



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Fluorescencia del flavonoide Morina en diferentes solventes. Estudio teórico.

Tesis presentada al

Colegio de Física

Como requisito parcial para la obtención del grado de

Licenciado en Física Aplicada

Por

Andres Romero Torres

Asesorado por

Dra. Alexandra Deriabina

Dr. Eduardo González Jiménez

Puebla Pue.

Junio 2022

Agradecimientos

Agradezco a mi familia por apoyarme en este sueño de estudiar una ciencia que me fascina, por alentarme y respaldarme a seguir adelante en cada momento de mi formación, por entender mis ausencias en varios momentos durante este proceso. Gracias por presumirme en cada oportunidad, pues eso me hace ver que están orgullosos de mí.

Gracias a todos mis profesores durante mi licenciatura, de cada uno de ellos aprendí y observé lo maravilloso que es ser científico, en especial, gracias a mis asesores la Dra. Alexandra Deriabina y el Dr. Eduardo González Jiménez por darme la oportunidad de desarrollar este trabajo tan interesante y por mostrarme que, para la física, las aplicaciones no tienen un límite.

Gracias a mis compañeros y amigos con los colabore en estos años, sin ustedes, no hubiera sido posible llegar hasta aquí.

Gracias a mis abuelos maternos que sin entender del todo que hice todo este tiempo, siempre me han dado palabras de apoyo e inspiración.

El autor y asesores agradecen al Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México perteneciente a la red de laboratorios nacionales CONACYT, por los recursos computacionales, el apoyo y la asistencia técnica.

Título: Fluorescencia del flavonoide Morina en diferentes solventes.
Estudio teórico.

Estudiante: Andres Romero Torres

COMITÉ

Dr. Valeri Poltev

Presidente

Dra. Dolores García Toral

Secretaria

M.C. Ana María Cervantes Tavera

Vocal

Dr. Adrián Apolinar Hernández Santiago

Suplente

Índice general

Capítulo 1. Antecedentes.....	10
Capítulo 2. Metodología	15
2.1 Teoría del funcional de la densidad.....	15
2.1.1 Teoremas de Hohenberg-Kohn y Kohn-Sham.....	15
2.2 Teoría del funcional de la densidad dependiente del tiempo	18
2.2.1 El Teorema de Runge -Gros	21
2.2.2 Ecuaciones de Kohn-Sham dependientes del tiempo.....	25
2.2.3 Funcionales XC.....	27
2.2.4 Consideraciones numéricas	31
2.3 Modelo Continuo Polarizable	33
2.4 Funcional M06-2X	36
2.5 Conjunto base 6-31++G(d,p).....	37
2.6 Procedimiento para el cálculo de absorción y emisión en vacío.....	39
2.7 Procedimiento para el cálculo de absorción y emisión para solventes	40
2.8 Software para modelado molecular.....	42
2.8.1 Gaussian 09.....	42
2.8.2 ChemCraft	43
Capítulo 3. Resultados.....	45
3.1 Análisis de la estructura cristalina del hidrato de Morina.....	45
3.2 Absorción y emisión de energía electromagnética de las configuraciones A de Morina 49	
Conclusiones.....	56
Referencias	57

Índice de Figuras

Figura 1. Estructura y numeración de los átomos de la molécula de Morina. (Lianda & Castro, 2008).....	VII
Figura 2. Numeración de los átomos de la molécula de Morina. Las líneas punteadas corresponden a enlaces de hidrógeno.....	VIII
Figura 3. Tautomería keto-enol y la estabilización de la forma enol a través del enlace de hidrógeno intramolecular.	13
Figura 4. Estructura de la Molécula A de la Morina (Cody & Luft, 1994).....	46
Figura 5. Estructura de la Molécula B de la Morina (Cody & Luft, 1994).....	46
Figura 6. Estructura de la molécula A de la Morina en configuración keto O5 (encerrada en azul).....	46
Figura 7. Estructura de la molécula B de la Morina en configuración keto O5 (encerrada en azul).....	47
Figura 8. Hidrato de morina con enlaces de hidrógeno en dos dimensiones. Se observan las dos estructuras: molécula A (más oscura) y molécula B (más clara) (Cody & Luft, 1994).	48

Índice de Tablas

Tabla 1 Energías de los estados S_0 y S_1 de la molécula A de la Morina, calculadas con M06-2X/6-31G++(d,p) con geometría optimizada en S_0 en vacío y solventes.....	50
Tabla 2. Correcciones para la energía de estado S_1 de la molécula A de Morina calculadas con M06-2X/6-31G++(d,p) con geometría optimizada en S_0 en solventes.....	52
Tabla 3. Energías de estados S_0 y S_1 de la molécula A calculadas con M06-2X/6-31G++(d,p) con geometría optimizada en S_1 en vacío y solventes.	53
Tabla 4. Correcciones para la energía de los estados S_0 y S_1 de la molécula A, calculadas con M06-2X/6-31G++(d,p) con geometría optimizada en S_1 en solventes.....	54
Tabla 5. Valores de ángulo de torción del anillo B (Φ) y momento dipolar μ de la molécula A en los estados S_0 y S_1 optimizados con M06-2X/6-31G++(d,p).....	55

I Introducción

La Morina (M) es un polifenol natural, originalmente aislado de los miembros de la familia Moraceae que se puede extraer de hojas, frutos, tallos y ramas de numerosas plantas. Varias pruebas han demostrado que M podría tener un efecto beneficioso sobre varias enfermedades humanas. De hecho, M ejerce efectos antioxidantes, antidiabéticos, antiinflamatorios, antitumorales, antihipertensivos, antibacterianos, hipouricémicos y neuro protectores, modulando la actividad de muchas enzimas. En algunos casos, M muestra una acción protectora sistémica, reduciendo los efectos secundarios negativos de varios fármacos, sin interferir con sus funciones (Caselli et al., 2016).

La estructura de la molécula de morina se presenta en la Figura 1, donde se explica gráficamente la estructura de polifenol. Un fenol es un anillo bencénico con un grupo OH, la morina contiene dos anillos fenol con varios grupos OH.

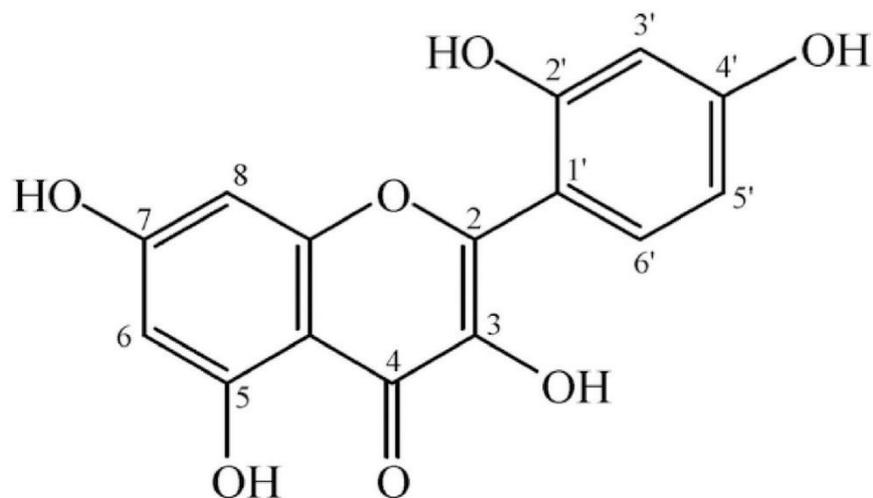


Figura 1. Estructura y numeración de los átomos de la molécula de Morina. (Lianda & Castro, 2008)

Según la IUPAC el nombre químico que se le asigna a M es “2',3,4',5,7-pentahydroxyflavone”, no es el único aceptado por esta organización, pero sí es el que resume de mejor manera a la molécula en cuestión, ya que el otro es “2-(2,4-

dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4H-chromen-4-one”, existe otro en el cual se le da prioridad al orden de los anillos de tipo bencénicos, es decir “3,2',4',5,7-pentahydroxyflavone” (PubChem, s/f)

La característica del nombre anterior se puede corroborar en la Figura 2 en donde se tienen de manera ordenada todos los átomos, y anillos, al igual que su numeración asignada.

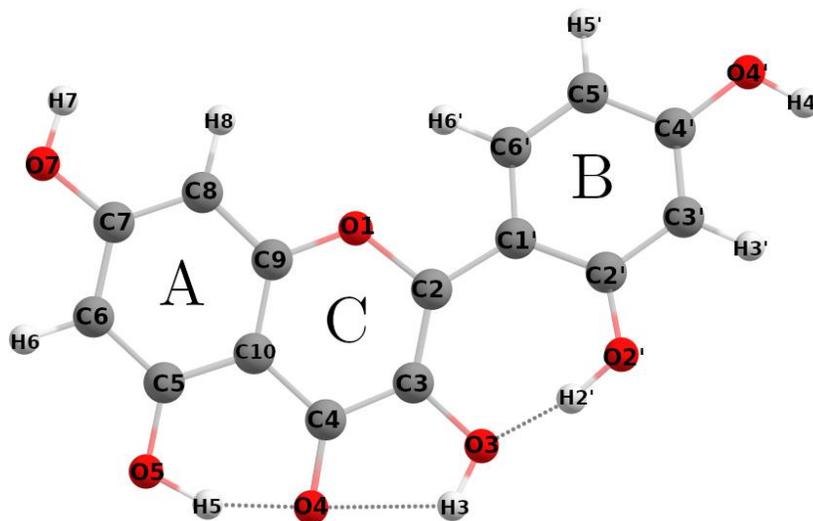


Figura 2. Numeración de los átomos de la molécula de Morina. Las líneas punteadas corresponden a enlaces de hidrógeno.

Los flavonoides presentan una baja solubilidad en agua, por lo que es necesario disolverlos en otro solvente, al igual hay que analizar la velocidad con la que esta sucede. Se ha mostrado que los espectros de fluorescencia se modifican con el cambio de la concentración de los flavonoides en las soluciones, así que la posición de los picos en el espectro de fluorescencia, se pueden utilizar para detectar la solubilidad. Por otro lado, las posiciones de los picos de fluorescencia se pueden predecir realizando los cálculos de mecánica cuántica, en particular usando el método DFT/TDDFT. Estos cálculos, realizados en diferentes solventes para la Morina se presentan en este trabajo y se comparan con los datos disponibles para los espectros experimentales de fluorescencia.

II Objetivo

Estudiar propiedades de fluorescencia en morina aplicando métodos teóricos DFT/TDDFT con el funcional M06-2X/6-31++G(d,p).

Capítulo 1. Antecedentes

La fluorescencia en flavonoides es una propiedad sumamente estudiada, esto debido a como se señala en el trabajo hecho por Tong y col. (Tong et al., 2021) porque los flavonoides tienen la propiedad de doble emisión, una emisión debida a la forma enol (e) y otra emisión a la forma keto (k). En particular para la Morina se tienen solamente dos estudios

- "Spectroscopic Properties of Morin in Various CH₃OH-H₂O and CH₃CN-H₂O Mixed Solvents", trabajo hecho por Park y col. en 2015.
- "Fluorescent Properties of Morin in Aqueous Solution: A Conversion from Aggregation Causing Quenching (ACQ) to Aggregation Induced Emission Enhancement (AIEE) by Polyethyleneimine Assembly", trabajo hecho por Yu y col. en 2020.

La doble emisión es sensible a las condiciones ambientales, como lo son los enlaces de hidrogeno, polaridad, viscosidad y el pH de los solventes, en especial los flavonoides presentan una emisión ketogenica en los solventes que pueden formar enlace de hidrogeno (benceno, diclorometano, ...) mientras que la doble emisión puede observarse en solventes que actúan como aceptores de enlaces de hidrogeno y como donadores (metanol, etanol, ...). Cuando se tiene un ambiente más polar, entonces existe un desplazamiento al rojo en la emisión del enol debido a que se relaja el solvente (Tong et al., 2021). El mecanismo de la doble emisión se ha estudiado por cálculos experimentales y teóricos, observando por foto-excitación el proceso intramolecular que ocurre entre el donador de electrones del grupo hidroxilo O3-H3 (O5-H5) y el aceptor C4=O4 (Figura 2). La intensidad relativa está determinada por la distribución de Boltzmann, en las diferentes formas de e* y k*(Tong et al., 2021).

Por otro lado, en el trabajo hecho por Park y col. (Park et al., 2015) se estudió el espectro UV-visible en varias mezclas de solventes: metanol (CH₃OH) con H₂O y acetonitrilo (CH₃CN) con H₂O, y se da la característica de que contrario a lo que

sucede en otros flavonoides como Quercetina o Apigenina, el espectro de absorción cambia sensiblemente de acuerdo con la variación de la composición de los solventes. El espectro de absorción reportado en este trabajo está compuesto de dos bandas de absorción, La banda I en 320-450 nm con pico en 363 nm y la banda II en 240-290 nm con pico en 263 nm. Los autores proponen que estas bandas están relacionadas con el sistema de los anillos B-C para la banda I, y con los anillos A-C para la banda II.

Los solventes usados en el trabajo son (CH_3OH con H_2O y CH_3CN con H_2O) son compuestos polares, en específico, el agua es polar, siendo una de las moléculas polares más conocidas, que junto con CH_3OH presentan una polaridad de tipo protica, por otro lado, para CH_3CN tenemos que presenta una polaridad aprotica

En la mezcla $\text{CH}_3\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$ solo se observó una banda de emisión $S_1 \rightarrow S_0$ alrededor de los 495 nm, esto independientemente de la longitud de onda de la luz que se emplea para su excitación. Se encontró también que los espectros de emisión son amplios con forma gaussiana y con un desplazamiento de Stokes muy grande.

Por otro lado, en las mezclas de solventes $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$, se observa una emisión de fluorescencia dual que es característica a medida que se cambia la longitud de onda de excitación correspondiente a cada pico de adsorción (Figura 5). Al usar luz de 264 nm como luz de excitación (λ_{ex}), la cual corresponde al máximo de absorción de la banda II en CH_3CN puro, aparece una banda de emisión a 355 nm de gran intensidad, al irradiar luz de 365 nm, la cual corresponde al máximo de absorción de la banda I, entonces aparece una banda de gran intensidad a los 385 nm, y otras que son relativamente débiles y anchas aparecen a los 500 y 560 nm

Si se usa radiación de 390 nm como luz de excitación, se observan dos bandas de emisión con una intensidad similar alrededor de 500 y 560 nm en $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$.

En el trabajo realizado por Yu y col. (Yu et al., 2020) se hace la observación de que en agua Morina es poco soluble, pero en la solución de Dimetilsulfóxido (DMSO) si

se disuelve bien. Para este compuesto, con una excitación de 445 nm, se tiene una emisión de 560 nm.

Los autores exploraron efectos opuestos: la extinción de la emisión causada por los efectos de agregación al añadir agua a la solución de Morina en DMSO (ACQ, aggregation caused quenching) y el aumento en la emisión inducida por el adición de polímero polyethyleneimine (PEI). Se encontró que la longitud de excitación óptima se cambia dependiendo del medio que se usa. Por ejemplo, para el buffer HEPES (2-4-(2-hidroxietil)-1piperazina etano sulfónico) la excitación óptima de 380 nm y se obtiene una emisión de 500 nm, mientras que al mezclar con PEI estos valores cambian a 445 nm para la excitación óptima y 560 nm para la emisión. Para el espectro de absorción UV-vis de Morina en DMSO, se observa un pico en 400nm, mientras que en medio acuoso se observan los dos picos en 358 nm y 420 nm. (Yu et al., 2020)

Según nuestro conocimiento hasta ahora no se han realizado cálculos para los espectros de absorción o emisión para Morina en ningún solvente.

En este trabajo se propone realizar los cálculos mediante de DFT/TDDFT de estos espectros para Morina en Metanol, cloroformo y DMSO para poder explicar algunos de los resultados descritos arriba, así como los espectros de fluorescencia experimentales obtenidos en el laboratorio de fluorescencia de ICUAP (Castillo, 2021). Según estos datos para la excitación con la longitud de onda 405 nm se reportan para Morina en estado sólido (polvo y cristales) las bandas anchas de emisión de alrededor 620 nm. Para todos los solventes mencionados se obtiene que, en las soluciones diluidas, el pico de la emisión se observa a 520 nm, mientras que al aumentar la concentración este pico se mueve hacia los valores 560-580 nm.

1.1 Tautomería keto-enol.

En los compuestos carbonílicos como las cetonas que tienen átomos de hidrógeno en sus carbonos alfa se convierten en sus correspondientes enoles. Los enoles son compuestos químicos que tienen un grupo hidroxilo unido a un átomo de carbono con un doble enlace carbono-carbono producto de la migración de un hidrógeno de un carbono en posición alfa al oxígeno de grupo carbonilo. Comúnmente este equilibrio químico se desplaza a la forma keto (ceto) aunque la cantidad de cada forma depende de la estabilidad relativa de ambos tautómeros. Los doble enlaces conjugados y puentes de los hidrógenos intramoleculares afectan esta tautomería, favoreciendo la forma de enol. (Robledo Prada, 2015)

En la Figura 3 se observan cuáles son los carbonos e hidrógenos alfa que se mencionan en la definición anterior, al igual que se puede observar que este cambio en la configuración de los átomos se puede dar en ambas direcciones, de enol a keto y de keto a enol.

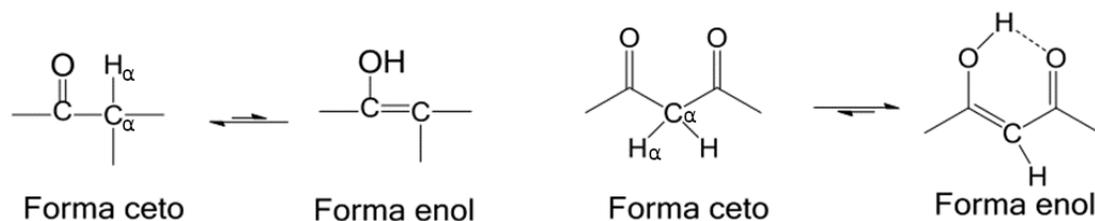


Figura 3. Tautomería keto-enol y la estabilización de la forma enol a través del enlace de hidrógeno intramolecular.

1.2 Fluorescencia

La fluorescencia es la propiedad de una sustancia para emitir luz cuando es expuesta a radiaciones del tipo ultravioleta, rayos catódicos o rayos X. Las radiaciones absorbidas (invisibles al ojo humano), son transformadas en luz visible, o sea, de una longitud de onda mayor al incidente.

En el proceso, una molécula absorbe un fotón de alta energía, el cual es emitido como un fotón de baja energía (mayor longitud de onda). La diferencia de energía entre la

absorción y la emisión es disipada como calor (vibraciones moleculares). Todo el proceso es muy corto (millonésimas de segundo). (*Fluorescencia*, s/f)

1.3 Energía de cavitación

Al término que generalmente se indica como energía de cavitación representa el trabajo necesario para crear una cavidad vacía dentro del dieléctrico para albergar el soluto. (Mennucci, 2012)

1.4 Campo laser

La palabra láser es un acrónimo que significa Light Amplified by Stimulated Emission of Radiation (Luz amplificada por emisión estimulada de radiación). Un láser es básicamente una fuente de luz. Lo que diferencia a un láser de otras fuentes de luz, como las bombillas, es el mecanismo físico por el que se produce la emisión de luz, que se basa en la emisión estimulada, en contra de la emisión espontánea que es la responsable de la mayor parte de la luz que se observa, este particular mecanismo de emisión confiere a la luz unas propiedades muy interesantes, como son la alta potencia (y su capacidad para ser amplificada), la direccionalidad (emisión en forma de "rayos"), la frecuencia de emisión bien definida (color de la luz), la capacidad de emitirse en pulsos de muy corta duración, y una propiedad llamada coherencia que significa que las onda electromagnéticas que forma el haz de luz marchan "al paso". Con lo que tenemos que un campo laser es la radiación electromagnética debido al laser que se irradia sobre una sustancia, mezcla o solución. (*¿Qué es un láser?* / CLPU, s/f)

Capítulo 2. Metodología

2.1 Teoría del funcional de la densidad

La teoría del funcional de la densidad, en inglés "Density-Functional Theory" (DFT) es una teoría según Kurth y col. (Kurth et al., 2005) usada para calcular la estructura electrónica de átomos, moléculas y sólidos. El objetivo de esta es comprender de manera cuantitativa las propiedades materiales a partir de las leyes fundamentales de la mecánica cuántica.

Existen otros métodos, que son denominados como tradicionales que buscan encontrar soluciones aproximadas a la ecuación de Schrödinger con N electrones que interactúan moviéndose en un potencial electrostático externo (de manera común, este potencial es el de Coulomb generado por los núcleos atómicos). Mas sin embargo existen importantes limitaciones en este enfoque:

1. El problema es altamente no trivial, es decir, incluso para números N pequeños, además de que las funciones de onda resultantes son complicadas.
2. El esfuerzo computacional crece rápidamente con el aumento de N , con esto la descripción de sistemas más grandes se vuelve prohibitiva.

Un enfoque diferente se toma con la teoría del funcional de la densidad donde, en lugar de la función de onda de muchos cuerpos, se utiliza la densidad electrónica de un cuerpo como la variable fundamental. De este modo, ahora tenemos menos coordenadas espaciales, pues la densidad $n(r)$ solo tiene tres coordenadas espaciales, mientras que la función de onda se tiene $3N$ coordenadas, de esta forma DFT es computacionalmente realizable incluso para sistemas grandes.

2.1.1 Teoremas de Hohenberg-Kohn y Kohn-Sham.

DFT se fundamenta en los teoremas de Hohenberg-Kohn y Kohn-Sham,

En el estado fundamental DFT nos interesan sistemas de N electrones que interactúan descritos por el hamiltoniano.

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} + \hat{V}_{ee} = - \sum_{i=1}^N \frac{\nabla_i^2}{2} + \sum_{i=1}^N v(r_i) + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{i=1, j=i}^N \frac{1}{|r_i + r_j|} \quad (1)$$

Donde \hat{T} , \hat{V} y \hat{V}_{ee} son los operadores de las energías cinética, potencial y de interacción respectivamente.

La declaración central de la teoría formal de la densidad funcional es el teorema de Hohenberg-Kohn, el cual es posible resumir para estados fundamentales no degenerados con las siguientes tres afirmaciones:

1. La densidad de electrones en el estado fundamental $n(r)$ de un sistema de electrones que interactúan, determina de forma única el potencial externo $v(r)$ en el que se mueven los electrones y por lo tanto el hamiltoniano y todas las propiedades físicas del sistema.
2. La energía del estado fundamental E_0 y la densidad del estado fundamental $n_0(r)$ de un sistema caracterizado por el potencial $v_0(r)$ es posible obtenerlos a partir de un principio variacional que implica únicamente, que, la energía del estado fundamental se puede escribir como un funcional de la densidad, $E_{v_0}[n]$, que da la energía fundamental E_0 si y solo si se inserta la verdadera densidad de estado fundamental $n_0(r)$. Para todas las demás densidades $n(r)$ la desigualdad siguiente se mantiene.

$$E_0 = E_{v_0} [n_0] < E_{v_0} [n] \quad (2)$$

3. Existe un funcional $F[n]$ tal que la energía funcional se puede escribir como

$$E_{v_0} [n] = F[n] + \int d^3r v_0(r)n(r) \quad (3)$$

El funcional $F[n]$ es universal en el sentido de que para una interacción partícula-partícula dada (como la interacción de Coulomb en nuestro caso), es independiente del potencial $v_0(r)$ del sistema particular bajo consideración, es decir, tiene la misma forma funcional para todos los sistemas.

Por el principio variacional de Hohenberg-Kohn, que es lo que se presenta como la afirmación (2.) anteriormente la densidad de estado fundamental $n(r)$ correspondiente al potencial externo $v(r)$, puede ser obtenido como una solución de la ecuación de Euler.

$$\frac{\delta E_v[n]}{\delta n(r)} = \frac{\delta F[n]}{\delta n(r)} + v(r) = 0 \quad (4)$$

La definición formal del funcional de Hohenberg-Kohn es conocida como:

$$F[n] = T[n] + V_{ee}[n] = \langle \Psi[n] | \hat{T} | \Psi[n] \rangle + \langle \Psi[n] | \hat{V}_{ee} | \Psi[n] \rangle \quad (5)$$

Donde $\Psi[n]$ es la función de onda del N-electrón que produce la densidad n y minimiza el valor esperado de $\hat{T} + \hat{V}_{ee}$. Pero se tiene que la dependencia explícita de la densidad de $F[n]$ sigue siendo desconocida, y para esto se han sugerido aproximaciones, siendo la más antigua la que se conoce como aproximación de Thomas-Fermi (históricamente precedió al teorema de Hohenberg-Kohn). La precisión para las aproximaciones conocidas de $F[n]$ es bastante limitada en los cálculos prácticos. Es por esta razón que rara vez la ecuación (4) se usa en los cálculos de estructura electrónica actualmente.

En cambio, el teorema de Hohenberg-Kohn proporciona la base teórica básica para la construcción de un esquema efectivo de solo una partícula que permite el cálculo de la densidad del estado fundamental y la energía de los sistemas de electrones que interactúan. Las ecuaciones resultantes, que son llamadas ecuaciones de Kohn-Sham, y que están en el corazón de la teoría funcional de densidad moderna. Tienen la forma de la ecuación de Schrödinger para solo una partícula.

$$\left[-\frac{\nabla^2}{2} + v_s(r) \right] \varphi_i(r) = \varepsilon_i \varphi_i(r) \quad (6)$$

La densidad se puede calcular a partir de los N orbitales de una sola partícula ocupados en el determinante de Slater del estado fundamental.

$$n(r) = \sum_i^{occ} |\varphi_i(r)|^2 \quad (7)$$

La idea central del esquema de Kohn-Sham es construir el potencial de una sola partícula de tal manera que la densidad del sistema auxiliar no interactivo sea igual

a la densidad del sistema de interés que interactúa. Con este propósito se divide el funcional de Hohenberg-Kohn de la manera siguiente

$$F[n] = T_s[n] + U[n] + E_{XC}[n] \quad (8)$$

Donde $T_s[n]$ es la energía cinética de no interacción,

$$U[n] = \frac{1}{2} \int d^3r \int d^3r' \frac{n(r)n(r')}{|r-r'|} \quad (9)$$

Es la energía electrostática clásica de la distribución de carga de la distribución de carga $n(r)$ y E_{XC} es la llamada energía de intercambio-correlación que se define de manera formal por:

$$E_{XC}[n] = T[n] + V_{ee}[n] - U[n] - T_s[n] \quad (10)$$

De las definiciones antes dichas se puede derivar la forma del potencial eficaz que entra en la ecuación (6)

$$v_s[n](r) = v(r) + \int d^3r' \frac{n(r')}{|r-r'|} + v_{XC}[n](r) \quad (11)$$

Donde el potencial de intercambio-correlación v_{XC} se define por

$$v_{XC}[n](r) = \frac{\delta E_{XC}[n]}{\delta n(r)} \quad (12)$$

Dado que $v_s[n](r)$ depende de la densidad de las ecuaciones (6), (7) y (11) tienen que resolverse de forma auto consistente. Esto se conoce como el esquema de Kohn-Sham de la teoría del funcional de la densidad.

2.2 Teoría del funcional de la densidad dependiente del tiempo

La teoría del funcional de la densidad dependiente del tiempo, en inglés "Time-Dependent Density-Functional Theory" (TDDFT) es una extensión de las ideas básicas que se abordaron en DFT al tratamiento de excitaciones o fenómenos dependientes del tiempo más generales. Podemos ver a TDDFT como una formulación alternativa de la mecánica cuántica dependiente del tiempo, pero, en

contraste con el enfoque normal que se basa en funciones de onda y en la ecuación de Schrödinger de muchos cuerpos, su variable básica es la densidad de electrones de un cuerpo, $n(\mathbf{r}, t)$. La forma estándar de obtener $n(\mathbf{r}, t)$ es con la ayuda de un sistema ficticio de electrones que no interactúan, el sistema de Kohn-Sham. Como en DFT, las ecuaciones finales son fáciles de abordar numéricamente y se resuelven de forma rutinaria para sistemas con una gran cantidad de átomos. Dichos electrones sienten un potencial efectivo, el potencial de Kohn-Sham dependiente del tiempo. En sí se desconoce la forma exacta de este potencial, por lo que debe aproximarse.

Sabemos que un sistema de N electrones con coordenadas $\mathbf{r} = (\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)$ obedece a la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo.

$$i \frac{\partial}{\partial t} \Psi(\mathbf{r}, t) = \hat{H}(\mathbf{r}, t) \Psi(\mathbf{r}, t) \quad (13)$$

El cuadrado de la norma de la función de onda electrónica, $|\Psi(\mathbf{r}, t)|^2$ se puede interpretar como la probabilidad de encontrar los electrones en las posiciones \mathbf{r} . Al hamiltoniano lo podemos escribir como.

$$\hat{T}(\mathbf{r}) + \hat{W}(\mathbf{r}) + \hat{V}_{ext}(\mathbf{r}, t) \quad (14)$$

De nueva cuenta el primer término es la energía cinética de los electrones.

$$\hat{T}(\mathbf{r}) = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 \quad (15)$$

Mientras \hat{W} explica la repulsión de Coulomb entre los electrones.

$$\hat{W}(\mathbf{r}) = \frac{1}{2} \sum_{i,j=1; i \neq j}^N \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} \quad (16)$$

Además, los electrones están bajo la influencia de un potencial genérico dependiente del tiempo, $\hat{V}_{ext}(\mathbf{r}, t)$. El hamiltoniano (14) es completamente general, por lo que describe una gran cantidad de situaciones físicas y químicas, lo que incluye átomos, moléculas y sólidos, en campos eléctricos o magnéticos arbitrarios dependientes del tiempo, experimentos de dispersión, etc. En esta descripción, haremos un énfasis en la interacción entre un láser y la materia. En dicho caso, podemos escribir el potencial dependiente del tiempo como la suma del potencial nuclear y un campo laser, $\hat{V}_{TD} =$

$\hat{U}_{en} + \hat{V}_{laser}$. El término \hat{U}_{en} explica la atracción de Coulomb entre los electrones y los núcleos.

$$\hat{U}_{en}(r, t) = - \sum_{v=1}^{N_n} \sum_{i=1}^N \frac{Z_v}{|r_i - R_v(t)|} \quad (17)$$

Donde Z_v y R_v denotan la carga y la posición del núcleo v y N_n representa el número total de núcleos en el sistema. Se debe tener en cuenta que al permitir que R_v dependa del tiempo, se pueden tratar situaciones en las que los núcleos se mueven a lo largo de una ruta clásica. Esto puede ser útil al estudiar, por ejemplo, experimentos de dispersión, reacciones químicas, etc. El campo laser \hat{V}_{laser} indica el medidor de longitud,

$$\hat{V}_{laser}(r, t) = Ef(t)\sin(\omega t) \sum_{i=1}^N r_i \cdot \alpha \quad (18)$$

Donde α , ω , y E son respectivamente la polarización, la frecuencia y la amplitud del láser. La función $f(t)$ es un envolvente que da forma al pulso laser durante el tiempo. Se debe tener en cuenta que al escribir la ecuación (18) se utilizan dos aproximaciones:

- I) Se trata el campo laser de forma clásica, es decir, no se cuantifica el campo de fotones. Este procedimiento está bien justificado cuando la densidad de fotones es grande y se puede ignorar la naturaleza individual (cuántica) de los fotones.
- II) La ecuación (18) se escribe dentro de la aproximación de un dipolo. Donde la aproximación dipolar cumple que:
 - (a) La longitud de onda de la luz ($\lambda = 2\pi c/\omega$ donde c es la velocidad de la luz en el vacío) es mucho mayor que el tamaño del sistema. Lo cual es cierto para la mayoría de las moléculas, pero se debe tener precaución si es que se está tratando de moléculas muy grandes o sólidos.
 - (b) La trayectoria que recorre la partícula en un periodo del campo laser es pequeña si se compara con la longitud de onda. Esto implica que la velocidad promedio de los electrones, v , cumple con $vT \ll \lambda \rightarrow v\lambda/T = c$ donde T representa el periodo del láser. En estas circunstancias, es

posible tratar el campo laser como un campo puramente eléctrico y descuidar completamente la componente magnética. Esta aproximación es válida si la intensidad del láser no es suficientemente fuerte como para acelerar los electrones a velocidades relativistas.

- (c) La duración total del pulso laser debe ser lo suficientemente corta para que la molécula no abandone el foco del láser durante el tiempo que dure la interacción.

2.2.1 El Teorema de Runge -Gros

Aquí presentamos una demostración detallada del teorema de Runge-Gross, que es la extensión dependiente del tiempo del teorema ordinario de Hohenberg-Kohn. Hay varias diferencias “técnicas” entre un problema de mecánica cuántica estática y dependiente del tiempo que se deben tener en cuenta al intentar probar el teorema de Runge-Gross. En la mecánica cuántica estática, el estado fundamental del sistema se puede determinar mediante la minimización de la energía funcional total.

$$E[\Phi] = \langle \Phi | \hat{H} | \Phi \rangle \quad (19)$$

Se tiene que, en los sistemas dependientes del tiempo, no existe un principio de variación sobre la base de la energía total, puesto que no es una cantidad conservada. Sin embargo, existe una cantidad análoga a la energía, la acción mecánica cuántica.

$$A[\Phi] = \int_{t_0}^{t_1} dt \langle \Phi(t) | i \frac{\partial}{\partial t} - \hat{H} | \Phi(t) \rangle \quad (20)$$

Donde $\Phi(t)$ es una función de N_e -cuerpo definida en un espacio conveniente. De la expresión (20) es fácil obtener dos propiedades importantes de la acción:

- I) Al igualar la derivada de la ecuación (20) en términos de $\Phi^*(t)$ a cero se llega a la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo. Por lo tanto, se puede resolver el problema dependiente del tiempo al calcular el punto estacionario del funcional $A[\Phi]$. La función $\psi(t)$ que hace que el funcional sea estacionario será la solución de la ecuación de Schrödinger de muchos cuerpos dependientes del tiempo. Se debe tener en cuenta que no existe un “principio mínimo” si no solo un “principio estacionario”.
-

II) La acción es siempre cero en el punto de solución, es decir, $A[\psi] = 0$.

Estas dos propiedades hacen que la acción de la mecánica cuántica sea una cantidad mucho menos útil que su contraparte estática, la energía total.

Se debe tener en cuenta que, la función de Schrödinger dependiente del tiempo es una ecuación diferencial de primer orden, con lo que depende del valor inicial, esto implica que el teorema de Runge-Gross solo puede ser válido para un estado inicial fijo (y que el potencial XC depende de ese estado). En cambio, la ecuación estática de Schrödinger es una ecuación diferencial de segundo orden en las coordenadas espaciales y es así un ejemplo de un problema de valor limite.

Para demostrar el teorema de Runge-Gross, se tiene que demostrar que si dos potenciales, $v(r, t)$ y $v'(r, t)$, difieren en más de una función puramente dependiente del tiempo $c(t)^2$, no pueden producir la misma densidad dependiente del tiempo $n(r, t)$, es decir, [Si los dos potenciales difieren únicamente por una función dependiente del tiempo, producirán funciones de onda que son iguales hasta una fase puramente dependiente del tiempo. Esta fase, por supuesto, se cancelará mientras se calcula la densidad (o cualquiera otro observable, de hecho).]

$$v(r, t) \neq v'(r, t) + c(t) \rightarrow \rho(r, t) \neq \rho'(r, t) \quad (21)$$

Esta información implica inmediatamente la correspondencia uno a uno entre el potencial y la densidad. A continuación, se utilizan números primos para distinguir las cantidades de los sistemas con potenciales externos v y v' . Por razones técnicas en la prueba se restringe a potenciales externos que son de Taylor expandibles con respecto a la coordenada de tiempo alrededor del tiempo inicial t_0 .

$$v(r, t) = \sum_{k=0}^{\infty} c_k(r)(t - t_0)^k \quad (22)$$

Con los coeficientes de expansión,

$$c_k(r) = \frac{1}{k!} \frac{d^k}{dt^k} v(r, t)|_{t=t_0} \quad (23)$$

Además, definimos la función,

$$u_k(r) = \frac{\partial^k}{\partial t^k} [v(r, t) - v'(r, t)]|_{t=t_0} \quad (24)$$

Claramente, si los dos potenciales son diferentes en más de una función puramente dependiente del tiempo, al menos uno de los coeficientes de expansión en su expansión de Taylor alrededor de t_0 diferirá en más de una constante.

$$\exists_{k \geq 0}: u_k(r) \neq cte \quad (25)$$

En el primer paso de la demostración, se demostrará que si $v \neq v' + c(t)$ entonces las densidades de corriente, j y j' , generadas por v y v' también son diferentes. La densidad de corriente j se puede escribir como el valor esperado del operador de densidad de corriente:

$$j(r, t) = \langle \Psi(t) | \hat{j}(r) | \Psi(t) \rangle \quad (26)$$

Donde está escrito el operador \hat{j} ,

$$\hat{j}(r) = -\frac{1}{2i} ([\nabla \hat{\Psi}^\dagger(r)] \hat{\Psi}(r) - \Psi^\dagger(r) [\nabla \hat{\Psi}(r)]) \quad (27)$$

Si ahora se usa la ecuación de movimiento de la mecánica cuántica, que es válida para cualquier operador, $\hat{O}(t)$.

$$i \frac{d}{dt} \langle \Psi(t) | \hat{O} | \Psi(t) \rangle = \langle \Psi(t) | i \frac{\partial}{\partial t} \hat{O}(t) + [\hat{O}(t), \hat{H}(t)] | \Psi(t) \rangle \quad (28)$$

Para escribir la ecuación de movimiento para la densidad de corriente en los sistemas primado y no primado.

$$i \frac{d}{dt} j(r, t) = \langle \Psi(t) | [\hat{j}(r), \hat{H}(t)] | \Psi(t) \rangle \quad (29)$$

$$i \frac{d}{dt} j'(r, t) = \langle \Psi'(t) | [\hat{j}(r), \hat{H}'(t)] | \Psi'(t) \rangle \quad (30)$$

Como se parte de un estado inicial fijo de muchos cuerpos, en t_0 las funciones de onda, las densidades y las densidades de corriente tienen que ser iguales en los sistemas primado y no primado.

$$| \Psi(t_0) \rangle = | \Psi'(t_0) \rangle \equiv | \Psi_0 \rangle \quad (31)$$

$$n(r, t_0) = n'(r, t_0) \equiv n_0(r) \quad (32)$$

$$j(r, t_0) = j'(r, t_0) \equiv j_0(r) \quad (33)$$

Si se toma la diferencia entre las ecuaciones de movimiento (29) y (30), se obtiene, cuando $t = t_0$.

$$\begin{aligned} i \frac{d}{dt} [j(r, t) - j'(r, t)]_{t=t_0} &= \langle \psi_0 | [\hat{j}(r), \hat{H}(t_0) - \hat{H}'(t_0)] | \psi_0 \rangle \\ &= \langle \psi_0 | [\hat{j}(r), v(r, t_0) - v'(r, t_0)] | \psi_0 \rangle \\ &= i n_0(r) \nabla [v(r, t_0) - v'(r, t_0)] \end{aligned} \quad (34)$$

Suponiendo que la ecuación (25) ya se cumple para $k = 0$, es decir, que los dos potenciales, v y v' , difieren en t_0 . Esto implica inmediatamente que la derivada del lado izquierdo de la ecuación (34) difiere de cero. En consecuencia, las dos densidades de corriente j y j' se desviarán para $t > t_0$. Si k es mayor que cero, la ecuación de movimiento se aplica $k + 1$ veces para producir,

$$\frac{d^{k+1}}{dt^{k+1}} [j(r, t) - j'(r, t)]_{t=t_0} = n_0(r) \nabla u_k(r) \quad (35)$$

El lado derecho de la ecuación (35) difiere de cero, lo que nuevamente implica que $j(r, t) \neq j'(r, t)$ para $t > t_0$.

En un segundo paso, probamos que $j \neq j'$ implica $n \neq n'$. Para lograr ese propósito se hará uso de la ecuación de continuidad.

$$\frac{\partial}{\partial t} n(r, t) = -\nabla \cdot j(r, t) \quad (36)$$

Si se escribe la ecuación (36) para el sistema primado y no primado y se toma la diferencia, se llega a,

$$\frac{\partial}{\partial t} [n(r, t) - n'(r, t)] = -\nabla \cdot [j(r, t) - j'(r, t)] \quad (37)$$

Como antes, sería bueno tener una expresión que involucre la k -ésima derivada del potencial externo. Por lo tanto, tomamos la $(k + 1)$ -ésima derivada del tiempo de la ecuación anterior para obtener (en $t = t_0$)

$$\begin{aligned} \frac{\partial^{k+2}}{\partial t^{k+2}} [n(r, t) - n'(r, t)]_{t=t_0} &= -\nabla \cdot \frac{\partial^{k+1}}{\partial t^{k+1}} [j(r, t) - j'(r, t)]_{t=t_0} \\ &= -\nabla \cdot [n_0(r) \nabla u_k(r)] \end{aligned} \quad (38)$$

En el último paso se hace uso de la ecuación (35). Según la hipótesis (25) se tiene que $u_k \neq cte$, de ahí que este claro que si

$$\nabla \cdot [n_0(r) \nabla u_k(r)] \neq 0 \quad (39)$$

Entonces $n \neq n'$, de donde se sigue el teorema de Runge-Gross. Para demostrar que la ecuación (39) efectivamente se cumple, se utilizara la versátil técnica de demostración de reducción al absurdo. Se supone que $\nabla \cdot [n_0(r) \nabla u_k(r)] = 0$ con $u_k \neq cte$, y se observa la integral.

$$\begin{aligned} \int d^3r n_0(r) [\nabla u_k(r)]^2 \\ = - \int d^3r u_k(r) \nabla \cdot [n_0(r) \nabla u_k(r)] + \int_S n_0(r) u_k(r) \nabla u_k(r) \cdot dS \end{aligned} \quad (40)$$

Esta igualdad se obtiene con la ayuda del teorema de Green. El primer término del lado derecho es cero, mientras que el segundo desaparece si la densidad y la función $u_k(r)$ decaen de una forma “razonable” cuando $r \rightarrow \infty$. Esta situación es siempre cierta para los sistemas finitos. Se observa además que el integrando $n_0(r) [\nabla u_k(r)]^2$ es siempre positivo. Estas diversas condiciones solo pueden satisfacerse si la densidad n_0 o $\nabla u_k(r)$ desaparecen de manera idéntica. La primera posibilidad está obviamente descartada, mientras que la segunda contradice la suposición inicial de que $u_k(r)$ no es una constante. Con esto se concluye la demostración del teorema de Runge-Gross.

2.2.2 Ecuaciones de Kohn-Sham dependientes del tiempo.

Como se mencionó en la parte introductoria de la TDDFT, el teorema de Runge-Gross afirma que todas las observables se pueden calcular con el conocimiento de la densidad electrónica de un cuerpo. Pero no se indicó nada de como calcular esta valiosa cantidad. Para evitar la difícil tarea de resolver la ecuación de Schrödinger que interactúa, Kohn y Sham tuvieron la idea de utilizar un sistema auxiliar de electrones no interactuantes (Kohn-Sham), sujetos a un potencial local externo, v_{KS} . Este potencial es único, en virtud del teorema de Runge-Gross aplicado al sistema

que no interactúa, y se elige de manera que la densidad de los electrones de Kohn-Sham sea la misma que la original. En el caso dependiente del tiempo, estos electrones de Kohn-Sham obedecen a la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo.

$$i \frac{\partial}{\partial t} \varphi_i(r, t) = \left[-\frac{\nabla^2}{2} + v_{KS}(r, t) \right] \varphi_i(r, t) \quad (41)$$

La densidad del sistema que interactúa se puede obtener de los orbitales Kohn-Sham dependiente del tiempo,

$$n(r, t) = \sum_i^{occ} |\varphi_i(r, t)|^2 \quad (42)$$

La ecuación (41), que tiene la forma de una ecuación de una partícula, es bastante fácil de resolver numéricamente. Sin embargo, se hace hincapié en que la ecuación de Kohn-Sham no es una aproximación de campo medio: si supiéramos el potencial de Kohn-Sham exacto, v_{KS} , se obtendría de la ecuación (41) los orbitales Kohn-Sham exactos y a partir de ellos, la densidad correcta del sistema.

El potencial de Kohn-Sham se separa convencionalmente de la siguiente manera

$$v_{KS}(r, t) = v_{ext}(r, t) + v_{Hartree}(r, t) + v_{XC}(r, t) \quad (43)$$

El primer término es nuevamente el potencial externo. El potencial de Hartree explica la interacción electrostática clásica entre los electrones.

$$v_{Hartree}(r, t) = \int d^3r' \frac{n(r', t)}{|r - r'|} \quad (44)$$

El último término del potencial, el potencial XC, comprende todos los efectos no triviales de muchos cuerpos. En la DFT ordinaria, v_{XC} , se escribe normalmente como una derivada funcional de la energía XC. Esto se sigue de una derivación variacional de las ecuaciones de Kohn-Sham a partir de la energía total. No es sencillo extender esta formulación al caso dependiente del tiempo debido a un problema relacionado con la casualidad. El problema fue resuelto por van Leeuwen en 1998, utilizando el formalismo Keldish para definir una nueva acción funcional, \tilde{A} . El potencial XC dependiente del tiempo se puede escribir como la derivada funcional de la parte de \tilde{A} ,

$$v_{XC}(r, t) = \frac{\delta \tilde{A}}{\delta n(r, \tau)} |_{n(r, t)} \quad (45)$$

Donde τ representa el pseudo-tiempo de Keldish.

Inevitablemente, se desconoce la expresión exacta de v_{XC} como funcional de la densidad. En este punto es obligatorio hacer una aproximación. Es importante enfatizar que esta es la única aproximación fundamental en la TDDFT.

2.2.3 Funcionales XC.

Aproximaciones adiabáticas: Existe un procedimiento muy simple que permite el uso del gran número de funcionales XC existentes para DFT en el estado fundamental, en la teoría dependiente del tiempo. Supongamos que $\tilde{v}_{XC}[\mathbf{n}]$ es una aproximación a la densidad funcional XC del estado fundamental. Podemos escribir un potencial XC adiabático dependiente del tiempo como,

$$v_{XC}^{adia}(r, t) = \tilde{v}_{XC}[\mathbf{n}](r) |_{\mathbf{n}=\mathbf{n}(t)} \quad (46)$$

Es decir, se emplea la misma forma funcional pero evaluada en cada momento con la densidad $\mathbf{n}(r, t)$. El funcional así construido es obviamente local en el tiempo. El funcional $\tilde{v}_{XC}[\mathbf{n}]$ es una propiedad del estado fundamental, por lo que se espera que la aproximación adiabática funcione solo en los casos en que la dependencia temporal es pequeña, es decir, cuando nuestro sistema dependiente del tiempo esta localmente cerca del equilibrio. Lo cual no es precisamente el caso si se está estudiando la interacción de fuertes pulsos de láser con la materia.

Insertando el funcional LDA en la ecuación (46) obtenemos la llamada aproximación de la densidad adiabática (ALDA, por sus siglas en ingles de Adiabatic Local Density Appoximation).

$$v_{XC}^{ALDA}(r, t) = v_{XC}^{HEG}(n) |_{n=n(r, t)} \quad (47)$$

El ALDA supone que el potencial XC en el punto r y en tiempo t es igual al potencial XC de un gas de electrones homogéneos (estático) (HEG) de densidad $n(r, t)$. Naturalmente, el ALDA conserva todos los problemas ya presentes en el LDA. De estos, se puede enfatizar el comportamiento asintótico erróneo del potencial XC LDA:

para sistemas finitos neutros, el potencial XC exacto decae como $-1/r$, mientras que el potencial XC LDA decae exponencialmente. A pesar de este problema, el ALDA produce energías de excitación notablemente buenas y es quizás el funcional XC más utilizado en TDDFT.

Potencial efectivo optimizado dependiente del tiempo: Desafortunadamente cuando se intenta escribir v_{XC} como funcionales explícitos de la densidad, se encuentran algunas dificultades. Como alternativa, se han introducido los denominados funcionales XC dependientes de orbitales. Estos funcionales están escritos explícitamente en términos de los orbitales de Kohn-Sham, aunque siguen siendo funcionales de densidad implícitos en virtud del teorema de Runge-Gross. Un miembro común de esta familia es el funcional de intercambio exacto (EXX). La acción EXX se obtiene expandiendo A_{XC} en potencias de e^2 (con e siendo la carga electrónica) y reteniendo el término de orden más bajo, el término de intercambio. Esto está dado por la integral de Fock.

$$A_x^{EXX} = -\frac{1}{2} \sum_{j,k}^{OCC} \int_{t_0}^{t_1} dt \int d^3r \int d^3r' \frac{\varphi_j^*(r',t)\varphi_k(r',t)\varphi_j(r,t)\varphi_k^*(r,t)}{|r-r'|} \quad (48)$$

A partir de tal acción funcional, se busca determinar el potencial local de Kohn-Sham a través de una serie de reglas de cadena para derivadas funcionales. El procedimiento se denomina potencial efectivo optimizado (OEP) o método de potencial optimizado (OPM). La forma final de la ecuación OEP que determina el potencial EXX es

$$0 = \sum_j^{OCC} \int_{-\infty}^{t_1} dt' \int d^3r' [v_x(r',t') - u_{xj}(r',t')] \times \varphi_j(r,t)\varphi_j^*(r',t')G_R(rt,r't') \quad (49)$$

$+ c.c.$

El núcleo G_R está definido por

$$iG_R(rt,r't') = \sum_{k=1}^{\infty} \varphi_k^*(r,t)\varphi_k(r',t')\theta(t-t') \quad (50)$$

Y se puede identificar con la función del sistema de Green retardado. Además, la expresión para u_x es esencialmente la derivada funcional de la acción XC en la relación con las funciones de onda de Kohn-Sham

$$u_{xj}(r, t) = \frac{1}{\varphi_j^*(r, t)} \frac{\delta A_{XC}[\varphi_j]}{\delta \varphi_j(r, t)} \quad (51)$$

Se debe tener en cuenta que el potencial XC sigue siendo un potencial local, aunque se obtenga mediante la solución de una ecuación integral extremadamente no local y no lineal. En sí, la solución de la ecuación (49) plantea un problema numérico muy difícil. Por fortuna se puede hacer una aproximación propuesta por primera vez por Krieger, Li e Iafrate (KLI) con lo que es posible simplificar todo el procedimiento y obtener una solución semi analítica de la ecuación (37). La aproximación KLI resulta ser una muy buena aproximación al potencial EXX. Tanto el potencial EXX como el KLI tienen comportamiento asintótico $-1/r$, lo cual es correcto para sistemas finitos neutros.

Un funcional con memoria: Existe un procedimiento para la construcción de funcionales XC aproximados en el DFT ordinario. Comienza con la derivación de las propiedades exactas de v_{XC} , consideradas importantes por los argumentos físicos. Luego se propone una expresión analítica para el funcional, de modo que satisfaga esas rigurosas restricciones. Se usa esta receta para generar un potencial XC dependiente del tiempo que no es local en el tiempo, es decir, que incluye la “memoria” de tiempos anteriores.

Una condición muy importante proviene de la invariancia galileana. Si vemos un sistema desde el punto de vista de un sistema de referencia cuyo origen está dado por $x(t)$ La densidad vista desde este marco en movimiento es simplemente la densidad del marco de referencia, pero desplazada por $x(t)$,

$$n'(r, t) = n(r - x(t), t) \quad (52)$$

La variancia galileana implica entonces,

$$v_{XC}[n'](r, t) = v_{XC}[n](r - x(t), t) \quad (53)$$

Es obvio que los potenciales que son tanto locales en el espacio como como en el tiempo, como el ALDA, cumplen trivialmente este requisito. Sin embargo, cuando se intenta deducir un potencial XC que no es local en el tiempo, se encuentra que la condición (53) es bastante difícil de satisfacer.

Otra restricción rigurosa se deriva del teorema de Ehrenfest que relaciona la aceleración con el gradiente del potencial externo,

$$\frac{d^2}{dt^2} \langle r \rangle = - \langle v_{ext}(r) \rangle \quad (54)$$

Para un sistema que interactúa, el teorema de Ehrenfest establece

$$\frac{d^2}{dt^2} \int d^3r r n(r, t) = - \int d^3r n(r, t) \nabla v_{ext}(r) \quad (55)$$

De la misma manera podemos escribir el teorema de Ehrenfest para el sistema Kohn-Sham

$$\frac{d^2}{dt^2} \int d^3r r n(r, t) = - \int d^3r n(r, t) \nabla v_{KS}(r) \quad (56)$$

Mediante la construcción del sistema Kohn-Sham, la densidad de interacción es igual a la densidad de Kohn-Sham. Por lo tanto, podemos igualar los lados derechos de la ecuación (43) y (44), y llegar a,

$$\int d^3r n(r, t) \nabla v_{ext}(r) = \int d^3r n(r, t) \nabla v_{KS}(r) \quad (57)$$

Si ahora insertamos la definición del potencial de Kohn-Sham, ecuación (43) y se observa que $\int d^3r n(r, t) \nabla v_{hartree}(r) = 0$, se obtiene la condición,

$$\int d^3r n(r, t) \nabla v_{XC}(r, t) = \int d^3r n(r, t) F_{XC}(r, t) = 0 \quad (58)$$

Es decir, la fuerza XC total del sistema es cero. Esta condición refleja la tercera ley de Newton: los efectos XC se deben únicamente a las fuerzas internas, la interacción de Coulomb entre los electrones, y no deberían dar lugar a ninguna fuerza neta sobre el sistema.

Se puede construir una función que tenga en cuenta estas limitaciones exactas. La condición (46) esta simplemente asegurada por la expresión,

$$F_{XC}(r, t) = \frac{1}{n(r, t)} \nabla \int dt' \Pi_{XC}(n(r, t'), t - t') \quad (59)$$

La función Π_{XC} es una función de memoria escalar similar a la presión de dos variables. En la práctica, Π_{XC} se determina completamente requiriendo que se reproduzca la respuesta lineal escalar del gas de electrones homogéneos. La expresión

(59) es claramente no local en el dominio del tiempo, pero sigue siendo local en las coordenadas espaciales. De las consideraciones anteriores se desprende claramente que debe violar la invariancia galileana. Para corregir este problema utilizamos un concepto tomado de la hidrodinámica. Se supone que, en el electrón líquido, la memoria no reside en cada punto fijo r , sino dentro de cada “elemento de fluido” separado. Así, el elemento que llega a la ubicación r , en el tiempo t , “recuerda” lo que sucedió en tiempos anteriores t' cuando estaba en las ubicaciones $R(t'|r, t)$, diferentes de su ubicación actual r . La trayectoria, R , se puede determinar exigiendo que su derivada en el tiempo sea igual a la velocidad del fluido,

$$\frac{\partial}{\partial t'} R(t'|r, t) = \frac{j(R, t')}{n(R, t)} \quad (60)$$

Con la condición de frontera,

$$R(t, |r, t) = r \quad (61)$$

Luego corrigiendo la ecuación (47) evaluando n en el punto R

$$F_{XC}(r, t) = \frac{1}{n(r, t)} \nabla \int dt' \Pi_{XC}(n(R, t'), t - t') \quad (62)$$

2.2.4 Consideraciones numéricas

Como ya se ha mencionado, la solución de las ecuaciones de Kohn-Sham dependientes del tiempo es un problema de valor inicial. En $t = t_0$, el sistema se encuentre en algún estado inicial descrito por los orbitales de Kohn-Sham $\varphi_i(r, t_0)$. En la mayoría de los casos, el estado inicial será el estado fundamental del sistema (es decir $\varphi_i(r, t_0)$ será la solución de las ecuaciones de Kohn-Sham del estado fundamental).

Las ecuaciones de Kohn-Sham dependientes del tiempo se pueden reescribir en forma integral,

$$\varphi(r, t_f) = \hat{U}(t_f, t_0)\varphi(r, t_0) \quad (63)$$

Donde el operador de evolución temporal, \hat{U} , está definido por

$$\hat{U}(t', t) = \hat{T} e^{-i \int_t^{t'} d\tau \hat{H}_{KS}(\tau)} \quad (64)$$

Se debe tener en cuenta que \widehat{H}_{KS} depende explícitamente del tiempo debido a los potenciales Hartree y XC. Por lo tanto, es importante retener el propagador de ordenamiento temporal \widehat{T} , en la definición del operador \widehat{U} . El exponencial en la expresión (64) es claramente demasiado complejo para ser aplicado directamente y necesita aproximarse de alguna manera adecuada. Para reducir el error en la propagación de t_0 a t_f , este intervalo grande generalmente se divide en subintervalos más pequeños de longitud Δt . Las funciones de onda se propagan luego desde $t_0 \rightarrow t_0 + \Delta t$, luego desde $t_0 + \Delta t \rightarrow t_0 + 2\Delta t$ y así sucesivamente.

La aproximación más simple a (68) es una expansión directa de la exponencial en una serie de potencias de Δt .

$$\widehat{U}(t + \Delta t, t) \approx \sum_{l=0}^k \frac{[-i\widehat{H}(t + \Delta t/2)\Delta t]^l}{l!} + O(\Delta t^{k+1}) \quad (65)$$

Desafortunadamente, la ecuación (53) no conserva una de las propiedades más importantes del operador de evolución temporal de Kohn-Sham: la unicidad. En otras palabras, si se aplica la ecuación (53) a una función de onda normalizada, el resultado ya no se normalizaría. Esto conduce a una propagación inherentemente inestable. (Marques et al., 2006)

2.3 Modelo Continuo Polarizable

El Modelo Continuo Polarizable (The Polarizable Continuum Model, PCM) de Tomasi y colaboradores (*Faculty for Chemistry and Pharmacy - Group of Prof. Zipse - The Polarizable Continuum Model (PCM)*, s/f), es el método de solvatación continua más utilizado y, por lo tanto, es de los que han visto numerosas variaciones a lo largo de los años. PCM calcula la energía libre molecular en solución como la suma de tres términos:

$$G_{sol} = G_{es} + G_{dr} + G_{cav} \quad (66)$$

Estos componentes representan las contribuciones electrostáticas (es), de dispersión-repulsión (dr) a la energía libre, y la energía de cavitación (cav). Los tres términos se calculan utilizando una cavidad definida mediante esferas de Van der Waals entrelazadas y centradas en posiciones atómicas. El campo de reacción se representa por medio de cargas puntuales que se sitúan en la superficie de la cavidad molecular (que se le llama modelo de Carga Superficial Aparente (ASC)). En el modelo que se denomina "United Atom for Hartree-Fock" (UAHF), el modelo de la superficie de VdW, se construye a partir de esferas que se sitúan únicamente en elementos pesados (lo que significa que no se colocan en el hidrogeno). Así mismo se tiene que el radio VdW de cada átomo está en función del tipo de átomo, su conectividad, la carga global de la formula y la cantidad de átomos de hidrogeno unidos. Cuando se evalúan los tres términos de la ecuación (66), esta cavidad se utiliza de forma un poco diferente.

Mientras que el cálculo de la energía de cavitación G_{cav} hace uso de la superficie que se define por las esferas de VdW, la superficie accesible del disolvente se utiliza para calcular la contribución de dispersión-repulsión G_{dr} a la energía libre de la solución. Esta última difiere de la primera por la consideración adicional del radio del disolvente (que se considera ideal). La contribución electrostática a la energía libre en solución con G_{es} utiliza una versión aproximada de la superficie excluyente del disolvente construida mediante el escalado de todos los radios por un factor constante (por ejemplo, 1.2 para el agua) y luego se añaden algunas esferas mas no centradas en los átomos para llegar a una superficie algo más suave.

En Gaussian 16 se utiliza un formalismo de carga superficial continua que asegura la continuidad, suavidad y robustez del campo de reacción que también tiene derivadas continuas con respecto a las posiciones atómicas y a los campos de perturbación externos. Esto se puede conseguir expandiendo la carga superficial aparente que se acumula en la interfase soluto-disolvente en términos de funciones esféricas de Gauss localizadas en cada elemento de la superficie en la que se discretiza la superficie de la cavidad. Las discontinuidades en las derivadas de la superficie se eliminan al suavizar de forma efectiva las regiones en las que se cruzan las esferas. Dicho formalismo se ha desarrollado y generalizado en el marco de la familia de métodos de solvatación PCM en G09, es el método por defecto para construir la cavidad del soluto y calcular el campo de reacción.

La implementación del modelo PCM/UAHF en Gaussian se hace usando la palabra clave **SCRF** en combinación con modificadores específicos de PCM. El disolvente puede especificarse utilizando el modificador **Solvent=** de la palabra clave SCRF, siendo los nombres de disolventes que se aceptan (con su traducción al español) : **Water** (agua), **DMSO** (dimetilsulfóxido), **NitroMethane** (nitro metano), **Methanol** (metanol), **Ethanol** (etanol), **Acetone** (acetona), **DiChloroEthane** (dicloro etano), **DiChloroMethane** (diclorometano), **TetraHydroFuran** (tetrahidrofurano), **Aniline** (anilina), **ChloroBenzene** (cloro benceno), **Chloroform** (cloroformo), **Ether** (éter), **Toluene** (tolueno), **Benzene** (benceno), **CarbonTetrachloride** (tetracloruro de carbono), **Cyclohexane** (ciclohexano), **Heptane** (heptano), y **Acetonitrile** (acetronilo).

Las opciones adicionales se pueden especificar al final del archivo de entrada y se pueden leer utilizando el modificador Read de la palabra clave SCRF. El modelo de solvatación PCM está disponible para calcular energías y gradientes en los niveles Hartree-Fock y DFT. Asimismo, la salida que se genera durante los cálculos PCM puede ampliarse de manera drástica al utilizar la opción DUMP. (*Faculty for Chemistry and Pharmacy - Group of Prof. Zipse - The Polarizable Continuum Model (PCM)*, s/f)

Solvatación y estados excitados: Se tienen dos enfoques básicos disponibles que sirven para modelar los estados excitados en solución:

- Calcular los estados excitados más bajos en el medio del disolvente. Este enfoque añade SCRF a un cálculo normal de estados excitados como TD o CIS. En esta técnica se emplea un formalismo de respuesta lineal en donde se añaden los términos necesarios a las ecuaciones del método de estados excitados (esto incluye así los efectos del disolvente en los estados excitados). La geometría de un estado específico puede optimizarse en solución con CIS o TD.
- Un solo estado excitado puede ser modelado a través de un enfoque específico del estado. Para este caso, el programa calcula la energía en solución haciendo que el potencial electrostático generado por la densidad del estado excitado sea auto consistente con el campo de reacción del disolvente utilizando la técnica de iteración externa.

Para los cálculos de estados excitados en alguna solución, se debe distinguir entre cálculos “en equilibrio” y “fuera de equilibrio”. El solvente responde de dos maneras diferentes a los cambios de estado del soluto: polariza su distribución de electrones, este es un proceso muy rápido, y las moléculas del disolvente se reorientan (esto podría ser, mediante una rotación, por ejemplo), un proceso que es mucho más lento. Un cálculo para solvente en equilibrio describe una situación en la que el disolvente ha tenido tiempo de responder completamente al soluto, por ejemplo, una optimización de la geometría (este es un proceso que tiene lugar en la misma escala de tiempo que el movimiento molecular en el disolvente). Un cálculo fuera de equilibrio es adecuado para procesos que son muy rápidos para que el disolvente tenga tiempo de responder completamente, por ejemplo, cuando se da una excitación electrónica vertical.

Se tiene que para optimizaciones de la geometría del estado excitado CIS y TDDFT, se utiliza la solvatación en equilibrio como opción predeterminada, mientras que se tiene por defecto estar fuera de equilibrio para las energías CIS y TDDFT. (*SCRF / Gaussian.com*, s/f)

2.4 Funcional M06-2X

En general la suite de funcionales M06 es un conjunto de cuatro funcionales DFT GGA meta híbridos. Se construyeron a través de un ajuste empírico de sus parámetros, pero se restringió al gas de electrones uniforme. Estos cuatro funcionales son M06-l, M06, M06-2X y M06-HF.

El funcional M06-2X, tiene entre sus características más destacables, que es de alta no localidad, con el doble de intercambio no local, y su parametrización es solo para los no metales. Se recomienda M06-2X para aplicaciones que impliquen termoquímica del grupo principal, la cinética, las interacciones no covalentes y las energías de excitación electrónica a los estados de valencia Rydberg.

Las partes locales del funcional M06-2X dependen de tres variables: densidad de espín (ρ_σ), gradiente de densidad de espín reducido (x_σ), y densidad de energía cinética de espín (τ_σ).

$$x_\sigma = \frac{|\nabla\rho_\sigma|}{\rho_\sigma^{4/3}} \quad \sigma = \alpha, \beta \quad (67)$$

$$\tau_\sigma = \frac{1}{2} \sum_i^{ocup} |\nabla\Psi_{i\sigma}|^2 \quad (68)$$

Tanto el funcional M06 como el M06-2X incluyen términos basados en el funcional VSXC, y estos términos implican una variable de trabajo z_σ y dos funciones de trabajo, γ y h , aunque el término $h = 0$ se usa en el funcional M06-2X. Es importante señalar que σ denota la componente a lo largo de un eje arbitrario fijo en el espacio de momento angular de espín del electrón.

La forma funcional de los funcionales de correlación M06 y M06-2X, es la misma que la de los funcionales M06-L o M06-HF. Esta forma se basa en los funcionales de correlación M05 y VSXC. En el funcional de correlación, se trata de forma diferente la correlación de espines opuestos y la de espines paralelos.

Los funcionales M06 y M06-2X se pueden clasificar como meta aproximaciones de gradiente generalizadas híbridas (meta-GGAs híbridas)

Es importante señalar que los funcionales M06-2X y su funcional “base”, el funcional M06, se muestran como obtenidos por los mismos métodos y estrategias para obtener el funcional M06-HF, pero también es cierto que un precursor ha sido el funcional M05-2X.

De forma generalizada, se considera que todo el conjunto de funcionales tiene una muy buena respuesta bajo fuerzas de dispersión, mejorando una de las mayores deficiencias de los métodos DFT. (*M06*, s/f, p. 06)

2.5 Conjunto base 6-31++G(d,p).

En una primera aproximación como las funciones bases se usaban los orbitales atómicos de hidrogeno exactos, conocidos como orbitales tipo STO, los cuales son buenos para describir los componentes radiales de las funciones, pero se tiene que el cálculo se simplifica de manera enorme al usar orbitales de tipo gaussiano (GTO) para las funciones base.

El conjunto de bases STO muestra bastante buena eficiencia computacional, sin embargo, la STO representada con gaussianas genera mejoras adicionales necesarias para describir con precisión las moléculas. Una función de base gaussiana tiene la forma que se muestra en la ecuación 69 nótese que, en todos los conjuntos de bases, sólo la parte radial del orbital cambia, y las funciones armónicas esféricas se utilizan en todos ellos para describir la parte angular del orbital.

$$G_{nlm}(r, \theta, \psi) = N_n r^{n-1} e^{-\alpha r^2} Y_l^m(\theta, \psi) \quad (69)$$

Con N como una constante normalizadora, es un número natural que desempeña el papel de número cuántico principal, $n = 1, 2, \dots$; r es la distancia del electrón del núcleo atómico y ψ una combinación lineal que proporciona la base para representar al orbital molecular. $r^{n-1} e^{-\alpha r^2}$ representa a la parte radial, mientras que $Y_l^m(\theta, \psi)$ representa a la parte molecular.

Pero sucede que las funciones gaussianas no coinciden de forma exacta con la forma de un orbital atómico, en particular en los valores cercanos a $r=0$ y caen más rápido a grandes valores de r .

Para compensar este problema, cada STO se reemplaza con un número de funciones gaussianas con diferentes valores para el parámetro exponencial. Estas funciones gaussianas forman un conjunto de bases gaussianas primitivas. Se forman combinaciones lineales de los gaussianos primitivos para aproximarse a la parte radial de un STO. Esta combinación lineal no se optimiza aún más en el cálculo variacional de energía, sino que se congela y se trata como una sola función. La combinación lineal de funciones gaussianas primitivas se denomina función gaussiana contraída. Aunque más funciones y más integrales ahora son parte del cálculo, las integrales que involucran funciones gaussianas son más rápidas de calcular que las que involucran exponenciales, por lo que hay una ganancia neta en la eficiencia del cálculo.

Los conjuntos de bases gaussianas se identifican por abreviaturas como N-MPG. N es el número de primitivas gaussianas utilizadas para cada orbital de capa interna. El guion indica un conjunto de bases divididas donde los orbitales de valencia son doble zeta. La M indica el número de primitivas que forman la función zeta grande (para la región de valencia interna), y P indica el número que forma la función zeta pequeña (para la región de valencia externa). G identifica que se tiene el conjunto de gaussianas. La adición de un asterisco a esta notación significa que se incluye un solo conjunto de funciones gaussianas de polarización 3d. Un asterisco doble significa que se incluye un solo conjunto de funciones gaussianas 2p para cada átomo de hidrógeno. (11.2, 2014)

Para el conjunto base que utilizamos en este trabajo (6-31++G**) se tiene: una combinación lineal de 6 primitivas para el orbital 1s, y la capa de valencia se divide en una parte interna y externa, usando 3 gaussianas primitivas para la parte interna y 1 para la parte externa. Con ++ se agregan funciones difusas en átomos pesados e hidrogeno, mientras que con ** se agregan funciones polarizadas.

2.6 Procedimiento para el cálculo de absorción y emisión en vacío.

Se describen los pasos que se siguen para el cálculo en vacío, y los resultados que se obtienen.

Paso 1. Optimización de la geometría del estado fundamental y cálculo de la frecuencia vibracional.

Tal y como indica el título, se realiza una optimización geométrica al estado base de la molécula con la que se está trabajando (Morina), con el cálculo de las frecuencias con una solvatación en equilibrio. Al obtener valores positivos de estas frecuencias, se comprueba que se obtenga un mínimo en la primera, pues esto muestra que la geometría es mínima.

Paso 2. Excitación con respuesta lineal.

En este paso tenemos el cálculo de los 15 estados excitados con la optimización que ya se tiene de la geometría del estado base S_0 . Se consideran a los estados excitados más bajos como los estados de interés y de esta forma se elige el estado a optimizar en el siguiente paso.

Paso 3. Optimización de la geometría del estado excitado.

Se realiza una optimización para poder encontrar el estado con la energía mínima en la superficie de energía potencial del estado excitado. Es importante considerar que la molécula en el estado fundamental tiene un plano de simetría, pero esta se rompe para poder hacer dicha optimización.

Paso 4. Frecuencias vibratorias de la estructura del estado excitado.

Para el último paso, se ejecuta un cálculo de frecuencia para verificar que la geometría localizada en el anterior paso sea mínima.

2.7 Procedimiento para el cálculo de absorción y emisión para solventes

El procedimiento que se describe a continuación es el que se siguió para obtener los datos de absorción y de emisión de M, en los diferentes solventes con los que se trabajó. El procedimiento tiene 7 pasos, pero con los primeros 5 pasos es posible conocer las energías de excitación.

Paso 1

Para el primer paso, se realiza una optimización geométrica del estado base S_0 de la molécula en cuestión (Morina), con el cálculo de las frecuencias utilizando la opción de solvatación en equilibrio, es decir, aquí consideramos al solvente en equilibrio. Dependiendo del solvente usado es el comando, pero en general es el mismo, solo exceptuando el solvente, que para el caso del metanol por ejemplo se escribe así: `M062X/6-31++G(D,P) TD=(nstates=15) Geom=Check Guess=Read`
`SCRF=(Solvent=Methanol).`

Paso 2

En el segundo paso tenemos el cálculo de los 15 estados excitados con la optimización geométrica del estado base S_0 . Mediante este cálculo es posible observar los estados excitados de interés y su orden. En base a estos se elige al estado particular para el siguiente paso. Para este paso, se considera al solvente en el estado de equilibrio obtenido para el estado S_0 . Al igual se consideran que los valores que se obtienen en este paso son aproximaciones por lo que se corrigen en el siguiente paso.

Paso 3

Para este paso se tiene una solvatación del estado excitado S_1 . En los estados excitados en solución hay diferencia entre los cálculos en equilibrio y fuera del equilibrio ya que el solvente responde de manera distintas a los cambios en el estado de la molécula estudiada:

- 1) Se polariza la distribución electrónica
- 2) Las moléculas del solvente se reorientan

Estas respuestas en el solvente no son similares, ya que la primera ocurre de forma rápida, mientras que la segunda es un proceso más lento que la primera respuesta. Se usa un cálculo en equilibrio cuando el solvente tiene tiempo de responder completamente a M, y un cálculo fuera de equilibrio si se considera en procesos demasiados rápidos para que el solvente tenga tiempo de responder completamente. En este paso se realiza un cálculo para el primer estado excitado con la geometría optimizada de S_0 , y como se mencionó anteriormente, se hacen las correcciones, las cuales se identifican dentro de la tabla con un asterisco al valor en cuestión. La configuración del solvente se considera fuera de equilibrio.

Paso 4

Se realiza una optimización geométrica del estado excitado S_1 con una solvatación en equilibrio, esto sirve para encontrar el punto de mínima energía en la superficie potencial del estado excitado. Es común que para el estado base la geometría de la molécula es altamente simétrica, mientras que para el estado excitado no sucede esto, debido a esto es común agregar distorsiones en la geometría inicial. Para los flavonoides, el parámetro importante que hace cambiar la simetría es la rotación del anillo B. Aunado a esto, en este paso se introducen los cambios de formas tautométricas (enol y keto). Para este paso se considera al solvente en estado de equilibrio que se obtuvo para S_1 . Los valores obtenidos en este paso se consideran aproximados y en pasos posteriores se corregirán.

Paso 5

Para este paso se realiza un cálculo de frecuencias vibracionales sobre la geometría optimizada del estado excitado S_1 . Esto se realiza para verificar que dicha geometría es un mínimo. Junto con el paso 1, son los dos pasos en los que podemos encontrar las frecuencias vibracionales.

Paso 6

En esta parte se calculan los datos de la solvatación en equilibrio del estado excitado y se escriben los datos para la solvatación fuera de equilibrio para la solvatación del estado excitado (en el próximo paso).

Paso 7

Por último, se calcula la energía del estado base con la geometría del estado excitado, y con solvatación fuera de equilibrio tomada de la solvatación del estado excitado. La diferencia de las energías de los pasos 6 y 7 dan la energía de emisión vertical.

2.8 Software para modelado molecular

2.8.1 Gaussian 09

Gaussian es un programa que calcula de estructura electrónica de propósito general para su uso en química computacional. Puede predecir propiedades de moléculas y reacciones químicas que incluyen: energías y estructuras moleculares, energías y estructuras de estados de transición, frecuencias vibracionales, espectros IR y Raman, propiedades termoquímicas, energías de enlace químico y reacción química, vías de reacción, orbitales moleculares, cargas atómicas, momentos multipolo, blindaje de RMN y susceptibilidades magnéticas, intensidades de dicroísmo circular vibracional, afinidades electrónicas y potenciales de ionización, polarizabilidades e hiperpolarizabilidades, y potenciales electrostáticos y densidades de electrones.

También se tiene al programa GaussView que es una interfaz gráfica de usuario diseñada para ser utilizada con Gaussian para hacer los cálculos más fáciles, rápidos y eficientes. (*Gaussian Software / Software Científico y Técnico*, s/f)

Entre lo que puede hacer el software, específico tenemos:

Mecánica molecular

- Amber
- Campo universal de fuerzas (UFF)
- Campo de fuerza DREIDING

Cálculos semi empíricos del método de mecánica cuántica

- Modelo Austin (AM1), PM3, CNDO, INDO, MINDO/3, MNDO

Campo auto congruente (métodos SCF)

- Método Hartree-fock: restringido, sin restricciones y restringido de capa abierta

Teoría de la perturbación de Moller-Plesset (MP2, MP3, MP4, MP5)

Métodos incorporados de la teoría funcional de densidad (DFT)

- B3LYP y otros funcionales híbridos
- Funcionales de intercambio: PBE, MPW, PW91, Slater, X-alpha, Gill96, TPSS.
- Funcionales de correlación: PBE, TPSS, VWN, PW91, LYP, PL, P86, B95.
- M06-2X

ONIOM (método QM/MM) hasta tres capas

Espacio activo completo (CAS) y cálculos de campo auto congruente multi-descendente

Cálculos de clúster acoplado

Métodos de interacción de configuración cuadrática (QCI)

Métodos compuestos de química cuántica – CBS-QB3, CBS-4, CBS-Q, CBS-Q/APNO, G1, G2, G3, W1 métodos de alta precisión

2.8.2 ChemCraft

Chemcraft es un programa gráfico para trabajar con cálculos de química cuántica. Es una herramienta conveniente para visualizar resultados calculados y preparar nuevos trabajos para un cálculo. Chemcraft se desarrolla principalmente como una interfaz gráfica de usuario para los paquetes de programas GAMESS y Gaussian. Para tratar con otros tipos de modelación matemática, la posibilidad de importar/exportar coordenadas de átomos en formato de texto se puede usar fácilmente. Chemcraft en sí no realiza cálculos, pero puede facilitar significativamente el uso de programas de química cuántica generalizados.

Las principales capacidades del programa incluyen:

- Representación de imágenes tridimensionales de moléculas por coordenadas atómicas con la posibilidad de examinar o modificar cualquier parámetro geométrico en la molécula (distancia, ángulo);

- Visualización de archivos de salida de Gamess, Gaussian, NWChem, ADF, Molpro, Dalton, Jaguar, Orca, QChem: representación de geometrías individuales a partir de archivos (estructura optimizada, geometría en cada paso de optimización, etc.), animación de modos vibracionales, representación gráfica de gradiente (fuerzas sobre núcleos), visualización de orbitales moleculares en forma de isosuperficies o planos de colores, visualización de espectros vibracionales o electrónicos (por ejemplo, TDDFT) , posibilidad de mostrar gráficos de convergencia del SCF, y algunas otras características;
- Diferentes herramientas para construir moléculas y modificar la geometría molecular: uso de fragmentos moleculares estándar, "arrastrar" átomos o fragmentos en la imagen de la molécula, utilidad para establecer un grupo de puntos de simetría y otras posibilidades;
- Producir imágenes de moléculas listas para su publicación en modos de visualización personalizables, que contengan las designaciones requeridas (etiquetas, líneas, etc.);
- Algunas utilidades adicionales para preparar archivos de entrada: construcción de matrices Z, generación automática de archivos de entrada con conjuntos de bases no estándar, conversión de MOs leídos de un archivo de salida en el formato de archivo de entrada.

El programa combina una interfaz gráfica de usuario avanzada y características saludables diseñadas para un uso práctico. Chemcraft proporciona una visualización estructurada muy detallada de los archivos de salida, basada en dividir un archivo en elementos separados y presentarlos en una lista jerárquica de varios niveles; esta característica permite analizar fácilmente archivos complicados, como trabajos de escaneo, trabajos IRC o cálculos de varios trabajos. El motor gráfico de Chemcraft no requiere ninguna aceleración de hardware. (*Chemcraft - Graphical program for visualization of quantum chemistry computations*, s/f)

Capítulo 3. Resultados

3.1 Análisis de la estructura cristalina del hidrato de Morina

Realizamos un análisis de los resultados del estudio que se hizo por Cody y Luft (Cody & Luft, 1994) sobre el hidrato de morina en su forma cristalina. En primer lugar, hay que tomar en cuenta que la forma en que se presenta en el cristal tiene una molécula de agua por cada molécula de M, es un cristal monohidratado.

Los cristales de M fueron obtenidos por evaporación lenta a partir de una solución acuosa de metanol a temperatura ambiente (Cody & Luft, 1994). Como resultado se reportaron dos tipos de moléculas (isómeros) en el cristal, cuya principal diferencia radica en la rotación que se puede hacer en el enlace simple de los átomos C2 – C1', que como se ha visto anteriormente es la unión de los anillos B y C (Figura 1). A esta unión, le corresponde un ángulo de torsión θ (C3 – C2 – C1' – C2') de -43.4° y 51.0° para cada una de las moléculas reportadas.

Para cada una de las estructuras presentes en los cristales se forman diferentes patrones de enlace de hidrogeno tanto intra como intermoleculares. En la Figura 4 se muestra la estructura que los autores llamaron molécula A , en esta la M forman un patrón de tres anillos intramoleculares de enlace de hidrogeno interconectados entre sí, hay un anillo de siete miembros (I) que implica el hidrogeno del grupo 2'-hidroxilo actúe como donador de enlaces-H con el oxígeno del 3-hidroxilo, que a la vez es donador con el oxígeno del grupo 4-carbonilo formando un anillo de cinco miembros (II), a su vez el oxígeno O4 es aceptor de enlaces-H del hidrógeno del grupo 5-hidroxilo formando un anillo de enlace de hidrógeno de seis miembro (III)s.

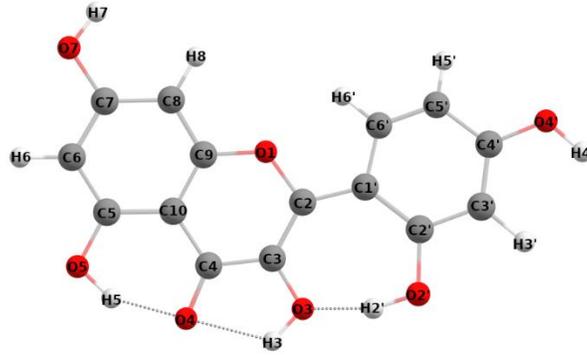


Figura 4. Estructura de la Molécula A de la Morina (Cody & Luft, 1994).

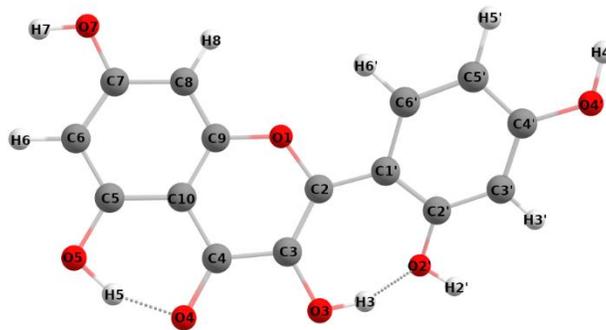


Figura 5. Estructura de la Molécula B de la Morina (Cody & Luft, 1994).

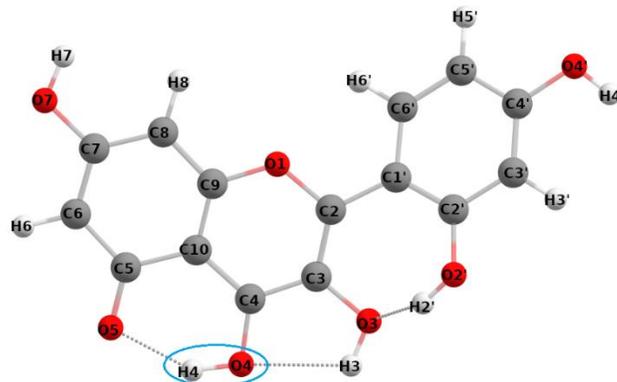


Figura 6. Estructura de la molécula A de la Morina en configuración keto O5 (encerrada en azul)

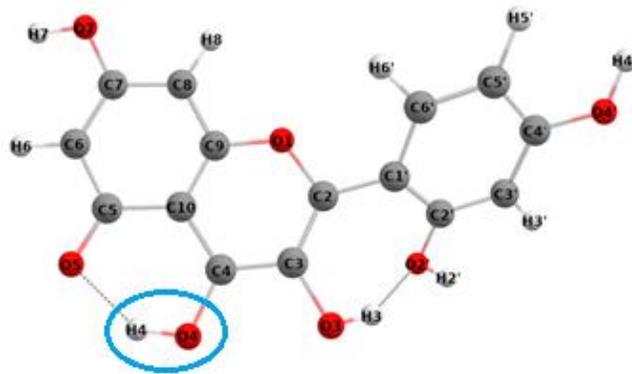


Figura 7. Estructura de la molécula B de la Morina en configuración keto O5 (encerrada en azul)

Para la estructura B (Figura 5), no se forma el enlace de hidrógeno entre los átomos O4 y el hidrogeno del 3-hidroxilo (O3-H) el cual es donador con el oxígeno del 2'-hidroxilo (O2-H) como se observa en la Figura 5.

Además, estas estructuras también están involucradas en una extensa red de enlaces de hidrógeno intermoleculares. Las dos conformaciones independientes de M forman una red bidimensional alineada de extremo a extremo, mediante los contactos de O7 hasta O4', los cuales son paralelos a la dirección de la red A. Mientras que las moléculas de agua conectan estas capas alternas de moléculas independientes, así como entre moléculas independientes paralelas. M se une a sí misma mediante enlaces de hidrogeno en dos direcciones (Figura 6).

Las flavonas por su conformación son flexibles y están influidas por el entorno electrónico e intermolecular. Para diferentes entornos, con la misma flavona cristalizada, se puede observar una gama de ángulos de torsión, esto se confirma con los dos conformeros independientes de M. Sin embargo, el ángulo de torsión puede variar hasta 60° en función del entorno molecular que se tenga.

En resumen, se tiene que M tiene una red compleja de enlaces de hidrogeno intramoleculares, así como una red extendida de enlaces de hidrogeno bidimensionales en la red. (Cody & Luft, 1994)

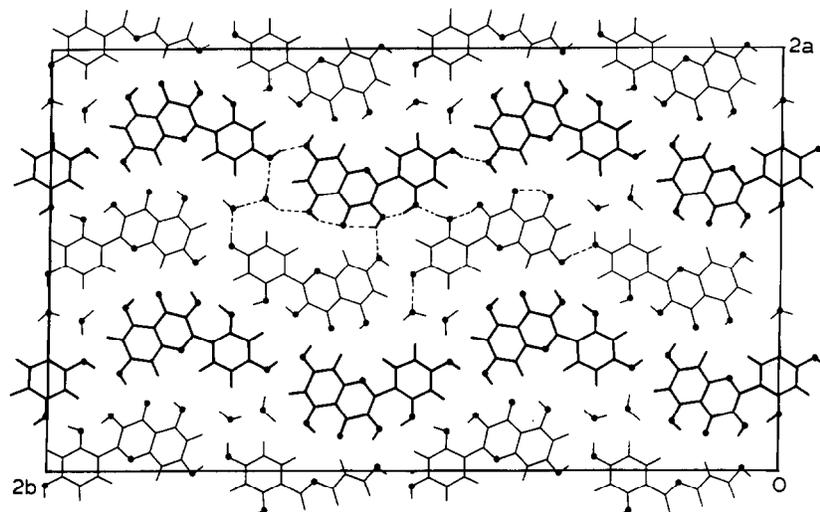


Figura 8. Hidrato de morina con enlaces de hidrógeno en dos dimensiones. Se observan las dos estructuras: molécula A (más oscura) y molécula B (más clara) (Cody & Luft, 1994).

3.2 Absorción y emisión de energía electromagnética de las configuraciones A de Morina

Como se describió en la sección anterior, en el cristal del hidrato de Morina hay dos estructuras diferentes de la molécula de Morina: A y B. Consideramos solamente la estructura A para los cálculos de la absorción y la emisión. Se eligió al cloroformo como representante de los solventes no polares. Al DMSO se le eligió por su característica polar aprotica y al metanol se le eligió por ser un solvente polar prótico.

Observamos también que la molécula puede presentar diferentes tautómeros, es decir la molécula cambia la forma de su estructura, pero contiene exactamente los mismos átomos (descrito en la sección 1.1), en específico para este caso, se presenta que el hidrógeno que se encontraba enlazado al oxígeno en la posición O5 (enol-O5) migra al oxígeno en la posición O4, quedando el oxígeno O5 en configuración keto-O5 (Figura 6 y 7). Los datos contenidos en la Tablas 1-4 corresponden al procedimiento de 7 pasos descrito en la sección 2.6.

En la Tabla 1 se presentan los valores de energía obtenidos para la estructura A (con geometría optimizada en estado base S_0) en vacío y en los solventes antes descritos. En la Tabla 1 se denomina a S_0 como la energía en el estado base, mientras que S_1 corresponde al primer estado excitado, ΔE es la diferencia de energía entre S_1 y S_0 . A partir de la ΔE se calcula la longitud de onda de absorción λ_{abs} . También se reporta la fuerza de oscilador f y la primera frecuencia F_v obtenida para cada uno de los mínimos. Recordamos que el valor positivo de las frecuencias asegura que se tiene un mínimo de energía de la estructura, mientras que los valores negativos muestran que la estructura se encuentra en una posición restringida, o bien un “punto silla” en donde más bien es un punto de inflexión.

Tabla 1 Energías de los estados S_0 y S_1 de la molécula A de la Morina, calculadas con M06-2X/6-31G++(d,p) con geometría optimizada en S_0 en vacío y solventes.

Medio	E_{S_0} (u.a)	E_{S_1} (u.a)	ΔE (eV)	λ_{abs} (nm)	f	F_v (hz)
Vacío (enol O5)	-1103.8349	-1103.68821	3.99	310.6	0.5306	41.3716
Metanol (enol O5)	-1103.85262	-1103.708245	3.93	315.59	0.6239	41.5614
Cloroformo (enol O5)	-1103.847655	-1103.70384	3.91	316.82	0.6577	41.5143
DMSO (enol O5)	-1103.852912	-1103.708968	3.92	316.54	0.6479	41.5593
Vacío (keto O5)	-1103.810425	-1103.697339	3.08	402.91	0.2396	-34.5591
Metanol (keto O5)	-1103.832318	-1103.717673	3.11	397.43	0.3519	-23.9187
DMSO (Keto O5)	-1103.832668	-1103.718323	3.11	398.4	0.3672	-23.5953
Cloroformo (keto O5)	-1103.826072	-1103.71292	3.08	402.67	0.3527	-27.7315

Nota: f es la fuerza de oscilador, F_v es la primera frecuencia vibracional

Las primeras dos filas en la Tabla 1 contienen la información para la estructura A de M en el vacío y en metanol, se observa que la longitud de onda de absorción es de 310.54 nm y 315.36 nm respectivamente. Después de la optimización de la geometría para la estructura A de la morina (paso 1), se observa que la diferencia en la longitud de onda de la absorción entre la morina (A) cuando está en solvente (metanol) y en vacío, son cercanos entre sí, es decir la absorción varía muy poco. La primera frecuencia, es prácticamente igual en el vacío, y en metanol como solvente, lo cual es de esperar por la cercanía de los anteriores datos, en especial en el estado base.

La configuración keto en O5 para molécula A de M se presenta en la Figura 7, ésta corresponde a un mínimo en el estado excitado S_1 , mientras que en el estado base se

requiere fijar el enlace O4-H5 para hacer una estimación de la absorción de dicha configuración. Se observa que para ésta (cuatro últimas filas en la Tabla 1), la absorción varía entre 397 nm (metanol) hasta 403 nm (vacío) y está en un rango de alrededor de 6 nm de variación entre la mayor y la menor. Otra particularidad que aportan estos datos es que la primera frecuencia F_v , es negativa, lo cual sucede porque se está forzando el enlace del hidrogeno a O4, para así tener la configuración ya mencionada.

En la Tabla 2 se presenta la corrección que se hace a la energía del primer estado excitado S_1 en solventes (paso que no se requiere para el cálculo en vacío). En este paso se considera al solvente en estado fuera de equilibrio. Se observa que las energías corregidas son bastante cercanas a los que fueron obtenidos sin corrección en la Tabla 1, al igual que la longitud de onda de absorción, que cambia en un máximo de alrededor de 10 nm para estructura enol en metanol. Los datos en la configuración keto-O5 presentan variaciones muy pequeñas en sus energías del estado excitado corregido, dado que solo cambian alrededor de 1 nm para metanol y DMSO, mientras que para cloroformo se tiene una variación más grande, alrededor de 1.5 nm.

Tabla 2. Correcciones para la energía de estado S_1 de la molécula A de Morina calculadas con M06-2X/6-31G++(d,p) con geometría optimizada en S_0 en solventes.

Medio	E_{S_0} (u.a)	$E_{S_1}^*$ (u.a)	ΔE^* (eV)	λ_{abs}^* (nm)	f
Metanol (enol O5)	-1103.85262	-1103.708093	3.93	312.85	0.5333
Cloroformo (enol O5)	-1103.847655	-1103.702532	3.95	313.72	0.5431
DMSO (enol O5)	-1103.852912	-1103.707648	3.95	316.54	0.5367
Metanol (keto O5)	-1103.832318	-1103.71712	3.13	398.08	0.247
DMSO (keto O5)	-1103.832688	-1103.71769	3.13	399.34	0.2414
Cloroformo (keto O5)	-1103.826072	-1103.712499	3.09	404.12	0.2272

En el siguiente paso se realizó una optimización geométrica del primer estado excitado S_1 , para obtener los datos de emisión (bajo consideración del solvente en el estado de equilibrio) que se presentan en la Tabla 3. Observamos que la diferencia entre la longitud de onda de absorción y de emisión (el desplazamiento de Stoks) para la Molécula A en estado enol es de 45 nm en el vacío y casi el doble (84 nm) en el metanol. Para la configuración keto-O5 en vacío este desplazamiento es casi 200 nm y se obtiene la emisión a 600 nm. Para la emisión en los solventes hay que analizar la Tabla 4, donde se realiza el ajusta para el solvente fuera de equilibrio.

Tabla 3. Energías de estados S_0 y S_1 de la molécula A calculadas con M06-2X/6-31G++(d,p) con geometría optimizada en S_1 en vacío y solventes.

Medio	$E_{S_0}^{S_{1opt}}$ (u.a)	$E_{S_1}^{S_{1opt}}$ (u.a)	ΔE_{em} (eV)	λ_{em} (nm)	f	F_v (hz)
Vacío (enol O5)	-1103.823693	-1103.699105	3.99	365.71	0.6239	22.9554
Metanol (enol O5)	-1103.838458	-1103.726685	3.04	407.64	0.9765	18.1481
Cloroformo (enol O5)	-1103.834197	-1103.719009	3.13	395.55	0.8837	19.0539
DMSO (enol O5)	-1103.838689	-1103.727143	3.04	408.47	0.9835	18.2535
Vacío (keto O5)	-1103.78959	-1103.713711	2.06	600.47	0.0637	34.8565
Metanol (keto O5)	-1103.821558	-1103.731351	2.45	505.10	0.3498	35.0459
DMSO (keto O5)	-1103.822049	-1103.731696	2.46	504.28	0.3587	34.2841
Cloroformo (keto O5)	-1103.813122	-1103.72579	2.38	521.73	0.2275	35.5061

Nota: f es la fuerza de oscilador, F_v es la primera frecuencia vibracional

Los resultados para los últimos dos pasos, donde se realizan las correcciones a lo obtenido anteriormente para la geometría del estado excitado en los solventes, y de esta forma se obtienen las energías de emisión vertical se presentan a continuación.

Tabla 4. Correcciones para la energía de los estados S_0 y S_1 de la molécula A, calculadas con M06-2X/6-31G++(d,p) con geometría optimizada en S_1 en solventes.

Medio	$E_{S_0}^{S_{1opt}^*}$ (u.a)	$E_{S_1}^{S_{1opt}^*}$ (u.a)	ΔE_{em} (eV)	λ_{em}^* (nm)	f
Metanol (enol O5)	-1103.837885	-1103.72004	3.27	379.4	0.6694
Cloroformo (enol O5)	-1103.83392	-1103.7142	3.26	376.02	0.6578
DMSO (enol O5)	-1103.838158	-1103.720349	3.21	379.58	0.6713
Metanol (keto O5)	-1103.817774	-1103.735312	2.24	543.60	0.1095
DMSO (keto O5)	-1103.818554	-1103.735604	2.26	542.41	0.1108
Cloroformo (keto O5)	-1103.811204	-1103.729886	2.21	561.06	0.0925

Se puede ver que las longitudes de onda de emisión obtenidas con corrección del solvente fuera del equilibrio en metanol para la estructura enol es de 380 nm, mientras que para la emisión de la estructura keto-O5 varía desde 542 nm en DMSO hasta 561 nm en cloroformo.

Observamos que la emisión que se predice para la forma enol de la molécula A de Morina es demasiado corta para ser observada con la longitud de onda de excitación de 405 nm, la cual se utilizó en un trabajo experimental anterior (Castillo, 2021). En cambio, para las configuraciones keto-O5 la emisión que predice el cambio se encuentra en el rango que se obtuvo experimentalmente 540-560 nm. También se muestra coincidencia con los datos experimentales reportados por Yu y col. (Yu et al., 2020) en DMSO. Observamos que la diferencia en las longitudes de onda de emisión no es muy grande para los diferentes tipos de solventes (544 y 542 en metanol y DMSO, solventes polares, 561 nm en cloroformo, solvente no polar).

Finalmente, analizamos cómo cambian las características geométricas (ángulo de torsión) y físicas (momento dipolar) que tiene la molécula en el estado base y en el estado excitado, estos datos se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5. Valores de ángulo de torsión del anillo B (Φ) y momento dipolar μ de la molécula A en los estados S0 y S1 optimizados con M06-2X/6-31G++(d,p).

Medio	Φ (°) S0 Opt.	μ (D) S0 Opt.	Φ (°) S1 Opt.	μ (D) S1 Opt.	Φ (°) S1 Opt.*	μ (D) S1 Opt.*
Vacío (enol O5)	-33.123	3.2841	-9.889	4.0122		
Metanol (enol O5)	-33.946	4.5938	-9.323	6.3884	-9.323	6.8770
Cloroformo (enol O5)	-33.677	4.2087	-8.317	5.6276	-8.317	5.8537
DMSO (enol O5)	-33.965	4.6168	-9.022	6.4234	-9.022	6.8742
Vacío (keto O5)	-33.368	5.163	-26.588	7.3576		
Metanol (keto O5)	-33.902	7.4358	-26.583	8.9374	-26.583	7.6446
DMSO (keto 5)	-33.908	7.4765	-26.510	8.9652	-26.510	7.7732
Cloroformo (keto 5)	-33.635	6.7615	-27.364	8.4885	-27.364	7.8324

Podemos observar que para la configuración O5-enol de la estructura A de Morina, en el estado excitado la molécula es más plana (el ángulo de torsión cambia de -33 a -7 grados tanto en vacío como en metanol). Para la configuración keto este cambio en el ángulo es mucho menor (de 33 a 26 grados). Una característica común para todas las estructuras keto-O5 es que, en el estado excitado, el momento dipolar aumenta en alrededor de 1.5 D, pero al considerar la corrección para el solvente excitado, el valor vuelve a disminuir en más de 1D.

Conclusiones

Los cálculos de la absorción y emisión de una de las moléculas de la Morina, presentes en el cristal realizados por el método DFT y el funcional M06-2X/6-31G++(d,p) predicen que las emisiones que pueden ser observadas con las longitudes de excitación usadas en los trabajos experimentales (395-440 nm) no son de la forma enol-O5 de la molécula, sino de su tautómero keto-O5. Este tautómero posee un momento dipolar alrededor de 3 D más grande que la forma enol-O5 y se caracteriza con la posición del Anillo B más fuera de plano en su estado excitado (alrededor de 26 grados).

Las longitudes de onda de emisión obtenidas son

- 1) 544 nm en metanol, solvente polar prótico
- 2) 542 nm en DMSO, solvente polar aprótico
- 3) 561 nm en cloroformo, solvente no polar

Se obtiene una buena correspondencia entre estos resultados y los resultados reportados experimentalmente: 542 nm calculados vs 560 nm medidos en DMSO por (Yu et al., 2020), 561 nm calculados vs 570 medidos en la concentración de solución saturada de cloroformo (Castillo, 2021) con lo que se cumple con el propósito de comprobar que los resultados experimentales son correctos y que se pueden reproducir de manera teórica, de esta forma se pueden establecer futuras formas de administración de este flavonoide.

En la parte geométrica se observa que tanto para la configuración keto-O5 como enol-O5 se tienen ángulos de torsión en la geometría del estado, para posteriormente llegar a una configuración más plana en enol-O5, con respecto a keto-O5, donde este cambio es menor, pero si se observan cambios en la geometría del estado excitado.

Referencias

11.2: *Gaussian Basis Sets*. (2014, junio 17). Chemistry LibreTexts.

[https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Physical_Chemistry_\(LibreTexts\)/11%3A_Computational_Quantum_Chemistry/11.02%3A_Gaussian_Basis_Sets](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Physical_Chemistry_(LibreTexts)/11%3A_Computational_Quantum_Chemistry/11.02%3A_Gaussian_Basis_Sets)

Caselli, A., Cirri, P., Santi, A., & Paoli, P. (2016). Morin: A Promising Natural Drug. *Current Medicinal Chemistry*, 23(8), 774–791.

Castillo, L. (2021). *Relación entre la estructura química y propiedades luminiscentes de algunos flavonoides* [Tesis de maestría, Benemérita Universidad de Puebla]. <https://hdl.handle.net/20.500.12371/15280>

Chemcraft—Graphical program for visualization of quantum chemistry computations. (s/f). Recuperado el 31 de mayo de 2021, de <https://chemcraftprog.com/>

Cody, V., & Luft, J. R. (1994). Conformational analysis of flavonoids: Crystal and molecular structures of morin hydrate and myricetin (1:2) triphenylphosphine oxide complex. *Journal of Molecular Structure*, 317(1), 89–97. [https://doi.org/10.1016/0022-2860\(93\)07867-V](https://doi.org/10.1016/0022-2860(93)07867-V)

Continuum Model (PCM). (s/f). Recuperado el 15 de agosto de 2021, de

[https://www.cup.uni-muenchen.de/oc/zipse/teaching/computational-](https://www.cup.uni-muenchen.de/oc/zipse/teaching/computational-chemistry-2/topics/the-polarizable-continuum-model-pcm/#top)

[chemistry-2/topics/the-polarizable-continuum-model-pcm/#top](https://www.cup.uni-muenchen.de/oc/zipse/teaching/computational-chemistry-2/topics/the-polarizable-continuum-model-pcm/#top)

Fluorescencia. (s/f). Recuperado el 15 de junio de 2022, de

<https://www.quimica.es/enciclopedia/Fluorescencia.html>

Gaussian Software | Software Científico y Técnico. (s/f). Recuperado el 3 de junio

de 2021, de <https://www.scientec.com.mx/gaussian/>

Kurth, S., Marques, M. A. L., & Gross, E. K. U. (2005). Density-Functional

Theory. En F. Bassani, G. L. Liedl, & P. Wyder (Eds.), *Encyclopedia of*

Condensed Matter Physics (pp. 395–402). Elsevier.

<https://doi.org/10.1016/B0-12-369401-9/00445-9>

LIANDA, R. L. P., & CASTRO, R. N. (2008). *Isolamento e identificação da*

morina em mel brasileiro de Apismellifera. 31(6), 1472–1475.

M06. (s/f). Computational Chemistry Wiki. Recuperado el 24 de agosto de 2021,

de <https://computationalchemistry.fandom.com/wiki/M06>

Marques, M. A. L., Ullrich, C., Nogueira, F., Rubio, A., Burke, K., & Gross, E. K.

U. (Eds.). (2006). *Time-Dependent Density Functional Theory*. Springer-

Verlag. <https://doi.org/10.1007/b11767107>

-
- Mennucci, B. (2012). Polarizable continuum model. *WIREs Computational Molecular Science*, 2(3), 386–404. <https://doi.org/10.1002/wcms.1086>
- Park, H.-R., Im, S.-E., Seo, J.-J., Kim, B.-G., Yoon, J. A., & Bark, K.-M. (2015). Spectroscopic Properties of Morin in Various CH₃OH-H₂O and CH₃CN-H₂O Mixed Solvents. *Photochemistry and Photobiology*, 91(2), 280–290. <https://doi.org/10.1111/php.12407>
- PubChem. (s/f). *Morin*. Recuperado el 4 de junio de 2021, de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281670>
- ¿Qué es un láser? | CLPU. (s/f). Recuperado el 15 de junio de 2022, de <https://www.clpu.es/divulgacion/bits/que-es-un-laser/>
- Robledo Prada, W. A. (2015). *FENÓMENOS TAUTOMÉRICOS EN SISTEMAS HETEROCÍCLICOS AROMÁTICOS*. [Maestría]. Universidad Nacional de Colombia.
- SCRF | Gaussian.com. (s/f). Recuperado el 23 de agosto de 2021, de <https://gaussian.com/scrff/>
- Tong, C., Shi, F., Tong, X., Shi, S., Ali, I., & Guo, Y. (2021). Shining natural flavonols in sensing and bioimaging. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 137, 116222. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2021.116222>
-

Yu, X., Gao, Y.-C., Li, H.-W., & Wu, Y. (2020). Fluorescent Properties of Morin
in Aqueous Solution: A Conversion from Aggregation Causing Quenching
(ACQ) to Aggregation Induced Emission Enhancement (AIEE) by
Polyethyleneimine Assembly. *Macromolecular Rapid Communications*,
41(14), 2000198. <https://doi.org/10.1002/marc.202000198>