 Universidad del Atlántico	CÓDIGO: FOR-DO-109
	VERSIÓN: 0
	FECHA: 03/06/2020
AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL TEXTO COMPLETO	

Puerto Colombia, **07 de abril de 2025**

Señores

DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS

Universidad del Atlántico

Cuidad

Asunto: Autorización Trabajo de Grado

Cordial saludo,

Yo, **César Augusto Garcés Manrique**, identificado(a) con **C.C. No. 1.140.852.334** de **Barranquilla**, autor(a) del trabajo de grado titulado **PREDICCIÓN DE LAS PROPIEDADES CONFORMACIONALES, ORBITALES NATURALES DE ENLACE (NBO), ÓPTICA NO LINEAL (ONL), ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICOS Y DESCRIPCIÓN DE LA REACTIVIDAD DEL ÁCIDO 5,5'-AZODISALICILICO USANDO TEORÍA DEL FUNCIONAL DE LA DENSIDAD** presentado y aprobado en el año **2024** como requisito para optar al título Profesional de **QUÍMICO**; autorizo al Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico para que, con fines académicos, la producción académica, literaria, intelectual de la Universidad del Atlántico sea divulgada a nivel nacional e internacional a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios del Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico pueden consultar el contenido de este trabajo de grado en la página Web institucional, en el Repositorio Digital y en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad del Atlántico.
- Permitir consulta, reproducción y citación a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato CD-ROM o digital desde Internet, Intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

Esto de conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Atentamente,



Firma

César Augusto Garcés Manrique.

C.C. No. 1.140.852.334 de Barranquilla

DECLARACIÓN DE AUSENCIA DE PLAGIO EN TRABAJO ACADÉMICO PARA GRADO


Este documento debe ser diligenciado de manera clara y completa, sin tachaduras o enmendaduras y las firmas consignadas deben corresponder al (los) autor (es) identificado en el mismo.

Puerto Colombia, **07 de abril de 2025**

Una vez obtenido el visto bueno del director del trabajo y los evaluadores, presento al **Departamento de Bibliotecas** el resultado académico de mi formación profesional o posgradual. Asimismo, declaro y entiendo lo siguiente:

- El trabajo académico es original y se realizó sin violar o usurpar derechos de autor de terceros, en consecuencia, la obra es de mi exclusiva autoría y detento la titularidad sobre la misma.
- Asumo total responsabilidad por el contenido del trabajo académico.
- Eximo a la Universidad del Atlántico, quien actúa como un tercero de buena fe, contra cualquier daño o perjuicio originado en la reclamación de los derechos de este documento, por parte de terceros.
- Las fuentes citadas han sido debidamente referenciadas en el mismo.
- El (los) autor (es) declara (n) que conoce (n) lo consignado en el trabajo académico debido a que contribuyeron en su elaboración y aprobaron esta versión adjunta.

Título del trabajo académico:	PREDICCIÓN DE LAS PROPIEDADES CONFORMACIONALES, ORBITALES NATURALES DE ENLACE (NBO), ÓPTICA NO LINEAL (ONL), ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICOS Y DESCRIPCIÓN DE LA REACTIVIDAD DEL ÁCIDO 5,5'-AZODISALICILICO USANDO TEORÍA DEL FUNCIONAL DE LA DENSIDAD
Programa académico:	QUÍMICA

Firma de Autor 1:							
Nombres y Apellidos:	César Augusto Garcés Manrique						
Documento de Identificación:	CC	X	CE	PA	Número:	1.140.852.334	
Nacionalidad:	Colombiano			Lugar de residencia:	Malambo		
Dirección de residencia:	Calle 22 # 18B-30 El Concorde						
Teléfono:				Celular:	3007869190		



FORMULARIO DESCRIPTIVO DEL TRABAJO DE GRADO

TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO DE GRADO	PREDICCIÓN DE LAS PROPIEDADES CONFORMACIONALES, ORBITALES NATURALES DE ENLACE (NBO), ÓPTICA NO LINEAL (ONL), ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICOS Y DESCRIPCIÓN DE LA REACTIVIDAD DEL ÁCIDO 5,5´-AZODISALICILICO USANDO TEORÍA DEL FUNCIONAL DE LA DENSIDAD
AUTOR(A) (ES)	CÉSAR AUGUSTO GARCÉS MANRIQUE
DIRECTOR (A)	ALFREDO PÉREZ GAMBOA
CO-DIRECTOR (A)	NO APLICA
JURADOS	MELISSA PÉREZ HINCAPIÉ NÉSTOR JOSÉ CUBILLÁN ACOSTA
TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE	QUÍMICO
PROGRAMA	QUÍMICA
PREGRADO / POSTGRADO	PREGRADO
FACULTAD	CIENCIAS BÁSICAS
SEDE INSTITUCIONAL	SEDE NORTE
AÑO DE PRESENTACIÓN DEL TRABAJO DE GRADO	2024
NÚMERO DE PÁGINAS	65
TIPO DE ILUSTRACIONES	TABLAS Y GRÁFICOS
MATERIAL ANEXO (VÍDEO, AUDIO, MULTIMEDIA O PRODUCCIÓN ELECTRÓNICA)	NO APLICA
PREMIO O RECONOCIMIENTO	NO APLICA



**PREDICCIÓN DE LAS PROPIEDADES CONFORMACIONALES, ORBITALES
NATURALES DE ENLACE (NBO), ÓPTICA NO LINEAL (ONL), ANÁLISIS
ESPECTROSCÓPICOS Y DESCRIPCIÓN DE LA REACTIVIDAD DEL ÁCIDO 5,5'-
AZODISALICILICO USANDO TEORÍA DEL FUNCIONAL DE LA DENSIDAD**

CÉSAR AUGUSTO GARCÉS MANRIQUE

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO

**PROGRAMA DE QUÍMICA
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS
UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO
PUERTO COLOMBIA**

2024



**PREDICCIÓN DE LAS PROPIEDADES CONFORMACIONALES, ORBITALES
NATURALES DE ENLACE (NBO), ÓPTICA NO LINEAL (ONL), ANÁLISIS
ESPECTROSCÓPICOS Y DESCRIPCIÓN DE LA REACTIVIDAD DEL ÁCIDO 5,5'-
AZODISALICILICO USANDO TEORÍA DEL FUNCIONAL DE LA DENSIDAD**

CÉSAR AUGUSTO GARCÉS MANRIQUE

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO

ALFREDO PÉREZ GAMBOA

DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS

PROGRAMA DE QUÍMICA

FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS

UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO

PUERTO COLOMBIA

2024

NOTA DE ACEPTACION

4.4

DIRECTOR(A)

ALFREDO PÉREZ GAMBOA

JURADO(A)S

MELISSA PÉREZ HINCAPIÉ

NÉSTOR JOSÉ CUBILLÁN ACOSTA

DEDICATORIA

A Dios

A mi hijo y esposa

A mis padres

A todos los que caminaron conmigo

AGRADECIMIENTOS

Primero que todo, agradezco a **Dios** por darme la fortaleza y sabiduría necesaria para completar este proyecto, por guiarme en cada una de las situaciones adversas de mi vida y por permitirme encontrar personas en el camino que me ayudaron a superar de la mejor manera los obstáculos.

A mis padres **Ruth Manrique** y **Libardo Garcés** que me han apoyado incondicionalmente durante toda mi carrera como estudiante. En especial, a mi madre, que ha realizado grandes sacrificios para proporcionarme todo lo necesario y asegurarse de que no me falte nada a lo largo de esta aventura académica.

A mi esposa, **Katherine Chamorro**. Sin tu apoyo, en esta última etapa de mi carrera no habría sido lo mismo. Tu amor incondicional, tus palabras de tranquilidad, el no dejarme solo y apoyarme cuando bajaba los brazos y no quería seguir, eres excepcional, te amo.

A todos los profesores que, a lo largo de mi carrera, contribuyeron con su conocimiento y experiencia al fortalecimiento de mi formación académica. En especial, a mi director de tesis, al profesor **Alfredo Pérez Gamboa**, por permitirme hacer parte de este gran grupo de investigación, por su voluntad de colaborar y por su orientación y conocimiento que compartió conmigo para el desarrollo de este trabajo. Su valiosa retroalimentación y constante acompañamiento han sido esenciales para la culminación de este proyecto.

Finalmente, agradecer a la **Universidad del Atlántico**, siempre estaré orgulloso de pertenecer a esta institución desde la cual espero poder contribuir humildemente al desarrollo de mi departamento, mi país y el mundo.

¡Gracias!

PREDICCIÓN DE LAS PROPIEDADES CONFORMACIONALES, ORBITALES NATURALES DE ENLACE (NBO), ÓPTICA NO LINEAL (ONL), ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICOS Y DESCRIPCIÓN DE LA REACTIVIDAD DEL ÁCIDO 5,5'-AZODISALICILICO USANDO TEORÍA DEL FUNCIONAL DE LA DENSIDAD

RESUMEN

Se realizó un estudio computacional del compuesto ácido 5,5'-azodisalicilico, conocido como Olsalazina, utilizando la teoría del funcional de la densidad (DFT). Para ello, se emplearon los programas GaussView 5.08 y Gaussian 09W, a nivel de cálculo B3LYP/6-31G(2d) para optimizar la geometría molecular (longitud de enlaces, ángulos de enlace, ángulos diedros). Además, se realizó un análisis espectroscópico obteniendo los espectros de IR, RMN-H¹, RMN-C¹³ y UV-vis. Adicionalmente, se calcularon las propiedades electrónicas, como orbitales HOMO-LUMO, con el fin de obtener el valor del *band-gap*, así como otros parámetros de reactividad global como la electronegatividad, dureza y suavidad. Asimismo, se estimaron los sitios de reactividad local, identificando los centros nucleofílicos y electrofílicos de la molécula. Mediante el análisis de orbitales naturales de enlace (NBO), se determinó los porcentajes de participación y distribución de la densidad electrónica, evidenciando que los pares solitarios de los átomos de oxígeno juegan un papel crucial en la transferencia de carga y estabilización de la molécula. Finalmente, se calculó las propiedades ópticas no lineales (ONL) y se comparó con la urea y la *p*-nitroanilina como materiales de referencia.

PALABRAS CLAVE: Olsalazina, teoría del funcional de la densidad (DFT), orbitales HOMO-LUMO, orbitales naturales de enlace (NBO), propiedades ópticas no lineales (ONL).

ABSTRACT

A computational study of the compound 5,5'-azodisalicylic acid, known as Olsalazine, was carried out using density functional theory (DFT). For this purpose, the GaussView 5.08 and Gaussian 09W programs were used, at the B3LYP/6-31G(2d) calculation level to optimize the molecular geometry (bond lengths, bond angles, dihedral angles). In addition, a spectroscopic analysis was performed obtaining the IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and UV-vis spectra. Additionally, the electronic properties, such as the HOMO-LUMO orbitals, were calculated in order to obtain the *band-gap* value, as well as other global reactivity parameters such as electronegativity, hardness and softness. Likewise, the local reactivity sites were estimated, identifying the nucleophilic and electrophilic centers of the molecule. By means of natural bonding orbital (NBO) analysis, the electron density distribution and participation percentages were determined, evidencing that the lone pairs of oxygen atoms play a crucial role in charge transfer and stabilization of the molecule. Finally, the nonlinear optical properties (NLO) were calculated and compared with urea and *p*-nitroaniline as reference materials.

KEY WORDS: Olsalazine, density functional theory (DFT), HOMO-LUMO orbitals, natural bonding orbitals (NBO), nonlinear optical properties (NLO).

CONTENIDO

	Página
Resumen	2
Abstract	3
Lista de Figuras	9
Lista De Tablas	10
1. Introducción	11
2. Marco De Referencia Y Estado Del Arte	13
2.1. Azobencenos	13
2.1.1. Olsalazina	14
2.2. Química Computacional	15
2.2.1. Teoría del funcional de la densidad (DFT).....	16
2.2.2. Funcionales de cálculo y conjunto base	17
2.2.3. Descriptores de la reactividad química.....	18
2.2.4. Descriptores globales.....	18
2.2.5. Descriptores locales.....	19
2.3. Orbitales Naturales De Enlace (NBO)	20
2.4. Óptica No Lineal (ONL).....	21
3. Metodología	24
3.1. Programas y Equipos.....	24
3.2. Cálculos computacionales.....	24
3.2.1. Construcción y optimización de la geometría	25
3.2.2. Cálculos de frecuencias vibracionales.....	25
3.2.3. Cálculos dependientes del tiempo (TD-DFT).....	25
3.2.4. Cálculo de Resonancia Magnética Nuclear	25
3.2.5. Cálculos de los descriptores moleculares de reactividad.....	26

3.2.6. Cálculos de orbitales naturales de enlace (NBO)	26
3.2.7. Cálculos de propiedades de óptica no lineal (ONL)	26
4. Resultados Y Discusión	27
4.1. Geometría Molecular	27
4.1.1. Longitudes de enlace	28
4.1.2. Ángulos de enlace	30
4.1.3. Ángulos diedros	32
4.2. Análisis Espectroscópico	34
4.2.1. Espectroscopia Ultravioleta Visible (UV-Vis)	34
4.2.2. Espectroscopia de Infrarrojo (IR)	35
4.2.3. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ^1H y ^{13}C	38
4.3. Propiedades Electrónicas Y Ópticas (HOMO-LUMO)	44
4.4. Descriptores De Reactividad Global	47
4.5. Potencial Electroestático Molecular (MEP)	49
4.6. Descriptores De Reactividad Local: Funciones De Fukui y Suavidad local	50
4.7. Orbital Natural De Enlace (NBO)	55
4.8. Propiedades De Óptica No Lineal (ONL)	59
5. Conclusiones	62
6. Referencias	63

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Fotoisomerización del azobenceno.....	13
Figura 2. Efecto de la olsalazina en células HeLa.....	15
Figura 3. Estructura química del Ácido 5,5'-Azodisalicílico (Olsalazina).....	25
Figura 4. Geometría optimizada y numeración del ácido 5,5'-azodisalicílico (Olsalazina)	27
Figura 5 Longitudes de enlace (Å) de la Olsalazina y el fragmento <i>trans</i> -azobenceno	29
Figura 6. Ángulos de enlace de la Olsalazina y el fragmento <i>trans</i> -azobenceno	31
Figura 7. Planaridad de la molécula de Olsalazina	34
Figura 8. Espectro UV-vis calculado del compuesto Olsalazina	35
Figura 9. Espectro IR calculado para el compuesto Olsalazina.....	36
Figura 10. Espectro RMN ¹ H calculado para Olsalazina en DMSO con el programa Gaussian 09W.	38
Figura 11. Espectro RMN ¹ H calculado para Olsalazina en DMSO con MestReNova	39
Figura 12. Espectro RMN ¹ H calculado para Olsalazina en DMSO con ChemDraw 15.0.	40
Figura 13. Espectro RMN ¹³ C calculado para Olsalazina en DMSO con Gaussian 09W. .	42
Figura 14. Espectro RMN ¹³ C calculado para Olsalazina en DMSO con ChemDraw 15.0.	42
Figura 15. Espectro RMN ¹³ C calculado para Olsalazina en DMSO con MestReNova 15.0.	43
Figura 16. Diagrama de orbitales moleculares del compuesto Olsalazina.....	46
Figura 17. Mapa de potencial electrostático molecular de la Olsalazina.....	50

LISTA DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Longitudes de enlace del ácido 5,5'-azodisalicílico (Olsalazina)	28
Tabla 2. Ángulos de enlace del ácido 5,5'-azodisalicílico (Olsalazina).....	30
Tabla 3. Ángulos diedros del ácido 5,5'-azodisalicílico (Olsalazina)	33
Tabla 4. Resumen de energía, bandas de absorción, fuerza del oscilador y transiciones electrónicas de la Olsalazina.....	34
Tabla 5. Análisis de las vibraciones calculadas más representativas del compuesto Olsalazina.....	37
Tabla 6. Desplazamientos químicos RMN ¹ H calculados para Olsalazina (DMSO)	40
Tabla 7. Desplazamientos químicos RMN ¹³ C calculados para Olsalazina (DMSO)	43
Tabla 8. Valores calculados para los orbitales de frontera y <i>band-gap</i> de la Olsalazina ...	45
Tabla 9. Parámetros de reactividad global del compuesto Olsalazina	48
Tabla 10. Análisis de Poblacional Natural (NPA).....	51
Tabla 11. Funciones de Fukui condensadas calculadas y suavidad local de la Olsalazina.	52
Tabla 12. Resumen de orbitales naturales de enlace de la Olsalazina	55
Tabla 13. Ocupación de NBOs e híbridos calculados más representativos de la Olsalazina	56
Tabla 14. Resumen del análisis de la teoría de la perturbación de segundo orden de la matriz de Fock en base NBO para la Olsalazina.....	58
Tabla 15. Momento dipolar (μ), polarizabilidad (α) e hiperpolarizabilidad de primer orden (β) y de segundo orden (γ) de la Olsalazina y su comparación con materiales de referencia .	59

1. INTRODUCCIÓN

Desde su desarrollo en la década de 1920, la química computacional ha revolucionado la manera en que los químicos abordan sus investigaciones. Su capacidad para predecir con precisión una multitud de propiedades moleculares en sistemas complejos, incluyendo estados electrónicos excitados, orbitales moleculares y sus energías, así como vibraciones moleculares, entre otros, ha permitido que la química computacional se utilice de manera habitual para estudiar fenómenos naturales y predicción de propiedades de las moléculas que serían inaccesibles o difícil de investigar mediante métodos experimentales.^[1]

Dentro de este marco, la olsalazina, un fármaco conocido principalmente por su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales, como la colitis ulcerosa, ha despertado un interés significativo no solo por sus aplicaciones biológicas, sino también por la exploración de sus propiedades fisicoquímicas, que son fundamentales en el desarrollo de nuevas terapias ya que influyen considerablemente en su comportamiento farmacológico.^[2]

El enfoque computacional utilizado en este trabajo, basado en cálculos de teoría del funcional de la densidad (DFT), nos permite predecir con precisión las propiedades estructurales, espectroscópicas y electrónicas, los orbitales de enlace y los descriptores de reactividad para obtener una descripción detallada de los enlaces presentes en el compuesto en estudio.^[3]

Aunque Al-Jaber y Bani-Yaseen (2019) investigaron la encapsulación de la olsalazina mediante β -ciclodextrina utilizando métodos computacionales y espectroscópicos mediante DFT,^[2] no se han encontrado estudios teóricos que describan de manera exhaustiva su geometría molecular, propiedades espectroscopias y electrónicas, análisis de NBO y óptica no lineal.

En este contexto, el presente trabajo se centra en el estudio computacional del ácido 5,5'-azodisalicílico (Olsalazina), con énfasis en las propiedades antes mencionadas y en el que se espera obtener información relevante sobre su comportamiento electrónico y su viabilidad como material con propiedades óptica no lineal (ONL).

2. MARCO DE REFERENCIA Y ESTADO DEL ARTE

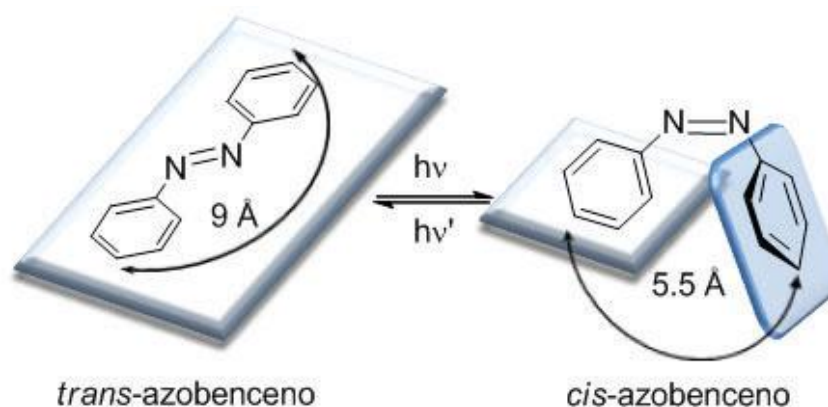
2.1 Azobencenos

Los azobencenos son compuestos aromáticos constituidos por dos anillos fenilo unidos por un grupo azo (-N=N-).^[4] El término 'azobenceno' o simplemente 'azo' se utiliza a menudo para referirse a una amplia clase de moléculas que comparten la estructura núcleo azobenceno, con diferentes grupos funcionales que se extienden desde los anillos de fenilo. Estos compuestos azo se consideran como derivados de diazene (diimida),^[5] y se refieren a veces como "diazenes". Los diazenes absorben la luz fuerte y se utilizan como colorantes en una variedad de industrias.^[4]

Una de las propiedades más intrigantes del azobenceno (y derivados) es la fotoisomerización de isómeros *trans* y *cis* (Figura 1). Los dos isómeros se pueden cambiar con longitudes de onda de la luz: luz ultravioleta, que corresponde a la brecha de energía de transición de π - π^* , para la conversión *trans* a *cis*, y luz visible, lo que equivale a la transición de n - π^* , para isomerización *cis* a *trans*. Por una variedad de razones, el isómero *cis* es menos estable que el *trans* (por ejemplo, tiene una configuración deformada y es menos deslocalizado que la configuración *trans*).^[6]

Figura 1

Fotoisomerización del azobenceno.^[7]



La literatura sobre los derivados de azobenceno es extensa y abarca distintos temas como la determinación de la estructura cristalina, la teoría del funcional de la densidad (DFT), cálculos sobre las características de vibración, espectros electrónicos y desplazamientos químicos, así como los indicadores de pH y las propiedades ópticas.^[8] Asimismo, cabe señalar que, a pesar de la importancia de esta molécula, existen muy pocos estudios utilizando teoría del funcional de la densidad (DFT). Uno de los pocos estudios disponibles es el trabajo de Amina S. Al-Jaber et al. 2019, que proporciona información valiosa sobre el comportamiento teórico y experimental de la Olsalazina. En dicha investigación, se analizó la encapsulación de la Olsalazina con β -ciclodextrina mediante métodos computacionales basados en DFT con el software Gaussian 09W, empleando el funcional híbrido B3LYP y el conjunto de bases 6-31G(d)+ y los métodos experimentales como la espectroscopia, entre otros.^[2]

2.1.1 Olsalazina

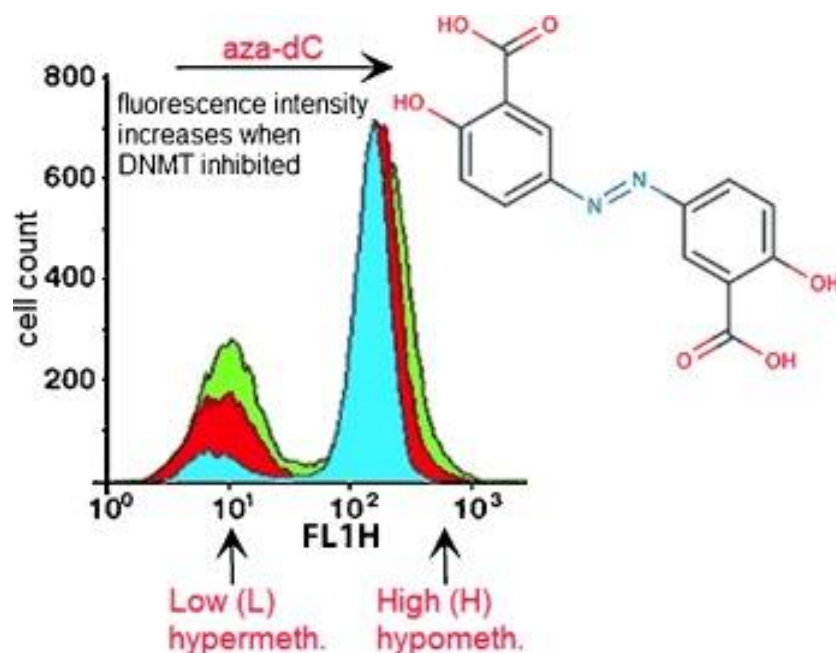
La Olsalazina es un fármaco, que presenta una estructura química, con dos unidades del ácido 5-aminosalicílico unidos a través de las aminas en la posición 5 por medio de un puente azo. Es considerado un medicamento antiinflamatorio derivado del ácido salicílico, usado para tratar la colitis ulcerosa (un trastorno que causa inflamación y úlceras en el revestimiento del colon [intestino grueso] y el recto).^[9] La Olsalazina disminuye la inflamación intestinal, la diarrea (frecuencia), hemorragia rectal y el dolor abdominal.^[10]

Asimismo, es importante destacar que los agentes antiinflamatorios derivados del ácido salicílico, como la olsalazina, presentan menos reacciones adversas en comparación con los corticosteroides. Diversos estudios, han sugerido la eficacia clínica de este compuesto para la terapia del cáncer. Por ejemplo, según investigaciones realizadas por Brown et al., 2000, la administración de olsalazina inhibe la proliferación celular e induce la apoptosis en un modelo animal de cáncer colorrectal.^[11] Además, se ha planteado que la olsalazina actúa como agente hipometilante del ADN.

Además, estudios realizados por Mendez-Lucio et al. 2014, los cuales, utilizando una combinación de análisis computacional y cribado celular, indicaron que la olsalazina tiene una estructura similar a la de agentes convencionales desmetilantes del ADN y que inhibe la DNA metiltransferasa (DNMT) en células HeLa. [12]

Figura 2

Efecto de la olsalazina en células HeLa. [12]



2.2 Química Computacional

La química computacional es una rama de las ciencias químicas que se ocupa del estudio teórico de propiedades moleculares haciendo uso de programas desarrollados a partir de los conocimientos generados por la química cuántica. Apareció a finales de década de 1970; fue impulsada por las principales compañías farmacéuticas interesadas en el diseño de moléculas con interés medicinal y por el vertiginoso desarrollo en el cómputo. [13]

Los cálculos computacionales se pueden llevar a cabo a varios niveles de teoría utilizando métodos *ab initio*, semiempíricos o teoría del funcional de la densidad (DFT). A su vez cada uno de estos métodos posee subniveles que determinarán que tan complejo será el cálculo. [13-14]

Los métodos *ab initio*, solo emplean datos teóricos sin señalar datos experimentales; las aproximaciones que se aplican en este episodio son meramente matemáticas, debido a que sus ecuaciones son de datos específicamente teóricos.^[15]

Por el contrario, los métodos semiempíricos utilizan parámetros derivados de datos experimentales con el fin de simplificar el cálculo. Son métodos computacionalmente eficientes, lo que los hace adecuados para sistemas moleculares muy grandes. Esta característica se debe a que realizan estimaciones de muchas de las integrales atómicas a través de datos espectroscópicos o propiedades físicas como la energía de ionización, o bien, asignan un valor nulo a algunas de dichas integrales ^[16]

En cuanto a la teoría del funcional de la densidad (DFT) no utilizan la función de onda como si lo hicieran los anteriores métodos sino, como su nombre lo dice, usa la densidad electrónica.^[3,17] Las estructuras de las moléculas pueden mostrar muchas características moleculares que se pueden calcular, llamadas descriptores moleculares.^[18]

2.2.1 Teoría del funcional de la densidad (DFT).

La teoría del funcional de la densidad (DFT) se basa en los teoremas formulados por Hohenberg, Kohn (1964) y representa como una alternativa a los métodos *ab initio* convencionales para la resolución de la ecuación de Schrödinger en sistemas electrónicos. De acuerdo con la DFT, la energía del estado fundamental de un sistema polielectrónico puede expresarse en términos de la densidad electrónica $\rho(r)$, la cual es una función dependiente de tres coordenadas espaciales, x, y, z , por lo cual las funciones de onda polielectrónica requieren la parametrización de tres variables por cada uno de los N electrones del sistema molecular.^[19-20]

$$\Psi(x_1, y_1, z_1, x_2, y_2, z_2, \dots, x_N, y_N, z_N) \leftrightarrow \rho(x, y, z) \quad (1)$$

En DFT, la energía del estado fundamental de un sistema electrónico en un átomo o molécula puede ser escrita en términos de la densidad electrónica y del potencial externo, de la siguiente manera,^[21-26]

$$E(\rho) = F(\rho) + \int dr \rho(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) \quad (2)$$

Donde $E(\rho)$ es la energía del sistema, $\rho(\mathbf{r})$ la densidad electrónica, $v(\mathbf{r})$ el potencial externo y $F(\rho)$ el funcional universal de Hohenberg y Kohn, donde $F(\rho)$ ^[23] está descrito como,

$$F(\rho) = T(\rho) + V_{ee}(\rho) \quad (3)$$

Donde, $T(\rho)$ representa el funcional de la energía cinética mientras $V_{ee}(\rho)$ es el funcional de la energía de interacción electrón-electrón.

2.2.2 Funcionales de cálculo y conjunto de base.

Con el propósito de asimilar el término funcional se debe tener presente que una función es una regla que correlaciona un número a cada valor de la variable desconocida para el que la función está definida, con base en esto, un funcional es una regla que asocia un número a cada función, es decir una función de una función. Estos funcionales son aproximaciones matemáticas que han sido desarrolladas por muchos autores, entre estos se destacan Lee, Yang, Park, Becke, Perdew y Wang entre otros, que tienen como propósito buscar la energía del sistema.^[27]

De acuerdo con lo explicado anteriormente hay 3 tipos de funciones; funcionales de intercambio, funcionales de correlación y funcionales híbridos. Estos últimos son la mezcla de funcionales de intercambio y correlación corregidos por el gradiente con otro tipo de expresiones. Dentro de los cuales, los más usados, los funcionales B3LYP, B3PW91 y B1B96.^[28]

Por otra parte, las funciones de base o conjuntos de base son un conjunto mediante el cual se puede obtener una representación de los orbitales de un sistema químico (orbitales atómicos para átomos y orbitales moleculares para moléculas), haciendo parte del modelo químico a la vez que del método teórico.^[29]

Dentro de esta variedad de funciones de base las más frecuentemente usadas para cálculos computacionales son las doble Z (DZ) y triple Z (TZ) como por ejemplo 6-31G y la

6-311G. Estas bases son modificadas para una mejor descripción de los orbitales, por lo cual se les incorporan otras funciones, llamadas funciones difusas y polarizables, que tienen en cuenta como se modifican los orbitales a medida que estos interactúan con otros átomos.^[30]

2.2.3 Descriptores de la reactividad química.

Con este fundamento y desarrollo de la DFT se derivan diferentes propiedades del sistema, descritos como índices de reactividad, que se refieren a propiedades globales y locales de dicho sistema mediante los cuales permiten el estudio del comportamiento de las sustancias al interactuar en una reacción química.

2.2.4 Descriptores globales.

Dentro de los descriptores globales se encuentran el potencial químico (μ), electronegatividad (χ), dureza (η), suavidad (S) e índice de electrofilia global (ω). Estos son descriptores globales mediante los cuales se pueden analizar las reacciones químicas y estos son expresados sobre las bases de la aproximación de diferencias finitas en términos del potencial de ionización I y la afinidad electrónica A .^[31]

$$\mu = \frac{-(I+A)}{2} = -\chi \quad (4)$$

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

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

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

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

La energía del HOMO está directamente relacionada con el potencial de ionización (I), mientras que la energía del LUMO está relacionada con la afinidad electrónica (A). Según el teorema de Koopman los orbitales frontera están dados por: $I = -E_{\text{HOMO}}$ y $A = -E_{\text{LUMO}}$.^[32]

2.2.5 Descriptores locales.

Los descriptores locales, permiten diferenciar la reactividad que hay detrás de cada uno de los átomos que forman la molécula, tales como la función de Fukui (f)^[33] y suavidad local (s)^[34]. En este sentido, la función de Fukui puede ser usada para tal propósito. Esta función se puede interpretar como el cambio en el potencial químico cuando se da una perturbación externa, o también como la variación de la función de densidad electrónica cuando el número de electrones (N) cambia.^[35]

$$f(r) = \left(\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_{v(r)} = \left(\frac{\partial \mu}{\partial v(r)} \right)_N \quad (9)$$

Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado, las funciones de Fukui permiten predecir el sitio más nucleofílico y electrofílico de una molécula, ya que en una reacción química se producen cambios en la densidad electrónica y en el potencial químico, sea debido al cambio en el número de electrones o a perturbaciones externas respectivamente razón por la cual las funciones de Fukui pueden ser calculadas mediante,^[36]

$$f_k^+ = [q_k(N+1) - q_k(N)] \quad \text{para ataque nucleofílico} \quad (10)$$

$$f_k^- = [q_k(N) - q_k(N-1)] \quad \text{para ataque electrofílico} \quad (11)$$

$$f_k^\circ = 1/2[q_k(N+1) - q_k(N-1)] \quad \text{para ataque radicalario} \quad (12)$$

Donde q_k se define como la población electrónica total de un átomo k en la molécula.

Por otro lado, la suavidad local S_k^+ , S_k^- , y S_k° pueden calcularse como:

$$S_k^+ = [q_k(N+1) - q_k(N)]S \quad \text{para ataque nucleofílico} \quad (13)$$

$$S_k^- = [q_k(N) - q_k(N-1)]S \quad \text{para ataque electrofílico} \quad (14)$$

$$S_k^\circ = 1/2[q_k(N+1) - q_k(N-1)]S \quad \text{para ataque radicalario} \quad (15)$$

2.3 Orbitales Naturales De Enlace (NBO)

El análisis NBO es un instrumento esencial para comprender las interacciones de enlace intra e intermoleculares, y constituye un punto de partida útil para estudiar la transferencia de carga o las interacciones conjugativas en sistemas moleculares. El método

NBO es útil para la interacción en orbitales ocupados y virtuales. Se utilizó una matriz de Fock de segundo orden para evaluar las relaciones donador-aceptor en el estudio NBO.^[37]

La técnica NBO^[37-38], que representa las energías de perturbación, se utiliza para investigar cuantitativamente las interacciones de enlace y antienlace causadas por perturbaciones de segundo orden. Para cada donador (i) y aceptor (j), la energía de estabilización $E^{(2)}$ relacionada con los términos de deslocalización de electrones entre i y j está dada por.

$$E^{(2)} = \Delta E_{ij} = q_i \frac{(F_{ij})^2}{(E_j - E_i)} \quad (16)$$

Donde q_i representa la ocupación o densidad electrónica del orbital donador, E_j y E_i representan los elementos diagonales y F_{ij} representa el elemento de la matriz Fock NBO fuera de la diagonal. Solo hay dos tipos de aceptores y donadores, σ y π respectivamente. Cuanto mayor sea el valor de energía de estabilización de segundo orden $E^{(2)}$, la interacción entre los donadores y aceptores de electrones conduce a una mayor intensidad y una mayor cantidad de conjugación de la estructura completa.^[37-38]

2.4 Óptica No Lineal (ONL)

Los materiales ONL son actualmente de gran importancia para los investigadores actuales, debido a sus potenciales aplicaciones en diversas tecnologías modernas, como las telecomunicaciones, las interconexiones ópticas y el campo del procesamiento de señales.^[39-40]

La óptica no lineal (ONL) estudia las interacciones de un campo electromagnético con un sistema material a partir de la observación de las modificaciones que sufre dicho campo en su frecuencia, fase u otra propiedad.^[41]

Cuando una onda electromagnética incide sobre una molécula, ésta se polariza produciendo una redistribución de cargas en su interior en sentido contrario al campo aplicado, provocando una polarización inducida asociada al momento dipolar inducido (μ).

Al irradiarse con campos eléctricos de baja intensidad se produce un efecto lineal, de manera que la polarización inducida será proporcional a la intensidad del campo aplicado. Si esta oscila con determinada frecuencia, provocará que la polarización varíe con la misma frecuencia y fase^[42-43]:

$$p(\omega) = \mu_o + \alpha_{ij}(\omega).E(\omega) \quad (17)$$

Donde μ_o es el momento dipolar intrínseco de la molécula y α_{ij} es el tensor de la polarizabilidad lineal a frecuencia (ω) y E el campo eléctrico aplicado.^[43]

Sin embargo, cuando se utiliza luz de alta intensidad proveniente de un láser, el campo eléctrico de la radiación es comparable en magnitud a los campos que actúan sobre las moléculas, lo que provoca la desaparición de la proporcionalidad entre la polarización y el campo eléctrico, siendo la polarización dependiente de la dirección de desplazamiento de la nube electrónica. La polarización a nivel microscópico vendrá dada en este caso por^[43]:

$$p = \mu_o + \alpha_{ij}.E + \beta_{ij}.EE + \gamma_{ij}.EEE + \dots \quad (18)$$

Donde α_{ij} es la polarizabilidad lineal y β_{ij} y γ_{ij} son las llamadas hiperpolarizabilidad de primer y segundo orden, respectivamente.^[43]

Generalmente, las propiedades de NLO surgen en un sistema molecular como resultado de la deslocalización de electrones π , así como la presencia de grupos donantes y aceptores de electrones. Asimismo, las propiedades NLO dependen de la longitud de la conjugación, grado de deslocalización electrónica entre los anillos, fuerza de los grupos donador y aceptor en el sistema molecular.^[44]

Las propiedades ópticas no lineales, como son el momento dipolar (μ), la polarizabilidad (α) y las hiperpolarizabilidades de primer y segundo orden (β), usan las componentes x, y, z. Se utilizan las siguientes ecuaciones para el cálculo de estos parámetros.^[44-45] El momento dipolar estático total (μ) está expresado en Debyes, dado por:

$$\mu_{tot} = \sqrt{\mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2} \quad (19)$$

La polarizabilidad promedio está dada por:

$$\alpha_{prom} = \frac{1}{3}(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}) \quad (20)$$

La anisotropía de polarizabilidad^[46] está dada por:

$$\Delta\alpha = \frac{1}{\sqrt{2}}[(\alpha_{xx} - \alpha_{yy})^2 + (\alpha_{yy} - \alpha_{zz})^2 + (\alpha_{zz} - \alpha_{xx})^2 + 6\alpha_{xz}^2]^{\frac{1}{2}} \quad (21)$$

En la hiperpolarizabilidad de primer orden los componentes de β 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:

$$\beta_{tot} = \sqrt{\beta_x^2 + \beta_y^2 + \beta_z^2} \quad (22)$$

Donde:

$$\beta_x = \beta_{xxx} + \beta_{xxy} + \beta_{xyy} \quad (23)$$

$$\beta_y = \beta_{yyy} + \beta_{xxz} + \beta_{yyz} \quad (24)$$

$$\beta_z = \beta_{xzz} + \beta_{yzz} + \beta_{zzz} \quad (25)$$

Por tanto:

$$\beta_{tot} = \sqrt{(\beta_{xxx} + \beta_{xxy} + \beta_{xyy})^2 + (\beta_{yyy} + \beta_{xxz} + \beta_{yyz})^2 + (\beta_{xzz} + \beta_{yzz} + \beta_{zzz})^2} \quad (26)$$

La magnitud de la primera hiperpolarizabilidad molecular (β) está directamente relacionada con la actividad óptica no lineal de un material. En esencia, la pequeña brecha de energía entre los orbitales HOMO y LUMO, acompañada de una alta polarizabilidad lineal, exhiben un gran valor de primera hiperpolarizabilidad.^[44]

Por último, la hiperpolarizabilidad total de segundo orden (γ) está dada por:

$$\gamma = \frac{1}{5}[\gamma_{xxxx} + \gamma_{yyyy} + \gamma_{zzzz} + 2(\gamma_{xxyy} + \gamma_{xxzz} + \gamma_{yyzz})] \quad (27)$$

3. METODOLOGÍA

3.1 Programas y Equipos

Para la realización de los cálculos computacionales en el desarrollo del presente trabajo se dispondrán de tres computadores con las siguientes configuraciones:

- LENOVO, Intel® Pentium® CPU 987 @ 1.5 GHz, 4 GB RAM y 500 GB de área de disco; Windows 8.1, 2013.
- ASUS-H81: Basado en ACPI x86; Intel® Core™ i7-4770 CPU @3.40 GHz, 16 GB de memoria RAM y 1 TGB de área de disco; Ubuntu, 2016.
- SAMSUNG: Basado en ACPI x86; Intel® Core™ i5-2300 CPU @2.80 GHz, 16 GB de memoria RAM y 1 TGB de área de disco; Ubuntu, 2016.

Para el desarrollo de la ejecución de los cálculos se emplearon los programas informáticos fueron:

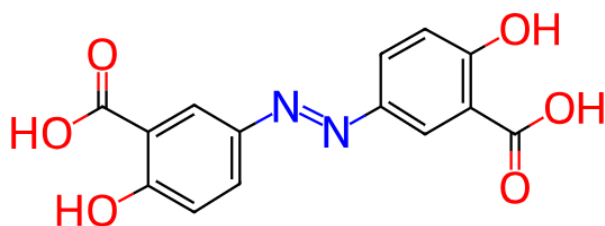
- GaussView 5.0.8^[47] como interfaz gráfica para la elucidación de estructuras moleculares.
- Gaussian 09W^[48] como programa para realizar el cálculo de propiedades mecanocuánticas, tanto en versión para Linux como Windows.
- ChemDraw Profesional Versión 15.0.0.106^[49], usado para dibujar las estructuras en 2D además de interpretar y predecir espectros de resonancia magnética nuclear.
- MestReNova 15.0^[50] usado para interpretar y predecir espectros de resonancia magnética nuclear.

3.2 Cálculos computacionales

Los cálculos computacionales se realizaron sobre el Ácido 5,5'-Azodisalicílico (Olsalazina).

Figura 3

Estructura química del Ácido 5,5'-Azodisalicílico (Olsalazina)



3.2.1 Construcción y optimización de la geometría

En primer lugar, se construyó la estructura molecular del Ácido 5,5'-Azodisalicílico (Olsalazina), con la interfaz gráfica GaussView 5.0.8^[47]. Seguidamente, se realizó un cálculo de optimización utilizando el Gaussian 09W^[48], para obtener la geometría molecular de menor energía. Para estos cálculos se empleará el método DFT, con el funcional híbrido B3LYP, con el conjunto de bases 6-31G(2d) para todos los cálculos de este trabajo.

3.2.2 Cálculos de frecuencias vibracionales

Se ratifica si la estructura optimizada corresponde a un mínimo de energía mediante la identificación de la ausencia de frecuencias imaginarias. A partir de la geometría molecular optimizada se calcularon las frecuencias vibracionales y por ende el espectro IR.

3.2.3 Cálculos dependientes del tiempo (TD-DFT)

Estos cálculos se realizaron para determinar la separación de los estados excitados, reproducir los espectros UV-Vis y determinar la estructura electrónica de los estados electrónicos más bajos del espectro.

3.2.4 Cálculo de Resonancia Magnética Nuclear

Partiendo de la geometría molecular optimizada se realizó el cálculo de resonancia magnética nuclear (RMN). Los desplazamientos químicos isotrópicos se calcularon usando el método GIAO, como está implementado en Gaussian 09W, así como también se

utilizaron los programas ChemDraw y MestReNova para realizar comparación entre las diferentes predicciones.

3.2.5 Cálculos de los descriptores moleculares de reactividad

Se ejecutaron cálculos de energía del punto simple del estado fundamental de la molécula y se tomaron las energías de orbitales de frontera (HOMO, HOMO-1, LUMO y LUMO+1). Asimismo, se calcularon los correspondientes *band-gaps*, los descriptores de reactividad global y el mapa de potencial electrostático. Además, se realizó un análisis poblacional de cargas (NPA) para la molécula neutra, aniónica y catiónica. Gracias a ello, se calculó y se obtuvo las funciones de Fukui nucleofílica y electrofílica condensadas para los descriptores de la reactividad local.

3.2.6 Cálculos de orbitales naturales de enlace (NBO)

Se realizaron cálculos de Orbitales Naturales de Enlace (NBO) determinando la composición y características de los enlaces en la molécula, como las ocupaciones e hibridaciones de los enlaces involucrados. Asimismo, se calcularon las interacciones dador-aceptor, estimando su importancia energética por la teoría de la perturbación de segundo orden de la matriz Fock.

3.2.7 Cálculos de propiedades de óptica no lineal (ONL)

Se determinaron los valores de momento dipolar (μ), polarizabilidad (α), hiperpolarizabilidad de primer orden (β) e hiperpolarizabilidad de segundo orden (γ) que permitieron determinar las propiedades ópticas no lineales (ONL) y hallar su relación al ser comparados con moléculas arquetipos como urea y *p*-nitroanilina.

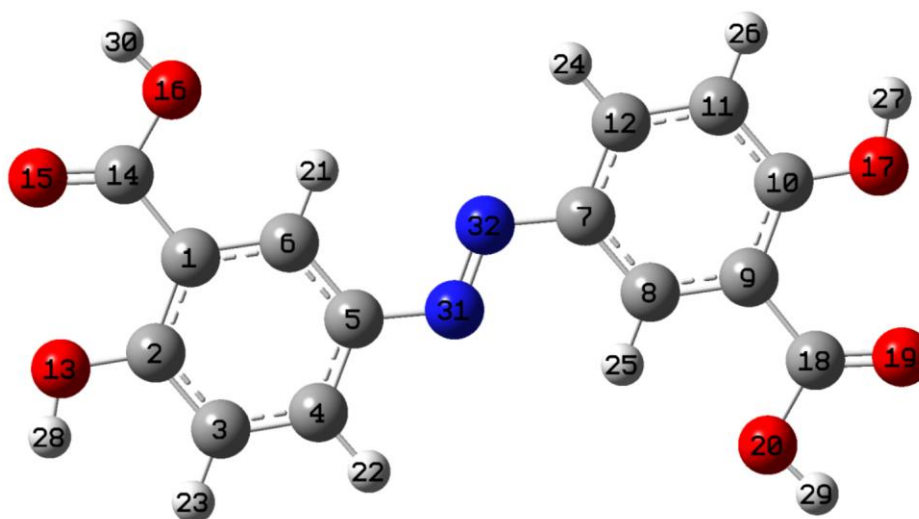
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Geometría Molecular

Para iniciar el estudio computacional, es fundamental determinar la estructura molecular que posea la mínima energía. Este proceso se lleva a cabo mediante cálculos de optimización de la geometría molecular utilizando métodos teóricos como la teoría del funcional de la densidad (DFT). En la Figura 4 se muestra el compuesto Olsalazina con su geometría optimizada.

Figura 4

Geometría optimizada y numeración del ácido 5,5'-azodisalicílico (Olsalazina)



Para obtener una descripción exhaustiva de la geometría molecular, se analizaron las longitudes de enlace, los ángulos de enlace y los ángulos diedros. Se omitieron los átomos de hidrogeno para tener un enfoque sobre los átomos pesados (carbono, nitrógeno y oxígeno) ya que estos proporcionan una mejor perspectiva de la simetría y planaridad de la molécula. Además, se realizó una comparación de los resultados del cálculo de optimización B3LYP6-31G(2d) y los valores experimentales del fragmento del *trans*-azobenceno^[51-54], observando una buena correlación entre los resultados de longitudes, ángulos de enlace.

4.1.1 Longitudes De Enlace

A continuación, en la Tabla 1, se presentan los resultados de las longitudes de enlace calculados de la Olsalazina haciendo una comparación con los datos experimentales reportados en la literatura.

Tabla 1

Longitudes de enlace del ácido 5,5'-azodisalicílico (Olsalazina).

Enlace	Longitud (Å)	
	B3LYP	Experimental ^[53]
C ₁ -C ₂	1,418	1,402
C ₁ -C ₆	1,395	1,393
C ₁ -C ₁₄	1,487	
C ₂ -C ₃	1,401	1,397
C ₂ -O ₁₃	1,348	
C ₃ -C ₄	1,384	1,396
C ₄ -C ₅	1,400	1,401
C ₅ -C ₆	1,398	1,405
C ₅ -N ₃₁	1,412	1,427
C ₇ -C ₈	1,398	1,405
C ₇ -C ₁₂	1,400	1,401
C ₇ -N ₃₂	1,412	1,427
C ₈ -C ₉	1,395	1,393
C ₉ -C ₁₀	1,418	1,402
C ₉ -C ₁₈	1,487	
C ₁₀ -C ₁₁	1,401	1,397
C ₁₀ -O ₁₇	1,348	
C ₁₁ -C ₁₂	1,384	1,396
C ₁₄ -O ₁₅	1,207	
C ₁₄ -O ₁₆	1,360	
C ₁₈ -O ₁₉	1,207	
C ₁₈ -O ₂₀	1,360	
N ₃₁ -N ₃₂	1,258	1,260

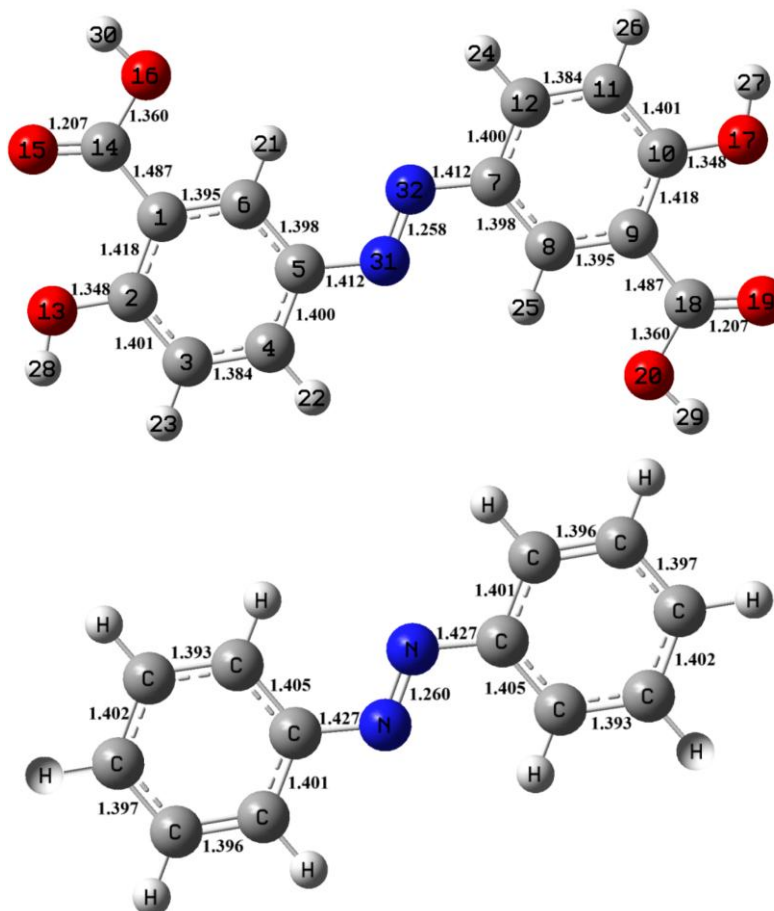
Como podemos observar, las longitudes más pequeñas corresponden a la fuerte atracción entre el enlace carbono-oxígeno de los grupos carbonilos de los carbonos C₁₄ y C₁₈ de 1,207(Å), seguido los enlaces N=N de 1,258 (Å). Esto debido a sus dobles enlaces y la electronegatividad del oxígeno y nitrógeno. Asimismo, se puede apreciar las longitudes de los enlaces C-OH del grupo carboxílico y fenólico con valores de 1,360 (Å) y 1,348 (Å) respectivamente. Se puede observar un aumento de la longitud de 1,487 (Å) del carbono

C₁ y C₉ del anillo con respecto al carbono C₁₄ y C₁₈ del grupo carboxilo debido a la fuerte atracción del mismo.

Basándose en la información reportada en la literatura ^[51-54], se pueden apreciar similitudes significativas en las longitudes de enlace correspondiente a las interacciones N=N, N-C y C=C entre la molécula Olsalazina y una estructura similar como es el fragmento del *trans*-azobenceno. En la Figura 5, se muestra la representación gráfica de los valores de las longitudes de enlace calculados y los reportados en la literatura ^[53].

Figura 5

Longitudes de enlace (Å) de la Olsalazina y el fragmento trans-azobenceno



Las pequeñas variaciones en las longitudes de enlace pueden atribuirse a los efectos inductivos y mesoméricos generados por los sustituyentes, como los grupos OH y COOH, presentes en la estructura de la Olsalazina. En el enlace C₁-C₂ de la Olsalazina, se puede observar un aumento en la longitud de enlace, con un valor de 1.418 (Å) en comparación con la longitud de enlace en el *trans*-azobenceno, que es de 1.402 (Å). Esto se debe a la atracción de densidad electrónica ejercida por los grupos funcionales del compuesto en estudio, lo que provoca un aumento de la longitud del enlace.

4.1.2 Ángulos De Enlace

A continuación, en la Tabla 2, se presentan los resultados de los ángulos de enlace calculados de la Olsalazina haciendo una comparación con los datos experimentales reportados en la literatura.

Tabla 2

Ángulos de enlace del ácido 5,5'-azodisalicílico (Olsalazina).

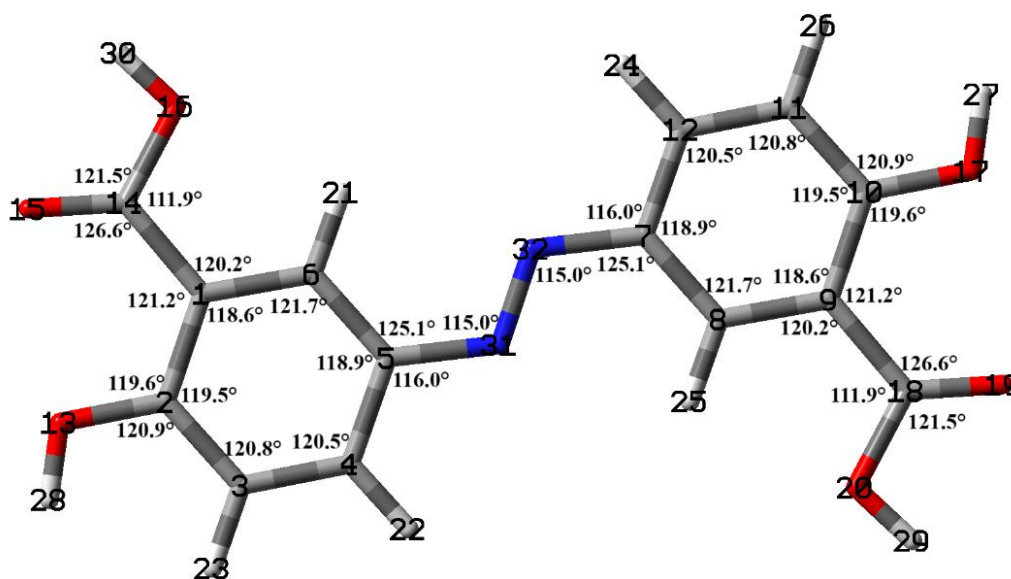
Ángulo de enlace	Grados (°)	
	B3LYP	Experimental ^[51]
C ₃ -C ₂ -C ₁	119,5	119,7
C ₄ -C ₃ -C ₂	120,8	120,3
C ₅ -C ₄ -C ₃	120,5	119,6
C ₅ -C ₆ -C ₁	121,7	119,1
C ₆ -C ₁ -C ₂	118,6	120,5
C ₆ -C ₅ -C ₄	118,9	120,7
C ₉ -C ₈ -C ₇	121,7	119,1
C ₁₀ -C ₉ -C ₈	118,6	120,5
C ₁₁ -C ₁₀ -C ₉	119,5	119,7
C ₁₁ -C ₁₂ -C ₇	120,5	119,6
C ₁₂ -C ₁₁ -C ₁₀	120,8	120,3
C ₁₂ -C ₇ -C ₈	118,9	120,7
C ₁₄ -C ₁ -C ₂	121,2	
C ₁₄ -C ₁ -C ₆	120,2	
C ₁₈ -C ₉ -C ₁₀	121,2	
C ₁₈ -C ₉ -C ₈	120,2	
O ₁₃ -C ₂ -C ₁	119,6	
O ₁₃ -C ₂ -C ₃	120,9	
O ₁₅ -C ₁₄ -C ₁	126,6	
O ₁₆ -C ₁₄ -C ₁	111,9	
O ₁₆ -C ₁₄ -O ₁₅	121,5	
O ₁₇ -C ₁₀ -C ₁₁	120,9	
O ₁₇ -C ₁₀ -C ₉	119,6	

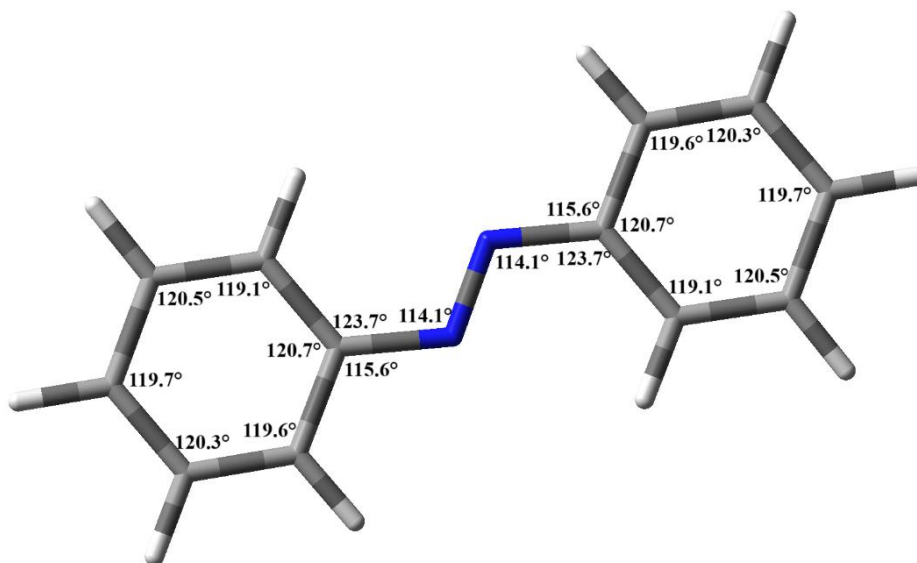
O ₁₉ -C ₁₈ -C ₉	126,6	
O ₂₀ -C ₁₈ -C ₉	111,9	
O ₂₀ -C ₁₈ -O ₁₉	121,5	
N ₃₁ -C ₅ -C ₄	116,0	115,6
N ₃₁ -C ₅ -C ₆	125,1	123,7
N ₃₁ -N ₃₂ -C ₇	115,0	114,1
N ₃₂ -C ₇ -C ₁₂	116,0	115,6
N ₃₂ -C ₇ -C ₈	125,1	123,7
N ₃₂ -N ₃₁ -C ₅	115,0	114,1

Se conoce que los ángulos de enlace del benceno son de 120° grados ^[55]. Los valores de los ángulos de enlace de los anillos aromáticos de la Olsalazina presentan ligeras variaciones debido a la unión de estas con el grupo diazo -N=N-, y los sustituyentes, como los grupos OH y COOH, presentes en su estructura. Es por esto que se hace una comparación con una estructura similar tomando como referencia el fragmento *trans*-azobenceno^[51]. En la Figura 6 se puede observar gráficamente los valores de los ángulos de enlace de la estructura *trans*-azobenceno reportados en la literatura.

Figura 6

Ángulos de enlace de la Olsalazina y el fragmento trans-azobenceno





Nota. Ángulos de enlace de la Olsalazina calculadas (arriba) y reportadas en la literatura (abajo).

Como se puede observar en la Figura 6, se pueden apreciar similitudes significativas en los ángulos de enlace correspondiente a las interacciones N=N-C, N-C=C y C=C=C. Uno de los ángulos que presenta mayor variación se encuentra entre los enlaces C₅-C₆-C₁ y C₉-C₈-C₇, los cuales muestran un aumento angular de 2.6°. Los enlaces N₃₁-C₅-C₆ y N₃₂-C₇-C₈ también presentan un aumento angular de 1.4°. Los ángulos de enlace que presentan una disminución angular son los enlaces C₆-C₁-C₂ y C₁₀-C₉-C₈, los cuales muestran una diferencia de 1.9°, seguido de los enlaces C₆-C₅-C₄ y C₁₂-C₇-C₈ con una diferencia de 1.9°. Estas variaciones se deben probablemente a las interacciones electrónicas generadas por los grupos funcionales cercanos, lo que ocasiona ajustes estructurales para minimizar la repulsión electrónica y estabilizar la conformación molecular.

4.1.3 Ángulos Diedros

En la Tabla 3, se presentan los valores calculados de ángulos diedros de la Olsalazina, dichos datos obtenidos muestran valores cercanos a cero y a 180 (°) demostrando una buena planaridad de la molécula de estudio como se observa en la Figura 7.

Tabla 3*Ángulos diedros del ácido 5,5'-azodisalicílico (Olsalazina)*

B3LYP	
Ángulo diedro	Grado (°)
C ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	0,0
C ₂ -C ₁ -C ₁₄ -O ₁₅	-0,1
C ₂ -C ₁ -C ₁₄ -O ₁₆	179,9
C ₂ -C ₁ -C ₆ -C ₅	0,0
C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₅	0,0
C ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₆	0,0
C ₃ -C ₄ -C ₅ -N ₃₁	180,0
C ₄ -C ₅ -C ₆ -C ₁	0,0
C ₄ -C ₅ -N ₃₁ -N ₃₂	180,0
C ₅ -N ₃₁ -N ₃₂ -C ₇	180,0
C ₆ -C ₁ -C ₁₄ -O ₁₅	179,9
C ₆ -C ₁ -C ₁₄ -O ₁₆	-0,1
C ₆ -C ₁ -C ₂ -C ₃	0,0
C ₆ -C ₁ -C ₂ -O ₁₃	180,0
C ₆ -C ₅ -N ₃₁ -N ₃₂	0,0
C ₇ -C ₈ -C ₉ -C ₁₀	0,0
C ₇ -C ₈ -C ₉ -C ₁₈	-180,0
C ₈ -C ₇ -C ₁₂ -C ₁₁	0,0
C ₈ -C ₇ -N ₃₂ -N ₃₁	0,0
C ₈ -C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁	0,0
C ₈ -C ₉ -C ₁₀ -O ₁₇	180,0
C ₈ -C ₉ -C ₁₈ -O ₁₉	179,8
C ₈ -C ₉ -C ₁₈ -O ₂₀	-0,2
C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂	0,0
C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂ -C ₇	0,0
C ₁₀ -C ₉ -C ₁₈ -O ₁₉	-0,2
C ₁₀ -C ₉ -C ₁₈ -O ₂₀	179,8
C ₁₂ -C ₇ -C ₈ -C ₉	0,0
C ₁₂ -C ₇ -N ₃₂ -N ₃₁	180,0
C ₁₄ -C ₁ -C ₂ -C ₃	180,0
C ₁₄ -C ₁ -C ₂ -O ₁₃	0,0
C ₁₄ -C ₁ -C ₆ -C ₅	-180,0
C ₁₈ -C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁	180,0
C ₁₈ -C ₉ -C ₁₀ -O ₁₇	0,0
O ₁₃ -C ₂ -C ₃ -C ₄	-180,0
O ₁₇ -C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂	-180,0
N ₃₁ -C ₅ -C ₆ -C ₁	180,0
N ₃₂ -C ₇ -C ₁₂ -C ₁₁	180,0
N ₃₂ -C ₇ -C ₈ -C ₉	180,0

Figura 7

Planaridad de la molécula de Olsalazina



4.2 Análisis Espectroscópico

La química computacional nos permite obtener propiedades espectroscópicas, prediciendo espectros UV-vis, IR y RMN, entre otros, siendo en muchos casos una herramienta indispensable para la correcta interpretación y/o asignación de los datos experimentales^[56]. Partiendo de la geometría optimizada se obtuvieron los respectivos espectros UV-Vis, RMN ¹H y ¹³C

4.2.1 Espectroscopia Ultravioleta Visible (Uv-vis)

El cálculo del espectro de absorción electrónica (ultravioleta) de la molécula fue realizado usando el método TD-DFT/B3LYP/6-31G(2d) para diez estados excitados, obteniendo los resultados de longitud de onda máxima de absorción (λ_{\max}), transiciones electrónicas y la fuerza del oscilador (f). En la Tabla 4 se consignan dichos valores más representativos para el compuesto en estudio y el respectivo espectro en la Figura 8.

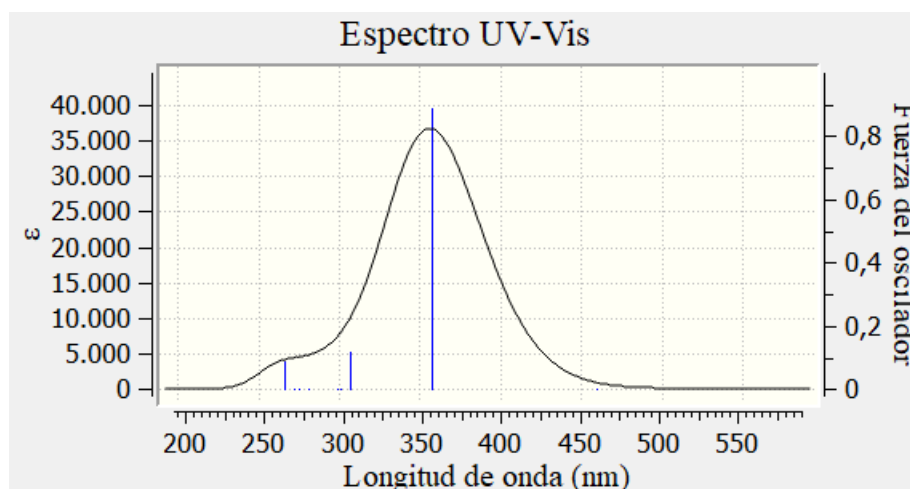
Tabla 4

Resumen de energía, bandas de absorción, fuerza del oscilador y transiciones electrónicas de la Olsalazina

Estado excitado	Energía (eV)	Longitud de onda (λ , nm)	Fuerza del oscilador	Transiciones	Contribución
2	3,4694	357,37	0,89	HOMO → LUMO	0,69694
				HOMO → LUMO+1	0,1188
4	4,0435	306,63	0,12	HOMO-5 → LUMO	-0,28033
				HOMO → LUMO	-0,11656
				HOMO → LUMO+1	0,62986
10	4,6563	266,27	0,09	HOMO-5 → LUMO	0,61853
				HOMO-2 → LUMO+2	-0,17155
				HOMO → LUMO+1	0,28267

Figura 8

Espectro UV-vis calculado del compuesto Olsalazina



Como podemos observar en la Tabla 4, se evidencian los estados excitados con mayor fuerza del oscilador, en el que se encuentra con mayor magnitud correspondiente a la longitud de onda de 357 nm con un valor 0.89, a esta se le asigna la transición del orbital HOMO → LUMO. La fuerza del oscilador (f) es una cantidad que describe la fuerza de las transiciones electrónicas.

Las transiciones con valores de fuerza de oscilador extremadamente cercanos a cero están prohibidas. Dicho esto, a pesar de que existen muchos estados excitados, solo se evidencia en el espectro una banda sobresaliente, debido a que las demás no tienen una fuerza de oscilador alta.

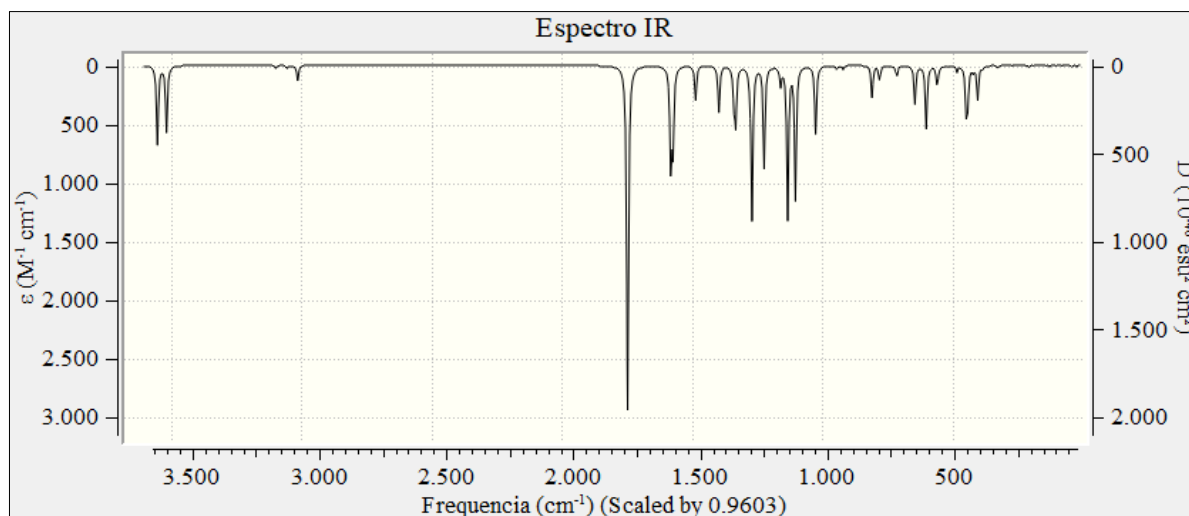
4.2.2 Espectroscopia De Infrarrojo (IR)

El compuesto cuenta con 32 átomos y 90 modos vibracionales de los cuales fueron seleccionados los de más alta intensidad, además la molécula estudiada posee un grupo puntual de simetría C_1 , lo que significa que solo tiene un eje de simetría; la identidad. En la Figura 9 podemos observar el espectro infrarrojo IR calculado por el método DFT/B3LYP/6-31G (2d) en un rango de 3700 cm^{-1} - 400 cm^{-1} y en la Tabla 5 muestra la asignación de las bandas más representativas. Cabe destacar que las vibraciones calculadas fueron

corregidas utilizando un factor de escala de 0,960^[57] debido a la sobreestimación de las frecuencias vibracionales calculadas por los niveles de cálculo DFT.

Figura 9

Espectro IR calculado para el compuesto Olsalazina



La lectura del espectro infrarrojo se realiza de izquierda a derecha. En la zona comprendida entre 3570-3200 cm^{-1} se encuentran los estiramientos vibracionales correspondientes a los enlaces O-H^[58], por lo cual se encuentran dos picos que corresponden al estiramiento del O-H fenólico con un valor calculado corregido (escalado) de 3551 cm^{-1} y el estiramiento O-H del grupo carboxilo con un valor calculado corregido (escalado) de 3516 cm^{-1} .

Por lo general, los compuestos aromáticos presentan múltiples bandas de las vibraciones de los estiramientos C-H que se observan en la región de 3100 a 3000 cm^{-1} ^[59]. Para esta molécula en particular se observan vibraciones con valores calculados corregidos (escalados) de 3097, 3053, y 3013 cm^{-1} para dichos estiramientos.

En la zona comprendida entre 1850-1600 cm^{-1} corresponde al estiramiento característico del doble enlace carbono-oxígeno (C=O)^[60]. En la Figura 9, se puede observar un pico muy pronunciado en esta región, arrojando un valor calculado corregido (escalado) de 1747 cm^{-1} , mostrando una banda fuerte debido a que pertenece a un grupo carboxilo.

Tabla 5

Análisis de las vibraciones calculadas más representativas del compuesto Olsalazina.

Calculada (cm⁻¹)	Escalada (cm⁻¹)	Intensidad	Asignación
3697	3551	202	Estiramiento del O-H del hidroxilo
3661	3516	169	Estiramiento del O-H del ácido
3137	3013	37,9	Estiramiento del C-H del anillo
1819	1747	886	Estiramiento del C=O
1647	1582	250	Estiramientos de los C=C de los anillos
1637	1572	207	Estiramientos de los C=C de los anillos
1454	1396	118	Estiramientos de los C=C de los anillos
1387	1332	139	Flexión de los grupos OH
1322	1269	388	Estiramientos de los enlaces C-OH
1274	1223	260	Estiramiento de los enlaces C-N
1179	1133	391	Flexiones de los C-H en el plano
1148	1103	340	Flexiones de los C-H en el plano
1068	1025	174	Flexiones de los C-H en el plano
626	601	161	Aleteo de la molécula fuera del plano
466	448	108	Flexión en el plano de los enlaces C-N=N

Comúnmente los compuestos aromáticos presentan múltiples bandas de las vibraciones de los estiramientos C=C comprendido en la región de 1650-1300 cm⁻¹[61]. Debido a diferentes modos de vibración, en la Tabla 5, se observa que estas vibraciones se encuentran dentro del rango esperado, arrojando resultados calculados y corregidos (escalados) de 1396, 1572 y 1582 cm⁻¹.

Otra de las vibraciones encontradas en la molécula es la flexión de los enlaces C-H en el plano, estos se observan en el región del espectro de 1300-1000 cm⁻¹[62] como bandas débiles, arrojando valores de 1025, 1103 y 1133 cm⁻¹, dichos valores se encuentran dentro del rango esperado, estos datos pueden variar en intensidad y posición dependiendo de los sustituyentes y la estructura del anillo.

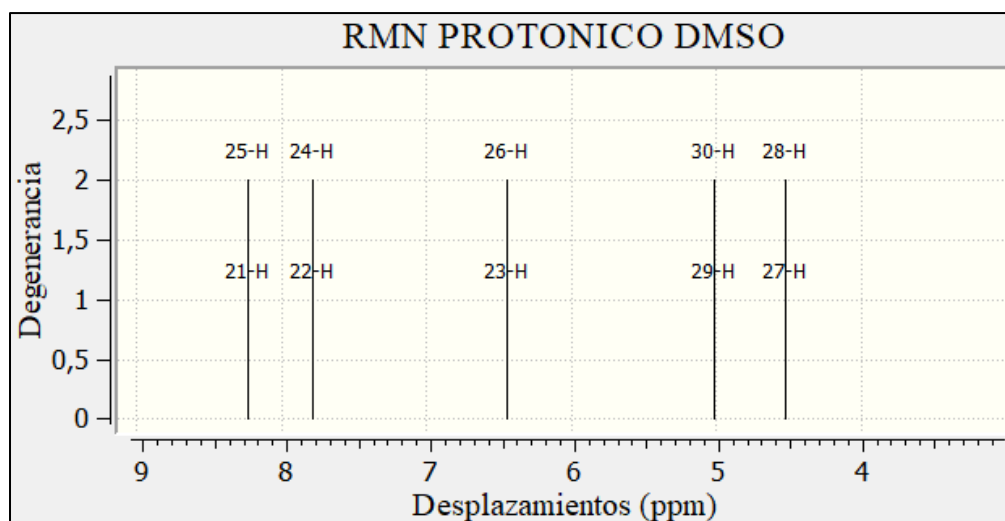
4.2.3 Espectroscopia De Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ^1H y ^{13}C

Se realizó el análisis de RMN ^1H y ^{13}C , a partir de la estructura optimizada a nivel DFT/B3LYP/6-311+G(2d,p)/GIAO en fase gaseosa para obtener los espectros a analizar. El método del orbital atómico independiente de calibre (GIAO) estima los desplazamientos químicos con mayor precisión [63]. Los cálculos se basaron en el desplazamiento del tetrametilsilano (TMS) como referencia, generando espectros teóricos y desplazamientos químicos expresados en ppm (partes por millón).

Los espectros de RMN obtenidos para la Olsalazina revelan detalles significativos sobre su estructura molecular y dinámica. En la Figura 10 se presenta el espectro de RMN ^1H de la Olsalazina obtenido con el programa de Gaussian 09W, donde los picos correspondientes a los protones están claramente definidos.

Figura 10

Espectro RMN ^1H calculado para Olsalazina en DMSO con el programa Gaussian 09W.



En la Tabla 6 se presentan los resultados de los desplazamientos químicos de RMN ^1H calculados. Para validar estos resultados, se realizaron predicciones adicionales con los programas ChemDraw 15.0^[49] y MestReNova 15.0^[50], teniendo en cuenta que las metodologías utilizadas por MestReNova y ChemDraw son semiempíricas, se graficaron

los desplazamientos químicos en las Figuras 11 y 12 respectivamente. Estos programas utilizan datos experimentales para realizar asignaciones de desplazamientos y multipletes en los espectros calculados. Las condiciones de los cálculos fueron: Gaussian 09W (DMSO); MestReNova (400 MHz, DMSO); ChemDraw (300MHz, DMSO).

Asimismo, se realizó una comparación con el espectro experimental (400MHz, DMSO) reportado en la literatura^[64] lo que permitió una evaluación exhaustiva de la precisión de los cálculos teóricos frente a datos experimentales.

Figura 11

Espectro RMN ¹H calculado para Olsalazina en DMSO con MestReNova 15.0

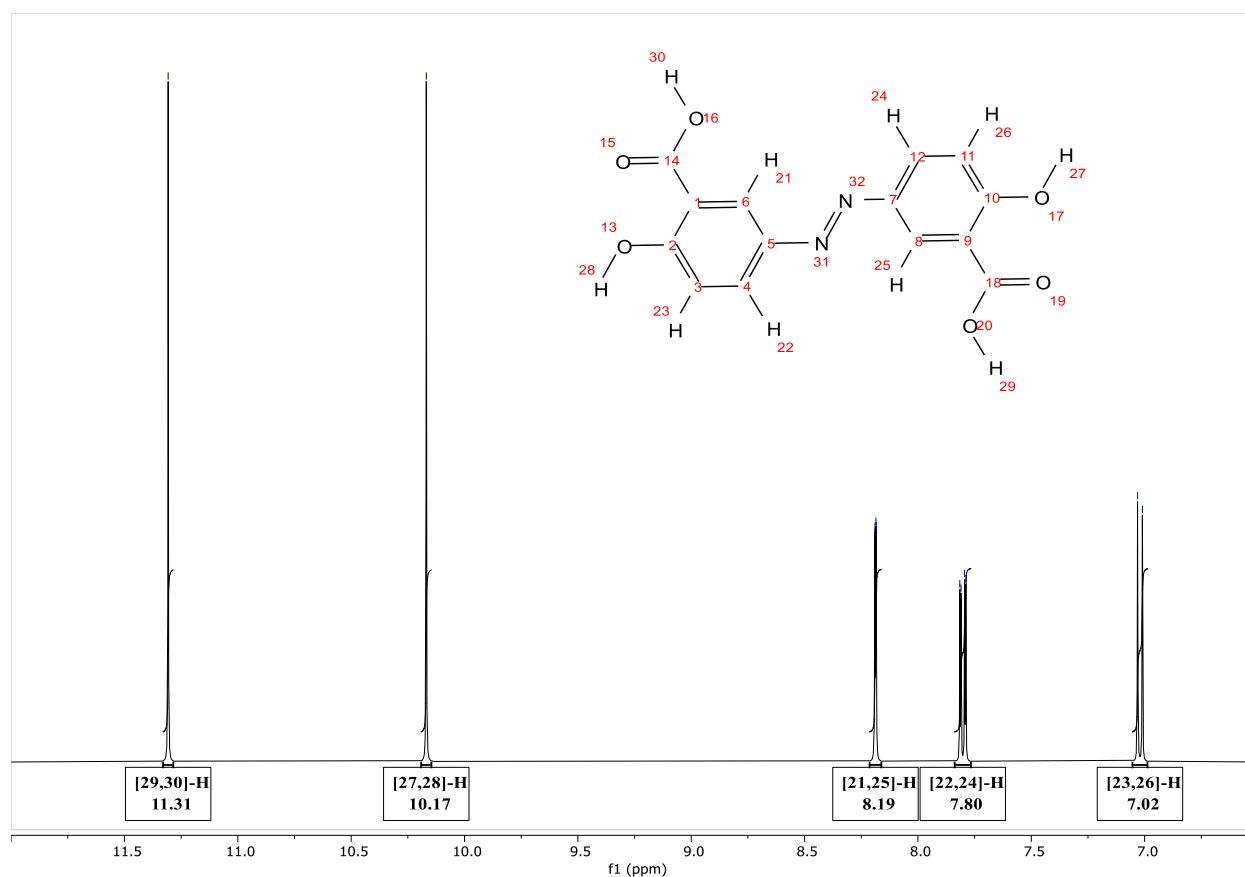
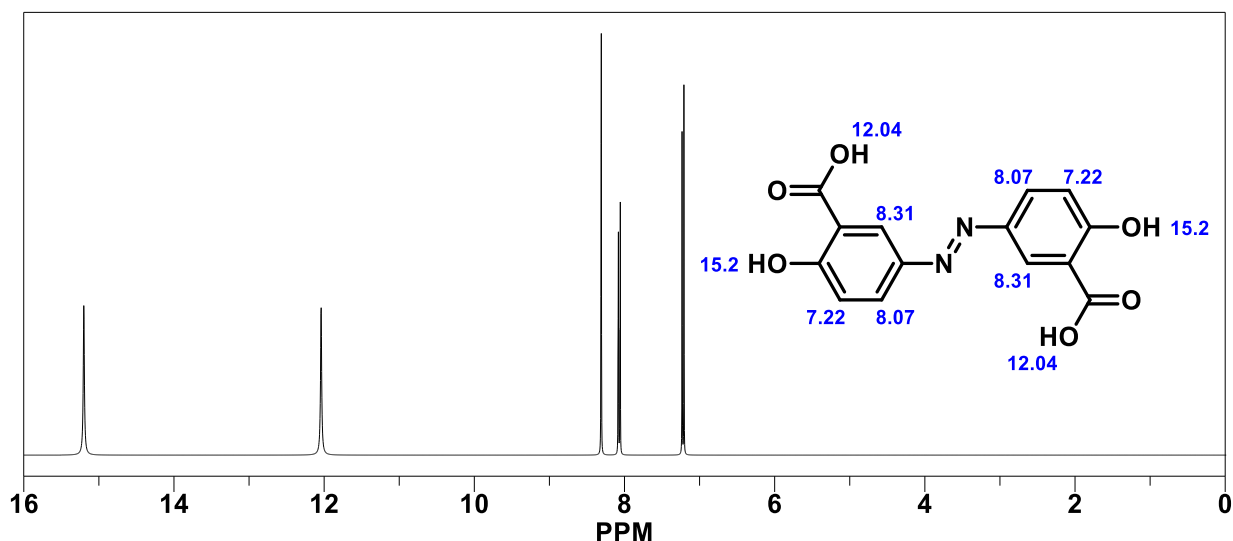


Figura 12

Espectro RMN ^1H calculado para Olsalazina en DMSO con ChemDraw 15.0

**Tabla 6**

Desplazamientos químicos RMN ^1H calculados para Olsalazina (DMSO)

Protón H #	Gaussian	MestReNova	ChemDraw	Experimental ^[64]
[21,25]	8,23	8,19	8,31	8,89
[22,24]	7,79	7,80	8,07	8,11
[23,26]	6,45	7,02	7,22	6,73
[29,30]	5,02	11,31	12,04	16,52
[27,28]	4,52	10,17	15,2	-

Nota: La numeración de los protones corresponde al programa Gaussian

Como se observa en la Tabla 6 y en las Figuras 10, 11 y 12, los valores de desplazamientos químicos se agrupan en pares de átomos de protones debido a la simetría de la molécula, resultando en cinco señales en total. En los espectros de RMN ^1H , cuyos datos se encuentran en la Tabla 6, los desplazamientos químicos del compuesto en estudio para los átomos [21,25]-H, [22,24]-H y [23,26]-H muestran una buena coincidencia entre los programas utilizados. Además, estos desplazamientos están en el rango esperado de 6-8,5 ppm, acorde con la literatura para protones de anillos aromáticos^[65-67].

El mayor desplazamiento químico de los anillos aromáticos se observa en los átomos [21,25]-H, con un desplazamiento de 8,23 ppm, atribuible a la alta

electronegatividad del grupo carboxilo y el grupo diazo, los cuales desprotegen estos protones y causan un desplazamiento a campo bajo. Los átomos [22,24]-H, próximos al grupo diazo, también muestran desprotección, pero en menor medida, arrojando un desplazamiento de 7,79 ppm

En contraste, los átomos [23,26]-H exhiben un desplazamiento químico a campo alto. A pesar de la proximidad del grupo carboxílico y del grupo hidroxilo, Este comportamiento puede ser explicado por la formación de enlaces de hidrógeno entre el grupo hidroxilo y el grupo carboxilo, o con el solvente DMSO, que reduce la desprotección de estos protones.

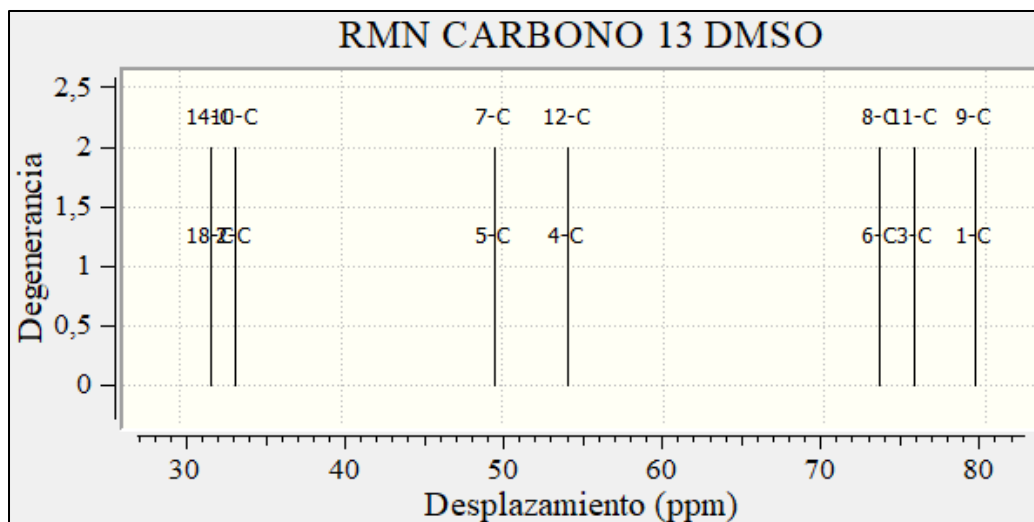
Las diferencias observadas en los desplazamientos químicos de los átomos [27,28]-H y [29,30]-H en los grupos hidroxilo y carboxilo entre los programas ChemDraw 15.0^[49], MestReNova 15.0^[50] y los datos experimentales en comparación con los resultados obtenidos mediante Gaussian 09W al nivel de cálculo B3LYP/6-311+G(2d,p)/GIAO) se deben a las diferencias en los métodos utilizados por cada programa. Mientras que ChemDraw y MestReNova emplean métodos semiempíricos, Gaussian 09W utiliza un enfoque de química computacional más riguroso. Aunque los resultados son prometedores, es crucial tener en cuenta las limitaciones inherentes a los cálculos computacionales y las condiciones experimentales.

A pesar de estas limitaciones, el programa de MestReNova muestra una mayor concordancia con los datos encontrados en la literatura, como es el caso del grupo funcional RCOOH en el rango de 9-12 ppm de desplazamiento químico^[65-67].

De igual forma se llevó a cabo el análisis RMN ¹³C con el solvente DMSO, mediante los tres programas, para Gaussian 09W, ChemDraw 15.0^[49] y MestReNova 15.0^[50] y comparándolo con datos experimentales reportado en la literatura^[64]. En las Figuras 13, 14 y 15 se observan los espectros correspondientes de los programas utilizados cuyos valores de desplazamiento químico calculados se registraron en la Tabla 7.

Figura 13

Espectro RMN ^{13}C calculado para Olsalazina en DMSO con Gaussian 09W

**Figura 14**

Espectro RMN ^{13}C calculado para Olsalazina en DMSO con ChemDraw 15.0

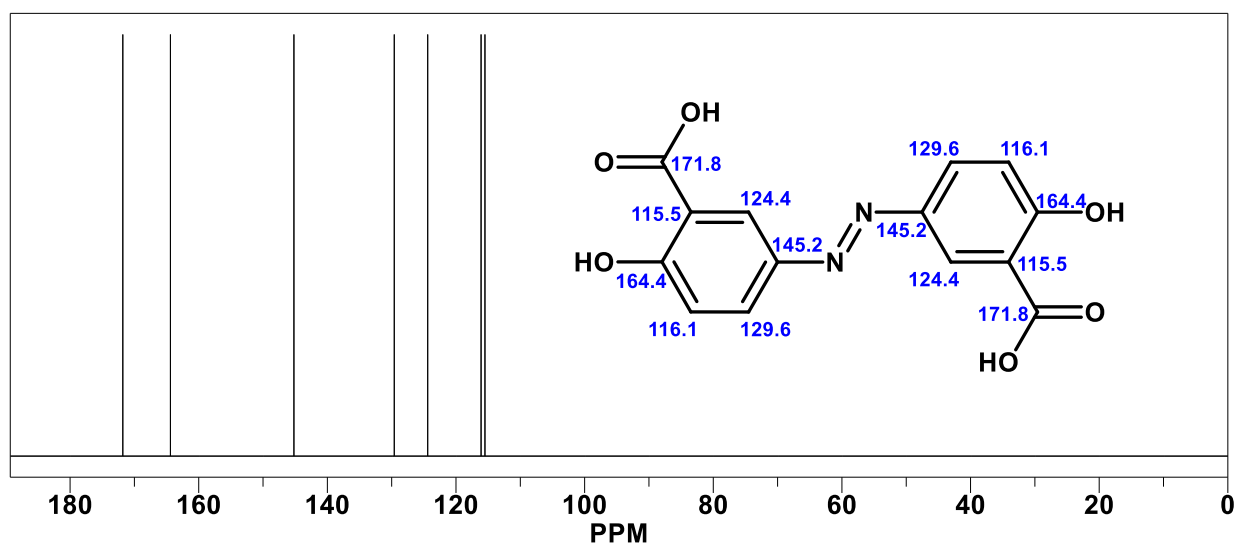


Figura 15

Espectro RMN ^{13}C calculado para Olsalazina en DMSO con MestReNova 15.0

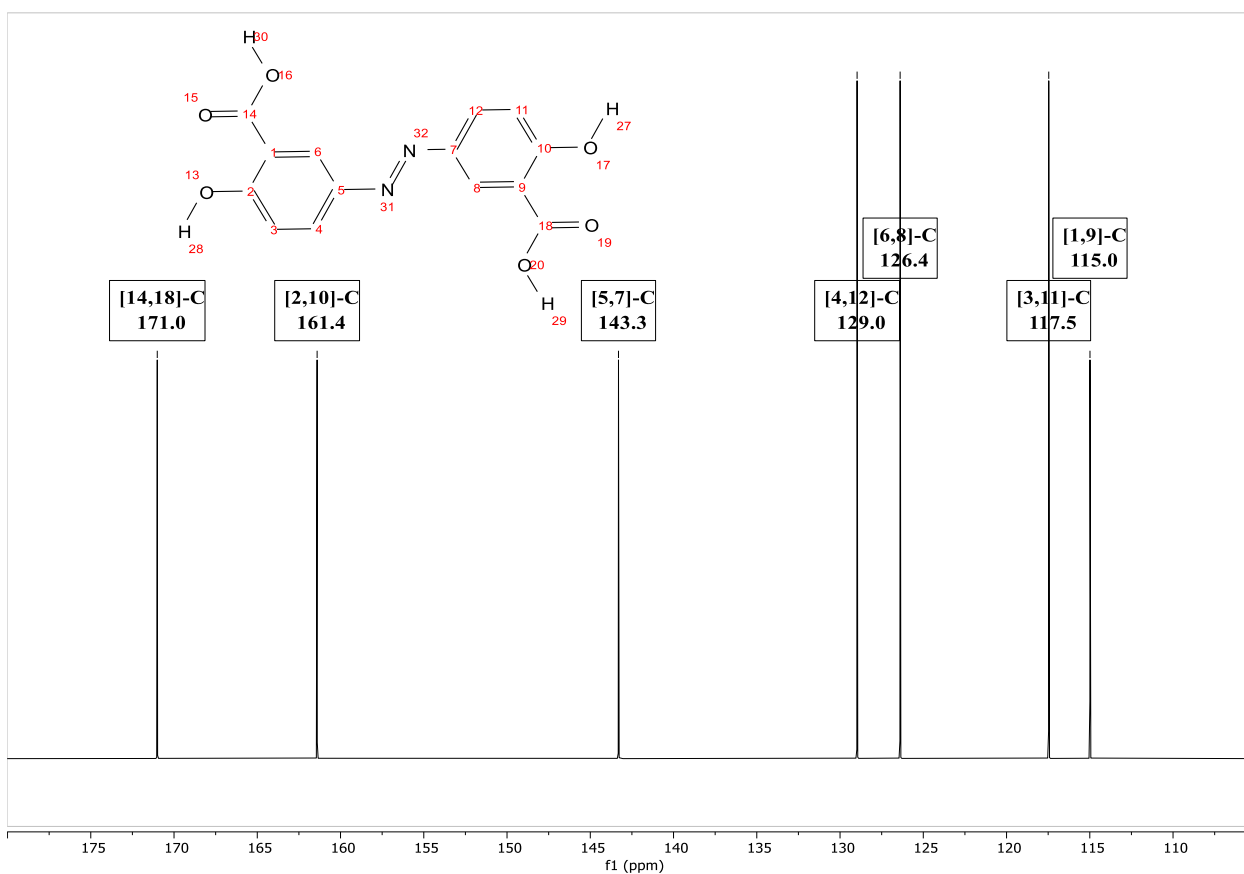


Tabla 7

Desplazamientos químicos RMN ^{13}C calculados para Olsalazina (DMSO)

Carbono #	Gaussian	MestReNova	ChemDraw	Experimental ^[64]
[18,14]	150,5	171,0	171,8	180,7
[2,10]	149,1	161,4	164,4	166,3
[5,7]	133,0	143,3	145,2	139,5
[4,12]	128,4	129,0	129,6	135,4
[6,8]	109,0	126,4	124,4	124,5
[3,11]	106,8	117,5	116,1	120,0
[1,9]	103,1	115,0	115,5	87,7

Nota: La numeración de los carbonos corresponde al programa Gaussian.

Como se observa en la Tabla 7 y en las Figuras 13, 14 y 15, los valores de desplazamientos químicos se agrupan en pares de átomos de ^{13}C debido a la simetría de

la molécula, resultando en siete señales en total. Los carbonos [18,14]-C presentan el mayor desplazamiento químico de la molécula, atribuible a los enlaces carbono-oxígeno doble enlace de los grupos carboxílicos que ejercen una fuerte atracción de densidad electrónica, resultando ser los átomos más desprotegidos. Los átomos [2,10]-C, presentan un menor desplazamiento químico debido a que la fuerza de atracción de densidad electrónica del grupo hidroxilo es menor al grupo carboxilo. En el orden de desprotección le sigue los carbonos [5,7]-C, los cuales son afectados por el grupo diazo. En contraste los átomos [1,9]-C presentan los menores desplazamientos, a pesar de que están adyacentes por 2 grupos funcionales despolarizadores a través de efectos inductivos, la deslocalización electrónica del anillo aromático permite que la densidad de electrones se distribuya uniformemente, reduciendo el efecto despolarizador.

Otro análisis significativo se observa en que los valores calculados por los tres programas tienen coincidencia con el valor experimental reportado, lo que confirma una correcta asignación de las señales, la cual valida la metodología empleada en el análisis, a excepción del carbono [1,9]-C, estas discrepancias pueden deberse a las condiciones experimentales, a las interacciones de deslocalización electrónica del anillo aromático y efectos del solvente que no son perfectamente modelados en los cálculos computacionales.

4.3 Propiedades Electrónicas Y Ópticas (HOMO-LUMO)

El análisis de los orbitales moleculares de frontera HOMO-LUMO, juegan un papel importante en las propiedades eléctricas y ópticas de la molécula de estudio. El HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) representa el orbital molecular más alto que contiene electrones en una molécula en su estado fundamental. Está asociado con la capacidad de la molécula para donar electrones en reacciones químicas y está directamente relacionada con el potencial de ionización^[68]. Por otro lado, el LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) representa el orbital molecular más bajo que no contiene electrones en la molécula

en su estado fundamental. Está asociada con la capacidad de la molécula para aceptar electrones y está directamente relacionada con la afinidad electrónica^[68].

La brecha de la banda de energía entre HOMO-LUMO se le denomina *band-gap* y estos permiten calcular los descriptores moleculares ^[69-70]. Además de esto, el *band-gap* es un indicador de la estabilidad química molecular y es un parámetro muy importante para la determinación de las propiedades eléctricas moleculares ^[71]. Se realizó el cálculo de las energías de los niveles HOMO, LUMO, HOMO-1 y LUMO+1, así como el *band-gap* (eV). Los resultados obtenidos se reflejan en la Tabla 8.

Tabla 8

Valores calculados para los orbitales de frontera y band-gap de la Olsalazina

Orbital Molecular	Energía (eV)	Band-gap (eV)
LUMO	-2,156	3,704
HOMO	-5,860	
LUMO+1	-1,292	4,935
HOMO-1	-6,227	

Como se puede observar en la Tabla 8, el valor de *band-gap* 3,704 eV, nos indica que la molécula es estable frente a la excitación electrónica y de su reactividad química moderada. Los elementos más ampliamente utilizados como semiconductores son el silicio y el germanio con *band-gap* de 1,12 y 0,67 eV respectivamente^[72]. Comparando estos valores con el *band-gap* calculado para el compuesto de estudio, se observa una gran diferencia, lo que inicialmente podría indicar que el compuesto no es un candidato óptimo como semiconductor. Sin embargo, al encontrar en la literatura que existen semiconductores con altos valores de *band-gap* como el nitruro de aluminio (6,3 eV), diamante (5,5 eV) u óxido de zinc (3,37 eV),^[72] no se descarta que la Olsalazina pudiera poseer características de semiconductor.

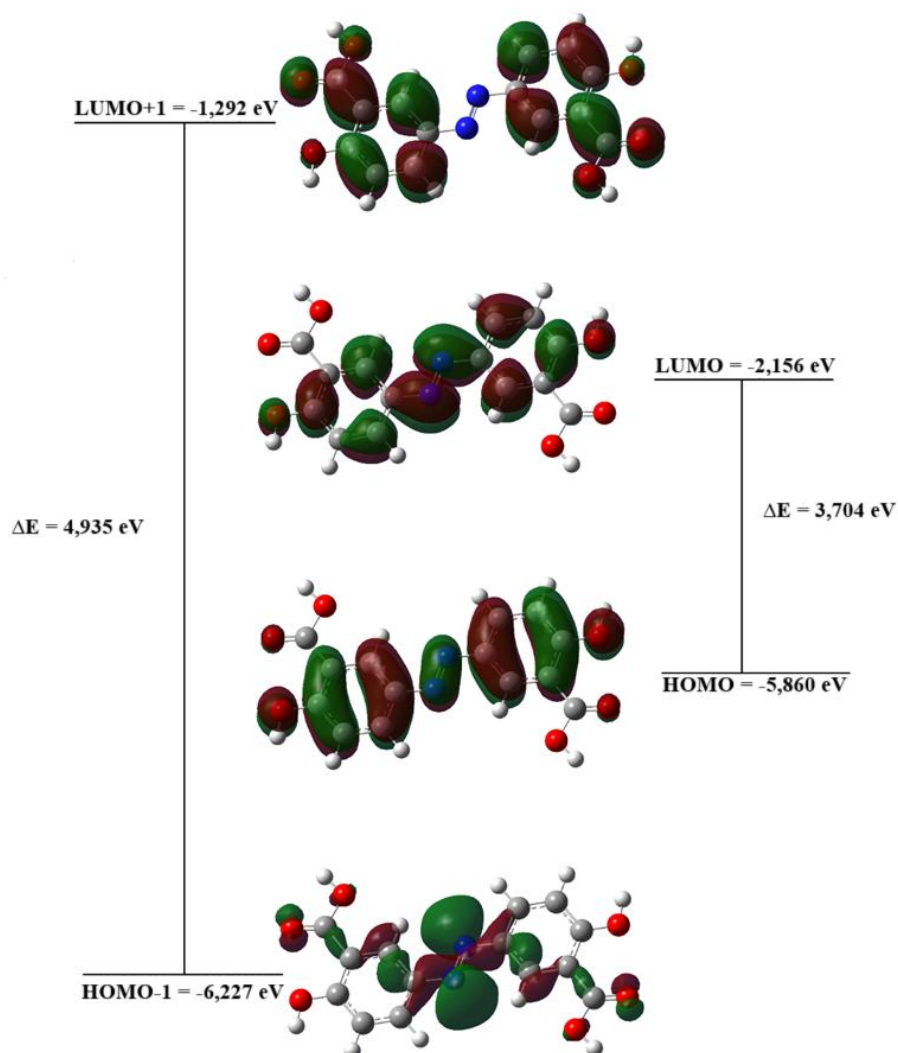
En la tabla también se muestra el *band-gap* correspondiente entre los orbitales HOMO-1 y LUMO+1 de 4,935 eV, lo cual para que se lleve a cabo una transición de

electrones necesitaría mucha energía al tener éste un valor mayor que el *band-gap* de los orbitales HOMO-LUMO.

Por otro lado, el análisis de orbitales moleculares de frontera nos permite obtener gráficos de isosuperficies calculadas para los orbitales moleculares HOMO, LUMO, HOMO-1 y LUMO+1. Dichas isosuperficies nos proporcionan información sobre la densidad electrónica y nos permiten identificar áreas claves en una molécula que pueden ser susceptibles a ataques de especies electrofílicas y nucleofílicas. En la Figura 16, se observa las isosuperficies calculadas del compuesto Olsalazina.

Figura 16

Diagrama de orbitales moleculares del compuesto Olsalazina



Las fases positiva y negativa se encuentran representadas en color rojo y verde respectivamente. Como se observa en dicha figura, la densidad electrónica en el orbital HOMO se encuentra principalmente uniforme a lo largo del sistema π conjugado de la molécula, mostrando una distribución de la transferencia electrónica producto de la resonancia lo cual indica su capacidad para donar electrones.

Por otro lado, el orbital LUMO tiene la densidad electrónica principalmente uniforme en el mismo sistema π conjugado, pero más en mayor medida al sistema espaciador del grupo diazo, el cual podemos inferir que tiene características como aceptor de electrones.

De igual manera, se observa la transferencia de carga debida a la transición de un electrón del orbital HOMO-1 al LUMO+1. En el HOMO-1 la densidad electrónica se encuentra concentrada en el sistema espaciador del grupo diazo, lo cual puede influir en la reactividad siendo estos unos buenos electrodonadores.

En contraste, en el LUMO-1 ocurre lo opuesto, la densidad electrónica se encuentra disperso en los anillos aromáticos incluyendo los grupos hidroxilos y los grupos carboxílicos a excepción del grupo diazo, indicando una mayor capacidad de aceptar electrones en procesos de excitación a niveles energéticos más altos.

4.4 Descriptores De Reactividad Global

Los orbitales HOMO y LUMO nos permiten conocer los puntos más reactivos de la molécula^[73-75]. Estos son utilizados para determinar propiedades como potencial químico, electronegatividad, dureza y suavidad, entre otras, que describen la reactividad global de la molécula. La energía HOMO es equivalente al potencial de ionización, mientras que la energía LUMO se asemeja directamente a la afinidad electrónica de acuerdo con el teorema de Koopman^[76]. Cuyos valores obtenidos se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9*Parámetros de reactividad global del compuesto Olsalazina*

Parámetros	eV
Potencial de ionización (I)	5,860
Afinidad electrónica (A)	2,156
Electronegatividad (χ)	4,008
Potencial químico (μ)	-4,008
Dureza global (η)	1,852
Suavidad global (S)	0,540
Índice de electrofilia global(ω)	4,337

Como se puede observar en la tabla anterior, el potencial de ionización es relativamente alto de 5,860 eV, el cual nos indica que se necesita una cantidad considerable de energía para remover un electrón de la molécula, mientras que la afinidad electrónica 2,156 eV sugiere que la ganancia de un electrón libera una cantidad mínima de energía. En el caso de la electronegatividad de 4,008 eV, calculada como la media aritmética del potencial de ionización y la afinidad electrónica, refuerza la tendencia de la molécula a atraer electrones, manteniéndose así en su estado fundamental y neutro.

Así mismo, el potencial químico de -4,008 eV, equivalente en magnitud, pero opuesto en signo a la electronegatividad, confirma que la molécula tiende a estabilizarse manteniendo constante su densidad electrónica. La dureza global corresponde a la separación entre el HOMO y LUMO, cuanto mayor es la brecha de energía orbital HOMO-LUMO, más dura es la molécula, lo que indica claramente que, si la brecha de energía es mayor, la molécula será más dura, es decir mide la resistencia impuesta por éste al cambio en su distribución electrónica. Por tanto, al tener una dureza de 1,852 eV, nos indica que la molécula en estudio tiende a mantener constante el cambio en su densidad electrónica, es decir, posee un comportamiento de ácido duro. La suavidad global de 0,540 eV, un parámetro que es inversamente proporcional a la dureza, indica la facilidad con la que el sistema electrónico puede deformarse.

Finalmente, el índice de electrofilia global (ω) es un descriptor que mide la energía de estabilización cuando el sistema se encuentra saturado por electrones provenientes de una fuente externa^[77-78]. Valores altos de ω indican una elevada capacidad para aceptar electrones, mientras que valores bajos de ω hacen referencia a que el sistema se comporta como un buen donador de electrones^[78]. El índice de electrofilia global del compuesto en estudio es de 4.337 eV, lo que sugiere una alta tendencia de la molécula a aceptar electrones en una reacción química.

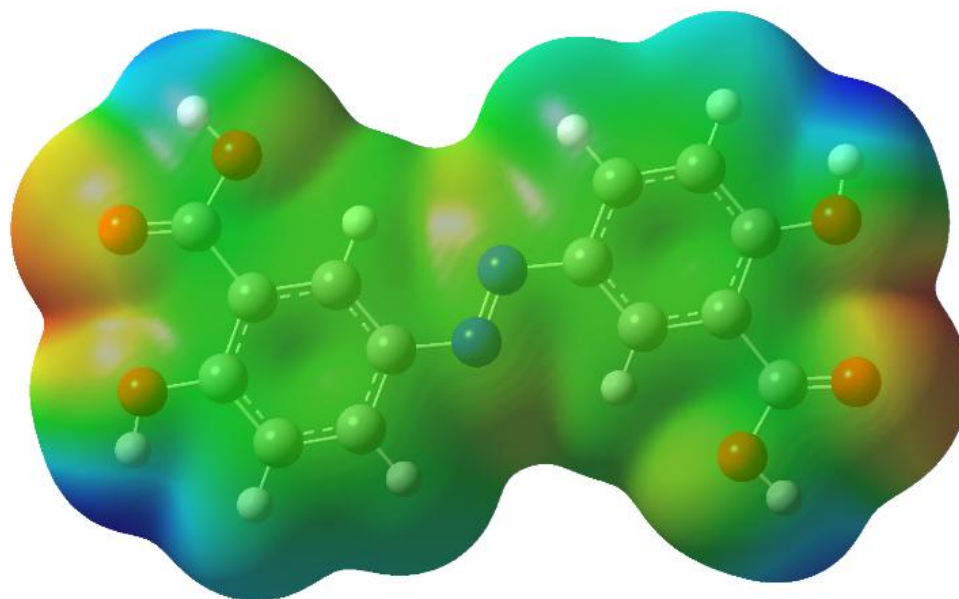
4.5 Potencial Electroestático Molecular (MEP)

El potencial electrostático molecular (MEP) un descriptor muy útil para predecir sitios reactivos de la molécula para ataques nucleofílicos y electrofílicos. Un mapa de potencial electrostático (MEP) es una representación en la que el potencial electrostático en la superficie molecular se indica mediante colores. Los mapas de potencial electrostático (MEP) permiten una visualización fácil de entender de la distribución de carga en una molécula^[79]. Normalmente, el esquema de colores seleccionado para los mapas de potencial electrostático (MEP), designa el rojo correspondiente a las regiones de alta densidad electrónica y el azul correspondiente a las regiones de baja densidad electrónica, con niveles intermedios de amarillo y verde para regiones consideradas neutras^[80-81].

En la Figura 17 se ilustra el potencial electrostático molecular (MEP) calculado, donde se observa una región que va de un color amarillo a un rojo intenso, que corresponde a los fragmentos carbono-oxígeno doble enlace (C=O) del grupo carboxilo e hidroxilo (OH) del anillo aromático, los cuales representan la tendencia a ataques electrofílicos por ser sitios ricos en electrones con carga parcialmente negativa, mientras que en la región de color azul, que corresponde principalmente a hidrógenos, muestran la tendencia a ataques nucleofílicos al ser regiones con deficiencia de electrones y carga parcialmente positiva.

Figura 17

Mapa de potencial electroestático molecular de la Olsalazina



En la zona de los anillos aromáticos y el grupo diazo se encuentra un color verde, esto debido a que en estas zonas la distribución de electrones es neutra. Se puede apreciar un tono ligeramente amarillo sobre el grupo diazo, indicando una mediana densidad electrónica asociada a los pares libres de estos nitrógenos. Estas regiones no presentan una alta densidad electrónica (potencial negativo) ni una baja densidad electrónica (potencial positivo), lo que sugiere que no son particularmente reactivas hacia especies electrofílicas o nucleofílicas.

4.5 Descriptores De Reactividad Local: Funciones De Fukui y Suavidad local

Los descriptores de reactividad local dan información sobre la selectividad de un sitio dentro de una molécula^[82]. Dentro de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) las funciones de Fukui son descriptores que permiten identificar los sitios más reactivos de una molécula, tanto para reacciones electrofílicas como nucleofílicas^[83-84].

Se realizó el análisis de las funciones condensadas de Fukui a partir del análisis de población natural (NPA). El análisis de población natural (NPA) es un método que sirve para

calcular cargas atómicas y poblaciones orbitales de funciones de onda moleculares. Es una alternativa al análisis de población de Mulliken convencional y parece mostrar una estabilidad numérica mejorada^[85]. En la Tabla 10 se muestran tabulados los valores obtenidos del análisis de población natural.

Tabla 10

Análisis de Poblacional Natural (NPA)

Átomo	Cargas (NPA)		
	Neutro	Anión	Catión
C1	-0,22320	-0,09550	-0,18484
C2	0,37500	0,09373	0,43287
C3	-0,31443	-0,14658	-0,27630
C4	-0,16834	-0,13312	-0,14748
C5	0,05248	0,04586	0,12465
C6	-0,15661	-0,18214	-0,13395
C7	0,05248	0,04586	0,12465
C8	-0,15661	-0,18214	-0,13395
C9	-0,22320	-0,09550	-0,18484
C10	0,37499	0,09373	0,43287
C11	-0,31443	-0,14658	-0,27630
C12	-0,16834	-0,13312	-0,14748
O13	-0,63782	-0,34583	-0,56698
C14	0,79263	0,39690	0,78470
O15	-0,57013	-0,30079	-0,52932
O16	-0,70959	-0,35407	-0,70410
O17	-0,63782	-0,34583	-0,56698
C18	0,79263	0,39690	0,78470
O19	-0,57013	-0,30079	-0,52932
O20	-0,70960	-0,35407	-0,70410
H21	0,27435	0,13202	0,29228
H22	0,25250	0,11646	0,27623
H23	0,23463	0,10230	0,26307
H24	0,25250	0,11646	0,27623
H25	0,27435	0,13202	0,29228
H26	0,23463	0,10230	0,26307
H27	0,48978	0,23543	0,51179
H28	0,48978	0,23543	0,51179
H29	0,50032	0,24036	0,51868
H30	0,50032	0,24036	0,51869
N31	-0,19154	-0,30503	-0,16130
N32	-0,19154	-0,30503	-0,16130

A partir de estos resultados se calcularon los valores de las funciones de Fukui condensadas y así obtener las distribuciones de carga para los estados aniónico (f_A^-), catiónico (f_A^+) y radicalario (f_A^0). Los valores de las funciones de Fukui negativos no fueron tomados en cuenta debido a que estos carecen de un sentido físico, ya que al describir la nucleofilicidad o electrofilicidad también se está describiendo la probabilidad de encontrar un electrón, estando esto definido por el cuadrado de la función de onda del sistema, por lo cual no se obtendrán valores negativos en ningún momento. A partir de las funciones Fukui condensadas se calcularon las suavidades locales, los cuales complementan la información sobre los sitios de reactividad. Los resultados obtenidos se observan en la Tabla 11.

Tabla 11

Funciones de Fukui condensadas calculadas y suavidad local de la Olsalazina.

Átomo	Función de Fukui condensada			Suavidad local		
	f^-	f^+	f^0	Sf^-	Sf^+	Sf^0
C ₁	0,0384	-0,1277	-0,0447	0,0207	-0,0690	-0,0241
C ₂	0,0579	0,2813	0,1696	0,0312	0,1519	0,0916
C ₃	0,0381	-0,1679	-0,0649	0,0206	-0,0906	-0,0350
C ₄	0,0209	-0,0352	-0,0072	0,0113	-0,0190	-0,0039
C ₅	0,0722	0,0066	0,0394	0,0390	0,0036	0,0213
C ₆	0,0227	0,0255	0,0241	0,0122	0,0138	0,0130
C ₇	0,0722	0,0066	0,0394	0,0390	0,0036	0,0213
C ₈	0,0227	0,0255	0,0241	0,0122	0,0138	0,0130
C ₉	0,0384	-0,1277	-0,0447	0,0207	-0,0690	-0,0241
C ₁₀	0,0579	0,2813	0,1696	0,0313	0,1519	0,0916
C ₁₁	0,0381	-0,1679	-0,0649	0,0206	-0,0906	-0,0350
C ₁₂	0,0209	-0,0352	-0,0072	0,0113	-0,0190	-0,0039
O ₁₃	0,0708	-0,2920	-0,1106	0,0383	-0,1577	-0,0597
C ₁₄	-0,0079	0,3957	0,1939	-0,0043	0,2137	0,1047
O ₁₅	0,0408	-0,2693	-0,1143	0,0220	-0,1454	-0,0617
O ₁₆	0,0055	-0,3555	-0,1750	0,0030	-0,1920	-0,0945
O ₁₇	0,0708	-0,2920	-0,1106	0,0383	-0,1577	-0,0597
C ₁₈	-0,0079	0,3957	0,1939	-0,0043	0,2137	0,1047
O ₁₉	0,0408	-0,2693	-0,1143	0,0220	-0,1454	-0,0617
O ₂₀	0,0055	-0,3555	-0,1750	0,0030	-0,1920	-0,0945
H ₂₁	0,0179	0,1423	0,0801	0,0097	0,0769	0,0433
H ₂₂	0,0237	0,1360	0,0799	0,0128	0,0735	0,0431

H ₂₃	0,0284	0,1323	0,0804	0,0154	0,0715	0,0434
H ₂₄	0,0237	0,1360	0,0799	0,0128	0,0735	0,0431
H ₂₅	0,0179	0,1423	0,0801	0,0097	0,0769	0,0433
H ₂₆	0,0284	0,1323	0,0804	0,0154	0,0715	0,0434
H ₂₇	0,0220	0,2544	0,1382	0,0119	0,1373	0,0746
H ₂₈	0,0220	0,2544	0,1382	0,0119	0,1373	0,0746
H ₂₉	0,0184	0,2600	0,1392	0,0099	0,1404	0,0751
H ₃₀	0,0184	0,2600	0,1392	0,0099	0,1404	0,0751
N ₃₁	0,0302	0,1135	0,0719	0,0163	0,0613	0,0388
N ₃₂	0,0302	0,1135	0,0719	0,0163	0,0613	0,0388

Los valores más altos de f^- corresponden a los átomos C₅ y C₇, con un índice de 0,0722 y a los O₁₃ y O₁₇, con un índice de 0,0708, lo que indica que estos átomos son los más susceptibles a ataques electrofílicos dentro de la estructura molecular. En el caso de los átomos C₅ y C₇, esta susceptibilidad se puede atribuir a la conjugación del sistema aromático y a la influencia de un grupo donador, como el grupo diazo, que les confiere carga parcial negativa. Por su parte, los átomos O₁₃ y O₁₇, debido a su alta electronegatividad y al tener pares de electrones libres, atraen densidad electrónica de los carbonos adyacentes y de la conjugación del sistema aromático lo que aumenta su susceptibilidad a ataques electrofílicos.

Los valores más altos de f^+ corresponden a los átomos C₁₄ y C₁₈, con un índice de 0,3957, lo que indica que estos átomos son los más susceptibles a ataques nucleofílicos. Esta susceptibilidad se debe a la fuerte atracción de densidad electrónica ejercida por el oxígeno del grupo carbonilo sobre estos átomos, lo que provoca una deficiencia y una carga parcial positiva, confiriéndoles características electrofílicas. Otros de los valores más altos de f^+ corresponden a los átomos C₂ y C₁₀, con un índice de 0,2813, también por acción de deficiencia de electrones por la fuerte atracción de oxígenos adyacentes. La gran diferencia entre f^- y f^+ implica que la molécula tiene una marcada tendencia a actuar como aceptor de electrones en comparación con su capacidad de donar electrones. Es decir, es más

propensa a interacciones en las que se vean involucrados nucleófilos que en aquellas donde participen electrófilos.

En cuanto a los valores más altos de f^0 se observa que los átomos con mayor tendencia a experimentar ataques de tipo radicalario son los carbonos C_{14} y C_{18} , con un índice de 0,1939 y a los carbonos C_2 y C_{10} , con un índice de 0,1696.

Debido a que el sistema en estudio es grande, las funciones de Fukui tienden a diluirse entre los átomos y en muchos de los casos su diferencia presenta valores pequeños. Para estos casos se hace uso de otros descriptores locales de reactividad; llamados suavidades locales los cuales complementan el estudio sobre los puntos más reactivos en la molécula. La suavidad local es directamente proporcional a la función de Fukui, por lo tanto, los valores más altos de sf^- , sf^+ y sf^0 corresponde a los átomos que poseen los valores más altos de f^- , f^+ , y f^0 . En este orden de ideas el átomo con mayor valor de sf^- son los carbonos C_5 y C_7 con un índice de 0,0390, siendo estos los más propensos a permitir un mayor cambio en su densidad electrónica al interaccionar con un electrófilo. Así, para sf^+ , los carbonos C_{14} y C_{18} con un índice de 0,2137, siendo estos los más propensos a permitir un mayor cambio en su densidad electrónica al interaccionar con un nucleófilo. Finalmente, para sf^0 los carbonos C_{14} y C_{18} con un índice de 0,1047, los más propensos a permiten un mayor cambio en su densidad electrónica al interaccionar con un radical. Siendo estos átomos los que permiten un mayor cambio en su densidad electrónica al interaccionar con un electrófilo, nucleófilo o radicales.

Estos hallazgos confirman que los átomos C_{14} y C_{18} al tener un valor alto sf^+ , actúan como puntos claves de reactividad química de la molécula, siendo los principales centros donde ocurren cambios en la densidad electrónica durante las interacciones con especies electrofílicas.

4.7 Orbitales Natural De Enlace (NBO)

Se calcularon 482 NBOs para esta molécula, los cuales se encuentran distribuidos en 40 orbitales enlazantes, 18 orbitales de pares solitarios, 22 orbitales tipo CR (internos, del núcleo), 362 orbitales tipo Ryberg (residuales de baja ocupación) y 40 orbitales antienlazantes, pero se han discutido sólo los NBOs más representativos para el análisis de los procesos de transferencia de carga a través de interacciones hiperconjugativas. En la Tabla 12 se muestra los tipos de orbitales, cantidad y ocupación electrónica que presenta la molécula en estudio.

Tabla 12

Resumen de orbitales naturales de enlace de la Olsalazina

Tipo de orbital	Ocupación electrónica
Orbitales del núcleo	43,98504 (99,966% of 44)
Orbitales de Valencia tipo Lewis	106,88105 (95,430% of 112)
Total orbitales Lewis	150,86609 (96,709% of 156)
Valencia tipo no-Lewis	4,81420 (3,086% of 156)
Rydberg tipo no-Lewis	0,31971 (0,205% of 156)
Total orbitales tipos no-Lewis	5,13391 (3,291% of 156)

Según los hallazgos de NBO, la Olsalazina posee un 96,71% de carácter Lewis y un 3,29% de carácter no-Lewis. Se realizó un análisis sobre los átomos más representativos de la molécula, todos en términos de ocupación e hibridación, con las contribuciones respectivas de los orbitales de cada átomo. Las densidades electrónicas u ocupaciones máximas son: 1,99631; 1,99454; 1,99437; 1,98613; 1,98596; 1,98581; 1,98237; que corresponde a los enlaces $\sigma[(C_{14}-O_{15}) (C_{18}-O_{19})]$, $\sigma[(C_{14}-O_{16}) (C_{18}-O_{20})]$, $\sigma[(C_2-O_{13}) (C_{10}-O_{17})]$, $\sigma(N_{31}-N_{32})$, $\sigma[(O_{16}-H_{30}) (O_{20}-H_{29})]$, $\sigma[(O_{13}-H_{28}) (O_{17}-H_{27})]$ y $\pi[(C_{14}-O_{15}) (C_{18}-O_{19})]$ respectivamente, dichos resultados evidencian una fuerte interacción de los electrones tipo sigma, indicando una alta densidad electrónica que favorece la estabilización y formación

de enlaces de carácter sigma en el sistema. En la Tabla 13 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 13

Ocupación de NBOs e híbridos calculados más representativos de la Olsalazina

Enlace	Tipo	Ocupación	Átomo	%	%s	%p	%d	Hibridación
C₁-C₁₄	σ	1,97364	C	52,68	30,61	69,31	0,08	0,7258(sp ^{2,26})C + 0,6879(sp ^{1,59})C
C₉-C₁₈			C	47,32	38,52	61,42	0,06	
C₂-O₁₃	σ	1,99437	C	33,56	25,68	74,17	0,15	0,5793(sp ^{2,89})C + 0,8151(sp ^{1,88})O
C₁₀-O₁₇			O	66,44	34,63	65,07	0,29	
C₅-N₃₁	σ	1,97947	C	41,92	28,97	70,96	0,07	0,6474(sp ^{2,45})C + 0,7621(sp ^{2,19})N
C₇-N₃₂			N	58,08	31,24	68,49	0,27	
O₁₃-H₂₈	σ	1,98581	O	74,80	20,73	78,97	0,30	0,8649(sp ^{3,81})O + 0,5020(s)H
O₁₇-H₂₇			H	25,20	100	-	-	
C₁₄-O₁₅	σ	1,99631	C	34,80	34,07	65,79	0,14	0,5899(sp ^{1,93})C + 0,8075(sp ^{1,42})O
C₁₈-O₁₉	π	1,98237	C	31,11	0,00	99,82	0,18	
			O	68,89	0,00	99,55	0,45	0,5577(p)C + 0,8300(p)O
C₁₄-O₁₆	σ	1,99454	C	31,70	27,46	72,35	0,19	0,5630(sp ^{2,63})C + 0,8264(sp ^{2,03})O
C₁₈-O₂₀			O	68,30	32,88	66,83	0,28	
O₁₆-H₃₀	σ	1,98596	O	75,60	21,61	78,13	0,26	0,8695(sp ^{3,62})O + 0,4940(s)H
O₂₀-H₂₉			H	24,40	100	-	-	
N₃₁-N₃₂	σ	1,98613	N	50,00	30,44	69,26	0,31	0,7071(sp ^{2,28})N + 0,7071(sp ^{2,28})N
			N	50,00	30,44	69,26	0,31	
	π	1,91402	N	50,00	0,00	99,65	0,35	0,7071(p)N + 0,7071(p)N
N	50,00	0,00	99,65	0,35				
O₁₃	LP(1)	1,97874	O	-	44,57	55,26	0,17	(sp ^{1,24})O
O₁₇	LP(2)	1,83613	O	-	0,00	99,74	0,26	(p)O
O₁₅	LP(1)	1,97568	O	-	58,86	41,05	0,09	(sp ^{0,70})O
O₁₉	LP(2)	1,83896	O	-	0,01	99,63	0,36	(p)O
O₁₆	LP(1)	1,97534	O	-	45,46	54,41	0,13	(sp ^{1,20})O
O₂₀	LP(2)	1,83142	O	-	0,00	99,74	0,26	(p)O
N₃₁	LP(1)	1,94819	N	-	38,46	61,38	0,16	(sp ^{1,60})N
N₃₂			N	-	44,57	55,26	0,17	

Las contribuciones atómicas presentes en la Tabla 13, indican que los átomos de oxígeno poseen una mayor contribución en los enlaces, esto debido a su alta electronegatividad, como es el caso de los oxígenos O₁₆ y O₂₀, con un porcentaje de 68,30%, presentando la mayor contribución en los enlaces C-O de tipo σ y los oxígenos O₁₅ y O₁₉ con un porcentaje de 68,89% en los enlaces C-O de tipo π . También podemos

observar que la Olsalazina presenta una mayor contribución de orbitales atómicos en toda la molécula de tipo p .

Por otro lado, en la hibridación de los orbitales, se observa diferentes niveles de hibridación en los enlaces, predominando las hibridaciones sp^2 y sp^3 , lo que sugiere una mezcla de enlaces σ y π , comunes en estructuras conjugadas como las presentes en la Olsalazina. Un ejemplo de este caso de los enlaces $\sigma[(C_{14}-O_{16}) (C_{18}-O_{20})]$ donde se forman a partir del híbrido $sp^{2,63}$ y $sp^{2,03}$ sobre el átomo de carbono y oxígeno respectivamente, que es la mezcla de C[s(27,46%) p(72,35%) d(0,19%)] y O[s(32,88%) p(66,83%) d(0,28%)]; observando así un carácter remarcado de orbitales p sobre cada uno de los orbitales híbridos formados.

Otro de los enlaces es $\sigma[(C_{14}-O_{15}) (C_{18}-O_{19})]$, donde se forman a partir del híbrido $sp^{1,93}$ y $sp^{1,42}$ sobre el átomo de carbono y oxígeno respectivamente, que es la mezcla de C[s(34,07%) p(65,79%) d(0,14%)] y O[s(41,09%) p(58,42%) d(0,49%)]. En contraste, los enlaces del nitrógeno, $\sigma(N_{31}-N_{32})$, se forman a partir del híbrido $sp^{2,28}$ entre sus dos átomos, con una misma mezcla de N[s(30,44%) p(69,26%) d(0,31%)].

Por último, el enlace $\pi[(C_{14}-O_{15}) (C_{18}-O_{19})]$ se forma a partir del híbrido p sobre el átomo de carbono y oxígeno respectivamente, que es la mezcla de C[s(0,00%) p(99,82%) d(0,18%)] y O[s(0,00%) p(99,55%) d(0,45%)], lo que da lugar a la formación de un enlace doble remarcado por el orbital p .

Los pares electrónicos solitarios en los átomos de oxígeno y nitrógeno presentan unas ocupaciones altas que reflejan su rol de estabilización de la estructura molecular, generando una transferencia de carga intramolecular al tener valores muy cercanos a las contribuciones para la formación de un enlace sigma (σ) y para un enlace pi (π). Los pares electrónicos libres cuentan con diferente hibridación ya que los pares solitarios LP(1) de los oxígenos y nitrógenos poseen hibridación sp , mientras que los pares solitario LP(2) de los oxígeno como por ejemplo el O_{15} , con una ocupación de 1,83896 poseen una hibridación

$p^{1,00}$, puesto que un par electrónico libre es un orbital p puro, lo que indica una fuerte retención de electrones, contribuyendo así a la alta polaridad de este enlace.

Además de los resultados de los tipos de orbitales, ocupación e hibridación, el cálculo de NBOs también predice las interacciones hiperconjugativas posibles entre los orbitales NBO tipo Lewis ocupados (enlazantes y pares libres) y los orbitales NBO tipo no-Lewis desocupados (anti-enlace o Rydberg) estimando su importancia energética mediante la teoría de la perturbación de segundo orden de la matriz de Fock. En la Tabla 14 se muestra un resumen de los resultados más representativos del análisis de la matriz de Fock en base NBO por teoría de perturbaciones de segundo orden, incluyendo la energía de estabilización de las principales interacciones del orbital donador y aceptor

Tabla 14

Resumen del análisis de la teoría de la perturbación de segundo orden de la matriz de Fock en base NBO para la Olsalazina

Donador NBO (i)	Aceptor NBO (j)	$E^{(2)}$ (Kcal/mol)	$E(j) - E(i)$ (a.u.)	$F(i,j)$ (a.u.)
π (C ₁ -C ₆)	π^* (C ₁₄ -O ₁₅)	23,99	0,27	0,074
π (C ₈ -C ₉)	π^* (C ₁₈ -O ₁₉)	23,99	0,27	0,074
LP (1) O ₁₃	σ^* (C ₂ -C ₃)	6,50	1,13	0,077
LP (2) O ₁₅	σ^* (C ₁ -C ₁₄)	21,60	0,65	0,108
LP (2) O ₁₅	σ^* (C ₁₄ -O ₁₆)	35,38	0,60	0,132
LP (1) O ₁₆	σ^* (C ₁₄ -O ₁₅)	7,39	1,24	0,086
LP (2) O ₁₆	π^* (C ₁₄ -O ₁₅)	44,96	0,34	0,113
LP (1) O ₁₇	σ^* (C ₁₀ -C ₁₁)	6,50	1,13	0,077
LP (2) O ₁₉	σ^* (C ₉ -C ₁₈)	21,60	0,65	0,108
LP (2) O ₁₉	σ^* (C ₁₈ -O ₂₀)	35,38	0,60	0,132
LP (1) O ₂₀	σ^* (C ₁₈ -O ₁₉)	7,39	1,24	0,086
LP (2) O ₂₀	π^* (C ₁₈ -O ₁₉)	44,96	0,34	0,113
LP (1) N ₃₁	σ^* (C ₅ -C ₆)	9,60	0,95	0,086
LP (1) N ₃₂	σ^* (C ₇ -C ₈)	9,60	0,95	0,086

Los datos de la teoría de la perturbación de segundo orden registrados en la Tabla 14 muestran interacciones clave de transferencia de carga entre orbitales donadores y aceptores, una de ellas son las interacciones entre los pares libres del oxígeno y los orbitales antienlazantes σ^* y π^* del carbono carbonilo adyacente, como es el caso de [LP(2)

$O_{16} \rightarrow \pi^*(C_{14}-O_{15})$, LP(2) $O_{20} \rightarrow \pi^*(C_{18}-O_{19})$] y [LP(2) $O_{15} \rightarrow \sigma^*(C_{14}-O_{16})$, LP(2) $O_{19} \rightarrow \sigma^*(C_{18}-O_{20})$] con valores de $E^{(2)}$ de 44,96 Kcal/mol y 35,38 Kcal/mol respectivamente. También se observa una transferencia de carga entre los orbitales de los carbonos del anillo aromático y el carbono carbonilo adyacente, $\pi(C_1-C_6) \rightarrow \pi^*(C_{14}-O_{15})$, $\pi(C_8-C_9) \rightarrow \pi^*(C_{18}-O_{19})$, con valores de $E^{(2)}$ de 23,99 Kcal/mol donde la deslocalización electrónica entre enlaces π es común y favorece la estabilidad de la molécula. Todos estos son los responsables de una mayor conjugación en la molécula e indican una interacción más fuerte entre dadores y aceptores de electrones.

4.8 Propiedades De Óptica No Lineal (ONL)

Las propiedades ópticas como el momento dipolar, la polarizabilidad y la hiperpolarizabilidad de primer y segundo orden del compuesto en estudio se calcularon utilizando un nivel de cálculo B3LYP/6-31G(2d) en fase gaseosa. Los valores obtenidos para los parámetros mencionados anteriormente se muestran en la Tabla 15, al igual que, el valor de la anisotropía de la polarizabilidad ($\Delta\alpha$).

Tabla 15

Momento dipolar (μ), polarizabilidad (α) e hiperpolarizabilidad de primer orden (β) y de segundo orden (γ) de la Olsalazina y su comparación con materiales de referencia

Parámetro	Olsalazina	<i>p</i> -nitroanilina	Urea	Relación <i>p</i> -NA	Relación Urea
μ_{total} (D)	$6,10 \times 10^{-03}$	5,40	0,24	0,0011	0,025
α_{prom} (esu)	$3,38 \times 10^{-23}$	$1,27 \times 10^{-23}$	$4,00 \times 10^{-24}$	2,66	8,45
$\Delta\alpha$ (esu)	$5,86 \times 10^{-23}$	$1,59 \times 10^{-23}$	$8,28 \times 10^{-25}$	3,68	70,6
β_{total} (esu)	$1,57 \times 10^{-34}$	$8,11 \times 10^{-30}$	$1,22 \times 10^{-31}$	0,00002	0,00013
γ_{prom} (esu)	$7,84 \times 10^{-35}$	$7,82 \times 10^{-36}$	$5,00 \times 10^{-37}$	10	157

La urea y la *p*-nitroanilina son materiales de referencia bien conocidas en ópticas no lineal^[86-87] y se utilizan con frecuencia para la comparación de propiedades ópticas no lineales (ONL) de otros materiales investigados. Para evaluar las propiedades ópticas no lineales (ONL) de las moléculas de urea y *p*-NA, se realizaron cálculos al mismo nivel teórico

B3LYP/6-31G(2d). Como se muestra en la Tabla 15, la Olsalazina presenta un momento dipolar de $6,10 \times 10^{-03}$ D, el cual es un valor muy bajo en comparación con los materiales de referencia. Esto desfavorece una respuesta de óptica no lineal del compuesto, ya que una baja polarización implica una menor capacidad de interacción con campos eléctricos externos al tener una baja polarización. Un momento dipolar tan bajo puede explicarse por la elevada simetría de la molécula de Olsalazina, el cual tiende a presentar momentos dipolares más bajos, ya que los vectores de los dipolos individuales se anulan. Otra de las condiciones que puede afectar la respuesta óptica no lineal es la disposición de los grupos donadores y aceptores de electrones. En la olsalazina, la distribución de los grupos funcionales no se encuentra de manera óptima para maximizar la polarización, ya que los efectos de polarización de los grupos tienden a contrarrestarse, contribuyendo a un momento dipolar bajo.

El valor calculado de polarizabilidad lineal (α_{prom}) de la Olsalazina de $3,38 \times 10^{-23}$ esu, es 8,45 veces mayor que el de la urea y 2,66 veces mayor que el de *p*-NA, lo que sugiere que la molécula tiene una mayor capacidad de distorsión de su nube electrónica en presencia de un campo eléctrico externo, y adquirir un momento eléctrico dipolar, al ser la polarizabilidad la medida de dicha capacidad. El hecho de que la polarizabilidad promedio sea positiva indica que la molécula conserva su linealidad óptica y, aunque los valores de hiperpolarizabilidad sean bajos, se puede afirmar que el compuesto posee características de óptica no lineal. La anisotropía de la polarizabilidad ($\Delta\alpha$) es de $5,86 \times 10^{-23}$ esu, es 70 veces mayor que el valor de la urea y 3,68 veces mayor que el de *p*-NA, este resultado nos indica que cuando un campo eléctrico paralelo o perpendicular al eje molecular se incide sobre la molécula se distorsiona su nube electrónica con facilidad.

El valor calculado de la hiperpolarizabilidad de primer orden (β_{total}) es de $1,57 \times 10^{-34}$ esu, este valor es muchísimo menor que los valores de referencia (urea y *p*-NA). Esto indica una baja respuesta en términos de hiperpolarizabilidad de primer orden, lo que implica una

interacción menos efectiva con la luz a nivel de efectos ópticos no lineales de segundo orden. Esta deficiencia puede deberse a la distribución de los grupos donadores y aceptores en la molécula y a la falta de suficientes grupos que extiendan la conjugación electrónica, reduciendo la asimetría del sistema. Esto sugiere que la Olsalazina no podría ser un buen candidato para estudios experimentales de material óptico no lineal de segundo orden.

En contraste, la hiperpolarizabilidad de segundo orden (χ_{prom}), es de $7,84 \times 10^{-35}$ esu, que es 10 veces mayor que el valor de *p*-NA y 157 veces mayor al de la urea, esto nos indica, que tiene una mayor respuesta a efectos ópticos no lineales de tercer orden, lo que sugiere que la olsalazina podría ser un material interesante para aplicaciones que involucren interacciones de óptica no lineal de tercer orden.

5. CONCLUSIONES

Mediante los cálculos de optimización de la geometría molecular al nivel de cálculo B3LYP/6-31G(2d) se determinaron las longitudes de enlaces y ángulos de enlace de la molécula de Olsalazina, mostrando una buena concordancia con los datos reportados en la literatura. Los ángulos diedros obtenidos indicaron una alta planaridad en la molécula de estudio.

Se predijeron las propiedades espectroscópicas de UV-vis, IR, RMN ^1H y RMN ^{13}C ; observándose a una gran correlación entre datos calculados y los datos experimentales encontrados en la literatura.

El análisis HOMO-LUMO permitió calcular los descriptores globales de reactividad, concluyéndose que la molécula tiene características de aceptor de electrones. Se logró determinar el valor de *band-gap* reflejando un posible comportamiento como semiconductor.

Mediante el análisis de las funciones de Fukui, se identificaron los sitios más reactivos de la molécula: los carbonos C_{14} y C_{18} resultaron ser los más susceptibles a ataques nucleofílicos, mientras que los carbonos C_5 y C_7 son los más susceptibles a ataques electrofílicos.

A través del análisis NBO, se determinó la hibridación y ocupación electrónica de los orbitales moleculares, los porcentajes de participación y distribución de la densidad electrónica. Se evidenció que los pares solitarios de los átomos de oxígeno juegan un papel crucial en las interacciones hiperconjugativas como la transferencia de carga y estabilización de la molécula

Los datos obtenidos de las propiedades ópticas no lineales se compararon con sistemas de referencia ampliamente usados, como la urea y la *p*-nitronilina. Los resultados indican que la molécula de olsalazina no es un candidato viable para aplicaciones en materiales optoelectrónicos.

6. REFERENCIAS

- [1] Lee, O. S., Gather, M. C., & Zysman-Colman, E. (2024). Digichem: Computational chemistry for everyone. *Digital Discovery*, 3(9), 1695-1713. <https://doi.org/10.1039/d4dd00147h>.
- [2] Al-Jaber, A. S., & Bani-Yaseen, A. D. (2019). On the encapsulation of Olsalazine by β -cyclodextrin: A DFT-based computational and spectroscopic investigations. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 214, 531-536. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2019.02.036>
- [3] Hohenberg, P. and Kohn, W. (1964). Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review*, 136 (3B), 864-871. <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>
- [4] Biswas M, Burghardt I. Azobenzene photoisomerization-induced destabilization of BDNA. *Biophys J*. 2014;107(4):932–40.
- [5] IUPAC, Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book") (1997). Online corrected version: (2009) "azo compounds"
- [6] Hartley, G.S.; "The cis-form of Azobenzene". *Nature*, 1937, 140 (3537): 281. <https://doi.org/10.1038/140281a0>
- [7] Merino, E.; Ribagorda, M. *Beilstein J. Org. Chem.* 2012, 8, 1071–1090
- [8] Mehmet T.; Hasan T.; *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2014, 132, 891-896.
- [9] Murray A, Nguyen TM, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK (2020) Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* Aug 8: 28;8(8):CD000544. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000544.pub5>
- [10] Olsalazina. Disponible en la Web: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a601088-es.html>
- [11] Brown WA, Farmer KC, Skinner SA, Malcontenti-Wilson C, Misajon A, O'Brien PE (2000) 5-aminosalicylic acid and olsalazine inhibit tumor growth in a rodent model of colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 45: 1578-1584.
- [12] Mendez-Lucio O, Tran J, Medina-Franco JL, Meurice N, Muller M (2014) Toward drug repurposing in epigenetics: olsalazine as a hypomethylating compound active in a cellular context. *Chem Med Chem* 9: 560-565.
- [13] Cuevas, G.; Cortés, F.; *Introducción a la Química Computacional*. 1ra Ed., Fondo de Cultura Económica., México, D.F., 2003. 15-23. Cap. 1. Química Computacional. 15
- [14] Sáez Cases, J. A.; "Estudio Teórico de Mecanismos de Reacciones Orgánicas". Tesis Doctoral, Universitat de Valencia, 2007.
- [15] Young, D. *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to real World Problems*. Wiley Interscience. 2001.
- [16] Sáes J., *Estudio Teórico de Reacciones Orgánicas*. Departamento de Química Orgánica. Instituto de Ciencias Moleculares. Universidad de Valencia. 2007.

- [17] Koch, W.; Holthausen, M. C. *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*. 2da Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2001, pag. 33-39.
- [18] Gázquez, J. L.; *J. Mex. Chem. Soc.* 2008, 52, 3-10
- [19] Szabo, A., Ostlund, N.S. *Modern quantum chemistry: introduction to advanced electronic structure theory*; Courier Corporation, 2012.
- [20] Solís, C., Estudio DFT de la reactividad sobre superficies aminofosfolípicas. Mecanismos de reacciones relacionadas con la generación de productos de glicación avanzada (AGEs). Universitat de les Illes Balears. **2014**. pag. 59. <http://hdl.handle.net/11201/2651>
- [21] Geelings, P.; De Proft, F.; Langenaeker, W. *Conceptual Density Functional Theory. Chemistry. Reviews.* 2003, 103, 1793-1873.
- [22] Chermette, H. Chemical reactivity indexes in density functional theory. *Journal of Computational Chemistry.* 1999, 20, 129-154.
- [23] Parr, R. G.; Yang, R. G. P. W. *Density functional theory of atoms and molecules*, 1st Ed.; Oxford: Oxford University Press. 1989, 12-17.
- [24] Nalewajski, R. F. *Electronic Structure and Chemical Reactivity: Density Functional and Information-Theoretic Perspectives. Advances in Quantum Chemistry.* 2003, 43, 119-184.
- [25] Chattaraj, P. K.; Sarkar, U.; Roy, D.R. Electrophilicity Index. *Chemistry Reviews.* 2006, 106, 2065-2091.
- [26] Hohenberg, P.; Kohn, W. Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Reviews B.* 1964, 136, B864-B871.
- [27] Perdew, J. P.; Ruzsinszky, A.; Tao, J.; Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E.; Csonka, G. I. *Journal of chemical physics* 2005, 123, 062201.
- [28] Rivela Fretes, Cynthia. Degradación de compuestos halogenados iniciada por radicales OH y átomos de Cl. San Lorenzo, 2013, 97p. Trabajo de Grado (Máster en Físicoquímica con énfasis en Físicoquímica Ambiental). Universidad Nacional de Asunción. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales.
- [29] Cuevas, G.; Cortés, F.; *Introducción a la Química Computacional*. 1ra Ed., Fondo de Cultura Económica., México, D.F., 2003. 60-65. Cap. 4. Funciones de base. 60
- [30] Varandas, A. J. C.; Pansini, F. N. N. *Int. J. Quantum Chem.* 2020, 120 (7), 1–21. DOI: <https://doi.org/10.1002/qua.26135>.
- [31] Vijayaraj, R.; Subramanian, V.; Chattaraj, P. K. *J. Chem. Theory Comput.* 2009, 5 (10), 2744–2753. <https://doi.org/10.1021/ct900347f>.
- [32] Oller, J.; Pérez, P.; Ayers, P. W.; Vöhringer-Martinez, E. *Int. J. Quantum Chem.* 2018, 118 (20), 1–13. <https://doi.org/10.1002/qua.25706>
- [33] Yang, W.; Parr, R. G. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1985, 82, 6723-6726.

- [34] Gun, M. *Opt. Lett.*, 1996, 21, 988-990.
- [35] Nuñez-Zarur, F.; Arguello, E.; Vivas-Reyes, R. 2009 Density functional study on electronic structures and reactivity in methyl-substituted chelates used in organic light-emitting diodes. *Int. J. Quantum Chem.*, 110, 1622-1636. <https://doi.org/10.1002/qua.22310>
- [36] Mishra, V.R., Sekar, N. (2017). Photostability of Coumarin Laser Dyes - a Mechanistic Study Using Global and Local Reactivity Descriptors. *J Fluoresc* 27 (3), 1101–1108. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10895-017-2045-y>
- [37] Shivaleela, B., Shivraj, G.G., Hanagodimath, S.M. (2023). Estimation of dipole moments by Solvatochromic shift method, spectroscopic analysis of UV–Visible, HOMO-LUMO, ESP map, Mulliken atomic charges, NBO and NLO properties of benzofuran derivative. *Results in Chemistry*, 6 (2023) 101046. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2023.101046>
- [38] S.M. Hiremath, et al., Molecular structure, vibrational spectra, NMR, UV, NBO, NLO, HOMO-LUMO and molecular docking of 2-(4, 6-dimethyl-1-benzofuran-3-yl) acetic acid (2DBAA): Experimental and theoretical approach, *J. Mol. Struct.* 1171 (2018) 362–374.
- [39] Selvakumari, S., Potla, KM, Shanthi, D., Irfan, A. y Muthu, S. (2023). Solvent effect on molecular, electronic parameters, topological analysis and Fukui function evaluation with biological studies of imidazo [1, 2-a] pyridine-8-carboxylic acid. *Journal of Molecular Liquids*, 382, 12186. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.121863>
- [40] Vimala, M., Stella Mary, S., Irfan, A., Muthu, S. (2023). Solvent role in molecular structure, thermodynamic quantities, reactions and electronic transitions (TDDFT) on 2-[piperidin-1-yl] phenol. *Journal orgaof Molecular Liquids*, 375, 121313. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.121313>
- [41] Boyd, R. *Nonlinear Optics*, Editorial Academic Press. EUA. 2007.
- [42] Deluque-Gómez, J., Arcon-Osorio, A., & Cubillán-Acosta, N. (2018). Taylor-based finite-differences generalized equations for the nonlinear optical properties calculations. *Prospectiva*, 16(2), 13-23. DOI: <https://doi.org/10.15665/rp.v16i2.1573>
- [43] De la Torre, G., Sánchez, L., & Martín, N. (2002). Compuestos orgánicos con propiedades ópticas no lineales: Hacia las nuevas tecnologías fotónica y fotoelectrónica. *Anales de Química de la RSEQ*, ISSN 1575-3417, N°. 4, págs. 5-17.
- [44] Abedin, M.M., Pal, T.K., Sheikh, M.C., Alam, M.A., (2024). Investigation on synthesized sulfonamide Schiff base with DFT approaches and in silico pharmacokinetic studies: Topological, NBO, and NLO analyses. *Heliyon*, 10 (14), e34499. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e34499>
- [45] Rawat, P., & Singh, R. N. (2019). Synthesis, spectral analysis and study of antimicrobial activity of 2,5-diformyl-1H-pyrrole bis(methan-1-yl-1-ylidene)dimalonohydrazone. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(7), 1219–1233. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.10.050>

- [46] Alvarado, Y., Cubillan, N., Soscun, H., Soscun, H., Osorio, E., & Vallejo, R. (2000). Estudio teórico de la polarizabilidad molecular en triafulveno y compuestos análogos. *Boletín de la Sociedad Chilena de Química*, 45(3), Concepción. <http://dx.doi.org/10.4067/S0366-16442000000300002>
- [47] Dennington, R., Keith, T., Millam, J. (2009). GaussView, Version 5. Semichem Inc., Shawnee Mission, KS.
- [48] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, Ö. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian 09, Revision A.1, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [49] ChemDraw Profesional. Versión 15.0.0.106. PerkinElmer Informatics. 1998-2015
- [50] MestReNova, Versión 15.0.0-34764. 2023. MestrelabResearch Last Revision:16th Nov 2023.
- [51] Bouwstra, J. A., Schouten, A., & Kroon, J. (1983). Structural studies of the system *trans*-azobenzene/*trans*-stilbene. I. A reinvestigation of the disorder in the crystal structure of *trans*-azobenzene, C₁₂H₁₀N₂. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, 39(8), 1121-1123. <https://doi.org/10.1107/S0108270183007611>
- [52] Traetteberg, M., Hilmo, I., & Hagen, K. (1977). A gas electron diffraction study of the molecular structure of *trans*-azobenzene. *Journal of Molecular Structure*, 39(2), 231–239. [https://doi.org/10.1016/0022-2860\(77\)85093-X](https://doi.org/10.1016/0022-2860(77)85093-X)
- [53] Tsuji, T., Takashima, H., Takeuchi, H., Egawa, T., & Konaka, S. (2001). Molecular structure and torsional potential of *trans*-azobenzene: A gas electron diffraction study. *The Journal of Physical Chemistry A*, 105(41), 9347–9353. <https://doi.org/10.1021/jp004418v>
- [54] Lin, T.-Y., Chaudhari, A., & Lee, S.-L. (2012). Correlation between substituent constants and hyperpolarizabilities for di-substituted *trans*-azobenzenes. *Journal of Molecular Modeling*, 19(2), 529–538. <https://doi:10.1007/s00894-012-1577-y>
- [55] Trotter, J. (1960). Bond lengths in benzene derivatives: Hybridization or resonance. *Tetrahedron*, 8, 13–22. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)93325-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)93325-3)
- [56] Sax, A. F. (2008). Computational Chemistry techniques: covering orders of magnitude in space, time, and accuracy. *Monatshefte Für Chemie - Chemical Monthly*, 139(4), 299–308. <https://doi.org/10.1007/s00706-007-0827-7>

- [57] Kashinski, D. O., Chase, G. M., Nelson, R. G., Di Nallo, O. E., Scales, A. N., VanderLey, D. L., & Byrd, E. F. C. (2017). Harmonic Vibrational Frequencies: Approximate Global Scaling Factors for TPSS, M06, and M11 Functional Families Using Several Common Basis Sets. *The Journal of Physical Chemistry A*, 121(11), 2265–2273. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.6b12147>
- [58] Coates, J. (2006). Interpretation of Infrared Spectra, A Practical Approach. *Encyclopedia of Analytical Chemistry*. <https://doi.org/10.1002/9780470027318.a5606>
- [59] Arivazhagan, M., Sambathkumar, K., & Jeyavijayan, S. (2010). Density functional theory study of FTIR and FT-Raman spectra of 7-acetoxy-4-methyl coumarin. *Indian Journal of Pure & Applied Physics*. 48(10), 716–722.
- [60] Prasad, R. L., Kushwaha, A., Suchita, Kumar, M., & Yadav, R. A. (2008). Infrared and *ab initio* studies of conducting molecules: 2,5-Diamino-3,6-dichloro-1,4-benzoquinone. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 69(2), 304–311. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2007.03.044>
- [61] Sambathkumar, K., Jeyavijayan, S., & Arivazhagan, M. (2015). Electronic structure investigations of 4-aminophthal hydrazide by UV–visible, NMR spectral studies and HOMO–LUMO analysis by *ab initio* and DFT calculations. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 147, 124–138. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2015.03.012>
- [62] G. Varsanyi (1973). Assignments for Vibrational Spectra of Seven Hundred Benzene Derivatives, vols. 1–2, *Academic Kiado, Budapest*.
- [63] Wolinski, K., Hinton, J. F., & Pulay, P. (1990). Efficient implementation of the gauge-independent atomic orbital method for NMR chemical shift calculations. *Journal of the American Chemical Society*, 112(23), 8251–8260. <https://doi.org/10.1021/ja00179a005>
- [64] Marino Tinajero, G. (2019). "Síntesis de conjugados dendriméricos anticancerígenos de olsalazina y ácido salicílico solubles en agua". (Tesis de Licenciatura). *Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química, UNAM*. Recuperado de <https://repositorio.unam.mx/contenidos/3504740>
- [65] Gerothanassis, I. P., Troganis, A., Exarchou, V., & Barbarossou, K. (2002). Nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy: basic principles and phenomena, and their applications to chemistry, biology and medicine. *Chem. Educ. Res. Pract.*, 3(2), 229–252. <https://doi.org/10.1039/B2RP90018A>
- [66] Prasad, D., Sharma, G. K., & Chandrul, K. K. (2022). Study on nuclear magnetic resonance spectroscopy & its significance in pharma: Article. *International Journal of Research Publication and Reviews*, 3(7), 1874-1882.
- [67] Wade, L. G. (2012). *Química orgánica. Volumen 1*. 7ma ed. Pearson Educación.
- [68] Castellanos, L.M.; Pinzón, C.A. Descripción teórica del dopado molecular de moléculas orgánicas conjugadas usando la Teoría del Funcional Densidad (DFT). Bogotá,

- 2017, 7p. Informe de pasantía (Licenciatura en Física). Universidad Distrital Francisco José de Caldas. Facultad de Ciencias y Educación.
- [69] Alpaslan, Y. B.; Gokce, H.; Alpaslan, G.; Macit, M.; *Journal of Molecular Structure*. 2015, 1097, 171-180.
- [70] Gümüş, H. P.; Tamer, O.; Avci, D.; Atalay, Y.; *Spectrochimica Acta Part A*. 2014, 132, 183-190.
- [71] Pearson, R. G.; *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **1986**, 83, 8440-8441.
- [72] Streetman, B.G.; Sanjay, B. (2000). *Solid State Electronic Devices*. 5ta Ed.; Prentice Hall, México D.F., 524.
- [73] K. Vibha, N.C. Prachalith, R. Annoji Reddy, M.N. Ravikantha, J. Thipperudrappa, Computational studies on sulfonamide drug molecules by density functional theory, *Chem. Phys. Impact*. 6 (2023) 100147, <https://doi.org/10.1016/j.chphi.2022.100147>.
- [74] S. Alyar, T. Şen, Ü. Ö. Özmen, H. Alyar, Ş. Adem, C. Şen, Synthesis, spectroscopic characterizations, enzyme inhibition, molecular docking study and DFT calculations of new Schiff bases of sulfa drugs, *J. Mol. Struct.* 1185 (2019) 416–424, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.03.002>.
- [75] K. Benbouguerra, N. Chafai, S. Chafaa, Y.I. Touahria, H. Tlidjane, New α -Hydrazinophosphonic acid: synthesis, characterization, DFT study and in silico prediction of its potential inhibition of SARS-CoV-2 main protease, *J. Mol. Struct.* 1239 (2021) 130480, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130480>.
- [76] Ojha, J. K., Ramesh, G., Reddy, B.V. (2023). Structure, chemical reactivity, NBO, MEP analysis and thermodynamic parameters of pentamethyl benzene using DFT study. *Chem. Phys. Impact*. 7, 100280, <https://doi.org/10.1016/j.chphi.2023.100280>
- [77] Orozco-Valencia, Á. U., Vela, A. (2012). The Electrodonating and Electroaccepting Powers in Atoms. *J. Mex. Chem. Soc.* 56(3):294-301. <https://doi.org/10.29356/jmcs.v56i3.293>
- [78] Glossman-Mitnik, D. (2013). Computational Study of the Chemical Reactivity Properties of the Rhodamine B Molecule. *Procedia Computer Science*, 18, 816–825. <https://doi.org/10.1016/j.procs.2013.05.246>
- [79] Shusterman, A. J., & Hoistad, L. M. (2001). Teaching Chemistry with Electron Density Models. 2. Can Atomic Charges Adequately Explain Electrostatic Potential Maps? *The Chemical Educator*, 6(1), 36–40. <http://dx.doi.org/10.1007/s00897000442a>
- [80] Weiner, P. K., Langridge, R., Blaney, J. M., Schaefer, R., & Kollman, P. A. (1982). Electrostatic potential molecular surfaces. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 79(12), 3754–3758. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.79.12.3754>
- [81] Feldmann, R. J., Bing, D. H., Furie, B. C., & Furie, B. (1978). Interactive computer surface graphics approach to study of the active site of bovine trypsin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 75(11), 5409–5412. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.75.11.5409>

- [82] Guerra, C.J., López, J.M., Figueredo, S.F., Muñoz, A.E. (2015). ESTUDIO TEÓRICO DE LA REACTIVIDAD QUÍMICA DEL CARBÓN ACTIVADO. *Química Nova*, 38(8), 1021-1026. <http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20150116>
- [83] Parr, R. G., & Yang, W. (1984). Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity. *Journal of the American Chemical Society*, 106(14), 4049–4050. <http://dx.doi.org/10.1021/ja00326a036>
- [84] Yang, W., Parr, R. G., & Pucci, R. (1984). Electron density, Kohn–Sham frontier orbitals, and Fukui functions. *The Journal of Chemical Physics*, 81(6), 2862–2863. <http://dx.doi.org/10.1063/1.447964>
- [85] Reed, A. E., Weinstock, R. B., & Weinhold, F. (1985). Natural population analysis. *The Journal of Chemical Physics*, 83(2), 735–746. <http://dx.doi.org/10.1063/1.449486>.
- [86] Cassidy, C., Halbout, J. M., Donaldson, W., & Tang, C. L. (1979). Nonlinear optical properties of urea. *Optics Communications*, 29(2), 243–246. [http://dx.doi.org/10.1016/0030-4018\(79\)90027-0](http://dx.doi.org/10.1016/0030-4018(79)90027-0)
- [87] Karna, S. P., Prasad, P. N., & Dupuis, M. (1991). Nonlinear optical properties of p-nitroaniline: An *ab initio* time-dependent coupled perturbed Hartree–Fock study. *The Journal of Chemical Physics*, 94(2), 1171–1181. <http://dx.doi.org/10.1063/1.460024>