

**Síntesis, caracterización e investigación apoyada en la teoría del funcional de la densidad de las propiedades electrónicas, fotofísicas y de transferencia de carga del puente-aceptor-donante de (E)-3-(benzo[d]1,3)dioxol-5-il)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona.**

**Synthesis, characterization and research supported by the functional theory of the density of the electronic, photophysical and charge transfer properties of the bridge-acceptor-donor of (E)-3-(benzo[d]1,3)dioxol-5-il)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one.**

**Juan Pérez Panza,<sup>1,3</sup> Melissa Pérez-Hincapié,<sup>1</sup> Lina Vargas-Michelena,<sup>1</sup> Francisco Racedo Niebles,<sup>2</sup> Alfredo Pérez.Gamboa<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>*Grupo de Investigación en Compuestos Heterocíclicos. Universidad del Atlántico, Barranquilla, Colombia*

<sup>2</sup>*Grupo de Investigación Espectroscopia Óptica de Emisión y Laser (GEOEL). Universidad del Atlántico, Barranquilla, Colombia*

<sup>3</sup>*Moletrónica. Universidad del Atlántico, Barranquilla, Colombia  
juanc.perez\_929@hotmail.com*

Recibido: 30/09/2019  
Aceptado: 10/03/2020

*Cite this article as: J. Pérez Panza, L. Vargas, A. Pérez.Gamboa, F. Racedo, M. Pérez-Hincapié. "Síntesis, caracterización e investigaciones apoyada en la teoría del funcional de la densidad de las propiedades electrónicas, fotofísicas y de transferencia de carga del puente-aceptor-donante de (E)-3-(benzo[d]1,3)dioxol-5-il)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona.". Prospectiva, Vol 18, N° 2, 2020.*

<http://doi.org/10.15665/rp.v18i2.2137>

#### ABSTRACT

*Through the computational study of (E)-3-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-(4-methoxyphenyl) prop-2-en-1-one (BDMFP) previously synthesized and characterized by spectroscopic techniques; From the optimized structure, the properties of electronic and vibrational transitions, border orbitals and based on the finite field approach were obtained, nonlinear optical parameters (ONL) such as dipole moment, polarizability, polarisable anisotropy, hyperpolarizability were calculated first and second order; which showed that the molecule has reasonably good nonlinear optical behavior (NLO); In addition, global and local reactivity was studied using the electrostatic potential map (MEP) and Fukui functions; using the DFT method cam-B3LYP / 6-311++G(d, p) that showed good correlation with the experimental results. These calculations were carried out with the Gaussian09W and GaussView 5.08 program as a graphical interface. Finally, a prediction of the biological activity of the compound was made against an endothelin type B membrane receptor, comparing the results with coupling patterns of a molecule already studied and biologically recognized as a dual antagonist of this type of receptors.*

**Keywords:** (E)-3-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one, Nonlinear optics, HOMO-LUMO, Hyperpolarizabilities, reactivity descriptors.

## RESUMEN

*A través del estudio computacional de (E)-3-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (BDMFP) previamente sintetizada y caracterizada por técnicas espectroscópicas; a partir de la estructura optimizada se obtuvieron las propiedades de transiciones electrónicas y vibracionales, orbitales de frontera y con base al enfoque de campo finito, se calcularon los parámetros ópticos no lineales (ONL) tales como momento dipolar, polarizabilidad, anisotropía de polarizabilidad, hiperpolarizabilidad de primer y segundo orden; las cuales evidenciaron que la molécula tiene un comportamiento óptico no lineal (NLO) razonablemente bueno; además se estudió la reactividad global y local mediante el mapa de potencial electrostático (MEP) y las funciones de Fukui; empleando el método DFT cam-B3LYP / 6-311++G(d,p) que mostró buena correlación con los resultados experimentales. Estos cálculos se llevaron a cabo con el programa Gaussian09W y GaussView 5.08 como interfaz gráfica. Por último, se realizó una predicción de la actividad biológica del compuesto, frente a un receptor de membrana tipo B de endotelina, comparando los resultados con patrones de acoplamiento de una molécula ya estudiada y reconocidas biológicamente como antagonista dual de este tipo de receptores.*

**Palabras clave:** (E)-3-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona, Óptica no lineal, HOMO-LUMO, Hiperpolarizabilidades, descriptores de la reactividad.

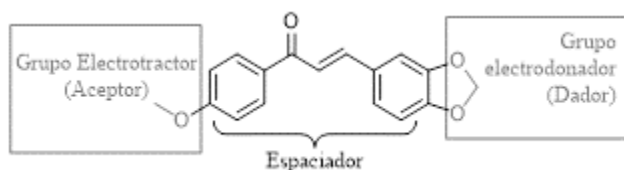
## INTRODUCCIÓN

Las moléculas orgánicas con buena respuesta óptica no lineal (ONL) son de gran interés tecnológico debido a sus potenciales aplicaciones en el almacenamiento de datos, procesamiento de señales y tecnologías de telecomunicaciones [1]. Dentro de estas moléculas que llaman la atención son los de tipo “push-pull”, es decir, compuestos con un fragmento donador de electrones (D) y otro aceptor de electrones (A) unidos covalentemente a través de un espaciador, el cual debe tener un sistema de electrones  $\pi$  deslocalizado; como es el caso de las chalconas y sus derivados, que comprenden muchas aplicaciones en el campo industrial debido a su papel como antioxidantes y como posibles materiales optoelectrónicos [2], ya que la presencia de sistemas conjugados con deslocalización de los orbitales  $\pi$ , aumenta la probabilidad de que tengan lugar procesos de transferencia de carga, estas características hacen del BDMFP (Figura 1) un candidato idóneo para aplicaciones de ONL [3].

Para evaluar estas propiedades electrónicas y su aplicación como posible material con eficiencia optoelectrónica, se emplean cálculos en química computacional, los cuales generan resultados que dependerán de muchos factores; como la fuerza donadora y aceptora de los sustituyentes, su posición en el sistema molecular, la asimetría del sistema y de la alta conjugación que se tenga, pero además por medio de esta herramienta se puede indagar sobre las propiedades espectroscópicas, estructurales y moleculares de los sistemas. Esto es un tema de sumo interés en el campo tecnológico, ambiental y particularmente en la investigación química debido a la cantidad de compuesto a los que se puede llegar por medio de la síntesis orgánica. En este trabajo se describió y caracterizó la estructura molecular, los orbitales naturales de enlace (NBO) y de frontera (HOMO, HOMO-1, LUMO y LUMO+1) y las propiedades de ONL, electronegatividad ( $\omega$ ), dureza ( $\eta$ ), suavidad (S), cargas NPA, el mapa de potencial electrostático (MEP) y los descriptores de reactividad global y local (funciones de Fukui) del BDMFP.

**Figura 1.** Estructura molecular de BDMFP.

**Figure 1.** Molecular structure of BDMFP.



## TEORÍA

El Mapa de Potencial Electroestático (MEP) es un método de cartografía del potencial electrostático, es decir, muestra la distribución de carga del sistema el cual se utiliza para determinar cómo las moléculas interactúan entre sí, así como también la forma, el tamaño y el momento dipolar de la molécula siendo así un método visual para comprender la polaridad relativa. [4].

Los orbitales HOMO y LUMO son parámetros de energía que determinan la forma en que la molécula interactúa con otras especies. También se les conoce como orbital de frontera ya que el HOMO se define como el orbital más externo con mayor energía quien ocupa por lo menos un electrón, es decir es el último orbital ocupado electrónicamente y actúa como un donador de electrones ya que tiende a dar los electrones que en él se encuentren. Por otra parte, el LUMO se define como el orbital de menor energía más interno desocupado, es decir, el primer orbital desocupado electrónicamente quien puede aceptar electrones; [11] HOMO-1 y LUMO+1, representa el donante y aceptor, son niveles, un estado de energía por debajo y por encima de estos niveles principales, respectivamente [5].

La hiperpolarizabilidad ( $\beta$ ) la cual es una medida de la actividad óptica no lineal de un sistema molecular, está asociada con la actividad intermolecular de transferencia de carga resultante del movimiento de la nube de electrones a través de la estructura conjugada  $\pi$ , la cual va en dirección del grupo donante de electrones al grupo aceptor de electrones [6]. Las moléculas con un gran momento dipolar y un medio para cambiar la densidad electrónica tendrán hiperpolarizabilidades grandes, en general, se puede afirmar que dicha propiedad depende de la fuerza de los grupos dador y aceptor, así como de la longitud de la conjugación en el sistema que los une, por otra parte, en sistemas con anillos aromáticos sustituidos la plenaria afecta e influye en el tamaño del sistema de electrones  $\pi$  y en la movilidad de electrones. Se calcularon las propiedades ópticas no lineales del compuesto en estudio, como son el momento dipolar ( $\mu$ ), la polarizabilidad ( $\alpha$ ) y la hiperpolarizabilidad ( $\beta$ ) las cuales usan las componentes x, y, z; siendo esta ultima la que determina la no linealidad óptica de las moléculas. Las ecuaciones 1, 2 y 3 [7,8] se emplearon para el cálculo de estos parámetros.

El momento dipolar estático total ( $\mu_{tot}$ ), usando los componentes x, y y z se definen como:

$$\mu_{tot} = \sqrt{(\mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2)} \quad (1)$$

La polarizabilidad promedio  $\alpha$  total la cual se define como:

$$\alpha_{tot} = \frac{1}{3}(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}) \quad (2)$$

En la hiperpolarizabilidad de primer orden los componentes de  $\beta$  se definen como los coeficientes en la expansión en serie de Taylor de la energía en el campo eléctrico externo cuando el campo eléctrico externo es débil y homogéneo, esta expansión se da a continuación:

$$\beta = \sqrt{\beta_x^2 + \beta_y^2 + \beta_z^2} \quad (3)$$

Por tanto:

$$\beta_{tot} = \left[ (\beta_{xxx} + \beta_{xyy} + \beta_{xzz})^2 + (\beta_{yyy} + \beta_{yzz} + \beta_{yxx})^2 + (\beta_{zzz} + \beta_{zxx} + \beta_{zyy})^2 \right]^{\frac{1}{2}} \quad (4)$$

Propiedades como el potencial químico ( $\mu$ ) y la dureza ( $\eta$ ) son expresadas sobre las bases de la aproximación de diferencias finitas en términos de potencial de ionización (I) y afinidad electrónica (A) [9]. La suavidad (S) es un parámetro recíproco de la dureza, ( $\eta$ ) corresponde a la electronegatividad, ( $\omega$ ) equivale al índice de electrofilicidad; dichos parámetros se expresan en las siguientes ecuaciones:

$$\mu = \frac{1}{2}(I + A) = -\chi \quad (5)$$

$$\eta = \frac{1}{2}(I - A) \quad (6)$$

$$S = \frac{1}{\eta} \quad (7)$$

$$\omega = \frac{\chi^2}{2\eta} \quad (8)$$

La función de Fukui se interpreta como el cambio de potencial químico dada una perturbación externa o la variación de la densidad electrónica y se da al cambiar su número de electrones ya que cuando el sistema en estudio recibe o cede electrones se define la capacidad electrofílica o nucleofílica de la especie química. La función de Fukui refleja entonces la reactividad de diferentes sitios dentro de una molécula, es decir, la selectividad, en donde la dirección de ataque preferida por un reactivo será aquella donde la función de Fukui presente los valores más altos [10]. Por otro lado, la suavidad local se conoce como un indicador para las secuencias de reactividad intermolecular, dado que la suavidad local es una cantidad el cual es producto de un descriptor de reactividad global [10].

### Acoplamiento Molecular

Dentro de las distintas actividades biológicas, la estructura de las chalconas juega un papel importante, de acuerdo a los sustituyentes presentes en los anillos aromáticos; puede presentar diferentes propiedades entre las que se destacan las antiinflamatorias, antidepresivas, anticancerígenas, antibacterianas, analgésicas antipiréticas y vasodilatadoras [11], por lo cual ha aumentado el interés en el estudio de estos compuestos. Dicho esto, se precisa un análisis predictivo de su actividad, a través de un estudio *In silico* de acoplamiento o acoplamiento molecular, frente a un receptor de membrana tipo B de Endotelina, péptido vasoconstrictor 10 veces más potente que la angiotensina.

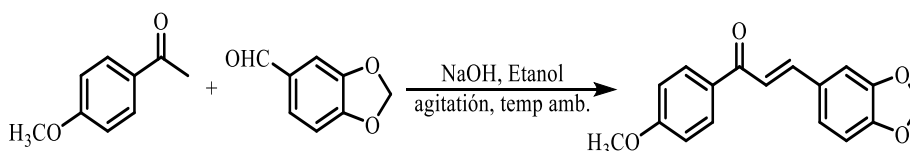
## METODOLOGÍA

### Experimental: síntesis del compuesto

La síntesis de las moléculas se da través de la condensación aldólica mixta cruzada, empleando cantidades equimolares de piperonal y metoxiacetofenona con agitación en etanol a temperatura ambiente, con la adición de 3 gotas de NaOH al 50 %. Después de 2 horas de agitación se obtiene un precipitado amarillo, el cual se filtra en etanol. El sólido obtenido se recrystaliza en etanol.

**Figura 2.** Síntesis de BDMFP.

**Figure 2.** Synthesis of BDMFP.



## Computacional

Se utilizó el software Gaussian 09 revisión A02 [12] para llevar a cabo los cálculos químico-cuánticos y GaussView 5.08 [13] como visualizador. La optimización de la geometría se realizó al nivel de cálculo DFT/cam-B3LYP/6-311++G(dp) [14], se confirmó la ausencia de autovalores negativos de la matriz hessiana mediante un análisis vibracional. La frecuencia de las vibraciones del espectro IR teórico se corrigieron con un factor de escala de 0,994 [15]. Con esta estructura se realizaron cálculos de energía para la molécula neutra e ionizada para obtener los descriptores de reactividad local y las funciones de Fukui condensadas. A partir del cálculo TD-DFT se realizó el cálculo de estados excitados para obtener el espectro electrónico (UV-vis) y los orbitales de frontera HOMO-1, HOMO, LUMO y LUMO+1. Las propiedades ópticas lineales y no lineales estáticas, momentos dipolares ( $\mu$ ), polarizabilidad ( $\alpha$ ) e hiperpolarizabilidad de primer orden ( $\beta$ ), se obtuvieron mediante CP-DFT.

## Acoplamiento Molecular

Se utilizó el programa AutodockTools y AutodockVina, para realizar el estudio de acoplamiento molecular, se realizó una búsqueda preliminar de las posibles interacciones que tendría el compuesto sintetizado con sitios activos en el organismo humano; para ello, al determinar las dianas fisiológicas con las cuales interactúa por medio de una plataforma virtual (SwissTargetPrediction), la cual estima las interacciones frente a moléculas o fragmentos análogos de moléculas conocidas y ampliamente estudiadas. Teniendo fijada la diana de interés, se obtiene su estructura molecular de la base de datos Protein Data Bank (PDB), luego el ligando, empleando un acoplamiento ciego en primera instancia; y posteriormente uno dirigido en el sitio activo de la Endotelina, un péptido vasoconstrictor, donde ejerce su función inhibitoria la molécula de referencia Bosentan.

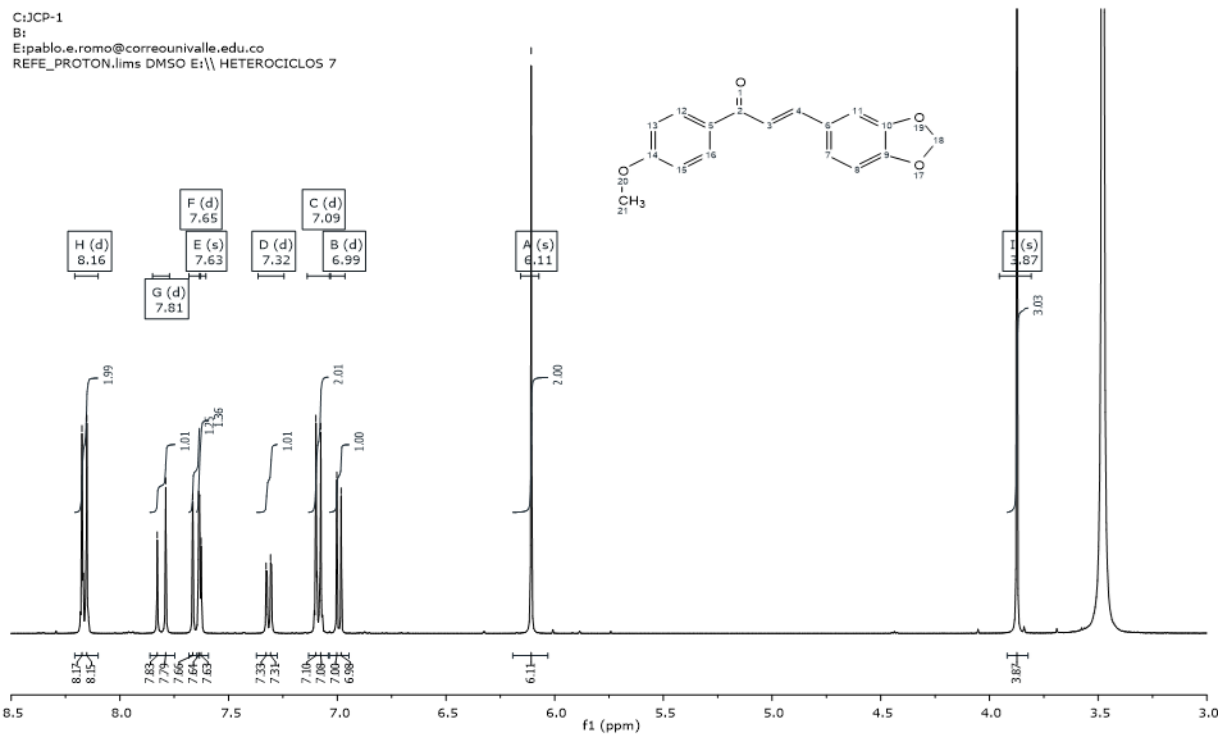
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Espectroscopia RMN +H

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto BDMFP, se observan dos singuletes a 6.11 ppm y 3.87 ppm así como se evidencia en la figura 3, que integran para dos y tres protones respectivamente y que corresponden a los protones H31-H32 y H33-H34-H35; seis dobletes; dos de estos integran para dos protones, los cuales tienen  $J = 8.9$  Hz, correspondientes a los protones H25, H22, H24 y H23 en la región aromática del anillo metoxi fenilo en posición meta y para como se observa en la figura 4 que es la sección aromática. Cuatro dobletes que integran cada uno para un solo protón dos a 7.09 y 6.99 ppm los cuales pertenecen al anillo aromático de benzodioxol de H30 y H29 respectivamente; los otros 2 dobletes que integran para un protón son 7.81 ppm ( $J = 15.5$  Hz, H27) y a 7.65 ppm ( $J = 7.8$ , H26), pertenecientes a la parte alifática de la molécula con el doble enlace; el protón H28 corresponde a un singulete a 7.63 ppm del anillo benzodioxol.

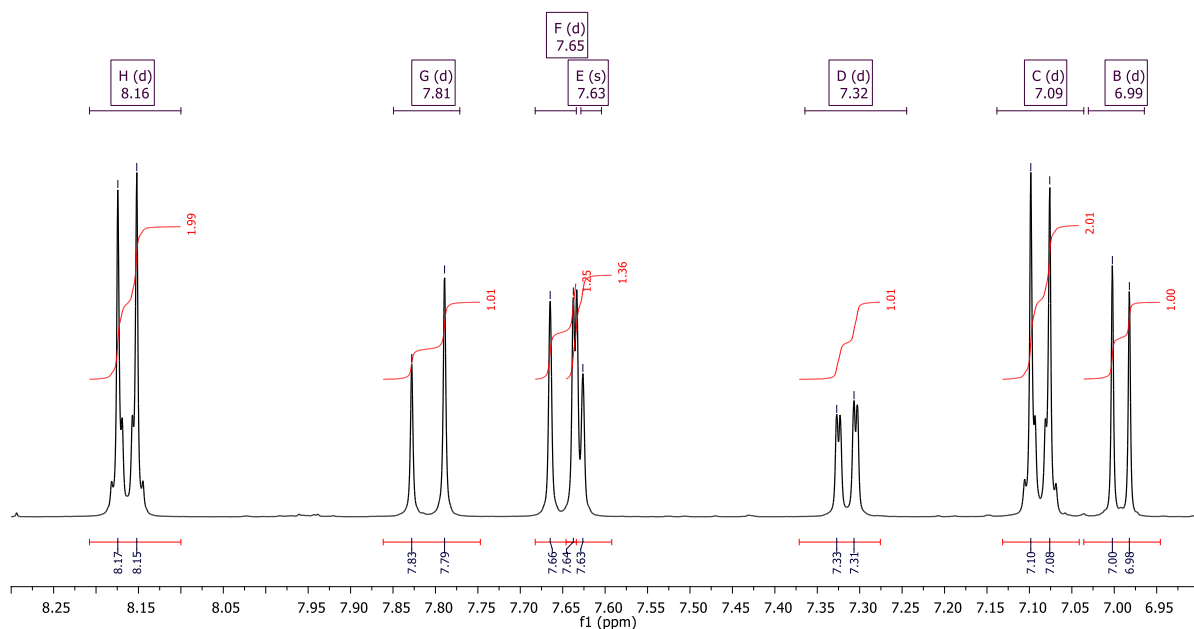
**Figura 3.** Espectro RMN protónico del compuesto BDMFP.

**Figure 3.** Proton NMR spectrum of BDMFP compound.



**Figura 4.** Espectro RMN protónico (región aromática) del compuesto BDMFP.  
**Figure 4.** Proton NMR spectrum (aromatic section) of BDMFP compound.

C:JCP-1  
 B:  
 E:pablo.e.romo@correounivalle.edu.co  
 REFE\_PROTON.iims DMSO E:\ HETEROCICLOS 7



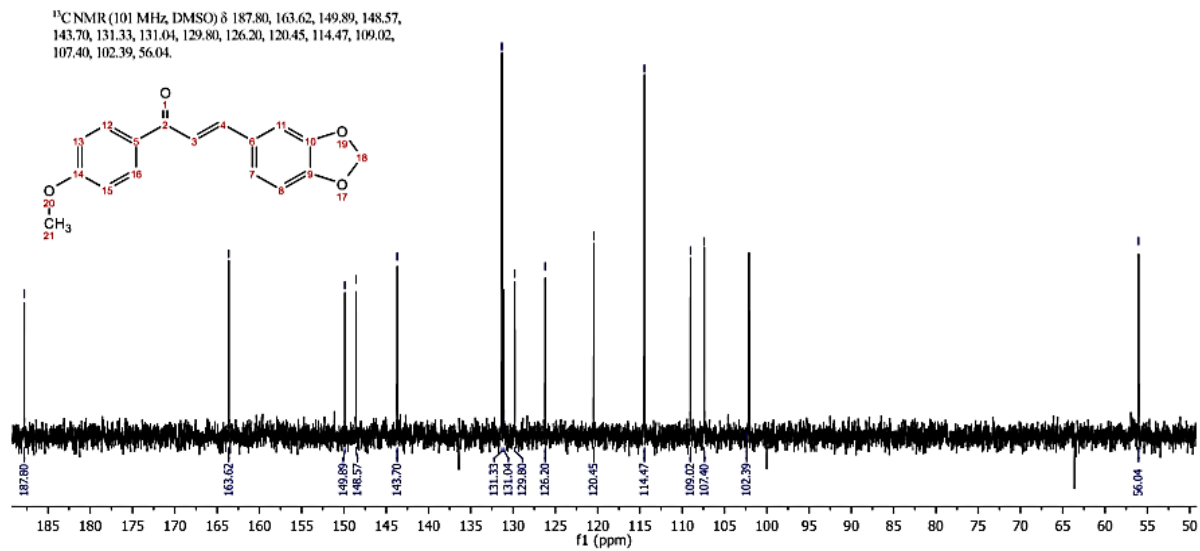
### Espectroscopia RMN $^{13}\text{C}$ y DEPT-135

Con el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  y DEPT-135, (figura 5 A y B, respectivamente) se asignaron las respectivas señales de los carbonos de la siguiente manera. Seis señales correspondientes a carbonos cuaternarios 187.80 ppm del C1, 131.4 ppm del C4, 149.89 ppm del C7, 148.59 ppm de C11, 129.8 ppm de C13, 163.62 ppm para el C16. Una señal del carbono metílico correspondiente al C21 a 56,04 ppm, siete señales de carbonos metínicos CH así: 126.2 ppm de C2, 143,7 ppm de C3, 120.45 ppm de C5, 107.4 ppm de C6, 109.02 ppm de C12, 131.33 ppm de C14 y C18, 114.47 ppm de C15 y C17. El carbono metilénico ( $\text{CH}_2$ ) del fragmento benzodioxol se presenta con fase negativa en el DEPT-135 a 102.39 ppm (C9)  $\text{CH}_2$ .

**Figura 5.** Espectro de carbono (A) y DEPT (B) del compuesto BDMFP.

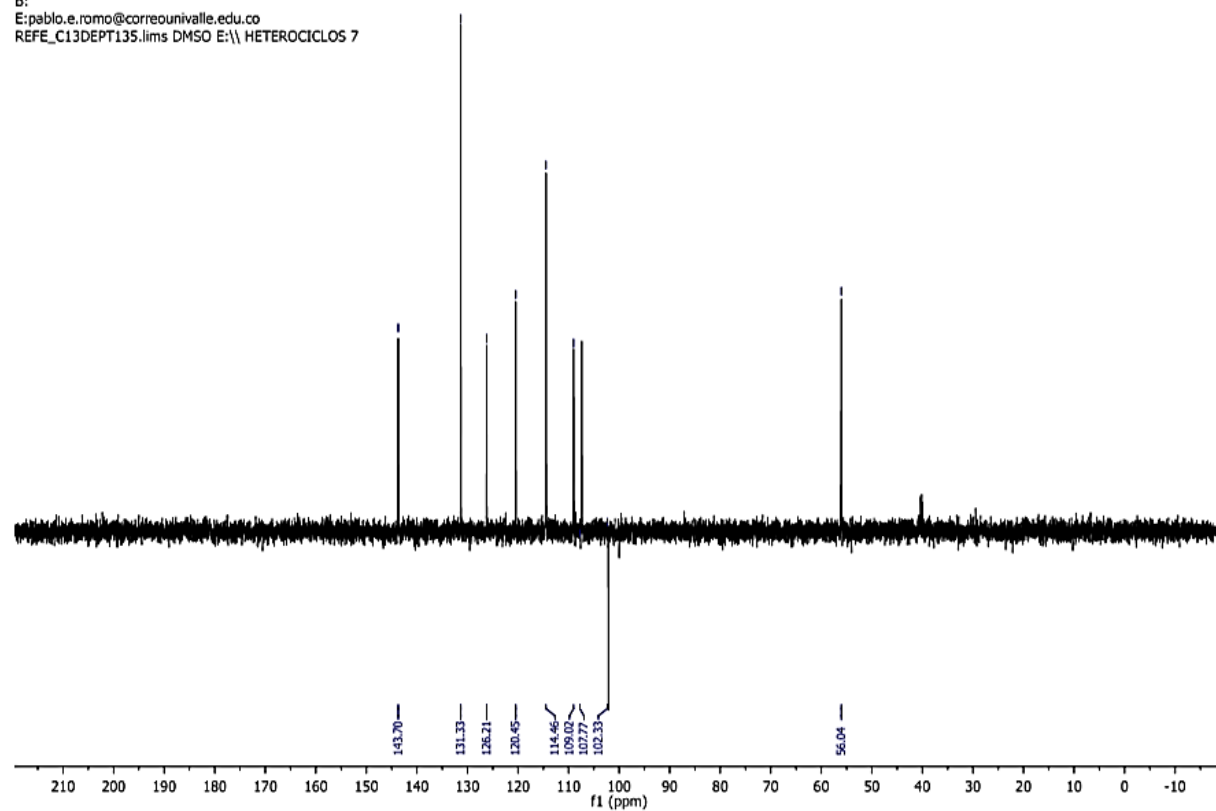
**Figure 5.** Carbon spectrum (A) and DEPT (B) of BDMFP compound.

C:\JCP-1  
 B:  
 E:pablo.e.romo@correounivalle.edu.co  
 REFERENCE\_C13CPD.lims DMSO E:\ HETEROCICLOS 7



A.

C:\JCP-1  
 B:  
 E:pablo.e.romo@correounivalle.edu.co  
 REFERENCE\_C13DEPT135.lims DMSO E:\ HETEROCICLOS 7



B.

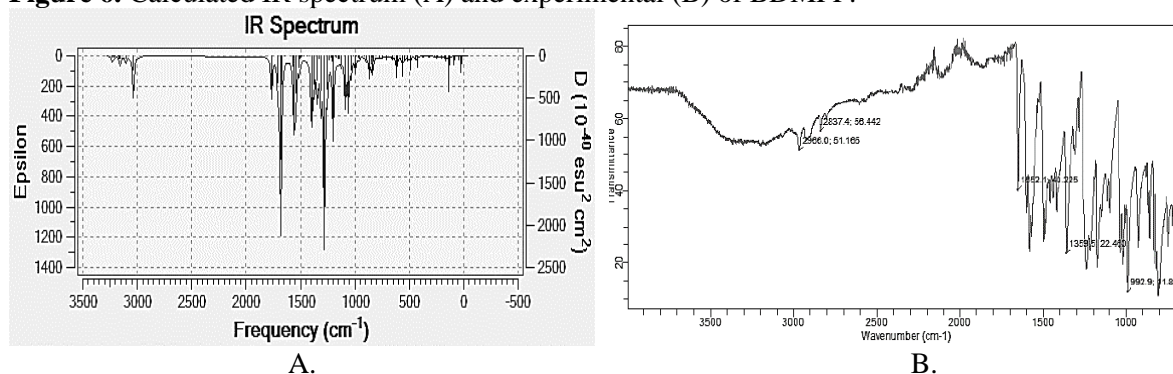


**Espectroscopia infrarroja (IR)**

Las señales obtenidas tanto experimentales como calculas, guardan gran relación y coherencia, estas se encuentran resumidas en la tabla 1.

**Figura 6.** Espectro IR calculado (A) y experimental (B) de BDMFP.

**Figure 6.** Calculated IR spectrum (A) and experimental (B) of BDMFP.



**Tabla 1.** Asignaciones de las señales de IR de BDMFP.

**Table 1.** Assignments of the BDMFP IR signals.

Experimental (cm-1)	Calculada (cm-1)	Escalada 0,994	Intensidad	Asignación
814	866,66	861,46	Baja	Flexiones C-H aromáticas
993	994,97	988,99	Baja	Estiramiento O-C-O Benzodioxol
1276	1280.92	1273,23	Alta	Flexiones en el plano Aromáticas
1504	1512,49	1503,42	Media	Estiramiento simétrico fuera del plano C-H Metoxilo
1653	1681,78	1671,68	Bajo	Estiramiento Dobles enlaces
1734	1764,93	1754,64	Media	Estiramiento -C=O del carbonilo
3213	3233,60	3214,19	Baja	Estiramiento C-H alifáticos

**Espectroscopia electrónica (UV-Vis)**

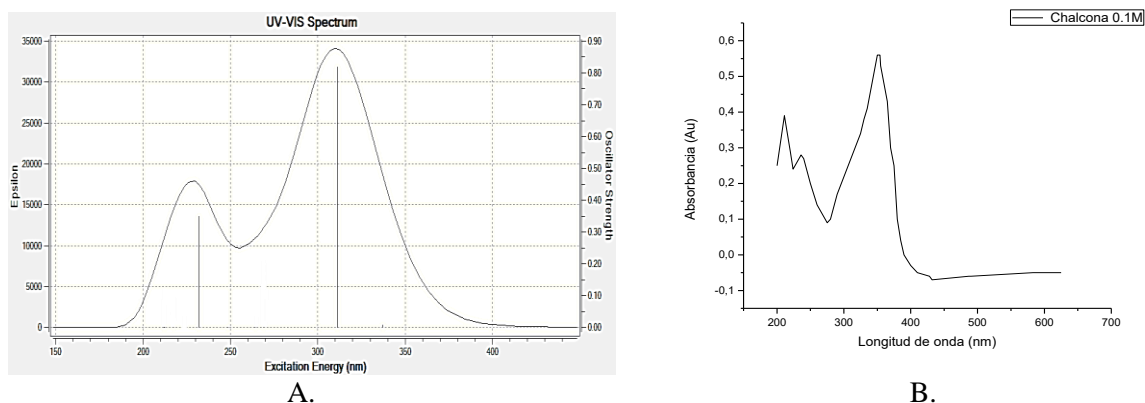
El compuesto muestra en la figura 10 en el espectro UV su absorción máxima a 357 nm en THF. Igualmente, en la figura 11 se evidencia el espectro ultravioleta en fase liquida calculado, donde se obtuvo el máximo de absorción visible ( $\lambda_{max}$ ) y la fuerza del oscilador (f) para los estados excitados de la molécula, que además se resumen en la tabla 2.

**Tabla 2.** Energía, banda de absorción, fuerza del oscilador y transición de BDMFP.

**Table 2.** Energy, absorption band, oscillator force and BDMFP transition.

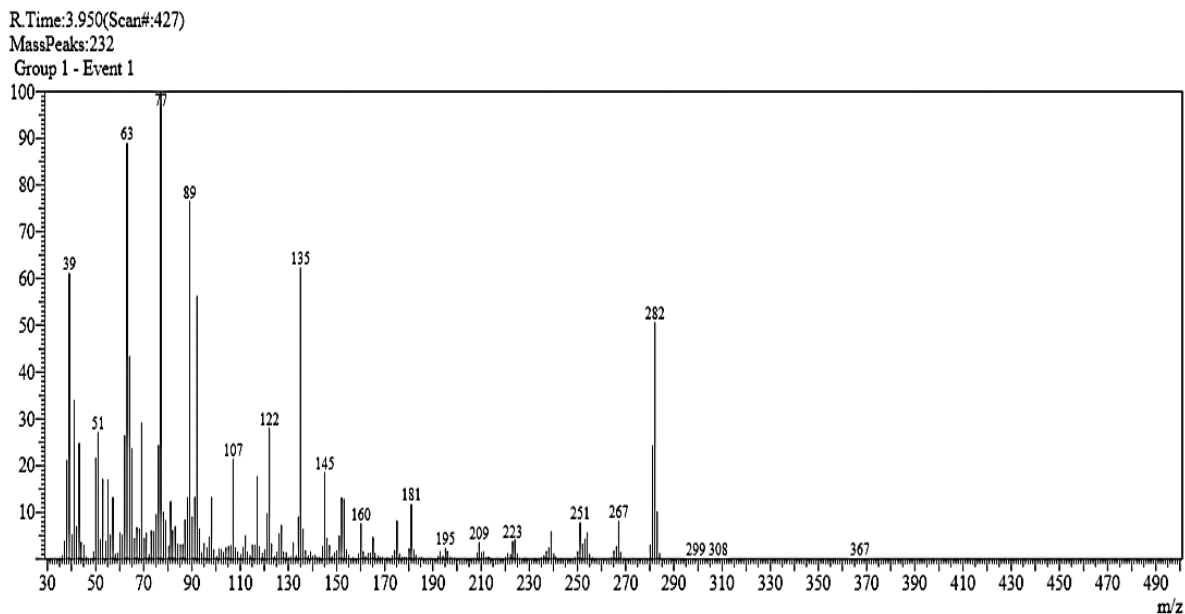
Energía (eV)	Longitud de onda ( $\lambda$ , nm)	Fuerza del oscilador	Transición	Contribución en la transición (%)
3.8190	324.65	0.8029	HOMO → LUMO	0.62233
5.2547	235.95	0.3597	HOMO-2 → LUMO	0.40521
4.4957	275.78	0.2759	HOMO-1 → LUMO HOMO-1 → LUMO+2	0.10924 0.66254
5.7311	216.34	0.1608	HOMO-3 → LUMO	0.45291

**Figura 7.** Espectro UV-Vis calculado (A) y experimental (B) de BDMFP.

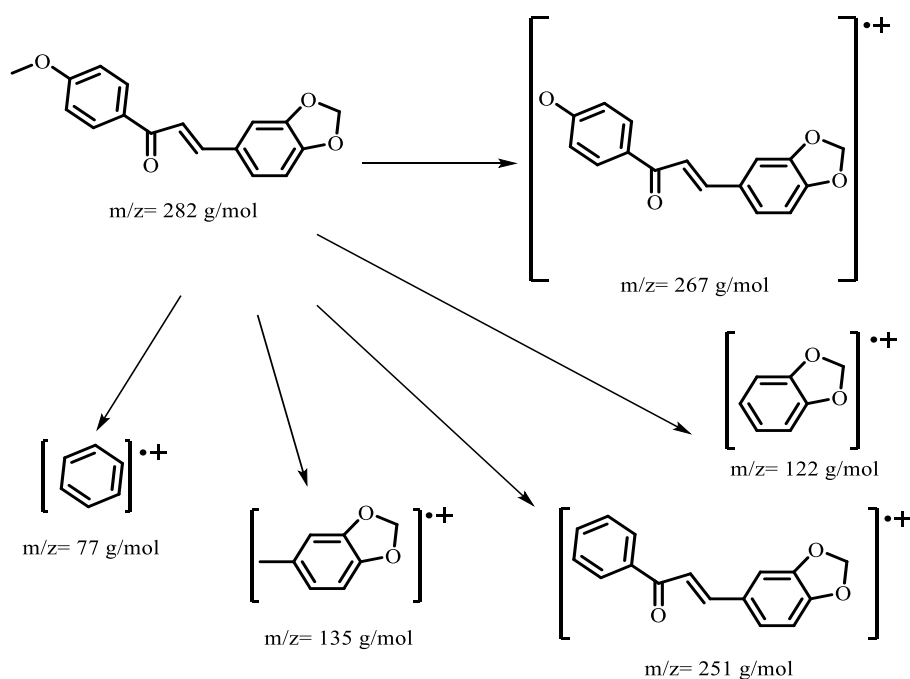
**Figure 7.** Calculated UV-Vis spectrum (A) and experimental (B) of BDMFP.

### Espectrometría de masas

En la figura 7 se muestran los principales fragmentos del compuesto en estudio originados en el experimento de masas correspondientes a estructuras racionales que surgen de las rupturas esperadas. Estos fragmentos poseen  $m/z$  a 267, 251, 122 y 135. Los fragmentos con  $m/z$  a 89, 77, 63, 51 y 39 son típicos de la fragmentación de anillos aromáticos.

**Figura 7.** Espectro de masas (A) y patrón de fragmentación (B) de BDMFP.**Figure 7.** Mass spectrum (A) and fragmentation pattern (B) of BDMFP.

A.



### Geometría molecular

La numeración de los átomos diferentes a hidrógeno usada en la estructura modelada se muestra en la Figura 8. Este compuesto no presenta reportes de estudios computacionales y/o experimentales, donde se evidencian las longitudes de enlace y valores de ángulos; sin embargo, se tomaron valores guía, en fragmentos de compuestos similares, ya estudiados cristalográficamente (Figura 9 A y B); estos se resumen en la tabla 3. Los ángulos O8-C9-O10-C11 y C9-O10-C11-C7 pertenecientes al sistema benzodioxol, son los que evidencian la falta de planaridad de la molécula, debido que sus valores se desvían de  $0^\circ$  y de  $180^\circ$ , ( $-19,6110^\circ$  y  $12,3712^\circ$  respectivamente), como lo indica la Figura 10.

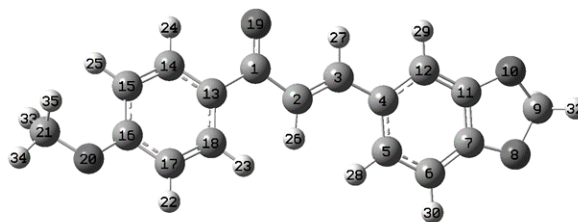
**Tabla 3.** Comparación longitud y ángulos de enlace BDMFP y el compuesto de referencia.

**Table 3.** Comparison length and BDMFP link angles and reference compound.

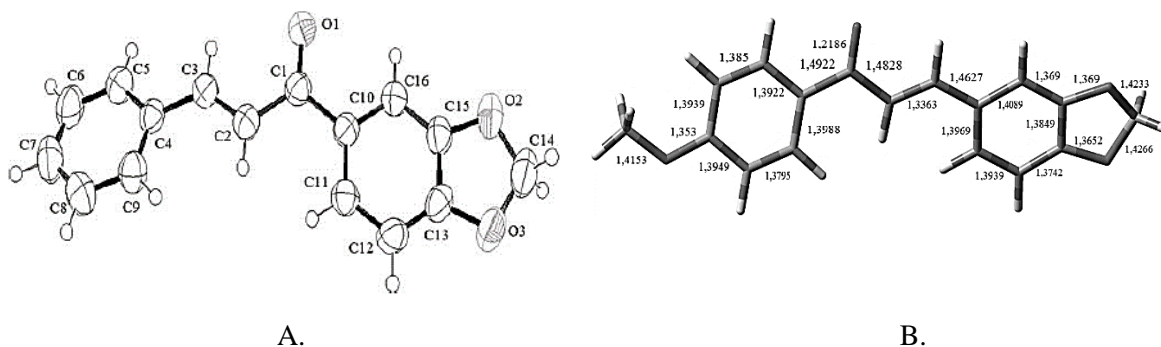
Longitud de enlaces (Å)		
Átomos	BDMFP	Referencia
C1-O19	1.219	1.22
C11-O10	1.369	1.38
C7-O8	1.365	1.36
C11-C7	1.38	1.36
O10-C9	1.42	1.41
Ángulos de enlace ( $^\circ$ )		
O19-C1-C13	120	120
O10-C1-C2	121	121
C3-C4-C5	123	122

**Figura 8.** Numeración de la estructura molecular de BDMFP.

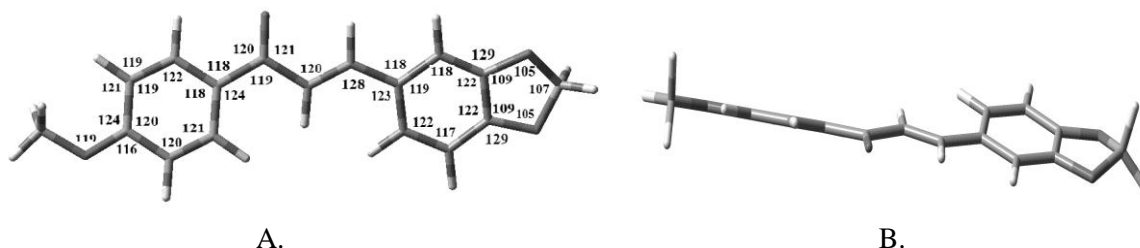
**Figure 8.** Numbering of the molecular structure of BDMFP.



**Figura 9.** Compuesto de referencia (A) y longitud de enlace (B) de BDMFP.  
**Figure 9.** Reference compound (A) and link length (B) of BDMFP.



**Figura 10.** Ángulos de enlace (A) y planaridad (B) de BDMFP.  
**Figure 10.** Link angles (A) and planarity (B) of BDMFP.



### Análisis HOMO-LUMO y descriptores de reactividad

La figura 11 muestra que la mayor densidad electrónica de los orbitales HOMO se concentra en la región del grupo electrodonador, es decir, el sistema Benzodioxol, por tanto, se puede inferir que este sustituyente estabiliza la densidad electrónica de la molécula por los pares electrónicos libres que posee, dicha estabilización es consecuencia de los efectos de resonancia. Por otro lado, el orbital LUMO tiene la densidad electrónica distribuida sobre casi toda la molécula, exceptuando el grupo metilo terminal y parte del grupo metilendioxo, siendo así el orbital HOMO el dador y el orbital LUMO el aceptor. Por otra parte, la densidad electrónica del sistema espaciador se encuentra zonificada, pues es notorio identificar que la densidad electrónica pasa de una región a otra. En el HOMO -1 la densidad electrónica se centra en la parte derecha de todo el sistema, es decir, dicha densidad se encuentra concentrada sobre el sistema benzodioxol, por otra parte, en el LUMO +1 la densidad electrónica se encuentra totalmente distribuida en la molécula.

**Tabla 4.** Valores calculados para los orbitales de frontera y su respectivo “band-gap” de BDMFP.  
**Table 4.** Values calculated for border orbitals and their respective “band-gap” of BDMFP.

Parámetro	Unidad (eV)
LUMO	-1,0909
HOMO	-7,3479
Band-gap	6,2570

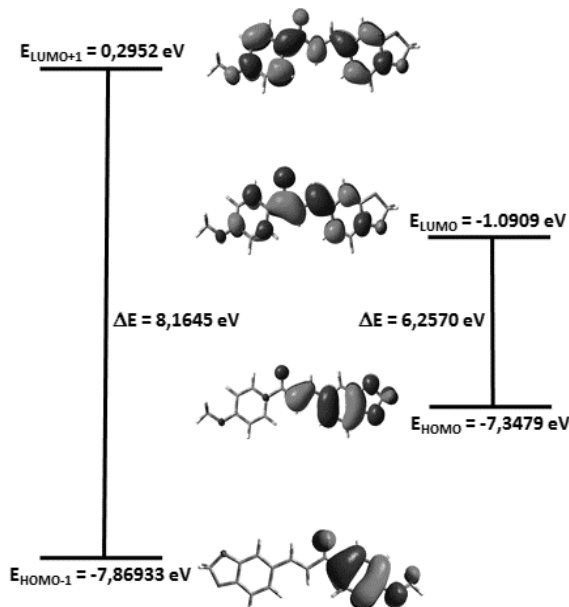
LUMO+1	0,2952
HOMO-1	-7,86933
Band-gap	8,1645

Un “band-gap” de 6,2570 eV indica claramente que la molécula es muy estable, es decir la transferencia de la carga está ocurriendo dentro de la molécula mediante el sistema espaciador. Sin embargo, el compuesto en estudio no sería un buen candidato para ser utilizado como semiconductor debido su valor de 6,2570 eV, ya que los compuestos más usados como semiconductores son el tiofeno; a través de la adición o eliminación de electrones de los orbitales  $\pi$  conjugados [16]. En general los materiales semiconductores orgánicos incluyen hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) donde las propiedades conductoras dependen de la brecha energética y está establecido que la energía de banda de separación de los aislantes es grande ( $> 4$  eV), pero inferior para semiconductores ( $< 3$  eV) [17]. En el diagrama también se muestra el “band-gap” entre los orbitales HOMO-1 y LUMO + 1 de 8,1645 eV, lo cual para que se lleve a cabo una transición de electrones necesitaría mucha energía al tener este un valor mayor que el bang-gap de los orbitales HOMO-LUMO.

El potencial químico (-4,2194 eV) está relacionado con la electronegatividad, el cual indica que la densidad electrónica del sistema puede variar y los electrones pueden fluir de una región de alto potencial o mayor electronegatividad a uno de menor potencial o menor electronegatividad. El resultado obtenido para la molécula neutra (-3,6397 eV) nos indica que la densidad electrónica del sistema puede variar espontáneamente, al tener este un valor negativo [18]. Por otro lado, el valor de electronegatividad de 4,2194 eV indica que la molécula tiende a atraer electrones sin cambiar su densidad electrónica. La dureza ( $\eta$ ) corresponde a la separación entre el HOMO y LUMO, cuanto mayor es la brecha de energía orbital HOMO-LUMO, más dura es la molécula, es decir, mide la resistencia impuesta por éste al cambio en su distribución electrónica y/o polarizarse. Por tanto, el sistema al tener un valor de dureza de 3,1285 eV tendrá poca tendencia a dar o recibir electrones, es decir, la dureza se ha asociado con la estabilidad del sistema químico. En ese orden de ideas y aplicando la teoría de ácidos y bases de Parr y Pearson [19], se tiene que el sistema en estudio posee un comportamiento de base dura, caracterizándose por su baja polarizabilidad, alta electronegatividad y por ser una especie donadora de electrones, por tanto, preferirá reaccionar con sistemas que presenten el comportamiento de un ácido duro.

**Figura 11.** Orbitales moleculares de frontera de BDMFP.

**Figure 11.** Boundary molecular orbitals of BDMFP.

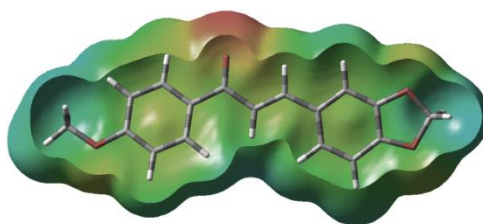


**Superficie de energía potencial (MEP)**

En la figura 12 se ilustran los sitios reactivos de la molécula y la distribución de carga, las regiones azul indicadoras de extrema deficiencia electrónica, el cual se concentra en un extremo del compuesto en donde se encuentra el grupo metoxi  $-\text{OCH}_3$  y a su vez el grupo milendioxo  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ . En la parte intermedia del compuesto donde se encuentra el grupo fenil y benzodioxol presentan color verde lo cual indica que la distribución de electrones en esta zona es neutra o intermedia, es decir, que existe un balance de la densidad electrónica la cual se da por la presencia de enlaces covalentes y en la parte central del compuesto donde se encuentra ubicado el grupo carbonilo ( $\text{C}=\text{O}$ ) hay una región que va desde un tono amarillo hasta un rojo intenso, dicha región indica que es rica en electrones. Por tanto, el grupo metoxi  $-\text{OCH}_3$  indica un posible sitio para el ataque nucleofílico ya que es un buen grupo saliente, por el contrario, en el grupo carbonilo ( $\text{C}=\text{O}$ ) se puede llevar a cabo un ataque electrofílico.

**Figura 12.** Mapa de potencial electrostático para BDMFP.

**Figure 12.** Electrostatic potential map for BDMFP.



### Descriptores locales de reactividad: funciones de Fukui y suavidad

Se realizó un análisis de las funciones condensadas de Fukui que se obtuvieron a partir del Análisis Poblacional Natural (NPA), y así obtener las distribuciones de cargas para los estados aniónico ( $f_A^-$ ), catiónico ( $f_A^+$ ) y radicalario ( $f_A^0$ ), que corresponden a la función de Fukui condensada, estos resultados se muestran en la Tabla 5. Los valores de las funciones de Fukui negativos no se tendrán en cuenta ya que no tienen significado físico puesto que los valores de estas funciones están relacionados con la probabilidad de encontrar un electrón en un orbital, lo que corresponde al cuadrado de la función de onda del sistema por tanto nunca se obtendrán valores negativos.

Observando los valores de  $f^+$  en la Tabla 5 se tiene que el valor más alto es de 0,4182 el cual corresponde al carbono del grupo carbonilo ( $-\text{CO}$ ) debido a que se encuentra enlazado al oxígeno por un doble enlace provocándole características electrofílicas, el segundo valor más alto de  $f^+$  corresponde al C16 con un valor de 0,2493; esto como consecuencia de ser el carbono que se encuentra enlazado al grupo metoxilo  $-\text{OCH}_3-$  el cual le atrae su densidad electrónica generando una desprotección convirtiendo a este carbono susceptible a un ataque nucleofílico. El tercer valor más alto de  $f^+$  es 0,2405 para el C7 del sistema benzodioxol, que está enlazado directamente con el oxígeno permitiendo que en un momento el carbono tenga una carga parcialmente positiva, lo que se interpretaría como un centro electrofílico.

De igual forma, se puede analizar que el valor más alto de  $f^-$  lo posee el átomo de oxígeno del grupo carbonilo ( $-\text{CO}$ ) con un valor de 0,2969 indicando que este es el átomo más susceptible para el ataque de un electrófilo como consecuencia al par electrónico solitarios que posee; siguiendo se tiene que el segundo valor más alto de  $f^-$  es el O20 con un valor de 0,2770 correspondiente al grupo metoxilo ( $-\text{OCH}_3$ ), debido a sus pares electrónicos libres y la nube electrónica del anillo fenílico que lo acompaña, lo cual lo hace propenso a un ataque electrofílico. El tercer valor más alto de  $f^-$  corresponde a O10 con un valor de 0,2708, lo que indica que este oxígeno presenta una tendencia a reaccionar con electrófilos, ya que predomina la densidad de carga del sistema  $\pi$  por el efecto inductivo.

**Tabla 5.** Funciones de Fukui condensadas de BDMFP.**Table 5.** Condensed Fukui functions of BDMFP.

Átomo	Función de Fukui condensada			Suavidad local		
	$f^-$	$f^+$	$f^0$	$Sf^-$	$Sf^+$	$Sf^0$
C1	-0,2638	0,4182	0,0772	-1,2946	2,0521	0,3788
C2	0,1122	-0,1231	-0,0054	0,5504	-0,6039	-0,0267
C3	0,0477	0,1871	0,1174	0,2339	0,9183	0,5761
C4	0,0270	-0,0879	-0,0304	0,1325	-0,4313	-0,1494
C5	0,0454	0,0109	0,0282	0,2230	0,0536	0,1383
C6	0,1506	-0,1525	-0,0010	0,7389	-0,7484	-0,0048
C7	-0,1952	0,2405	0,0226	-0,9578	1,1799	0,1111
O8	0,2509	-0,2516	-0,0003	1,2314	-1,2347	-0,0017
C9	-0,1569	0,1488	-0,0040	-0,7698	0,7301	-0,0198
O10	0,2708	-0,2661	0,0023	1,3288	-1,3058	0,0115
C11	-0,1462	0,1101	-0,0180	-0,7172	0,5401	-0,0885
C12	0,1371	-0,0355	0,0508	0,6729	-0,1744	0,2492
C13	0,0674	-0,1241	-0,0284	0,3309	-0,6092	-0,1391
C14	0,0736	0,0170	0,0453	0,3609	0,0835	0,2222
C15	0,1526	-0,1681	-0,0077	0,7487	-0,8247	-0,0380
C16	-0,1670	0,2493	0,0411	-0,8197	1,2235	0,2019
C17	0,1294	-0,1368	-0,0037	0,6351	-0,6713	-0,0181
C18	0,0785	-0,0450	0,0167	0,3851	-0,2207	0,0822
O19	0,2969	-0,1346	0,0811	1,4568	-0,6607	0,3981
O20	0,2770	-0,2566	0,0102	1,3592	-1,2590	0,0501
C21	0,1042	-0,1101	-0,0030	0,5112	-0,5404	-0,0146

### Propiedades de óptica no lineal (ONL)

Los valores obtenidos para las polarizabilidades promedios se muestran en la Tabla 7 con un nivel de cálculo DFT/cam-B-3LYP/6-311++G( $d,p$ ), al igual que, el valor de la anisotropía de la polarizabilidad  $\Delta\alpha$  (dependencia de la orientación molecular respecto a un campo eléctrico aplicado) en función de sus tensores (fuerza ejercida sobre una superficie de la molécula) sobre los ejes  $x$ ,  $y$ ,  $z$ . Los resultados obtenidos muestran que la polarizabilidad ( $\alpha_{\text{total}}$ ) del compuesto es un valor positivo, lo cual indica que no existe pérdida de linealidad óptica y por tanto los valores de hiperpolarizabilidad son aceptables para decir que el compuesto en cuestión posee características de óptica no lineal. Lo anterior como consecuencia tanto de la asimetría del compuesto como el alargamiento del sistema conjugado del que consta. La anisotropía calculada de la polarizabilidad del compuesto en estudio es de  $5,2101 \times 10^{-23}$  esu, lo que quiere decir, que cuando un campo eléctrico paralelo o perpendicular al eje molecular incide sobre la molécula distorsiona su nube electrónica con facilidad por la presencia de un ion cercano o un dipolo. Al tener un valor de hiperpolarizabilidad ( $\beta$ ) de  $18,735 \times 10^{-30}$  esu el compuesto sería un material con respuesta óptica no lineal, esto debido a la deslocalización de electrones a lo largo de un esqueleto conjugado y a la asimetría que se presenta gracias a los dos grupos, uno aceptor como los grupos carbonilo (C=O) que entrarían en resonancia con el sistema aumentando así la hiperpolarizabilidad y un grupo electrodonador como lo es el grupo metilendioxo (-OCH<sub>2</sub>O-) que hace una mayor contribución al activar el anillo aumentando su densidad electrónica hacia la cadena de propenona que se encuentra en posición *para* con respecto al fenilo creando un eje de carga preferencial aumentando sus características ópticas, pero además la electronegatividad y el par de electrones solitarios del oxígeno (O) junto con la extensión de la longitud de conjugación del puente  $\pi$ -electrón también conduce a un aumento de la hiperpolarizabilidad molecular, por tanto, se puede considerar al compuesto en estudio como un posible candidato para estudios experimentales de óptica no lineal. El valor de  $\beta$  total obtenido para el compuesto en estudio ha sido comparado con el de la urea y la *p*-nitroanilina, los cuales son compuestos de referencia que tienen un valor de  $\beta_{\text{total}} = 0,4746 \times 10^{-30}$  y  $0,1170 \times 10^{-30}$  esu, respectivamente, al mismo nivel de cálculo, como se muestra en la tabla 8. Al tener un valor de  $\beta = 18,735 \times 10^{-30}$  esu el compuesto en estudio tiene una relación de 39,48 con respecto a la urea y de 160,13 frente a la *p*-nitroanilina, lo que indicaría que puede ser un óptimo

candidato para estudios experimentales de óptica no lineal y posteriormente para aplicaciones optoelectrónicas. Valores más altos de estas propiedades resultan de cálculos a diferentes niveles como se muestra en la Tabla 7.

**Tabla 6.** Momento dipolar ( $\mu$ ), polarizabilidad ( $\alpha$ ), hiperpolarizabilidades ( $\beta$ ) y ( $\gamma$ ) de BDMFP.

**Table 6.** Dipole moment ( $\mu$ ), polarizability ( $\alpha$ ), hyperpolarizability is ( $\beta$ ) and ( $\gamma$ ) of BDMFP.

Parámetro	Chalcona	Urea	<i>p</i> -Nitroanilina
$\mu_{total}$ (D)	1,8867	3,8742	7,2265
$\alpha_{prom}$ (x 10 <sup>-23</sup> esu)	3,4876	4,8879	0,9567
$\Delta\alpha$ (x 10 <sup>-23</sup> esu)	5,2101	0,2839	2,639
$\beta_{tot}$ (x 10 <sup>-30</sup> esu)	18,735	0,4746	0,1170
$\gamma_{tot}$ (x 10 <sup>-36</sup> esu)	91,97	3,060	14,130

**Tabla 7.** Comparación de las propiedades de óptica no lineal (ONL) con 3 métodos para el BDMFP.

**Table 7.** Comparison of the properties of nonlinear optics (ONL) with 3 methods for the BDMFP.

Nivel	$ \mu $ (D)	$\alpha_{ave}$ (10 <sup>-23</sup> esu)	$\Delta\alpha$ (10 <sup>-23</sup> esu)	$\beta_v$ (10 <sup>-30</sup> esu)	$\gamma$ (10 <sup>-36</sup> esu)
DFT/cam-B3LYP/6-31G(2d)	2,0925	3,2028	5,5209	17,288	71,28
DFT/cam-B3LYP/6-311++G(d,p)	1,8867	3,4876	5,2101	18,735	91,97
M06-2X/6-311++G(d,p)	1,8460	3,4453	5,0873	18,669	89,39

### Acoplamiento Molecular

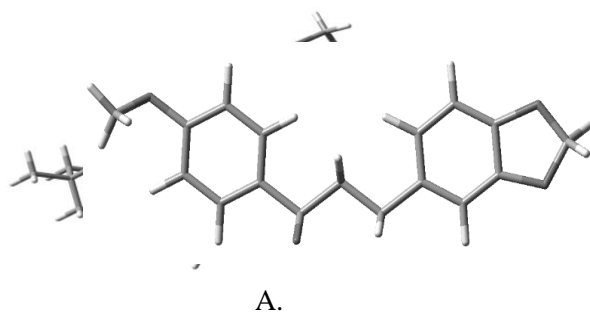
La estructura empleada para el análisis de acoplamiento molecular, fue obtenida por un estudio conformacional empleando el programa FullMonte, el cual realizo un análisis probabilístico de los posibles conformeros más estables energéticamente hablando del compuesto, obviando los obtenidos con valores negativos o frecuencias imaginarias. Con 3 de los conformeros de menor energía, se sometieron a una interacción o acoplamiento ciego y dirigido frente al receptor de membrana tipo B de endotelina; que presentó una posible interacción cuando se realizó la búsqueda en el motor online SwisstargetPrediction. La proteína en cuestión presenta patrones de acoplamiento o moléculas conocidas que tengan interacción o que intervengan en procesos biológicos con la misma; por ello se conoce el sitio activo, además de que la plataforma online de MetaPocket, sugiere que la proteína presenta unos bolsillos catalíticos o grupos de aminoácidos en los que la enzima puede tender a interactuar más; dichos grupos de aminoácidos, coinciden con algunos resultados obtenidos en el acoplamiento molecular con el compuesto estudiado en esta trabajo y el compuesto de referencia Bosentan.

En la tabla 8, se muestran los modos de acoplamiento más representativos con su respectivo valor de energía de afinidad, del péptido interactúa, para la chalcona y para el Bosentan; encontrándose que a pesar que sus valores de energía son muy diferentes, coinciden en el sitio activo donde el Bosentan ejerce su actividad inhibitoria al receptor tipo B de Endotelina, lo que proporciona idea de la posible actividad de la chalcona.

**Figura 13.** Moléculas de estudio para el acoplamiento BDMFP (A) y Bosentan (B).

**Figure 13.** Study molecules for BDMFP (A) and Bosentan (B) coupling.

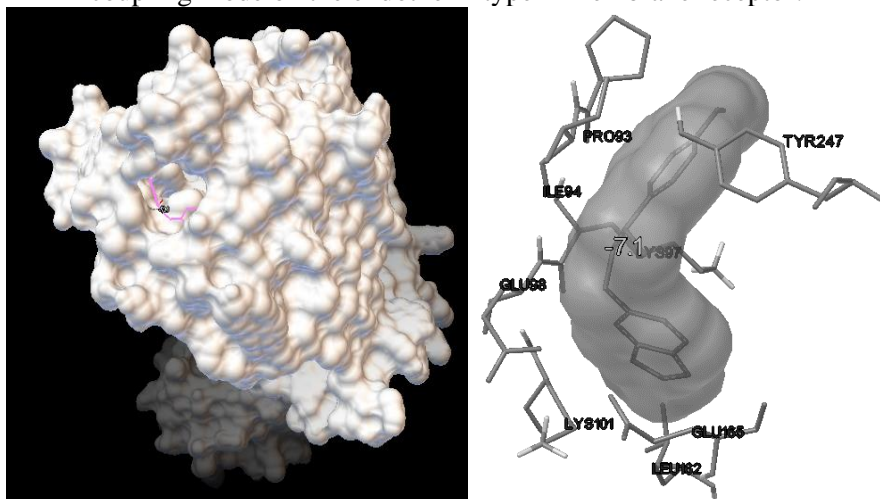




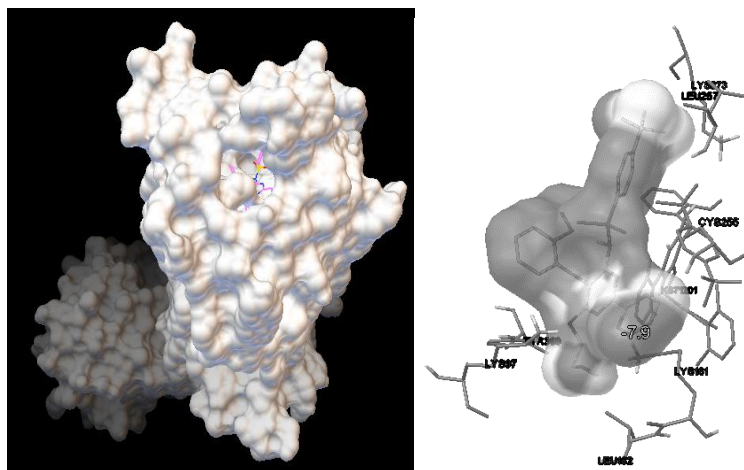
**Tabla 8.** Comparación de valores para los modos de acoplamiento de BDMFP y el Bosentan.  
**Table 8.** Comparison of values for the BDMFP and Bosentan coupling modes.

Modo de acoplamiento	Energía kcal/mol	
	Chalcona	Bosentan
1	-7.1	-7.9
2	-7.1	-7.8
3	-6.9	-7.6
4	-6.8	-7.5
5	-6.7	-7.5
6	-6.6	-7.5
7	-6.5	-7.5 </td
8	-6.5	-7.5
9	-6.4	-7.4
10	-6.4	-7.4

**Figura 14.** Modo de acoplamiento de BDMFP en el receptor de membrana tipo B de Endotelina.  
**Figure 14.** BDMFP coupling mode on the endothelin type B membrane receptor.



**Figura 15.** Modo de acoplamiento del Bosentan en el receptor de membrana tipo B de endotelina.  
**Figure 15.** Bosentan coupling mode in the endothelin type B membrane receptor.



El compuesto BDMFP y el de referencia Bosentan, coinciden en tres sitios o bolsillos catalíticos a lo largo del receptor de membrana tipo B de endotelina, a pesar de su diferencia en términos de energía, se puede considerar que el compuesto en estudio, presente actividad frente a la vasoconstricción ocasionada por la endotelina en el cuerpo humano, por ello se recomienda un estudio futuro in Vivo, de la actividad biológica de dicho compuesto.

## CONCLUSIONES

Por medio de los diferentes niveles de cálculo empleados para este proyecto, se realizó la optimización la geometría del compuesto para establecer las longitudes de enlaces, ángulos de enlace y los ángulos diedros de la molécula por lo que se logró concluir la planaridad que posee y mediante la optimización se obtuvieron datos teóricos acerca de las transiciones en el UV-Visible y de espectroscopia infrarroja (IR). Se lograron determinar la energía de los orbitales HOMO-LUMO con su respectivo band-gap, presentando estas buenas propiedades electrónicas; se calculó y analizó el mapa de potencial electrostático (MPE) teórico y se logró establecer los sitios de mayor y menor densidad electrónica, por medio del análisis NBO se obtuvo la hibridación de cada orbital molecular, su ocupación electrónica y la contribución respectiva de los orbitales para los átomos más representativos, usando las funciones de Fukui se pudo establecer los sitios más susceptibles para que se lleve a cabo reacciones nucleofílicas, electrofílicas y radicalarias; el compuesto en estudio presenta una alta relación de óptica no lineal con respecto a la urea *p*-nitroanilina, por lo que puede considerarse un posible candidato para aplicaciones de materiales ópticos y electrónicos. En cuanto al acoplamiento realizado, se evidencia que el compuesto de interés presenta interacciones frente al receptor de membrana tipo B de Endotelina; lo que en términos de actividad biológica se refiere es que puede presentar antagonismo el BDMFP así como el Bosentan, teniendo en cuenta que las interacciones entre estos compuestos es parecida en los 3 tipos de bolsillos catalíticos en los que coinciden, por ello se recomienda realizar un estudio más detallada de dichas interacciones para comprender la posible acción farmacológica que genere el BDMFP.

## REFERENCIAS

- [1] S.S.H. Mao, Y. Ra, L. Guo, C. Zhang, L.R. Dalton, A. Chen, S. Garner, W.H. Steier. "Progress toward Device-Quality Second-Order Nonlinear Optical Materials. 1. Influence of Composition and Processing Conditions on Nonlinearity, Temporal Stability, and Optical Loss", *Chemistry of Materials.*, 10(1), 146-155, 1998.
- [2] S. Senthana, S. Srinivasanb & S. Kabilana. "Synthesis, Molecular Structure, Spectral, Thermal, and DFT Studies of an Organic Crystal: 1-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-3-phenylprop-2-en-1-One", *Molecular Crystals and Liquid Crystals.*, 609, 249-265, 2015.

- [3] E.D. D'Silva, G.K. Podagatlapalli, S.V. Rao, D.N. Rao, S.M. Dharmaprakash. "New, High Efficiency Nonlinear Optical Chalcone Co-Crystal and Structure-Property Relationship", *Crystal Growth & Design*, 11(12), 5362-5369, 2011.
- [4] K. Akhtari, K. Hassanzadeh, B. Fakhraei, N. Fakhraei, H. Hassanzadeh, S.A. Zarei. "A density functional theory study of the reactivity descriptors and antioxidant behavior of Crocin", *Computational and Theoretical Chemistry*, 1013, 123-129, 2013.
- [5] A. Suvitha, S. Periandy, P. Gayathri. "Vibrational frequency analysis, FT-IR, FT-Raman, ab initio, HF and DFT studies, NBO, HOMO-LUMO and electronic structure calculations on pycolinaldehyde oxime", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 117, 216-224, 2014.
- [6] D. Paschoal, H.F. Dos Santos, "Assessing the quantum mechanical level of theory for prediction of linear and nonlinear optical properties of push-pull organic molecules", *Journal of Molecular Modeling*, 19, 2079-2090, 2013.
- [7] Romani E, Ladetto M, Brandán S. "Structural and vibrational studies of the potential anticancer agent, 5-difluoromethyl-1,3,4-thiadiazole-2-amino by DFT calculations", *Computational and Theoretical Chemistry*, 1011, 57-64, 2013.
- [8] Kutsyna L, Korneeva O. The electronic structure of 1,3,5-triphenylpyrazole. *Journal of Applied Spectroscopy*, 15(2), 1027-1031, 1971.
- [9] Parr, R.G., Szentpály, L., Liu S.: Electrophilicity index. *Journal of the American Chemical Society*. 121, 1922 a 1924 (1999)
- [10] F. Nuñez, E. Arguello, R. Vivas. "Density functional study on electronic structures and reactivity in methyl-substituted chelates used in organic light-emitting diodes", *International Journal of Quantum Chemistry*, 110(9), 1622-1636, 2010.
- [11] E. Romani, S. Brandán. "Structural and spectroscopic studies of two 1,3-benzothiazole tautomers with potential antimicrobial activity in different media. Prediction of their reactivities", *Computational and Theoretical Chemistry*, 1061, 89-99, 2015.
- [12] Frisch M, Trucks G, Schlegel H, Scuseria G, Robb M, Cheeseman J, et. al. Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [13] Dennington R, Keith T, Millam J. GaussView, Version 5. Semichem Inc., Shawnee Mission, KS, (2009).
- [14] Blanco-Acuña EF, Pérez-Hincapié L, Pérez-Gamboa A, Castellar-Ortega G, Cely-Bautista M. Estudio computacional conformacional, espectroscópico, ONL, HOMO-LUMO y reactividad de 1,3,5-trifenilpirazol. *rev.ion*. 2018;31(2):51-66. doi:10.18273/revion.v31n2-2018004.
- [15] N. Sundaraganesan, S. Ilakiamani, H. Saleem, P. Wojciechowski, D. Michalska. "FT-Raman and FT-IR spectra, vibrational assignments and density functional studies of 5-bromo-2-nitropyridine", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 61, 2995-3001, 2005.
- [16] R. Ocaya, G. A. Al-Sehemi, A. Al-Ghamdi, F. El-Tantawy, F. Yakuphanoglu. "Organic semiconductor photosensors", *Journal of Alloys and Compounds*, 702, 520-530, 2017.
- [17] J. Costa, R. Taveira, C. Lima, A. Mendes, L. Santos. "Optical band gaps of organic semiconductor materials", *Optical Materials*, 58, 51-60, 2016.
- [18] López J, Ensuncho A, Robles J. "Estudio teórico de la reactividad química y biológica de cisplatino y algunos derivados con actividad anticancerosa", *Información Tecnológica*, 24 (3): 3-14, 2013.
- [19] R. Pearson. "Hard and soft acids and Basis", *Journal of American Chemical Society*, 85 (22), 3533-39, 1963.