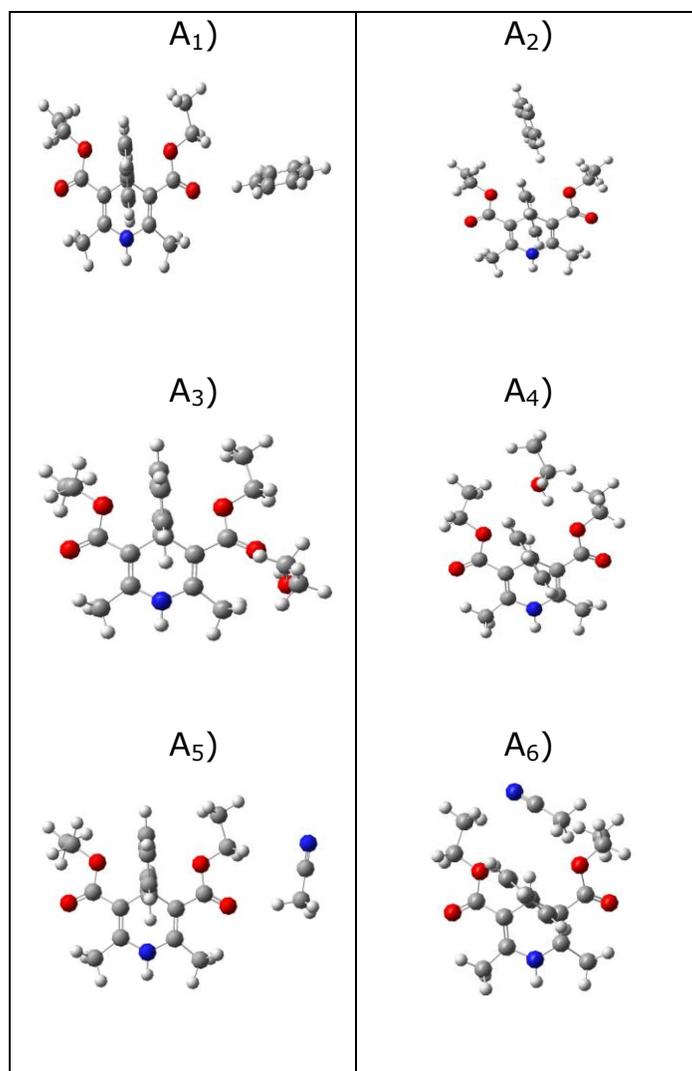


Figura 10. Utilización del método del solvente explícito para la molécula (A). Los solventes escogidos fueron el benceno, etanol y acetonitrilo aproximándose en dos diferentes direcciones al grupo éster.

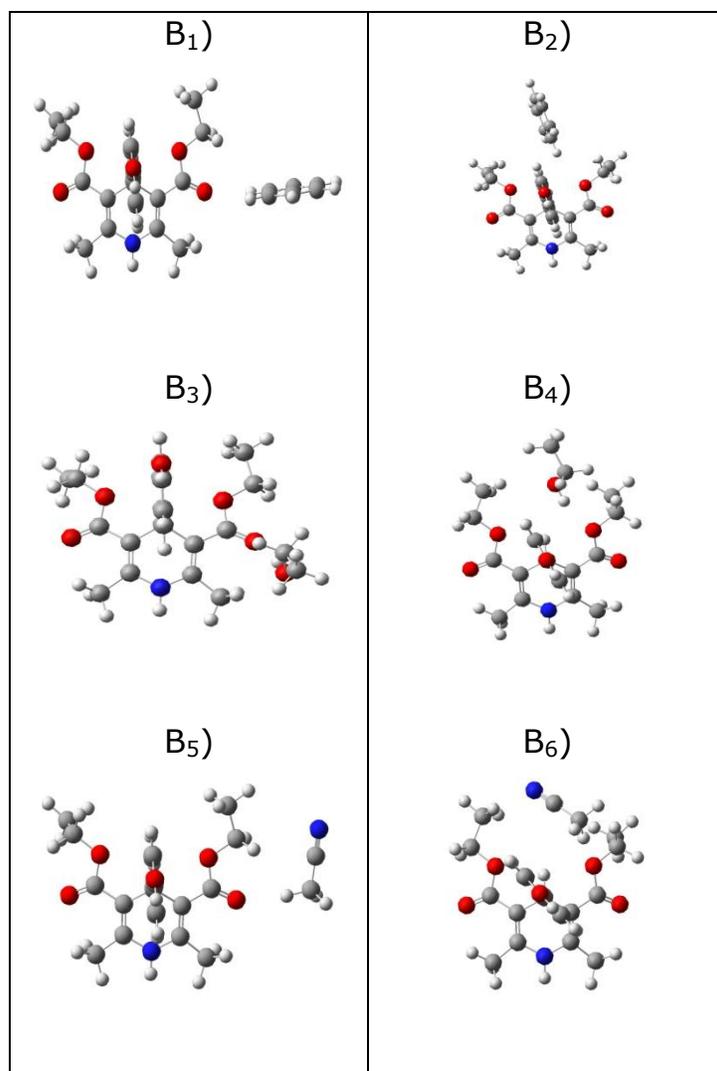


Figura 11. Utilización del método del solvente explícito para la molécula (B). Los solventes escogidos fueron el benceno, etanol y acetonitrilo aproximándose en dos diferentes direcciones al grupo éster.

Las energías de excitación asociadas a las transiciones electrónicas, para cada uno de los nuevos modelos que incluyen solvente explícito, fueron analizadas mediante TD-DFT utilizando el funcional híbrido de tres parámetros de Becke y el funcional de correlación de Lee, Yang y Parr con el conjunto de base 6-311G(d,p) y el modelo del continuo polarizable (PCM). Los resultados obtenidos se reportan en la Tabla 8

(para los sistemas obtenidos de la molécula A) y Tabla 9 (para los sistemas obtenidos de la molécula (B)). Los orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas en el caso de los modelos con solvente explícito corresponden a la misma simetría de los modelos anteriormente analizados sin la molécula explícita de solvente (Figura 7, sección 5.29). La longitud de onda para las transiciones  $\pi-\pi^*$  obtenidas con estos modelos, incrementa su valor al pasar de benceno a etanol, para después disminuir cuando se encuentra en presencia de acetonitrilo. Esta tendencia posiblemente se presenta por la mayor estabilización que sufre el sistema en etanol, al obtener una interacción de hidrógeno más fuerte que en el caso del acetonitrilo y el benceno. Los resultados aquí obtenidos, están de acuerdo con los datos experimentales y que básicamente constituían el objetivo de esta unidad de investigación. Por supuesto, esta constituye una primera aproximación, que muestra que el camino a seguir está en encontrar para cada solvente, su esfera de solvatación y el número de moléculas de solvente que la constituyen, pero ese objetivo escapa al alcance de este trabajo.

**Tabla 8. Valores obtenidos para las fuerzas del oscilador, longitudes de onda y energías de excitación obtenidas para la molécula (A) mediante el método del solvente explícito.**

Figura	Solventes	f	$\lambda_{\text{teórica}}$ (nm)	E (ev)	$\lambda_{\text{exp}}$ (nm)
A <sub>1</sub> )	Benceno	0,1796	349,6	3,55	343
A <sub>3</sub> )	Etanol	0,1709	352,8	3,51	356
A <sub>5</sub> )	Acetonitrilo	0,1693	350,8	3,53	347

**Tabla 9. Valores obtenidos para las fuerzas del oscilador, longitudes de onda y energías de excitación obtenidas para la molécula (B) mediante el método del solvente explícito.**

Figura	Solventes	f	$\lambda_{\text{teórica}}$ (nm)	E (ev)	$\lambda_{\text{exp}}$ (nm)
B <sub>1</sub>	Benceno	0,1923	346,8	3,57	343
B <sub>3</sub>	Etanol	0,1830	350,3	3,54	357
B <sub>5</sub>	Acetonitrilo	0,1814	347,6	3,56	346

## 6. Conclusión

En este trabajo se estudió teóricamente el efecto del solvente y del sustituyente sobre las estructuras electrónicas de las dihidropiridinas y el efecto producido sobre las transiciones electrónicas de estos sistemas. Mediante TD-DFT se logró caracterizar la simetría de los orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas y reproducir los espectros UV-Vis experimentales de las moléculas (A) y (B).

El uso de diferentes funcionales en este estudio, incluyendo hamiltonianos locales y semilocales, no pudieron reproducir el desplazamiento solvatocrómico producido por el etanol en las transiciones electrónicas de los sistemas (A) y (B). Motivo por el cual se optó por modificar el modelo molecular, incluyendo explícitamente una molécula de solvente. En los complejos molécula-solvente de mayor estabilidad se pudo apreciar lo siguiente:

- La mayor estabilización se produce cuando las moléculas (A y B) interactúan con etanol.
- La interacción ocurre preferencialmente sobre el grupo carbonilo del grupo éster.
- El grupo 4-hidroxi sobre el anillo fenílico no influye en las interacciones molécula-solvente en ambos sistemas.

Las simetrías de los orbitales involucrados en las transiciones electrónicas  $\pi-\pi^*$  de las moléculas (A) y (B) son reproducidas por los dos tipos de modelos moleculares utilizados en este trabajo.

Finalmente, podemos establecer que la TD-DFT, en conjunto con el método del solvente explícito y el método continuo polarizable lograron reproducir el desplazamiento solvatocrómico producido por el etanol en

ambas moléculas cumpliendo con el principal objetivo de esta unidad de investigación.

## **7. Bibliografía**

(1) Cristobal Rodrigo Garcia Sanchez, Estudio cinético de la fotodegradación de nuevas dihidropiridinas antihipertensivas en sistemas homogéneos y en simulación de sistemas biológicos. Universidad Andrés Bello, Departamento de Ciencias Químicas, (2012).

(2) Elisa Fasani, Maurizio Fagnoni, Daniele Dondi, and Angelo Albini *J.Org. Chem.*, Vol.71, (2006).

(3) (a) R. Mannhold. *Drugs of Today*, 20(2), (1984), 69-90. (b) S. Goldmann and J. Stoltefuss. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 30, (1991).

(4) R. Berkels, R. Roesen, S. Dhein, U. Fricke, W. Klaus, *Cardiovasc. Drug. Res.* 17, (1999).

(5) L.J. Nuñez-Vergara, C. Lopez-Alarcon, P. Navarrete-Encina, A.M. Atria, C. Camargo, J.A. Squella, *Free Radic. Res.* 37, (2003).

(6) Ira N. Levine, *Química Cuántica*, Madrid, 736, (2001).

(7) Aurora Muñoz Losa, Contribución al estudio teórico de la influencia del disolvente sobre transiciones electrónicas y estados excitados en disolución empleando el método ASEP/MD. Universidad de Extremadura, Departamento de Química Física, (2007).

(8) R.G. Parr and W. Yang. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford University Press, Oxford, (1989).

(9) P. Geerlings, F. De Proft and W. Langenaeker. *Chem. Rev.* (2003).

(10) Eduardo J. Fernández, José M. López de-Luzuriaga Miguel Monge, Anales de la Real Sociedad Española de Química Abril-Junio, (2005).

(11) Dra Nancy Pizarro, Proyecto FONDECYT 1110866, (2011).

(12) Vladimir García Hernández, Estudio del efecto de sustituyentes laterales tipo éter y éster en las energías de excitación de oligómeros conjugados por medio de Teoría del Funcional de la Densidad, Universidad Autónoma de Nuevo León, Mayo, (2010).

(13) Oscar Donoso-Tauda, Pablo Jaque y Juan C. Santos, Physical Chemistry, Chemical Physics, (2011).





