



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

**Modelización molecular
mediante cálculos
mecanocuánticos de un
nuevo BODIPY
fluorescente para la
determinación de cisteína
y homocisteína.**

Alumno: Juan José Méndez Delgado

Julio, 2018



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

**Modelización molecular
mediante cálculos
mecanocuánticos de un
nuevo BODIPY
fluorescente para la
determinación de cisteína
y homocisteína.**

Alumno: Juan José Méndez Delgado

Una firma manuscrita en tinta azul que parece decir "Juan José".

Julio, 2018

ÍNDICE

1. RESUMEN / ABSTRACT.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	4
2.1. Antecedentes.	4
2.2. Nociones de Fluorescencia y de Fosforescencia.	5
2.2.1. Estados excitados singlete y triplete.	5
2.2.2. Procesos relacionados con la fluorescencia. Diagrama de Jablonski.	6
2.2.3. Fluorescencia en los BODIPY.....	8
2.3. BODIPYs y biotioles.	10
2.4. Química computacional.	11
2.5. Objetivos.	12
3. METODOLOGÍA.....	13
3.1. Introducción a la mecánica cuántica.	13
3.2. Métodos de cálculo.	14
3.3. Método del funcional de la densidad (DFT).....	14
3.3.1. Método del funcional de la densidad dependiente del tiempo (TD-DFT) .	16
3.4. Funciones de base.	16
3.5. Detalles computacionales.	17
4. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	19
4.1. Optimización de la geometría molecular.	19
4.2. Estudio de las barreras rotacionales.	25
4.3. Representación de los orbitales moleculares.....	29
4.4. Transiciones electrónicas.....	35
4.5. Optimización de la geometría molecular del primer estado excitado.	40
5. CONCLUSIONES.....	43
6. BIBLIOGRAFÍA.....	43
7. ANEXOS.....	47
ANEXO I: Parámetros geométricos tabulados para el XCN, el XCN-Cys y el XCN-Hcy.....	47
ANEXO II: Frecuencias vibracionales del compuesto XCN y del primer estado excitado del compuesto XCN.	48

1. RESUMEN / ABSTRACT

En los últimos años, el diseño y estudio de diversos compuestos que contienen 4,4-Difluoro-4-boro,3a,4a-diazo-s-indaceno, comúnmente denominado BODIPY, o derivados de éste, ha aumentado progresivamente debido a las numerosas aplicaciones que presentan en la detección fluorescente de compuestos. Sus propiedades fotofísicas les hacen especialmente interesantes en la identificación de biomoléculas como la cisteína, la homocisteína y el glutatión.

En este Trabajo de Fin de Grado se ha realizado un estudio teórico, mediante modelización molecular, de un nuevo BODIPY sintetizado recientemente y de sus derivados tras reaccionar con la cisteína y homocisteína. Mediante cálculos mecánico-cuánticos se han podido determinar las geometrías moleculares del estado fundamental y primer estado excitado, las energías de los orbitales HOMO y LUMO y las transiciones electrónicas del espectro UV-Vis.

In recent years, the desing and study of diverse compounds containing 4,4-Difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene, commonly called BODIPY, or derivates of this compound, has increased progressively because of their numerous properties for fluorescent compounds' detection. Their photophysical properties make them specially interesting for identification among biomolecules like cysteine, homocysteine or glutathione.

In this Final Degree Project, by using molecular modelling, a theoretical study has been performed about a new recently synthesized BODIPY and its cysteine and homocysteine derivates. By using quantum mechanical calculations, molecular geometries of ground state and first excited state, HOMO and LUMO's energies and electronic transitions have been calculated.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Antecedentes.

De entre todos los colorantes fluorescentes que se conocen, los pertenecientes a la familia del 4,4-Difluoro-4-boro,3a,4a-diazo-s-indaceno, abreviado comúnmente como BODIPY (Figura 1), y sus derivados se han convertido en unos de los más conocidos y empleados, pudiéndose utilizar en distintos campos como la física, la química y la bioquímica (Loudet et al., 2007; Ziessel et al., 2007; Ulrich et al., 2008).

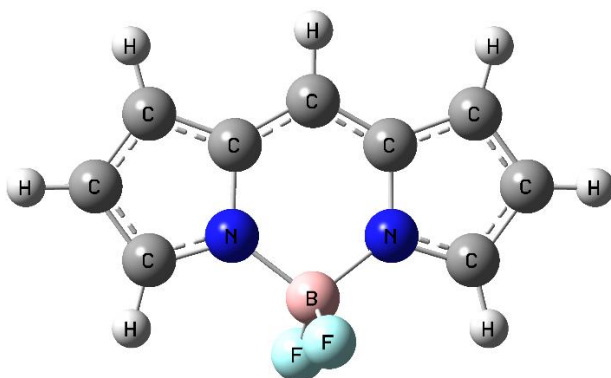


Figura 1. Estructura y numeración del núcleo del BODIPY.

Los BODIPY, que normalmente son compuestos químicos de pequeño tamaño, fueron descubiertos por Treibs y Kreuzer en el año 1968, y desde entonces el número de estos compuestos y sus aplicaciones han ido aumentando, siendo utilizados como etiquetadores biológicos de proteínas y ADN, en la fabricación de fármacos, colectores de luz o como colorantes de láseres, entre otras.

Muchos de estos usos se deben a las propiedades fluorescentes que los BODIPY presentan, las cuales otorgan a estas moléculas una intensa absorción en la zona del visible, emitiendo picos de fluorescencia con elevados rendimientos cuánticos, pudiendo variar estas propiedades mediante modificaciones estructurales de los BODIPY. Estos compuestos son relativamente insensibles a la polaridad del disolvente y al pH del medio, y razonablemente estables en condiciones fisiológicas. Además, pequeñas modificaciones estructurales permiten tunear sus propiedades fluorescentes. Asimismo, cuando se encuentran en disolución son muy emisivos, mientras que cuando se encuentran en el estado sólido, debido a pequeños

desplazamientos de Stokes y a las intensas interacciones intermoleculares π - π ocasionadas por su estructura planar, no son prácticamente emisivos como consecuencia de fenómenos de autoabsorción (El-Khouly et al., 2014; Gai et al., 2016; Loudet et al., 2007; Ziessel et al., 2007; Ulrich et al., 2008).

No se conoce con exactitud el esqueleto básico de los BODIPY, ya que cuando no está sustituido es propenso a reaccionar mediante ataques electrófilos, aunque si se conoce el dipirrometeno precursor, el cual es inestable y se descompone a temperaturas entre -30 y -40 °C (Ziessel et al., 2007).

2.2. Nociones de Fluorescencia y de Fosforescencia.

La fluorescencia es un proceso de emisión de luz realizado por moléculas que han sido excitadas previamente por absorción de radiación electromagnética (Bourdelande et al., 1996).

2.2.1. Estados excitados singlete y triplete.

En la espectroscopía de absorción y fluorescencia, existen dos orbitales moleculares de gran importancia: el orbital HOMO, que es el orbital molecular de mayor energía ocupado por electrones, y el orbital LUMO, que es el orbital molecular de menor energía que no está ocupado por electrones.

De acuerdo con el principio de exclusión de Pauli, no puede haber más de dos electrones en un mismo orbital y, además, estos deben colocarse con el espín opuesto, ya que no puede haber dos electrones con los cuatro números cuánticos idénticos.

El estado electrónico que contiene los espines de los electrones apareados se denomina estado singlete fundamental. En este estado, cuando la molécula es sometida a un campo magnético, no se produce un desdoblamiento del nivel de energía. Cuando uno de los electrones que se encuentran en el estado singlete fundamental es promocionado a un orbital de mayor energía, como consecuencia del proceso de excitación, pueden producirse dos posibles estados excitados:

- Si el electrón que promociona no sufre un cambio de espín, es decir, sigue todavía apareado con el electrón del estado fundamental, se genera un estado

excitado que recibe el nombre de estado singlete excitado (representado en Figura 2).

- Si por el contrario, el electrón que se excita lleva consigo un cambio en su espín quedando, por tanto, ambos electrones con los espines paralelos y, en consecuencia, desapareados, se formaría un estado excitado que recibe el nombre de estado triplete, el cual, de acuerdo con el principio de máxima multiplicidad de Hund, posee menor energía que el estado singlete excitado (representado en Figura 2).

De acuerdo con esto, las transiciones entre el estado fundamental singlete y triplete tienen menor probabilidad de producirse que las transiciones entre el estado fundamental singlete y excitado singlete (Valeur, 2001; Lakowicz, 2006; Skoog et al., 2001).

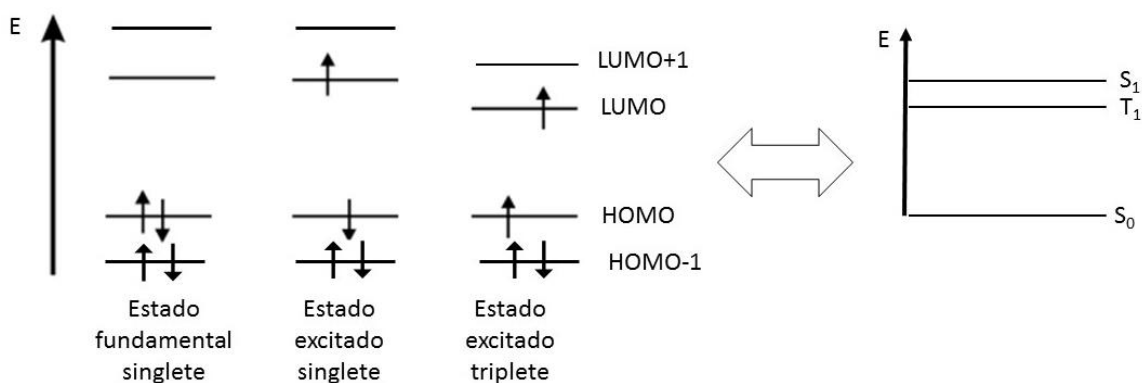


Figura 2. Estados singlete y triplete.

2.2.2. Procesos relacionados con la fluorescencia. Diagrama de Jablonski.

El diagrama de Jablonski es una ilustración de los procesos que tienen lugar entre los niveles de energía para una molécula que absorbe luz y la emite (Figura 3). En estos diagramas se pueden ver representados los diferentes estados electrónicos de las moléculas. La línea horizontal más marcada situada en la parte inferior de la figura, se corresponde con el estado fundamental que suele ser un estado singlete, el cual es designado por S₀. Las líneas horizontales más oscuras situadas en la parte superior se corresponden con el primer estado excitado singlete (S₁), el segundo estado excitado singlete (S₂) y el estado excitado triplete (T₁), cada uno con varios niveles de energía vibracional. En este diagrama se puede apreciar, como se

ha mencionado anteriormente, como el estado triplete tiene menor energía que el estado singlete excitado.

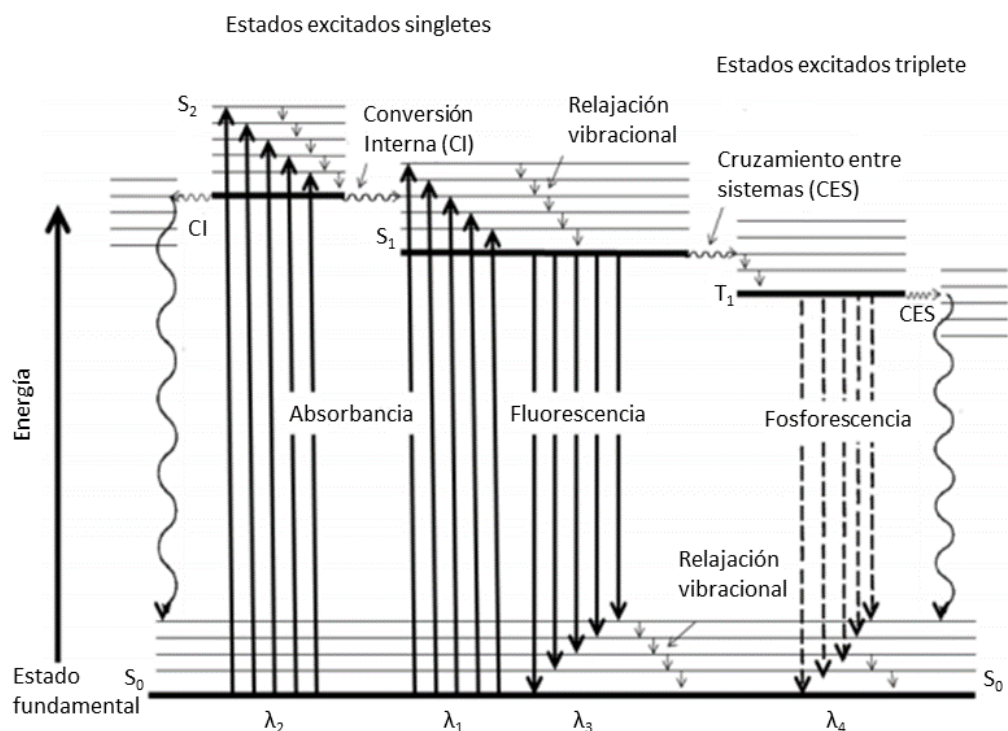


Figura 3. Diagrama de Jablonski que muestra los diferentes procesos de la fluorescencia.

En primer lugar se produce la excitación de la molécula mediante la absorción de un fotón de radiación desde el estado fundamental S_0 . La excitación se puede producir por la absorción a longitud de onda λ_1 , produciendo una transición $S_0 \rightarrow S_1$, y otra a una longitud de onda λ_2 , generando una transición $S_0 \rightarrow S_2$. Durante la excitación la molécula puede alcanzar cualquier nivel vibracional de estos estados. Una vez que se excita, de acuerdo con el diagrama de Jablonski, pueden darse varios procesos aunque el proceso que más probabilidad tiene de producirse es la relajación hasta el nivel vibracional más bajo del estado excitado S_1 , ya que es el estado que presenta un menor tiempo de vida de la molécula excitada. El proceso de relajación puede darse a través de relajación vibracional (desde niveles vibracionales más altos al nivel vibracional más bajo) o mediante un proceso de conversión interna entre estados como se muestra en la figura. La conversión interna se produce debido al solapamiento entre los niveles de energía vibracional de dos estados muy próximos entre sí. Como consecuencia de este solapamiento, se produce el paso de la molécula excitada desde el nivel vibracional más bajo del estado electrónico de mayor energía (S_2) a un nivel vibracional del estado

electrónico de menor energía S_1 , tras lo cual mediante relajación vibracional desciende hasta el nivel vibracional más bajo del estado S_1 .

Una vez que la molécula excitada se encuentra en el estado S_1 , permanece durante un tiempo, del orden de 10^{-12} s, antes de relajarse y volver al estado fundamental S_0 . Si durante la relajación hasta el estado fundamental se produce la emisión de un fotón, a este proceso se le denomina fluorescencia.

En ocasiones, puede ocurrir también, que una vez que está en el estado S_1 haya un cruzamiento entre sistemas, como consecuencia de un solapamiento entre el nivel vibracional más bajo del estado S_1 y un nivel vibracional del estado excitado triplete (T_1). Este tipo de transiciones suelen darse con muy poca frecuencia, ya que para que se produzcan es necesario un cambio de espín. Tras producirse la transición al estado T_1 , la molécula excitada desciende hasta el nivel vibracional más bajo y se relaja para volver al estado fundamental S_0 . Si al producirse la relajación se libera un fotón se produce el fenómeno de fosforescencia. Como consecuencia del cambio del espín de un electrón, la fosforescencia puede llegar a tener un tiempo de vida desde 10^{-4} s hasta algunos segundos, tiempo bastante más grande en comparación con la fluorescencia, que sólo tiene lugar en unos pocos nanosegundos, ya que no implica cambios en el espín del electrón (Skoog et al., 2001).

2.2.3. Fluorescencia en los BODIPY

Como se ha mencionado antes, los BODIPY presentan una intensa absorción y emisión en la zona del visible. Esto unido a los altos rendimientos cuánticos de fluorescencia (en ocasiones cercanos a 1), a su excelente estabilidad tanto cuando se encuentran en disolución como en estado sólido, generan bandas de absorción y emisión estrechas en sus espectros y con coeficientes de absorción altos. (Nepomnyashchii y Bard, 2012)

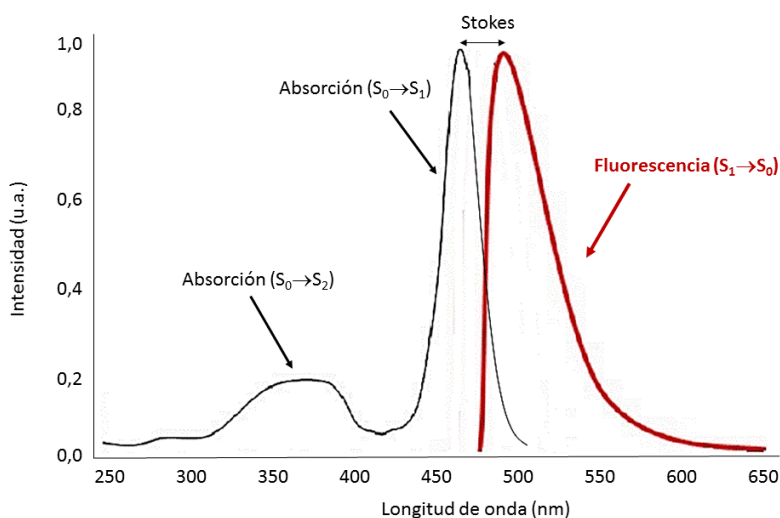


Figura 4. Espectro de absorción y emisión de un BODIPY.

En la Figura 4 se puede apreciar una banda fuerte de absorción que se corresponde con la excitación desde el estado fundamental S_0 hasta el estado excitado S_1 . Esta banda va acompañada de otra banda de absorción correspondiente a la transición $S_0 \rightarrow S_2$, que aparece a menor longitud de onda, ya que como se aprecia en la Figura 3, la transición $S_0 \rightarrow S_2$ es una transición más energética. Pequeños desplazamientos Stokes, es decir, desplazamientos hacia longitudes de onda más largas, indican que hay cambios en la geometría o en la polaridad entre el estado fundamental y el estado excitado del BODIPY (Harriman et al., 2006).

La fluorescencia de estos compuestos puede ser modificada con relativa facilidad. La introducción de sustituyentes puede provocar un efecto batocrómico tanto en el espectro de absorción como en el espectro de fluorescencia, así como modificaciones en el rendimiento cuántico. Dependiendo de los potenciales de reducción de los sustituyentes o del estado excitado del BODIPY, los sustituyentes pueden actuar como aceptores o donadores de electrones, de modo que cuando se produce la transferencia de electrones, la fluorescencia de los BODIPY disminuye (Shao et al., 2012; Chen et al., 2011).

La fluorescencia de los BODIPY, puede verse reducida también debido al apilamiento molecular. En disoluciones muy concentradas se ha visto la formación de dos tipos de apilamiento: H y J. En la Figura 5 se muestran dichos apilamientos para un dímero a partir de una molécula (monómero). En el apilamiento H, el máximo del espectro de absorción se desplaza al azul respecto al del monómero

mientras que en el apilamiento J, el espectro de absorción se desplaza al rojo en relación con el monómero (ver Figura 5). Esto es consecuencia de la interacción de los dipolos de las moléculas tal y como se muestra en la figura (Loudet et al., 2007).

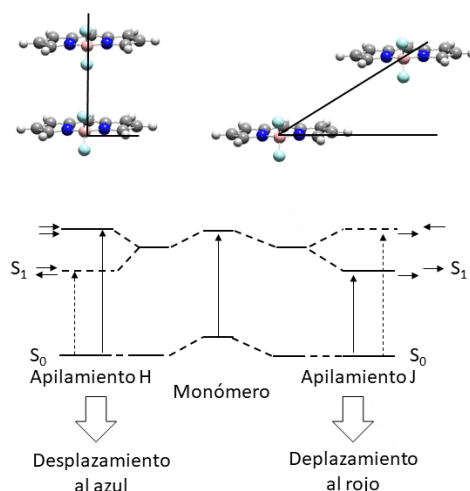


Figura 5. Estructuras de los dímeros H y J.

2.3. BODIPYs y biotioles.

En los últimos años, el desarrollo de técnicas que permitan la identificación y separación de biotioles ha adquirido una gran importancia. La cisteína (Cys), la homocisteína (Hcy) y el glutatión (GSH) son los biotioles más pequeños en los seres vivos y, a su vez, los más abundantes (Yin et al., 2017; Liu et al., 2017). Éstos llevan a cabo importantes funciones en los seres vivos dependiendo de sus propiedades redox y su nucleofilidad. Por ejemplo, la cisteína participa en procesos como la síntesis de proteínas o de detoxificación aunque en niveles fuera del rango óptimo de concentración puede producir trastornos como desórdenes metabólicos, crecimiento lento de los niños, pérdida de musculatura, lesiones de piel e, incluso, puede provocar SIDA (Liu et al., 2014; Li et al., 2017). Niveles anormales de homocisteína constituyen un factor de riesgo en enfermedades cardiovasculares, osteoporosis e inflamación de los intestinos. La falta de glutatión puede ocasionar diabetes, la enfermedad de Parkinson, arteriosclerosis y problemas de hígado mientras que niveles excesivos de este biotiol puede provocar graves problemas como cánceres y Alzheimer (Kang et al., 2018).

Para detectar e identificar estos biotioles, se han desarrollado un gran número de sondas fluorescentes debido a su simplicidad y no invasividad. La mayoría están

basadas en reacciones químicas selectivas de grupos tioles como la adición de Michael, sustituciones nucleofílicas y reacciones de ciclación utilizando aldehídos u otros grupos funcionales. Sin embargo, debido a la reactividad y a las estructuras tan similares de estos biotioles, hay pocas pruebas que puedan diferenciar entre la cisteína, la homocisteína y el glutatión. Como consecuencia de estas dificultades los BODIPY han adquirido gran popularidad para diferenciar entre estos biotioles (Gao et al. 2016; Wang, et al., 2018).

En este trabajo se ha estudiado el BODIPY sintetizado por Wang et al. denominado XCN, que actúa como sensor de fluorescencia discriminando entre la cisteína y la homocisteína frente al glutatión, ya que se produciría un ataque nucleofílico al grupo ciano, que actúa como centro nucleófilo, mientras que el p-tioaminofenil permanece sin reaccionar (ver Figura 6). La actuación como sensor de fluorescencia es de interés en este trabajo, ya que mientras que el compuesto XCN muestra una escasa fluorescencia, ésta se ve enormemente incrementada al añadir cisteína y homocisteína, mientras que esto no sucede en el caso del glutatión (Wang, et al., 2018).

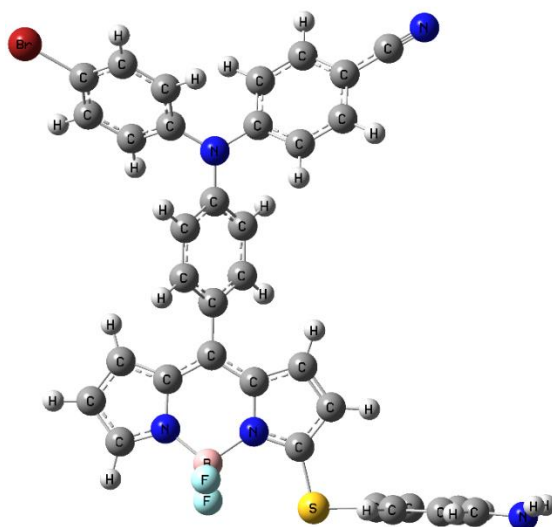


Figura 6. Compuesto XCN.

2.4. Química computacional.

La química computacional es una rama de la química que permite el estudio y la investigación de átomos, moléculas, materiales, reacciones químicas, etc.

mediante el uso de equipos de cálculo científico. En general, se puede decir que es una disciplina que comprende todos los aspectos de la química que se benefician con la aplicación de softwares informáticos, como por ejemplo los de modelización molecular, de cara a la optimización de las geometrías de los estados fundamental y excitado, cálculo de las longitudes de onda de las transiciones verticales de absorción y la fortaleza del oscilador, así como la longitud de onda de emisión, lo que permite interpretar los espectros electrónicos experimentales de absorción y de emisión fluorescente, las bases de datos químicas, el diseño de nuevos compuestos químicos, la búsqueda de datos en bases químicas o control de equipos para análisis químico. También, a la vista de los resultados, predecir cambios estructurales que puedan suponer una mejora respecto a los compuestos ya existentes en determinados campos de aplicación (Bertrán et al., 2002).

2.5. Objetivos.

Este Trabajo de Fin de Grado supone una iniciación a la química computacional con el fin de conseguir los objetivos descritos a continuación:

- Determinación de las estructuras moleculares de los compuestos estudiados mediante modelización molecular llevando a cabo cálculos de optimización de las geometrías moleculares en el estado fundamental y de las frecuencias vibracionales de los compuestos XCN, XCN-Cys, XCN-Hcy y los fragmentos de estas moléculas.
- Estudio de las barreras rotacionales de los ángulos diedros existentes en el esqueleto carbonatado de la molécula con el fin de obtener las conformaciones más estables de cada compuesto y análisis de la estabilidad relativa.
- Obtención de los orbitales moleculares HOMO y LUMO de las estructuras moleculares estudiadas.
- Análisis a escala electrónica y molecular del efecto de la cisteína y homocisteína en la estructura del XCN.
- Cálculo de las transiciones electrónicas de los compuestos XCN, XCN-Cys y XCN-Hcy utilizando diclorometano como disolvente. Asignación de las transiciones electrónicas del compuesto XCN por comparación con el espectro experimental de absorción.

- Interpretación de las modificaciones que se producen en el espectro de absorción del XCN tras reaccionar con cisteína y homocisteína.
- Optimización de la geometría del primer estado excitado del XCN, XCN-Cys y XCN-Hcy. Análisis de las diferencias estructurales de la molécula en estado fundamental y primer estado excitado.

3. METODOLOGÍA

3.1. Introducción a la mecánica cuántica.

La química cuántica se puede definir como una rama principalmente teórica de la química cuya función es la aplicación de la mecánica cuántica para la resolución de problemas químicos, es decir, la aplicación de las leyes que rigen el comportamiento de las partículas subatómicas como los electrones y los componentes que forman el núcleo de los átomos y moléculas.

En mecánica cuántica, las propiedades de cualquier sistema en estado estacionario, descrito por una función de onda, ψ , pueden ser obtenidas mediante la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo:

$$H \cdot \psi = E \cdot \psi$$

expresión en la cual H es el operador Hamiltoniano asociado a la energía del sistema, E , la energía total del sistema y ψ la función de onda que posee toda la información del sistema.

El operador Hamiltoniano, H , es el resultado de la suma de cinco términos correspondientes a la energía cinética de los electrones, a la energía cinética de los núcleos de los átomos y moléculas, a la energía de atracción electrostática que se produce como consecuencia de la atracción entre núcleos y electrones, a la energía producida por la repulsión entre electrones y a la energía de repulsión entre núcleos (Levine, 2001).

El principal inconveniente de la ecuación de Schrödinger reside en el hecho de que sólo puede ser resuelta de manera exacta para el átomo de hidrógeno y para sistemas hidrogenoides, es decir, con un único electrón, como los átomos He^+ , Li^{2+} o

Be^{4+} y moléculas como H_2^+ , por lo que para sistemas de mayor tamaño y, por tanto, más complejos, se deben de emplear métodos aproximados con el fin de resolver la ecuación y, así, obtener unos resultados semejantes a los reales (Bertrán et al., 2002).

3.2. Métodos de cálculo.

La química cuántica intenta desarrollar distintos métodos que permitan resolver de manera aproximada esta ecuación, siendo los métodos más utilizados: los métodos *ab initio*, los métodos semiempíricos, el método de mecánica molecular y el método del funcional de la densidad. Con este último se realizarán los cálculos en este trabajo (Levine, 2001).

Los métodos *ab initio*, que pueden ser clasificados en variacionales o perturbacionales, están basados en las leyes fundamentales de la mecánica cuántica y emplea diversas técnicas para la transformación y aproximación de las ecuaciones fundamentales, para poder solucionar la ecuación de ondas sin utilizar datos experimentales que no sean los valores de las constantes físicas fundamentales y así predecir la propiedades de sistemas atómicos y moleculares. Dentro de este grupo destaca el método de Hartree-Fock (HF).

El método de mecánica molecular no utiliza un operador Hamiltoniano o una función de onda molecular, sino que, contempla la molécula como un grupo de átomos enlazados obteniendo la energía molecular en base a la fuerza de la flexión y tensión de enlace.

Los métodos semiempíricos emplean un Hamiltoniano más simple que el Hamiltoniano molecular correcto, utilizando parámetros con unos valores necesarios para que se asemejen con los datos experimentales o con los obtenidos por los métodos *ab initio* (Bertrán et al., 2002).

3.3. Método del funcional de la densidad (DFT).

Los métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) permiten calcular la energía de un sistema mediante el conocimiento de su densidad electrónica.

En 1964, Hohenberg y Kohn establecieron la base a partir de la cual se desarrolló el método del funcional de la densidad, demostrando que la energía del estado fundamental, la función de onda y las demás propiedades electrónicas pertenecientes a moléculas con un estado fundamental no degenerado vienen determinadas por la densidad de probabilidad electrónica $\rho(\vec{r})$ (Levine, 2001). Esto es, la energía es un funcional de la densidad y viene dada según la expresión:

$$E(\rho) = T(\rho) + E_{en}(\rho) + E_{ee}(\rho)$$

en la que $T(\rho)$ se corresponde con la energía cinética y $E_{en}(\rho)$ y $E_{ee}(\rho)$ representan la energía de interacción electrón-núcleo y la energía de interacción electrón-electrón respectivamente.

Este teorema no permitía conocer con exactitud el funcional por lo que Kohn y Sham consideraron un sistema de $2N$ electrones sin interacciones descrito por orbitales ψ_i de manera que la densidad electrónica del sistema, $\rho_s(\vec{r})$, coincide con la densidad del sistema real, $\rho(\vec{r})$, donde sí hay interacciones. De este modo, la energía se puede expresar como el sumatorio de distintas energías, todas dependientes de ρ , de la siguiente forma:

$$E(\rho) = T_s(\rho) + E_{en}(\rho) + J(\rho) + E_{xc}(\rho)$$

donde $T_s(\rho)$ es la aproximación a la energía cinética del sistema real, correspondiente a un sistema de N electrones en donde no hay interacciones:

$$T_s(\rho) = \sum_{i=1}^N \langle \psi_i | -\frac{1}{2} \nabla_{(1)}^2 | \psi_i \rangle$$

$J(\rho)$ corresponde a la energía de interacción de Coulomb electrón-electrón y E_{xc} , al denominado término de correlación e intercambio, el cual viene definido por:

$$E_{xc}(\rho) = T(\rho) - T_s(\rho) + E_{ee}(\rho) - J(\rho)$$

El inconveniente ahora reside en encontrar aproximaciones adecuadas para E_{xc} . Se puede obtener un valor aproximado de $E_{xc}(\rho)$ a través de tres tipos de aproximaciones:

- La aproximación de la densidad local (LDA) se basa en que el término $E_{xc}(\rho)$ depende sólo de la densidad y puede descomponerse en los términos de energía de intercambio, $E_x(\rho)$, y en energía de correlación, $E_c(\rho)$.
- La aproximación del gradiente generalizado (GGA) parte del funcional de la aproximación de la densidad local, pero añadiéndole términos de correlación de gradiente, es decir, sugiere que las energías de intercambio y de correlación no dependen solo de la densidad, sino que depende también del módulo del gradiente de la densidad $|\nabla\rho|$.
- Los funcionales híbridos o no locales incorporan parte de la energía de intercambio de Hartree-Fock (E_x^{HF}) en el funcional de intercambio. El funcional híbrido más empleado es el B3, propuesto Becke en 1993, y a menudo, este funcional se combina con el funcional de correlación LYP formando el funcional B3LYP, funcional utilizado en el desarrollo de los cálculos de este proyecto porque proporciona una ratio razonable entre el coste computacional y resultados obtenidos.

3.3.1. Método del funcional de la densidad dependiente del tiempo (TD-DFT)

Si se aplica el método DFT a procesos que dependen del tiempo surge la teoría del funcional de la densidad dependiente del tiempo (TD-DFT), cuya principal aplicación es la obtención del espectro de absorción y emisión, permitiendo de este modo conocer las transiciones electrónicas que tiene lugar entre el estado fundamental y los distintos estados excitados. Para ello, al término de correlación e intercambio se le aplica una aproximación denominada aproximación adiabática. De este modo, tanto la densidad electrónica, $\rho(\vec{r})$, como el término $E_{xc}(\rho)$ pueden sustituirse respectivamente por $\rho(t, \vec{r})$ y $E_{xc}(t, \vec{r})$, ambos dependientes del tiempo.

3.4. Funciones de base.

Para la realización de los cálculos mediante los métodos DFT y TD-DFT es necesario especificar, en primer lugar, cuáles son las funciones de base que se van a aplicar. Las funciones de base que se suelen emplear en los cálculos son funciones gaussianas. Una única función gaussiana ofrece una pobre representación

de un orbital atómico, por lo que se utilizara una combinación lineal de funciones gaussianas que se denominan funciones primitivas.

Las funciones de base más utilizadas se encuentran:

- Bases primitivas: para cada orbital atómico ocupado se utiliza una función de base.
- Bases extendidas: se emplea un número mayor de funciones para cada orbital atómico ocupado y se introducen funciones que representan orbitales atómicos no ocupados.

En ese trabajo se ha empleado una base extendida, concretamente la 6-31G* o 6-31G(d), que es una base doble de valencia en la que el orbital interno se representa mediante una función de 6 gaussianas y los orbitales de valencia vienen definidos por dos funciones, una de 3 gaussianas y otra de una gaussiana y, además, se incluye una serie de funciones de polarización tipo d (Levine, 2001; Bertrán et al., 2002).

3.5. Detalles computacionales.

Con el paquete de programas Gaussian 09 se han realizado los cálculos mecanocuánticos (Frisch et al., 2016). Mediante la utilización del programa Security Shell Client, SSH, se llevó a cabo el traspaso de la información contenida en el ordenador personal donde se prepararon los ficheros de entrada de los cálculos al clúster de cálculo científico ubicado en el Departamento de Química y Física de la Universidad de Jaén. Con el software GaussView 5.0 (Dennington et al., 2009) se han modelado las estructuras de las moléculas objeto de estudio y se han construido los ficheros de entrada para los cálculos con el programa Gaussian. Asimismo, GaussView 5.0 permite visualizar los ficheros de salida de Gaussian que contienen la información sobre las propiedades de las moléculas como energías y estructuras moleculares (distancias de enlace, ángulos de enlace y torsiones o ángulos diedros) en estado fundamental y excitado, energías moleculares y estructuras de los estados de transición, orbitales moleculares, momentos multipolares, cargas atómicas y potenciales electrostáticos, frecuencias vibracionales, etc.

El método de trabajo que se ha seguido ha sido el que se describe a continuación. En primer lugar, se creó una carpeta en el clúster de cálculo científico

```

%chk=/scratch/g03/tfg/xcn/XCN.chk
%mem=8GB
%nprocshared=4
#P opt freq b3lyp/6-31(d) test

Title Card Required
0 1
C -3.46554600 -1.48654100 0.19354700
C -2.81936200 -3.80933500 0.54326800
C -2.46412500 -2.45880700 0.32144400
C -3.38045500 -0.08122700 -0.01399600
C -5.53924100 -0.68626000 0.16475300
H -2.46475300 0.47861400 -0.13959300
H -4.97795600 1.44916600 -0.13298500
C -2.03193000 -4.93967000 0.87828800
C -4.20557600 -5.50087700 0.89625300
C -2.90734100 -6.00146000 1.09394100
C -4.66630100 0.42196900 -0.01809900
  
```

Una vez se tiene listo el fichero de entrada, se lanza el cálculo para la obtención de la geometría optimizada y de las frecuencias vibracionales.

18

4. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

4.1. Optimización de la geometría molecular.

Entre los principales objetivos de este trabajo se encuentra la optimización de la geometría del BODIPY sintetizado por Wang et al. denominado XCN, así como, del compuesto XCN una vez que interacciona con la cisteína y con la homocisteína. También se ha llevado a cabo la optimización de la geometría de las distintas partes que componen el XCN como trifenilamina (TPA), la TPA-Br-CN, el núcleo de BODIPY y el fragmento BODIPY-TPA. Para llevar a cabo el proceso de optimizar la geometría, se ha trabajado con el funcional B3LYP y la función de base 6-31G*, a partir de las estructuras moleculares propuestas en el trabajo de Wang et al.

El mínimo de energía en la optimización de la geometría se ha caracterizado a través de los números de onda de las frecuencias vibracionales obtenidas, los cuales deben de ser todos positivos. Un mínimo se alcanza cuando, al trabajar en la superficie de energía potencial (SEP), la segunda derivada de la energía con respecto a las coordenadas internas de la molécula vale cero. En caso de que algún valor de frecuencia vibracional no fuera positivo, la geometría no se encontraría en un mínimo de la SEP sino en un punto de silla.

En primer lugar, se procedió a diseñar las distintas partes que componen al BODIPY principal para realizarle el estudio de la geometría, como se ha mencionado antes. Tras esto, se llevó a cabo el modelado de los compuestos XCN y sus derivados con cisteína, XCN-Cys, como con homocisteína, XCN-Hcy, tal y como se sintetizaron (Wang, et al., 2018). La optimización de la geometría de los compuestos XCN, XCN-Cys y XCN-Hcy se ha llevado a cabo en fase gas y en dos disolventes, diclorometano (CH_2Cl_2) y dimetilsulfóxido (DMSO). Los resultados obtenidos en ambos disolventes han sido similares, por lo que sólo se mostrarán aquellos en diclorometano. En el Anexo I de esta Memoria se han tabulado los parámetros geométricos para los compuestos XCN, XCN-Cys y XCN-Hcy en DMSO (Tabla 11).

En las Figuras 8 y 9 y en la Tabla 1 se muestra una selección de los parámetros geométricos más característicos estudiados para la unidad de trifenilamina y cómo varían estos cuando se añade los sustituyentes bromo y ciano (Figura 9).

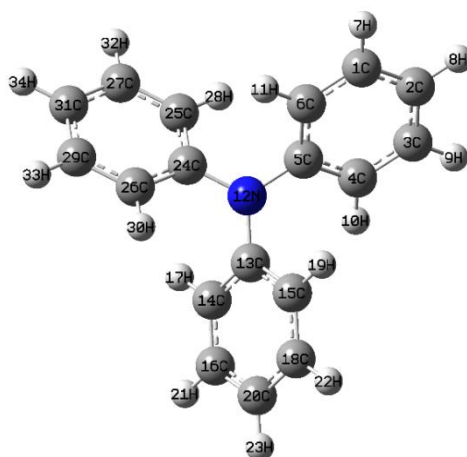


Figura 8. Representación de la geometría optimizada de la TPA.

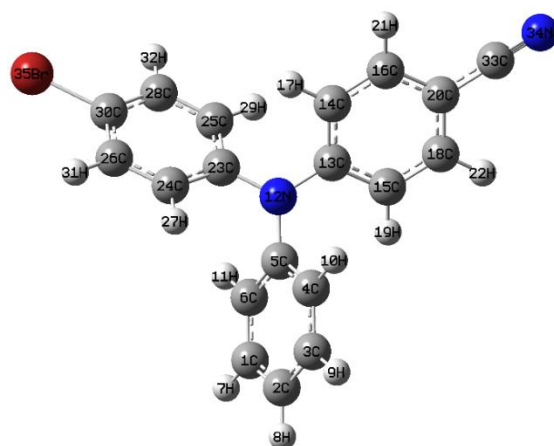


Figura 9. Representación de la geometría optimizada de la TPA-Br-CN.

Como se puede apreciar, la introducción del grupo -CN hace que el enlace $\text{N}_{12}\text{-C}_5$ de la TPA se acorte, y este acortamiento puede deberse al carácter electrón-atrayente del grupo -CN ; sin embargo, tanto las dos distancias N-C restantes, como los ángulos de enlace no se ven demasiado afectadas por la introducción de Br y CN (diferencias hasta $0,008 \text{ \AA}$ para las distancias de enlace y hasta $1,32^\circ$ en el caso de los ángulos de enlace). El cambio más notable se observa en los ángulos de torsión que sí se ven claramente afectados, produciéndose una variación de hasta $7,81^\circ$. Estos resultados pueden ser a causa de la deslocalización electrónica que tiene lugar en los anillos de benceno junto con las posibles repulsiones estéricas que se pueden producir al introducir el átomo de Br y el grupo CN , que hacen que los anillos de benceno roten fuera del plano molecular.

TPA		TPA-Br-CN	
Distancia de enlace (Å)			
N ₁₂ -C ₅	1,421	N ₁₂ -C ₁₃	1,408
N ₁₂ -C ₂₄	1,421	N ₁₂ -C ₂₃	1,423
N ₁₂ -C ₁₃	1,421	N ₁₂ -C ₅	1,429
Ángulos de enlace (°)			
C ₅ -N ₁₂ -C ₁₃	119,99	C ₁₃ -N ₁₂ -C ₂₃	120,32
C ₂₄ -N ₁₂ -C ₁₃	120,02	C ₂₃ -N ₁₂ -C ₅	118,70
C ₅ -N ₁₂ -C ₂₄	119,98	C ₁₃ -N ₁₂ -C ₅	120,96
Torsiones (°)			
C ₅ -N ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₅	41,59	C ₁₃ -N ₁₂ -C ₅ -C ₄	49,40
C ₂₄ -N ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₄	41,58	C ₂₃ -N ₁₂ -C ₅ -C ₆	48,82

Tabla 1. Parámetros geométricos seleccionados de la TPA y de la TPA-Br-CN calculados en fase gas con B3LYP/6-31G*.

En las Figuras 10 y 11 se representan las estructuras de la unidad de BODIPY y del fragmento BODIPY-TPA mientras que en las Tabla 2 y 3 se recopilan una selección de los parámetros geométricos para estos compuestos.

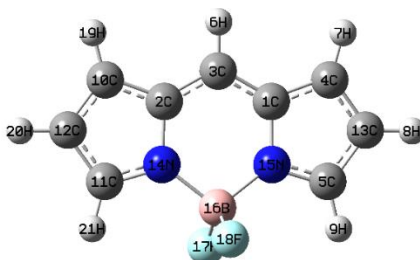


Figura 10. Representación de la geometría optimizada de la unidad de BODIPY.

Distancia de enlace (Å)	
B ₁₆ -F ₁₇	1,379
B ₁₆ -F ₁₈	1,380
Ángulos de enlace (°)	
C ₁₁ -N ₁₄ -B ₁₆	126,53
N ₁₄ -B ₁₆ -F ₁₈	109,72
Torsiones (°)	
C ₁₁ -N ₁₄ -B ₁₆ -F ₁₈	-66,92

Tabla 2. Parámetros geométricos seleccionados del BODIPY calculados en fase gas con B3LYP/6-31G*.

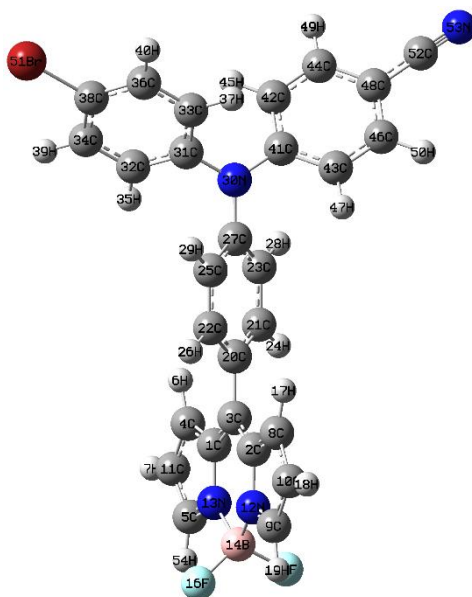


Figura 11. Representación de la geometría optimizada del fragmento de BODIPY-TPA.

Distancia de enlace (Å)	
N ₃₀ -C ₄₁	1,413
C ₃₁ -N ₃₀	1,427
N ₃₀ -C ₂₇	1,419
C ₂₀ -C ₃	1,480
C ₃₀ -Br ₅₁	1,908
C ₄₈ -C ₅₂	1,431
Ángulos de enlace (°)	
C ₄₁ -N ₃₀ -C ₂₇	121,09
C ₃₁ -N ₃₀ -C ₂₇	119,21
N ₃₀ -C ₂₇ -C ₂₅	120,42
Torsiones (°)	
C ₄₁ -N ₃₀ -C ₂₇ -C ₂₃	-39,54
C ₃₁ -N ₃₀ -C ₂₇ -C ₂₅	-38,77

Tabla 3. Parámetros geométricos seleccionados del BODIPY-TPA calculados en fase gas con B3LYP/6-31G*.

En las Figuras 12, 13 y 14 aparecen las estructuras optimizadas de los compuestos XCN, XCN-Cys y XCN-Hcy mientras que en la Tabla 4 se recoge una selección de los parámetros geométricos para estos compuestos. En el Anexo II de la presente memoria se pueden encontrar tabuladas las frecuencias vibracionales del compuesto XCN.

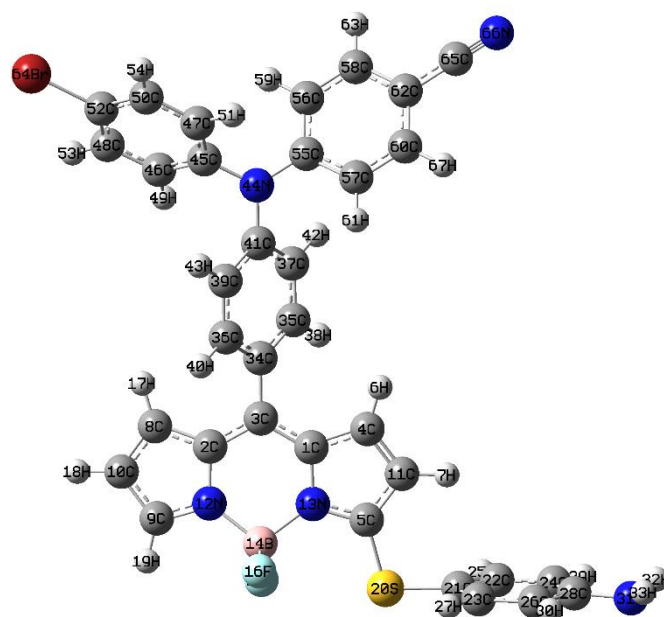


Figura 12. Geometría optimizada del XCN.

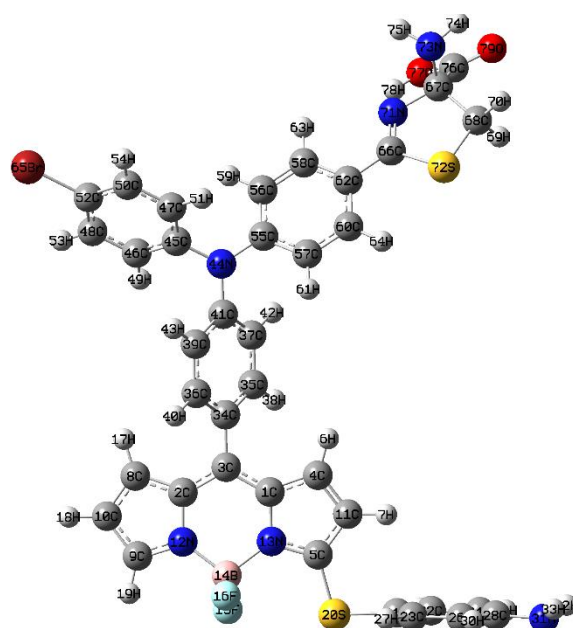


Figura 13. Geometría optimizada del XCN-Cys.

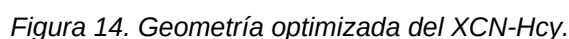


Tabla 4. Parámetros geométricos seleccionados para los compuestos XCN, XCN-Cys y XCN-Hcy calculados en fase gas y en CH₂Cl₂ con B3LYP/6-31G*.

Cómo se puede observar en la Tabla 4, cuando se sustituye el CN por los grupos cisteína y homocisteína se incrementa la distancia de enlace entre los carbonos enlazados C₆₂-C₆₅ del anillo de benceno y de los biotioles (0,038 Å en el caso del XCN-Cys y 0,058 Å para el XCN-Hcy), mientras que las demás distancias atómicas permanecen prácticamente constantes. En cuanto a los ángulos de enlace, no se aprecian diferencias significativas (variaciones hasta 0,7°) a excepción del ángulo que forma el anillo aromático de benceno con el correspondiente biotiol (C₆₂-C₆₆-N₇₁), el cual es mayor para el enlace con la cisteína. En cuanto los ángulos diedros, la diferencia más destacada se puede apreciar en la región en la que se encuentran los biotioles (C₅₈-C₆₂-C₆₆-N₇₁): debido a la repulsión estérica, ambos rotan fuera del plano molecular definido por el núcleo de BODIPY y el anillo de benceno de la unidad de TPA unido a éste pero en direcciones opuestas.

La Tabla 4 muestra también los mismos parámetros estudiados anteriormente para el XCN, el XCN-Cys y el XCN-Hcy utilizando diclorometano (CH₂Cl₂) como disolvente. Se puede observar que no hay diferencias relevantes en comparación con los resultados obtenidos para estas moléculas en fase gas; en cuanto a la distancias de enlace, se aprecian diferencias de hasta 0,006 Å, en el caso de los ángulos de enlace, diferencias de hasta 0,7° y para las torsiones hay diferencias de hasta 3°.

4.2. Estudio de las barreras rotacionales.

En este trabajo se ha llevado a cabo el estudio de las barreras de energía en función del ángulo de rotación para cada uno de los compuestos XCN, XCN-Cys y XCN-Hcy con el objetivo de analizar aquella conformación que presenta una mayor estabilidad. Para ello, se parte de las estructuras optimizadas y se va calculando la energía después de rotar los ángulos diedros seleccionados a intervalos de 10° desde 0°, siendo ésta la estructura optimizada, hasta 180°, permaneciendo congelada el resto de la estructura molecular (barrera restringida). Para valores superiores a 180° volverán a repetirse los mismos valores de energía ya calculados. Si durante este proceso se obtuviera un valor de energía menor que el obtenido en la estructura optimizada, este conformero podría ser más estable que la forma

optimizada. Para confirmarlo habría que optimizar su geometría y comparar las energías obtenidas.

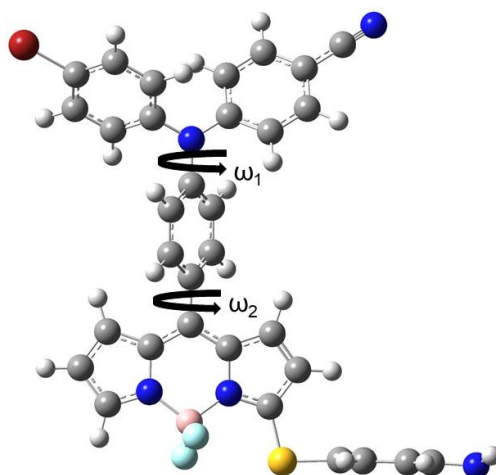


Figura 15. Torsiones estudiadas en las barreras rotacionales.

Para cada compuesto se han realizado dos barreras rotacionales, definidas a través de los ángulos diedros ω_1 y ω_2 , los cuales pueden observarse en la Figura 15. En primer lugar se fija la torsión ω_2 y se rota la torsión ω_1 y después se realiza el proceso contrario: se fija ω_1 y se rota ω_2 .

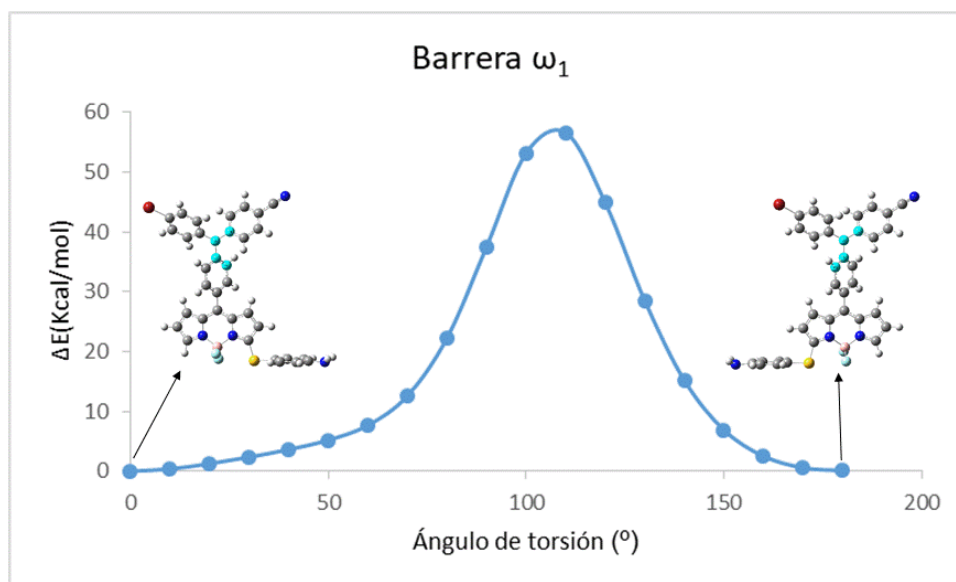


Figura 16. Barrera de energía relativa para la torsión ω_1 del XCN.

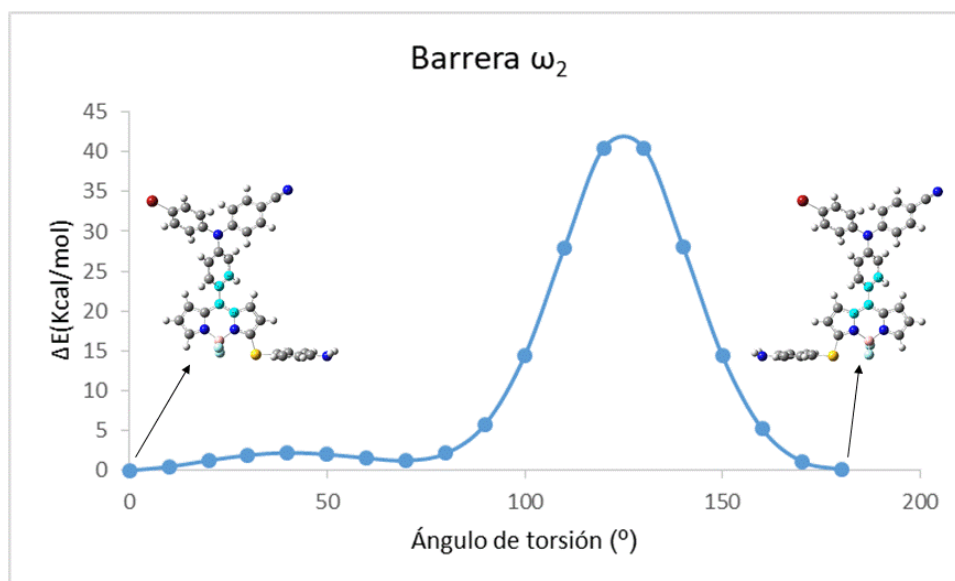


Figura 17. Barrera de energía relativa para la torsión ω_2 del XCN.

Como se puede apreciar en la Figura 16 y en la Figura 17, se ha representado la variación de energía relativa en función del ángulo de torsión, y se ha comprobado que la conformación más estable para el XCN es la que se encuentra a 0° , es decir, la estructura optimizada en el apartado anterior. A 180° se encuentra un conformero con una energía similar al del conformero a 0° , pero la energía es ligeramente superior a ésta. Entre 100 y 110° , en la Figura 16, y entre 120 y 130° , en la Figura 17, se produce un máximo relativo en la curva de energía debido a la repulsión estérica provocada por la proximidad de los átomos de los anillos de benceno de la TPA.

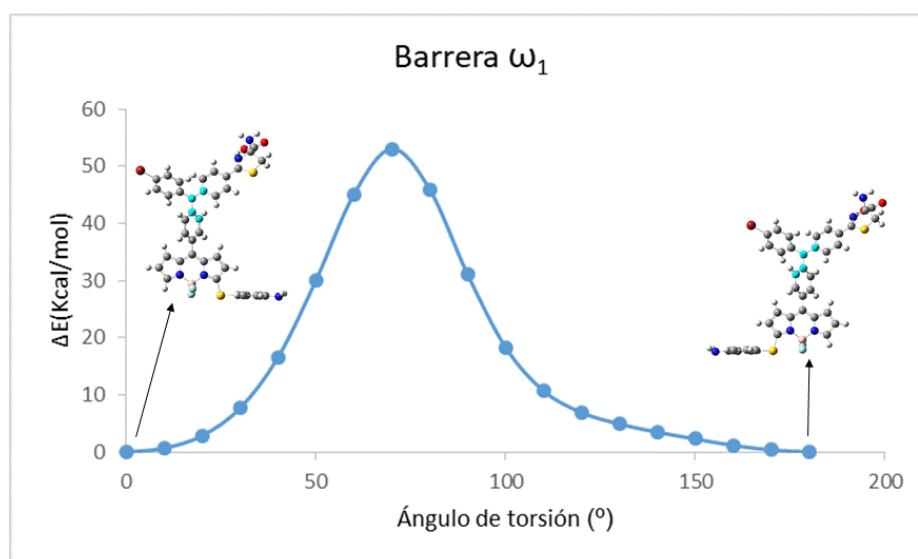


Figura 18. Barrera de energía relativa para la torsión ω_1 del XCN-Cys.

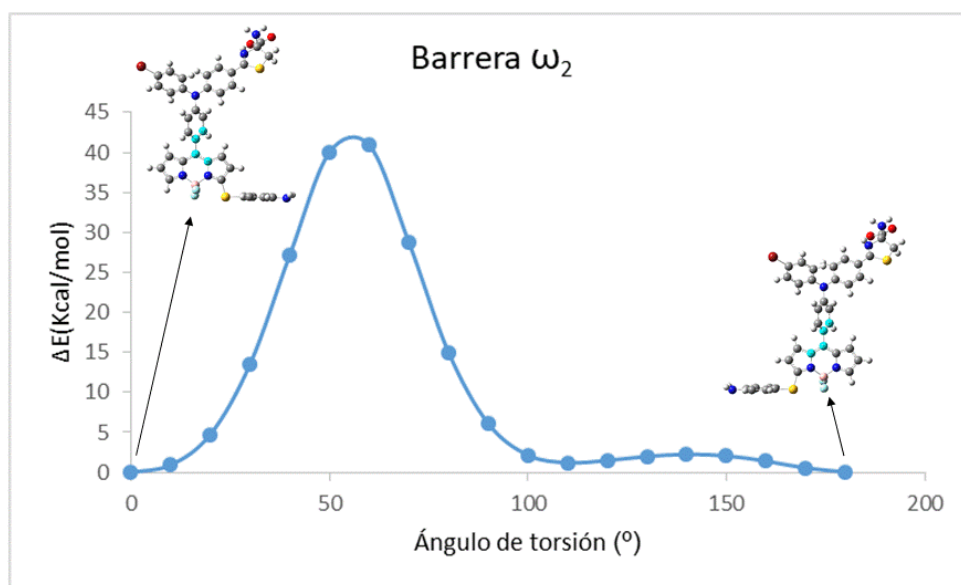


Figura 19. Barrera de energía relativa para la torsión ω_2 del XCN-Cys.

Como se puede observar en la Figura 18 y en la Figura 19, la conformación más estable para el XCN-Cys se obtiene a 0°. A 180° aparece un conformero con un valor de energía similar al del primer conformero, siendo de nuevo más estable el primer conformero. A 70° en la Figura 18 y entre 50 y 60° en la Figura 19, se predice un máximo relativo de energía debido a la proximidad de los átomos de los anillos de benceno y al impedimento estérico que se crearía debido a la presencia de la cisteína.

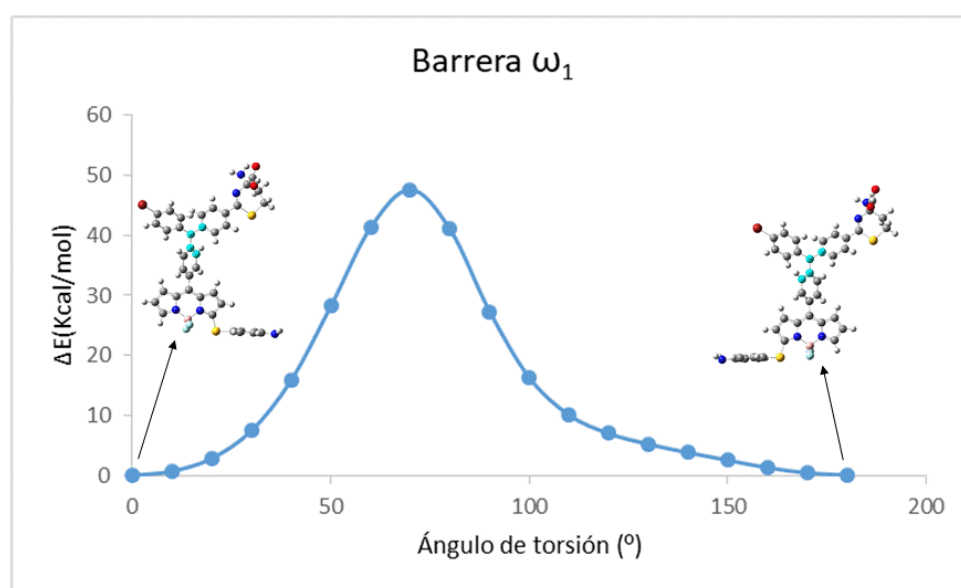


Figura 20. Barrera de energía relativa para la torsión ω_1 del XCN-Hcy.

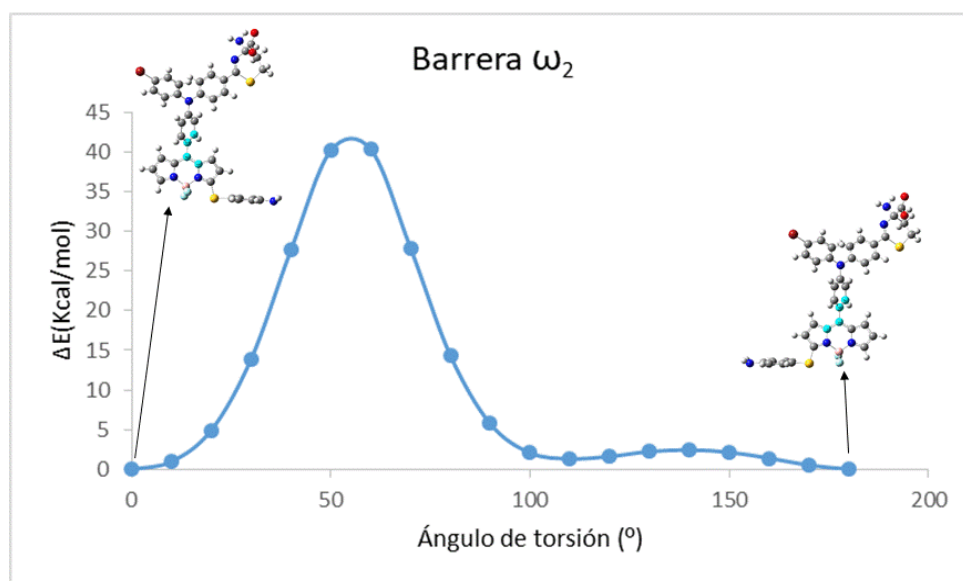
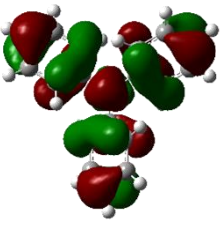
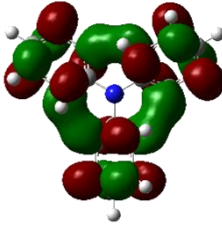
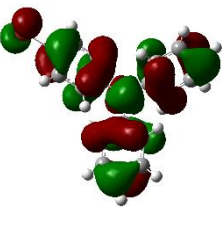
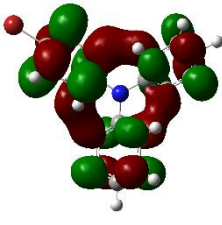
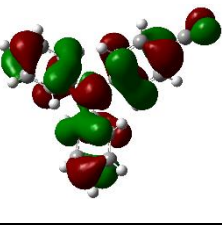
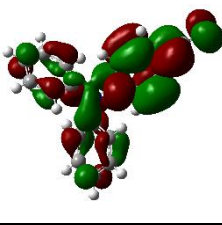
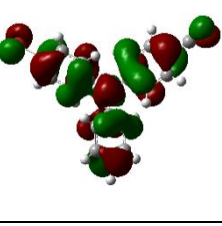
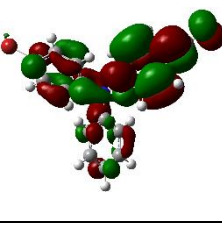
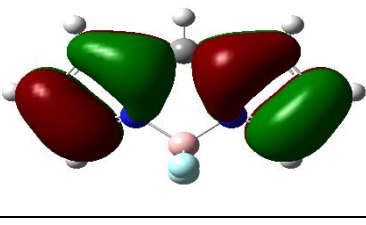
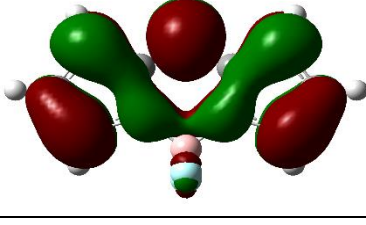
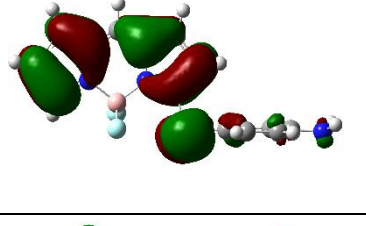
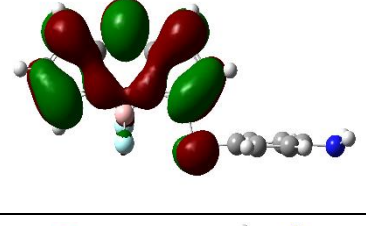
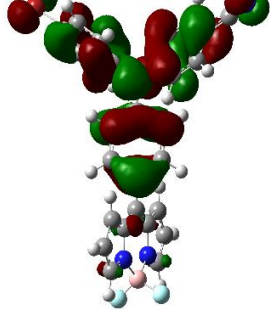
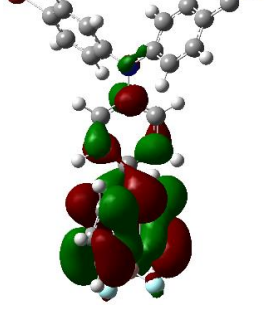


Figura 21. Barrera de energía relativa para la torsión ω_2 del XCN-Hcy.

Al igual que en el caso anterior, se puede ver en la Figura 20 y en la Figura 21 que la conformación más estable para el XCN-Hcy se obtiene a 0°. A 180°, se obtiene un conformero con un valor de energía semejante al del conformero inicial, pero siendo de nuevo el primer conformero más estable.. A 70° en la Figura 20 y entre 50 y 60° en la Figura 21, se obtiene de nuevo un máximo relativo de energía debido a la proximidad de los átomos de los anillos de benceno y al impedimento estérico que se crearía producido por la presencia de la homocisteína.

4.3. Representación de los orbitales moleculares.

Una vez que se han obtenido tanto las estructuras moleculares optimizadas como los conformeros más estables, se han calculado los orbitales HOMO y LUMO de todos los compuestos estudiados en fase gas y de los compuestos XCN, XCN-Cys y XCN-Hcy en diclorometano así como las diferencias de energía entre estos dos niveles para todos los casos.

Compuesto	HOMO	LUMO
TPA		
TPA-Br		
TPA-CN		
TPA-CN-Br		
BODIPY		
BODIPY-SPA		
BODIPY-TPA		

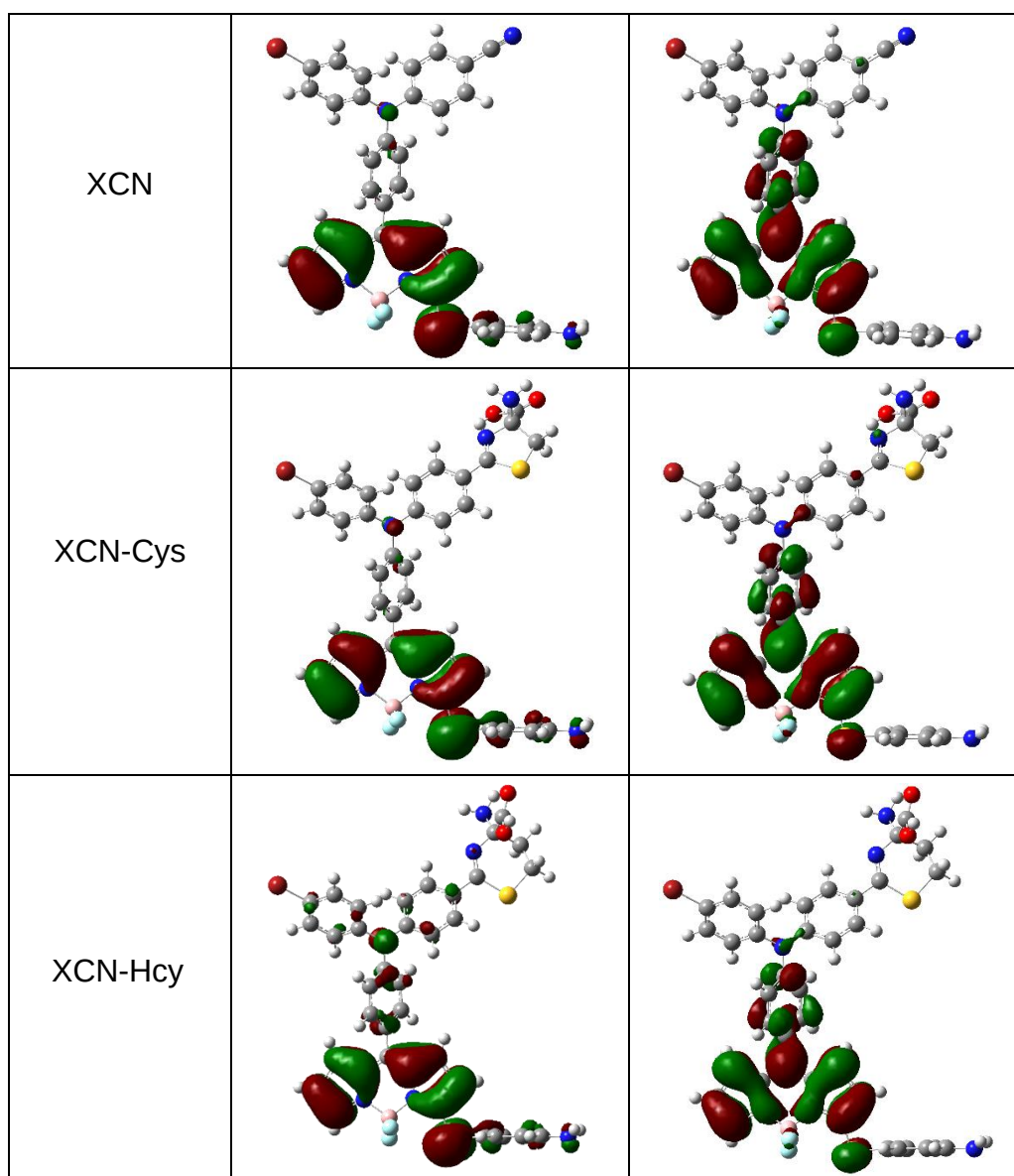


Figura 22. Representación de los orbitales HOMO y LUMO calculados con B3LYP/6-31G en fase gas de las distintas estructuras estudiadas*

En la Figura 22 vienen representados los contornos de los orbitales HOMO y LUMO obtenidos para cada compuesto en fase gas. Los colores rojo y verde representan el signo de la función de onda de los orbitales moleculares. Para la unidad de TPA y todos sus derivados, los orbitales HOMO y LUMO están deslocalizados por toda la estructura, al igual que para el núcleo del BODIPY. Sin embargo, para el BODIPY con el grupo tioaminofenil (BODIPY-SPA), ambos orbitales se encuentran deslocalizados principalmente en la unidad de BODIPY.

Para el núcleo de la estructura de BODIPY enlazado con la TPA, se puede apreciar como el orbital HOMO se encuentra completamente deslocalizado sobre la

unidad donadora de trifenilamina mientras que el orbital LUMO se concentra esencialmente en la zona deficiente de electrones del BODIPY. En el caso de los compuestos XCN, del XCN-Cys y del XCN-Hcy tanto el orbital HOMO como el orbital LUMO se encuentran localizados sobre el núcleo del BODIPY, aunque en el caso del orbital LUMO llega a extenderse hasta el nitrógeno de la unidad de TPA.

Compuesto	HOMO (eV)	LUMO (eV)	ΔE (eV)
TPA	-4,95	-0,29	4,66
TPA-Br	-5,11	-0,54	4,57
TPA-CN	-5,43	-1,22	4,21
TPA-Br-CN	-5,56	-1,38	4,18
BODIPY	-5,97	-2,85	3,12
BODIPY-SPA	-5,33	-2,48	2,85
BODIPY-TPA	-5,86	-2,93	2,93
XCN	-5,39	-2,65	2,74
XCN-Cys	-5,25	-2,50	2,75
XCN-Hcy	-5,38	-2,63	2,75

Tabla 5. Valores de energía de los orbitales HOMO y LUMO calculados con B3LYP/6-31G* en fase gas.

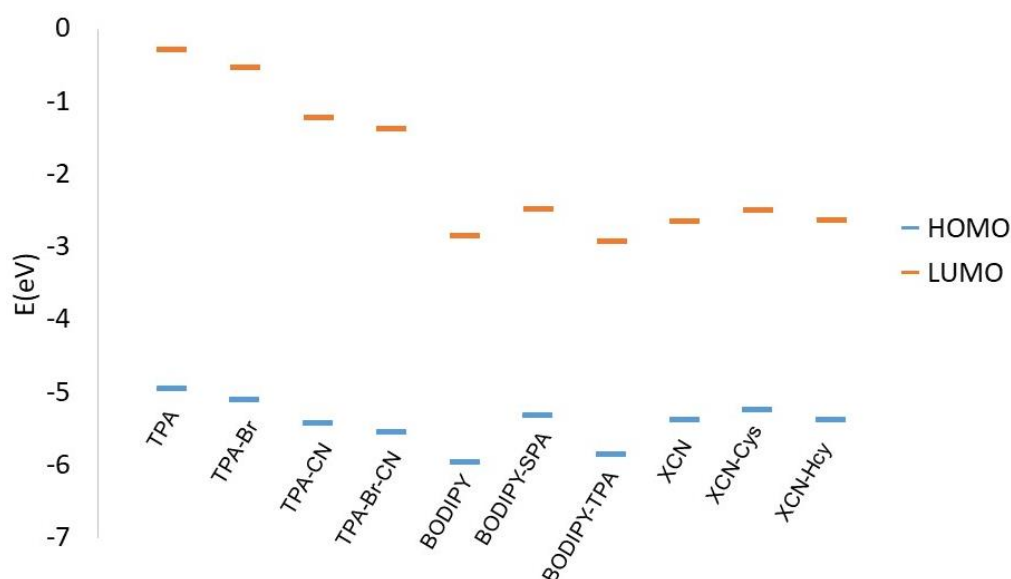


Figura 23. Energía de los orbitales HOMO y LUMO.

En la Tabla 5 y en la Figura 23 se han representado los valores de energía para los orbitales HOMO y LUMO de las diferentes partes del compuesto XCN y sus derivados con la cisteína y la homocisteína. Se puede ver como la introducción del bromo y del ciano provoca la estabilización de los orbitales HOMO y LUMO de la

unidad de TPA y una disminución de la diferencia de energía entre ambos orbitales. Sin embargo, el efecto es el contrario al adicionarle la unidad de TPA o el grupo tioaminofenil al núcleo del BODIPY siendo el compuesto BODIPY-SPA el que presenta menor diferencia energética entre los orbitales HOMO y LUMO.

Las diferencias entre la energía de los orbitales HOMO y LUMO son más pequeñas para los compuestos XCN, XCN-Cys y XCN-Hcy con valores de 2,75 eV debido a que ambos orbitales no se deslocalizan en el grupo CN del compuesto XCN ni en los grupos de cisteína y homocisteína unidos en esta posición. También hay que resaltar que la estabilización de los orbitales LUMO es más pronunciada que la de los correspondientes orbitales HOMO, lo que queda reflejado en la Figura 23.

En la Figura 24 se ha llevado a cabo la representación de los contornos de los orbitales HOMO y LUMO de los compuestos XCN, XCN-Cys y XCN-Hcy en diclorometano y se puede apreciar que, en esta situación, el orbital HOMO de los compuestos se encuentra deslocalizado por toda la molécula a diferencia de cuando se encuentra en fase gas, aunque en el caso del compuesto XCN-Hcy, sólo se deslocaliza en la mitad del núcleo del BODIPY. Por el contrario, el orbital LUMO se sigue encontrando localizado principalmente en el núcleo del BODIPY y asciende hasta el átomo de nitrógeno de la unidad de TPA. También en la Figura 22 se han representado los orbitales HOMO-1 y LUMO+1 de estos compuestos, ya que estos orbitales intervienen en algunas transiciones electrónicas, como se mostrará más adelante. El orbital HOMO-1 se encuentra deslocalizado por toda la molécula para el XCN y el XCN-Cys, mientras que se encuentra localizado en la unidad BODIPY en el compuesto XCN-Hcy. En el caso del orbital LUMO+1, en todos los compuestos se encuentra localizado en la unidad de TPA llegando a extenderse hasta los biotioles.

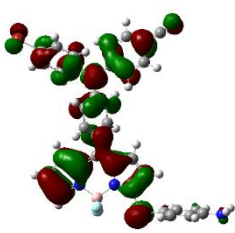
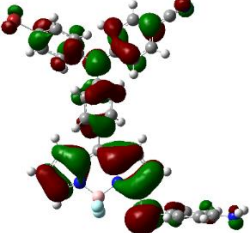
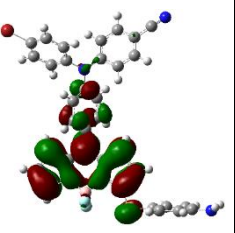
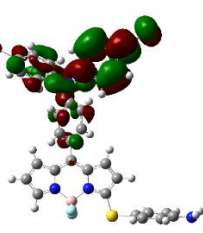
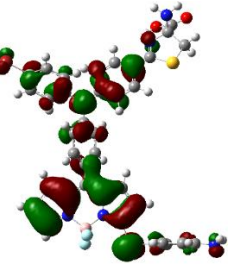
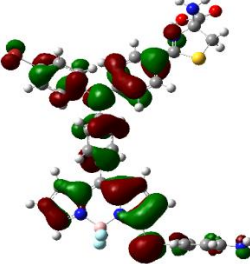
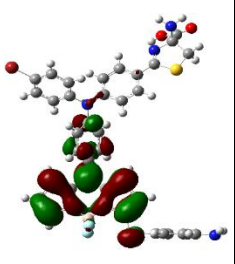
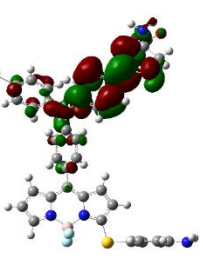
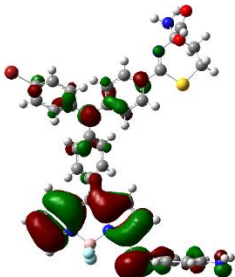
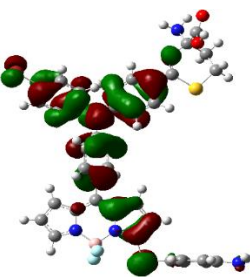
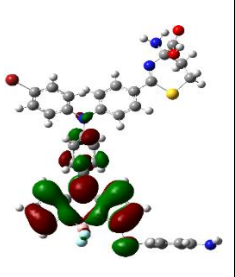
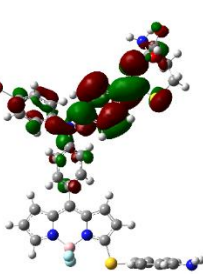
Compuesto	HOMO-1	HOMO	LUMO	LUMO+1
XCN				
XCN-Cys				
XCN-Hcy				

Figura 24. Representación de los orbitales HOMO-1, HOMO, LUMO y LUMO+1 de los compuestos XCN, XCN-Cys y XCN-Hcy en CH_2Cl_2 calculados con B3LYP/6-31G*.

Como se puede ver en la Tabla 6 y en la Figura 25, los orbitales HOMO y LUMO se predicen con una energía ligeramente menor que cuando estos compuestos se encuentran en fase gas. En cuanto a la diferencia de energía entre el orbital HOMO y el orbital LUMO no hay diferencias significativas.

Compuesto	HOMO-1 (eV)	HOMO (eV)	LUMO (eV)	LUMO+1 (eV)	ΔE (eV)
XCN	-5,64	-5,52	-2,76	-1,48	2,76
XCN-Cys	-5,61	-5,49	-2,75	-1,79	2,74
XCN-Hcy	-5,56	-5,39	-2,72	-1,41	2,67

Tabla 6. Valores de energía de los orbitales HOMO y LUMO calculados con B3LYP/6-31G* en CH_2Cl_2 .

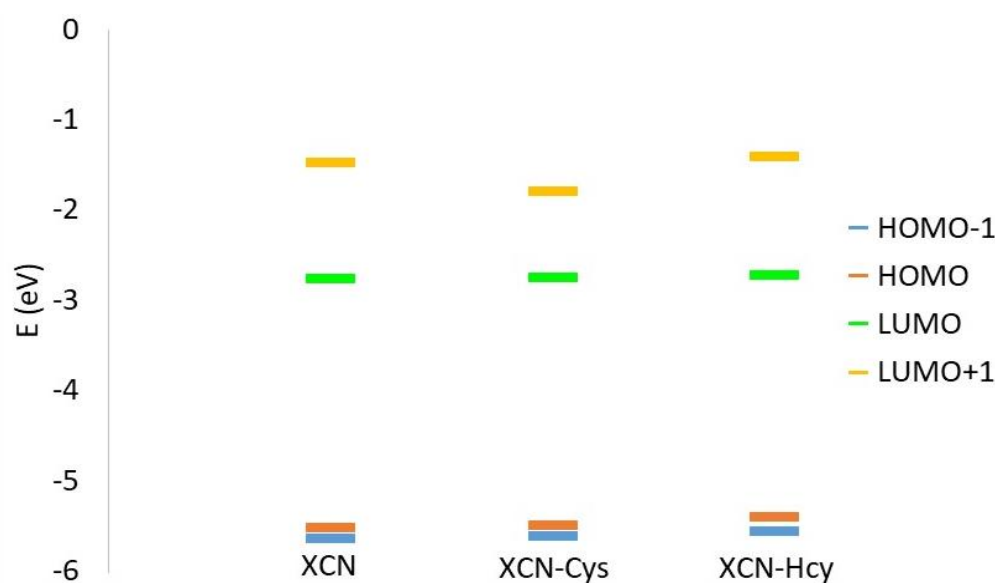


Figura 25. Energía de los orbitales HOMO y LUMO calculados en CH_2Cl_2 .

4.4. Transiciones electrónicas.

Mediante la realización de cálculos TD-DFT se han estimado las transiciones electrónicas de los compuestos XCN, XCN-Cys y XCN-Hcy en diclorometano.

Las transiciones electrónicas calculadas se producen desde el estado fundamental S_0 hacia los estados excitados de mayor energía S_n . Para los tres compuestos se han calculado las diez primeras transiciones aunque sólo han sido tabuladas aquellas cuya fuerza del oscilador (f), es decir, la intensidad con la que se produce la transición, es mayor de 0,1.

Los resultados obtenidos para los tres compuestos vienen recogidos en las Tablas 7, 8 y 9. En estas tablas vienen reflejados los valores de energía calculados para cada transición $S_0 \rightarrow S_n$, así como a las longitudes de onda a las que éstas aparecen en el espectro de absorción. También aparecen la fortaleza del oscilador y

los orbitales moleculares que intervienen en cada transición expresados en porcentajes, aunque sólo se han considerado las contribuciones con porcentajes superiores al 10%.

XCN				
Transición	E (eV)	λ (nm)	f	Contribución ($\geq 10\%$)
$S_0 \rightarrow S_1$	2,40	516,4	0,45	HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO (33); HOMO $\rightarrow$ LUMO (65)
$S_0 \rightarrow S_2$	2,64	469,4	0,19	HOMO-2 $\rightarrow$ LUMO (46); HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO (39); HOMO $\rightarrow$ LUMO (15)
$S_0 \rightarrow S_3$	2,77	477,1	0,41	HOMO-2 $\rightarrow$ LUMO (53); HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO (28); HOMO $\rightarrow$ LUMO (19)
$S_0 \rightarrow S_5$	3,61	343,9	0,48	HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO+1 (34); HOMO $\rightarrow$ LUMO+1 (60)
$S_0 \rightarrow S_9$	3,88	319,2	0,12	HOMO-7 $\rightarrow$ LUMO (22); HOMO-5 $\rightarrow$ LUMO (42); HOMO-4 $\rightarrow$ LUMO (18)

Tabla 7. Transiciones electrónicas del XCN en CH_2Cl_2 calculados con TD-B3LYP/6-31G*.

Para el XCN, la transición de menor energía con un alto valor de fuerza del oscilador ($f=0,45$) es la transición $S_0 \rightarrow S_1$, estando fundamentalmente asociada a una transición HOMO $\rightarrow$ LUMO (65%) y, en menor medida, HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO (33%). En este cálculo se puede predecir, además, que la banda de la transición desde el estado fundamental al tercer estado excitado y al quinto estado excitado aparecen teóricamente a 477,1 nm y a 343,94 nm respectivamente con una fortaleza del oscilador considerable, 0,41 y 0,48, respectivamente.

XCN-Cys				
Transición	E (eV)	λ (nm)	f	Contribución ($\geq 10\%$)
$S_0 \rightarrow S_1$	2,36	526,1	0,41	HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO (22); HOMO $\rightarrow$ LUMO (77)
$S_0 \rightarrow S_2$	2,62	473,1	0,24	HOMO-2 $\rightarrow$ LUMO (39); HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO (50); HOMO $\rightarrow$ LUMO (11)
$S_0 \rightarrow S_3$	2,78	445,7	0,38	HOMO-2 $\rightarrow$ LUMO (60); HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO (28); HOMO $\rightarrow$ LUMO (11)
$S_0 \rightarrow S_4$	3,26	380,1	0,67	HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO+1 (20); HOMO $\rightarrow$ LUMO+1 (77)

Tabla 8. Transiciones electrónicas del XCN-Cys en CH_2Cl_2 calculados con TD-B3LYP/6-31G*.

XCN-Hcy				
Transición	E (eV)	λ (nm)	f	Contribución ($\geq 10\%$)
$S_0 \rightarrow S_1$	2,28	543,2	0,41	HOMO $\rightarrow$ LUMO (94)
$S_0 \rightarrow S_2$	2,63	470,9	0,29	HOMO-2 $\rightarrow$ LUMO (32); HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO (65)
$S_0 \rightarrow S_3$	2,80	442,7	0,34	HOMO-2 $\rightarrow$ LUMO (67); HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO (30)
$S_0 \rightarrow S_4$	3,45	359,1	0,59	HOMO $\rightarrow$ LUMO+1 (87)
$S_0 \rightarrow S_5$	3,53	350,8	0,12	HOMO-6 $\rightarrow$ LUMO (28); HOMO-4 $\rightarrow$ LUMO (63)
$S_0 \rightarrow S_{10}$	3,88	319,9	0,13	HOMO-12 $\rightarrow$ LUMO (10); HOMO-11 $\rightarrow$ LUMO (28); HOMO-9 $\rightarrow$ LUMO (37)

Tabla 9. Transiciones electrónicas del XCN-Hcy en CH_2Cl_2 calculados con TD-B3LYP/6-31G*.

En el caso del XCN-Cys y del XCN-Hcy, la transición desde el estado fundamental hasta el primer estado excitado ($S_0 \rightarrow S_1$), es la transición menos energética pero con un valor de fuerza del oscilador considerable ($f \sim 0,4$.) Esta transición se asocia en ambos casos a la transición HOMO $\rightarrow$ LUMO y, además para el compuesto XCN-Cys también lleva asociada una transición HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO. Para ambos compuestos se predicen también transiciones desde el estado fundamental al tercer y al cuarto estado excitado, las cuales se predicen a 445,7 nm y a 380,1 nm respectivamente para el compuesto XCN-Cys y a 442,7 nm y a 359,1 nm, respectivamente, para el compuesto XCN-Hcy, ambas transiciones con un valor de la fuerza del oscilador importante.

Experimentalmente, el compuesto XCN presenta una banda de absorción en torno a una longitud de onda de 546 nm (2,27 eV) y en el cálculo realizado se ha predicho que esta banda aparece a 516 nm (2,40 eV) correspondiente a la transición desde el estado fundamental hasta el primer estado excitado. Para el compuesto XCN-Cys, experimentalmente se ha obtenido la banda de absorción a 480 nm (2,58 eV) mientras que teóricamente se predice a 526 nm (2,36 eV). En el caso del XCN-Hcy, no se han proporcionado datos experimentales de absorción en diclorometano, aunque sí se han determinado en dimetilsulfóxido, apareciendo el máximo de la banda de absorción a 502 nm (2,47 eV), mientras que se ha predicho a 543 nm (2,28 eV). En general, se ha obtenido una buena correlación entre los valores experimentales y calculados.

En la Figura 26 vienen representados los espectros UV-Visible calculados mediante TD-DFT de los compuestos XCN, XCN-Cys y XCN-Hcy. Se observa que la banda más intensa que se predice a mayor longitud de onda en el XCN pierde intensidad al pasar a XCN-Cys y XCN-Hcy. Paralelamente, la banda menos intensa a menor longitud de onda del XCN se intensifica al pasar a XCN-Cys y XCN-Hcy. La evolución que se predice en el espectro de absorción teórico al pasar de XCN a XCN-Cys y XCN-Hcy está en concordancia con los espectros de absorción experimentales (Wang, et al., 2018) lo que pone de manifiesto la fortaleza de la química computacional en el cálculo de los espectros electrónicos de compuestos químicos.

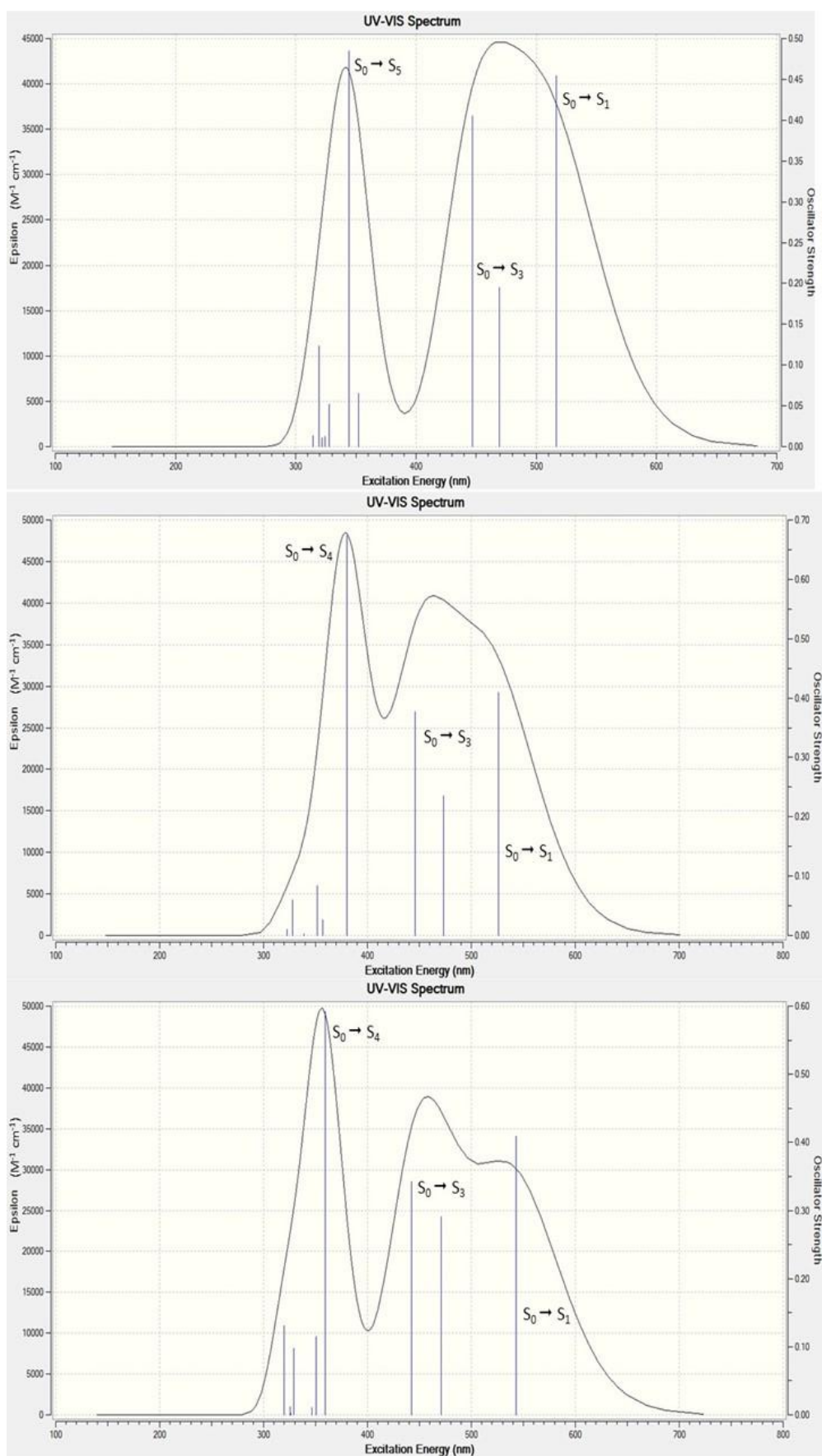


Figura 26. Espectros UV-Vis de los compuestos XCn, XCn-Cys y XCn-Hcy en CH_2Cl_2 calculados con TD-B3LYP/6-31G*.

4.5. Optimización de la geometría molecular del primer estado excitado.

Finalmente, tras haber calculado y asignado las transiciones electrónicas, se ha llevado a cabo la optimización de la geometría molecular en el primer estado excitado S_1 (Figuras 27, 28 y 29). Asimismo, se han analizado los cambios estructurales que se producen en los compuestos XCN, XCN-Cys y XCN-Hcy durante la excitación al pasar del estado S_0 al estado S_1 . Además, en el caso del XCN, se han llegado a calcular las frecuencias vibracionales de S_1 , resultando todas positivas.

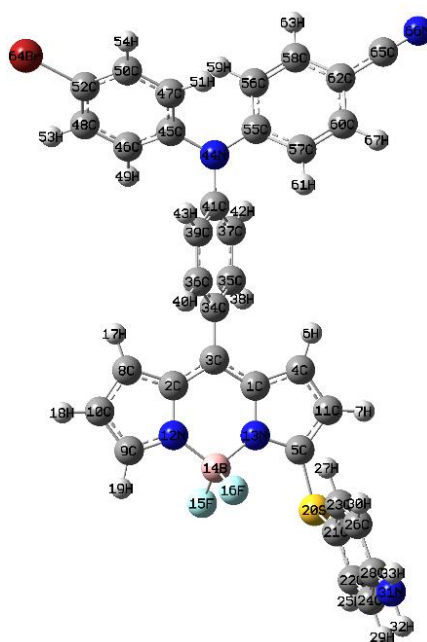


Figura 27. Estructura optimizada del primer estado excitado del XCN.

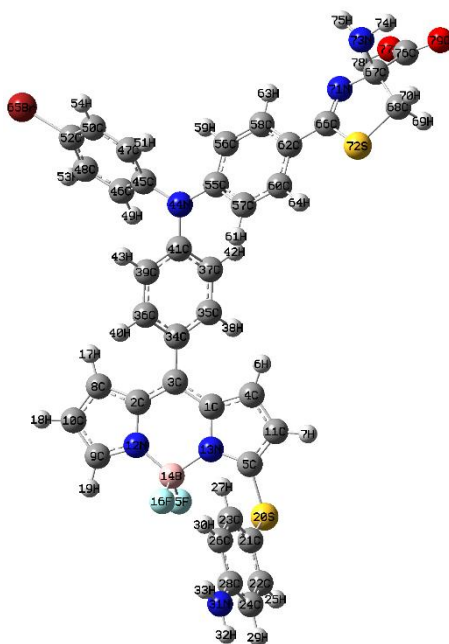


Figura 28. Estructura optimizada del primer estado excitado del XCN-Cys.

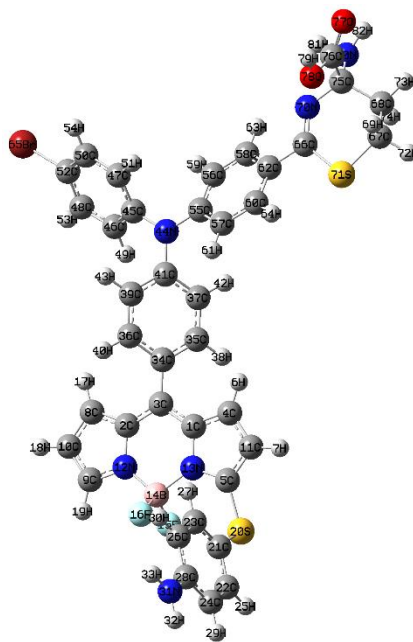


Figura 29. Estructura optimizada del primer estado excitado del XCN-Hcy.

Como se puede ver en la Tabla 10, la geometría del primer estado excitado del XCN no tiene grandes cambios en cuanto a distancias de enlace y ángulos de enlace se refiere, hasta 0,014 Å para las distancias de enlace y hasta 3,85° en los ángulos de enlace. Sin embargo, sí presenta cambios significativos respecto a los ángulos diedros. El principal cambio que se observa es un aumento de 88° del ángulo diedro C₁₁-C₅-S₂₀-C₂₁, de lo cual se deduce que el grupo tioaminofenil se encuentra en una posición casi perpendicular respecto al plano del BODIPY.

Distancia de enlace (Å)						
Parámetros	XCN	$\Delta(S_1-S_0)$	XCN-Cys	$\Delta(S_1-S_0)$	XCN-Hcy	$\Delta(S_1-S_0)$
N ₄₄ -C ₅₅	1,402	0,007	1,404	0,007	1,411	0,008
N ₄₄ -C ₄₅	1,424	0,004	1,423	0,004	1,420	0,005
N ₄₄ -C ₄₁	1,433	0,013	1,432	0,013	1,429	0,014
C ₃₄ -C ₃	1,473	0,006	1,474	0,005	1,474	0,003
C ₅ -S ₂₀	1,761	0,000	1,761	0,000	1,760	0,002
C ₅₂ -Br ₆₄	1,916	0,001	1,916	0,001	1,917	0,001
C ₆₂ -C ₆₅	1,428	0,001	1,464	0,003	1,487	0,002
Ángulos de enlace (°)						
C ₅₅ -N ₄₄ -C ₄₁	120,39	0,58	120,35	0,76	120,20	0,51
C ₄₅ -N ₄₄ -C ₄₁	118,18	0,76	118,38	0,57	118,95	0,14
N ₄₄ -C ₄₁ -C ₃₉	120,37	0,01	120,47	0,08	120,52	0,19
C ₃₄ -C ₃ -C ₁	120,59	0,03	120,42	0,18	120,46	0,11
C ₅ -S ₂₀ -C ₂₁	105,80	3,76	105,79	3,75	105,82	3,85
C ₆₂ -C ₆₆ -N ₇₁			123,60	0,25	118,92	0,11
Torsiones (°)						
C ₅₅ -N ₄₄ -C ₄₁ -C ₃₇	-53,87	11,96	-51,79	10,64	-47,43	10,04
C ₄₅ -N ₄₄ -C ₄₁ -C ₃₉	-52,94	11,14	-51,11	10,66	-48,30	11,72
C ₃₅ -C ₃₄ -C ₃ -C ₁	45,95	4,12	47,11	3,12	47,60	2,28
C ₁₁ -C ₅ -S ₂₀ -C ₂₁	97,16	87,71	97,56	87,10	97,87	88,24
C ₅₈ -C ₆₂ -C ₆₆ -N ₇₁			-9,69	0,51	23,84	1,60

Tabla 10. Parámetros geométricos seleccionados para el primer estado excitado de los compuestos XCN, XCN-Cys y XCN-Hcy calculados con TD-B3LYP/6-31G*.

Una vez obtenida la geometría optimizada del primer estado excitado, con el fin de saber si esta estructura se encuentra en un mínimo de energía potencial, se ha procedido al cálculo de las frecuencias vibracionales en el caso del XCN, obteniendo todos los valores positivos. Éstas se encuentran tabuladas en el Anexo de esta Memoria junto con las frecuencias vibracionales del estado fundamental (Tablas 12 y 13). Para XCN-Cys y XCN-Hcy no se han calculado debido al gran coste computacional. La optimización de geometrías de los estados excitados es el paso previo a un estudio posterior de las propiedades fluorescentes de emisión.

5. CONCLUSIONES.

Una vez discutidos los resultados obtenidos en este Trabajo de Fin de Grado se llegan a las siguientes conclusiones:

- El estudio teórico de la optimización de la geometría y el cálculo de las barreras rotacionales han permitido predecir la geometría molecular de los compuestos XCN, XCN-Cys y XCN-Hcy.
- Mediante este estudio, se ha determinado que las estructuras moleculares de estos compuestos no son planas, conteniendo partes de la misma que rotan fuera del plano.
- El estudio de las barreras rotacionales ha permitido confirmar la geometría de la conformación más estable.
- Cuando el XCN, el XCN-Cys y el XCN-Hcy se encuentran en fase gas, sus orbitales HOMO se encuentran principalmente localizados en el núcleo del BODIPY mientras que cuando se optimiza la geometría en diclorometano este orbital se deslocaliza por toda la molécula. En el caso del LUMO, este orbital se encuentra localizado en el núcleo BODIPY ascendiendo hasta el átomo de nitrógeno de la unidad de TPA tanto en fase gas como en diclorometano.
- En los tres compuestos estudiados, las transiciones electrónicas menos energéticas entre el estado fundamental y excitado se corresponden con la transición HOMO → LUMO.
- La fotoexcitación del XCN, XCN-Cys y XCN-Hcy tiene como consecuencia una modificación considerable en su geometría molecular produciéndose un incremento de aproximadamente 90° en la torsión entre el anillo de BODIPY y el grupo tioaminofenil.
- La evolución de los espectros de absorción teóricos al pasar de XCN a XCN-Cys y XCN-Hcy muestran una buena concordancia con las medidas experimentales.

6. BIBLIOGRAFÍA

Bertrán Rusca, J.; Branchadell Gallo, V.; Moreno Ferrer, M.; Sodupe Roure, M. Química Cuántica. Síntesis, S.A., 2002.

Bourdelande, J.L.; Nonell, S.; Acuña, A.U.; Sastre, R. Glosario de términos usados en fotoquímica., 1996.

Chen, Y.; Wan, L.; Zhang, D.; Bianb, Y.; Jiang, J. Modulation of the spectroscopic property of Bodipy derivates through tuning the molecular configuration. *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2011, 10, 1030-1038.

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

El-Khouly, M.; Fukuzumi, S.; D'Souza F. Photosynthetic Antenna Reaction Center Mimicry by Using Boron Dipyrromethene Sensitizers. *ChemPhysChem.*, 2014, 15, 30-47.

Frisch, M.J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Scuseria, G.E.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G.A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A.; Bloino, J.; Janesko, B.G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H.P.; Ortiz, J.V.; Izmaylov, A.F.; Sonnenberg, J.L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V.G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, Jr., J.A.; Peralta, J.E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J.J.; Brothers, E.; Kudin, K.N.; Staroverov, V.N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J.C.; Iyengar, S.S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J.M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J.W.; Martin, R.L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J.B.; Fox, D.J. Gaussian 09, Revision D.01, Gaussian, Inc.: Wallingford, CT (2016).

Gai, L.; Xu, J.; Wu, Y.; Lu, H.; Shen, Z. Synthesis and spectroscopic properties of novel N–N linked bis-(diphenylboron) complexes. *New Journal of Chemistry.*, 2016, 40, 5752-5757.

Gao, Y.; Zhang, Y.; Shi, Y.; Hao, H.; Gong, B.; Lu, Z. Fluorescent sensors based on [12]aneN3-modified BODIPY: Discrimination of different biological thiols in aqueous solution and living cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.*, 2016, 24, 1550-1559.

Harriman, A.; Rostron, J.P.; Cesario, M.; Ulrich, G.; Ziessel, R. Electron Transfer in Self-Assembled Orthogonal Structures. *J Phys Chem.*, 2006, 110, 7994-8002.

Kang, J.; Huob, F.; Chao, J.; Yin, C. Nitroolefin-based BODIPY as a novel water-soluble ratiometric fluorescent probe for detection of endogenous thiols. *Spectrochim. Acta A.*, 2018, 195, 16-20.

Lakowicz, J.R. Principles of Fluorescence Spectroscopy. Springer, 2006.

Levine, I.N. Química Cuántica. Prentice Hall., 2001.

Li, S.; Fu, Y.; Li, C.; Li, Y.; Yi, L.; Ou-Yang, J. A near-infrared fluorescent probe based on BODIPY derivative with high quantum yield for selective detection of exogenous and endogenous cysteine in biological samples. *Analytica Chimica Acta.*, 2017, 994, 73-81.

Li, Y.; Liu, W.; Zhang, P.; Zhang, H.; Wu, J.; Ge, J.; Wang, P. A fluorescent probe for the efficient discrimination of Cys, Hcy and GSH based on different cascade reactions. *Biosensors and Bioelectronics.*, 2017, 90, 117-124.

Liu, J.; Sun, Y.; Zhang, H.; Huo, Y.; Shib, Y.; Guo, W. Simultaneous fluorescent imaging of Cys/Hcy and GSH from different emission channels. *Chem. Sci.*, 2014, 5, 3183–3188.

Liu, X.; Niu, L.; Chen, Y.; Yang, Y.; Yang, Q. A multi-emissive fluorescent probe for the discrimination of glutathione and cysteine. *Biosensors and Bioelectronics.*, 2017, 90, 403-409.

Loudet, A.; Burgess, K. BODIPY Dyes and Their Derivates: Syntheses and Spectroscopic Properties. *Chem. Rev.*, 2007, 107, 4891-4932.

Nepomnyashchii, A.B.; Bard, A.J. Electrochemistry and Electrogenenerated Chemiluminescence of BODIPY Dyes. *Acc. Chem. Res.*, 2012, 45, 1844-1853.

Shao, J.; Sun, H.; Guo, H.; Ji, S.; Zhao, J.; Wu, W.; Yuan, X.; Zhangb, C.; James, T.D. A highly selective red-emitting FRET fluorescent molecular probe derived from BODIPY for the detection of cysteine and homocysteine: an experimental and theoretical study. *Chem. Sci.*, 2012, 3, 1049-1061.

Skoog, D.A.; Holler, F.J.; Nieman, T.A. Principios de Análisis Instrumental. McGraw Hill., 2001.

Ulrich, G.; Ziesel, R.; Harriman, A. The Chemistry of Fluorescent Bodipy Dyes: Versatility Unsurpassed. *Angew. Chem.*, 2008, 47, 1184-1201.

Valeur, B. Molecular Fluorescence Principles and Applications. Wile y-VCH Verlag GmbH., 2001.

Wang, Q.; Wei, X.; Li, C.; Xie, Y. A novel p-aminophenylthio- and cyano-substituted BODIPY as a fluorescence turn-on probe for distinguishing cysteine and homocysteine from glutathione. *Dyes and Pigments*, 2018, 148, 212-218.

Yin, C.; Xiong, K.; Huo, F.; Salamanca, J.C.; Strongin, R.M. Fluorescent Probes with Multiple Binding Sites for the Discrimination of Cys, Hcy, and GSH. *Angewandte Chemie*, 2017, 56, 13188-13198.

Ziessel, R.; Ulrich, G.; Harriman, A. The chemistry of Bodipy: A new El Dorado for fluorescence tools. *New Journal of Chemistry*, 2007, 31, 496-501.

7. ANEXOS

ANEXO I: Parámetros geométricos tabulados para el XCN, el XCN-Cys y el XCN-Hcy.

Distancia de enlace (Å)			
Parámetros	XCN	XCN-Cys	XCN-Hcy
N ₄₄ -C ₅₅	1,409	1,411	1,418
N ₄₄ -C ₄₅	1,428	1,428	1,425
N ₄₄ -C ₄₁	1,419	1,418	1,414
C ₃₄ -C ₃	1,478	1,478	1,477
C ₅ -S ₂₀	1,762	1,762	1,762
C ₅₂ -Br ₆₄	1,916	1,916	1,916
C ₆₂ -C ₆₅	1,429	1,467	1,489
Ángulos de enlace (°)			
C ₅₅ -N ₄₄ -C ₄₁	121,01	121,18	120,80
C ₄₅ -N ₄₄ -C ₄₁	118,92	118,95	119,82
N ₄₄ -C ₄₁ -C ₃₉	120,34	120,37	120,69
C ₃₄ -C ₃ -C ₁	120,64	120,62	120,60
C ₅ -S ₂₀ -C ₂₁	102,20	102,18	128,69
C ₆₂ -C ₆₆ -N ₇₁		123,39	118,80
Torsiones (°)			
C ₅₅ -N ₄₄ -C ₄₁ -C ₃₇	-41,66	-40,71	-37,00
C ₄₅ -N ₄₄ -C ₄₁ -C ₃₉	-41,53	-39,89	-36,15
C ₃₅ -C ₃₄ -C ₃ -C ₁	49,72	49,84	49,48
C ₁₁ -C ₅ -S ₂₀ -C ₂₁	9,28	10,04	9,71
C ₅₈ -C ₆₂ -C ₆₆ -N ₇₁		-8,59	25,16

Tabla 11. Parámetros geométricos seleccionados para los compuestos XCN, XCN-Cys y XCN-Hcy calculados en DMSO con B3LYP/6-31G*.

ANEXO II: Frecuencias vibracionales del compuesto XCN y del primer estado excitado del compuesto XCN.

modos	ν (cm ⁻¹)	modos	ν (cm ⁻¹)	modos	ν (cm ⁻¹)	modos	ν (cm ⁻¹)
1	7,20	50	477,78	99	957,06	148	1419,19
2	12,23	51	498,12	100	968,5	149	1439,49
3	19,29	52	501,06	101	972,56	150	1447,45
4	20,42	53	529,88	102	975,44	151	1459,8
5	25,78	54	535,49	103	976,62	152	1461,66
6	27,98	55	542,07	104	978,32	153	1470,38
7	32,14	56	555,74	105	979,14	154	1474,16
8	35,60	57	558,25	106	1000,54	155	1512,24
9	39,12	58	561,41	107	1019,57	156	1532,82
10	51,54	59	571,97	108	1025,76	157	1533,9
11	60,46	60	599,13	109	1027,09	158	1547,74
12	63,24	61	610,34	110	1033,62	159	1550,09
13	88,11	62	625,53	111	1039,56	160	1553,45
14	105,52	63	643,6	112	1065,05	161	1580,04
15	111,13	64	648,51	113	1089,03	162	1588,78
16	112,10	65	652	114	1090,94	163	1601,82
17	121,83	66	656,77	115	1094,45	164	1615,26
18	124,45	67	658,67	116	1113,47	165	1621
19	134,44	68	672,7	117	1116,23	166	1623,04
20	139,76	69	685,52	118	1139,88	167	1642,73
21	151,14	70	686,2	119	1141,8	168	1653,23
22	158,1	71	716,15	120	1151,36	169	1658,71
23	179,49	72	725,27	121	1154,28	170	1666,49
24	216,11	73	726,6	122	1161,72	171	1695,47
25	224,34	74	735,12	123	1171,84	172	2342,05
26	233,18	75	738,97	124	1201,48	173	3181,71
27	253,24	76	751,83	125	1202,32	174	3182,04
28	259,08	77	771,16	126	1210,92	175	3206,78
29	268,39	78	775,15	127	1212,44	176	3208,84
30	276,22	79	788,06	128	1214,36	177	3210,91
31	298,5	80	791,22	129	1217,23	178	3211,84
32	310,54	81	824,5	130	1226,26	179	3212,18
33	324,22	82	834,13	131	1239,92	180	3213,28
34	333,97	83	839,84	132	1250,42	181	3213,39
35	336,93	84	841,73	133	1281,6	182	3213,48
36	346,19	85	844,96	134	1307,76	183	3221,27
37	351,83	86	848,63	135	1312,41	184	3223,15
38	358,4	87	851,41	136	1320,71	185	3227,87
39	392,52	88	854,51	137	1323,05	186	3228,84
40	403,63	89	857,36	138	1329,79	187	3228,97
41	405,13	90	860,29	139	1333,06	188	3230,28
42	418,54	91	881,74	140	1335,75	189	3259,91
43	421,76	92	897,45	141	1337,73	190	3273,06

44	426,67	93	899,15	142	1341,13	191	3274,7
45	430,02	94	902,43	143	1355,36	192	3283,25
46	430,81	95	938,37	144	1358,32	193	3294,33
47	438,19	96	939,68	145	1362,66	194	3565,85
48	448,68	97	946,08	146	1368,31	195	3666,83
49	463,95	98	955,58	147	1387,55		

Tabla 12. Frecuencias vibrocionales del compuesto XCN calculadas con B3LYP/6-31G*.

modos	v (cm ⁻¹)	modos	v (cm ⁻¹)	modos	v (cm ⁻¹)	modos	v (cm ⁻¹)
1	7,45	50	469,07	99	972,63	148	1411,23
2	11,88	51	500,84	100	972,75	149	1420,78
3	17,05	52	504,27	101	977,19	150	1437,17
4	23,67	53	515,03	102	977,95	151	1446,48
5	28,67	54	530,75	103	979,19	152	1458,04
6	30,98	55	546,15	104	980,28	153	1473,38
7	35,89	56	552,43	105	985,98	154	1475,18
8	38,28	57	563,59	106	998,25	155	1504,13
9	58,06	58	564,27	107	1006,70	156	1523,49
10	59,29	59	572,43	108	1017,61	157	1526,21
11	66,58	60	581,26	109	1021,65	158	1530,18
12	70,79	61	610,92	110	1028,28	159	1534,39
13	87,39	62	616,93	111	1034,94	160	1540,74
14	109,08	63	630,30	112	1052,05	161	1543,92
15	110,37	64	636,77	113	1056,36	162	1545,97
16	111,91	65	641,79	114	1070,26	163	1549,96
17	125,14	66	650,81	115	1090,39	164	1592,13
18	131,51	67	657,52	116	1095,19	165	1603,87
19	138,58	68	661,65	117	1107,00	166	1621,67
20	152,00	69	684,61	118	1111,49	167	1636,28
21	160,46	70	691,53	119	1140,77	168	1646,02
22	178,25	71	712,73	120	1144,34	169	1658,65
23	186,83	72	717,47	121	1150,95	170	1669,51
24	211,07	73	722,67	122	1156,54	171	1693,22
25	221,09	74	728,38	123	1173,09	172	2325,52
26	231,80	75	733,99	124	1175,41	173	3201,23
27	237,39	76	737,00	125	1197,54	174	3202,36
28	262,90	77	745,79	126	1207,27	175	3213,66
29	269,16	78	769,34	127	1208,48	176	3214,18
30	289,14	79	785,38	128	1221,81	177	3214,59
31	308,95	80	787,46	129	1227,30	178	3216,41
32	310,19	81	798,67	130	1230,21	179	3216,99
33	317,41	82	809,83	131	1242,97	180	3217,44
34	340,54	83	835,52	132	1245,59	181	3219,20
35	347,00	84	839,80	133	1281,40	182	3222,59
36	347,66	85	840,14	134	1297,50	183	3229,12
37	365,38	86	845,53	135	1301,34	184	3229,37

38	387,64	87	847,44	136	1314,22	185	3230,70
39	394,43	88	847,58	137	1323,78	186	3232,69
40	408,96	89	850,80	138	1325,99	187	3234,01
41	418,51	90	855,68	139	1332,51	188	3249,08
42	425,51	91	861,52	140	1335,90	189	3259,01
43	427,17	92	862,17	141	1336,91	190	3268,60
44	429,99	93	879,47	142	1342,36	191	3271,66
45	431,51	94	895,56	143	1355,87	192	3278,59
46	435,52	95	936,23	144	1357,72	193	3281,69
47	448,38	96	938,06	145	1361,96	194	3588,98
48	452,17	97	942,81	146	1387,15	195	3701,46
49	459,60	98	970,00	147	1394,99		

Tabla 13. Frecuencias vibrocionales del primer estado excitado del compuesto XCN calculadas con TD-B3LYP/6-31G.*