

**Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea**  
**Facultad de Ciencias Químicas/Kimika Zientzien Fakultatea**

*Grado en Química*

TRABAJO FIN DE GRADO

**ESTUDIO COMPUTACIONAL DE  
COMPLEJOS ARENO-RUTENIO  
FOTOACTIVABLES**

**Autora:** Oksana Azpitarte Aguirre

**Dirigido por:** Elixabete Rezabal, Xabier Lopez y Luca Salassa

San Sebastián, Junio de 2018



# ÍNDICE

<b>1. RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>2</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>3</b>
2.1 Complejos de rutenio.....	5
2.2 Complejos areno-rutenio .....	7
2.3 Características deseables para fármacos fotoactivables basados en metales.....	9
2.4 Mecanismos de acción de los fármacos .....	10
<b>3. BASE TEÓRICA .....</b>	<b>12</b>
3.1 Fundamentos de la mecánica cuántica .....	12
3.2 Herramientas de la química computacional .....	13
3.3 Aproximación de Born-Oppenheimer.....	15
3.4 Optimización de la geometría .....	17
3.5 Teoría funcional de densidad (DFT) .....	19
3.6 Conjunto de Bases de Funciones .....	20
3.7 Fotoquímica: Estudio de los estados excitados electrónicos .....	21
3.7.1 Clasificación de los estados excitados y tipos de transiciones.....	23
3.7.2 Caracterización de la emisión .....	27
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>29</b>
4.1 Objetivo.....	29
4.2 Resultados .....	31
4.2.1 Distancias de los ligandos con respecto a Ru(II) en los estados singletes y tripletes para cada complejo .....	31
4.2.2 Energías de los estados singletes y tripletes en cada uno de los complejos .....	33
4.2.3 Densidad de espín .....	33
4.2.4 Espectro de absorción.....	35
4.3 Discusión.....	49
4.3.1 Distancias de los ligandos con respecto a Ru(II) en los estados singletes y tripletes para cada complejo. ....	49
4.3.2 Energías de los estados singletes y tripletes de los complejos.....	51
4.3.3 Densidad de espín .....	51
4.3.4 Espectro de absorción.....	52
<b>5. CONCLUSIONES .....</b>	<b>54</b>
<b>CONCLUSIONS.....</b>	<b>57</b>
<b>6. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>59</b>



## 1. RESUMEN

En este trabajo hemos estudiado un complejo de areno-rutenio tetraédrico con propiedades anticancerígenas, el cual está formado por los ligandos *p*-cimeno, 1,10-fenantrolina-5,6-diona (quelato bidentado) y la piridina (grupo saliente). Cuando irradiamos con luz este compuesto, la piridina se disocia del rutenio, entrando una molécula de agua. Por lo tanto, el mecanismo de acción es fotodisociativo.

En un medio acuoso, el ligando 1,10-fenantrolina-5,6-diona sufre una hidrólisis de las cetonas. Sin embargo, no sabemos con exactitud el número y posición de las cetonas que se hidrolizan. Por este motivo, el objetivo de este trabajo ha sido estudiar todos los casos posibles de hidrolización, para poder hacer una comparación con los datos experimentales y una aproximación de cuál de ellos podría ser el complejo obtenido experimentalmente. Además de esto, también hemos analizado si dicha hidrólisis influye en el mecanismo de acción fotodisociativo.

En el estudio del efecto de la sustitución de las cetonas por los grupos –OH, hemos utilizado las herramientas de la química teórica para analizar; (i) las distancias de los ligandos con respecto al rutenio, con el fin de ver la disociación de la piridina; (ii) las energías de las geometrías de los estados singletes fundamentales ( $S_0$ ) y tripletes fundamentales ( $T_1$ ), para observar cómo la presencia de los hidroxilos puede estabilizar o desestabilizar la geometría del complejo; (iii) la densidad de espín y (iv) el espectro de absorción.

## ABSTRACT

In this work we have studied a tetrahedral ruthenium-arene complex with anticancer properties, which is formed by the ligands p-cymene, 1,10-phenanthroline-5,6-dione (bidentate chelate) and pyridine (leaving group). When we irradiate this compound with light, pyridine dissociates from ruthenium, and is substituted by a molecule of water. Therefore, the mechanism of action is photodissociative.

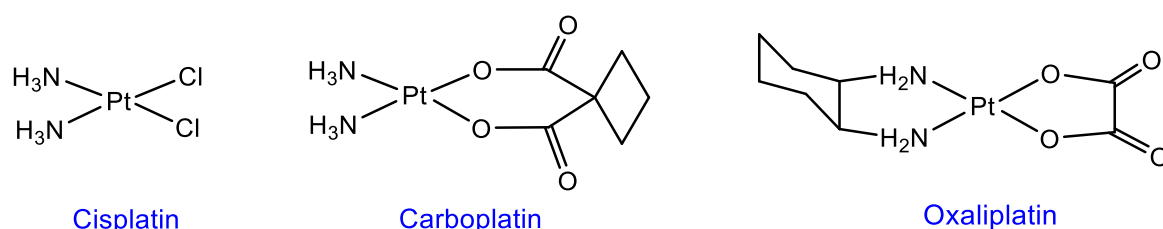
In an aqueous medium, the ligand 1,10-phenanthroline-5,6-dione undergoes a hydrolysis of the ketones. However, we do not know the number and position of ketones which hydrolyze. For this reason, the aim of this work has been to study all the possible cases of hydrolyzation, in order to make a comparison with the experimental data and determine which of them could be the complex obtained experimentally. In addition to this, we have also analyzed whether the mentioned hydrolysis influence in the mechanism of photodissociative action.

In the study of the effect of the replacement of ketones by the -OH groups, we have used the tools of theoretical chemistry to analyze; (i) the distances of the ligands with respect to ruthenium, in order to see the dissociation of pyridine; (ii) the energies of the geometries of the fundamental singlet states ( $S_0$ ) and fundamental triplets ( $T_1$ ), to observe how the presence of the hydroxyl can stabilize or destabilize the geometry of the complex; (iii) the spin density and (iv) the absorption spectrum.

## 2. INTRODUCCIÓN

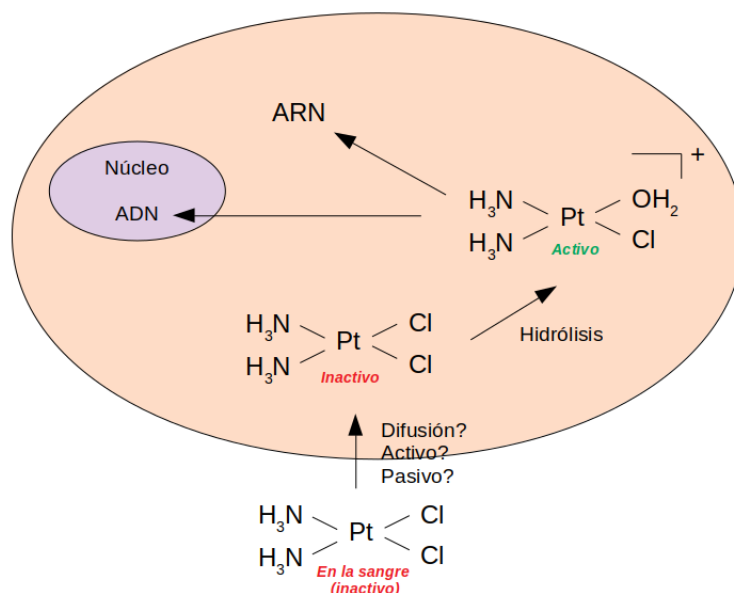
A día de hoy, el cáncer sigue siendo una de las enfermedades más estudiadas, tanto en el ámbito de la medicina como en el de la química. Esta enfermedad, es una de las principales causas de mortalidad en el mundo (en el año 2012 se registraron 8,2 millones de fallecimientos)<sup>[1]</sup>, a pesar de que la tasa de supervivencia haya aumentado. Este incremento se debe a años de investigación y al estudio de los mecanismos de acción de los tratamientos, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Una manera de tratar a los enfermos es mediante quimioterapia. En este tipo de tratamiento, los compuestos más utilizados son los compuestos de platino, dadas sus propiedades antitumorales. Hasta la fecha, el cisplatino [cis-diaminodicloroplatino(II)] y sus análogos (ver Figura 1) son usados para tratar varios tipos de tumores<sup>[2]</sup> (como por ejemplo, tumores urogenitales, carcinomas cervicales, melanomas...)<sup>[3]</sup>.



**Figura 1.** Complejos de platino(II).

La actividad del cisplatino se muestra en la Figura 2. El primer paso es la administración del fármaco, el cual circula por la sangre de manera inactiva. Después, el fármaco entra en la célula mediante diversos mecanismos (sea por difusión activa o pasiva). Una vez dentro de la célula, se da la hidrólisis del complejo, provocando la disociación de los cloruros y dando lugar a un complejo catiónico (activo). Este complejo activo es el que se enlaza con el ADN que se sitúa en el interior del núcleo o con el ARN, que se sitúa en el citoplasma<sup>[2][4]</sup>.

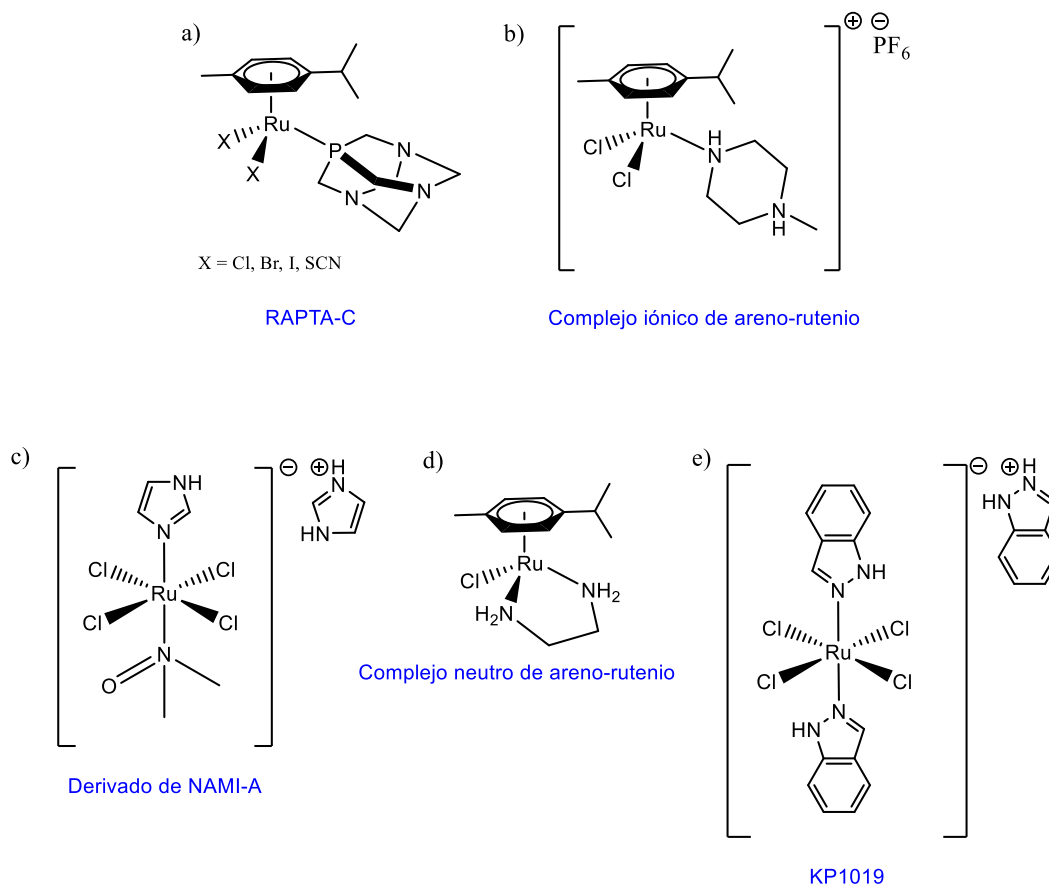


**Figura 2.** La actividad del cisplatino fuera y dentro de la célula.

Sin embargo, los fármacos de platino tienen sus inconvenientes, dado que son altamente tóxicos y causan efectos secundarios (provocando nefrotoxicidad, neurotoxicidad y emetogenesis). Por otra parte, se ha visto que a los pacientes que se les administra estos fármacos de platino(II), han mostrado cierta resistencia hacia ellos con el tiempo<sup>[5]</sup>.

Por este motivo, teniendo en cuenta el mecanismo de acción del cisplatino y a su vez, intentando evitar o disminuir su toxicidad y sus efectos adversos, se han empezado a estudiar los complejos de rutenio, puesto que han demostrado tener propiedades anticancerígenas<sup>[3]</sup> (ver Figura 3).





**Figura 3.** Complejos de Ru(II/III).

## 2.1 Complejos de rutenio

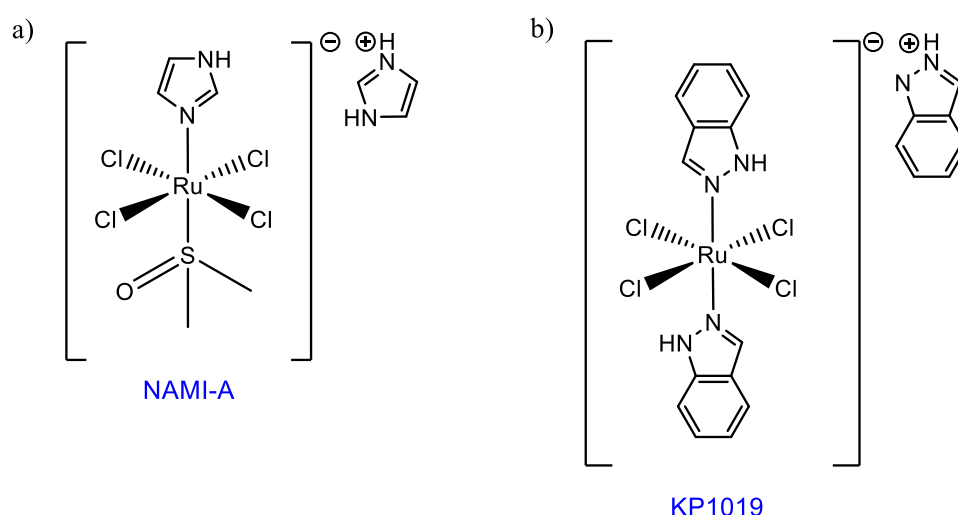
En los últimos años, el rutenio se ha convertido de gran interés, particularmente por su menor toxicidad y que algunos de los complejos del mismo han mostrado cierta selectividad hacia las células cancerígenas<sup>[6][7]</sup>.

Los primeros compuestos de rutenio que se estudiaron contra el cáncer, fueron los complejos de cloro-aminas<sup>[2]</sup>. Durig y otros<sup>[2]</sup> observaron que el complejo de Ru(III) *fac*-Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub> inducía el crecimiento de los filamentos de las células *E. coli* y para que se diera este crecimiento, la concentración necesaria para ello, era la misma que la de cisplatino<sup>[8]</sup>. Pasados unos años, Clarke<sup>[2]</sup> evaluó el complejo mencionado y el complejo Ru(II) *cis*-Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> para sus propiedades anticancerígenas. De esta evaluación se concluyó que aunque las moléculas estuvieran activas, no eran lo suficientemente solubles para el uso farmacéutico<sup>[9]</sup>. En los siguientes años, se estudiaron una gran cantidad de complejos de Ru(II) y Ru(III), para sus propiedades

citotóxicas, como por ejemplo: aminocarboxilatos, dimetilsulfóxidos, polipiridiles y arilazopiridinas<sup>[2]</sup>.

Por otro lado, se ha visto que los complejos con estado de oxidación rutenio(II), se coordinan más rápido a las biomoléculas que los rutenio(III)<sup>[9]</sup>, por lo que se ha sugerido que el rutenio(III) se reduce *in vitro* a rutenio(II)<sup>[10]</sup>. Esta reducción se cree que se debe a que las células de nuestro cuerpo contienen agentes reductores (glutaciona y otras proteínas redox) y que las células cancerígenas son pobres en oxígeno y más ácidas de lo normal<sup>[11]</sup>. Por lo tanto, este tipo de mecanismo de activación, propuesto por Clarke, se conoce como: la hipótesis de “activación mediante reducción”<sup>[12]</sup>.

Sin embargo, el logro más significativo fue la introducción de ligandos imidazol e indazol por Keppler<sup>[2]</sup>: los compuestos isoelectrónicos de Ru(III) [imiH]*trans*-[Ru(N-imi)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] y [indH]*trans*-[Ru(N-ind)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] (KP1019) (ver Figura 4b) eran activos para numerosos tipos de tumores, particularmente en los que con los compuestos de platino eran resistentes.<sup>[11]</sup> Por otra parte, Alessio y Sava alegaron que el complejo Ru(III) *trans*-[Ru(N-imi)(S-dmso)Cl<sub>4</sub>] (NAMI-A) (ver Figura 4a) era específicamente activo contra los tumores metastásicos en ratones<sup>[13]</sup>.



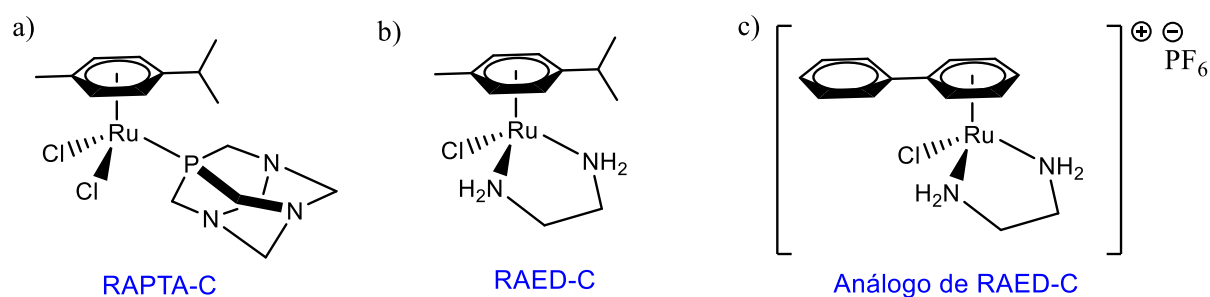
**Figura 4.** a) NAMI-A (Alessio y Sava) y b) KP1019 (Keppler).

## 2.2 Complejos areno-rutenio

Los complejos areno rutenio contienen la siguiente fórmula general:  $[(\eta^6\text{-areno})\text{Ru}(\text{L})(\text{X})]^{n+}$ , donde L es un ligando quelato bidentado y X es un grupo saliente (halógenos, normalmente). El interés de este tipo de complejos para la aplicación en la quimioterapia, se debe a su versatilidad sintética, es decir, que variando el ligando o el grupo saliente, obtenemos una gran variedad de complejos con diferentes propiedades antitumorales y antimetastásicas<sup>[14]</sup>.

Dyson y Sadler<sup>[15][16]</sup>, después de que los complejos areno rutenio fueran introducidos como compuestos anticancerígenos por Tocher y otros más<sup>[2]</sup>, observaron un aumento de la citotoxicidad a la hora de coordinar un agente anticancerígeno como el metronidazol [1- $\beta$ -(hidroxietil)-2-metil-5-nitro-imidazol] al fragmento de rutenio diclorobenceno<sup>[17]</sup>.

RAPTA-C<sup>[18]</sup> y el análogo de RAED-C<sup>[19]</sup> son el prototipo de complejos de areno-rutenio que se evaluaron para propiedades anticancerígenas en 2001 (ver Figura 5)<sup>[2]</sup>.



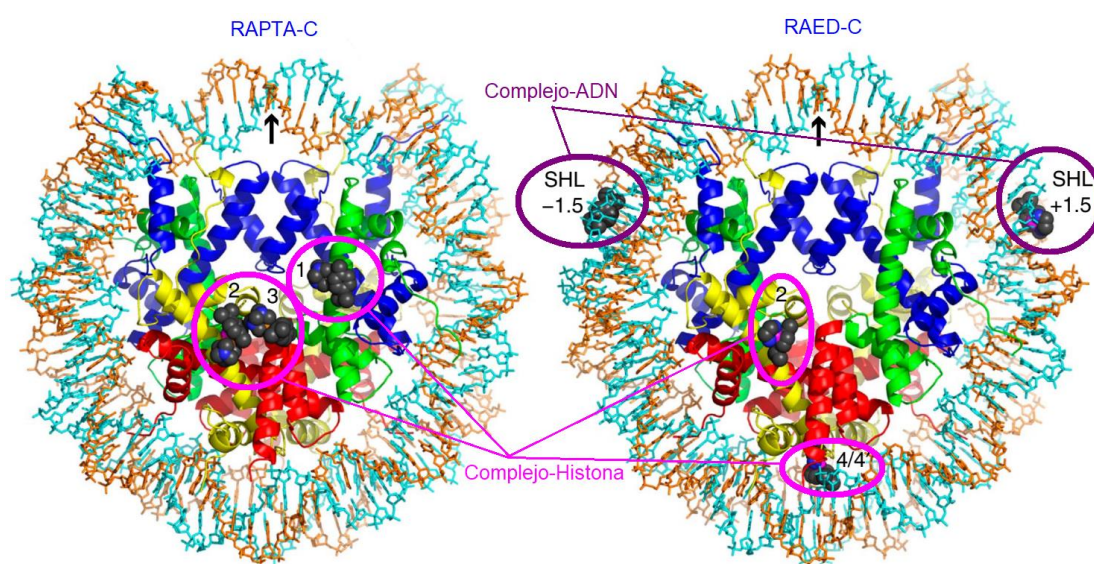
**Figura 5.** Prototipo de los complejos de areno-rutenio, citados por Dyson y Sadler.

RAPTA-C (ver Figura 5a) tiene una mayor actividad *in vivo* que *in vitro*, en el cual se muestra la inhibición del crecimiento y la expansión de la metástasis pulmonar, como se ha podido comprobar en los ratones CBA<sup>[15]</sup>. Sin embargo, es inactivo ante

los tumores primarios<sup>[20]</sup>. Al contrario de los complejos de fosfina del grupo RAPTA, los complejos dietilamina del grupo RAED (ver Figura 5b,c) presentan una alta citotoxicidad *in vitro* de manera hexafluorofosfato salina, además de ser muy activos *in vivo*<sup>[2]</sup>. RAED-C (ver Figura 5b), en particular, muestra una alta citotoxicidad y actúa contra los tumores primarios, al igual que el cisplatín<sup>[20]</sup>.

A pesar de que RAPTA-C y RAED-C sean muy parecidos estructuralmente, el comportamiento de cada uno es diferente a la hora de interactuar con el ADN y las proteínas (histonas) (ver Figura 6). Los aductos RAPTA-C y RAED-C aparecen en los espacios llenos, donde los números del 1 al 4 (en círculos rosas) están asociados a las histonas y SHL  $\pm 1.5$  (en círculos morados) al ADN<sup>[20]</sup>. Sin embargo, según los estudios realizados, RAPTA-C puede crear aductos con el ADN y RAED-C con las histonas, pero en un menor porcentaje<sup>[20]</sup>.

Esto puede sugerirnos que dicha interacción depende del ligando y por lo tanto, la actividad de cada complejo está en función de los ligandos que rodean el metal.



**Figura 6.** Estructuras químicas y los aductos nucleosomales de RAPTA-C y RAED-C<sup>[20]</sup>. Las histonas (tipo de proteína que se encuentra en los cromosomas) se muestran en color azul, verde, amarillo y rojo. Las dos hebras de ADN se muestran en cian y naranja. El complejo se muestra con bolitas de color negro, azul y rosa.

El complejo de nuestro trabajo es similar estructuralmente a RAPTA-C y RAED-C, además de ser fotoactivable. Los fármacos fotoactivables son un tipo de complejos que se mantienen como precursores inactivos hasta que son irradiados con una fuente de luz.

### 2.3 Características deseables para fármacos fotoactivables basados en metales

Con respecto a la identidad de un fármaco, las características a tener en cuenta son las siguientes<sup>[21]</sup>:

- ❑ Solubilidad acuosa.
- ❑ La capacidad que tiene dicho fármaco para entrar en la célula.
- ❑ La estabilidad del fármaco en un entorno biológico.
- ❑ Una gran diferencia entre la citotoxicidad en presencia y ausencia de la radiación, con el fin de limitar los efectos secundarios no deseados, que podrían reducir la eficacia de la misma.
- ❑ La longitud de onda deseable para la activación del fármaco está entre 620-850 nm, dado que en este rango la penetración de la radiación en la piel es máxima. Debemos tener en cuenta que este criterio de la profundidad con la que penetra la luz en un tejido, depende de la longitud de onda y del tipo de tejido<sup>[22][23]</sup>.

El complejo que estudiamos en este trabajo, se activa alrededor de 460 nm. Por este motivo, el intervalo de longitud de onda que analizamos se sitúa entre 300-400 nm.

- ❑ La dependencia del mecanismo de la quimioterapia fotoactivable (PACT) con respecto al O<sub>2</sub>, dado que los tumores presentan diferentes niveles de

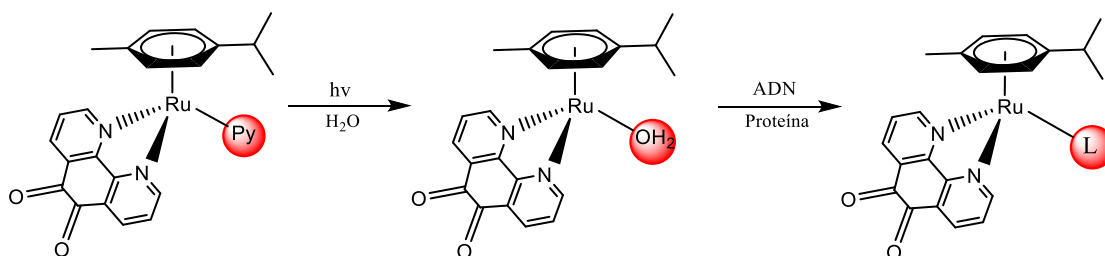
oxigenación<sup>[24]</sup>. Estos niveles afectan al funcionamiento del fármaco cuando se activa, haciendo que pueda variar con la cantidad de oxígeno que haya. En algunos casos, la escasez de oxígeno disminuye la eficacia del fármaco, como por ejemplo en la terapia fotodinámica, dado que son agentes que necesitan oxígeno (PDT, photodynamic therapy) y en algunos complejos fotoactivables, la presencia o abstinencia del oxígeno puede favorecer el mecanismo a la hora de ser activados<sup>[21]</sup>.

- ❑ La eficiencia del proceso fotoquímico o el rendimiento cuántico.

## 2.4 Mecanismos de acción de los fármacos

Cuando activamos un fármaco mediante la luz, el mecanismo de acción anticáncer puede dar lugar a alguna de estas tres categorías<sup>[21]</sup>:

- ❑ **Fotodisociación.** Es un proceso fotoquímico, mediante el cual se produce la disociación de uno o más de los ligandos. En el caso de nuestro complejo (ver Figura 7), se da la disociación de la piridina y en su lugar entra el agua. Posteriormente, este complejo se enlaza al ADN (mediante un enlace directo entre el Ru(II) y la base nitrogenada, siendo guanina la más selectiva<sup>[25]</sup>) o a la proteína, causando la salida del agua.

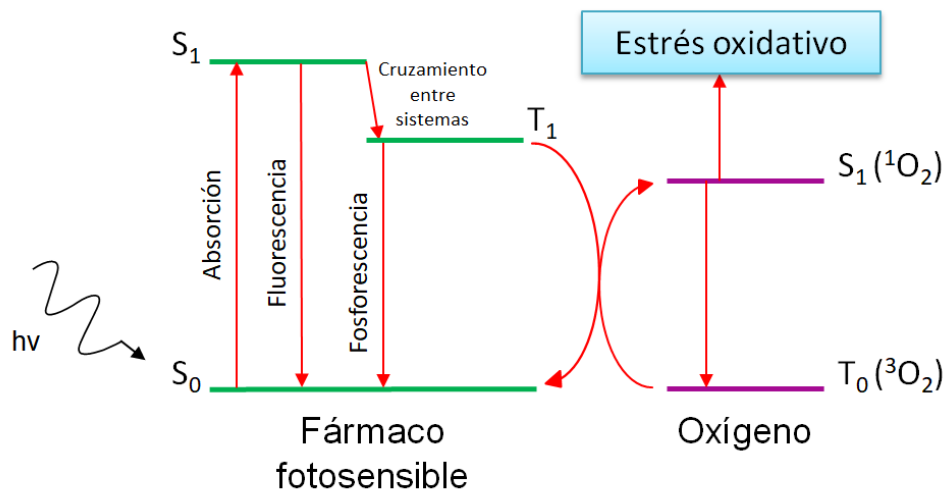


**Figura 7.** Fotodisociación del complejo de este trabajo.

Experimentalmente, hemos observado que en nuestro complejo la disociación de la piridina se da alrededor de  $\lambda = 460$  nm.

❑ **Fotosensibilización.** Este tipo de mecanismo se da en las terapias fotodinámicas.

El estado triplete excitado de un complejo puede reaccionar con el estado fundamental triplete del oxígeno. De esta manera, el complejo se desactiva, pasando su energía al oxígeno (ver figura 8). Para que esta reacción pueda ser posible, la energía del estado excitado del triplete debe ser de  $\geq 94$  kJ/mol en comparación al estado fundamental, dado que esta es la energía necesaria para que el oxígeno pase a su estado excitado.<sup>[21]</sup> Una vez dada esta reacción, la nueva configuración del oxígeno provoca daños en el ADN, destrucción de las proteínas y por último, lisis de la célula (es decir, la membrana de la célula se deteriora, haciendo que la célula se muera)<sup>[26][27]</sup>.



**Figura 8.** Diagrama simplificado de Jablonski para un fármaco fotosensible en la terapia fotodinámica.

❑ **Reacción fototérmica.** La energía del estado excitado formado por la fotoactivación se disipa en forma de calor, el cual conlleva a la destrucción de las células cancerígenas.

En este trabajo vamos a estudiar un complejo de areno-rutenio fotoactivable, el cual sufre la disociación de la piridina mediante el mecanismo de fotodisociación.

### 3. BASE TEÓRICA

En este proyecto hemos utilizado las herramientas teóricas de la química cuántica para estudiar las propiedades del complejo de rutenio seleccionado.

#### 3.1 Fundamentos de la mecánica cuántica

La química cuántica es la aplicación de los postulados, las leyes y la mecánica cuántica a los sistemas químicos. Por lo tanto, debemos hacer una breve reseña de los postulados<sup>[28]</sup>:

**Postulado 1:** Cada propiedad observable de un sistema físico está asociado con una función de onda,  $\varphi(\vec{q}, t)$ , dependiente de las coordenadas de posición  $\vec{q}$  de las partículas que componen el sistema y del tiempo ( $t$ ). Esta función debe ser unívoca, continua, con derivadas continuas, de cuadrado integrable y normalizada.

**Postulado 2:** A cada observable físico  $A$  le corresponde un operador lineal y hermítico  $\hat{A}$ .

**Postulado 3:** Se dice que  $\varphi_n$  es una función propia de  $\hat{A}$  y  $a_n$  es un valor propio de  $\hat{A}$ , si:

$$\hat{A} \varphi = a_n \varphi_n \quad (2.1)$$

**Postulado 4:** Suponiendo que tenemos un estado de mezcla de  $\varphi = \sum_n \varphi_n c_n$ . Entonces, la medición individual del observable  $A$  dará un valor propio  $a_n$ , con una probabilidad de  $|c_n|^2$  y después de la medición, el sistema se colapsará a un estado  $\varphi_n$ . De este modo, en un estado  $\varphi_n$ , el valor promedio de un conjunto de mediciones es el siguiente:



$$\langle A \rangle = \frac{\int_{R^n} \varphi^* \hat{A} \varphi dq}{\int_{R^n} \varphi^* \varphi dq} \quad (2.2)$$

**Postulado 5:** La ecuación temporal de un sistema en el estado  $\varphi$ , se describe con la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo:

$$\frac{-\hbar}{i} \frac{\partial \varphi}{\partial t} = \hat{H} \varphi \quad (2.3)$$

donde  $\hat{H}$  es el Hamiltoniano (es decir, la energía) del operador del sistema.

**Postulado 6:** Las partículas poseen una propiedad fundamental denominada espín, que toma un valor entero (bosones) o semientero (fermiones) característico de cada partícula. Si el sistema contiene diversas partículas indistinguibles, la función de onda del sistema debe ser simétrica (bosones) o antisimétrica (fermiones) a la hora de intercambiar la descripción de dos de las mencionadas partículas.

### 3.2 Herramientas de la química computacional

En este apartado, vamos a introducir las herramientas teóricas utilizadas para poder estudiar el comportamiento de nuestros complejos. Para ello, primero vamos a definir ciertos conceptos y fundamentos que utilizaremos de aquí en adelante.

La química cuántica nos permite el estudio de las propiedades químicas (sea la energía, la distribución electrónica del estado fundamental...), la reactividad química, etc. de los átomos o de las moléculas, para entender el porqué de su comportamiento<sup>[29][30]</sup>.

Las propiedades de los átomos o moléculas, se determinan mediante la función de

onda. Para poder lograr esta función, debemos resolver la siguiente ecuación:

$$\hat{H} \varphi_{tot} = E_{tot} \varphi_{tot} \quad (2.4)$$

donde  $\hat{H}$  es el operador Hamiltoniano y está compuesto por los siguientes términos:

$$\hat{H} = \hat{T}_N + \hat{V}_{NN} + \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{eN} \quad (2.5)$$

Es decir, este operador está compuesto por cinco términos, los cuales vamos a clasificar según de lo que dependan:

- ❑ Los operadores que dependen de la posición del núcleo,  $R_\alpha$ .
  - ❑  $\hat{T}_N$  : operador de energía cinética del núcleo.
  - ❑  $\hat{V}_{NN}$ : operador de energía potencial de núcleo-núcleo.
  
- ❑ Los operadores que dependen de la posición del electrón  $r_i$ .
  - ❑  $\hat{T}_e$  : operador de energía cinética del electrón.
  - ❑  $\hat{V}_{ee}$ : operador de energía potencial de electrón-electrón.
  
- ❑ El operador que depende de la posición del núcleo  $R_\alpha$  y del electrón  $r_i$ .
  - ❑  $\hat{V}_{eN}$  : operador de energía potencial del electrón-núcleo.

De esta manera, la función de onda total, también está en función de la posición del núcleo, como podemos ver en la siguiente ecuación:

$$(\hat{T}_N + \hat{V}_{NN} + \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{eN}) \varphi_{tot}(R_\alpha, r_i) = E_{tot} \varphi_{tot}(R_\alpha, r_i) \quad (2.6)$$

### 3.3 Aproximación de Born-Oppenheimer

Resolviendo la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo para las moléculas, obtenemos el resultante  $\varphi$ , el cual nos da la información sobre el sistema (sea la energía, la geometría, la reactividad...). El Hamiltoniano  $\hat{H}$  para una molécula se representa de la siguiente manera:

$$\hat{H} = \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{eN} + \hat{V}_{NN} + \hat{T}_e + \hat{T}_N \quad (2.7)$$

$$\hat{H} = -\sum_i \frac{\nabla_i^2}{2} - \sum_A \frac{1}{2M_A} \frac{\nabla_A^2}{2} - \sum_A \sum_i \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i>j} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A>B} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (2.8)$$

donde A y B representan a los núcleos, mientras que i y j representan a los electrones.  $\hat{T}_N$  y  $\hat{T}_e$  son los operadores cinéticos para los núcleos y electrones y los 3 términos restantes corresponden a las interacciones entre las partículas, las cuales se refieren a la repulsión electrón-electrón ( $\hat{V}_{ee}$ ), núcleo-núcleo ( $\hat{V}_{NN}$ ) y electrón-núcleo ( $\hat{V}_{eN}$ ).

Un punto muy importante a tener en cuenta es que para muy pocos sistemas se conoce la solución exacta a esta ecuación. Esto significa que la mayoría de las especies químicas quedan fuera de este reducido grupo y para poder resolver esta ecuación de Schrödinger independiente del tiempo, se debe hacer mediante ciertas aproximaciones.

Una de las aproximaciones más utilizadas es la llamada aproximación de Born-Oppenheimer, en la cual se propone el desacoplamiento de los movimientos del núcleo y los electrones. Esta separación se debe a que los núcleos son mucho más pesados que los electrones, por lo que se mueven con más lentitud y por lo tanto, se puede considerar que los electrones de una molécula están en movimiento en el campo de los núcleos fijos. De este modo el término correspondiente a la energía cinética de los núcleos puede ser considerada como una constante y la ecuación

quedaría de esta manera, dentro de la aproximación, donde el Hamiltoniano electrónico queda de la siguiente manera:

$$\hat{H}_e = \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{eN} \quad (2.9)$$

la solución a la ecuación de Schrödinger establecida por el Hamiltoniano, a saber,

$$\hat{H}_e \varphi_e = E_e \varphi_e \quad (2.10)$$

es la función de onda de los electrones  $\varphi(r_i; R_A)$ , que describe el movimiento de los electrones.

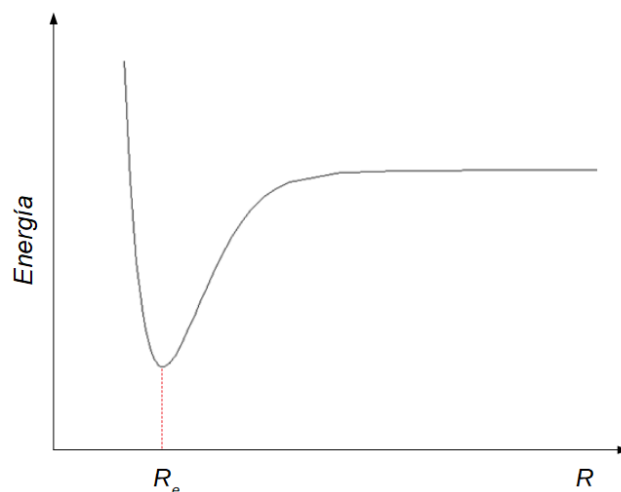
Como ya hemos mencionado, los electrones se mueven mucho más rápido que los núcleos, por lo tanto, podemos reemplazar las coordenadas electrónicas en  $\hat{H}$  por sus valores medios, es decir,  $E_e(R_A)$ . De este modo, se resuelve el problema del movimiento de los núcleos:

$$\hat{H}_N = \hat{T}_N + E_e(R_A) + \hat{V}_{NN} \quad (2.11)$$

mediante la ecuación nuclear de Schrödinger, el resultado que obtenemos

$$\hat{H}_N \varphi_N = E \varphi_N \quad (2.12)$$

describe la vibración, rotación y traslación de una molécula y la E es la energía total del sistema. Además, la suma de  $E_e(R_A)$  y  $\hat{V}_{NN}$ , es decir  $E_{tot}(R_A)$  proporciona la energía potencial para el movimiento nuclear. Esta función constituye una superficie de energía potencial, como se muestra a continuación:



**Figura 9.** Ilustración esquemática de una superficie de energía potencial.

De este modo, en la aproximación de Born-Oppenheimer que hemos descrito, los núcleos se mueven en una superficie de energía potencial, la cual está creada por la energía electrónica y ésta se obtiene al resolver el problema electrónico y la repulsión internuclear.

Este concepto de superficie de energía potencial (PES) es fundamental en la química cuántica. Esta importancia se debe a que según la topología de la superficie, podemos determinar la estabilidad y reactividad de cualquier sistema químico y su conocimiento detallado de los mecanismos de reacción para un proceso químico determinado.

Determinar un solo punto en una PES molecular de muchas dimensiones implica una extensa estructura electrónica de cálculo en una orientación fija respecto a los núcleos que se logra mediante uno de los métodos aproximados de la sección anterior.

### 3.4 Optimización de la geometría

Los mínimos locales en la PES son puntos fundamentales, ya que representan las geometrías estables de una molécula. Por lo tanto, la optimización de la geometría es el punto de partida a la hora de hacer los cálculos de una molécula.

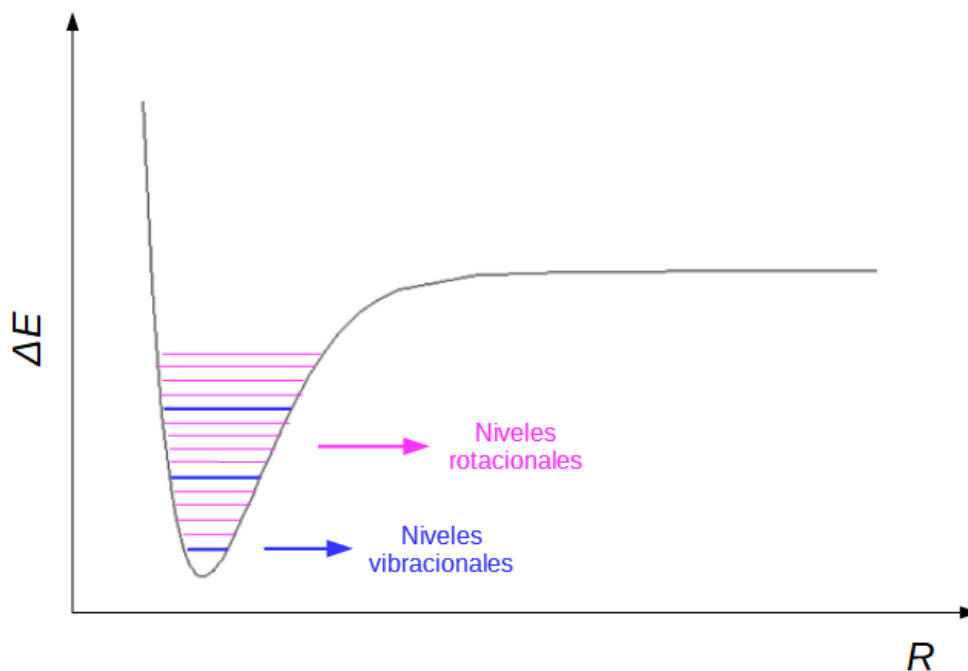
Mediante este procedimiento, en cada geometría, se calcula la fuerza de cada átomo que compone la molécula, evaluando el gradiente (es decir, primera derivada de la energía con respecto a cada una de las coordenadas de la geometría) y cuando el valor de este gradiente llega a 0 (es decir, que la fuerza de cada uno de los átomos es nula), puede significar dos cosas:

$$\frac{dE(q_1, q_2, \dots, q_n)}{dq_i} = 0 \quad (2.13)$$

- 1) Nos hallamos ante un mínimo local de la superficie, lo que nos dice que estamos ante una geometría optimizada.
- 2) Nos hallamos ante un máximo local de la superficie, lo que nos dice que la geometría está en un estado de transición.

Una vez llegados a este punto, debemos de determinar si el punto estacionario es un mínimo o máximo local. Para ello, se hace el cálculo de las frecuencias vibracionales, el cual se relaciona con la segunda derivada de la energía electrónica. Dependiendo del valor de esta derivada, sabremos si estamos ante un máximo o un mínimo.

Para llevar a cabo este cálculo, primero, se construye la matriz de las constantes de fuerza del enlace. Después, se procede a diagonalizar dicha matriz, obteniendo los modos normales de vibración y las frecuencias. Dicho de otra manera, se obtienen las energías de vibración y rotación para dicha geometría (ver Figura 10), la cual se ha optimizado anteriormente en un estado electrónico concreto. En el caso de los niveles rotacionales, la diferencia entre cada uno de ellos es muy pequeña, por lo que vamos a despreciarlos.



**Figura 10.** Energías de vibración y rotación.

En el caso de que nos dé un valor positivo (todas las frecuencias son reales), la segunda derivada nos está confirmando de que nos hallamos en el mínimo de la PES.

Por otro lado, si el valor es negativo, la segunda derivada nos está diciendo que nos hallamos ante un máximo de la PES de punto de silla (es decir, una geometría en estado de transición).

### 3.5 Teoría funcional de densidad (DFT)

La teoría del funcional de la densidad (DFT) es un método para resolver la ecuación de Schrödinger de los sistemas electrónicos, minimizando el funcional de la energía electrónica con respecto a la densidad electrónica<sup>[31]</sup>.

Este método reformula el problema electrónico para poder obtener todas las propiedades de nuestro sistema en función de  $\rho(\vec{r})$ , como por ejemplo, la energía y la distribución electrónica del estado fundamental. Sin embargo, no se conoce de

manera exacta el funcional que relaciona esta densidad con la energía del sistema. En el caso de las optimizaciones, hemos utilizado el funcional pbe1pbe<sup>[32]</sup>, tal como está implementado en el programa Gaussian 16<sup>[33]</sup>.

### 3.6 Conjunto de Bases de Funciones

Los orbitales de Kohn-Sham son expresados matemáticamente como una combinación lineal de unas funciones de base.

$$\phi_i = \sum_v C_{vi} \varphi_{vi} \quad (2.14)$$

Muy a menudo,  $\varphi_{vi}$  son funciones hidrogenoides centradas en un solo átomo (orbitales atómicos), que al combinarse dan lugar a los orbitales moleculares (MO)  $\phi_i$ . A esta aproximación se le denomina MO-LCAO (molecular orbitals-lineal combination of atomic orbitals). En este contexto, la solución al problema significa encontrar el conjunto de los coeficientes de expansión  $C_{vi}$  que minimizan la energía del sistema. Hay dos consideraciones principales en la elección de una base:

- ❑ Queremos utilizar un conjunto de bases que nos den la precisión adecuada.
- ❑ El conjunto base debería conducir a una evaluación rápida de las integrales correspondientes.

Los orbitales tipo Slater satisfacen el primer requisito. Sin embargo, es muy difícil la evaluación de las integrales electrónicas. Por otro lado, las integrales de dos electrones se pueden calcular mucho más rápido usando orbitales de tipo Gaussiano, aunque su descripción de la distribución de electrones no es tan buena.

$$\text{Slater: } \varphi^{SF} = r^{N_s-1} e^{-\zeta(\vec{r}-\vec{R}_A)} Z_{L_s}^{M_s}(\theta, \phi) \quad (2.15)$$

$$\text{Cartesian - Gaussian: } \varphi^{GF} = C_G x^i y^i z^i e^{-\alpha(\vec{r}-\vec{R}_A)^2} \quad (2.16)$$

Donde  $Z_{L_s}^{M_s}(\theta, \phi)$  son los armónicos esféricos. Una manera de obtener las ventajas



de ambos tipos de funciones se consigue haciendo uso de un conjunto base de funciones gaussianas contraídas (CGF). Cada función base es así una combinación lineal de funciones gaussianas (primitivas),  $g(\alpha_{p\mu}, (\vec{r} - \vec{R}_p))$ .

$$\varphi_{\mu}^{CGF}(\vec{r} - \vec{R}_A) = \sum_{p=1}^L d_{p\mu} g(\alpha_{p\mu}, (\vec{r} - \vec{R}_p)) \quad (2.17)$$

Antes de un cálculo se eligen los exponentes de las primitivas  $\alpha_{p\mu}$  y los coeficientes de contracción  $d_{p\mu}$  con el fin de obtener funciones de base de cualidades adecuadas que nos den una precisión aceptable.

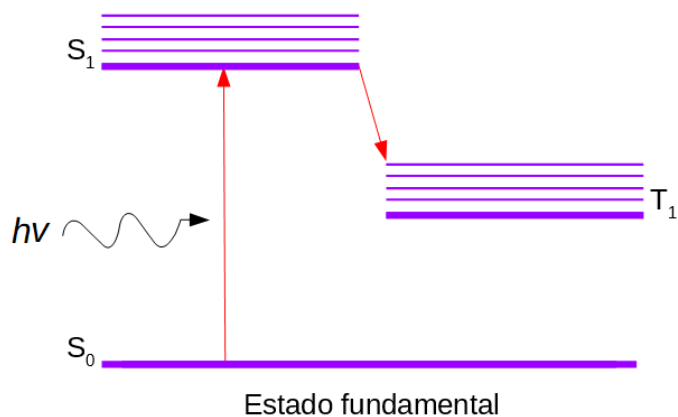
La terminología aplicada para definir cada base depende del número de primitivas que se consideran en la contracción y en el número de GCF que se introduce para cada orbital atómico. En nuestro caso, hemos utilizado las siguientes funciones de base en el TDDFT: def2TZVP<sup>[34]</sup>, tal y como están implementadas en el programa Gaussian16<sup>[33]</sup>. En el caso de las optimizaciones, las funciones de base utilizadas son sdd<sup>[35]</sup>.

### 3.7 Fotoquímica: Estudio de los estados excitados electrónicos

Cada átomo o molécula tiene infinitos estados electrónicos, entre ellos, es el de menor energía, denominado estado fundamental, es el que tiene mayor probabilidad de estar ocupado.

Una molécula permanece en su estado electrónico fundamental, siempre y cuando no perciba ninguna perturbación del exterior. Pero si la irradiamos con luz, los electrones pueden pasar de un orbital a otro, haciendo que la molécula cambie de estado electrónico. La energía necesaria para cambiar la distribución de los electrones, es aproximadamente de unos varios electronvoltios y el fotón que se absorbe o se emite, lo hace en una región entre visible y ultravioleta del espectro<sup>[36]</sup>.

De esta manera, la molécula es capaz de absorber un fotón, cuya energía es igual a la diferencia de energía entre los estados electrónicos (ver Figura 11).

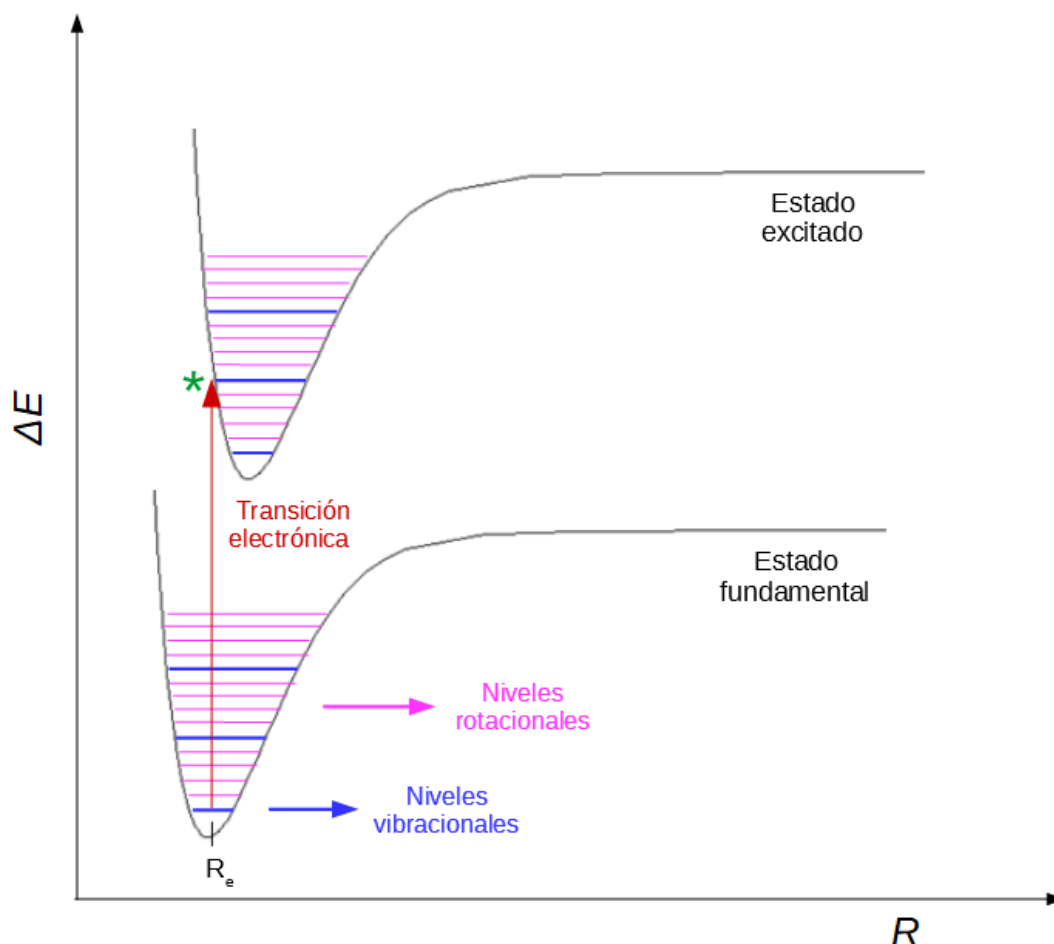


**Figura 11.** Ilustración esquemática de una excitación.

Una primera aproximación a la transición electrónica, se establece a partir del principio de Franck-Condon<sup>[37]</sup>:

***La transición electrónica es más rápida que la nucleica, dado que la masa de los núcleos es mayor a la de los electrones.***

Por lo tanto, suponemos una transición de tipo vertical, en la que los electrones se excitan en una configuración nuclear fija y esta transición como pasa por diferentes estados vibracionales, se denomina transición vibrónica. Sin embargo, la transición más intensa es aquella que está marcada por \* (ver Figura 12), siendo  $R_e$  la separación más probable de los núcleos en el estado fundamental<sup>[37]</sup>:

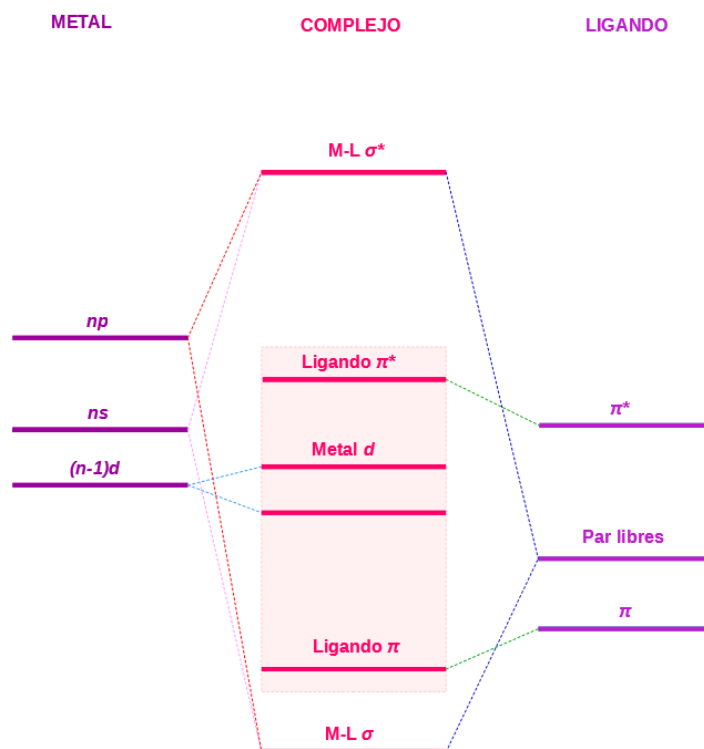


**Figura 12.** Superficie de energía potencial para el estado fundamental y excitado.

Otro término a tener en cuenta es la vibración de los átomos. Cuando hablamos de la vibración, nos referimos al movimiento de un átomo con respecto de otro. Por lo tanto, tenemos una estructura vibracional tanto para el estado fundamental como para los estados excitados. En el caso del estado fundamental, las distancias entre los átomos se alargan o acortan, pero sin llegar a la ruptura de ellos. Sin embargo, en el caso de los estados excitados, dependiendo del punto en el que caiga en la PES excitada, puede darse la ruptura de un enlace o no.

### 3.7.1 Clasificación de los estados excitados y tipos de transiciones

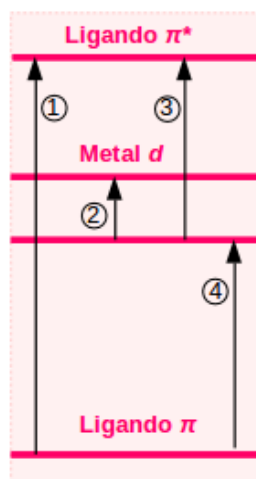
En la siguiente imagen (ver Figura 13) se esquematiza el diagrama típico de orbitales moleculares de un complejo con un metal de transición.



**Figura 13.** Diagrama de Orbitales Moleculares típico de un complejo de metal de transición.

En la zona recuadrada se muestran los orbitales que participan habitualmente en absorciones UV-VIS en los complejos de metales de transición<sup>[38]</sup>.

Dependiendo del orbital de origen y del orbital de destino del electrón, podemos clasificar en tres tipos los estados de excitación<sup>[38]</sup> (ver Figura 14).



**Figura 14.** Tipos de transiciones observables en UV-VIS para un complejo de metal de transición.

□ **(1) Transiciones Ligando-Ligando:** este tipo de transición está centrado en el ligando, es decir, que el orbital de origen ( $\pi$  o  $n$ ,) y el orbital de destino ( $\pi^*$ ) del electrón se sitúa en el ligando.

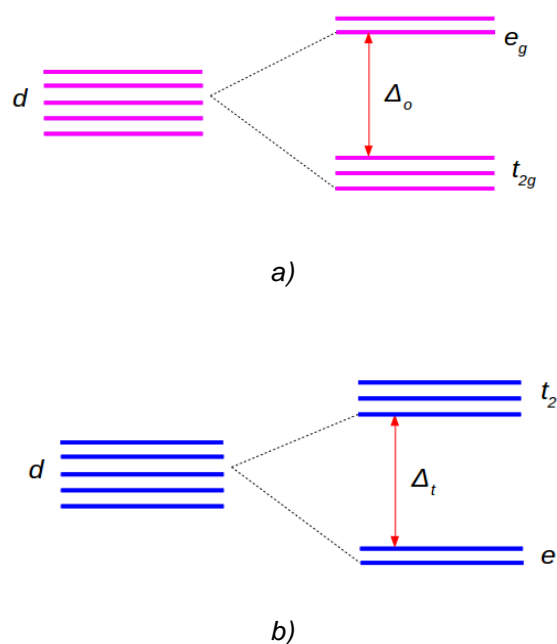
□ *Transición  $n \rightarrow \pi^*$ .* Cuando la molécula absorbe un fotón, un electrón de un par libre se excita y pasa a un orbital antienlazante  $\pi$  vacío. Un ejemplo de este caso sería el del carbonilo, que aparece en uno de los ligandos de nuestro trabajo (en 1,10- fenantrolina-5,6-diona).

□ *Transición  $\pi \rightarrow \pi^*$ .* Cuando la molécula absorbe un fotón, un electrón de un orbital enlazante  $\pi$  pasa a un orbital antienlazante  $\pi^*$ . Este tipo de transición se da en ligandos orgánicos, cuya composición es de dobles enlaces (C=C) y que habitualmente suelen estar conjugados. Un ejemplo de este caso sería un anillo aromático, que en nuestro trabajo sería el *p*-cimeno, la 1,10 fenantrolina-5,6-diona y la piridina.



**Figura 15.** Recorrido del electrón del ligando para la transición  $n \rightarrow \pi^*$  y la transición  $\pi \rightarrow \pi^*$ .

□ **(2) Transiciones *d-d*.** Este tipo de transición está centrado en el metal, es decir, que el orbital de origen y destino del electrón se sitúa en los orbitales *d* del metal. En el caso de tener un entorno octaédrico, el electrón pasa de uno de los orbitales  $t_{2g}$  de menor energía a uno de los orbitales  $e_g$  de mayor energía (ver Figura 16a). En el caso del entorno tetraédrico del metal, el proceso sería contrario (ver Figura 16b).



**Figura 16.** a) Entorno octaédrico y b) tetraédrico del metal

Un problema importante a tener en cuenta en la interpretación de un espectro UV-VIS para un entorno octaédrico, es el siguiente: las transiciones d-d son prohibidas<sup>[38]</sup>. Esto se debe a la regla de Laporte para un complejo centrosimétrico, el cual dice que las transiciones posibles son aquellas que van acompañadas de un cambio en la paridad. A pesar de esto, este tipo de transición se puede dar cuando el complejo sufre una vibración asimétrica. De esta manera, las transiciones son permitidas, aunque la señal en el espectro es muy débil.

En este trabajo, dado que trabajamos con un complejo de areno-rutenio tetraédrico, el problema de la centrosimetría desaparece, haciendo que este tipo de transición sea permitida por Laporte.

- ❑ **Transiciones de transferencia de carga:** dependiendo del orbital de origen y destino del electrón, las transiciones se clasifican de la siguiente manera:
  - ❑ (3) *Transiciones metal-ligando u oxidativas.* Este tipo de transición ocurre cuando un electrón pasa de un orbital centrado en el metal a otro centrado en el ligando. Se llaman oxidativas porque el metal

formalmente se oxida, perdiendo parte de su carga.

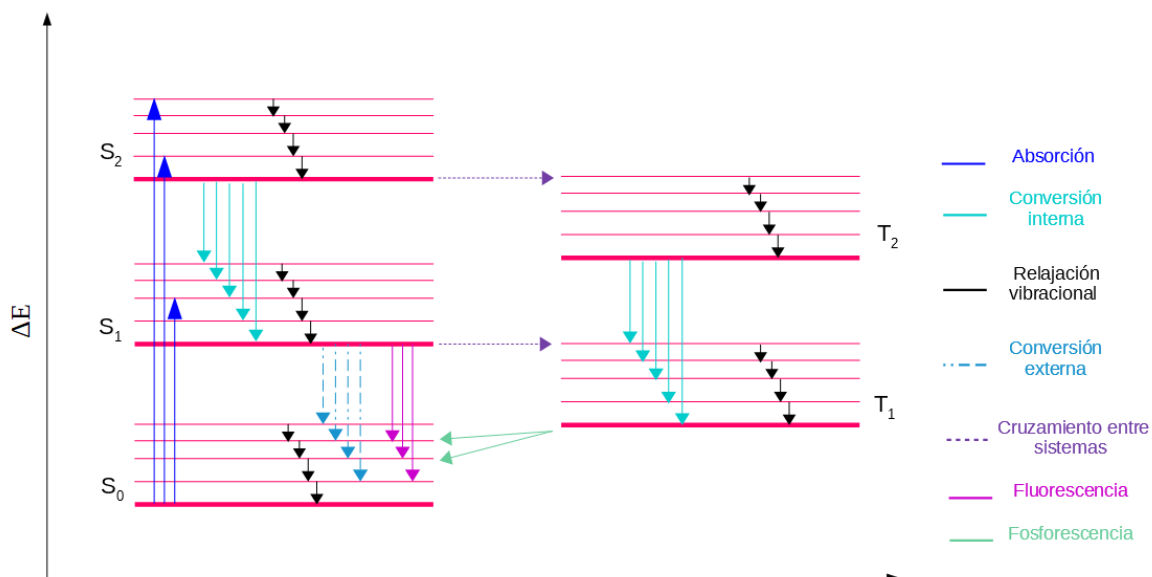
- ❑ (4) *Transiciones ligando-metal o reductivas*. Este tipo de transición ocurre cuando un electrón pasa de un orbital centrado en el ligando a otro centrado en el metal. En este caso, el metal se reduce, dado que el ligando le da carga. Se llaman reductivas porque el metal formalmente se reduce al recibir la transferencia de un electrón desde el ligando (el cual se oxida).

### 3.7.2 Caracterización de la emisión

La absorción de la luz por una molécula conduce a la excitación de un electrón desde un estado cuántico de menor energía a otro de mayor energía. Una molécula no puede permanecer en estado electrónico excitado durante mucho tiempo, porque se encuentra en una situación muy inestable respecto de su estado fundamental. Para perder el exceso de energía y regresar a su estado fundamental, puede tomar diversos caminos. Los caminos a seguir, se pueden dividir en dos grupos, que son los siguientes<sup>[39]</sup>:

- ❑ **Procesos fotoquímicos:** Esto ocurre cuando la molécula sufre una modificación en su naturaleza química, (dándose la disociación de algún enlace, por ejemplo) para poder volver a su estado fundamental. En este caso, el estado cuántico no tiene por qué cambiar, pero siempre acaba en una especie química definida.
- ❑ **Procesos fotofísicos:** Esto ocurre cuando la molécula permanece químicamente igual. Por lo tanto, la molécula busca una forma física para poder volver a su estado fundamental. Este proceso involucra solamente cambios en los estados cuánticos de las moléculas y no en su naturaleza química.

Para entender los diferentes procesos fotofísicos (como la conversión interna, los cruzamientos entre sistemas, la fluorescencia...), se usa el diagrama de Jablonski (ver Figura 17), en el cual se muestra la energía del proceso de absorción-emisión.



**Figura 17.** Descripción esquemática mediante el diagrama de Jablonski de los diferentes procesos fotofísicos que pueden tener lugar tras la excitación desde el estado fundamental de una molécula.

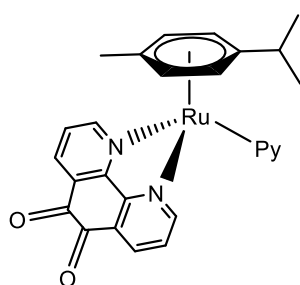
En este trabajo hemos utilizado una extensión de esta teoría, llamada teoría del funcional de la densidad dependiente del tiempo (TD-DFT). Esta última teoría combina las ventajas del DFT y el concepto de la dependencia del tiempo<sup>[40]</sup>, permitiendo una precisión mayor a la hora de determinar las propiedades de los estados excitados (estados de mayor energía con respecto al estado fundamental). para ello, hemos utilizado el funcional wB97XD<sup>[41]</sup>, tal como está implementado en el programa Gaussian16<sup>[33]</sup>.



## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1 Objetivo

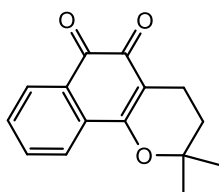
El objetivo general de este trabajo es el estudio de las propiedades fotofísicas y fotoquímicas de una familia de complejos de Ru para aplicarlos como agentes fotoactivables. Dentro de esta familia, vamos a estudiar un complejo de areno-rutenio, el cual se basa en el prototipo citado por Dyson y Sadler (ver Figura 18).



**Figura 18.** Complejo areno-rutenio de este trabajo.

El mecanismo de acción del complejo de este trabajo es fotodisociativo, provocando la salida de la piridina tras la radiación por una fuente de luz.

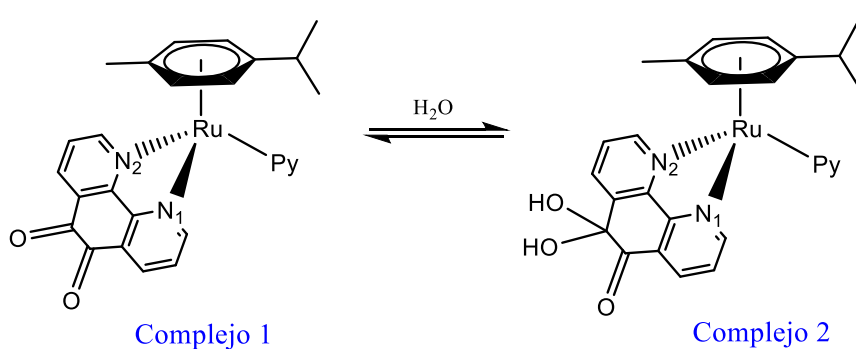
El interés de meter el ligando 1,10-fenantrolina-5,6-diona al complejo de rutenio está en la semejanza a  $\beta$ -lapachone (ver Figura 19), el cual tiene dos carbonilos que son reconocidos y posteriormente enlazados por la enzima NQO1 reductasa (enzima que se sobreexpresa en ciertos tumores). Mediante este enlace, pueden ocurrir diversas reacciones, como por ejemplo, la inhibición de la enzima<sup>[41]</sup>.



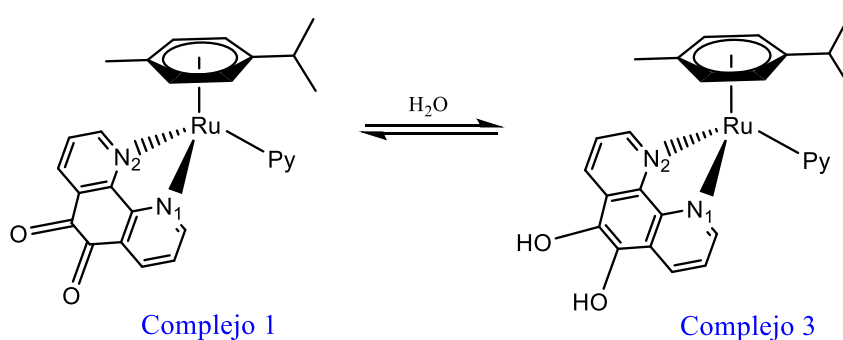
**Figura 19.**  $\beta$ -lapachone.

Debemos tener en cuenta que 1,10-fenantrolina-5,6-diona se hidroliza en un medio acuoso, sustituyendo los carbonilos por grupos  $\text{-OH}$ <sup>[14]</sup>. Al no saber con exactitud la cantidad con la cual se sustituyen estos grupos por los carbonilos del principio, nuestro objetivo principal es estudiar la influencia de esta hidrólisis.

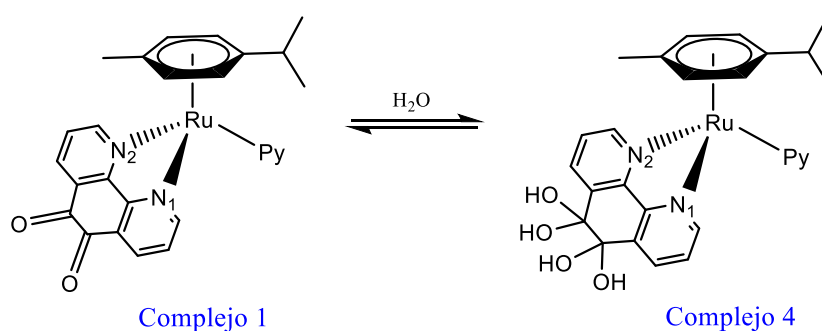
Para ello, partiendo del complejo inicial (ver Figura 18), hemos hecho las siguientes modificaciones en el ligando 1,10-fenantrolina-5,6-diona.



I. Sustitución de un carbonilo por dos hidroxilos.



II. Sustitución de cada carbonilo por un hidroxilo.



III. Sustitución de los dos carbonilos por dos hidroxilos en cada uno.

**Figura 20.** Sustitución de los hidroxilos y el nombre de cada complejo.

Una vez hechas estas modificaciones, hemos hecho la optimización de la geometría, para los estados singlete y triplete. Mediante este cálculo, vamos a observar cómo influye la hidrólisis en las distancias de los ligandos con respecto al rutenio, en las energías de las geometrías, en la densidad de espín y en los espectros de absorción.

## 4.2 Resultados

### 4.2.1 Distancias de los ligandos con respecto a Ru(II) en los estados singletes y tripletes para cada complejo

El objetivo de este estudio es observar si algún enlace se fortalece o se debilita, particularmente el enlace de rutenio-piridina. De esta manera, se podrá deducir si la piridina se disocia del rutenio a la hora de ser irradiado con una fuente de luz.

Debido al alto coste computacional de optimizar en el estado singlete, procedemos a optimizar las geometrías de los complejos en el estado triplete correspondiente. El propósito de estos cálculos es analizar el cambio estructural de los complejos cuando pasamos de  $S_0$  a  $T_1$ , suponiendo que  $T_1$  mostrará aspectos similares a la estructura de  $S_0$ .

En la Tabla 1 se muestran las distancias de cada ligando con respecto al metal Ru(II) para el complejo inicial y sus derivados.

**Tabla 1.** Distancias de la piridina (Ru-pyr), la 1,10-fenantrolina-5,6-diona y sus derivados (Ru-N<sub>1</sub>, Ru-N<sub>2</sub>) y el *p*-cimeno (Ru-*p*-cimeno).

		Ru-pyr	Ru-N <sub>1</sub>	Ru-N <sub>2</sub>	Ru- <i>p</i> -cimeno
Complejo 1	Singlete (S <sub>0</sub> )	2,094 Å	2,067 Å	2,068 Å	2,274 Å
	Triplete (T <sub>1</sub> )	2,104 Å	2,047 Å	2,041 Å	2,372 Å
Complejo 2	Singlete (S <sub>0</sub> )	2,092 Å	2,067 Å	2,068 Å	2,273 Å
	Triplete (T <sub>1</sub> )	2,093 Å	2,068 Å	2,066 Å	2,271 Å
Complejo 3	Singlete (S <sub>0</sub> )	2,092 Å	2,069 Å	2,069 Å	2,268 Å
	Triplete (T <sub>1</sub> )	2,091 Å	2,060 Å	2,062 Å	2,271 Å
Complejo 4	Singlete (S <sub>0</sub> )	2,092 Å	2,068 Å	2,069 Å	2,271 Å
	Triplete (T <sub>1</sub> )	2,081 Å	2,356 Å	2,096 Å	2,412 Å

Tal y como muestran los datos, el cambio más significativo en la transición de S<sub>0</sub> a T<sub>1</sub> en el complejo 1 está en la elongación del enlace rutenio-*p*-cimeno.

Como se puede observar para el estado singlete de los complejos hidrolizados, los grupos -OH no influyen de manera significativa en las distancias de los ligandos con respecto al metal. Por ejemplo, si se comparan las distancias del complejo inicial con el del complejo 2, se ve que se mantienen bastante similares.

Por otra parte, la interferencia de los grupos -OH es diferente para el estado triplete de cada complejo, dado que en los primeros dos casos (complejos 2 y 3) los cambios apenas son observados. Sin embargo, el complejo 4 muestra dos datos significativos:

- ❑ La elongación de la distancia entre rutenio y N<sub>1</sub> de 2,068 Å a 2,356 Å.
- ❑ La elongación de la distancia rutenio y *p*-cimeno, siendo aún mayor que en el complejo 1, de 2,271 Å a 2,412 Å.

#### 4.2.2 Energías de los estados singletes y tripletes en cada uno de los complejos

En esta sección estudiamos la energía estimada para la transición de un electrón de  $S_0$  a  $T_1$ . Para ello, hemos identificado la energía del estado singlete y triplete de cada complejo, reuniendo todos los datos en una tabla (ver tabla 2).

**Tabla 2.** Diferencias de energías de los estados singletes y tripletes para cada complejo.

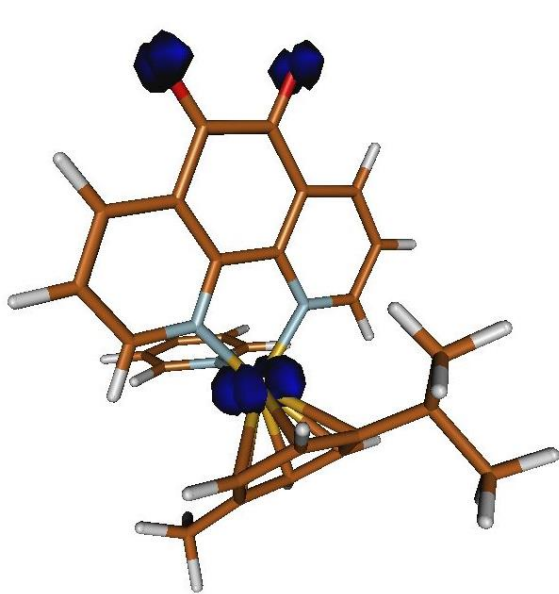
	$\Delta E$ (nm)	$\Delta E$ (Kcal/mol)
Complejo 1	785,58	36,40
Complejo 2	484,72	58,98
Complejo 3	489,93	58,36
Complejo 4	759,39	37,65

Para estimar la energía necesaria de la transición mencionada, se hace la resta entre el triplete y el singlete ( $\Delta E$ ), que es igual a la diferencia de energía entre el  $T_1$  y  $S_0$ .

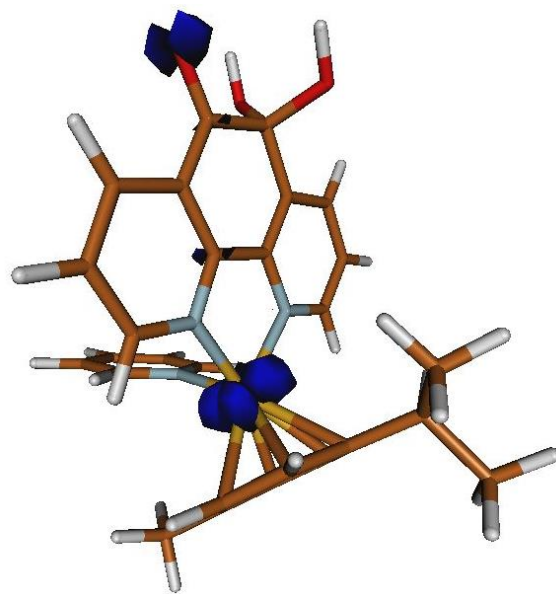
En los datos de la tabla podemos observar que partiendo del complejo 1, la diferencia de energía entre el estado triplete y singlete varía según la cantidad y la posición de los grupos -OH que tengamos tras la hidrólisis de las cetonas de 1,10-fenantrolina-5,6-diona. Así mismo, contemplamos que en el caso del complejo 1 y 4, la diferencia de energía ( $\Delta E$ ) se mantiene similar (entre 36-38 Kcal/mol) y que en el complejo 2 y 3 se aumenta la  $\Delta E$  hasta 58 Kcal/mol.

#### 4.2.3 Densidad de espín

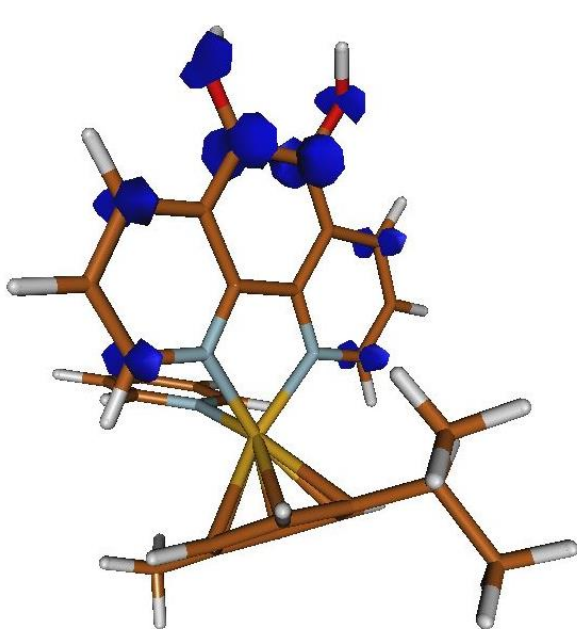
La hidrólisis también influye en la distribución de la densidad de espín en el estado triplete (ver Figura 21).



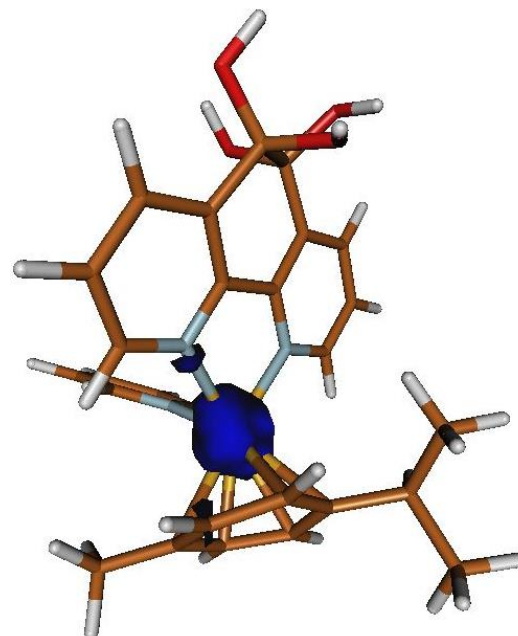
Complejo 1



Complejo 2



Complejo 3



Complejo 4

Figura 21. Densidad de espín en cada uno de los complejos.

En el complejo 1 vemos que la densidad de espín se centra en el rutenio y un poco en las cetonas de la 1,10-fenantrolina. Una vez dada la sustitución de una o de las dos cetonas por grupos -OH, observamos que en el caso de los complejos 2 y 4 la densidad de espín se mantiene sobre todo en el metal y en la cetona en el complejo 2. Sin embargo, en el complejo 3, la densidad de espín se encuentra deslocalizada en el sistema  $\pi$  conjugado de la 1,10-fenantrolina y en los oxígenos de los -OH.

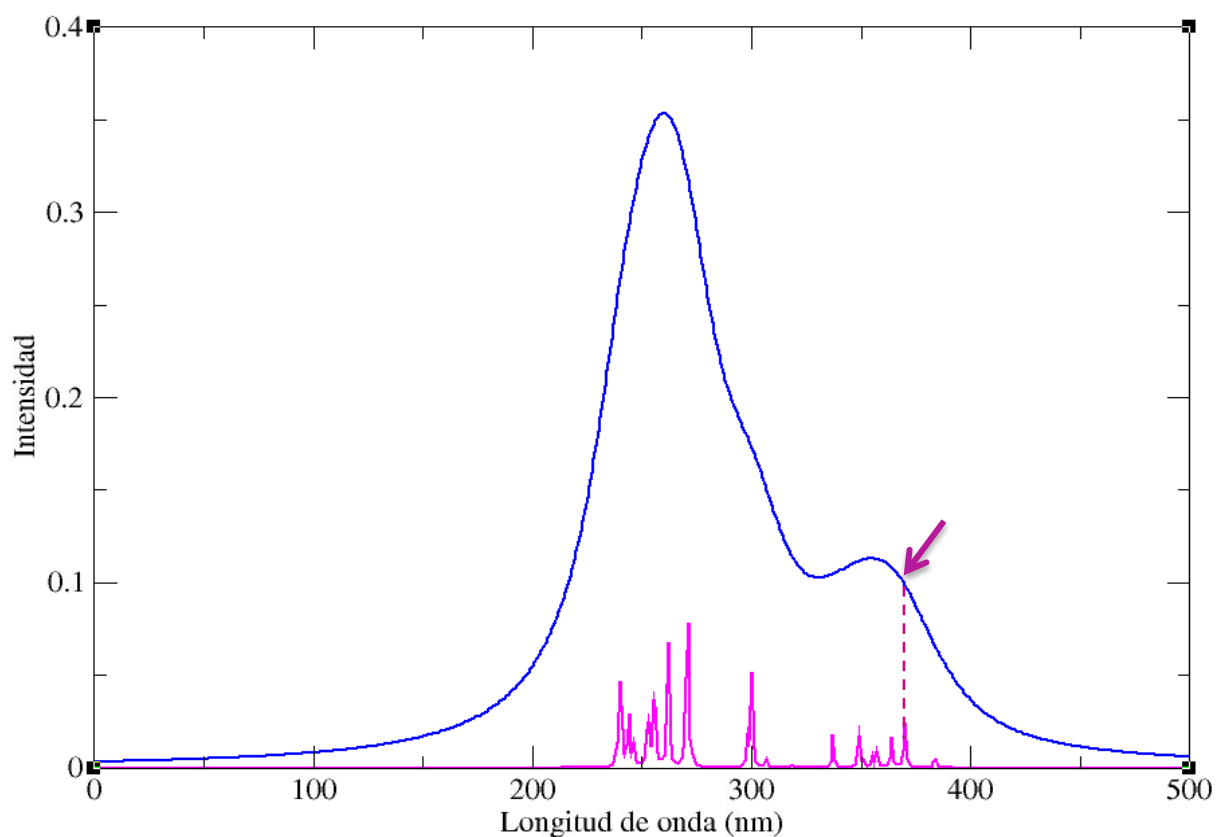
#### 4.2.4 Espectro de absorción

Una vez analizados los resultados de las optimizaciones geométricas, vamos a estudiar el efecto que tiene la sustitución de las cetonas por grupos -OH en la absorción de fotones. Para ello, hemos usado el método TD-DFT (time-dependent density functional theory).

En todos los espectros de absorción que hemos calculado, el rango de longitud de onda que estudiamos se sitúa entre 300-400 nm, porque el complejo de rutenio de este trabajo se activa alrededor de ese rango.

En primer lugar, estudiaremos el complejo 1, para posteriormente poder hacer comparaciones con los complejos hidrolizados.

## Complejo 1



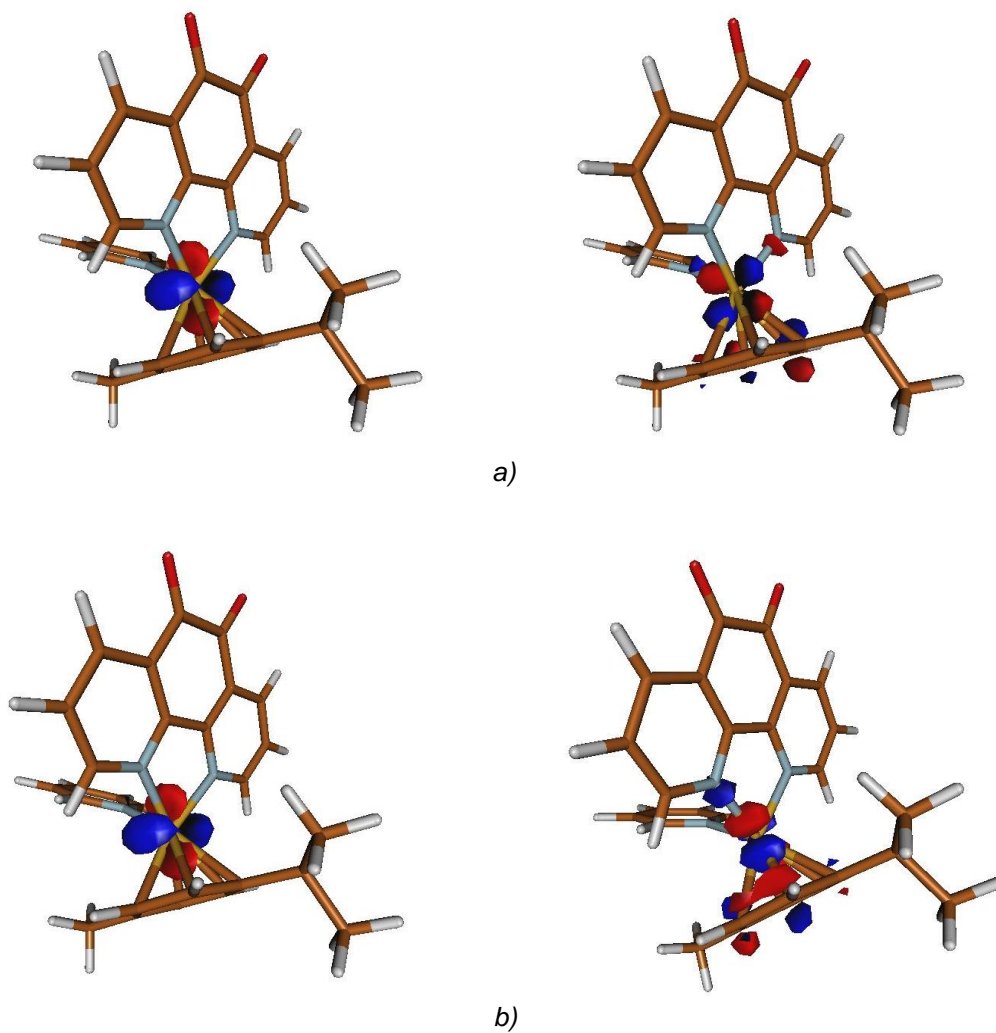
**Figura 22.** Espectro UV-VIS del complejo 1.

El complejo 1 muestra una única transición significativa que nos interesa en el intervalo de interés (ver Tabla 3).

**Tabla 3.** Longitud de onda y orbitales contribuyentes de la transición de interés del complejo 1.

Longitud de onda (nm)	Orbitales contribuyentes	f (a.u.)
369,76	a) 117 → 124 b) 117 → 125	0,0296

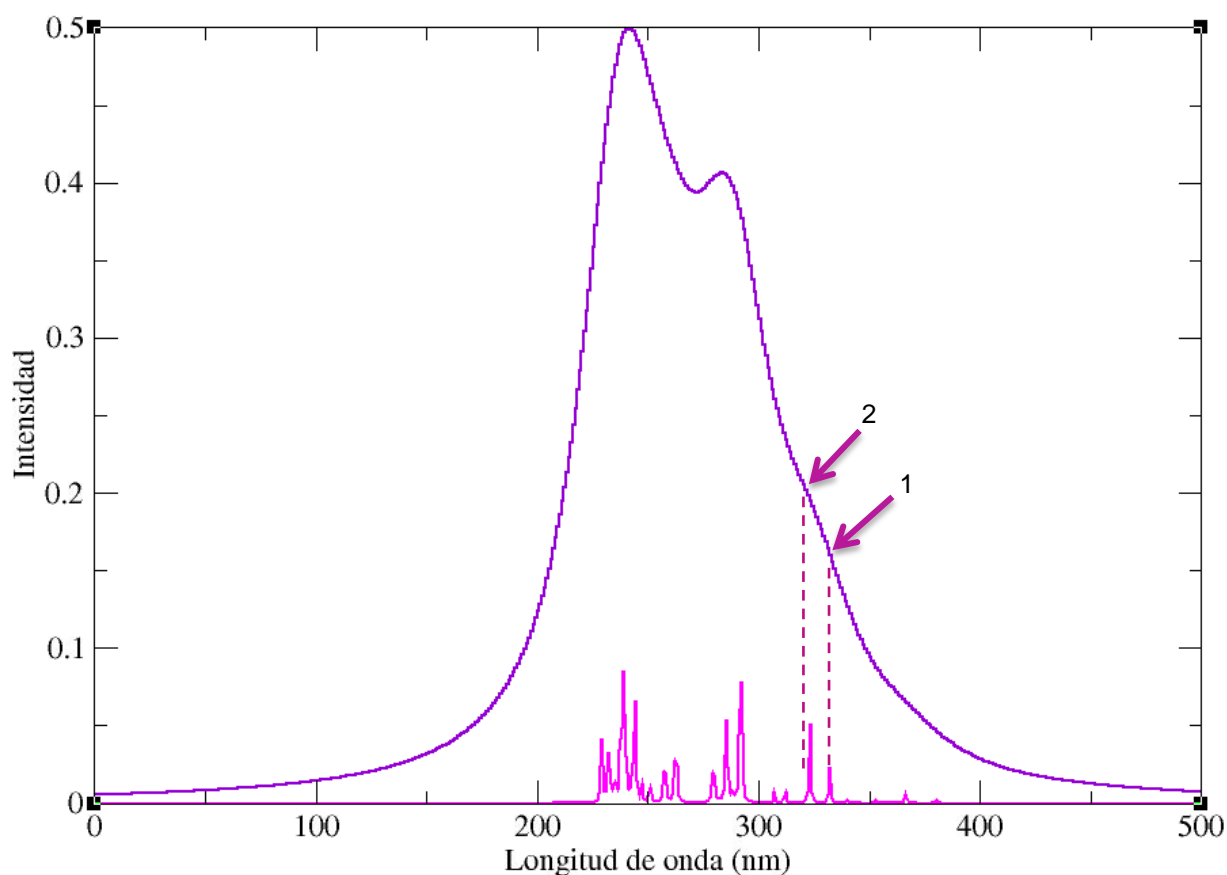




**Figura 23.** Orbitales de origen y destino de la transición.

En este estado de excitación observamos que los electrones permanecen sobre todo en los orbitales *d* del metal.

## Complejo 2

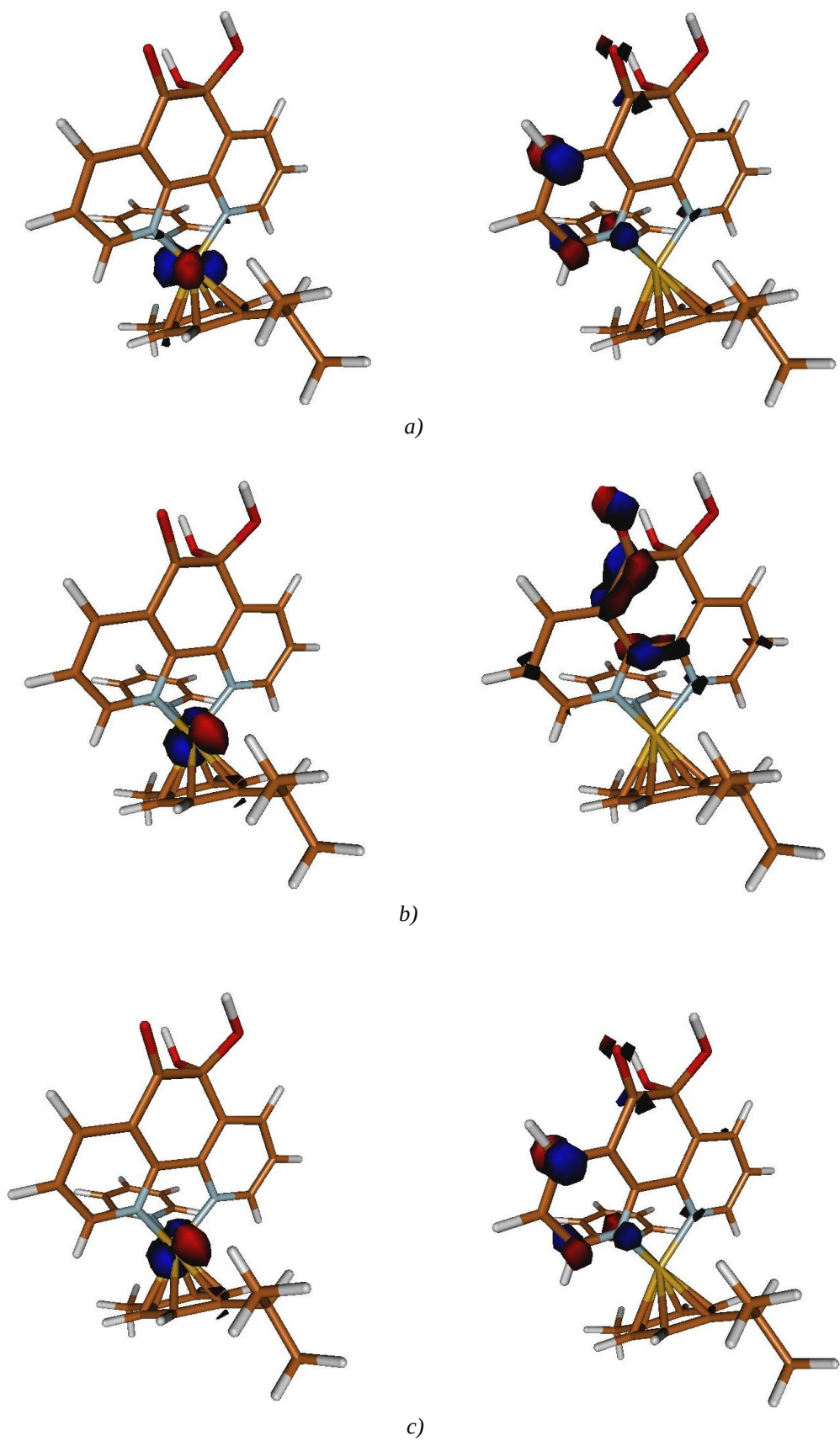


**Figura 24.** Espectro UV-VIS del complejo 2.

Como podemos observar en el espectro (ver Figura 24), en el rango de 300-400 nm, aparece una señal más, lo que nos sugiere que la sustitución de una cetona por dos grupos -OH puede haber afectado en la aparición de esta nueva señal. Los datos de cada transición se reúnen en una tabla (ver Tabla 4).

**Tabla 4.** Longitud de onda y orbitales contribuyentes de las transiciones de interés del complejo 2.

Transición	Longitud de onda (nm)	Orbitales contribuyentes	f (a.u.)
1	331,81	a) 123 → 126 b) 124 → 125 c) 124 → 126	0,0288
2	322,95	a) 123 → 125 b) 123 → 126 c) 124 → 125	0,0517



**Figura 25.** Orbitales de origen y destino de la transición 1.

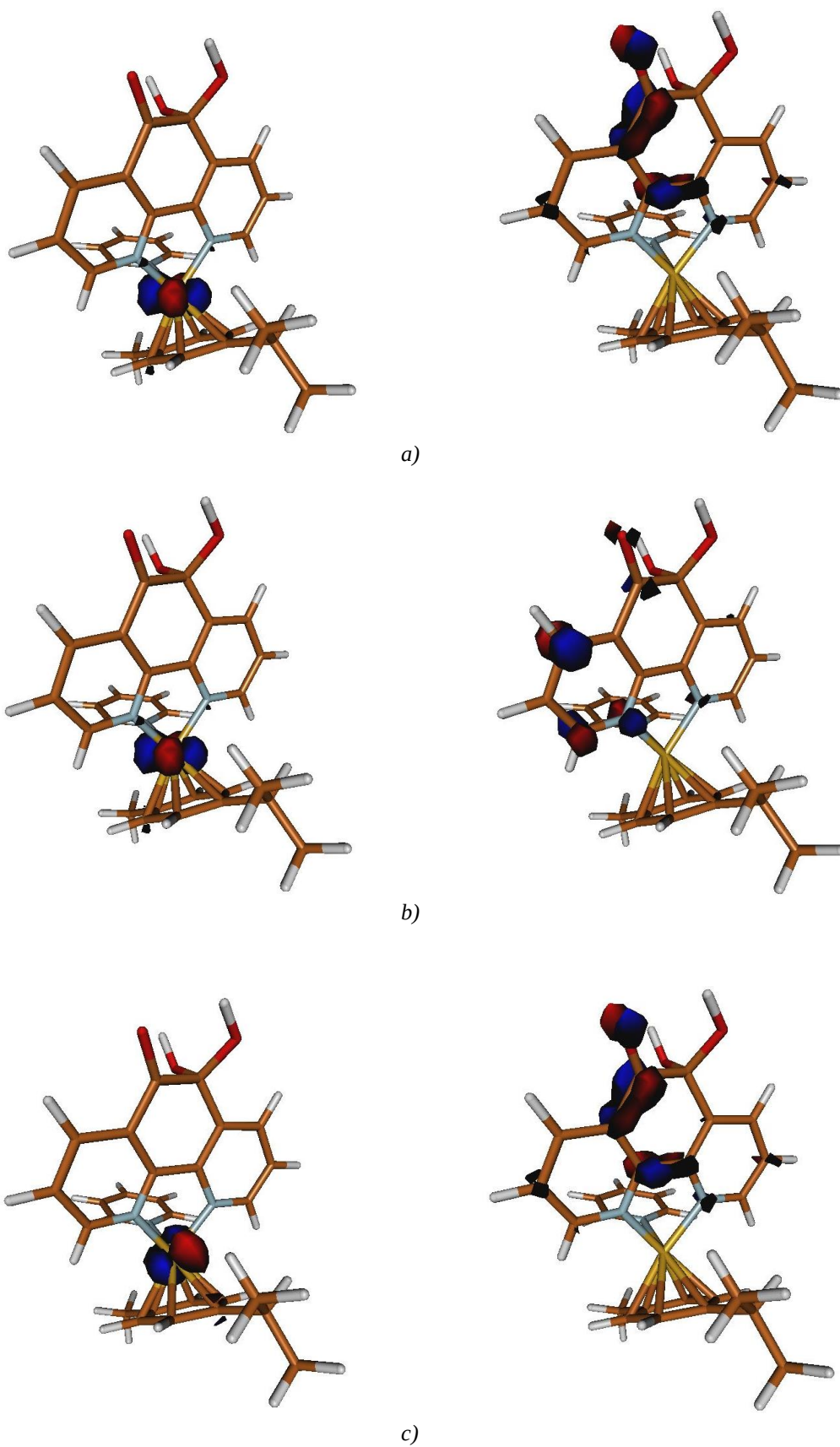
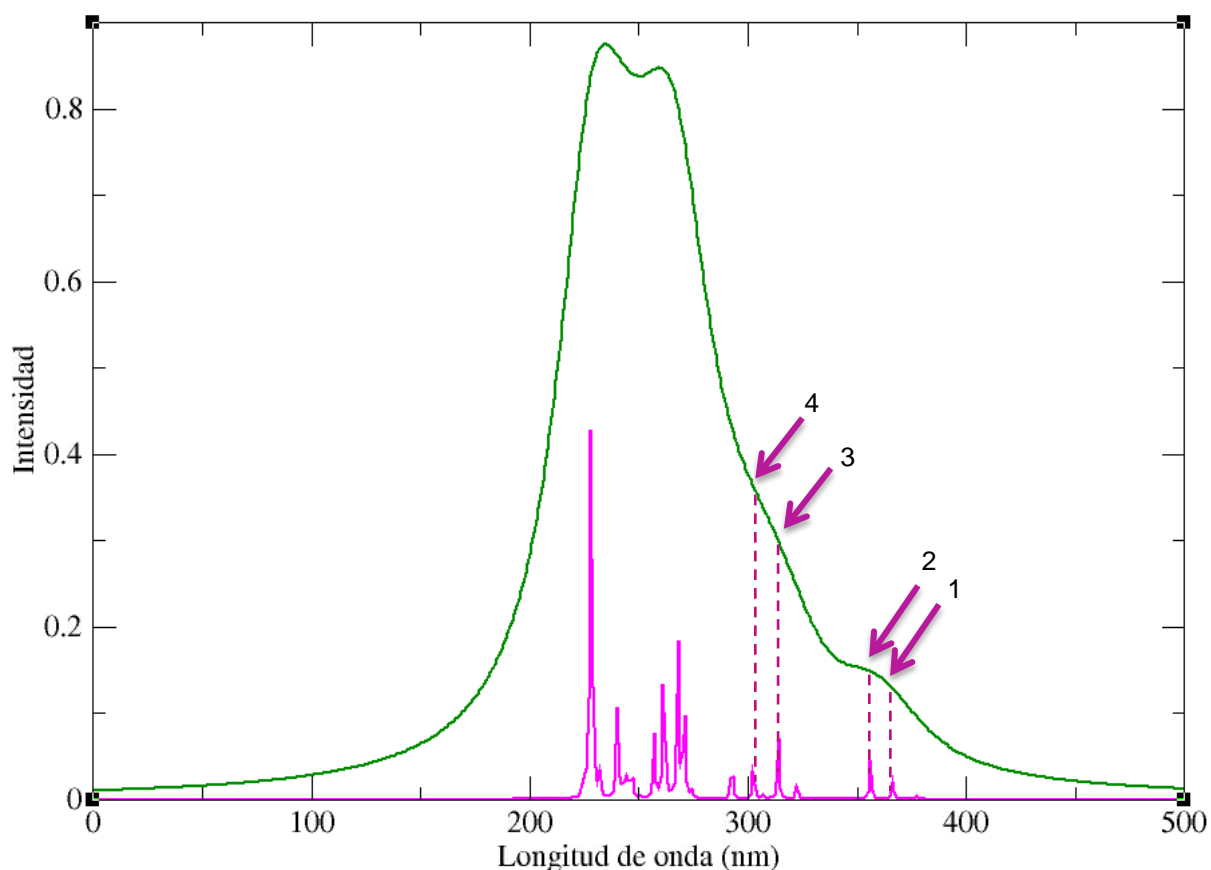


Figura 26. Orbitales de origen y destino de la transición 2.

### Complejo 3



**Figura 27.** Espectro UV-VIS del complejo 3.

Este complejo tiene la misma cantidad de grupos -OH que el anterior, sin embargo, el espectro de absorción muestra dos transiciones significativas más (ver Figura 27). Esto quiere decir que la posición de los hidroxilos es responsable de estas transiciones, además de cambiar el aspecto del espectro. Los datos de cada transición se reúnen en la tabla Tabla 5.

**Tabla 5.** Longitud de onda y orbitales contribuyentes de las transiciones de interés del complejo 3.

Transición	Longitud de onda (nm)	Orbitales contribuyentes	f (a.u.)
1	366,27	a) 118 → 124 b) 118 → 125 c) 120 → 121	0,0258
2	356,09	120 → 121	0,0463
3	313,81	120 → 122	0,0757
4	302,32	119 → 121	0,0441

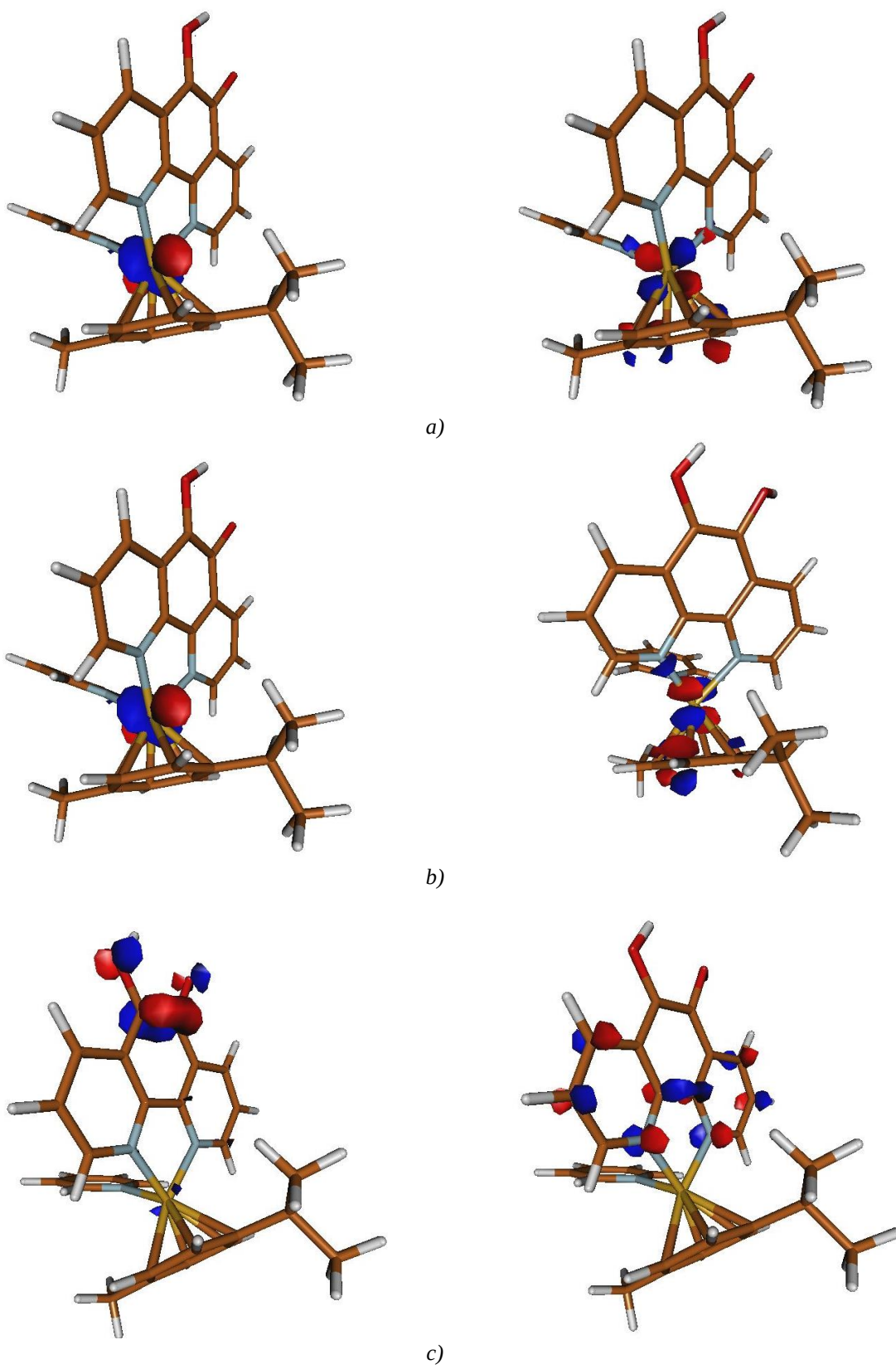
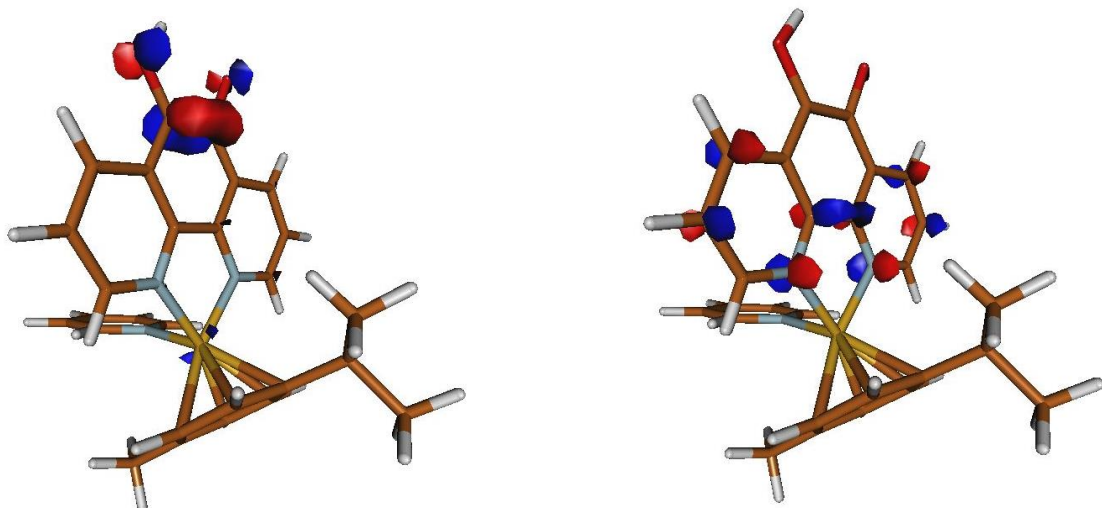
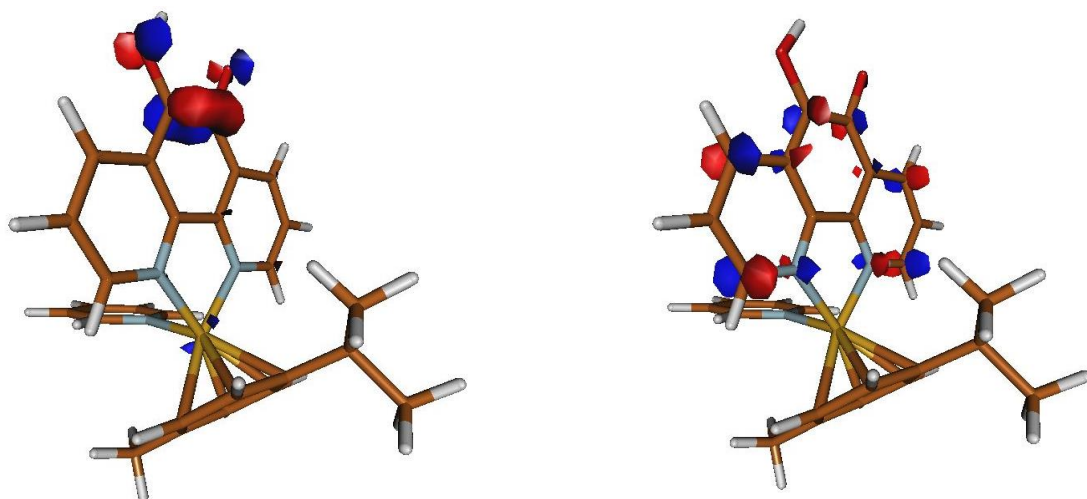


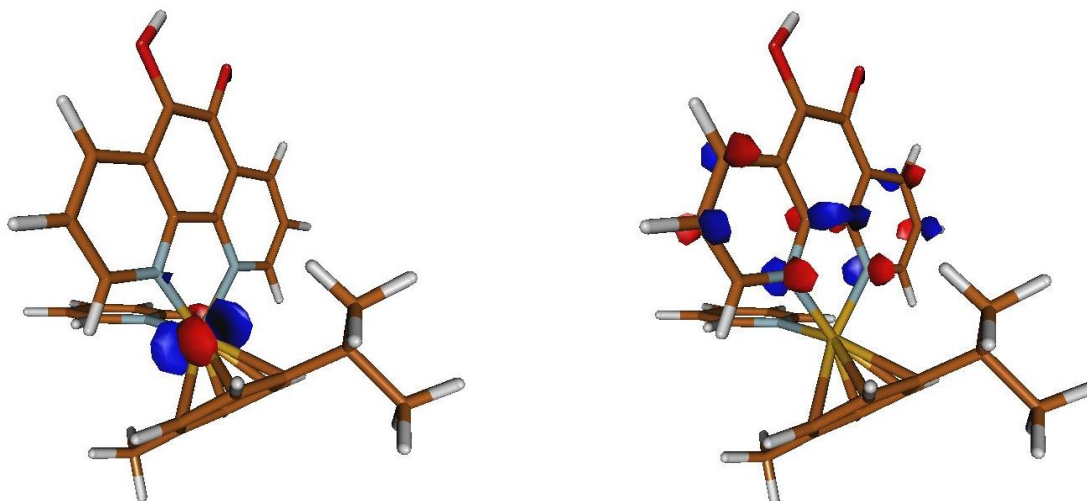
Figura 28. Orbitales de origen y destino de la transición 1.



**Figura 29.** Orbitales de origen y destino de la transición 2.

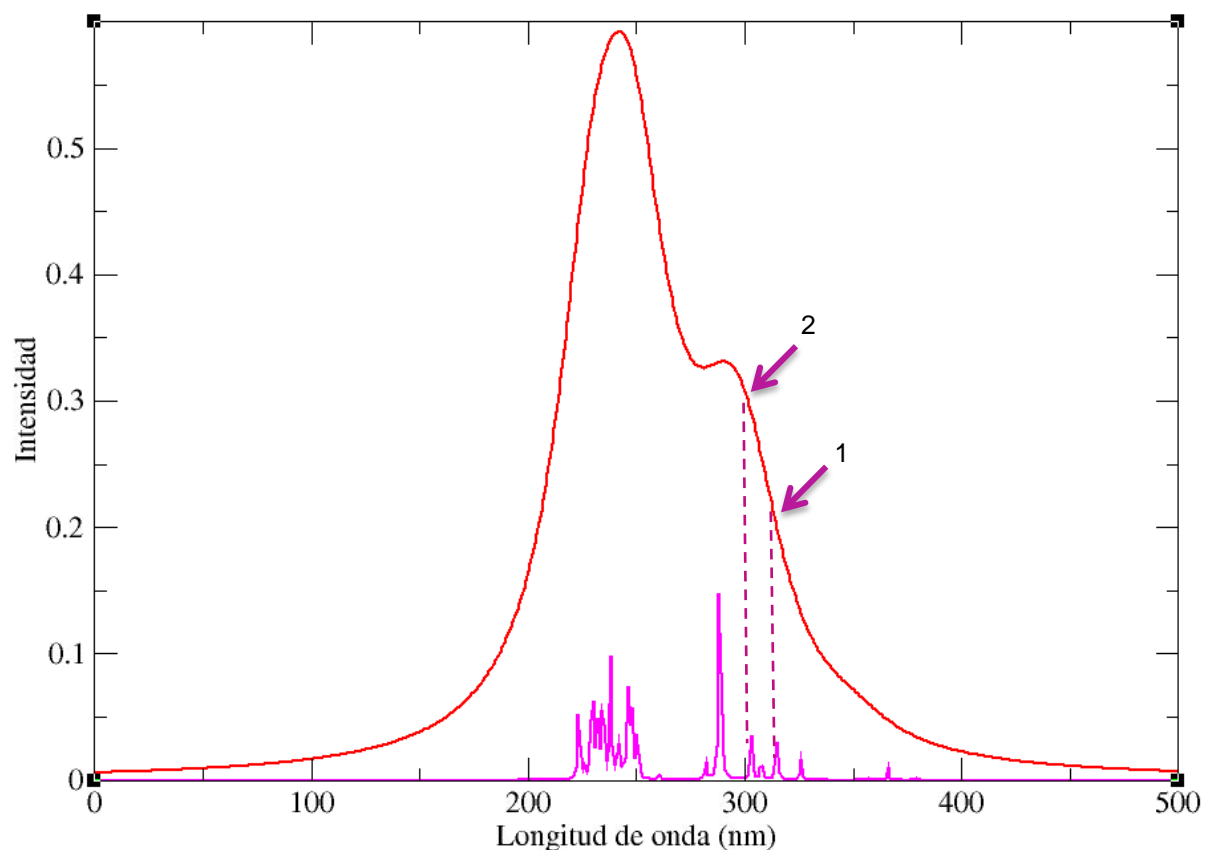


**Figura 30.** Orbitales de origen y destino de la transición 3.



**Figura 31.** Orbitales de origen y destino de la transición 4.

## Complejo 4



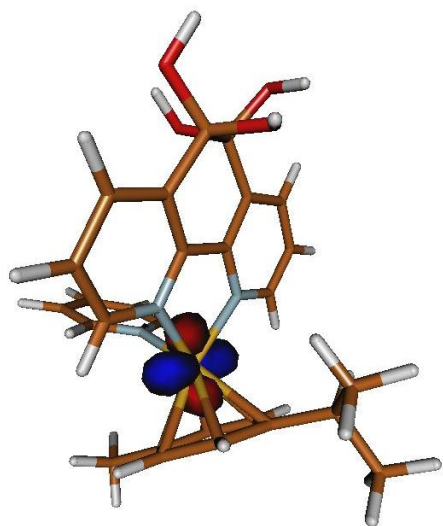
**Figura 32.** Espectro UV-VIS del complejo 4.

Este complejo muestra dos transiciones significativas de nuestro interés (ver Figura 32) y los datos de cada una de ellas aparecen en la Tabla 6.

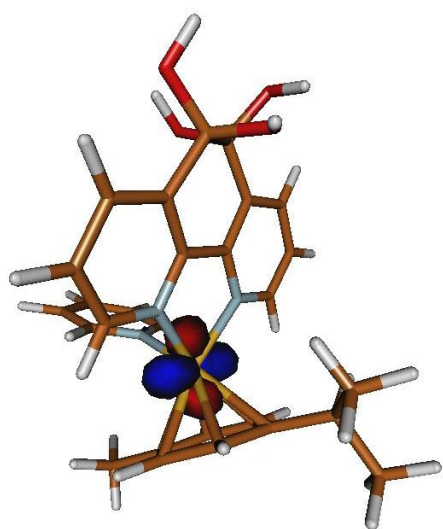
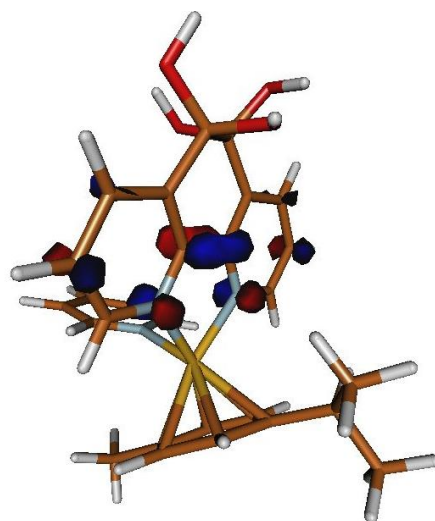
**Tabla 6.** Longitud de onda y orbitales contribuyentes de las transiciones de interés del complejo 4.

Transición	Longitud de onda (nm)	Orbitales contribuyentes	f (a.u.)
1	314,62	a) 126 → 130 b) 126 → 134 c) 128 → 130 d) 128 → 135 e) 129 → 130	0,0469
2	302,80	a) 126 → 134 b) 128 → 130 c) 129 → 130	0,0400

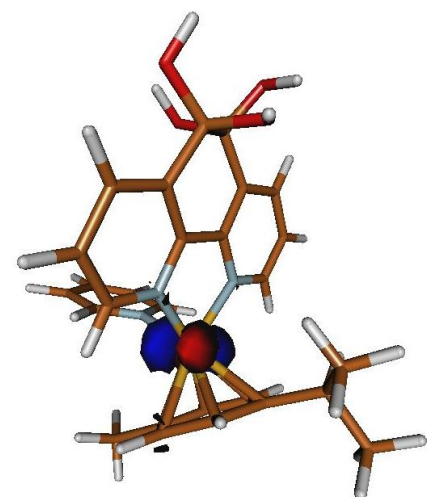
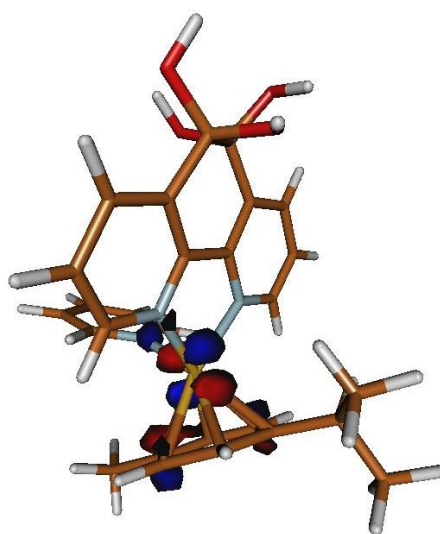




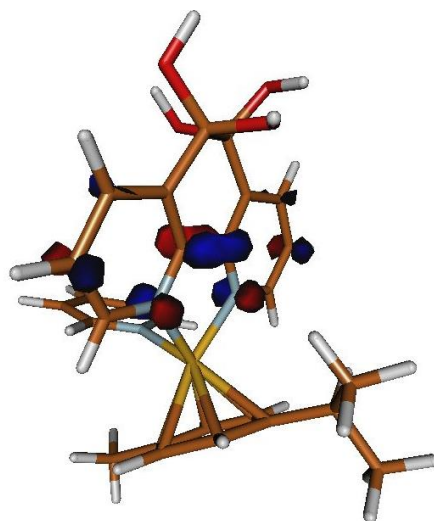
a)

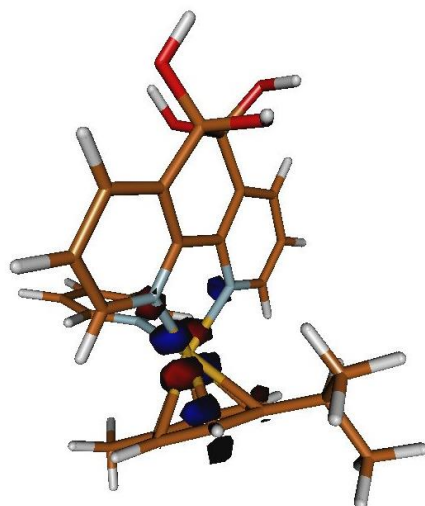
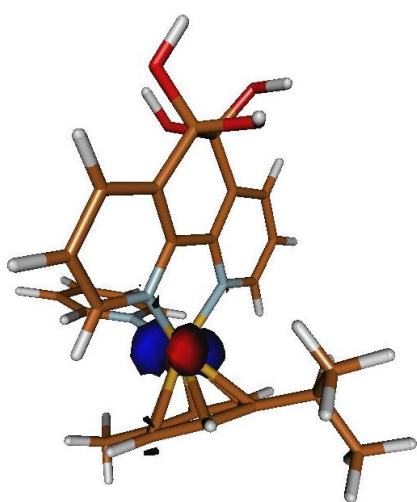


b)

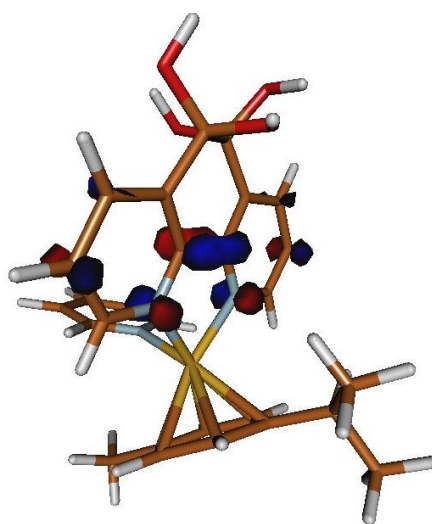
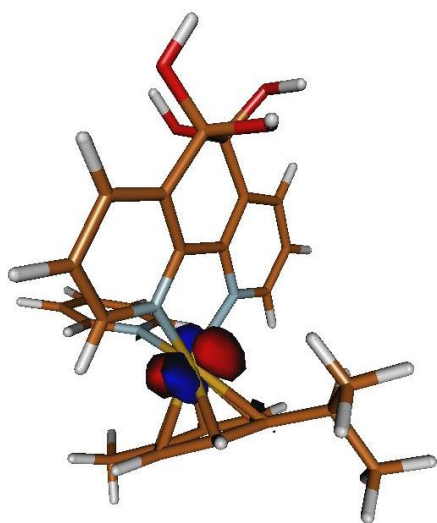


c)



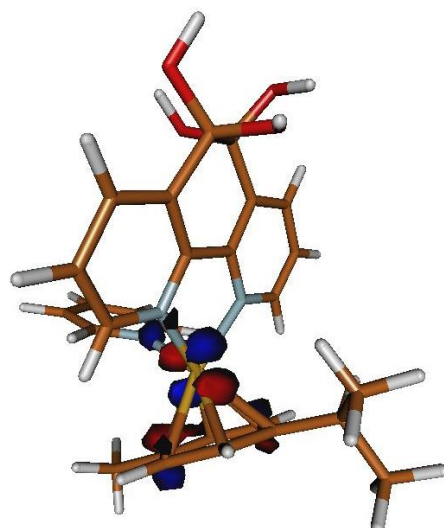
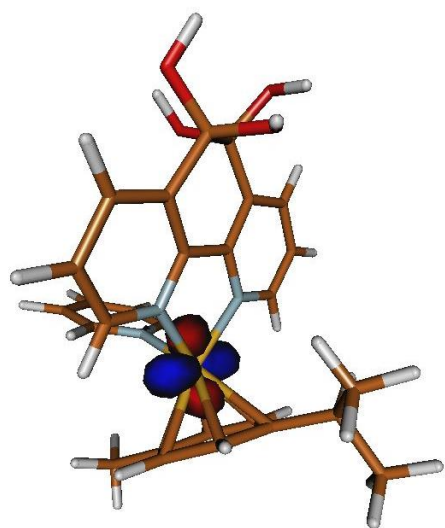


d)

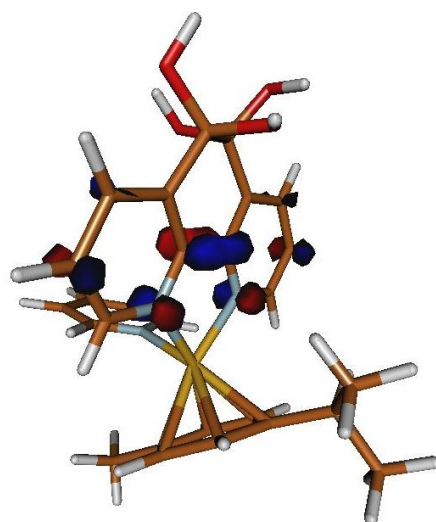
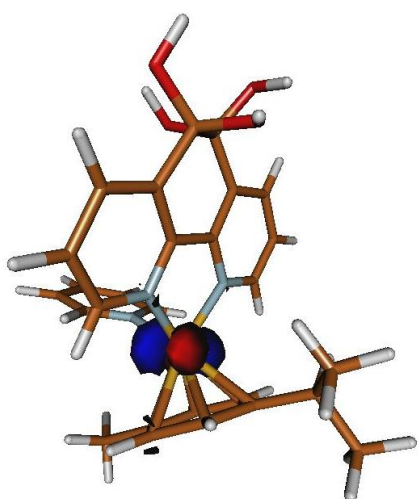


d)

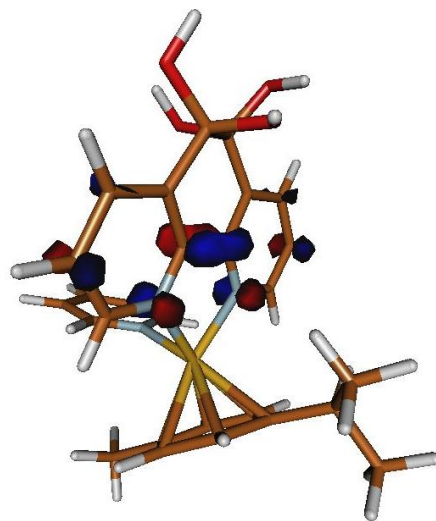
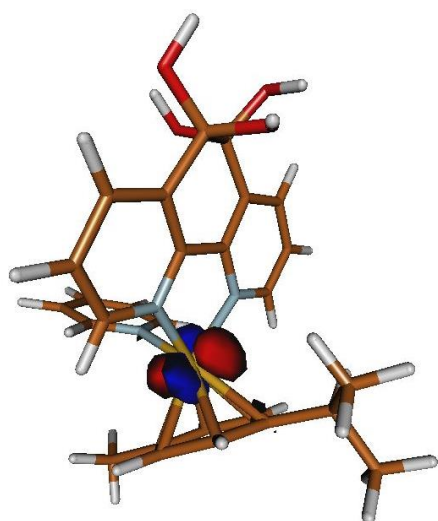
Figura 33. Orbitales de origen y destino de la transición 1.



a)



b)

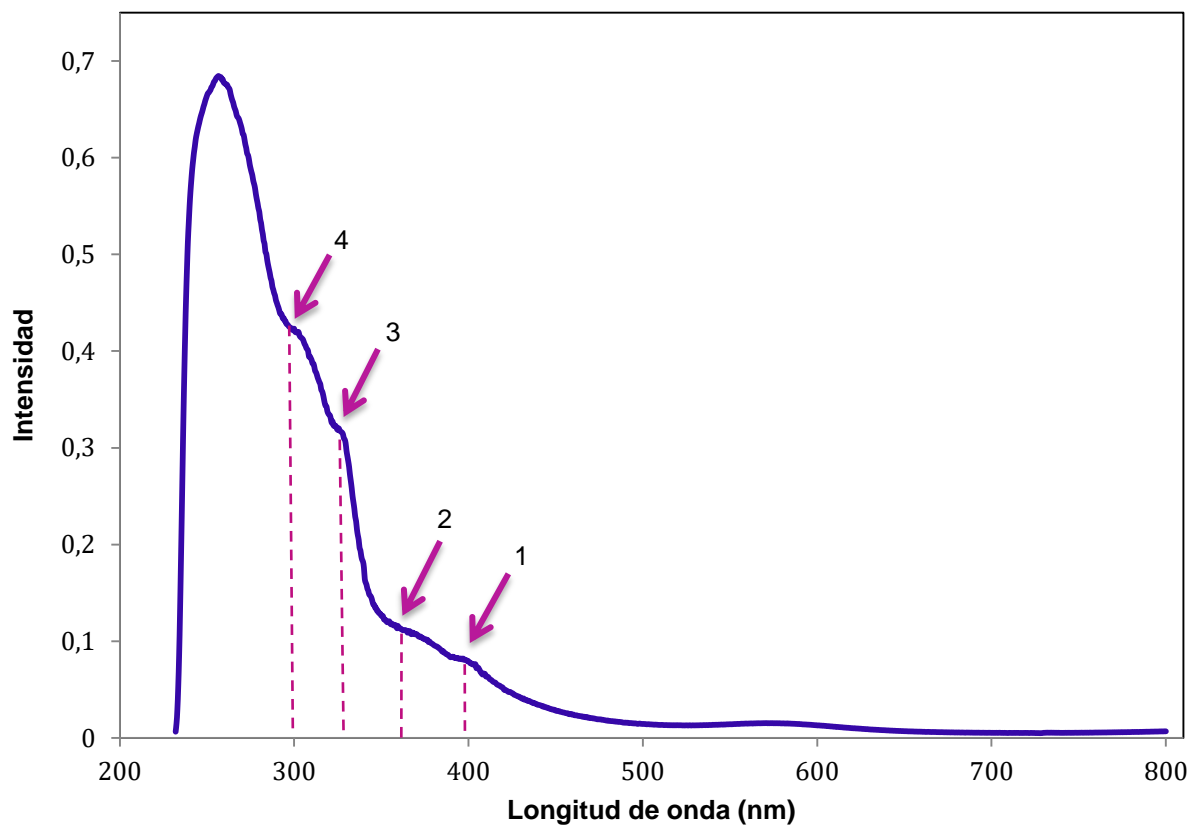


c)

Figura 34. Orbitales de origen y destino de la transición 2.

Una vez obtenidos los espectros de absorción teóricos, hemos hecho el del complejo hidrolizado del laboratorio (ver Figura 35). De este modo, estudiando los espectros teóricos y el experimental, podríamos deducir cuál es el complejo de rutenio hidrolizado que tenemos en la práctica.

### Complejo experimental



**Figura 35.** Espectro experimental del complejo de areno-rutenio hidrolizado.

En el espectro de absorción experimental del complejo hidrolizado, identificamos cuatro transiciones posibles con diferentes longitudes de onda (ver Tabla 7).

**Tabla 7.** Longitud de onda de cada transición experimental del complejo hidrolizado.

Transición	Longitud de onda (nm)
1	398
2	367,5
3	328,5
4	300

### 4.3 Discusión

#### 4.3.1 Distancias de los ligandos con respecto a Ru(II) en los estados singletes y tripletes para cada complejo.

Se observa que los complejos 1 y 4 sufren una elongación al pasar de singlete a triplete. En el caso del complejo 1, se puede relacionar con la excitación de  $\lambda = 369,76$  nm (ver Tabla 8).

**Tabla 8.** Orbitales contribuyentes de la excitación de  $\lambda = 369,76$  nm del complejo 1.

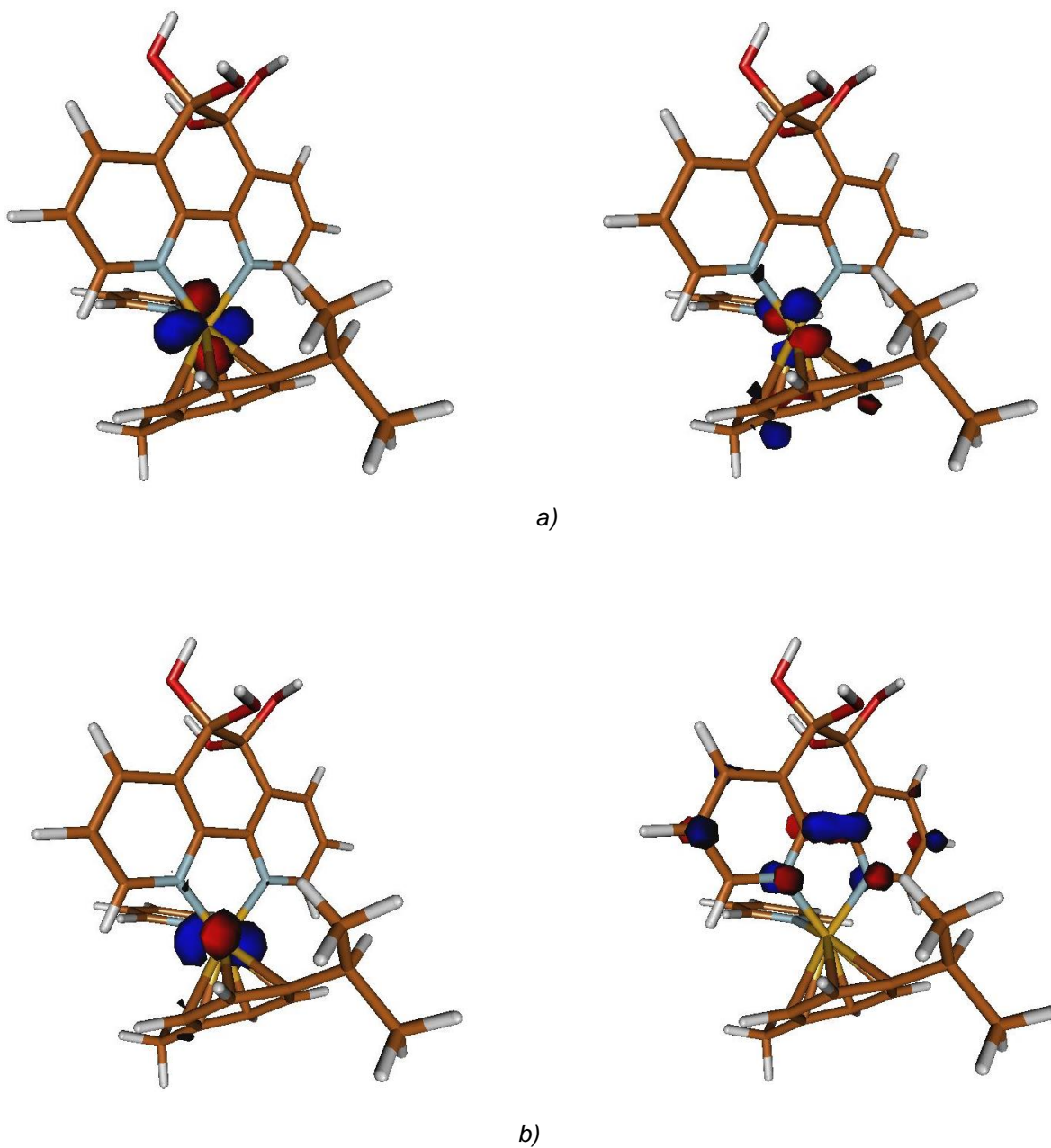
	Orbitales contribuyentes	f (a.u.)
a)	117 $\rightarrow$ 124	0,0296
b)	117 $\rightarrow$ 125	

En la elongación de Ru-*p*-cimeno, los electrones se centran en los orbitales *d* del metal y tras la radiación, vemos un desplazamiento hacia los orbitales  $\pi$  el *p*-cimeno (ver Figura 23).

En el caso del complejo 4, la elongación de Ru-*p*-cimeno y de Ru-N<sub>1</sub> se puede relacionar con la excitación de  $\lambda = 314,62$  nm (ver Tabla 9).

**Tabla 9.** Orbitales contribuyentes de la excitación de  $\lambda = 314,62$  nm del complejo 4.

	Orbitales contribuyentes	f (a.u)
a)	126 $\rightarrow$ 134	0,0469
b)	128 $\rightarrow$ 130	



**Figura 36.** Orbitales contribuyentes en la elongación del enlace a) Ru-*p*-cimeno y b) Ru-N<sub>1</sub>.

En la elongación de Ru-*p*-cimeno, los electrones se encuentran centrados en los orbitales *d* del metal y tras la radiación, vemos una cierta contribución del sistema  $\pi$  del *p*-cimeno (ver Figura 36a).

En la elongación de Ru-N<sub>1</sub>, los electrones se encuentran centrados en los orbitales *d* del metal y tras la radiación, pasan a los orbitales antienlazantes  $\pi^*$  de 1,10-fenantrolina (ver Figura 36b).

#### 4.3.2 Energías de los estados singletes y tripletes de los complejos

El complejo 4 muestra una  $\Delta E$  similar al complejo 1, por lo tanto, la sustitución de las cetonas por los grupos -OH no interfiere de manera significativa en las energías de S<sub>0</sub> y T<sub>1</sub> del complejo. Sin embargo, en los complejos 2 y 3 la sustitución mencionada afecta a la  $\Delta E$ , mostrando una desestabilización de S<sub>0</sub> y T<sub>1</sub>.

Estos resultados son coherentes con los cambios observados previamente en las geometrías. Si volvemos a la tabla de la sección de las distancias, observamos que en los complejos 1 y 4 se da la elongación del *p*-cimeno y en los complejos 2 y 3 no se ven estos cambios. De este modo, deducimos que el debilitamiento del enlace del *p*-cimeno puede afectar a las energías de S<sub>0</sub> y T<sub>1</sub> de los complejos. Por otra parte, la distancia Ru-N<sub>1</sub> no tiene casi influencia en los complejos 2 y 3.

#### 4.3.3 Densidad de espín

A pesar de que los complejos 2, 3 y 4 tienen grupos -OH, tan sólo el complejo 3 muestra densidad de espín en orbitales  $\pi$  de los oxígenos de este grupo. Por otra parte, todos los complejos presentan una densidad de espín centrada en los orbitales *d* del metal, excepto el complejo 3, en el cual la densidad de espín se centra en la 1,10-fenantrolina. Los cambios de este complejo pueden deberse a que los orbitales  $\pi$  de la 1,10-fenantrolina son más estables, que los orbitales *d* del rutenio, haciendo que la distribución electrónica se desplace al ligando. Esta estabilidad se da a consecuencia de la extensión a los grupos -OH, los cuales están en el mismo plano que la 1,10-fenantrolina, por lo que la densidad de espín también se desplaza a los orbitales  $\pi$  de los oxígenos.

Teniendo en cuenta la información que nos aporta la densidad de espín, vemos que no podemos relacionarlo con los resultados de  $\Delta E$ , dado que no se observa ningún dato que muestre alguna semejanza en los complejos 1-4 y 2-3.

#### 4.3.4 Espectro de absorción

En el complejo 1 la redistribución de los electrones, tras la radiación, se mantiene en los orbitales  $d$  del metal y se desplaza parcialmente al  $p$ -cimeno. Cuando la 1-10-fenantrolina-5,6-diona del complejo se hidroliza, hemos visto que, en las transiciones más probables, la redistribución de los electrones de los complejos 2 y 3 no se mantiene en los orbitales  $d$  del metal, sino que se desplaza hacia los orbitales  $\pi$  del ligando hidrolizado. En el complejo 4, al igual que en los complejos 2 y 3, la redistribución de los electrones se desplaza al ligando hidrolizado, pero también hemos observado cierto desplazamiento hacia los orbitales  $\pi$  del  $p$ -cimeno. Además de esto, la sustitución de los hidroxilos también afecta a la probabilidad con la que se dan las transiciones, dado que hemos observado un incremento (en general) del valor de  $f$  con respecto al complejo 1.

Por último, hemos reunido los datos de los complejos 2, 3, 4 y del complejo experimental en la Tabla 10.

**Tabla 10.** Transiciones de los complejos 2, 3 y del complejo experimental.

Longitud de onda (nm)			
Complejo 2	Complejo 3	Complejo 4	Complejo experimental
331,81	366,27	314,62	398
322,95	356,09	302,80	367,5
	313,81		328,5
	302,32		300

A pesar de que los valores teóricos no sean exactos, podemos hacer una comparación de las longitudes onda de los complejos 2, 3 y 4 con respecto el



experimental. La comparación de estos datos podemos hacerlos teniendo en cuenta diferentes criterios.

Si nos fijamos en la cantidad de transiciones más probables, podríamos decir que el complejo experimental se trata del complejo 3, puesto que tienen el mismo número de transiciones más probables.

Por otro lado, si tenemos en cuenta la probabilidad con la que se da cada transición en los complejos teóricos, la aproximación de cuál podría ser el complejo experimental no resulta ser tan fácil. Para hacer las comparaciones, hemos cogido las transiciones de longitud de onda similares de diferentes complejos y nos hemos fijado en la probabilidad con la que se dan. Por ejemplo, si comparamos la transición de 302,32 nm del complejo 3 y la 302,80 nm del complejo 4, observamos que la probabilidad es mayor en el caso 3. Sin embargo, comparando la transición 313,81 nm del complejo 3 y la transición 314,62 nm del complejo 4, observamos que la transición del complejo 4 es la que tiene mayor probabilidad. Debemos mencionar que estas comparaciones no se han hecho con el complejo 2 porque la probabilidad de sus transiciones es menor con respecto a los otros dos teóricos.

La razón de añadir la transición de 366,27 nm en el complejo 3 (a pesar de que tenga menor probabilidad de darse con respecto a las demás) a la tabla es porque creemos que puede estar relacionada con la transición experimental 398 nm. Esta relación se debe a que este valor no ha sido observado en los complejo 2 y 4.

De este modo, dependiendo del criterio que escojamos para poder saber de qué complejo se trata el experimental, podríamos decir que es uno o el otro.

## 5. CONCLUSIONES

En este trabajo hemos estudiado el efecto que tiene la sustitución de las cetonas por los grupos -OH de la 1,10-fenantrolina-5,6-diona en las propiedades fisicoquímicas del complejo areno-rutenio, concretamente en las (i) distancias de los ligandos con respecto al rutenio, (ii) en las energías de las geometrías de los estados singletes fundamentales ( $S_1$ ) y tripletes excitados ( $T_1$ ), (iii) en la densidad de espín y (iv) en el espectro de absorción.

Las distancias de los ligandos con respecto al rutenio se ven interferidas por la cantidad de grupos -OH que haya. De este modo, los complejos que tienen dos hidroxilos en el ligando hidrolizado (complejos 2 y 3) no muestran cambios en las distancias del singlete ( $S_1$ ) a triplete ( $T_1$ ). El complejo que tiene cuatro hidroxilos (complejo 4), sin embargo, presenta la elongación del *p*-cimeno y del  $N_1$  de la 1,10-fenantrolina-5,6-diona hidrolizada. Estos cambios de geometría pueden estar relacionados con la excitación de  $\lambda = 314,62$  nm.

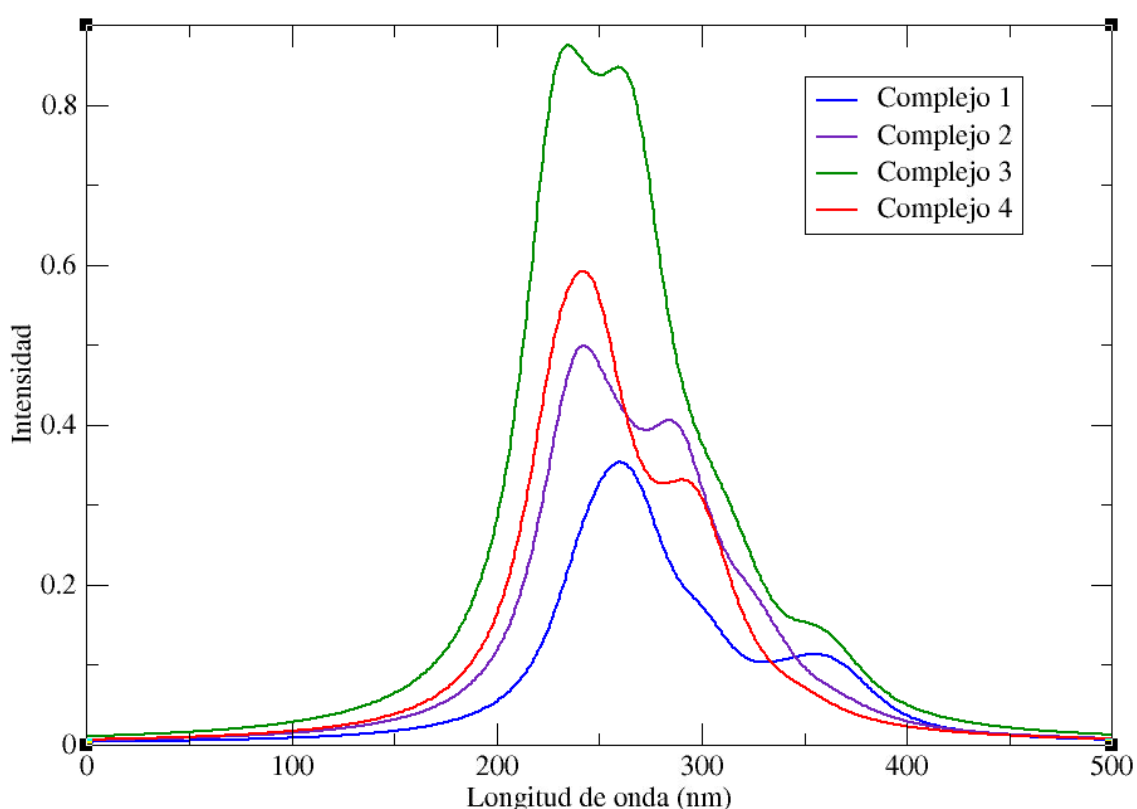
Los cambios que se dan en las energías de absorción de los complejos 2, 3 y 4, son coherentes con los cambios observados en las geometrías, puesto que el complejo que sufre una elongación del enlace del *p*-cimeno mantiene una  $\Delta E$  similar al complejo 1 (el cual también presenta la elongación del mismo ligando), mientras que los complejos que no muestran ningún cambio en las distancias (complejos 2 y 3) presentan un aumento de la  $\Delta E$ , manteniendo un valor similar entre ellos.

La naturaleza del estado triplete varía con la hidrólisis de la 1,10-fenantrolina-5,6-diona, tal y como refleja la densidad de espín que puede verse afectada con la posición de los hidroxilos. Este efecto hemos visto en los complejos que tienen dos hidroxilos (complejos 2 y 3), dado que muestran una densidad de espín diferente dependiendo de la posición de ellos. Por otra parte, no se aprecia que la cantidad de hidroxilos afecte significativamente a la densidad de espín.

El espectro de absorción de cada complejo es diferente, dependiendo de la cantidad y posición de los hidroxilos (ver Figura 37). En el complejo 1 observamos una señal en el intervalo de nuestro interés. Cuando se da la hidrólisis de la 1,10-fenantrolina-

5,6-diona, observamos más señales en los complejos 2, 3 y 4 con respecto al complejo 1.

Por otra parte, la posición de estos grupos también podría interferir en la absorción, puesto que teniendo la misma cantidad de hidroxilos pero en posiciones diferentes, hace que el complejo muestre un aumento o disminución de las señales. Esto ocurre en los complejos 2 y 3, donde observamos una señal más en el complejo 3 en comparación con el complejo 2.



**Figura 37.** Espectro UV-VIS de los complejos 1, 2, 3 y 4.

De estos datos, podríamos decir que la probabilidad con la que se da una transición varía con la presencia de los hidroxilos, dado que hemos visto un aumento (en general) del valor de  $f$  en los complejos 2, 3 y 4 con respecto al complejo 1.

Por último, hemos comparado los espectros teóricos y el experimental. Dependiendo del criterio que escojamos, podríamos decir que se trata de un complejo u otro. De este modo, teniendo en cuenta la cantidad de transiciones más probables, podríamos deducir que el complejo experimental es el complejo 3, puesto

que tiene el mismo número de transiciones más probables. Por otra parte, teniendo en cuenta la probabilidad con la que se dan, la aproximación no es tan fácil y no sabríamos decir de qué complejo se trata.

Para concluir con el estudio, observamos que los datos logrados no cumplen con el propósito de este trabajo, puesto que no obtenemos ninguna información sobre la disociación de la piridina. Esto puede deberse al nivel teórico utilizado, es decir, los funcionales que hemos utilizado en el TD-DFT. La geometría seleccionada también puede ser otra razón, dado que podría haber otra geometría de menor energía que pudiera darnos los resultados que queremos.

## CONCLUSIONS

In this work we have studied the effect of the substitution of 1,10-phenanthroline-5,6-dione of ketones by the -OH groups in the physicochemical properties of a photoactivable arene-ruthenium complex, namely (i) distances of the ligands with respect to ruthenium, (ii) in the energies of the geometries of the fundamental singlet states ( $S_1$ ) and excited triplets ( $T_1$ ), (iii) in the spin density and (iv) in the absorption spectrum.

The distances of the ligands from ruthenium show different behavior depending on the number of -OH groups. Thus, complexes having two hydroxyls in the hydrolyzed ligand (complexes 2 and 3) show no change in the distances from the singlet ( $S_1$ ) to triplet ( $T_1$ ). The complex having four hydroxyls (complex 4), however, presents the elongation of p-cymene and N1 of hydrolyzed 1,10-phenanthroline-5,6-dione. These geometry changes can be related to the excitation of  $\lambda = 314.62$  nm.

The changes that occur in the absorption energies of complexes 2, 3 and 4, are coherent with the results observed in the geometries, since the complex undergoing an elongation of the p-cymene bond maintains an  $\Delta E$  similar to complex 1 (which also presents the elongation of the same ligand), while the complexes that do not show any change in the distances (complexes 2 and 3) present an increase of the  $\Delta E$ , maintaining a similar value between them.

The nature of the triplet state varies with the hydrolysis of 1,10-phenanthroline-5,6-dione, as reflected by the spin density that may be affected with the position of the hydroxyl. This effect has been seen in the complexes with two hydroxyls (complexes 2 and 3), since they show a different spin density depending on their position. On the other hand, it is not appreciated that the amount of hydroxyl groups significantly affects the spin density.

The absorption spectrum of each complex is different, depending on the amount and position of the hydroxyls (see Figure 37). In complex 1 we observe a signal in the

interval of our interest. When the hydrolysis of 1,10-phenanthroline-5,6-dione occurs, we observe more signals in complexes 2, 3 and 4 with respect to complex 1.

On the other hand, the position of these groups could also interfere in the absorption, since having the same amount of hydroxyl but in different positions, causes the complex to show an increase or decrease of the signals. This occurs in complexes 2 and 3, where we observed one more signal in complex 3 compared to complex 2.

From this data, we could say that the probability with which a transition occurs varies with the presence of hydroxyls, since we have seen an increase (in general) of the value of  $f$  in complexes 2, 3 and 4 with respect to the complex 1.

Finally, we have compared the theoretical and the experimental spectra. Depending on the criteria we choose, we could say that it is a complex or another. In this way, taking into account the number of most probable transitions, we could deduce that the experimental complex is complex 3, since it has the same number of more probable transitions. On the other hand, bearing in mind the probability with which they occur, the approach may not be that easy and we would not know what complex it is.

To conclude with the study, we observed that the data obtained does not fulfill the purpose of this work, since we do not obtain any information on the dissociation of pyridine. This may be due to the theoretical level used, that is, the functional level we have used in the TD-DFT. The selected geometry can also be another reason, since there could be another geometry of lower energy that could give us the results we want.

## 6. BIBLIOGRAFIA

- [1] Cancer Research UK, <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/worldwide-cancer#heading-Zero>, **10-04-2018**.
- [2] Georg Suss-Fink, *Dalton Trans.*, 2009, **39**, 1673.
- [3] S. Gómez-Ruiz, *An. Quim.* 2010, **106(1)**, 13.
- [4] J. Reedijk, *Chem Commun.*, 1996, 801.
- [5] E. Wong and C. M. Giandomenico, *Chem. Rev.*, 1999, **99**, 2451.
- [6] C. S. Allardayce and P. J. Dyson, *Platinum Met. Rev.*, 2001, **45**, 62.
- [7] J. Kostova, *Curr. Med. Chem.*, 2006, **13**, 1085.
- [8] J. R. Durig, J. Danneman, W. D. Behnke and E. E. Mercer, *Chem. Biol. Interact.*, 1976, **13**, 287.
- [9] M. J. Clarke, F. Zhu and D. R. Frasca, *Chem. Rev.*, 1999, **99**, 2511.
- [10] A. D. Kelman, M. J. Clarke, S. D. Edmonds and H. J. Peresie, *J. Clin. Hematol. Oncol.*, 1977, **7**, 274.
- [11] I. Ott and R. Gust, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2007, **340**, 117.
- [12] M. J. Clarke, *Coord. Chem. Rev.*, 2003, **236**, 209.
- [13] G. Mestroni, E. Alessio and G. Sava, Int. Patent, 1998, PCT C 07F 15/00, A61K 31/28, WO 98/00431; cf. G. Mestroni, E. Alessio, G. Sava, S. Pacor and M. Coluccia, in, B. K. Keppler (editor), *Metal Complexes in Cancer Chemotherapy*, VCH, Weinheim, 1993, 157.
- [14] S. Betanzos-Lara, L. Salassa, A. Habtemariam and P. J. Sadler, *Chem. Commun.*, 2009, 6622.
- [15] P. J. Dyson, *Chimia*, 2007, **61**, 698.
- [16] S. J. Dougan and P. J. Sadler, *Chimia*, 2007, **61**, 704
- [17] L. D. Dale, J. H. Tocher, T. M. Dyson, D. I. Edwards and D. A. Tocher, *Anti-Cancer Drug Design*, 1992, **7**, 3.
- [18] C. S. Allardayce, P. J. Dyson, D. J. Ellis and S. L. Heath, *Chem. Commun.*, 2001, 1396.
- [19] R. E. Morris, R. E. Aird, P. d. S. Murdoch, H. Chen, J. Cummings, N. D. Hughes, S. Pearsons, A. Parkin, G. Boyd, D. I. Jodrell and P. J. Sadler, *J. Med. Chem.*, 2001, **44**, 3616.
- [20] Zenita Adhireksan, Gabriela E. Davey, Pablo Campomanes, Michael Groessl, Catherine M. Clavel, Haojie Yu, Alexey A. Nazarov, w, Charmian Hui Fang Yeo, Wee

Han Ang, Peter Drōge, Ursula Rothlisberger, Paul J. Dyson, Curt A. Davey, *Nature Communications*, 2014, **5**, 3462.

[21] N. J. Farrer, L. Salassa and P. J. Sadler, *Dalton Trans.*, 2009, 10690.

[22] K. Szaciłowski, W. Macyk, A. Drzewiecka-Matuszek, M. Brindell and G. Stochel, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 2647.

[23] L. Brancalion and H. Moseley, *Lasers Med. Sci.*, 2002, **17**, 173.

[24] T. W. Hambley, *Aust. J. Chem.*, 2008, **61**, 647.

[25] H. Wang, N. J. DeYonker, X. Zhang, C. Zhao, L. Ji, Z. W. Mao, *J Mol Model*, 2012, **18**, 4675.

[26] B. Li, H. Lin, D. Chen, B. C. Wilson, Y. Gu, *Journal of Innovative Optical Health Sciences*, 2013, **6**, 1330002.

[27] K. Stefflova, J. Chen, G. Zheng, *Frontiers in Bioscience*, 2007, **12**, 4709.

[28] B. Zwiebach, W. Detmold, A. W. Harrow, Massachusetts Institute of Technology, Quantum Physics II, 2013, disponible en <http://web.mit.edu/8.05/handouts/jaffe1.pdf>

[29] Christopher J. Cramer. Wiley, *Essentials of Computational Chemistry, Theories and Models*, Chichester, England, 2002.

[30] Jan H. Jensen, *Molecular Modeling Basics*, 2010.

[31] C. Fiolhais, F. Noguera, M. Marques, *A Primer In Density Funcional Theory*, Ed. Springer, 2003.

[32] C. Adamo and V. Barone, "Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model", *J. Chem. Phys.*, 1999, **110**.

[33] Gaussian 16, Revision A.03, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.



- [34] F. Weigend and R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2005, **7**, 3297.
- [35] D. Andrae, U. Haeussermann, M. Dolg, H. Stoll, and H. Preuss, *Theor. Chem. Acc.*, 1990, **77**, 123.
- [36] P. Atkins y J. Paula, *Atkins Química Física, 8ª Edición*, Buenos Aires, 2008.
- [37] P. Atkins and J. Paula, *Atkins' Physical Chemistry, Ninth Edition*, United States, 2010.
- [38] E. J. Alcañiz, Departamento de Química Inorgánica, Universidad de Alcalá, *Resúmenes de Determinación Estructural de Compuestos Inorgánicos. Espectroscopía electrónica*, 2003.
- [39] I. Gómez Lara, Universitat Rovira i Virgili. Departament de Química Física i Inorgànica, *Estudio ab initio de mecanismos de reacción en sistemas moleculares fotosensibles, Capítulo 2. Fotoquímica molecular*, 2005.
- [40] D. Guillaumont, S. Nakamura, *Dyes and Pigments*, 2000, **46**, 85.
- [41] J.-D. Chai and M. Head-Gordon, "Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections", *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2008, **10**.
- [42] E. I. Parkinson and P. J. Hergenrother, *Acc. Chem. Res.*, 2015, **48**, 2715.