

**Estudio computacional de los procesos de absorción, fluorescencia, fosforescencia y entrecruzamiento de sistemas del trimetil éster de clorina e6 y sus derivados con zinc y piridina.**

Marlon Daniel Suárez Ruiz

Trabajo de investigación para optar al título de Magíster en Química

Director

Markus Doerr

Dr. rer. nat.

Codirectora

Martha C. Daza Espinosa

Dra. en Ciencias - Química

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Bucaramanga

2026

**Tabla de contenidos**

<b>Introducción</b>	<b>14</b>
<b>1 Justificación</b>	<b>16</b>
<b>2 Estado del Arte</b>	<b>17</b>
2.1 Primera mitad del siglo XX .....	17
2.2 Segunda mitad del siglo XX .....	17
2.3 Finales del siglo XX .....	19
2.4 Inicios del siglo XXI .....	20
2.5 Años 2010-2020 .....	23
2.6 Experiencia del grupo de investigación GBQT .....	25
2.7 Estudios recientes de la clorofila o derivados .....	25
2.7.1 2020 - Actualidad .....	27
<b>3 Marco Teórico</b>	<b>29</b>
3.1 Trimetil éster de clorina e6 .....	29
3.2 Fotosensibilizadores .....	31
3.2.1 Los procesos fotofísicos .....	32
3.2.2 La fotoquímica de los fotosensibilizadores .....	34
3.3 Bases de mecánica ondulatoria.....	35
3.3.1 Aproximación de Born-Oppenheimer .....	35
3.4 Construcción de funciones de onda multielectrónicas .....	36
3.4.1 Orbitales .....	36
3.4.2 Producto Hartree .....	37
3.4.3 Principio de antisimetría .....	38

3.4.4	Determinantes de Slater	39
3.4.5	Principio variacional	40
3.5	Aproximación Hartree-Fock	41
3.6	Teoría del funcional de la densidad (DFT)	43
3.6.1	Primer teorema de Hohenberg-Kohn	43
3.6.2	Segundo teorema de Hohenberg-Kohn	44
3.6.3	Método Kohn-Sham y la re-introducción de orbitales	45
3.7	Funcionales de intercambio y correlación	46
3.7.1	Aproximación de densidad local - LDA	47
3.7.2	Aproximación de gradiente generalizado - GGA	47
3.7.3	Funcionales híbridos o hiper-GGA	49
3.7.4	Funcionales doblemente híbridos	49
3.7.5	Funcionales con separación por rango	50
3.7.6	Funcional CAM-B3LYP	51
3.8	Teoría de perturbaciones	51
3.8.1	Enfoque independiente del tiempo	52
3.8.2	Desarrollo de las series de perturbación	52
3.8.3	Perturbación de primer orden	53
3.8.4	Enfoque dependiente del tiempo	54
3.8.5	Perturbación de primer orden dependiente del tiempo	55
3.8.6	Perturbación armónica	56
3.8.7	Probabilidad de transición	57
3.8.8	Aproximación de Franck-Condon (FC)	58
3.8.9	Efectos Herzberg-Teller (HT)	59
3.9	Enfoque dependiente del tiempo de la teoría del funcional de la densidad (TDDFT)	60
3.9.1	Respuesta Lineal - Perturbación débil	61
3.10	El modelo <i>Conductor-like Polarizable Continuum Model</i> (CPCM)	62

3.11 Corrección de dispersión D3-BJ .....	63
3.12 Exploración conformacional con CREST y CENSO .....	63
3.12.1 CREST .....	63
3.12.2 CENSO .....	64
<b>4 Objetivos</b>	<b>65</b>
4.1 Objetivo general .....	65
4.2 Objetivos específicos .....	66
<b>5 Metodología</b>	<b>66</b>
5.1 Exploración conformacional .....	66
5.2 Optimización del estado basal y estados excitados .....	67
5.3 Cálculo de espectros con resolución vibracional y constantes de velocidad .....	68
<b>6 Resultados y Análisis</b>	<b>71</b>
6.1 Exploración conformacional de los derivados del trimetil éster de clorina e6 .....	71
6.2 Optimización de estados basal y excitados de los derivados del trimetil éster de clorina e6	72
6.3 Caracterización de estados excitados de los derivados del trimetil éster de clorina e6...	74
6.3.1 Diagramas de energías .....	78
6.4 Espectros de absorción calculados de los derivados del trimetil éster de clorina e6 .....	80
6.4.1 Espectros de absorción del trimetil éster de clorina e6 (TMEe6) .....	81
6.4.2 Espectros de absorción del zinc trimetil éster de clorina e6 (ZnTMEe6) .....	85
6.4.3 Espectros de absorción del derivado piridinio del trimetil éster de clorina e6 (PyrTMEe6)	87
6.4.4 Conclusiones generales sobre los espectros de absorción calculados .....	88
6.5 Espectros de fluorescencia calculados de los derivados del trimetil éster de clorina e6 ..	90
6.5.1 Conclusiones generales sobre los espectros de fluorescencia calculados .....	92
6.6 Espectros de fosforescencia calculados de los derivados del trimetil éster de clorina e6 .	93
6.7 Constantes de velocidad de los derivados del trimetil éster de clorina e6 .....	96
6.7.1 Fluorescencia .....	96

FOTOFÍSICA DE CLORINA E6 Y DERIVADOS ZINC/PIRIDINA	5
6.7.2 Fosforescencia .....	98
6.7.3 Entrecruzamiento de sistemas (ISC) .....	100
6.8 Efecto del conformero sobre los espectros calculados .....	103
6.8.1 Efecto de la selección del conformero del TMEe6 sobre su espectro de absorción ...	104
6.8.2 Efecto de la selección del conformero del TMEe6 sobre espectros de fluorescencia ..	106
6.9 Preguntas abiertas a estudio y aspectos de mejora .....	108
<b>7 Conclusiones</b>	<b>109</b>
<b>Referencias Bibliográficas</b>	<b>113</b>
<b>Apéndices</b>	<b>126</b>

### Lista de figuras

Figura	1. Estructura la clorofila, y sus derivados metil-feoforbida <i>a</i> y trimetil éster de clorina e6 .....	29
Figura	2. Ruta de obtención del TMEe6 estudiada en Blanco Ramírez et al. (2022) y Muñoz y Pinzón (2022) .....	30
Figura	3. Estructura del trimetil éster de clorina e6 (TMEe6) y sus derivados con zinc (ZnTMEe6) y piridina (PyrTMEe6) .....	31
Figura	4. Procesos fotofísicos representados mediante un diagrama de Jablonski. $\tau$ corresponde a los tiempos de vida media asociados a estos procesos .....	32
Figura	5. Analogía de la escalera de Jacob al desarrollo de los funcionales de intercambio-correlación. Tomado de Perdew (2001) .....	47
Figura	6. Representación esquemática de una PES unidimensional que va "llenándose" por diferentes potenciales de direccionamiento a medida que avanza el cálculo de CREST, lo que permite superar grandes barreras energéticas. Tomado de Pracht, Bohle y Grimme (2020) .....	64
Figura	7. Estructura de los confórmeros de mínima energía encontrados con CREST-CENSO para cada uno de los derivados TMEe6, ZnTMEe6 y PyrTMEe6 .....	71
Figura	8. Estructura del derivado Talaporfin <sup>®</sup> obtenida por difracción de rayos X. Tomado de Vicente y Smith (2023) .....	72
Figura	9. Geometrías optimizadas del estado basal $S_0$ para cada uno de los derivados TMEe6, ZnTMEe6 y PyrTMEe6. Calculadas con CAM-B3LYP(CPCM)/def2-SVP	73
Figura	10. Espectros experimentales de clorina e6, 1)absorción, 2)fluorescencia, 3)fosforescencia. Tomado de Zenkevich et al. (1996) .....	74
Figura	11. Orbitales moleculares de frontera involucrados en las transiciones de baja energía calculados con TDA/CAM-B3LYP(CPCM)/def2-SVP para el TMEe6, ZnTMEe6 y PyrTMEe6 .....	79

Figura 12. Diagramas de energías para el TMEe6, ZnTMEe6 y PyrTMEe6. Se muestran las energías relativas de los estados excitados en sus geometrías optimizadas respecto a la energía del estado basal. Las energías se dan en eV. Calculadas con TDA/CAM-B3LYP(CPCM)/def2-SVP .....	79
Figura 13. Espectros de absorción $S_0 \rightarrow S_1$ del TMEe6 calculados con energías TDA/TDDFT y <i>full</i> -TDDFT. Las líneas verticales presentan las energías adiabáticas (en morado) y energías verticales (en negro) .....	82
Figura 14. Espectros de absorción $S_0 \rightarrow S_1$ del ZnTMEe6 calculados con energías TDA/TDDFT y <i>full</i> -TDDFT. Las líneas verticales presentan las energías adiabáticas (en morado) y energías verticales (en negro) .....	82
Figura 15. Espectros de absorción $S_0 \rightarrow S_1$ del PyrTMEe6 calculados con energías TDA/TDDFT y <i>full</i> -TDDFT. Las líneas verticales presentan las energías adiabáticas (en morado) y energías verticales (en negro) .....	82
Figura 16. Espectros de absorción $S_0 \rightarrow S_2$ del TMEe6 calculados con energías TDA/TDDFT y <i>full</i> -TDDFT. Las líneas verticales presentan las energías adiabáticas (en morado) y energías verticales (en negro) .....	83
Figura 17. Espectros de absorción $S_0 \rightarrow S_2$ del ZnTMEe6 calculados con energías TDA/TDDFT y <i>full</i> -TDDFT. Las líneas verticales presentan las energías adiabáticas (en morado) y energías verticales (en negro) .....	83
Figura 18. Espectros de absorción $S_0 \rightarrow S_2$ del PyrTMEe6 calculados con energías TDA/TDDFT y <i>full</i> -TDDFT. Las líneas verticales presentan las energías adiabáticas (en morado) y energías verticales (en negro) .....	83
Figura 19. Espectros de absorción calculados para el TMEe6, ZnTMEe6 y PyrTMEe6 a partir de energías <i>full</i> -TDDFT .....	88
Figura 20. Espectro de fluorescencia para el TMEe6 calculados con energías TDA/TDDFT y <i>full</i> -TDDFT. Las líneas verticales presentan las energías adiabáticas (en morado) y energías verticales (en negro) .....	91

Figura 21. Espectro de fluorescencia para el ZnTMEe6 calculados con energías TDA/TDDFT y <i>full</i> -TDDFT. Las líneas verticales presentan las energías adiabáticas (en morado) y energías verticales (en negro) . . . . .	91
Figura 22. Espectro de fluorescencia para el PyrTMEe6 calculados con energías TDA/TDDFT y <i>full</i> -TDDFT. Las líneas verticales presentan las energías adiabáticas (en morado) y energías verticales (en negro) . . . . .	91
Figura 23. Espectros de fluorescencia calculados para el TMEe6, ZnTMEe6 y PyrTMEe6 calculados con energías <i>full</i> -TDDFT . . . . .	93
Figura 24. Espectro de fosforescencia para el TMEe6 calculado con energías TDA/TDDFT	94
Figura 25. Espectro de fosforescencia para el ZnTMEe6 calculado con energías TDA/TDDFT	94
Figura 26. Espectro de fosforescencia para el PyrTMEe6 calculado con energías TDA/TDDFT	94
Figura 27. Espectros de fosforescencia para TMEe6, ZnTMEe6 y PyrTMEe6, calculados con energías TDA/TDDFT. La intensidad del TMEe6 se ajustó a un factor 5 para facilitar la comparación con los del ZnTMEe6 y PyrTMEe6 . . . . .	96
Figura 28. Geometrías de los conformeros del TMEe6 seleccionadas para evaluar el efecto de la selección del conformero sobre las propiedades fotofísicas. Cada uno se describe según la numeración de los resultados de CENSO y sus respectivos pesos de Boltzmann (%W) . . . . .	104
Figura 29. Espectros de absorción para la transición $S_0 \rightarrow S_1$ de los conformeros seleccionados del TMEe6. Calculados a partir de energías <i>full</i> -TDDFT . . . . .	105
Figura 30. Espectros de absorción para la transición $S_0 \rightarrow S_2$ de los conformeros 84, 78 y 11 del TMEe6. Calculados a partir de energías <i>full</i> -TDDFT . . . . .	106
Figura 31. Espectros de fluorescencia para la transición $S_1 \rightarrow S_0$ de los conformeros 84, 78 y 11 del TMEe6. Calculados a partir de energías <i>full</i> -TDDFT . . . . .	107

### Lista de tablas

Tabla	1. Caracterización de estados excitados en la geometría del estado basal de los derivados del TMEe6, ZnTMEe6 y PyrTMEe6 en CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> . Calculados con CAM-B3LYP(CPCM)/def2-SVP .....	75
Tabla	2. Caracterización de estados excitados en la geometría del estado basal del TMEe6, ZnTMEe6 y PyrTMEe en CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> . Calculados con TDA/CAM-B3LYP(CPCM)/def2-SVP .....	76
Tabla	3. Energías de los estados excitados singlete de baja energía para el ZnTMEe6 usando <i>full</i> -TDDFT y TDA/TDDFT .....	77
Tabla	4. Máximos de banda de absorción calculados y experimentales para el TMEe6 ...	84
Tabla	5. Máximos de banda de absorción calculados y experimentales para el ZnTMEe6 .	84
Tabla	6. Máximos de banda de absorción calculados y experimentales para el PyrTMEe6	84
Tabla	7. Constantes de velocidad de fluorescencia calculadas con el formalismo de integral de camino a partir de geometrías y energías CAM-B3LYP(CPCM)/def2-SVP, y experimentales calculadas a partir de tiempos de vida media de fluorescencia ...	97
Tabla	8. Constantes de velocidad de fosforescencia para el TMEe6, ZnTMEe6 y PyrTMEe6. Calculadas con el formalismo de integral de camino a partir de energías TDA/CAM-B3LYP(CPCM)/def2-SVP .....	99
Tabla	9. Constantes de velocidad de entrecruzamiento de sistemas para el TMEe6. Calculadas con el formalismo de integral de camino a partir de energías TDA/CAM-B3LYP(CPCM)/def2-SVP .....	101
Tabla	10. Constantes de velocidad de entrecruzamiento de sistemas para el ZnTMEe6. Calculadas con el formalismo de integral de camino a partir de energías TDA/CAM-B3LYP(CPCM)/def2-SVP .....	101

Tabla 11.	Constantes de velocidad de entrecruzamiento de sistemas para el PyrTMEe6. Calculadas con el formalismo de integral de camino a partir de energías TDA/CAM-B3LYP(CPCM)/def2-SVP .....	101
Tabla 12.	Constantes de velocidad de fluorescencia calculadas para los confórmeros 84, 78 y 11 del TMEe6. Calculadas con el formalismo de integral de camino a partir de energías CAM-B3LYP(CPCM)/def2-SVP .....	107

### **Lista de Apéndices**

Apéndice A Información complementaria en español

Apéndice B Información complementaria en inglés

Apéndice C Geometrías optimizadas

Apéndice D Información adicional de ISC

Los apéndices están adjuntos y pueden visualizarse en la base de datos de la biblioteca UIS

## RESUMEN

**TÍTULO:** Estudio computacional de los procesos de absorción, fluorescencia, fosforescencia y entrecruzamiento de sistemas del trimetil éster de clorina e6 y sus derivados con zinc y piridina. \*

**AUTOR:** Marlon Daniel Suárez Ruiz \*\*

**PALABRAS CLAVES:** Propiedades fotofísicas, fotosensibilizadores, espectroscopía computacional, efectos Herzberg-Teller, constantes de velocidad, trimetil éster de clorina e6, TDDFT.

### DESCRIPCIÓN:

El desarrollo de nuevos fotosensibilizadores requiere su caracterización fotofísica detallada, la cual actualmente puede realizarse mediante estudios computacionales, como el que se presenta en este documento. En este estudio se calcularon y compararon las propiedades de absorción, fluorescencia, fosforescencia y entrecruzamiento de sistemas (ISC) de tres fotosensibilizadores: trimetil éster de clorina e6, su derivado con zinc y con piridina. La síntesis de estas moléculas fue estudiada previamente como parte de varios trabajos de investigación de pregrado en la UIS.

Inicialmente, se realizó una exploración conformacional de las moléculas, y se determinó el conformero de menor energía. A partir de estas estructuras, se optimizó la geometría de su estado basal, y luego de sus estados excitados usando una metodología CAM-B3LYP(CPCM)/def2-SVP. Las frecuencias vibracionales confirmaron que las estructuras optimizadas corresponden a mínimos en sus superficies de energía potencial (PES). Posteriormente, se analizó su estructura electrónica usando el mismo funcional y base, y con estos datos se calcularon espectros y constantes de velocidad mediante el módulo *Excited States Dynamics* de ORCA 5.0.4 usando el modelo del Hessiano Adiabático (AH).

Los resultados muestran que la estructura electrónica calculada es consistente con el modelo de 4 orbitales de Gouterman, en concordancia con estudios previos de sistemas similares (Palma et al., 2008; Sirohiwal et al., 2020). Los espectros calculados reproducen adecuadamente las bandas Qy, y aunque las bandas Qx reproducen bien sus posiciones, presentan discrepancias respecto a las intensidades experimentales. Las constantes de velocidad calculadas están en el mismo orden de magnitud de los datos experimentales encontrados en la literatura, sin embargo, parecen estar subestimadas al compararlas con los mismos. Cabe destacar que los efectos Herzberg-Teller, también conocidos como efectos vibracionales, necesarios para los cálculos cuando se tienen acoplamientos espín-orbital pequeños, contribuyen notablemente a las constantes calculadas, aportando entre del 15-28% en fluorescencia y entre 40-99% en ISC, resaltando la importancia de incluir éstos efectos vibracionales en los cálculos.

Con la metodología implementada, fue posible obtener espectros con resolución vibracional y constantes de velocidad razonables, que replican las tendencias relacionadas con la adición de zinc y piridina en la estructura del trimetil éster de clorina e6. Aunque los resultados aún presentan limitaciones, son congruentes con estudios computacionales recientes, constituyen un avance hacia el diseño racional de nuevos fotosensibilizadores de origen natural y pueden ser útiles para orientar futuros proyectos de síntesis.

---

\*Trabajo de Investigación de Maestría

\*\*Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director Doc. rer. nat. Markus Doerr

## Abstract

**Title:** Computational study of absorption, fluorescence, phosphorescence and intersystem crossing processes of chlorin e6 trimethyl ester and its derivatives with zinc and pyridine. \*

**Author:** Marlon Daniel Suárez Ruiz \*\*

**Key Words:** Photophysical properties, photosensitizers, computational spectroscopy, vibrational resolution, Herzberg-Teller effects, transition rate constants, chlorin e6 trimethyl ester, TDDFT.

### Description:

The development of new photosensitizers requires their detailed photophysical characterization, which can nowadays be performed by computational studies, such as the one presented in this document. In this study, photophysical properties as absorption, fluorescence, phosphorescence and intersystem crossing (ISC) were calculated and compared for a set of three potential photosensitizers of natural origin: chlorin e6 trimethyl ester, its derivatives with zinc and pyridine. The synthesis of these molecules has previously been studied experimentally in undergraduate research projects at UIS.

Initially, a conformational exploration was carried out, and the lowest energy conformer was determined. From these structures, the geometry of their basal state, and then of their excited states were optimized using a CAM-B3LYP(CPCM)/def2-SVP methodology. Vibrational frequencies confirmed that the optimized structures correspond to minima in their potential energy surfaces (PES). Subsequently, their electronic structure was calculated using the same functional and basis, and with these data, spectra and rate constants were determined using the *Excited States Dynamics* module implemented in ORCA 5.0.4 using the Adiabatic Hessian (AH) model.

The results show that the calculated electronic structure is consistent with the Gouterman 4-orbital model, in agreement with previous studies of similar systems (Palma et al., 2008; Sirohiwal et al., 2020). The calculated spectra adequately reproduce the Qy bands, and although the Qx bands reproduce their positions well, there are discrepancies with the experimental intensities. The calculated rate constants are in the same order of magnitude as those reported experimentally, however, they seem to be underestimated to them. It should be noted that Herzberg-Teller effects, also known as vibrational effects, necessary for the calculations when small spin-orbit couplings, such as those treated here, contribute significantly to the calculated rates, contributing between 15-28% in fluorescence and between 40-99% in ISC, highlighting the importance of including vibrational effects in these calculations.

With the implemented methodology, it was possible to obtain reasonable spectra with vibrational resolution and rate constants, which replicate the trends related to zinc and pyridine addition to chlorin e6 trimethyl ester. Although the results still present limitations, they are congruent with recent computational studies, constitute an advance towards the rational design of new photosensitizers of natural origin and could serve as guide to future synthesis projects.

---

\*Master's Thesis

\*\*Faculty of Sciences. School of Chemistry. Director Dr. rer. nat. Markus Doerr

## Introducción

Por su importancia biológica, la clorofila, sus derivados y otros sistemas porfirínicos se suelen llamar “pigmentos de la vida”. Este tipo de moléculas han sido extensamente estudiadas, existiendo hoy revistas y series de libros dedicados exclusivamente a su estudio, como lo es el *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines* (JPP), *The porphyrins* (Dolphin, 1978), y *The porphyrin handbook* (Kadish et al., 2000). Además, existe una gran cantidad de *reviews* que consolidan los diferentes usos sobre derivados de clorofila (Cai et al., 2021; Dougherty et al., 1998; Ryan & Senge, 2015; Sternberg et al., 1998; Suvorov et al., 2021), muchos de ellos enfocados en su uso como fotosensibilizadores (PS) de origen natural (Ryan & Senge, 2015). Las tendencias en su estudio se encaminan principalmente en modificar sus propiedades según el área de aplicación, como lo puede ser: la terapia fotodinámica (PDT), terapia fototérmica (PTT), su uso como medios de contraste, agentes antimicrobianos, antivirales, en la descontaminación de aguas y degradación de moléculas, entre otros. Dentro de estas aplicaciones se destaca la terapia fotodinámica (PDT) contra el cáncer, ya que estas moléculas cuentan con propiedades favorables para ese tratamiento: absorción en la ventana terapéutica (600-800 nm), baja toxicidad en ausencia de luz y un alto rendimiento de producción de oxígeno singlete. La clorina e6 en particular sigue siendo objeto de estudio (Hak et al., 2023), ya que de ella se han logrado obtener derivados efectivos como Talaporfin® (Hargus et al., 2007). Las tendencias en la síntesis de nuevos derivados se concentran en: extender el sistema  $\pi$  conjugado en posiciones específicas de la molécula para así disminuir la brecha energética de los orbitales HOMO-LUMO, desplazando las bandas Q de absorción (Arnaut, 2011; Menezes et al., 2014; Takahashi, Ogasawara, Echizen et al., 2019; Takahashi, Ogasawara, Shinozaki & Tamiaki, 2019); y acomplejar las moléculas con metales de alta masa atómica favoreciendo el entrecruzamiento de sistemas (ISC) (Arnaut, 2011; Espitia-Almeida et al., 2019; Espitia-Almeida et al., 2022; Scoditti et al., 2022; Simone et al., 2017).

Ahora bien, la actividad de un fotosensibilizador depende de su estructura y propiedades fotofísicas. Estas propiedades pueden medirse experimentalmente, sin embargo, calcularlas compu-

tacionalmente permite omitir el paso de síntesis, o dar indicios de éstas propiedades mientras se realiza la síntesis en paralelo, lo que podría dirigir de forma racional las modificaciones estructurales (Bracker et al., 2022). Los estudios computacionales de nuevos fotosensibilizadores usualmente emplean la teoría del funcional de la densidad dependiente del tiempo (TDDFT) para calcular la estructura electrónica y los elementos matriciales de acoplamiento espín-orbital (SOCMEs), analizando las brechas energéticas entre estados y comparando estos resultados con otros fotosensibilizadores conocidos (Mazzone et al., 2016; Palma et al., 2008; Scoditti et al., 2022; Wang et al., 2017). Esta metodología tiene la ventaja de tener un bajo coste computacional que usualmente permite el estudio de conjuntos de moléculas de gran tamaño, sin embargo, para casos de fotosensibilizadores orgánicos como porfirinas no explica del todo su actividad, ya que estos cuentan con valores de SOCMEs pequeños, menores a  $1 \text{ cm}^{-1}$ , y aun así presentan rendimientos cuánticos de producción de oxígeno singlete superiores a 0.6. En casos como estos es necesario ir más allá y calcular las constantes de velocidad que explican estos procesos fotofísicos junto a sus espectros teniendo en cuenta efectos adicionales, como Herzberg-Teller, rotaciones de Dushinsky. Afortunadamente, en los últimos 15 años se han desarrollado métodos que permiten calcular dichas propiedades de forma eficiente en moléculas tan grandes como la clorofila (de Souza et al., 2018, 2019; Etinski et al., 2014; Niu et al., 2010; Sirohiwal et al., 2020). Aunque estos métodos sigan en perfeccionamiento para obtener de forma sistemática estas constantes (Bousquet et al., 2023; Do Casal et al., 2023), en los últimos 5 años ya se ha reportado su uso para comparar constantes calculadas con datos experimentales, y guiar procesos de síntesis (Berraud-Pache et al., 2019, 2020; Castro Júnior & Rocha, 2022; Salla et al., 2019; Tedy et al., 2023; Veys et al., 2023).

En este proyecto se estudiaron computacionalmente las propiedades fotofísicas del trimetil éster de clorina e6 (TMEe6), su complejo derivado con zinc (II) (ZnTMEe6), y el derivado piridínico sustituido en el C3<sup>1</sup>. Para eso se siguió un protocolo computacional previamente estudiado en el Grupo de Bioquímica Teórica (GBQT) que abarca los procesos de absorción, fluorescencia, fosforescencia, entrecruzamiento de sistemas y sus constantes de velocidad (Bueno et al., 2025). Los resultados obtenidos buscan evaluar el efecto del centro metálico de zinc y la piridina. Éstos

se comparan con datos experimentales reportados en la literatura y los encontrados en trabajos de investigación de pregrado de la UIS en la que se aborda la síntesis de estos compuestos (Blanco Ramírez et al., 2022; Muñoz & Pinzón, 2022). Los resultados obtenidos por esta metodología pueden ser útiles para orientar futuros proyectos de síntesis basados en las propiedades calculadas.

## 1. Justificación

La investigación de nuevos fotosensibilizadores de origen natural o modificación de los mismos lleva varias décadas buscando obtener mejores propiedades o similares a los comerciales. Los derivados de la clorofila muestran propiedades prometedoras como fotosensibilizadores de origen natural, entre los que se destaca la metil feoforbida *a* y el trimetil éster de clorina e6 (Hak et al., 2023). Este último resulta fácil de aislar y se ha usado extensamente como molécula de partida para la síntesis de nuevos derivados (Blanco Ramírez et al., 2022; Menezes et al., 2014; Muñoz & Pinzón, 2022; Spikes & Bommer, 1993), sin embargo, algunas propiedades fotofísicas como espectros de fosforescencia y constantes de velocidad de entrecruzamiento de sistemas se desconocen. Estas propiedades son necesarias para describir su actividad como fotosensibilizador. Este proyecto estudia computacionalmente sus propiedades fotofísicas en las que se incluye: absorción, fosforescencia, fluorescencia y entrecruzamiento de sistemas, sus espectros y constantes de velocidad que describen estos procesos y además evalúa el efecto que tiene la adición de zinc y de piridina en su estructura sobre sus propiedades fotofísicas. Conocer estas propiedades, entender cómo las modificaciones que extienden el sistema  $\pi$  conjugado y la adición de un centro metálico como el zinc las afectan, sirve como punto de partida para un diseño racional de nuevos y mejores fotosensibilizadores derivados. Con este proyecto se forma un magíster en química, se culmina un proyecto de investigación de maestría sustentado y aprobado, y se realiza una publicación en una revista científica internacional. El conocimiento generado podría usarse para guiar la síntesis de nuevos derivados.

## 2. Estado del Arte

### 2.1. Primera mitad del siglo XX

El estudio de las clorofilas, sus derivados y otros sistemas porfirínicos tanto naturales como de origen sintético debe gran parte de su avance inicial a Hans Fischer y su grupo de investigación en Munich en los años 1920. Fueron ellos quienes discernieron la estructura de la clorofila y sus derivados a pesar de no haberse desarrollado las técnicas analíticas para comprobar con certeza las estructuras propuestas, y además propusieron la nomenclatura poco común que tienen (porfirinas, rodinas, clorinas, feoforbidas, etc.) que al día de hoy se usan con más frecuencia en comparación con la nomenclatura IUPAC. Hans Fischer recibió el Premio Nobel de química en 1930 por el estudio de estas moléculas, y en especial por desarrollar una ruta sintética para la Hemina. La publicación de *Über Phäoerbid a, Chlorin e und Chlorophylla* de 1932 corresponde a las primeras menciones del trimetil éster de clorina e6, y en esta se propone su estructura (Fischer & Siebel, 1932). Durante los siguientes treinta años este grupo de investigación dominó el estudio de estas moléculas, publicando varios volúmenes de *Die Chemie des pyrrols* (Fischer & Orth, 1937). Sorprendentemente, estas proposiciones estructurales han soportado el continuo estudio con técnicas analíticas avanzadas en los últimos cien años.

### 2.2. Segunda mitad del siglo XX

Robert Burns Woodward, Nobel de Química en 1965, hizo importantes aportes en la síntesis orgánica y la aplicación de técnicas de espectroscopía para la elucidación de estructuras orgánicas durante los años 1940-1960. Estos aportes permitieron desarrollar una ruta sintética completa de la clorofila, publicada en 1990, en la cual el trimetil éster de clorina e6 juega un rol muy importante como molécula objetivo para completarla (Woodward et al., 1990).

En los años 60, un grupo de investigación en Liverpool, Reino Unido, dirigido por George W. Kenner y Anthony H. Jackson, desarrolló un método de síntesis alternativa que permitió la síntesis industrial de la octaetilporfirina (OEP) renovando así el interés sobre las porfirinas (Vicente & Smith,

2023). Lo anterior sumado al avance en las técnicas de espectroscopía luego de la mitad del siglo XX, se vio reflejado en multitud de publicaciones relacionadas con las porfirinas, metaloporfirinas y en libros que trataron de recopilar estos avances, como la primera versión de *Porphyrins and Metalloporphyrins* por J. E. Falk en 1964 (Falk, 1964), de la cual se publicó una segunda edición en 1975 (Smith, 1975), revisada por Kevin M. Smith, quien es hoy en día uno de los investigadores principales de las porfirinas, y quien tuvo como mentor a Woodward. Esta nueva versión se nutrió de abundantes aportes de investigadores en el campo.

En esta década también se hicieron avances teóricos para describir las características de los espectros de absorción de multitud de porfirinas y derivados obtenidos experimentalmente. Entre ellos se destaca el trabajo de Martin Gouterman, que mediante un modelo aproximado del Orbital Molecular, basado en estudios de polienos cíclicos (Ham & Ruedenberg, 1956, 1958), explica los estados excitados y las bandas del espectro visible de porfirinas en su disertación Doctoral titulada *Theory of excited states and optical spectra of porphyrins* en 1958, y tres publicaciones posteriores (Gouterman, 1959, 1961; Gouterman et al., 1963). Este modelo, aunque aproximado, explica la separación e intensidades de las bandas del espectro de absorción de porfirinas y derivados, el cual se sigue usando al día de hoy para explicar la asignación de estas bandas.

Todo el estudio de porfirinas en los años 60, 70, se vio reflejado también en la publicación de una serie de 7 volúmenes en 1979, editados por David Dolphin llamados *The Porphyrins* que buscaba cubrir todo el conocimiento de las porfirinas hasta esa fecha: nomenclatura, estructura, síntesis, propiedades fisicoquímicas, bioquímicas, etc., tanto de origen sintético como natural, y que tuvo participación de multitud de autores expertos en el área (Dolphin, 1978). Para la explicación de propiedades espectroscópicas, fue Martin Gouterman quién realizó el capítulo dedicado (Gouterman, 1978).

En lo que respecta a resultados experimentales de la época se han encontrado referencias a los trabajos de G. P Gurinovich, G. A. Kochubeev, E. Zenkevich, E. Sagun, K. N. Solov'ev desde la década de 1980. Estos estudios cubren de manera detallada las propiedades fotofísicas de la clorina e6 y otros derivados de la clorofila. Un hecho desfavorable es que gran parte de sus publicaciones se

encuentren en revistas de la unión soviética, que son inaccesibles desde las bases de datos con las que cuenta actualmente la biblioteca de la Universidad Industrial de Santander. Sin embargo, en publicaciones posteriores citan frecuentemente sus resultados (Roeder & Wabnitz, 1987; Spikes, 1990; Zenkevich et al., 1996).

### 2.3. Finales del siglo XX

El estudio de la Terapia Fotodinámica (*Photo-dynamic Therapy* PDT) contra el cáncer está ligado inseparablemente con el estudio de las porfirinas. Los primeros fotosensibilizadores utilizados clínicamente fueron derivados de la hematoporfirina (HpD) y Photofrin<sup>®</sup>, una versión purificada de HpD. Estos se denominan fotosensibilizadores de primera generación. Los siguientes estudios de nuevos fotosensibilizadores se enfocaron en desarrollar moléculas químicamente puras que tuvieran propiedades fotofísicas y farmacocinéticas más favorables para el tratamiento, denominados fotosensibilizadores de segunda generación.

Desde inicios de los años 1990, algunos autores resaltan el uso de derivados de clorina y porfirina como potenciales fotosensibilizadores para PDT (Pandey et al., 1991), en los que se mide directamente la actividad *in vivo* de los fotosensibilizadores en comparación con Photofrin II<sup>®</sup>, pero se omite un análisis detallado de sus propiedades fotofísicas. Algunos años más tarde se publicarían estudios detallados de las propiedades fotofísicas de algunos fotosensibilizadores derivados de la clorina, donde se resalta el desempeño de Talaporfin<sup>®</sup>, el cual empezaba sus pruebas clínicas destacando por sus propiedades mejoradas en comparación Photofrin II<sup>®</sup> (Spikes & Bommer, 1993). Dicho estudio también reporta los rendimientos cuánticos de producción de oxígeno singlete de las moléculas precursoras, la clorina e6 y sus complejos con zinc y estaño.

A finales del siglo empezaron a publicarse los primeros *reviews* que recopilan la actividad de derivados de la clorofila y otras porfirinas como fotosensibilizadores. Particularmente, el *review* de Dougherty et al. resume el funcionamiento de la PDT y los fotosensibilizadores a partir de algunos estudios clínicos en los que se resalta la actividad de la Temoporfina (meso-Tetrahidroxifenilclorina) (Dougherty et al., 1998). En materia de *reviews* es preciso mencionar también los aportes de Stenberg

y Dolphin en Tetrahedron, en la que se resalta la importancia que tienen las propiedades fotofísicas de compuestos porfirínicos para su actividad como fotosensibilizadores, y se menciona de forma explícita las propiedades ideales de un fotosensibilizador para la PDT (Sternberg et al., 1998).

Los avances computacionales de fin de siglo abrieron las puertas a los estudios de moléculas tan grandes como las porfirinas. Para empezar, en 1977 Christoffersen y colaboradores desarrollaron una metodología de interacción de configuraciones (Configuration Interaction CI) basada en fragmentos moleculares para estudiar sistemas de gran tamaño, incluidas porfirinas (Petke et al., 1977, 1979). Sin embargo, los métodos *ab initio* aún estaban en desarrollo para el estudio de estas moléculas grandes. Posteriormente, Hasegawa et al. (Hasegawa et al., 1998) usaron SAC-CI, un método CI que aprovecha la simetría molecular, para estudiar los estados excitados de porfirinas y derivados con importancia biológica (sin sustituyentes). En adelante, el desarrollo de metodologías computacionales para el estudio de las porfirinas se debe principalmente a los avances en la teoría del funcional de la densidad (*Density Functional Theory* DFT), y su enfoque dependiente del tiempo (*Time Dependent Density Functional Theory* TDDFT) particularmente por el reducido costo computacional que tienen comparados con los métodos basados en la función de onda, que los hace prohibitivos para el estudio de moléculas tan grandes.

El siglo XX termina con varios eventos importantes para el estudio de las porfirinas. En 1997 empieza a publicarse el *Journal of Porphyrins and Phtalocyanines* (JPP), y en el año 2000, con motivo de reunir los autores de la revista JPP, se celebra en Dijon, Francia la primera Conferencia Internacional de Porfirinas y Ftalocianinas (ICPP-1) de la cual surge la Sociedad de Porfirinas y Ftalocianinas (SPP). Este evento se seguiría realizando regularmente cada dos años. Además, Kevin M. Smith y Karl M. Kadish lanzarían en 1999 *The Porphyrins Handbook*, que actualiza las anteriores publicaciones del mismo Smith en 1975, y los volúmenes de Dolphin de 1979 (Kadish et al., 2000).

#### **2.4. Inicios del siglo XXI**

Empezando el siglo XXI se termina de afianzar DFT y TDDFT como un método común para el estudio de moléculas grandes, desarrollando y evaluando multitud de funcionales enfocados

a diferentes aplicaciones. Por esta fecha podemos encontrar sobre porfirinas, por Sundholm (1999, 2000, 2003) un estudio TDDFT con el funcional BP de la clorofila *a*, de la feotitina *a*, y en 2003 de la bacterioclorofila *b*, probando esta vez más funcionales, como BLYP, BHLYP, B3LYP y PBE. A su vez, Parusel y Grimme (2000) hacen un estudio DFT/MRCI de la clorofila *a* con el funcional PB.

Los resultados que encuentran abren la discusión sobre la confiabilidad de los resultados obtenidos por TDDFT, o de la teoría de Gouterman sobre la descripción de la estructura electrónica de porfirinas. Esto debido a que algunos funcionales DFT muestran resultados que van en contra de la teoría de 4-orbitales de Gouterman, la cual, hasta el momento había sido exitosa para describir la estructura electrónica de las porfirinas y derivados. Concretamente, algunos funcionales muestran la existencia de estados excitados del tipo  $(n,\pi^*)$  en la región comprendida entre las bandas Q-B, mientras que los anteriores estudios CI (Hasegawa, Christoffersen) habían coincidido cualitativamente con la descripción de Gouterman.

Este problema ya se venía estudiando por otros investigadores, ya que no es exclusivo de las porfirinas. Handy y Tozer (1999) estudiaron correcciones de rango para mostrar una posible solución al problema que se venía presentado al estudiar estados excitados de tipo transferencia de carga (*Charge Transfer* CT) o de tipo Rydberg usando funcionales DFT. En el 2004, Yanai *et al.* publicarían una corrección de rango sobre el funcional B3LYP, que denominan *Coulomb Attenuated Method* (CAM-B3LYP), la cual añade una cantidad variable de energía de intercambio de HF en el funcional según el rango, que permitiría estudiar estados Rydberg o de transferencia de carga. Esta, aunque no es la única ni la primera, se resalta porque es la utilizada en este proyecto de investigación (Yanai *et al.*, 2004).

En el 2004, Dierksen y Grimme publican un artículo en el que utilizan DFT para calcular la estructura vibracional-energética del espectro de absorción de un grupo de moléculas orgánicas pequeñas con sistemas  $\pi$  aromáticos (Dierksen & Grimme, 2004). En su planteamiento teórico ya se muestra la aplicación los efectos Herzberg-Teller, y rotaciones de Duschinsky para obtener una descripción completa de los espectros de absorción calculados. Esta discusión luego sería plasmada en un capítulo de *Reviews in Computational Chemistry* (Grimme, 2004).

El año siguiente, 2005, Dahlbom y Reimers harían una discusión muy interesante sobre el problema de los funcionales DFT para calcular la estructura electrónica de clorofilas (Dahlbom & Reimers \*, 2005). En su artículo comparan los resultados computacionales por métodos *ab initio*, su interpretación basada en el modelo de 4-orbitales de Gouterman, y los obtenidos por el funcional PW91, que se desvía de ese modelo, con una gran cantidad de estados tipo CT cerca de las bandas B. Dejan claro que los resultados obtenidos por DFT permiten la interpretación de las bandas de menor energía Q sin ambigüedades, y que es la región B la que presenta mayores inconvenientes con la interpretación de esas transiciones de tipo CT.

En el 2005 Neese publica el desempeño de diferentes aproximaciones de campo promedio para el cálculo de elementos matriciales de acoplamiento espín-orbital (SOCMEs) basándose en planteamientos que habían sido publicados por Marian en 1996 y 2001 (Neese, 2005).

2008 es un año interesante para los estudios computacionales de las porfirinas. En este año Palma y colaboradores hacen un estudio bastante completo de la estructura electrónica de la clorina, porfina, y algunos derivados, en el que prueban varios funcionales y comparan sus resultados con cálculos *ab initio* (Palma et al., 2008). Tatchen, Perun y Marian publican ese mismo año un estudio DFT/MRCI de las propiedades fotofísicas de la molécula base de porfina, con un método independiente del tiempo desarrollado por su grupo de investigación que permite calcular constantes de velocidad de entrecruzamiento de sistemas (ISC) (Perun et al., 2008). Debido al alto costo computacional que involucra tener en cuenta todos los modos vibracionales, en este estudio seleccionan ciertos modos vibracionales que consideran importantes para el cálculo de la constante de velocidad en lo que denominan modos promotores. Este método tiene la desventaja de tener un costo computacional que crece exponencialmente al aumentar la cantidad de modos vibracionales de la molécula. De estos resultados resaltan la importancia de ciertos modos vibracionales fuera del plano para calcular las constantes deseadas. Sin embargo, ese mismo año Tatchen y Pollak usarían un método dependiente del tiempo para calcular el espectro de absorción bajo la aproximación de Franck-Condon del *trans*-estilbeno incluyendo todos sus modos vibracionales (Tatchen & Pollak, 2008). Este método dependiente del tiempo soluciona el solapamiento entre los modos vibracionales

de la función  $\delta$  de Dirac al tratar esta función en su forma de transformada de Fourier en el dominio del tiempo. Este método, aunque todavía no incluye efectos Herzberg-Teller, estaría en desarrollo para hacerlo. Además, en ese momento ya incluían efectos de la temperatura y rotaciones de Dushinsky.

También ese mismo año, Tozer y Peach, volverían a estudiar estados Rydberg, CT y excitaciones locales, esta vez comparando tres funcionales diferentes: PBE, B3LYP y CAM-B3LYP sobre un grupo de 18 moléculas en las que se tenían documentadas dificultades para estudiar su estructura electrónica usando TDDFT. Ellos además comparan sus resultados con cálculos *Coupled-Cluster* (CC) y datos experimentales (Peach et al., 2008). De este estudio resaltan el desempeño del funcional CAM-B3LYP, el cual muestra menor desviación, y lo recomiendan para el estudio de estructura electrónica.

## 2.5. Años 2010-2020

Goerigk y Grimme, estudian en el 2010 el desempeño de sus métodos CC para cromóforos orgánicos y vuelven a resaltar el desempeño de CAM-B3LYP, con desviaciones muy similares a las de los métodos CC probados (Goerigk & Grimme, 2010).

Siguiendo con su estudio Peach y Tozer (2012) y Peach et al. (2011, 2013) estudiarían un problema que se vuelve más común en algunos funcionales que habían resaltado como prometedores para los estados Rydberg y CT, que es la inestabilidad de tripletes. Debido a la cantidad de intercambio exacto añadido en los funcionales con corrección por rango, se vuelve común que al usarlos la energía de los estados tripletes se subestime cantidades considerablemente grandes llegando a valores negativos sin un sentido físico. Este problema ya era conocido en la teoría Hartree-Fock dependiente del tiempo (TDHF), en la que se basa TDDFT. Estos efectos no habían sido tan notorios, porque, tal como ellos mencionan, los anteriores funcionales usualmente no usaban cantidades tan grandes de intercambio exacto. Como solución a este problema, ellos evalúan el efecto de usar la aproximación de Tamm-Dancoff (TDA) para los cálculos TDDFT con tres funcionales diferentes: PBE, B3LYP y CAM-B3LYP y los comparan con resultados CASPT2/CC3. De sus resultados

se puede concluir dos cosas: primero, que usar TDA soluciona el problema de inestabilidad de tripletes. Segundo, que el funcional CAM-B3LYP presenta menor desviación respecto a los datos experimentales y es comparable a los resultados CC. Sin embargo, la aplicación de este funcional no es perfecta y encuentran que al aplicar TDA/CAM-B3LYP, las energías de los estados singlete calculadas se sobrestiman cerca de 0.2 eV y la de los estados triplete se subestima cerca de 0.2 eV.

Por otra parte, en esta década se termina de fraguar el método dependiente del tiempo para el cálculo de espectros de absorción y emisión, y constantes de velocidad de procesos fotofísicos como fluorescencia, fosforescencia y entrecruzamiento de sistemas (ISC) en diferentes grupos de investigación.

En el 2010, Niu *et al.* (Niu et al., 2010), implementan el método dependiente del tiempo, similar al que Tatchen en 2008 había probado para calcular espectros de absorción. Ellos añaden los efectos Herzberg-Teller (HT), y lo extienden para espectros de fluorescencia (emisión) e incluyen el cálculo de constantes de velocidad de fluorescencia y conversión interna. Su implementación se realiza en Turbomole, y lo ponen a prueba calculando el espectro de absorción de la transición  $S_0 \rightarrow S_1$  de la porfina y otros sistemas aromáticos más pequeños. En su estudio resaltan la inclusión de todos los modos vibracionales en los espectros y constantes calculadas, eliminando la necesidad de la aproximación de "modos promotores" que tenía el método independiente del tiempo de Tatchen. Dos años después Borrelli et al. (2012), hacen una implementación similar a la de Niu *et al.*, incluyendo efectos HT y rotaciones de Duschinsky para el cálculo de espectros de absorción y emisión, y lo implementan en Gaussian. Ellos prueban su método con la molécula base de clorina.

El grupo de Marian y Etinski no se queda atrás con la implementación del método dependiente del tiempo, y en el 2014, lo implementan en su software VIBES (Etinski et al., 2014). También incluyen el cálculo de constantes de entrecruzamiento de sistemas bajo el mismo fundamento teórico de la expansión de series de Taylor, tal como se realiza para la inclusión de efectos HT en los espectros. Además, incluyen las rotaciones de Dushinsky y efectos de temperatura. Para probar su implementación calculan espectros de absorción de la molécula base de porfina y clorina, y las constantes de ISC para estas dos moléculas y otros sistemas aromáticos.

Por su parte, Neese y de Souza implementan el método dependiente del tiempo en un módulo que llaman *Excited States Dynamics* en ORCA en el año 2017 para calcular espectros de absorción y fluorescencia, y lo extienden en el 2019 para espectros de fosforescencia (de Souza et al., 2018, 2019). Hasta la fecha, la implementación de este método se basaba en el modelo del Hessiano Adiabático (*Adiabatic Hessian AH*), el cual requiere la optimización y cálculo de frecuencias de los estados excitados involucrados. Es frecuente que no sea posible optimizar algunos estados excitados para algunas moléculas, por lo que en esta implementación añadieron algunas aproximaciones como *Vertical Gradient (VG)*, *Vertical Hessian (VH)* y *Adiabatic Hessian after a step (AHAS)*. En particular en este proyecto se usó este módulo usando el modelo del Hessiano adiabático.

## 2.6. Experiencia del grupo de investigación GBQT

En los últimos 15 años el Grupo de Bioquímica Teórica (GBQT) ha realizado estudios computacionales de propiedades fotofísicas. En el 2009, en un trabajo conjunto con los profesores Martha Daza, Markus Doerr, y el grupo de investigación de Walter Thiel y Christel Marian, se realizó el estudio de las propiedades fotofísicas de la felanenona, enfocado especialmente en ISC, propiedad por la cual destaca esa molécula (Daza et al., 2009). En este estudio se utiliza DFT, TDDFT y DFT/MRCI para estudiar la estructura electrónica de la felanenona, y el método independiente del tiempo de Tatchen para calcular las constantes de velocidad de ISC. No mucho tiempo después, durante la formación de la doctora Ángela Serrano en la UIS, se estudiaron las propiedades fotofísicas de la tionina usando una metodología similar (Rodríguez-Serrano et al., 2012). Este tema de investigación se volvió a tocar usando el método dependiente del tiempo de Marian y Etinski, evaluando el efecto de los átomos pesados sobre las propiedades de la tionina, selenina y oxonina (Rodríguez-Serrano et al., 2015, 2017).

## 2.7. Estudios recientes de la clorofila o derivados

En paralelo a todo el desarrollo computacional de los métodos utilizados, también se han realizado estudios experimentales sobre las propiedades de derivados de la clorofila. Menezes et al.

(2014) realizaron la síntesis y caracterización de propiedades fotofísicas (espectros de absorción y fluorescencia, rendimientos cuánticos de fluorescencia, producción de oxígeno singlete e ISC) de derivados del zinc trimetil éster de clorina e6. Éste, junto con los artículos de Roeder y Wabnitz (1987), Spikes (1990), Spikes y Bommer (1993) y Zenkevich et al. (1996), son de los pocos en los que se encuentran caracterizadas las propiedades fotofísicas del trimetiléster de clorina e6, o la clorina e6. No es de extrañar que en un artículo reciente del derivado de indio(III)-clorina e6 (Rychikhina et al., 2022) reporten no haber encontrado en la literatura propiedades fotofísicas de la clorina e6, dado que las publicaciones principales del estudio experimental de estas propiedades se encuentran en las publicaciones de Sagun y Zenkevich en revistas de la URSS de los años 80.

Mazzone et al. (2016), Scoditti et al. (2022) y Simone et al. (2017) han publicado durante los últimos 10 años algunos estudios computacionales basados en DFT y TDDFT de la estructura electrónica y elementos matriciales de acoplamiento espín-orbital (SOCME) de derivados porfirínicos. Se enfocan principalmente en el efecto de átomos pesados sobre los SOCMEs, y proponen algunas estructuras como posibles candidatos para PDT basándose en energías y valores de los SOCME calculados. Un enfoque similar utiliza Wang et al. (2017) para estudiar algunas porfirinas expandidas con zinc, nuevamente basándose en la estructura electrónica calculada con TDDFT y SOCMEs.

Probablemente, el estudio de la clorina e6 de Gattuso et al. (2017) sea el que se aleja más de la tendencia de calcular únicamente la estructura electrónica y los SOCMEs. Utilizando una combinación de TDDFT (para la estructura electrónica), MM y distribución de Wigner, calculan los espectros de absorción y emisión, tanto fluorescencia como fosforescencia, y analizan los posibles canales de desactivación.

Recientemente, Neese *et al.* han publicado varios estudios en los que, usando una metodología de función de onda DLPNO-STEOM-CCSD para energías y el módulo ESD de ORCA, calculan espectros de absorción y emisión para sistemas BODIPY (Berraud-Pache et al., 2019, 2020; Salla et al., 2019). Paralelo a esto, Penfold y Marian han publicado recientemente un *review* sobre los mecanismos de ISC, y técnicas computacionales para calcularlos (Penfold et al., 2018). En este *review* discuten las ventajas y desventajas de los enfoques principales, los métodos independiente y

dependiente del tiempo.

**2.7.1. 2020 - Actualidad** Probablemente, algunos de los estudios computacionales de propiedades fotofísicas más interesantes, por la similitud en las propiedades que abarcan y los métodos utilizados respecto a este proyecto, se han realizado en los últimos 5 años. Aunque se siguen realizando estudios de posibles moléculas que puedan servir como fotosensibilizadores en terapia fotodinámica basados únicamente en la estructura electrónica usando TDDFT y comparando los SOCMEs calculados, como el de Wang et al. (2022), en los últimos cinco años han aparecido estudios que cubren con más detalle los procesos fotofísicos, calculando constantes de velocidad para fluorescencia, ISC, IC, fosforescencia, en gran parte gracias al avance de los métodos en la última década. Entre estos estudios se puede listar:

1. El de Sirohiwal et al. (2020): Se basan en la metodología dependiente del tiempo implementada por de Souza, calculan el espectro de absorción la clorofila a con una pseudo-progresión vibrónica.
2. Los estudios de Castro Júnior y Rocha (2022) y Yoshinaga y Rocha (2021): Calculan constantes de velocidad de fluorescencia e ISC utilizando el método de de-Souza y lo comparan con resultados de la teoría de Marcus.
3. El de Bracker et al. (2022): Usan el método dependiente del tiempo implementado en VIBES para calcular constantes de ISC e IC, y basándose en ellos dirigen el diseño de derivados de flavina.
4. El de Manian y Russo (2022): Estudian la importancia de los efectos Herzberg-Teller en antraceno, tetraceno y naftaleno para los rendimientos cuánticos basados en constantes de velocidad de fluorescencia y entrecruzamiento de sistemas.
5. El de Tedy et al. (2023): Estudian el entrecruzamiento de sistemas de una serie de derivados del corrol, pero no incluyen efectos del tipo Herzberg-Teller.

6. El de Veys et al. (2023): Estudian los factores que puedan afectar las constantes de fluorescencia, ISC e IC al aplicar el método dependiente del tiempo sobre una serie de moléculas aromáticas de referencia.
7. El de Bousquet et al. (2023): Analizan los parámetros que influyen en las constantes radiativas calculadas usando el formalismo de integral de camino.

Actualmente, usando una metodología inspirada en la utilizada para el cálculo del espectro de absorción de la clorofila *a* de Sirohiwal, el grupo de investigación GBQT implementó un protocolo computacional con ORCA para estudiar las propiedades fotofísicas de la metil feoforbida *a* usando DFT, TDDFT y el módulo ESD de ORCA, que abarca espectros de absorción, fluorescencia, fosforescencia; y las constantes de velocidad de fluorescencia, fosforescencia e ISC (Bueno et al., 2025). Este protocolo se aplica en este proyecto para el estudio de dichas propiedades en otros derivados de clorofila de interés por su posible aplicación en PDT como lo son el trimetil éster de clorina e6, y sus derivados con zinc y con piridina. Estas moléculas han sido sintetizadas recientemente en proyectos de investigación de pregrado (Blanco Ramírez et al., 2022; Muñoz & Pinzón, 2022), y este estudio busca profundizar de manera computacional sus propiedades fotofísicas.

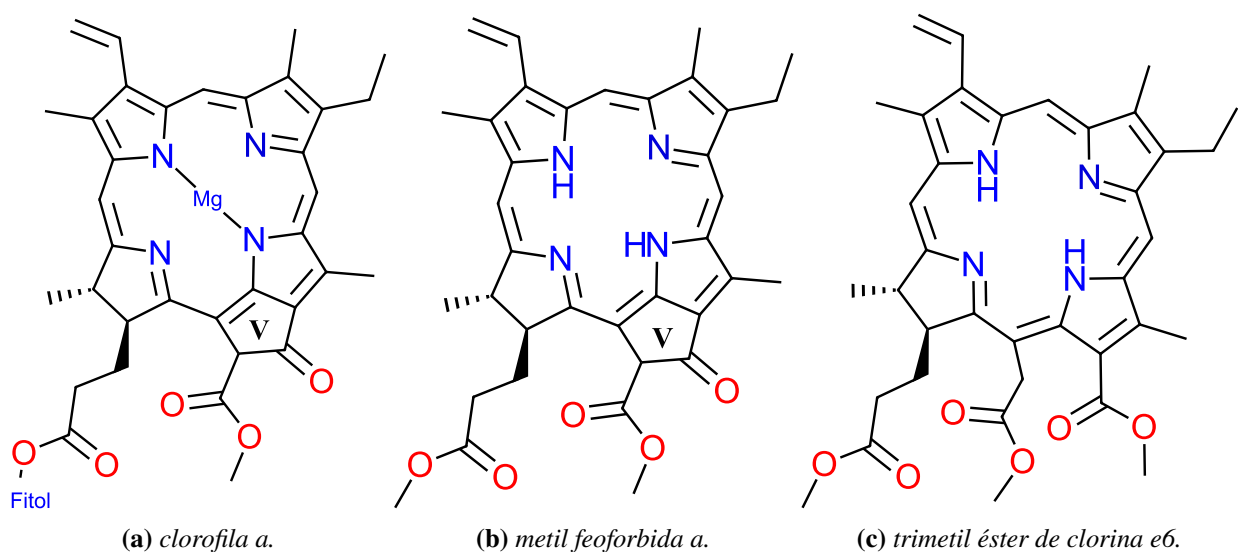
### 3. Marco Teórico

#### 3.1. Trimetil éster de clorina e6

El trimetil éster de clorina e6, TMEe6 (Figura 1c), es un derivado de la feoforbida *a*, Pheo *a* (Figura 1b), obtenido al romper el anillo V, la cual a su vez es un derivado de la clorofila *a* (Figura 1a), obtenida al perder el grupo fitol y el centro metálico de magnesio.

#### Figura 1

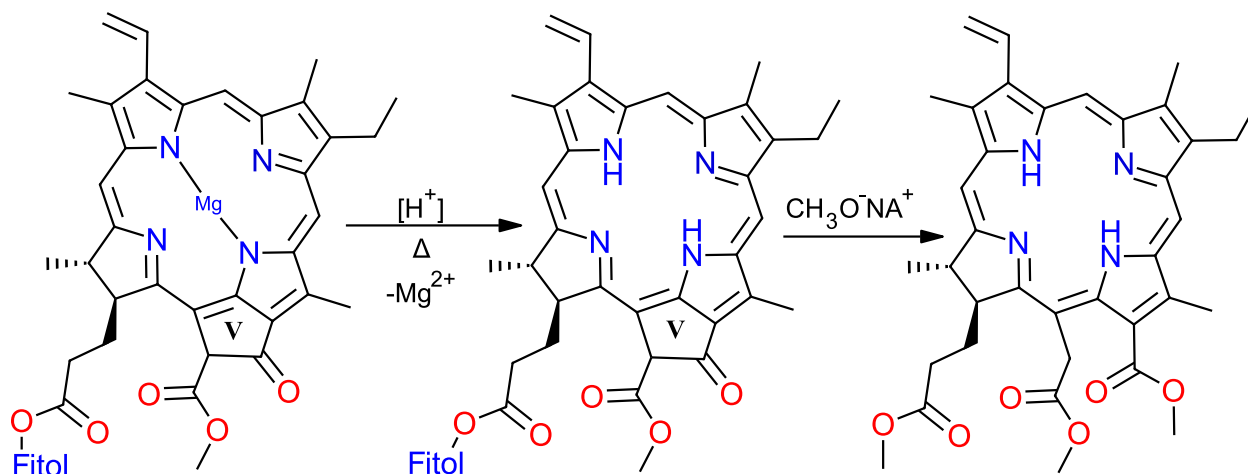
Estructura la clorofila, y sus derivados metil-feoforbida *a* y trimetil éster de clorina e6.



Durante la degradación natural de la clorofila *a*, la clorofilasa se encarga de eliminar el fitol y la Mg-dequelatasa remueve el Mg, obteniéndose la Pheo *a* (Matile et al., 1999). Recientemente, en algunos trabajos de investigación de pregrado se aborda la síntesis de estos compuestos probando una metodología en la que el TMEe6 se aísla de dos pasos a partir de la clorofila *a*. Ésta se muestra en la Figura 2. Primero se obtiene la feofitina *a* (Pheo *a* esterificada con el fitol), y luego, mediante la acción de metóxido de sodio se logra romper el anillo V y la saponificación del grupo fitol para obtener el TMEe6 (Blanco Ramírez et al., 2022; Muñoz & Pinzón, 2022). Este rompimiento del anillo V elimina la quiralidad presente en el carbono 13<sup>1</sup>, haciendo el TMEe6 un derivado directo y más sencillo de aislar.

**Figura 2**

Ruta de obtención del TMEe6 estudiada en Blanco Ramírez et al. (2022) y Muñoz y Pinzón (2022).



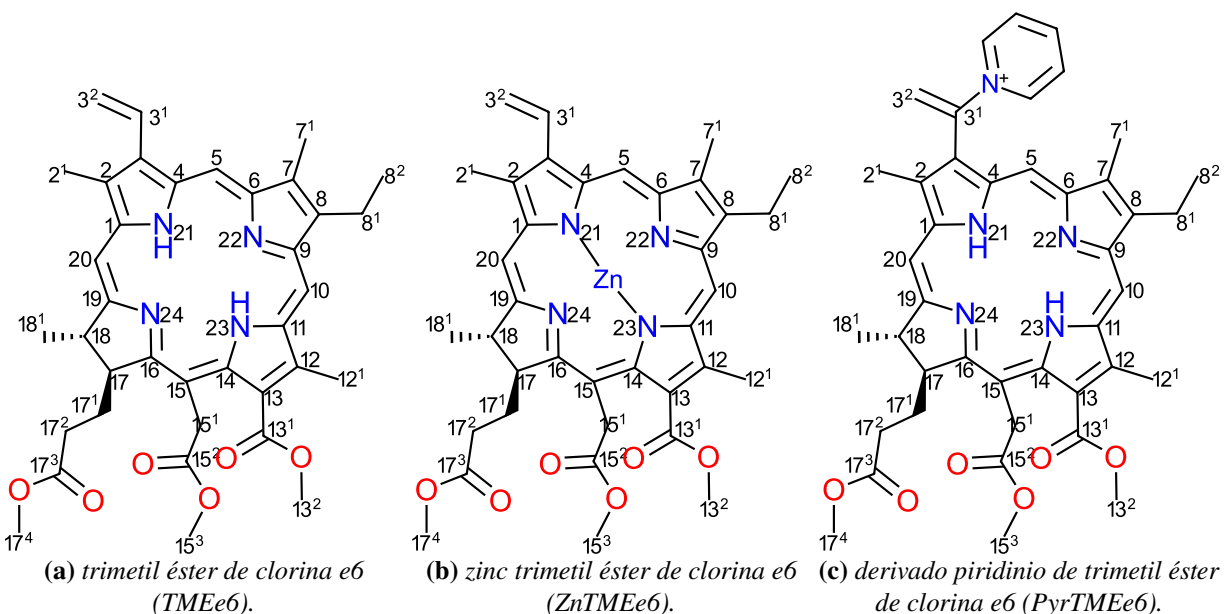
El trimetil éster de clorina e6 suele acomplejarse con metales como el zinc para facilitar su purificación, cambiando sus propiedades fotofísicas en el proceso. En particular se observa la desaparición de la banda de absorción de la región 500-530 nm, que suele asociarse a la transición Qx, según la teoría de Gouterman (Gouterman, 1978).

Además, en un trabajo de investigación de pregrado se está sintetizando el derivado piridínico del TMEe6 sustituido en el C3<sup>1</sup>, ya que se ha reportado que esta modificación en la piro-feorbida *a* provoca un desplazamiento al rojo de las bandas Q (Takahashi, Ogasawara, Echizen et al., 2019; Takahashi, Ogasawara, Shinozaki & Tamiaki, 2019).

Aunque se conocen, o se pueden medir, los espectros de estas moléculas, otras propiedades fotofísicas como las constantes de velocidad de fluorescencia, fosforescencia y entrecruzamiento de sistemas son necesarias para entender el comportamiento de estas moléculas como fotosensibilizadores. Es por esto que las moléculas estudiadas en este proyecto cubren el trimetil éster de clorina e6 (TMEe6) y sus derivados con zinc (ZnTMEe6) y piridina (PyrTMEe6), cuya estructura se muestra enumerada en la Figura 3.

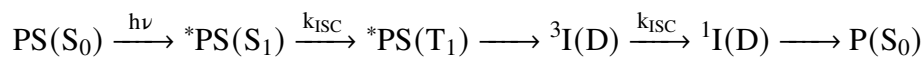
**Figura 3**

Estructura del trimetil éster de clorina e6 (TMEe6) y sus derivados con zinc (ZnTMEe6) y piridina (PyrTMEe6).



### 3.2. Fotosensibilizadores

Una molécula que absorbe luz e inicia un cambio físico o químico en otra molécula se define como fotosensibilizador (*Photosensitizer* PS). Este proceso se denomina sensibilización y ocurre en una serie de pasos en los que se involucran varios estados excitados del PS y procesos fotofísicos antes de interactuar con la molécula sensibilizada (Agostinis et al., 2011). Una reacción fotoquímica típica para sistemas orgánicos en la que involucra la generación de un estado triplete sería como (Turro et al., 2009):

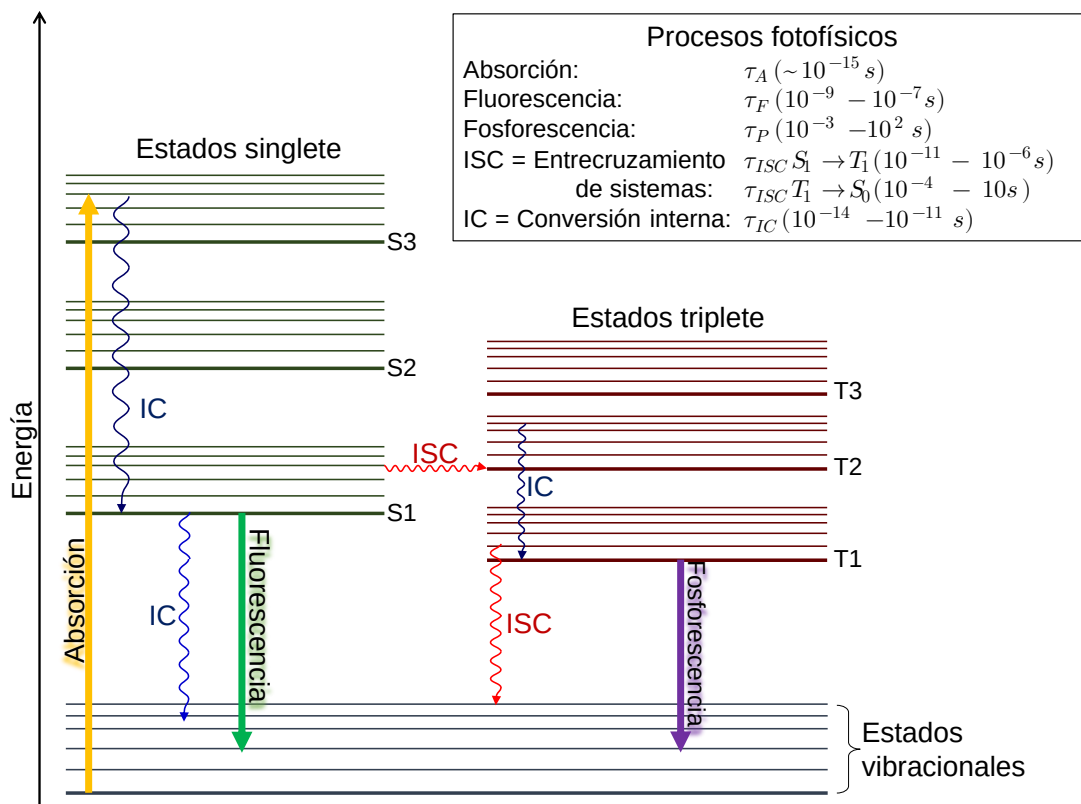


Esta reacción puede dividirse en dos etapas, una parte donde sólo está involucrado el PS y la luz en la que ocurren diferentes procesos fotofísicos, y otra donde el PS interactúa con otras moléculas que cubre la fotoquímica.

**3.2.1. Los procesos fotofísicos** se pueden explicar mediante el siguiente diagrama de Jablonski, Figura 4.

**Figura 4**

Procesos fotofísicos representados mediante un diagrama de Jablonski.  $\tau$  corresponde a los tiempos de vida media asociados a estos procesos.



La excitación inicial de la molécula ocurre mediante el proceso de absorción (flecha amarilla en la Figura 4), en el que la molécula al absorber luz pasa a un estado excitado superior de la misma multiplicidad, lo cual para la mayoría de compuestos orgánicos corresponde a un estado singlete  $S_n$ . Este proceso puede ocurrir a cualquiera de los estados superiores  $n$ , pero rápidamente cae a uno de los estados excitados de baja energía, comúnmente el primer estado excitado singlete  $S_1$  siguiendo la regla de Kasha por procesos de conversión interna (*Internal Conversion IC*). A partir de este estado excitado de baja energía inician los procesos de desactivación (Turro et al., 2009; Wardle, 2009). Estos procesos pueden clasificarse en radiativos, representados por flechas rectas verticales en la Figura 4, y no radiativos, representados por flechas onduladas en la Figura 4.

Los procesos radiativos son:

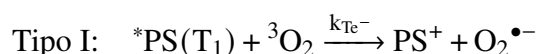
- Absorción: Transición radiativa entre el estado basal  $S_0$  y un estado excitado que puede ser singlete o triplete,  $S_n$  o  $T_n$ . Este proceso se caracteriza por una constante de absorción  $\epsilon$  que describe la "fuerza" con la que ocurre la absorción. De manera general las transiciones  $S_0 + h\nu \rightarrow S_n$  tienen valores altos de absorción, por lo que se consideran permitidas y las transiciones  $S_0 + h\nu \rightarrow T_n$  tienen valores pequeños de absorción, por lo que se consideran prohibidas.
- Fluorescencia: Transición radiativa entre estados de la misma multiplicidad, usualmente entre el nivel vibracional más bajo del estado singlete excitado más bajo,  $S_1(\nu = 0)$  y el estado basal,  $S_0(\nu = n)$ . Caracterizada por una constante de velocidad de fluorescencia  $k_F$ .
- Fosforescencia: Transición radiativa prohibida por el espín, entre dos estados de diferente multiplicidad, usualmente entre el nivel vibracional más bajo del estado triplete más bajo,  $T_1(\nu = 0)$  y el estado basal,  $S_0(\nu = n)$ . Caracterizada por una constante de velocidad de fosforescencia  $k_P$ .

Por otra parte, los procesos no radiativos son:

- Conversión interna (IC): Proceso de relajación en el que la molécula pasa de un estado electrónico superior,  $S_n$  a un estado excitado de menor energía con la misma multiplicidad,  $S_m$ , donde  $n > m$ . Surge de las pequeñas diferencias energéticas entre el nivel vibracional cero del estado superior  $S_n(\nu = 0)$  con un nivel vibracional  $i$  del estado excitado inferior,  $S_m(\nu = i)$ . Caracterizada por una constante de velocidad de conversión interna  $k_{IC}$ .
- Entrecruzamiento de sistemas (ISC): Transición intramolecular prohibida por el espín no radiativa entre estados isoenergéticos de diferente multiplicidad,  $S_1(\nu = n) \rightsquigarrow T_n(\nu = n)$ . Surge debido al acoplamiento espín-orbital (*Spin-Orbital Coupling* SOC) entre los estados involucrados. Caracterizada por una constante de velocidad de entrecruzamiento de sistemas  $k_{ISC}$ .

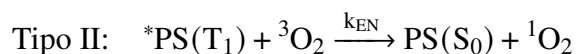
**3.2.2. La fotoquímica de los fotosensibilizadores** La utilidad de los fotosensibilizadores radica en su capacidad de reaccionar con otras moléculas en su estado triplete. Principalmente, se aprovecha la sensibilización de oxígeno para formar especies reactivas de oxígeno (*Reactive Oxygen Species* ROS). Esta reacción se puede dar por dos mecanismos llamados tipo I y tipo II donde las ROS oxidan otras biomoléculas de interés (Agostinis et al., 2011; DeRosa, 2002).

El mecanismo tipo I ocurre por una transferencia de electrones, o captura de protones, entre el estado triplete y moléculas del sustrato, como el mismo  $O_2$ , formando radicales que dan origen a las ROS.

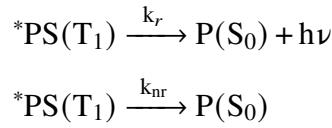


Estos radicales aniones de oxígeno pueden reaccionar con protones del medio para formar peróxido de hidrógeno que también es una especie reactiva de oxígeno:  $2 O_2^{\bullet-} + 2 H^+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2$

En el mecanismo Tipo II el oxígeno singlete se genera por un proceso de transferencia de energía durante la colisión del sensibilizador con el oxígeno triplete  ${}^3O_2$ . Esta transferencia de energía es permitida ya que la multiplicidad de ambas moléculas, fotosensibilizador y oxígeno molecular es triplete. En el proceso el oxígeno pasa a un estado singlete excitado  ${}^1O_2$ , que es altamente reactivo, y el PS vuelve a su estado singlete basal donde puede excitarse nuevamente para generar más especies reactivas de oxígeno.



Las especies de oxígeno singlete son altamente reactivas, citotóxicas y su producción es la clave para los procesos en los que se usan los fotosensibilizadores. El rendimiento cuántico de producción de oxígeno singlete se usa para definir si una molécula es un buen fotosensibilizador, y usualmente se mide experimentalmente comparándolo con otros PS ya conocidos mediante pruebas estándar. Estos dos mecanismos para la formación de ROS compiten con los procesos radiativos (fosforescencia) y no radiativos de desactivación del estado triplete en el fotosensibilizador:



### 3.3. Bases de mecánica ondulatoria

Para poder explicar los métodos usados en este estudio es necesario dar una conceptualización de la teoría subyacente. En lo siguiente se seguirá el desarrollo de la teoría como lo hace Jensen (2017), Parr y Yang (1989), Szabo y Ostlund (1989) y Turro et al. (2009).

El estudio de la estructura electrónica y otras propiedades derivadas, se basa en encontrar soluciones aproximadas de la ecuación de Schrödinger no relativista independiente del tiempo:

$$\hat{\mathcal{H}}|\Psi\rangle = \varepsilon|\Psi\rangle \quad (1)$$

Donde la función  $\Psi$  es una la función de onda que describe el sistema, y el operador  $\hat{\mathcal{H}}$  es el Hamiltoniano total que tiene la forma:

$$\hat{\mathcal{H}} = \underbrace{\sum_{i=1}^N \left( -\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right)}_{\hat{\mathcal{T}}_e} + \underbrace{\sum_{A=1}^M \left( -\frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 \right)}_{\hat{\mathcal{T}}_N} + \underbrace{\sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \left( -\frac{Z_A}{r_{iA}} \right)}_{\hat{\mathcal{V}}_{eN}} + \underbrace{\sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \left( \frac{1}{r_{ij}} \right)}_{\hat{\mathcal{V}}_{ee}} + \underbrace{\sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \left( \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \right)}_{\hat{\mathcal{V}}_{NN}} \quad (2)$$

$M_A$  es la proporción de la masa del núcleo A respecto a la masa del electrón, y  $Z_A$  es el número atómico del núcleo A. El primer término  $\hat{\mathcal{T}}_e$  es el operador de energía cinética de los electrones, el segundo término  $\hat{\mathcal{T}}_N$  es el operador de energía cinética de los núcleos, el tercer término  $\hat{\mathcal{V}}_{eN}$  representa el potencial Culómbico entre electrones y núcleos, el cuarto  $\hat{\mathcal{V}}_{ee}$  y quinto  $\hat{\mathcal{V}}_{NN}$  término representan la repulsión Culómbica entre electrones y entre núcleos respectivamente.

**3.3.1. Aproximación de Born-Oppenheimer** La aproximación de Born-Oppenheimer establece que debido a la proporción tan grande que existe entre la masa del electrón y la masa de los núcleos ( $\frac{m_p}{m_e} \approx 1836$ ) los electrones se mueven tan rápido respecto a los núcleos que se puede considerar

el movimiento de los electrones en una molécula como si estuvieran en un campo de núcleos fijos. Esto por un lado, permite realizar una separación de variables de coordenadas electrónicas, y coordenadas nucleares de la función de onda total en funciones de onda electrónica y nuclear, donde la función de onda electrónica depende paramétricamente de la función de onda nuclear  $|\Psi\rangle = |\Phi_{elec}(r; R)\rangle |\Phi_{nucl}(R)\rangle$ . Por otra parte permite tratar con un Hamiltoniano electrónico,  $\hat{\mathcal{H}}_e$ , en el que  $\hat{\mathcal{V}}_{NN}$  y  $\hat{\mathcal{T}}_N$  son constantes, y el cual describe únicamente el movimiento de los electrones en un campo de núcleos fijos.

$$\hat{\mathcal{H}}_e = \hat{\mathcal{T}}_e + \hat{\mathcal{V}}_{eN} + \hat{\mathcal{V}}_{ee} \quad (3)$$

Ahora, lo que resta es encontrar una serie de funciones electrónicas  $|\Phi\rangle$  que satisfagan la Ecuación 1 con el Hamiltoniano electrónico  $\hat{\mathcal{H}}_e$  para una configuración nuclear R. Sin embargo, las funciones de onda requeridas tienen el inconveniente de depender de múltiples variables (múltiples electrones) para su potencial Coulombico  $\hat{\mathcal{V}}_{ee}$ , por lo que una solución exacta de la ecuación de Schrödinger solo es posible para sistemas monoeléctricos como la molécula  $H_2^+$ .

### 3.4. Construcción de funciones de onda multielectricas

El problema de encontrar soluciones para Ecuación 1 se puede abordar buscando soluciones aproximadas para la función de onda electrónica  $|\Phi\rangle$ .

**3.4.1. Orbitales** Resulta lógico definir entonces una función que describa el comportamiento de cada electrón, a la que llamaremos *Orbital*  $\Phi_i(\mathbf{r})$ , donde  $\mathbf{r}$  es un vector que describe la distribución espacial del electrón. Sin embargo, los electrones tienen una característica llamada espín, que también tiene que definirse en su función. El espín tiene dos estados posibles que solemos llamar espín arriba ( $\uparrow$ ), y espín abajo ( $\downarrow$ ). Se define entonces una nueva función llamada *espín-orbital*,  $\chi(\mathbf{x})$ , que define el estado del electrón incluyendo su estado de espín redefiniendo una nueva variable  $\mathbf{x}$

para la distribución espacial del electrón y su espín.

$$\chi(\mathbf{x}) = \begin{cases} \Phi(\mathbf{r})\alpha(\omega) \\ \Phi(\mathbf{r})\beta(\omega) \end{cases} \quad (4)$$

Estos orbitales son ortonormales, y deben cumplir:

$$\int \chi_i^*(\mathbf{x})\chi_j(\mathbf{x})d\mathbf{x} = \langle \chi_i | \chi_j \rangle = \delta_{ij} \quad (5)$$

Además, si el conjunto de espín-orbitales  $\{\chi_i\}$  está completo, cualquier función  $f(\mathbf{x})$  se puede reescribir como una combinación lineal del conjunto de espín-orbitales tal que

$$f(\mathbf{x}) = \sum_{i=1}^{\infty} a_i \chi_i(\mathbf{x}) \quad (6)$$

En la práctica, se cuenta con un conjunto de  $K$  orbitales finito  $\{\chi_i | i = 1, 2, 3, \dots, K\}$ .

**3.4.2. Producto Hartree** Con los orbitales anteriormente definidos, buscaremos construir funciones de onda multielectrónicas que llamaremos **Orbitales moleculares** que sean soluciones aproximadas del Hamiltoniano. Si consideramos un sistema en el cual los electrones no interactúan entre sí, es decir despreciando  $\hat{\mathcal{V}}_{ee}$ , el Hamiltoniano del sistema tomará la forma:

$$\hat{\mathcal{H}}'_e(i) = \sum_{i=1}^N \left( \hat{\mathcal{T}}_e(i) + \hat{\mathcal{V}}_{eN}(i) \right) \quad (7)$$

Este operador tendrá su conjunto de funciones y valores propios. Podemos definir las funciones propias como espín-orbitales, siendo para el *-iésimo* electrón :

$$\hat{\mathcal{H}}'_e(i)\chi_j(\mathbf{x}_i) = \varepsilon_j \chi_j(\mathbf{x}_i) \quad (8)$$

De esta manera la función de onda multielectrónica toma la forma del producto del conjunto de espín-orbitales

$$\Psi^{PH}(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N) = \mathcal{X}_i(\mathbf{x}_1)\mathcal{X}_j(\mathbf{x}_2) \cdots \mathcal{X}_k(\mathbf{x}_N) \quad (9)$$

Cuyo valor propio es la suma de las energías de cada espín-orbital:  $E = \varepsilon_i + \varepsilon_j + \cdots + \varepsilon_k$ . Esta función de onda se conoce como Producto Hartree en la que cada electrón  $\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_N$  está descrito por los espín-orbitales  $\mathcal{X}_i - \mathcal{X}_k$ . Esta aproximación fue propuesta por Douglas R. Hartree poco tiempo después de la publicación de los artículos de mecánica ondulatoria de Schrödinger. Sin embargo, el producto Hartree presenta dos inconvenientes principales, no cumple el principio de antisimetría e ignora la correlación electrónica.

**3.4.3. Principio de antisimetría** El principio de antisimetría es una generalización del principio de exclusión de Pauli, el cual establece que "Una función de onda multielectrónica debe ser antisimétrica respecto al intercambio de coordenadas  $\mathbf{x}$  de cualquier par de electrones". Es decir:

$$\Phi(\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_i, \dots, \mathbf{x}_j, \dots, \mathbf{x}_N) = -\Phi(\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_j, \dots, \mathbf{x}_i, \dots, \mathbf{x}_N) \quad (10)$$

Esta afirmación es un postulado independiente de la mecánica cuántica que deben cumplir las soluciones de la Ecuación 1. El producto Hartree no cumple este principio, ya que si definimos una función de onda de dos electrones tal que:

$$\Psi_{12}^{PH}(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) = \mathcal{X}_i(\mathbf{x}_1)\mathcal{X}_j(\mathbf{x}_2) \quad (11)$$

Esta claramente es diferente a

$$\Psi_{21}^{PH}(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) = \mathcal{X}_i(\mathbf{x}_2)\mathcal{X}_j(\mathbf{x}_1) \quad (12)$$

porque cada función distingue entre los electrones 1 y 2.

**3.4.4. Determinantes de Slater** Para obtener una función que cumpla el principio de antisimetría, tomando como ejemplo las funciones en la Ecuación 11 y la Ecuación 12 se puede tomar una combinación lineal de productos Hartree, tal que

$$\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) = 1/\sqrt{2} (\mathcal{X}_i(\mathbf{x}_1)\mathcal{X}_j(\mathbf{x}_2) - \mathcal{X}_j(\mathbf{x}_1)\mathcal{X}_i(\mathbf{x}_2)) \quad (13)$$

El factor  $1/\sqrt{2}$  es un factor de normalización, y el signo negativo en la combinación lineal asegura que la función sea antisimétrica respecto al cambio de coordenadas de los electrones 1 y 2. Claramente, se cumple que:

$$\begin{aligned} \Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) &= -(\Psi(\mathbf{x}_2, \mathbf{x}_1)) \\ 1/\sqrt{2} (\mathcal{X}_i(\mathbf{x}_1)\mathcal{X}_j(\mathbf{x}_2) - \mathcal{X}_j(\mathbf{x}_1)\mathcal{X}_i(\mathbf{x}_2)) &= -(1/\sqrt{2} (\mathcal{X}_i(\mathbf{x}_2)\mathcal{X}_j(\mathbf{x}_1) - \mathcal{X}_j(\mathbf{x}_2)\mathcal{X}_i(\mathbf{x}_1))) \end{aligned} \quad (14)$$

La función de la Ecuación 13 claramente también cumple el principio de exclusión, ya que si dos electrones ocupan el mismo orbital, se anula la función. Esta función puede reescribirse en la forma de un determinante como:

$$\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{vmatrix} \mathcal{X}_i(\mathbf{x}_1) & \mathcal{X}_j(\mathbf{x}_1) \\ \mathcal{X}_i(\mathbf{x}_2) & \mathcal{X}_j(\mathbf{x}_2) \end{vmatrix} \quad (15)$$

El cual se denomina *determinante de Slater*. Generalizando para un sistema de N electrones toma la forma:

$$\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \mathcal{X}_i(\mathbf{x}_1) & \mathcal{X}_j(\mathbf{x}_1) & \cdots & \mathcal{X}_k(\mathbf{x}_1) \\ \mathcal{X}_i(\mathbf{x}_2) & \mathcal{X}_j(\mathbf{x}_2) & \cdots & \mathcal{X}_k(\mathbf{x}_2) \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \mathcal{X}_i(\mathbf{x}_N) & \mathcal{X}_j(\mathbf{x}_N) & \cdots & \mathcal{X}_k(\mathbf{x}_N) \end{vmatrix} \quad (16)$$

El factor  $1/\sqrt{N!}$  es un factor de normalización. Este determinante muestra N electrones (filas) ocupando k espín-orbitales  $\{\mathcal{X}_i, \mathcal{X}_j, \dots, \mathcal{X}_k\}$  (columnas) sin especificar a que orbitales le corresponde cada electrón. Nótese que intercambiar las coordenadas de un par de electrones es equivalente a intercambiar dos columnas en el determinante, lo que cambia el signo del determinante y hace

cumplir el principio de antisimetría. Además, tener dos electrones en el mismo espín orbital es tener dos columnas del determinante iguales, lo que hace el determinante cero, cumpliendo así el principio de exclusión de Pauli. Este determinante usualmente se escribe de forma corta e incluye el factor de normalización de la forma:

$$\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N) = |\mathcal{X}_i(\mathbf{x}_1)\mathcal{X}_j(\mathbf{x}_2)\dots\mathcal{X}_k(\mathbf{x}_N)\rangle \quad (17)$$

**3.4.5. Principio variacional** Teniendo una función de onda multielectrónica aproximada que cumple el principio de antisimetría, nuestro interés se dirige en conocer si esta función es apropiada para describir el estado basal  $\Psi_0$  de la molécula. Si se propone una función de prueba  $\tilde{\Psi}$  cualquiera, como la mostrada en la Ecuación 17, su valor esperado para la energía está dado por operador Hamiltoniano  $\mathcal{H}$  actuando sobre esta función

$$E[\tilde{\Psi}] = \langle \tilde{\Psi} | \hat{\mathcal{H}} | \tilde{\Psi} \rangle \quad (18)$$

Decimos entonces que  $E[\tilde{\Psi}]$  es un funcional de energía de  $\tilde{\Psi}$  ya que sus valores dependen de la forma de la función  $\tilde{\Psi}$ , en lugar de cualquier variable independiente. Además, cada medición particular de la energía da uno de los valores propios de  $\hat{\mathcal{H}}$ , tenemos que  $E[\tilde{\Psi}] \geq E_0$ . La energía calculada a partir de una función de prueba  $\tilde{\Psi}$  es un límite superior a la energía verdadera del estado basal  $E_0$ . Al minimizar el funcional  $E[\tilde{\Psi}]$  respecto a las funciones de onda de N electrones permitidas dará la función del estado basal verdadera  $\Psi_0$  y cuyo funcional  $E[\Psi_0] = E_0$ . Para realizar dicha minimización se hace uso del método de multiplicadores indeterminados de Lagrange, sujeto a la condición de que la función de onda permanezca normalizada,  $\langle \Psi | \Psi \rangle - 1 = 0$ , con la que resulta en solucionar un sistema matricial de ecuaciones conocido como ecuación canónica.

$$\mathbf{Hc} - E\mathbf{Sc} = 0 \quad (19)$$

Prueba formal de este principio se encuentra en libros de química cuántica, cuya explicación no se detallará en este documento.

### 3.5. Aproximación Hartree-Fock

La aproximación de Hartree-Fock (Szabo & Ostlund, 1989) aplicada sobre una función de onda de un solo determinante busca encontrar un conjunto de espín orbitales  $\{\mathcal{X}_a\}$  que forman una función de la forma

$$|\Psi_0\rangle = |\mathcal{X}_1\mathcal{X}_2\cdots\mathcal{X}_a\mathcal{X}_b\cdots\mathcal{X}_N\rangle \quad (20)$$

La cual es la mejor aproximación al estado basal para el sistema de N electrones descrito por el Hamiltoniano  $\mathcal{H}$ . De acuerdo con el principio variacional, los "mejores" espín orbitales son aquellos que minimizan la energía electrónica  $E_0 = \langle\Psi_0|\mathcal{H}|\Psi_0\rangle$  cuyo Hamiltoniano  $\mathcal{H}$  ahora incluye la interacción electrón-electrón  $\mathcal{V}_{ee}$  de forma promedio, que para el producto Hartree había sido ignorada, tal que:

$$\begin{aligned} \hat{\mathcal{V}}_{ee}^{\text{HF}} &= \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^N (\hat{\mathcal{J}}_{ij} - \hat{\mathcal{K}}_{ij}) \\ \hat{\mathcal{J}}_{ij} &= \iint \psi_i(\mathbf{x}_1)\psi_i^*(\mathbf{x}_1) \frac{1}{r_{12}} \psi_j^*(\mathbf{x}_2)\psi_j(\mathbf{x}_2) d\mathbf{x}_1 d\mathbf{x}_2 \\ \hat{\mathcal{K}}_{ij} &= \iint \psi_i^*(\mathbf{x}_1)\psi_j(\mathbf{x}_1) \frac{1}{r_{12}} \psi_i(\mathbf{x}_2)\psi_j^*(\mathbf{x}_2) d\mathbf{x}_1 d\mathbf{x}_2 \end{aligned} \quad (21)$$

El primer término  $\hat{\mathcal{J}}_{ij}$  es el operador correspondiente a la interacción Culómbica entre electrones (previamente mostrado en la Ecuación 2), y el segundo término  $\hat{\mathcal{K}}_{ij}$  se denomina operador de intercambio, que surge de la propiedad de que los electrones sean indistinguibles uno del otro. Estas integrales son reales, y se cumple que  $\hat{\mathcal{J}}_{ij} \geq \hat{\mathcal{K}}_{ij} \geq 0$ , y  $\hat{\mathcal{J}}_{ii} = \hat{\mathcal{K}}_{ii}$ . Entonces, para cada electrón se tiene un conjunto integrales que representan la interacción con los demás electrones que se consideran fijos. Este método es denominado de campo-promedio (*mean-field*).

El Hamiltoniano electrónico entonces toma la forma:

$$\hat{\mathcal{H}}_e = \hat{\mathcal{H}}'_e(i) + \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^N (\hat{\mathcal{J}}_{ij} - \hat{\mathcal{K}}_{ij}) \quad (22)$$

El cual se compone de un término que depende de un solo electrón  $\hat{\mathcal{H}}'_e(i)$ , como se muestra en la Ecuación 7, y de un segundo término que depende de dos electrones ( $\hat{\mathcal{J}}_{ij} - \hat{\mathcal{K}}_{ij}$ ). Sin embargo, al aplicar el método de multiplicadores de Lagrange, con la condición de que los orbitales permanezcan ortogonales y normalizados  $\sum_{ij}^N c_{ij}(\langle \mathcal{X}_i | \mathcal{X}_j \rangle - \delta_{ij})$ , la doble sumatoria en la Ecuación 22 se reduce a una sola variable, de forma que se puede escribir para cada electrón  $i$  un *operador Fock*,  $\mathcal{F}(i)$ :

$$\hat{\mathcal{F}}_i = \hat{\mathcal{H}}'_e(i) + \sum_j^N (\hat{\mathcal{J}}_j - \hat{\mathcal{K}}_j) \quad (23)$$

El operador Fock, es un operador de energía efectiva para un electrón, que describe la energía cinética del electrón, su potencial con los núcleos  $\hat{\mathcal{H}}'_e(i)$ , y la repulsión con los demás electrones de forma promedio mediante los operadores  $\hat{\mathcal{J}}_j$  y  $\hat{\mathcal{K}}_j$ . Hay que aclarar que el operador Fock no está relacionado con la energía total, sino con la *variación* de la energía total tratada en el método de multiplicadores de Lagrange, y por lo tanto, el Hamiltoniano en la Ecuación 22 no es la suma de los operadores Fock de cada electrón. Sin embargo, con el tratamiento de multiplicadores de Lagrange se llega a una ecuación de pseudo-valores propios:

$$\hat{\mathcal{F}}_i \mathcal{X}'_i = \varepsilon_i \mathcal{X}'_i \quad (24)$$

Con la que se obtiene un conjunto de orbitales  $\{\mathcal{X}'_i\}$  llamados *canónicos*.

Un dilema del método Hartree-Fock es que requiere conocer el conjunto de orbitales para calcular la energía, y que al mismo tiempo busca encontrar el conjunto de orbitales que satisfaga la Ecuación 24, por lo que este método depende de su solución. Para abordar este dilema se toma de partida una función de prueba inicial, y se aplica el principio variacional iterativamente minimizando la energía hasta encontrar un conjunto de coeficientes que definen una función de onda que cumpla

la ecuación de valores propios y sea un mínimo. Este procedimiento se conoce como campo auto consistente (*Self-Consistent Field SCF*).

Este método, sin embargo presenta un error inherente al uso de un sólo determinante que se define como correlación electrónica y que surge de la interacción de los electrones en su movimiento correlacionado que se desvía del descrito de la aproximación HF. Este error se expresa como la diferencia de la energía calculada con el método y la energía más baja,  $E_{corr}^{HF} = E_0 - E_{HF}$ .

### 3.6. Teoría del funcional de la densidad (DFT)

Antes de introducir DFT, se define la densidad electrónica  $\rho(\mathbf{r})$  como (Jensen, 2017; Parr & Yang, 1989):

$$\rho(\mathbf{r}) = N \int \cdots \int |\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \cdots, \mathbf{x}_N)|^2 ds_1 d\mathbf{x}_2, \cdots, d\mathbf{x}_N \quad (25)$$

ésta determina el número de electrones por unidad de volumen en un estado dado, es una función no negativa de tres variables  $x$ ,  $y$ , y  $z$ , que integrada sobre todo el espacio da el número total de electrones del sistema descrito por la función de onda total  $\Psi$ .

$$\int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N \quad (26)$$

Es una función bastante interesante a pesar de su sencillez, porque además de que permite obtener el número total de electrones, con sus máximos en el espacio se puede determinar la ubicación de los núcleos, y de las intensidades de estos máximos las cargas nucleares. Tomando los núcleos y sus cargas se puede definir el potencial nuclear externo  $v(\mathbf{r})$  al cual está sometido el sistema de electrones. El Hamiltoniano (Ecuación 3) está descrito por el número total de electrones  $N$ , y el potencial externo de los núcleos  $v(\mathbf{r})$ , de forma que a partir de la densidad electrónica se puede describir el Hamiltoniano.

**3.6.1. Primer teorema de Hohenberg-Kohn** Hohenberg y Kohn (1964) proponen en su primer teorema, que en lugar de definir la energía a partir del valor esperado del Hamiltoniano sobre la

función de onda (ver Ecuación 18), se determine según la densidad electrónica, y únicamente de la densidad. Esto reduce el problema de  $4N$  variables, a 3 variables ( $x, y, z$ ).

De esta forma, se reescribe el funcional de energía con base en la densidad electrónica, tal que

$$E_v[\rho] = T[\rho] + V_{eN}[\rho] + V_{ee}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r})v(\mathbf{r})d\mathbf{r} + F_{HK}[\rho]$$

siendo  $F_{HK}[\rho]$  un funcional que agrupa la energía cinética y la interacción electrón-electrón.

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho]$$

Esta última interacción electrón-electrón se expresa como,

$$V_{ee}[\rho] = J[\rho] + \text{término no clásico}$$

donde el funcional  $J[\rho]$  es la repulsión clásica de Coulomb como funcional de la densidad,

$$J[\rho] = -\frac{1}{2} \int \frac{\rho(\mathbf{r}')\rho(\mathbf{r})}{|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' d\mathbf{r}.$$

**3.6.2. Segundo teorema de Hohenberg-Kohn** El segundo teorema de Hohenberg y Kohn (1964) es la aplicación del principio variacional para el funcional de la energía pero con la densidad electrónica. Para una densidad de prueba  $\tilde{\rho}(\mathbf{r})$  tal que

$$\tilde{\rho}(\mathbf{r}) \geq 0 \quad y \quad \int \tilde{\rho}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N$$

la energía obtenida por su funcional de energía es un límite superior de la energía del estado basal

$$E_0 \leq E_v[\tilde{\rho}]$$

Al aplicar el método de multiplicadores indefinidos de Lagrange, bajo la condición de la integral de la densidad sobre todo el espacio es el número de electrones  $N$ , se llega a la ecuación de Euler-Lagrange:

$$\mu = \frac{\delta E_v[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})} = v(\mathbf{r}) + \frac{\delta F_{HK}[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \quad (27)$$

Del primer teorema se puede ver que el funcional  $F_{HK}[\rho]$  está formulado de forma independiente del potencial externo, lo cual significa que es universal para toda  $\rho$ , y del segundo teorema, si se conoce la forma exacta del funcional  $F_{HK}[\rho]$ , la ecuación de Euler-Lagrange daría una ecuación exacta para la densidad electrónica del estado basal. Sin embargo, estos dos teoremas no determinan la forma explícita que debe tener el funcional  $F_{HK}$ .

Esto dio pie a formulaciones iniciales en base únicamente de la densidad como la de Thomas-Fermi-Dirac, sin embargo, no fueron muy exitosas en su aplicación.

**3.6.3. Método Kohn-Sham y la re-introducción de orbitales** Ya que las formulaciones directas a partir de la densidad electrónica no fueron muy exitosas, no paso mucho tiempo para que Kohn y Sham (1965) propusieran volver a introducir los orbitales moleculares sacrificando la sencillez del método por precisión en la energía, es decir pasar de un problema de 3 variables a  $3N$  variables. La idea es calcular la energía cinética de la misma forma cómo se calcula en el método Hartree-Fock, dejando por aparte una corrección a la energía que agrupa los efectos de correlación e intercambio.

Entonces, tomando como referencia un sistema de referencia no interactuante, es decir sin términos de interacción electrónica, con un Hamiltoniano como el de la Ecuación 7:

$$\hat{\mathcal{H}}_s(i) = \sum_{i=1}^N \left( \frac{1}{2} \nabla_i^2 \right) + \sum_{i=1}^N v_s(\mathbf{r}_i)$$

Con una función de onda de un sólo determinante de Slater

$$\Psi_s = |\mathcal{X}_i(\mathbf{x}_1) \mathcal{X}_j(\mathbf{x}_2) \cdots \mathcal{X}_k(\mathbf{x}_N)\rangle$$

donde cada uno de los orbitales  $\mathcal{X}_i$  son funciones propias para cada electrón, la energía cinética

toma la forma

$$\begin{aligned} T_s[\rho] &= \langle \Psi_s | (\frac{1}{2} \nabla_i^2) | \Psi_s \rangle \\ &= \sum_{i=1}^N \langle \chi_i | (\frac{1}{2} \nabla_i^2) | \chi_i \rangle \end{aligned} \quad (28)$$

Esto permite separar la energía cinética, y el funcional toma la forma

$$F[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho]$$

siendo  $E_{xc}[\rho]$  la parte del funcional, aún por definir, que lleva consigo la corrección debido a la correlación electrónica y el término no clásico del intercambio electrónico. Por el momento, este funcional de *intercambio y correlación* (xc) se puede definir como la diferencia entre la energía cinética total, y la calculada a partir del método de Kohn-Sham, y la diferencia entre el funcional de interacción electrón-electrón total y el funcional de interacción Culómbico:

$$E_{xc}[\rho] \equiv \underbrace{(T[\rho] - T_s[\rho])}_{\text{correlación}} + \underbrace{(V_{ee}[\rho] - J[\rho])}_{\text{intercambio-correlación}}$$

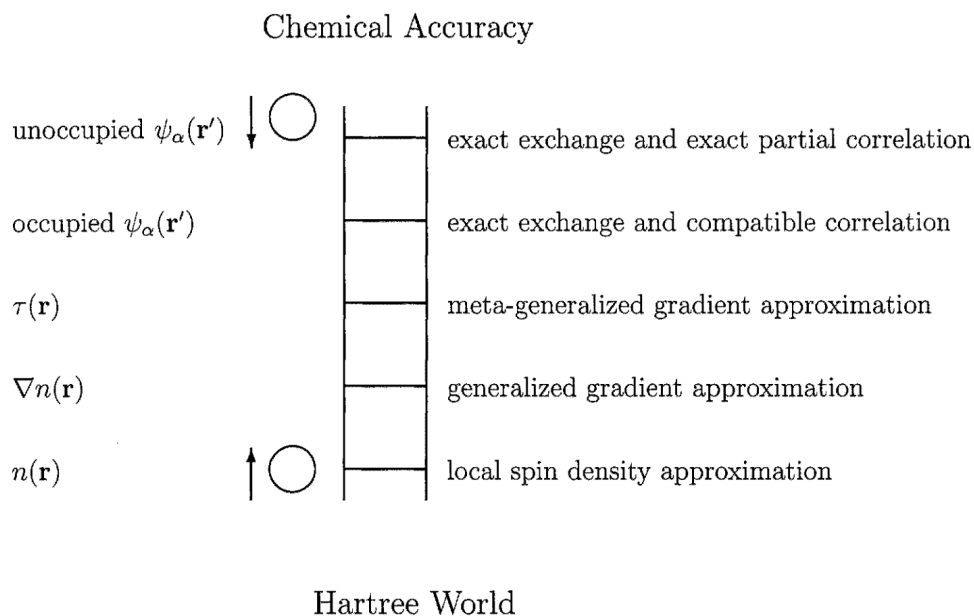
### 3.7. Funcionales de intercambio y correlación

La diferencia entre los diferentes métodos DFT radica en la elección del funcional para la energía de intercambio y correlación, y su calidad se asigna al comparar sus resultados con valores experimentales o métodos de función de onda de alto nivel. La formulación de estos funcionales añade parámetros que se ajustan a ciertas reglas o a datos experimentales (Jensen, 2017). Es por esto que DFT suele ubicarse en una región gris entre un método *ab initio* y método semiempírico.

En la actualidad, existen cientos de funcionales, pero los más usados son sólo unos pocos que se han ido reformulando y ajustando hasta lo que son hoy en día. El desarrollo de funcionales se suele categorizar en la "escalera de Jacob" (como analogía bíblica) propuesta por J.P. Perdew en la que cada escalón es una "mejora" de los funcionales propuestos como se muestra en la Figura 5 en la que se acerca a la energía verdadera y se explicarán a continuación:

**Figura 5**

Analogía de la escalera de Jacob al desarrollo de los funcionales de intercambio-correlación. Tomado de Perdew (2001).



**3.7.1. Aproximación de densidad local - LDA** El escalón más bajo corresponde a la aproximación de densidad local (*Local density approximation* LDA). En esta aproximación la densidad electrónica varía lentamente y se puede considerar como una nube uniforme de electrones, y el funcional de energía de intercambio se presenta de forma similar a la fórmula de Dirac,  $E_x[\rho] = -C_x \int \rho^{4/3}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = -C_x \rho^{1/3}$ , mientras que la energía de correlación, para una nube uniforme de electrones, ha sido parametrizada a partir de simulaciones de Monte Carlo por Vosko, Wilk y Nusair (VWN) y, Perdew y Wang (PW). En estas formulaciones tanto la energía de intercambio como de correlación dependen sólo de la función de densidad electrónica,  $\rho$ . La extensión de esta aproximación al espín electrónico da lugar a la aproximación de densidad de espín local (LSDA por sus siglas en inglés) en la cual se diferencia los aportes de densidad del espín  $\alpha$  y  $\beta$ . Estos funcionales generalmente dan resultados similares a HF.

**3.7.2. Aproximación de gradiente generalizado - GGA** El segundo escalón de la escalera de Jacob corresponde a la aproximación del gradiente generalizado. Esta aproximación corresponde a

suponer una nube de electrones no uniforme. Esto implica que tanto la energía de intercambio como de correlación ahora dependen de la densidad electrónica y sus derivadas. En los funcionales de este método, la primera derivada de la densidad electrónica se añade como una variable adicional dentro del funcional a forma de corrección. Uno de los primeros funcionales GGA, y de los más populares fue propuesto por A.D. Becke, conocido como B o B88 como corrección a la energía de intercambio de LSDA:

$$\epsilon_x^{B88} = \epsilon_x^{LSDA} + \Delta\epsilon_x^{B88}$$

Para la energía de correlación, en esta categoría entra uno de los funcionales más famosos, propuesto por Lee, Yang y Parr (LYP) en el cual utiliza 4 parámetros que fueron ajustados con datos experimentales del átomo de helio.

J.P. Perdew y colaboradores también han propuesto varios funcionales de intercambio y correlación basados en expansiones de series de Taylor, conocidos como Perdew-Wang 1986 (PW86), Perdew-Wang 1991 (PW91) y Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE). En estos funcionales, la parte de intercambio se añade como un factor multiplicativo de corrección del funcional LSDA mientras que la correlación se añade como una suma

$$\epsilon_x^{PBE} = \epsilon_x^{LSDA} F(x) + H(t)$$

donde las funciones F(x) y H(t) y sus variables x y t, están relacionadas con la densidad electrónica de forma explícita.

Estos funcionales GGA calculan la energía con un error hasta dos órdenes de magnitud menor que con LSDA. La extensión de los métodos GGA con derivadas de mayor orden, o la dependencia de estos funcionales de la energía cinética orbital da lugar a los **funcionales meta-GGA** que ocuparían el tercer nivel de la escalera, pero éstos usualmente se usan en funcionales híbridos ocupando el cuarto nivel.

**3.7.3. Funcionales híbridos o hiper-GGA** Dado que los funcionales están basados en orbitales Kohn-Shan para calcular la energía cinética y la interacción Culómbica, si los orbitales KS fueran exactamente iguales a los calculados por HF, el funcional de energía de intercambio sería exactamente la expresión de intercambio de HF. Este intercambio calculado por HF define los métodos híbridos, que ocupan el cuarto nivel de la escalera, como el *Half-and-Half* (H + H):

$$E_{xc}^{H+H} = \frac{1}{2}E_x^{HF} + \frac{1}{2}(E_x^{LSDA} + E_c^{LSDA})$$

Funcionales que incluyen intercambio HF de forma exacta incluyen el famosísimo B3LYP, que consiste de intercambio B88 y HF, y correlación a partir del funcional LYP, con 3 parámetros.

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a)E_x^{LSDA} + aE_x^{HF} + b\Delta E_x^{B88} + (1 - c)E_c^{LSDA} + cE_c^{LYP}$$

donde a, b y c son parámetros obtenidos de ajustar a datos experimentales, siendo a=0.20, b=0.72 y c=0.81.

La inclusión de intercambio HF suele mejorar los resultados obtenidos, pero la fracción óptima depende de la propiedad de interés. Se cree que esta mejoría puede ocurrir debido a que la teoría HF está libre de autointeracción, e incluir el intercambio HF reduce este error en los funcionales. Sin embargo, desde un punto de vista práctico el método LSDA y HF presentan errores sistemáticos en direcciones opuestas, y con una combinación apropiada de estos dos métodos se estaría llegando a una cancelación de errores en el funcional.

**3.7.4. Funcionales doblemente híbridos** En el quinto nivel de la escalera de Jacob se utiliza toda la información de los orbitales KS, no sólo orbitales ocupados, también los virtuales. Un ejemplo de estos métodos doblemente híbridos es la inclusión de energías calculadas con la teoría perturbacional Møller-Plesset de segundo orden (MP2) con un parámetro empírico, pero usando los

orbitales y sus energías por DFT, como

$$E_{xc}^{DHDFT} = (1-a)E_x^{DFT} + aE_x^{HF} + (1-b)E_c^{DFT} + bE_c^{MP2}$$

El término MP2 describe la correlación electrónica "real". Uno de los primeros ejemplos de funcionales doblemente híbridos es B2PLYP, que se compone de energía de intercambio del funcional B88, y energía de correlación del funcional LYP. De manera similar se construye el funcional PBE0-DH usando el funcional PBE0. Sin embargo, la inclusión de la expresión MP2 eleva el costo computacional de estos métodos a  $N^5$ , lo que limita su aplicación para sistemas grandes.

**3.7.5. Funcionales con separación por rango** Los funcionales de separación por rango (range-separated methods) surgen como solución a un problema muy particular que tiene DFT: La subestimación de energías de excitación para estados de transferencia de carga (*charge transfer* CT) y estados Rydberg cuando se emplea el enfoque dependiente del tiempo (TDDFT). Un problema relacionado es el error de auto-interacción que surge de la cancelación incompleta de las energía de intercambio y coulombicas calculadas a partir de la densidad electrónica, y el comportamiento incorrecto a largo rango del potencial de intercambio y correlación que no cancela del todo el potencial de coulomb. Una solución para estos problemas es separar el operador coulombico para la energía de intercambio en una parte de rango largo y rango corto usando un parámetro de referencia  $\omega$ . Esto suele hacerse por medio de una función de error estándar como la siguiente:

$$\frac{1}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} = \frac{1}{r_{12}} = \frac{1 - \text{erf}(\omega r_{12})}{r_{12}} + \frac{\text{erf}(\omega r_{12})}{r_{12}}$$

donde  $\text{erf}$  es:

$$\text{erf}(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^x e^{-t^2} dt$$

y  $\omega$  es un parámetro que controla la partición entre las dos regiones. La idea tras de esta separación es usar dos funcionales de intercambio diferentes para la parte de rango largo y corto. Lo más común es usar un funcional de intercambio de DFT para rango corto y la expresión HF para rango largo.

Esta inclusión de intercambio HF para rango largo asegura la cancelación y no auto-interacción del funcional de coulomb para rangos largos. Un funcional que adopta esta idea de separación por rango es el funcional CAM-B3LYP. Otro funcional que utiliza un enfoque similar es  $\omega$ B97X.

**3.7.6. Funcional CAM-B3LYP** En particular, se hablará del funcional CAM-B3LYP (Yanai et al., 2004), ya que fue usado en este proyecto. Este funcional es una modificación del funcional B3LYP con el método *Coulomb-attenuated method* para la descripción de estados de transferencia de carga a rango largo. Este funcional es usado frecuentemente para el estudio de estados excitados de polienos y derivados porfirínicos como los estudiados en este trabajo. A diferencia de la forma general presentada en la sección anterior, CAM-B3LYP incluye 2 parámetros adicionales  $\alpha$  y  $\beta$  para controlar la adición del funcional de intercambio DFT e intercambio HF como se muestra a continuación

$$\frac{1}{r_{12}} = \frac{1 - [(\alpha + \beta) \text{erf}(\omega r_{12})]}{r_{12}} + \frac{(\alpha + \beta) \text{erf}(\omega r_{12})}{r_{12}}$$

donde se toma  $\omega = 0.33$ . El parámetro  $\alpha$  permite incorporar el intercambio HF sobre todo el rango en una cantidad  $\alpha$ , y el parámetro  $\beta$  permite incorporar el intercambio DFT (B88) sobre todo el rango en una cantidad  $1 - (\alpha + \beta)$ . En la formulación de este funcional fue cotejado con resultados de CASPT2, y durante las dos últimas décadas se ha mostrado robusto para el cálculo de energías de estados excitados en diferentes sistemas de polienos y compuestos aromáticos (Peach & Tozer, 2012; Peach et al., 2011, 2013).

### 3.8. Teoría de perturbaciones

Ya que el módulo *Excited States Dynamics* ESD de ORCA calcula las constantes de velocidad para los procesos fotofísicos haciendo uso de la *regla de oro de Fermi*, en lo que sigue se hará una descripción de las bases de la teoría de perturbaciones hasta llegar a la construcción de la misma. Además, el tratamiento necesario para abordar el enfoque dependiente del tiempo de la teoría del funcional de la densidad como respuesta lineal sigue la teoría de perturbaciones en su enfoque dependiente del tiempo. El desarrollo aquí planteado sigue la descripción de Schiff (1955).

**3.8.1. Enfoque independiente del tiempo** La teoría de perturbaciones tiene como objetivo analizar los cambios que se producen en los niveles de energía y las funciones propias de un sistema al aplicar una perturbación al Hamiltoniano inicial, el cual llamaremos "no perturbado". Formalmente, el Hamiltoniano total del sistema perturbado puede escribirse como:

$$\mathcal{H} = \mathcal{H}_0 + \lambda \mathcal{H}'$$

donde  $\mathcal{H}_0$  corresponde al Hamiltoniano del sistema no perturbado,  $\mathcal{H}'$  es la perturbación y  $\lambda$  es un parámetro que permite controlar el tamaño de la perturbación. Este parámetro se incluye para que sea posible hacer un desarrollo en series de potencias de  $\lambda$ .

La ecuación de valores propios, válida tanto para el sistema perturbado como para el no perturbado, es:

$$\mathcal{H}\psi = W\psi$$

donde  $W$  es el valor propio correspondiente a la energía total del sistema perturbado. En el caso no perturbado, es decir cuando  $\lambda = 0$ , el sistema vuelve a su estado no perturbado:

$$\mathcal{H}_0 u_k = E_k u_k$$

donde  $E_k$  y  $u_k$  representan, respectivamente, los valores propios y las funciones propias asociadas al sistema base. Estas últimas forman un conjunto ortonormal.

**3.8.2. Desarrollo de las series de perturbación** Cuando  $\mathcal{H}'$  es pequeña, las funciones propias  $\psi$  como los valores propios  $W$  pueden expandirse en series de potencias respecto a la magnitud de  $\lambda$ .

$$\begin{aligned} \psi &= \psi_0 + \lambda \psi_1 + \lambda^2 \psi_2 + \lambda^3 \psi_3 + \dots \\ W &= W_0 + \lambda W_1 + \lambda^2 W_2 + \lambda^3 W_3 + \dots \end{aligned} \tag{29}$$

Las potencias de  $\lambda$  (cero, primera, segunda, etc.) corresponden con los diferentes órdenes de la perturbación. Sustituyendo estas expresiones en la ecuación de valores propios y agrupando los

términos según las potencias de  $\lambda$ , se obtienen las ecuaciones para cada orden de perturbación. Por ejemplo:

$$\begin{aligned}
 (\mathcal{H}_0 - W_0)\psi_0 &= 0 && \text{(orden } 0^\circ), \\
 (\mathcal{H}_0 - W_0)\psi_1 &= (W_0 - \mathcal{H}')\psi_0 && \text{(orden } 1^\circ), \\
 (\mathcal{H}_0 - W_0)\psi_2 &= (W_1 - \mathcal{H}')\psi_1 + W_2\psi_0 && \text{(orden } 2^\circ), \\
 &\vdots && \text{(etc.)}.
 \end{aligned} \tag{30}$$

La ecuación correspondiente al orden cero establece que  $\psi_0$  es la función propia del sistema no perturbado, es decir  $\psi_0 = u_k$  y  $W_0 = E_k$ . Es importante destacar que la energía  $W$  en las ecuaciones de perturbación de cada orden depende únicamente de las funciones de onda correspondientes al orden inmediatamente anterior, y sus valores propios correspondientes. Este hecho permite calcular de forma iterativa soluciones aproximadas de cualquier orden.

**3.8.3. Perturbación de primer orden** La ecuación para la perturbación de primer orden, presentada en (30) establece que:

$$W_1 = \langle u_m | \mathcal{H}' | u_m \rangle = \langle m | \mathcal{H}' | m \rangle,$$

donde  $W_1$  corresponde al valor esperado de  $\mathcal{H}'$  en el estado no perturbado  $m$ . Para analizar la función de onda perturbada de primer orden, se expandirá  $\psi_1$  en términos de las funciones propias del sistema no perturbado  $u_n$ :

$$\psi_1 = \sum_n a_n^{(1)} u_n$$

Al sustituir esta expresión en la ecuación de valores propios correspondiente a la perturbación de primer orden, se tiene:

$$\sum_n a_n^{(1)} (\mathcal{H}_0 - E_m) u_n = (W_1 - \mathcal{H}') u_m$$

Multiplicando ambos lados de la ecuación por  $u_k^*$  y luego integrando, se aprovecha la ortonormalidad de los estados  $u_n$  para el análisis. Esto conduce a la siguiente expresión para los coeficientes  $a_k^{(1)}$ :

$$a_k^{(1)} = \frac{\langle k | \mathcal{H}' | m \rangle}{(E_m - E_k)}, \quad k \neq m$$

De esta manera, los coeficientes  $a_k^{(1)}$  determinan cómo las funciones propias no perturbadas contribuyen al nuevo estado perturbado  $\psi_1$ . Es importante notar que esta relación es válida únicamente para  $k \neq m$ .

**3.8.4. Enfoque dependiente del tiempo** En el contexto de la teoría de perturbaciones dependiente del tiempo, se trabaja con la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo:

$$i\hbar \frac{\partial \psi}{\partial t} = \mathcal{H}\psi, \quad (31)$$

donde la función de onda  $\psi$  se expande en término de las funciones propias estacionarias  $u_n e^{-iE_n t/\hbar}$ , con coeficientes que ahora dependen del tiempo:

$$\psi = \sum_n a_n(t) u_n e^{-iE_n t/\hbar} \quad (32)$$

Sustituyendo esta combinación lineal en la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo, se obtiene:

$$\sum_n i\hbar \frac{\partial(a_n)}{\partial t} u_n e^{iE_n t/\hbar} + \sum_n a_n E_n u_n e^{iE_n t/\hbar} = \sum_n a_n (\mathcal{H}_0 + \mathcal{H}') u_n e^{iE_n t/\hbar} \quad (33)$$

En el lado derecho de la ecuación, se sustituye  $\mathcal{H}_0 u_n = E_n u_n$ , y luego, al multiplicar por  $u_k^*$  y realizar la integración sobre todo el espacio, utilizando nuevamente la ortonormalidad de las funciones  $u$ , se obtiene:

$$i\hbar \frac{\partial(a_n)}{\partial t} e^{iE_k t/\hbar} = \sum_n a_n e^{iE_n t/\hbar} \langle k | \mathcal{H}' | n \rangle$$

Para simplificar la notación, se introduce **la frecuencia angular de Bohr** como:

$$\omega_{kn} \equiv \frac{E_k - E_n}{\hbar}$$

Esto permite agrupar los exponenciales y reescribir la ecuación en términos de los coeficientes  $a$ :

$$\frac{\partial(a_n)}{\partial t} = \sum_n \frac{\langle k|\mathcal{H}'|n\rangle}{i\hbar} a_n e^{i\omega_{kn}t} \quad (34)$$

El conjunto de estas ecuaciones para cada  $k$  es matemáticamente equivalente a la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo, reexpresado en términos de los coeficientes temporales  $a_n(t)$ .

**3.8.5. Perturbación de primer orden dependiente del tiempo** A partir de la expresión general obtenida en (34), sustituimos  $\mathcal{H}'$  por  $\lambda\mathcal{H}'$  y se expanden los coeficientes  $a_n$  en series de potencias de  $\lambda$ :

$$a_n = a_n^{(0)} + \lambda a_n^{(1)} + \lambda^2 a_n^{(2)} + \lambda^3 a_n^{(3)} + \dots$$

Al introducir esta expansión en las ecuaciones e igualar los coeficientes de las potencias de  $\lambda$ , de manera análoga a lo realizado en la teoría independiente del tiempo, obtenemos la siguiente relación de recurrencia:

$$\delta(a_n)^{(0)} = 0 \quad \delta(a_n)^{(s)} = \sum_n \frac{\langle k|\mathcal{H}'|n\rangle}{i\hbar} a_n^{(s-1)} e^{i\omega_{kn}t}, \quad (35)$$

siendo  $s$  el orden de la perturbación. Tal como en la teoría independiente del tiempo, estas ecuaciones dependen de los coeficientes correspondientes al orden inmediatamente anterior. Esto permite en principio integrar de forma iterativa para obtener soluciones aproximadas de cualquier orden en  $\lambda$ .

Para el orden cero, las ecuaciones de (35) muestran que los coeficientes  $a_k^{(0)}$  son constantes en el tiempo. Estos valores representan las condiciones iniciales del sistema antes de aplicar la perturbación. En lo que sigue, se asumirá que solo uno de los coeficientes de orden cero es distinto de cero, de modo que el sistema inicial se encuentre en un estado definido no perturbado. Esto puede generalizarse a casos donde más de un coeficiente de orden cero sea no nulo.

Bajo este supuesto, se establece que:

$$a_k^{(0)} = \langle k|m\rangle = \delta_{km} = \delta(k-m),$$

donde  $m$  es el estado inicial  $u_m$ .

Integrando la ecuación para el primer orden, se obtiene:

$$a_k^{(1)}(t) = \frac{1}{i\hbar} \int_{-\infty}^t \langle k | \mathcal{H}'(t') | m \rangle e^{i\omega_{km}t'} dt' \quad (36)$$

donde la constante de integración se elige para que  $a_k^{(1)} = 0$  en  $t = -\infty$ , es decir, antes de que la perturbación comience a actuar.

Si  $\mathcal{H}'$  actúa solo durante un tiempo finito, la amplitud del estado perturbado  $u_k$  ( $k \neq m$ ) una vez que la perturbación ha cesado será proporcional al componente de Fourier del elemento matricial de la perturbación  $\langle k | \mathcal{H}' | m \rangle$ , evaluado en la frecuencia angular  $\omega_{km}$ .

**3.8.6. Perturbación armónica** La ecuación (36) toma una forma particular cuando la perturbación  $\mathcal{H}'$  depende armónicamente del tiempo, actuando entre un tiempo inicial  $t = 0$  y un tiempo final  $t = t_0$ . Suponiendo que la perturbación tiene la forma:

$$\langle k | \mathcal{H}'(t') | m \rangle = 2 \langle k | \mathcal{H}' | m \rangle \sin(\omega t')$$

donde  $\langle k | \mathcal{H}' | m \rangle$  es independiente del tiempo, y se define  $\omega$  como positiva.

Al sustituir esta expresión en la ecuación de Schrödinger, obtenemos la amplitud de probabilidad de primer orden en cualquier tiempo  $t \geq t_0$ , la cual está expresada de la siguiente forma:

$$a_k^{(1)}(t \geq t_0) = -\frac{\langle k | \mathcal{H}' | m \rangle}{i\hbar} \left( \frac{e^{i(\omega_{km}+\omega)t_0} - 1}{\omega_{km} + \omega} - \frac{e^{i(\omega_{km}-\omega)t_0} - 1}{\omega_{km} - \omega} \right) \quad (37)$$

La estructura de esta ecuación sugiere que la amplitud es apreciable solo cuando el denominador de alguno de los dos términos es cercano cero. El primer término es relevante si  $\omega_{km} \approx -\omega$  o si  $E_k \approx E_m - \hbar\omega$ , mientras que el segundo término es significativo cuando  $\omega_{km} \approx \omega$  o  $E_k \approx E_m + \hbar\omega$ . Físicamente esto implica que el efecto de una perturbación de primer orden que varía de forma sinusoidal en el tiempo, con una frecuencia angular  $\omega$  es transferir o recibir un cuanto de energía

$\hbar\omega$  hacia o desde el sistema al que se le aplica. Este proceso es usado para describir la interacción entre la radiación electromagnética (luz) y la materia.

**3.8.7. Probabilidad de transición** La probabilidad de transición de un estado  $m$  a un estado  $k$ , debido a una perturbación armónica de primer orden, está determinada por el cuadrado de la amplitud de probabilidad  $a_k^{(1)}$ :

$$P_{m \rightarrow k}(t) = \left| a_k^{(1)}(t) \right|^2$$

Sustituyendo la expresión de  $a_k(1)$  de (37):

$$P_{m \rightarrow k}(t) = \frac{|\langle k | \mathcal{H}' | m \rangle|^2}{\hbar^2} \left( \left| \frac{e^{i(\omega_{km} + \omega)t} - 1}{\omega_{km} + \omega} \right|^2 + \left| \frac{e^{i(\omega_{km} - \omega)t} - 1}{\omega_{km} - \omega} \right|^2 \right) \quad (38)$$

Haciendo uso de identidades trigonométricas esta expresión se puede reescribir como:

$$P_{m \rightarrow k}(t) = \frac{4 |\langle k | \mathcal{H}' | m \rangle|^2}{\hbar^2} \left( \frac{\sin^2(\frac{1}{2}(\omega_{km} \pm \omega)t)}{(\omega_{km} \pm \omega)^2} \right) \quad (39)$$

Para tiempos suficientemente grandes, el término oscilatorio  $\sin^2(x)$  oscila rápidamente excepto en  $x$ . En tal caso:

$$\frac{\sin^2(x)}{x^2} \equiv \frac{\pi t}{2} \delta(x)$$

Sustituyendo en la expresión de probabilidad, se obtiene una expresión proporcional al tiempo:

$$P_{m \rightarrow k}(t) \propto \frac{2\pi t}{\hbar} |\langle k | \mathcal{H}' | m \rangle|^2 \delta(\omega_{km} \pm \omega)$$

La tasa, o velocidad (primera derivada), en que cambia la probabilidad por unidad de tiempo se define entonces como:

$$k_{m \rightarrow k} = \frac{2\pi}{\hbar} |\langle k | \mathcal{H}' | m \rangle|^2 \delta(E_k - E_m \pm \hbar\omega) \quad (40)$$

donde  $\delta(E_k - E_m \pm \hbar\omega)$  asegura que las transiciones solo ocurran cuando la energía de la perturbación

coincide con la diferencia de energía entre los estados inicial y final. Esta expresión, conocida como la **regla de oro de Fermi**, es comúnmente usada para describir procesos como absorción/emisión de fotones, como los que se plantean estudiar en este proyecto.

**3.8.8. Aproximación de Franck-Condon (FC)** Dentro de la aproximación de Born-Oppenheimer se asume que el movimiento de los electrones es mucho más rápido que el movimiento nuclear, y consecuentemente, los electrones se ajustan "instantáneamente" a cualquier cambio en la posición de los núcleos. Esta aproximación es razonable, ya que el salto electrónico entre orbitales es aproximadamente  $\approx 10^{-15} - 10^{-16}s$ , mientras que las vibraciones nucleares toman  $\approx 10^{-13} - 10^{-14}s$ , lo que lleva a generalizar que el salto electrónico entre dos estados electrónicos  $\psi_1 \rightarrow \psi_2$  ocurre de manera instantánea bajo la influencia de un potencial nuclear fijo. Por lo tanto, la transición electrónica no será la tasa determinante para las transiciones entre dos estados electrónicos de la misma multiplicidad. Por el contrario, esa tasa está limitada por la capacidad del sistema de ajustarse a la nueva configuración nuclear y al movimiento nuclear *posterior* al cambio en la distribución electrónica entre  $\psi_1 \rightarrow \psi_2$ . Este razonamiento, propuesto inicialmente por James Franck (Franck & Dymond, 1926), y posteriormente extendido por Edward Condon (Condon, 1926) dicta que: la tasa de transiciones inducidas por vibraciones (movimientos nucleares) depende no sólo del solapamiento entre los estados electrónicos, sino también entre la similitud de las configuraciones nucleares correspondiente a esos estados. En otras palabras, las transiciones electrónicas más probables son aquellas en las que la función de onda del estado vibracional inicial ( $\chi_i$ ) se asemeja más a la función de onda del estado vibracional final ( $\chi_f$ ). Esto es equivalente a la integral de solapamiento de las funciones vibracionales  $\langle \chi_f | \chi_i \rangle$

De manera general, dos funciones de onda son más similares cuando la integral de solapamiento  $\langle \chi_f | \chi_i \rangle$  se acerca a 1. Por lo tanto, en cuanto mayor sea la integral, más probable es la transición vibracional-electrónica (vibrónica), lo que implica que la constante de velocidad para la transición  $\psi_1 \rightarrow \psi_2$  es proporcional al cuadrado del solapamiento vibracional  $\langle \chi_f | \chi_i \rangle^2$  (Turro et al., 2009). Esto es fácilmente deducible de la regla de oro de Fermi al realizar separación de variables

en la función de onda siguiendo la aproximación de Born-Oppenheimer, como sigue:

$$\langle \Psi_f | \hat{O}^{el} | \Psi_i \rangle^2 = \langle \Phi_f \chi_f | \hat{O}^{el} | \Phi_i \chi_i \rangle^2 = \langle \Phi_f | \hat{O}^{el} | \Phi_i \rangle^2 \langle \chi_f | \chi_i \rangle^2 \quad (41)$$

Estas integrales de solapamiento vibracional se conocen como *factores de Franck-Condon*. En resumen, la aproximación de Franck-Condon establece que en una transición electrónica, el proceso ocurre en una configuración nuclear fija, lo que se denomina una transición vertical, y que la tasa de esta transición es proporcional a la integral de solapamiento de los estados vibracionales involucrados.

**3.8.9. Efectos Herzberg-Teller (HT)** Aunque la aproximación de Franck-Condon permite describir adecuadamente los procesos de absorción y emisión en muchos sistemas, resulta ineficiente para sistemas con transiciones prohibidas o débilmente permitidas, como es el caso de algunos sistemas aromáticos. En estos casos, se recurre los **efectos Herzberg-Teller**, los cuales incluyen el efecto del movimiento los modos vibracionales sobre las transiciones electrónicas. Este efecto se incluye mediante una expansión en series de Taylor del elemento matricial del operador de transición, generalmente el momento dipolar de transición al modelar procesos de absorción y emisión, en función de los modos vibracionales (Niu et al., 2010):

$$O_{if} = \langle \Psi_f | \hat{O} | \Psi_i \rangle$$

$$O_{if}(\mathbf{Q}) = O_{if} + \sum_k \left. \frac{\partial O_{if}}{\partial \mathbf{Q}_k} \right|_{\mathbf{Q}=0} \mathbf{Q}_k + \dots \quad (42)$$

Esta expansión se suele limitar al primer orden. Al considerar esta corrección en la regla de oro de Fermi se obtienen tres términos: un término independiente de los modos vibracionales, que es equivalente a la aproximación de Franck-Condon, y dos términos adicionales que incluyen la dependencia explícita de los modos vibracionales, conocidos como correcciones Herzberg-Teller. El

cuadrado del elemento matricial del operador con la corrección al primer orden se expresa como:

$$|O_{if}(\mathbf{Q})|^2 = \underbrace{O_{if}^2}_{FC} + \underbrace{O_{if} \sum_k \frac{\partial O_{if}}{\partial \mathbf{Q}_k} \Big|_{\mathbf{Q}=0}}_{FC/HT} \mathbf{Q}_k + \underbrace{\sum_{kl} \frac{\partial^2 O_{if}}{\partial \mathbf{Q}_k \partial \mathbf{Q}_l} \Big|_{\mathbf{Q}=0}}_{HT} \mathbf{Q}_k \mathbf{Q}_l \quad (43)$$

Estas correcciones permiten calcular parte de las bandas débilmente permitidas que no se pueden reproducir bajo la aproximación de Franck-Condon.

### 3.9. Enfoque dependiente del tiempo de la teoría del funcional de la densidad (TDDFT)

El enfoque dependiente del tiempo de DFT permite estudio de estados excitados (Jensen, 2017). Aunque los teoremas de Hohenberg-Kohn previamente expuestos solo son válidos para el estudio del estado basal, los teoremas de Runge-Gross establecen una relación uno-a-uno única entre la densidad electrónica y un potencial eléctrico externo que puede variar o no en el tiempo. Este potencial será una perturbación que afectará al sistema de estudio. Con una función de onda como la presentada en la Ecuación 32, la densidad electrónica ahora dependerá del tiempo y se obtiene de un conjunto de orbitales de un sistema de referencia no interactuante:

$$\rho(\mathbf{r}, t) = \sum_{i=1}^N \chi_i^2(\mathbf{r}, t) \quad (44)$$

Esto lleva a un conjunto de ecuaciones donde los orbitales se determinan solucionando de forma iterativa un conjunto de ecuaciones Kohn-Sham resultantes de reemplazar en la Ecuación 31, de la forma:

$$i \frac{\partial}{\partial t} \chi_i(\mathbf{r}, t) = (\mathbf{F} + \mathbf{V}_{ext}(t)) \chi_i(\mathbf{r}, t) = (\mathbf{T} + \mathbf{V}_{eff}(t)) \chi_i(\mathbf{r}, t) \quad (45)$$

donde la condición para la aplicación del teorema variacional deja de ser la energía, porque no es constante en el tiempo, y se define la *acción*  $S[\rho]$  como cantidad a la que se aplica la condición estacionaria:

$$S[\Psi] = \int_{t_0}^t \langle \Psi | \left( i \frac{\partial}{\partial t'} - \mathcal{H} \right) | \Psi \rangle dt' \quad (46)$$

dicha acción depende en el tiempo inicial, y por lo tanto, las soluciones al teorema variacional dependerán del estado inicial  $\Psi_0$ .

Además, el potencial efectivo que actúa sobre el sistema también cambiará, ya que los orbitales también dependen del tiempo, y el potencial de intercambio y correlación depende de la densidad electrónica del estado basal, como:

$$\mathbf{V}_{eff}(\mathbf{r}, t) = \mathbf{V}_{ne}(\mathbf{r}, t) + \mathbf{J}(\mathbf{r}, t) + \mathbf{V}_{xc}(\mathbf{r}, t, \rho_0) + \mathbf{V}_{ext}(\mathbf{r}, t) \quad (47)$$

En el caso independiente del tiempo el funcional de intercambio y correlación se daba como el funcional derivativo de la energía de intercambio y correlación (Ecuación 27). En el caso dependiente del tiempo se da como el funcional derivativo de la *acción* de intercambio y correlación:

$$\mathbf{V}_{xc}(\mathbf{r}, t, \rho_0) = \frac{\delta S_{xc}[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r}, t)} \quad (48)$$

**3.9.1. Respuesta Lineal - Perturbación débil** En el caso de una perturbación débil, como se trató para una perturbación armónica que consistía en un campo eléctrico oscilante, el problema se traduce a encontrar la densidad electrónica que surge como respuesta a la perturbación. Esto se realiza solucionando el siguiente conjunto de ecuaciones lineales:

$$\left( \begin{bmatrix} \mathbf{A} & \mathbf{B} \\ \mathbf{B}^* & \mathbf{A}^* \end{bmatrix} - \omega \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{bmatrix} \right) \begin{bmatrix} \mathbf{Y} \\ \mathbf{Z} \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} \mathbf{P} \\ \mathbf{P}^* \end{bmatrix} \quad (49)$$

donde el vector  $(\mathbf{Y}, \mathbf{Z})$  representa la parte real e imaginaria de la respuesta a la perturbación al primer orden. La matriz  $\mathbf{A}$  es la diferencia de las energías de los orbitales ocupados y virtuales con un término adicional de interacción electrón-electrón al cambio de ocupación de los orbitales. La matriz  $\mathbf{B}$  es la diferencia de energía en la interacción electrón-electrón. La solución de estas ecuaciones lleva energías de excitación y de-excitación en pares de valores propios  $\pm\omega$ .

Igualar a cero la matriz  $\mathbf{B}$  corresponde a la *aproximación de Tamm-Dancoff* (TDA). Al aplicar esta aproximación, la Ecuación 49 se reduce a la diagonalización de  $\mathbf{A}$ , donde los valores

propios corresponden a energías de excitación y el vector  $\mathbf{Y}$  son los vectores propios que determinan la función de onda del estado excitado. La matriz  $\mathbf{B}$  puede considerarse como una corrección que corresponde a permitir de-excitaciones, lo que añade algo de correlación electrónica al estado de referencia, sin embargo, al ser energías negativas pueden llevar a problemas como la inestabilidad de tripletes y que además es computacionalmente más costoso. Esta aproximación TDA hace más eficiente el cálculo y se considera una buena aproximación (Jensen, 2017).

### 3.10. El modelo *Conductor-like Polarizable Continuum Model (CPCM)*

El modelo de solvatación de contínuum polarizable de tipo conductor (CPCM) (Barone & Cossi, 1998; Cossi et al., 2003), el cual está implementado en ORCA, al igual que otros modelos de contínuum polarizable, genera una cavidad para la molécula que divide dos regiones: una región interna donde irá la molécula y está caracterizada por una constante dieléctrica igual a la del vacío, y una región externa caracterizada por la constante dieléctrica del solvente. La superficie de la cavidad se divide entonces en pequeñas regiones para su tratamiento, y sobre cada una de estas regiones se genera un campo de reacción de tipo conductor debido a una carga de polarización aparente por la presencia de la nube de electrones de la molécula. Este campo de reacción es un potencial electrostático que representa la interacción de la molécula con el solvente, e influye en las energías en los diferentes cálculos como optimización, o computación de propiedades moleculares como momentos dipolares, distribución de cargas, cálculo de energías de estados excitados, etc. De manera general, este modelo puede imaginarse como pequeñas cargas (puntuales o gaussianas) sobre las secciones de la superficie de la cavidad que influirán en la molécula estudiada representando el solvente de forma implícita. Este modelo tiene la ventaja de ser de bajo costo computacional y estar implementado en una gran variedad de programas de química computacional como en los cálculos de Hessianos.

### 3.11. Corrección de dispersión D3-BJ

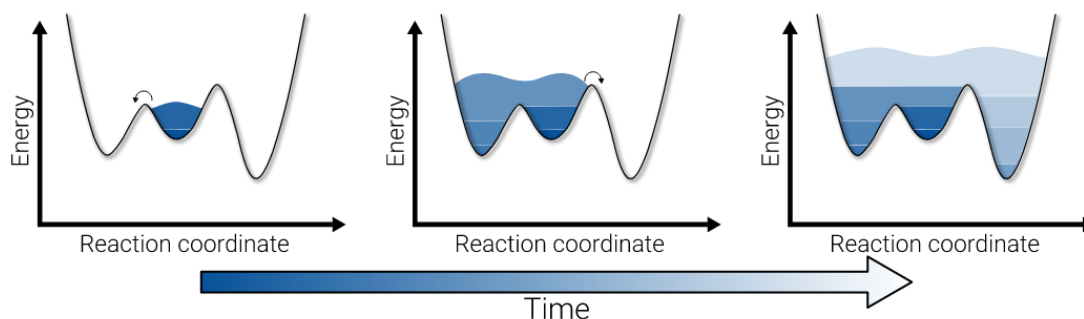
Debido a que los funcionales DFT suelen fallar para predecir las interacciones de tipo van der Waals, pues sólo tienen en cuenta interacciones de dispersión de rango corto y no rango medio y largo, algunos autores como Grimme y su grupo de investigación han propuesto correcciones de dispersión. Estas correcciones son importantes para sistemas moleculares grandes, y son necesarias para cálculos, especialmente optimizaciones geométricas. Grimme y su grupo publicaron la versión D3 de su corrección de dispersión, en la que minimizan los parámetros empíricos utilizados en su modelo y extienden su aplicación a los átomos H-Pu (Grimme et al., 2010). Estos autores mencionan que la precisión de su modelo para la corrección de dispersión D3 es comparable a cálculos CCSD(T), y está basada en el modelo de Becke y Johnson. Este modelo no depende de la estructura electrónica de la molécula, sino en su geometría, haciéndolo computacionalmente eficiente. Debido a que el TMEe6 y sus derivados ZnTMEe6 y PyrTMEe6 son moléculas con más de 80 átomos, se considera importante utilizar este modelo para la corrección de dispersión en los cálculos.

### 3.12. Exploración conformacional con CREST y CENSO

**3.12.1. CREST** El *Conformer-Rotamer Ensemble Sampling Tool* CREST (Pracht, Bohle & Grimme, 2020), es un algoritmo para la exploración conformacional diseñado por el grupo de investigación de Stefan Grimme, que combina métodos semiempíricos (SQM), como GFN-xTB y simulaciones de meta-dinámica, incluyendo la solvatación de manera implícita. En particular se usó el modelo de solvatación CPCM en su aplicación. En este algoritmo las geometrías, identificadas mediante su RMSD respecto a un mínimo, sus energías y una constante rotacional, se ven afectadas por un potencial de sesgo o direccionamiento en la dinámica que las saca de su mínimo de energía potencial. Este potencial de direccionamiento va registrando las estructuras ya exploradas (mediante su RMSD, energías y constante rotacional) para evitar caer en secciones de la superficie de energía potencial previamente exploradas. La Figura 6 representa gráficamente este método en una dimensión:

**Figura 6**

Representación esquemática de una PES unidimensional que va "llenándose" por diferentes potenciales de direccionamiento a medida que avanza el cálculo de CREST, lo que permite superar grandes barreras energéticas. Tomado de Pracht, Bohle y Grimme (2020).



Además de estos potenciales de direccionamiento, parte del algoritmo realiza dinámicas a 400K y 500K para explorar los posibles rotámeros que pueda tener la molécula en cada uno de los mínimos encontrados durante la aplicación de los potenciales. De esta forma se obtiene un ensamble conformacional más robusto. Obtenido el ensamble, sus estructuras son optimizadas preeliminarmente con métodos semiempíricos y luego con DFT. Aunque en principio este algoritmo está diseñado para usar métodos semiempíricos (SQM) como GFN-xTB, podría usarse cualquier nivel de teoría para las optimizaciones y cálculos de energía, sin embargo, dado a la cantidad tan grande de conformeros generados ( $\approx 10^3 - 10^4$  estructuras), los métodos SQM son apropiados para generar un ensamble inicial. Sin embargo, los autores hacen especial énfasis en hacer una evaluación crítica de los resultados, ya que al estar obtenidos al nivel SQM llevan consigo el error de éstos métodos, y recomiendan evaluar las estructuras a un nivel de teoría apropiado, como puede ser DFT con funcionales GGA o híbridos.

**3.12.2. CENSO** El *Command-line Energetic Sorting* CENSO (Grimme et al., 2021), es un algoritmo de refinamiento de ensambles moleculares al nivel DFT, elaborado en el grupo de investigación de Stefan Grimme. Este programa busca continuar el trabajo de CREST haciendo una evaluación de las energías de las estructuras del ensamble con un nivel de teoría DFT, y efectos de solvatación implícitos. En particular se usó CPCM en su aplicación. Este programa se divide en diferentes partes para ir reduciendo la cantidad de estructuras en cada sección, ya que los ensambles

de CREST usualmente tienen  $\approx 10^3 - 10^4$  estructuras.

En la *Parte 0*, realiza cálculos puntuales de energía al nivel DFT de bajo costo (B97-D3(0)/def2-SV(P)+gCP). Las estructuras de alta energía se descartan luego de este cálculo inicial.

La *Parte 1* realiza cálculos puntuales de energía a un nivel DFT más alto, usando por defecto el funcional  $r^2$ SCAN-3c y posteriormente calculando las contribuciones termoestadísticas para la energía libre de Gibbs con cálculos puntuales de Hessianos (SPH) usando el método GFN2-xTB. En este punto ya se tiene un ensamble con energías DFT, y energías libres de Gibbs, que puede usarse para estudios termoquímicos, sin embargo no está optimizado al nivel DFT.

El filtrado hasta el momento se ha realizado para disminuir el tamaño del ensamble antes de realizar la optimización al nivel DFT. La *Parte 2* se encarga de la optimización geométrica al nivel  $r^2$ SCAN-3c, mediante una optimización por lotes con máximo 8 pasos en cada ciclo. Luego de cada ciclo se realizan varias verificaciones para ir reduciendo el número de conformeros en cada iteración. Una vez los conformeros restantes encuentren su mínimo, se calculan las energías libres usando  $r^2$ SCAN-3c y GFN2-xTB, y se organizan según los resultados. En este paso ya se cuenta con un ensamble optimizado al nivel DFT, y con sus distribuciones de Boltzmann.

La *Parte 3* permite un refinamiento para evaluar el ensamble a un nivel de teoría más alto. Sin embargo, los autores mencionan que el ensamble de la *Parte 2* generalmente es suficiente para describir muchos de los sistemas moleculares. El programa además incluye una *Parte 4* y *Parte 5* que permite simular espectros de RMN y dispersión rotatoria óptica, respectivamente.

## 4. Objetivos

### 4.1. Objetivo general

Evaluar el efecto del zinc y la piridina sobre los espectros de emisión y absorción y las constantes de velocidad de los procesos fotofísicos de fluorescencia, fosforescencia y entrecruzamiento de sistemas del trimetil éster de clorina e6 calculados computacionalmente.

## 4.2. Objetivos específicos

- Analizar a nivel subatómico los procesos fotofísicos de absorción, entrecruzamiento de sistemas, fluorescencia y fosforescencia; del trimetil éster de clorina e6, su derivado con zinc y con piridina, calculados computacionalmente.
- Evaluar el efecto del zinc y la piridina en la trimetil éster de clorina e6 sobre las propiedades fotofísicas de interés que describen su actividad como fotosensibilizador.

## 5. Metodología

Para cumplir los objetivos para cada una de las moléculas estudiadas: TMEe6, ZnTMEe6 y PyrTMEe6, la metodología se divide en tres secciones: 1) Exploración conformacional inicial, 2) Optimización de estados basal y primeros estados excitados y 3) Calculo de espectros de absorción, fluorescencia, fosforescencia y velocidades de fluorescencia, fosforescencia y entrecruzamiento de sistemas.

### 5.1. Exploración conformacional

Como paso inicial del estudio se realizó una exploración conformacional para cada una de las moléculas estudiadas: TMEe6, ZnTMEe6 y PyrTMEe6, con el fin de seleccionar un conformero de mínima energía que pueda representar su estructura molecular. Para ello se hizo uso de CREST (Pracht, Bohle & Grimme, 2020) y CENSO (Grimme et al., 2021).

CREST (del inglés, Conformer-Rotamer Ensemble Sampling Tool), es una herramienta que genera un ensamble de moléculas basado en simulaciones meta-dinámicas a las cuales se le va aplicando un potencial externo de direccionamiento para generar diferentes conformaciones. Este programa usa el método semiempírico GFN2-xTB (Pracht, Bohle & Grimme, 2020). Como resultado se obtiene un ensamble conformacional de alrededor de  $10^3$ - $10^4$  (dependiendo de la flexibilidad de la molécula) representativo de todo el espacio conformacional de una molécula de estudio. Debido a que los resultados de este programa se basan en métodos semiempíricos se hace

necesario aplicar un filtro sobre estas estructuras para encontrar un mínimo de energía a un nivel de teoría más alto.

CENSO (del inglés, **C**ommand-line **E**nergetic **S**orting algorithm), es un algoritmo que se encarga del tamizado de las estructuras de un ensamble, diseñado especialmente para trabajar con CREST según sus energías libres al nivel de DFT. Aunque el resultado final de energías del ensamble se calculan sobre estructuras optimizadas con DFT, cuenta con una serie de pasos iniciales que va agrupando y descartando estructuras del ensamble que se alejen del mínimo de energía de la superficie de energía potencial sobre estructuras a las cuales se les calcula puntualmente la energía con DFT (Grimme et al., 2021).

Mediante esta combinación de CREST y CENSO se obtiene un procedimiento automatizado para la exploración del espacio conformacional con métodos del estado de arte actual. Las estructuras de mínima energía encontradas se tomaron como base para las optimizaciones del estado basal al nivel CAM-B3LYP/def2-SVP, explicado en la siguiente sección.

## 5.2. Optimización del estado basal y estados excitados

Tomando las estructuras de mínima energía obtenidas en el paso anterior se optimizó el estado basal,  $S_0$  de cada molécula mediante la teoría del funcional de la densidad (Jensen, 2017) (DFT) usando el funcional CAM-B3LYP (Yanai et al., 2004) y la base def2-SVP (Weigend & Ahlrichs, 2005). Esta combinación de funcional y base se ha encontrado apropiada para la optimización de estados basal y excitados en sistemas porfirínicos similares (Sirohiwal et al., 2020). Se verificó que la estructura obtenida en la optimización fuera un mínimo en su superficie de energía potencial mediante el cálculo analítico de frecuencias vibracionales al mismo nivel de teoría. La optimización de los primeros estados excitados singlete ( $S_1$ ,  $S_2$ ,  $S_3$ ), y tripletes ( $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$ ,  $T_4$ ) involucrados en los procesos fotofísicos se realizó usando la teoría del funcional de la densidad dependiente del tiempo (Jensen, 2017) (TDDFT) a partir de la geometría optimizada del estado basal. Al igual que el estado basal, cada una de las geometrías optimizadas fueron caracterizadas como mínimos dentro de su superficie de energía potencial mediante el cálculo numérico de frecuencias vibracionales y

verificando la ausencia de frecuencias imaginarias. Para estos cálculos DFT y TDDFT se utilizaron las siguientes aproximaciones: *Chain of Spheres approach* (Izsák & Neese, 2011) (COSX), la resolución de identidad (Neese, 2006) (RIJ) con la base auxiliar def2/J (Weigend, 2006). Debido a la presencia de inestabilidades al usar TDDFT para los estados triplete se usó la aproximación de Tamm-Dancoff (TDA) (Peach & Tozer, 2012; Peach et al., 2011, 2013). Estas inestabilidades consisten en subestimaciones de las energías de los estados excitados que terminan mostrando valores negativos de estos estados excitados sin sentido físico y que entorpecen el proceso de optimización. Particularmente la optimización del estado T<sub>2</sub> del TMEe6 y PyrTMEe6, y el estado T<sub>3</sub> del ZnTMEe6 se realizó sin TDA, ya que se presentaba un cambio de orden de los estados durante su optimización. Sobre los mínimos obtenidos se realizaron cálculos puntuales con el funcional CAM-B3LYP y la base def2-SVP usando la teoría del funcional de la densidad dependiente del tiempo que se expresará en adelante como *full*-TDDFT y ésta misma usando la aproximación de Tamm-Dancoff como TDA/TDDFT. Para los cálculos TDDFT se calcularon hasta 5 estados excitados (*roots*). Para todos los cálculos se usó el modelo de solvatación del Continuum polarizable tipo conductor (CPCM) (Cossi et al., 2003) usando diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) como solvente junto con la corrección de dispersión D3-BJ propuesta por el grupo de Grimme (Grimme et al., 2010, 2011).

### 5.3. Cálculo de espectros con resolución vibracional y constantes de velocidad

Los espectros y constantes de velocidad calculados fueron obtenidos usando el módulo de dinámica de estados excitados (ESD) implementado en la versión 5.0.4 de ORCA (Neese, 2012, 2022). Este módulo resuelve de forma analítica la regla de oro de Fermi de la teoría de perturbaciones de primer orden:

$$k(\omega)_{if} = \frac{2\pi}{\hbar} |\langle \Psi_f | \hat{O} | \Psi_i \rangle|^2 \delta(E_i - E_f \pm \hbar\nu)$$

donde el operador  $\hat{O}$  es el encargado de promover la transición y  $\pm\hbar\nu$  es la energía del fotón absorbido o emitido en procesos radiativos. Para procesos no radiativos se omite esta energía. Para el caso de procesos radiativos como absorción, fluorescencia o fosforescencia se usa el operador de momento dipolar de transición  $\hat{\mu}$ , y para entrecruzamiento de sistemas el Hamiltoniano de

acoplamiento espín-orbital  $\hat{H}_{SO}$ . La constante de velocidad del proceso en cuestión es la suma de todas las  $k_{if}$  posibles.

De forma muy resumida, este módulo resuelve la dependencia energética de la función delta de Dirac al hacer una transformada de Fourier sobre su versión exponencial cambiando del dominio de energía (o frecuencia) al dominio del tiempo, luego propaga una función de autocorrelación, y sobre esta función de autocorrelación se realiza una transformada de Fourier inversa para obtener la solución del dominio de energía (o frecuencia) (de Souza et al., 2018, 2019). En la literatura este método se conoce como el *formalismo de integral de camino* (Niu et al., 2010). De esta forma este método permite calcular una propiedad dinámica, la constante de velocidad de un proceso, a partir de propiedades estáticas: energías, elementos matriciales de operadores.

Además, es posible incluir efectos vibracionales sobre los espectros y constantes de velocidad calculados al realizar una expansión del elemento matricial del operador en series de Taylor como se muestra a continuación para el momento de transición dipolar:

$$\vec{\mu}^e(\mathbf{Q}) = \vec{\mu}_0^e + \sum_i \left. \frac{\partial \vec{\mu}^e}{\partial Q_i} \right|_{\mathbf{Q}=0} Q_i$$

El término de orden cero se conoce como la aproximación de Franck-Condon (FC) que desprecia los efectos vibracionales, y que es suficiente para calcular transiciones permitidas con un momento de transición dipolar alto. Los términos de primer orden se denominan efectos Herzberg-Teller (HT) que de manera explícita incluyen la dependencia de los modos vibracionales sobre el momento de transición dipolar. Estos efectos HT son requeridos para el cálculo de procesos en los que se tiene un momento dipolar pequeño como transiciones débilmente permitidas, o prohibidas por el espín. Todos estos efectos que van más allá de la aproximación de Franck-Condon son necesarios para una descripción apropiada de las bandas Q en las porfirinas y sus derivados. Esta misma expansión es aplicable con otros procesos, como el de acoplamiento espín-orbital, para incluir efectos vibracionales en entrecruzamiento de sistemas (ISC).

Los elementos matriciales de acoplamiento espín-orbital fueron calculados con la aproximación de campo promedio un centro un electrón de las integrales del Hamiltoniano espín-orbital de

Briet-Pauli. Esta aproximación se conoce como AMFI y está implementada dentro de ORCA.

Para los procesos fotofísicos aquí estudiados: absorción, fluorescencia, fosforescencia y entrecruzamiento de sistemas, se usó el modelo del Hessiano Adiabático, el cuál usa geometrías optimizadas, Hessianos, y propiedades de ambos estados involucrados en el proceso. Se incluyeron también los efectos Herzberg-Teller y rotaciones de Duschinsky. Se descartaron las frecuencias vibracionales por debajo de  $350\text{ cm}^{-1}$  para el cálculo de espectros y velocidades de absorción, fluorescencia y fosforescencia, y por debajo de  $100\text{ cm}^{-1}$  para el cálculo de las velocidades de ISC, debido al efecto de modos anarmónicos que afectan la convergencia de los cálculos, ya que así se encontró óptimo en un estudio anterior. Se usó un ancho de banda no-homogéneo de  $150\text{ cm}^{-1}$  para los espectros, y de  $1\text{ cm}^{-1}$  a  $0\text{ K}$  para el espectro con la pseudo progresión vibrónica. Las velocidades de ISC fueron calculadas con un ancho de banda no-homogéneo de  $10\text{ cm}^{-1}$ . Los demás parámetros se dejaron por defecto.

Los resultados obtenidos se compararon con los resultados experimentales reportados en la literatura, entre los que se encuentran algunos trabajos de investigación de pregrado en los que se reporta la síntesis de estas moléculas (Blanco Ramírez et al., 2022; Muñoz & Pinzón, 2022).

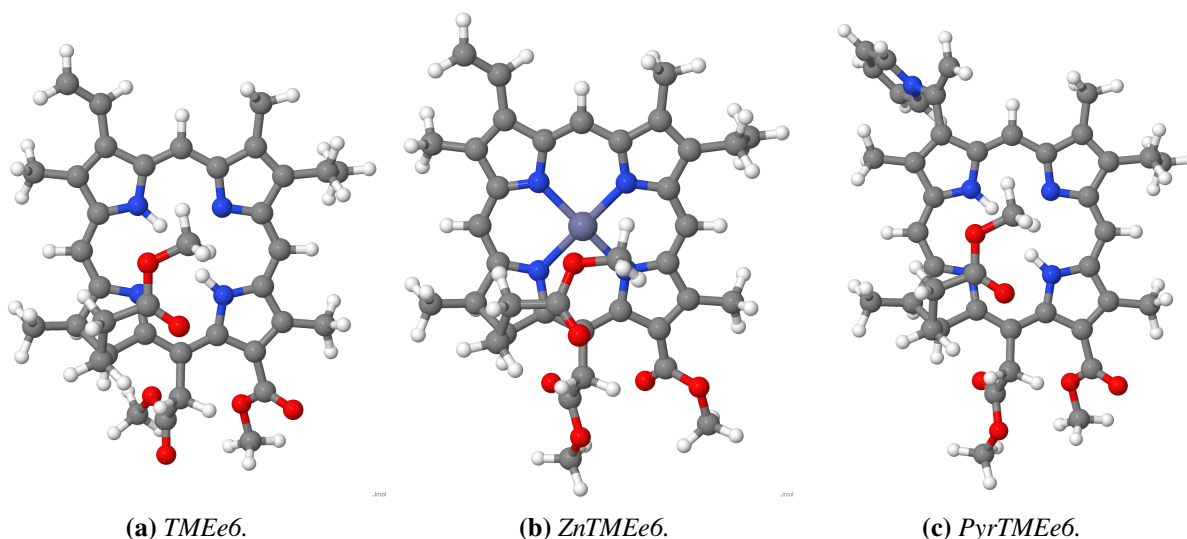
## 6. Resultados y Análisis

### 6.1. Exploración conformacional de los derivados del trimetil éster de clorina e6

Para seguir el siguiente análisis se recomienda revisar la numeración mostrada en la Figura 3. Los conformeros de mínima energía encontrados mediante CREST/CENSO para el trimetil éster de clorina e6 (TMEe6), su derivado con zinc (ZnTMEe6) y con piridina (PyrTMEe6) se muestran en la Figura 7. En esta se observa la porción alifática del C17 flexionada sobre el macrociclo de la clorina para los mínimos conformacionales. Este fragmento suele omitirse en los cálculos encontrados en la literatura, reemplazarse por un grupo metilo o un hidrógeno (Gattuso et al., 2017; Sirohiwal et al., 2020). Las principales diferencias entre el mínimo conformacional encontrado con los conformeros vecinos son rotaciones en los sustituyentes vinilo en el C3 y el etilo en el C8.

#### Figura 7

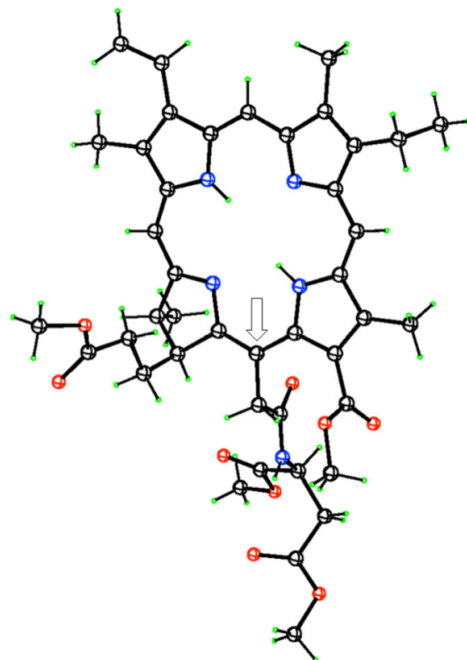
*Estructura de los conformeros de mínima energía encontrados con CREST-CENSO para cada uno de los derivados TMEe6, ZnTMEe6 y PyrTMEe6.*



En la Figura 8 se muestra la estructura obtenida por rayos X de mono cristal del derivado Talaporfin<sup>®</sup> (Hargus et al., 2007; Vicente & Smith, 2023). La estructura de rayos X de este derivado muestra similitudes con los conformeros encontrados como mínimos por CREST-CENSO. Se puede observar cómo los sustituyentes etilo en el C8 y vinilo en el C3<sup>1</sup> tienen la misma orientación para los

**Figura 8**

Estructura del derivado Talaporfin<sup>®</sup> obtenida por difracción de rayos X. Tomado de Vicente y Smith (2023).



confórmeros de más baja energía y los datos de rayos X de Talaporfin<sup>®</sup>. Esta comparación sugiere que los mínimos conformacionales son representativos de las moléculas estudiadas. Debe aclararse que solamente están documentados unos pocos datos de rayos X de derivados de clorofila con los que se pueda comparar (Hargus et al., 2007). Además, las estructuras obtenidas por CREST-CENSO requieren una optimización con el funcional CAM-B3LYP y la base def2-SVP elegidas en la metodología.

## 6.2. Optimización de estados basal y excitados de los derivados del trimetil éster de clorina e6

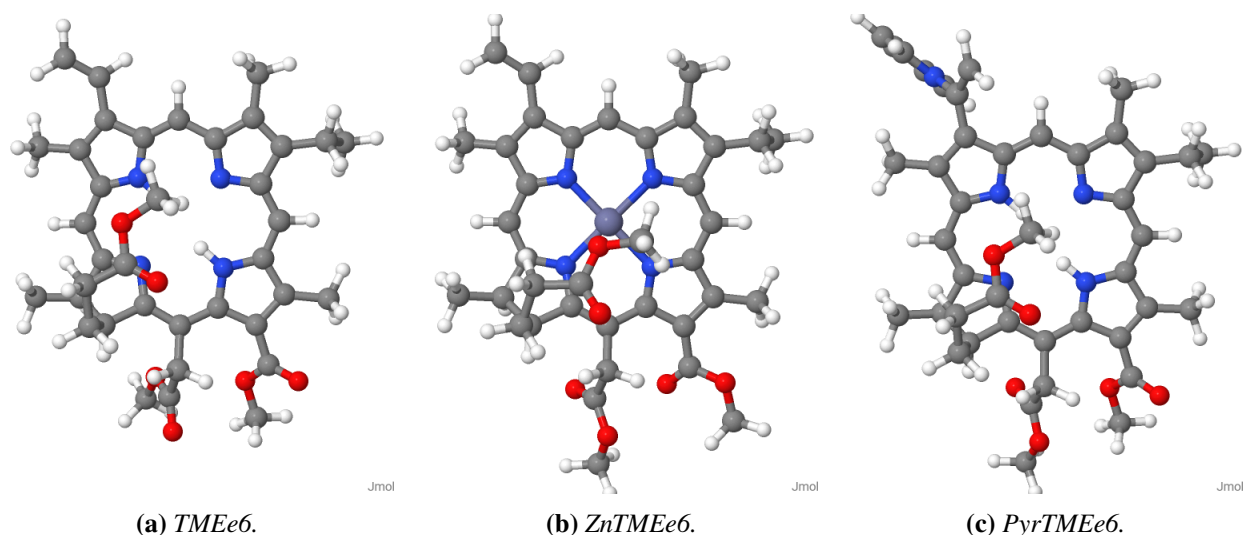
Usando los confórmeros de mínima energía del TMEe6, ZnTMEe6 y PyrTMEe6 obtenidos por CREST y CENSO, y mostrados en la Figura 7, se llevó a cabo la optimización del estado basal  $S_0$  usando el funcional CAM-B3LYP y la base def2-SVP en CPCM( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Las estructuras obtenidas se caracterizaron como mínimos en su superficie de energía potencial usando frecuencias vibracionales calculadas analíticamente con el mismo funcional y base. Este mismo procedimiento se realizó para los estados excitados de baja energía singlete y triplete, dígase  $S_1$ ,  $S_2$ ,  $S_3$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ ,

T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> para los cuales se calcularon frecuencias numéricamente. No se encontraron frecuencias imaginarias en los resultados. Sin embargo, se hizo necesario el uso de la aproximación Tamm-Dancoff (TDA) para la optimización de estados tripletes, ya que presentaban inestabilidades en los cálculos TDDFT. Estas inestabilidades consisten en subestimaciones de las energías de los estados excitados que terminan mostrando valores negativos de estos estados sin sentido físico y que entorpecen el proceso de optimización. Este es un efecto bien documentado que pudo solucionarse con la aproximación Tamm-Dancoff (Peach & Tozer, 2012; Peach et al., 2011, 2013). Como se mencionó en la metodología, para el estado T<sub>2</sub> del TMEe6 y PyrTMEe6, y el estado T<sub>3</sub> del ZnTMEe6 se hizo necesario realizar la optimización sin TDA para obtener un mínimo debido a un cambio de orden de los estados durante su optimización.

Sobre los mínimos obtenidos se realizaron cálculos puntuales de energía con el funcional CAM-B3LYP y la base def2-SVP usando la teoría del funcional de la densidad dependiente del tiempo que se expresará en adelante como *full*-TDDFT y ésta misma usando la aproximación de Tamm-Dancoff como TDA/TDDFT. Las coordenadas geométricas obtenidas en este paso se encuentran en los anexos. La Figura 9 muestra los mínimos obtenidos para el estado basal de cada una de las moléculas estudiadas.

### Figura 9

Geometrías optimizadas del estado basal S<sub>0</sub> para cada uno de los derivados TMEe6, ZnTMEe6 y PyrTMEe6. Calculadas con CAM-B3LYP(CPCM)/def2-SVP.



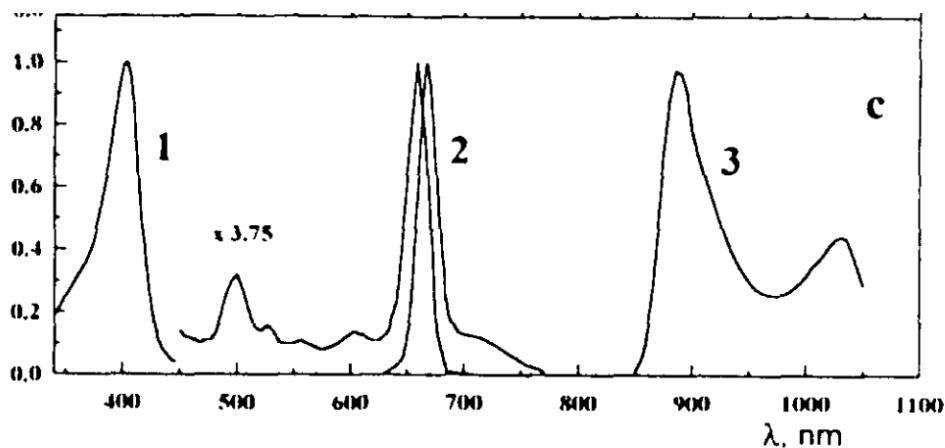
Las diferencias en las distancias de enlace entre los mínimos del estado basal y los estados excitados son menores a 6 picómetros, y se relacionan directamente con elongaciones de los puentes meteno, C5, C10, C15 y C20 de la clorina, o el ángulo diedro del grupo vinilo o piridina en el C3<sup>1</sup> respecto al macrociclo (ver numeración de los átomos mostrada en la Figura 3).

### 6.3. Caracterización de estados excitados de los derivados del trimetil éster de clorina e6

Como se mencionó en el marco teórico, el TMEe6 y sus derivados ZnTMEe6 y PyrTMEe6 son clorinas, y el análisis sus estados excitados suele realizarse en el contexto del modelo de cuatro orbitales de Goutermann (Gouterman, 1978). Este modelo explica las bandas características de absorción en porfirinas como transiciones entre dos orbitales HOMO (HOMO y HOMO-1) y dos orbitales LUMO (LUMO y LUMO+1) que dan origen a dos regiones características, una región de baja energía denominada Q entre 500-700 nm y una región de alta energía llamada B o Soret entre 350-400 nm. Las clorinas, y la mayoría de compuestos porfirínicos siguen muy bien este modelo. El espectro de absorción del trimetil éster de clorina e6 presenta dos bandas en la región Q, Qy a 660 nm, y Qx a 500 nm, junto con una banda Soret a 400 nm (Woodward et al., 1990). Como comparación la Figura 10 muestra los espectros experimentales de la clorina e6 (Zenkevich et al., 1996), la cual comparte características espectrales del TMEe6.

#### Figura 10

*Espectros experimentales de clorina e6, 1) absorción, 2) fluorescencia, 3) fosforescencia. Tomado de Zenkevich et al. (1996).*



**Tabla 1**

*Caracterización de estados excitados en la geometría del estado basal de los derivados del TMEe6, ZnTMEe6 y PyrTMEe6 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Calculados con CAM-B3LYP(CPCM)/def2-SVP.*

Molécula	Estado	VEEs (eV)[ $f_{osc}$ ]	$\lambda$ (nm)	$ \mu ^2$ (a.u.) <sup>2</sup>	Atribución
TMEe6	S1(Qy)	2.067 [0.423]	600	8.35	HOMO→LUMO:0.85
	S2(Qx)	2.490 [0.145]	498	2.37	HOMO-1→LUMO:0.70, HOMO→LUMO+1:0.24
	S3(By)	3.149 [1.663]	394	21.56	HOMO→LUMO+1:0.72, HOMO-1→LUMO:0.25
	S4(Bx)	3.308 [1.510]	375	18.63	HOMO-1→LUMO+1:0.83
	T1	0.919	-	-	HOMO→LUMO:0.92
	T2	1.432	-	-	HOMO-1→LUMO:0.91
	T3	2.032	-	-	HOMO→LUMO+1:0.68, HOMO-1→LUMO:0.28
	T4	2.472	-	-	HOMO-1→LUMO+1:0.83
ZnTMEe6	S1(Qy)	2.075 [0.519]	598	10.21	HOMO→LUMO:0.91
	S2(Qx)	2.556 [0.139]	485	2.22	HOMO-1→LUMO:0.75, HOMO→LUMO+1:0.20
	S3(By)	3.174 [1.513]	390	19.45	HOMO→LUMO+1:0.76, HOMO-1→LUMO:0.20
	S4(Bx)	3.480 [1.324]	356	15.53	HOMO-1→LUMO+1:0.75, HOMO-2→LUMO:0.12
	S5(n)	3.548 [0.142]	349	1.63	HOMO-2→LUMO:0.67, HOMO-1→LUMO+1:0.12
	S6( $\sigma$ )	3.640 [0.032]	340	0.36	HOMO-4→LUMO:0.73, HOMO-5→LUMO:0.20
	T1	1.062	-	-	HOMO→LUMO:0.80
	T2	1.604	-	-	HOMO-1→LUMO:0.76, HOMO→LUMO:0.10
T3	2.107	-	-	HOMO→LUMO+1:0.82	
T4	2.511	-	-	HOMO-2→LUMO:0.52, HOMO-2→LUMO+1:0.10	
PyrTMEe6	S1(Qy)	1.921 [0.439]	645	9.33	HOMO→LUMO:0.88
	S2(Qx)	2.408 [0.095]	515	1.62	HOMO-1→LUMO:0.72, HOMO→LUMO+2:0.25
	S3(CT)	3.027 [0.333]	410	4.50	HOMO→LUMO+1:0.75, HOMO→LUMO+2:0.13
	S4(By)	3.105 [1.300]	399	17.10	HOMO→LUMO+2:0.58, HOMO→LUMO+1:0.19, HOMO-1→LUMO:0.18
	S5(Bx)	3.258 [1.407]	381	17.63	HOMO→LUMO+2:0.81
	T1	0.831	-	-	HOMO-1→LUMO:0.66, HOMO→LUMO+2:0.17
	T2	1.141	-	-	HOMO→LUMO:0.86,
	T3	2.026	-	-	HOMO→LUMO+2:0.74, HOMO-1→LUMO:0.19
T4	2.446	-	-	HOMO-1→LUMO+2:0.86	

**Tabla 2**

Caracterización de estados excitados en la geometría del estado basal del TMEe6, ZnTMEe6 y PyrTMEe en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Calculados con TDA/CAM-B3LYP(CPCM)/def2-SVP.

Molécula	Estado	VEEs (eV) <sub>[f<sub>osc</sub>]</sub>	λ(nm)	μ  <sup>2</sup> (a.u.) <sup>2</sup>	Atribución
TMEe6	S1(Qy)	2.226 [0.466]	557	8.54	HOMO→LUMO:0.80, HOMO-1→LUMO+1:0.12
	S2(Qx)	2.626 [0.121]	472	1.88	HOMO-1→LUMO:0.64, HOMO→LUMO+1:0.29
	S3(By)	3.454 [2.429]	359	28.70	HOMO→LUMO+1:0.66, HOMO-1→LUMO:0.28
	S4(Bx)	3.516 [2.137]	353	24.80	HOMO-1→LUMO+1:0.76, HOMO→LUMO:0.12
	T1	1.538	-	-	HOMO→LUMO:0.70, HOMO-1→LUMO:0.20
	T2	1.763	-	-	HOMO-1→LUMO:0.70, HOMO→LUMO:0.23
	T3	2.191	-	-	HOMO→LUMO+1:0.88
	T4	2.612	-	-	HOMO-1→LUMO+1:0.87
ZnTMEe6	S1(Qy)	2.235 [0.592]	555	10.81	HOMO→LUMO:0.87
	S2(Qx)	2.680 [0.114]	463	1.75	HOMO-1→LUMO:0.68, HOMO→LUMO+1:0.27
	S3(By)	3.443 [1.977]	360	23.44	HOMO→LUMO+1:0.67, HOMO-1→LUMO:0.23
	S4(n)	3.610 [0.758]	343	8.57	HOMO-2→LUMO:0.60, HOMO-1→LUMO+1:0.18
	S5(σ)	3.658 [0.097]	339	1.08	HOMO-4→LUMO:0.64, HOMO-5→LUMO:0.23
	S6(Bx)	3.706 [1.454]	334	16.01	HOMO-1→LUMO+1:0.62, HOMO-2→LUMO:0.11
	T1	1.486	-	-	HOMO→LUMO:0.90
	T2	1.919	-	-	HOMO-1→LUMO:0.91
T3	2.295	-	-	HOMO→LUMO+1:0.90	
T4	2.730	-	-	HOMO-1→LUMO+1:0.79	
PyrTMEe6	S1(Qy)	2.103 [0.485]	589	9.33	HOMO→LUMO:0.82, HOMO-1→LUMO+2:0.14
	S2(Qx)	2.557 [0.072]	485	1.62	HOMO-1→LUMO:0.64, HOMO→LUMO+2:0.32
	S3(CT)	3.046 [0.013]	407	0.18	HOMO→LUMO+1:0.95
	S4(By)	3.105 [2.284]	364	27.34	HOMO→LUMO+2:0.59
	S5(Bx)	3.258 [1.846]	356	21.63	HOMO-1→LUMO+2:0.63, HOMO→LUMO:0.11
	T1	1.448	-	-	HOMO→LUMO:0.95
	T2	1.634	-	-	HOMO-1→LUMO:0.89
	T3	2.149	-	-	HOMO→LUMO+2:0.90
T4	2.559	-	-	HOMO-1→LUMO+2:0.90	

La Tabla 1 y 2 muestran la caracterización de los estados excitados en la geometría del estado basal  $S_0$  con *full*-TDDFT y TDA/TDDFT respectivamente, para el TMEe6, ZnTMEe6 y PyrTMEe6. De estas tablas es claro que los estados excitados, tanto singletes como tripletes siguen el modelo de 4 orbitales de Goutermann, sin importar se use o no TDA. Esto concuerda con estudios computacionales anteriores (Bevilacqua et al., 2019; Sirohiwal et al., 2020; Tatchen & Pollak, 2008). Usando las contribuciones de cada transición y sus fuerzas del oscilador puede asignarse cada una de estas transiciones electrónicas a sus bandas en el espectro de absorción.

La adición de piridina para el derivado PyrTMEe6 agrega un nuevo estado  $S_3$ , de transferencia de carga (CT) entre el sistema  $\pi$  conjugado del macrociclo de clorina y el anillo aromático de la piridina. Este se ubica entre el segundo y tercer estado del tipo Goutermann. Normalmente los estados de transferencia de carga son relevantes ya que promueven las transiciones de ISC, sin embargo, este estado tiene una energía demasiado alta para considerarlo un canal efectivo de ISC.

**Tabla 3**

*Energías de los estados excitados singlete de baja energía para el ZnTMEe6 usando full-TDDFT y TDA/TDDFT.*

<i>full</i> -TDDFT				TDA/TDDFT			
Estado	Carácter <sup>a</sup>	E (eV)	$f_{osc}$	Estado	Carácter <sup>a</sup>	E (eV)	$f_{osc}$
S1	( $\pi\pi^*$ )	2.075	0.519	S1	( $\pi\pi^*$ )	2.240	0.592
S2	( $\pi\pi^*$ )	2.556	0.139	S2	( $\pi\pi^*$ )	2.680	0.114
S3	( $\pi\pi^*$ )	3.174	1.513	S3	( $\pi\pi^*$ )	3.443	1.977
S4	( $\pi\pi^*$ )	3.480	1.324	S4	( $n\pi^*$ )	3.610	0.758
S5	( $n\pi^*$ )	3.548	0.142	S5	( $\sigma\pi^*$ )	3.658	0.097
S6	( $\sigma\pi^*$ )	3.640	0.032	S6	( $\pi\pi^*$ )	3.706	1.454

<sup>a</sup>Carácter basado en orbitales moleculares

Hay que prestar especial atención con el ZnTMEe6, el cuál para sus resultados con TDA (Tabla 2) muestra dos estados singlete que no son del tipo Goutermann en la región de alta energía,  $\approx 3.6$  eV, antes del cuarto estado singlete de tipo Goutermann: uno de carácter ( $n\pi^*$ ) y otro ( $\sigma\pi^*$ ). En la Tabla 3 se muestra una comparación de las energías de los estados calculadas con *full*-TDDFT y TDA/TDDFT. De esta comparación puede observarse un corrimiento hacia el azul de  $\approx 0.2$  eV, casi sistemático para los estados tipo Goutermann ( $\pi\pi^*$ ) al usar TDA. Los estados no-Goutermann

cerca de 3.6 eV también presentan un corrimiento al azul, pero mucho menor, de aproximadamente 0.05 eV. Una observación similar se encuentra al comparar los resultados TDDFT vs. DFT/MRCI para los estados excitados de la porfirina (Perun et al., 2008) y entre los resultados TDDFT vs. DLPNO-STEOM-CCSD para la clorofila (Sirohiwal et al., 2020).

De la Tabla 3 es claro que el uso de TDA no afecta el carácter de los estados excitados involucrados en ISC, pero sí sus energías. Dado que las velocidades de ISC son sensibles a la diferencia de energías entre los estados singlete y triplete involucrados, y que los estados excitados triplete fueron optimizados haciendo uso de TDA, se calcularon espectros de absorción, fluorescencia y constantes de velocidad de fluorescencia tanto con las energías obtenidas con TDA/TDDFT y *full*-TDDFT, para, por un lado, ser consistentes en los métodos empleados y ver el efecto de las diferencias de energías obtenidas.

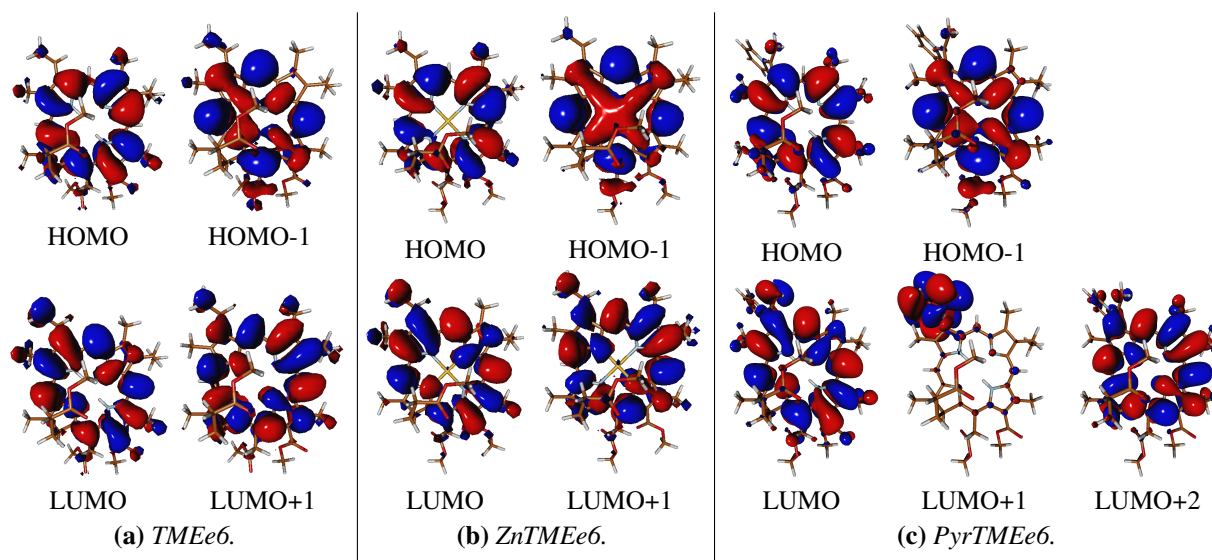
Los orbitales moleculares de frontera calculados se muestran en la Figura 11. Estos orbitales muestran contribución del sustituyente vinilo y piridina en el C3<sup>1</sup>, y una mínima contribución de los sustituyentes metil-ésteres en el C13 y C15, más notable para el orbital HOMO-1. Esta poca contribución de los metil ésteres explica el poco efecto que tienen estos sustituyentes periféricos sobre los procesos fotofísicos, en comparación con sustituyentes directamente conjugados en el macrocilo, previamente reportados de la clorina e6 y clorina p6 en lo que concierne a espectros de absorción, emisión y rendimientos cuánticos medidos experimentalmente (Oseroff et al., 1986; Spikes & Bommer, 1993; Tatchen & Pollak, 2008; Zenkevich et al., 1996).

**6.3.1. Diagramas de energías** Se construyó un diagrama de energías adiabáticas tomando las energías calculadas de las geometrías optimizadas de los estados excitados estudiados respecto a su estado basal para cada molécula estudiada. Adicionalmente, se incluye otro diagrama de energías con las correcciones vibracionales de punto cero (ZPE) y de dispersión D3 de Becke-Jhonson (D3BJ). Estos diagramas se muestran en la Figura 12. En los anexos se incluyen diagramas de energía con detalles de los demás estados excitados para cada geometría optimizada.

Basándose en las energías adiabáticas es posible sugerir canales de ISC entre el estado S<sub>1</sub> ↔

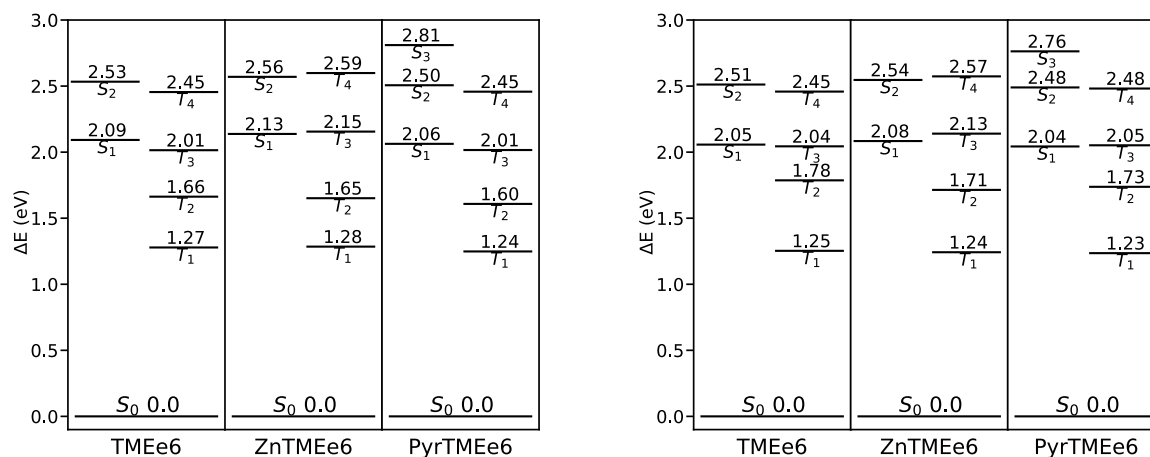
**Figura 11**

Orbitales moleculares de frontera involucrados en las transiciones de baja energía calculados con TDA/CAM-B3LYP(CPCM)/def2-SVP para el TMEe6, ZnTMEe6 y PyrTMEe6.



**Figura 12**

Diagramas de energías para el TMEe6, ZnTMEe6 y PyrTMEe6. Se muestran las energías relativas de los estados excitados en sus geometrías optimizadas respecto a la energía del estado basal. Las energías se dan en eV. Calculadas con TDA/CAM-B3LYP(CPCM)/def2-SVP.



(a) Energías Adiabáticas.

(b) Energías adiabáticas con corrección ZPE y D3BJ.

{T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>} dado que las energías de estos estados tripletes están por debajo, o muy cerca del estado S<sub>1</sub>. Observando la Figura 12(a) se encuentra que el zinc no tiene un efecto notorio sobre las energías de los estados T<sub>1</sub> y T<sub>2</sub>, pero sí un efecto desestabilizador de los estados T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub>, aumentando las energías de estos últimos alrededor de 0.14 eV si se comparan con el TMEe6. De manera similar a

los estados  $T_3$  y  $T_4$ , los estados  $S_1$  y  $S_2$  presentan un aumento de energía de 0.03 eV. Este efecto hace que la brecha de energía entre los estados  $S_1$ - $T_3$  sea menor, haciéndolos casi isoenergéticos, lo cual tiene el potencial de facilitar el ISC para este canal al ser una transición horizontal. Sin embargo, este efecto también aumenta la brecha energética entre  $S_1 \rightsquigarrow \{T_1, T_2\}$ , pudiendo disminuir las velocidades para estos canales.

En contraste, la adición de piridina tiene un efecto diferente. Lo primero es la aparición de un nuevo estado  $S_3$  de transferencia de carga (CT) entre el macrociclo de clorina y el anillo aromático de piridina. Este estado se ubica con una energía de 2.8 eV, y aunque tiene carácter de CT, tiene una energía demasiado alta para favorecer un canal de ISC. La adición de piridina presenta un efecto estabilizador en los estados  $S_1$ ,  $S_2$ ,  $T_1$  y  $T_2$ , disminuyendo las energías de estos estados hasta 0.06 eV comparado con el TMEe6. Este efecto, relativamente pequeño, se observa en los espectros calculados en la siguiente sección como un corrimiento hacia el rojo de las bandas Q de absorción alrededor de 10 nm y haciendo más pequeña la brecha energética entre  $S_1$ - $T_3$ .

#### 6.4. Espectros de absorción calculados de los derivados del trimetil éster de clorina e6

Se calcularon espectros de absorción y fluorescencia con las energías obtenidas con TDA/TDDFT y *full*-TDDFT para el TMEe6 y sus derivados ZnTMEe6 y PyrTMEe6. Estos espectros de absorción se muestran en las Figura 13-18 y fueron calculados bajo el modelo del Hessiano Adiabático el cual toma las geometrías optimizadas de los estados involucrados, sus energías, Hessianos, y momentos dipolares de transición para el cálculo. En las figuras también se muestran las energías verticales  $E_{vert}$ , y las energías adiabáticas  $E_{AD}$  mediante líneas verticales de referencia.

Adicionalmente, se incluyen espectros calculados con un ancho de banda in-homogéneo (parámetro INLINEW) de  $1 \text{ cm}^{-1}$  y a una temperatura de 0 K para simular una pseudo progresión vibracional. Cabe aclarar que no es una progresión vibracional *per se*, ya que por este método no se puede asignar cada modo vibracional a las señales obtenidas debido a que la dependencia vibracional se resuelve en el dominio del tiempo. Sin embargo, este espectro pseudo-progresión vibracional es útil para ubicar la transición 0-0 en los espectros calculados y tener una idea del

origen de las bandas vibracionales calculadas. Los espectros experimentales se muestran como líneas punteadas como comparación.

Para facilitar el análisis, de la Tabla 4 a la 6 se resumen los máximos de banda para las bandas Q tomados de datos experimentales, cálculos TDDFT y los espectros generados con el módulo ESD.

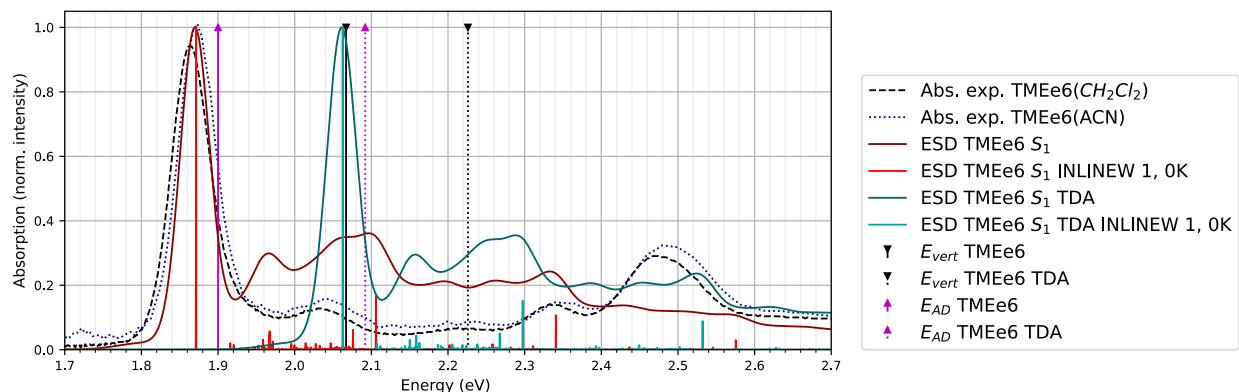
**6.4.1. Espectros de absorción del trimetil éster de clorina e6 (TMEe6)** Para el TMEe6 (Figura 13 y 16, Tabla 4), la banda de absorción  $Q_y(0,0)$ , correspondiente a la transición  $S_0 \rightarrow S_1$ , calculada usando la energía de *full*-TDDFT presenta un máximo a 1.87 eV y muestra un corrimiento al azul de sólo 0.01 eV respecto al espectro experimental del TMEe6 reportado en  $CH_2Cl_2$  (Muñoz & Pinzón, 2022), y concuerda con el espectro de TMEe6 reportado en  $CH_3CN$ [Sin publicar]. Por otra parte, el espectro  $S_0 \rightarrow S_1$  calculado con la energía TDA/TDDFT presenta un corrimiento al azul de 0.2 eV, que es consistente con la diferencia de las energías entre *full*-TDDFT y TDA/TDDFT. En cuanto a la energía de excitación vertical calculada con *full*-TDDFT, esta presenta un corrimiento al azul de 0.18 eV respecto a la banda experimental, mientras que la calculada con TDA/TDDFT presenta un corrimiento al azul de 0.36 eV. Esta desviación es mucho menor para las energías adiabáticas, siendo un corrimiento al azul de 0.03 eV con *full*-TDDFT, y un corrimiento al azul de 0.23 eV con TDA/TDDFT.

Experimentalmente, la banda  $Q_y$  está acompañada por una banda vibracional a 2.039 eV. Los espectros calculados muestran 2 bandas vibracionales importantes para esta transición. Para el caso del espectro calculado con *full*-TDDFT, tiene una banda vibracional de mayor intensidad a 2.096 eV, y otra un poco menos intensa a 1.966 eV. El espectro calculado con TDA/TDDFT presenta las mismas bandas con un desplazamiento de 0.2 eV al azul a 2.288 eV y 2.157 eV respectivamente. Si se compara la banda vibracional del espectro experimental, con la banda vibracional calculada de mayor intensidad, la banda calculada con *full*-TDDFT tiene un corrimiento al azul de 0.06 eV, y con TDA/TDDFT 0.26 eV al azul.

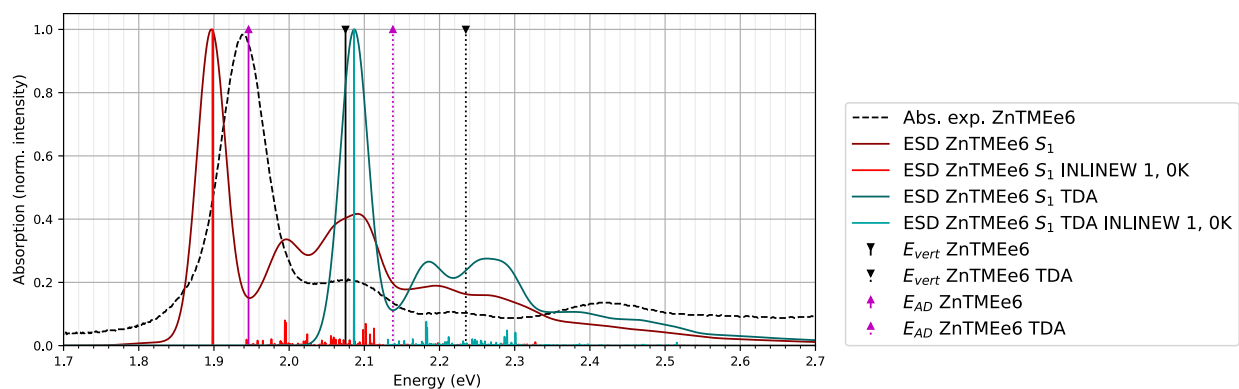
La banda  $Q_x(0,0)$ , correspondiente a la transición  $S_0 \rightarrow S_2$ , experimentalmente se muestra como una banda de baja intensidad a 2.339 eV, y presenta una banda vibracional más intensa a

**Figura 13**

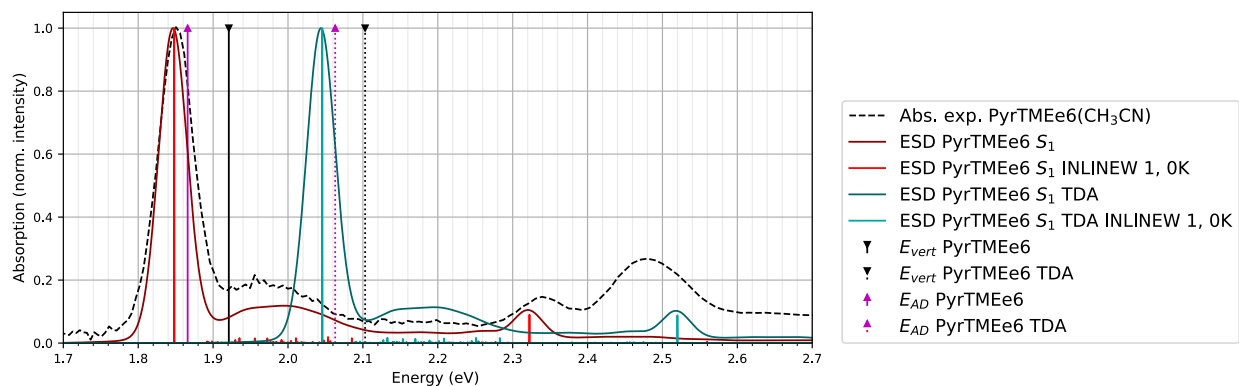
Espectros de absorción  $S_0 \rightarrow S_1$  del TMEe6 calculados con energías TDA/TDDFT y full-TDDFT. Las líneas verticales presentan las energías adiabáticas (en morado) y energías verticales (en negro).

**Figura 14**

Espectros de absorción  $S_0 \rightarrow S_1$  del ZnTMEe6 calculados con energías TDA/TDDFT y full-TDDFT. Las líneas verticales presentan las energías adiabáticas (en morado) y energías verticales (en negro).

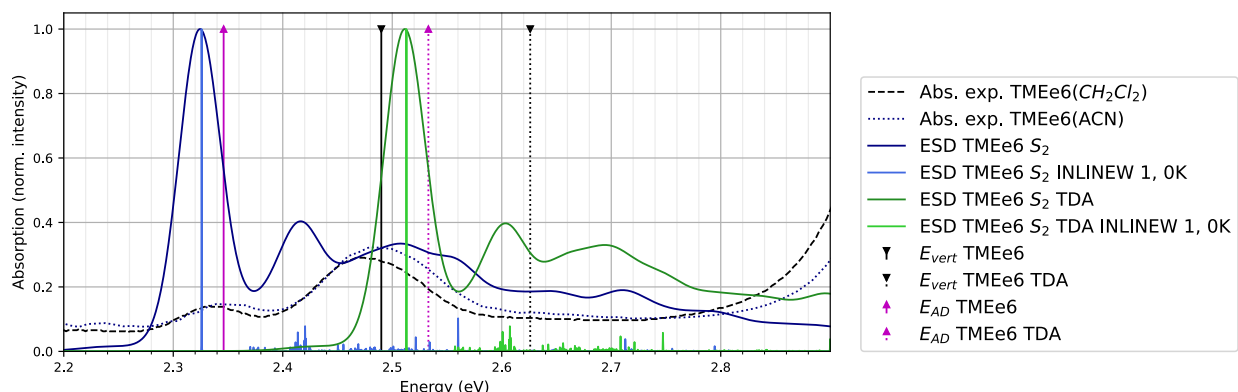
**Figura 15**

Espectros de absorción  $S_0 \rightarrow S_1$  del PyrTMEe6 calculados con energías TDA/TDDFT y full-TDDFT. Las líneas verticales presentan las energías adiabáticas (en morado) y energías verticales (en negro).



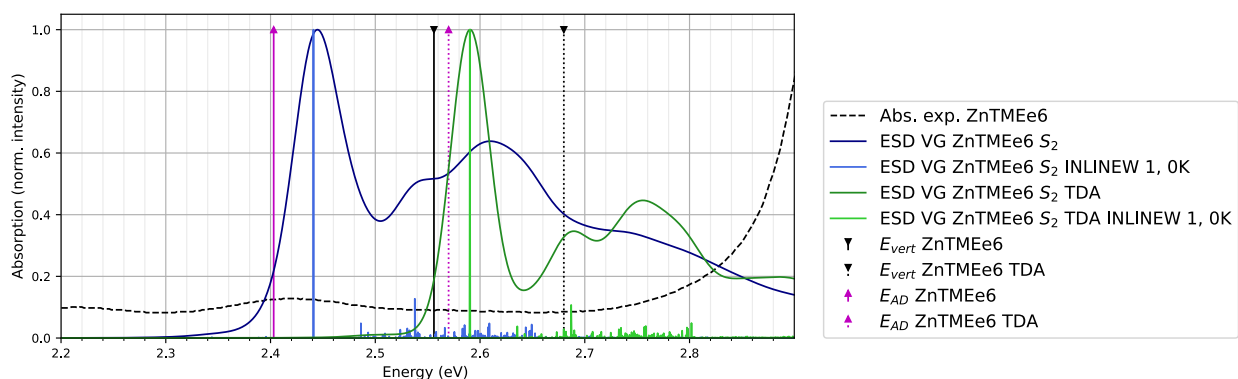
**Figura 16**

*Espectros de absorción  $S_0 \rightarrow S_2$  del TMEe6 calculados con energías TDA/TDDFT y full-TDDFT. Las líneas verticales presentan las energías adiabáticas (en morado) y energías verticales (en negro).*



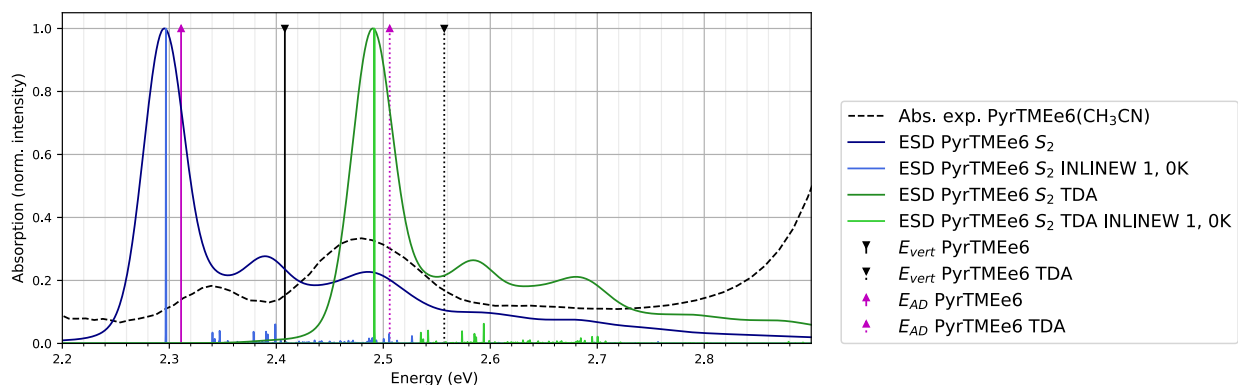
**Figura 17**

*Espectros de absorción  $S_0 \rightarrow S_2$  del ZnTMEe6 calculados con energías TDA/TDDFT y full-TDDFT. Las líneas verticales presentan las energías adiabáticas (en morado) y energías verticales (en negro).*



**Figura 18**

*Espectros de absorción  $S_0 \rightarrow S_2$  del PyrTMEe6 calculados con energías TDA/TDDFT y full-TDDFT. Las líneas verticales presentan las energías adiabáticas (en morado) y energías verticales (en negro).*



**Tabla 4***Máximos de banda de absorción calculados y experimentales para el TMEe6.*

Método	Bandas Q - $\lambda_{max}$ (nm) [eV]			
	Qx (0-0)			Qy (0-0)
CAM-B3LYP	-	528 [2.346]	-	652 [1.900]
TDA/CAM-B3LYP	-	489 [2.533]	-	592 [2.092]
	$S_0 \rightarrow S_1$	-	531 [2.332]	591 [2.096]
ESD	TDA $S_0 \rightarrow S_1$	-	491 [2.524]	541 [2.288]
	$S_0 \rightarrow S_2$	513 [2.416]	533 [2.324]	-
	TDA $S_0 \rightarrow S_2$	476 [2.603]	493 [2.511]	-
Exp.(CH <sub>3</sub> CN)[Sin publicar]		500 [2.479]	530 [2.339]	608 [2.039]
Exp.(CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) (Blanco Ramírez et al., 2022)		501 [2.475]	531 [2.333]	609 [2.037]

**Tabla 5***Máximos de banda de absorción calculados y experimentales para el ZnTMEe6.*

Método	Bandas Q - $\lambda_{max}$ (nm) [eV]			
	Qx (0-0)			Qy (0-0)
CAM-B3LYP	-	515 [2.403]	-	637 [1.946]
TDA/CAM-B3LYP	-	482 [2.570]	-	580 [2.138]
	$S_0 \rightarrow S_1$	-	-	592 [2.091]
ESD	TDA $S_0 \rightarrow S_1$	-	-	547 [2.263]
	$S_0 \rightarrow S_2$	475 [2.610]	507 [2.444]	-
	TDA $S_0 \rightarrow S_2$	450 [2.755]	478 [2.590]	-
Exp.(CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) (Blanco Ramírez et al., 2022)	-	510 [2.431]	597 [2.078]	639 [1.940]

**Tabla 6***Máximos de banda de absorción calculados y experimentales para el PyrTMEe6.*

Método	Bandas Q - $\lambda_{max}$ (nm) [eV]			
	Qx (0-0)			Qy (0-0)
CAM-B3LYP	-	536 [2.311]	-	664 [1.866]
TDA/CAM-B3LYP	-	494 [2.506]	-	601 [2.063]
	$S_0 \rightarrow S_1$	-	534 [2.319]	604-652 [1.90-2.05]
ESD	TDA $S_0 \rightarrow S_1$	-	492 [2.518]	548-590 [2.10-2.26]
	$S_0 \rightarrow S_2$	519 [2.389]	540 [2.296]	-
	TDA $S_0 \rightarrow S_2$	479 [2.584]	497 [2.490]	-
Exp.(CH <sub>3</sub> CN)[Sin publicar]	500 [2.479]	530 [2.339]	600-650 [1.91-2.06]	670 [1.850]

2.479 eV (Blanco Ramírez et al., 2022; Muñoz & Pinzón, 2022; Woodward et al., 1990). Esta asignación de la banda (0-0) como la banda de menor intensidad se hace según los resultados mencionados por Zenkevich et al. (1996). El espectro calculado con *full*-TDDFT para esta transición presenta una banda (0-0) muy intensa a 2.324 eV y dos bandas vibracionales a 2.416 eV y 2.507 eV respectivamente. Contrario al espectro experimental, las bandas vibracionales calculadas no son las más intensas. Por su parte, el espectro calculado usando las energías de TDA/TDDFT muestra el mismo número de bandas y las mismas formas con un corrimiento al azul de 0.2 eV a 2.511 eV, 2.603 eV y 2.694 eV. Las desviaciones de la banda (0-0) calculada, respecto a la banda (0-0) experimental son al rojo de 0.01 eV para el espectro calculado con *full*-TDDFT, y al azul de 0.18 eV para TDA/TDDFT.

En cuanto a la bandas vibracionales para la transición  $S_0 \rightarrow S_2$ , no es del todo claro cuáles bandas calculadas deberían compararse con la experimental. Si se sigue la misma comparación que se hizo para el caso de la transición a  $S_1$ , debería compararse la tercera banda de izquierda a derecha. Para el caso del espectro *full*-TDDFT corresponde a la banda a 2.507 eV con un corrimiento al azul de 0.03 eV, y para el espectro TDA/TDDFT corresponde a la banda a 2.694 eV con un corrimiento al azul de 0.21 eV. En cuanto a las energías de excitación vertical, estas presentan un corrimiento al azul de 0.18 eV y 0.28 para *full*-TDDFT y TDA/TDDFT respectivamente. Las energías adiabáticas presentan una menor desviación de 0.01 eV y 0.19 eV para *full*-TDDFT y TDA/TDDFT respectivamente.

Algo interesante es una banda vibracional de baja intensidad presente en el espectro calculado para la transición  $S_0 \rightarrow S_1$  que contribuye a la región de Qx. Para el caso de *full*-TDDFT se encuentra a 2.332 eV, y para TDA/TDDFT se encuentra a 2.524 eV.

**6.4.2. Espectros de absorción del zinc trimetil éster de clorina e6 (ZnTMEe6)** Para el ZnTMEe6 (Figura 14 y 17, Tabla 5), la banda de absorción  $Q_y(0,0)$ , correspondiente a la transición  $S_0 \rightarrow S_1$ , calculada con las energías de *full*-TDDFT presenta un máximo a 1.896 eV, y muestra un corrimiento al rojo de 0.05 eV respecto a la banda experimental reportada en  $CH_2Cl_2$  (Muñoz & Pinzón, 2022).

Al usar las energías calculadas con TDA/TDDFT, esta banda presenta un corrimiento al azul de 0.15 eV, que nuevamente es consistente con las diferencias de energías adiabáticas calculadas con *full*-TDDFT y TDA/TDDFT. En lo que concierne a energías de excitación vertical calculadas con *full*-TDDFT y TDA/TDDFT, estas presentan un corrimiento al azul respecto a la banda experimental de 0.14 eV y 0.28 eV respectivamente. Esta diferencia, nuevamente, es mucho menor en las energías adiabáticas, donde la energía adiabática calculada con *full*-TDDFT presenta diferencias menores a 0.01 eV y la calculada con TDA/TDDFT un corrimiento al azul de 0.2 eV. El espectro experimental para esta transición Qy está acompañado de una banda vibracional de poca intensidad a 2.078 eV. Los espectros calculados presentan dos bandas vibracionales, al usar energías *full*-TDDFT se presentan a 1.996 eV y 2.090 eV, y para el calculado usando TDA/TDDFT a 2.186 eV y 2.263 eV. Comparando la banda vibracional experimental de 2.078 eV con la calculada de mayor intensidad, se presentan desviaciones al azul de 0.01 eV y 0.18 eV para *full*-TDDFT y TDA/TDDFT, respectivamente.

Experimentalmente, el ZnTMEe6 presenta un desvanecimiento de la banda Qx. Esta pérdida de esta señal suele usarse para confirmar la quelación con el metal (Gouterman, 1978). Sin embargo, en el espectro experimental del ZnTMEe6 se alcanza a distinguir una banda muy débil a 2.431 que correspondería a la transición  $S_0 \rightarrow S_2$ , la banda Qx(0-0). Cabe resaltar que el modelo AH falló para éste cálculo, sin embargo, se pudo obtener un espectro usando el modelo VG (*vertical gradient*), y se presenta en la Figura 17. Los espectros calculados para la transición  $S_0 \rightarrow S_2(0-0)$  presentan máximos a 2.444 eV y 2.590 eV, mostrando desviaciones al azul de 0.01 eV y 0.16 eV dependiendo si se usa *full*-TDDFT o TDA/TDDFT respectivamente. Respecto a las energías de excitación vertical calculadas con *full*-TDDFT y TDA/TDDFT, estas presentan una desviación de 0.13 eV y 0.25 eV al azul respectivamente. Las energías adiabáticas por su parte presentan desviaciones al rojo de 0.03 eV y al azul de 0.14 eV según fueron calculadas con *full*-TDDFT y TDA/TDDFT respectivamente. Experimentalmente, no se observan bandas vibracionales de la banda Qx debido a la baja intensidad para la transición. Sin embargo, los espectros calculados sí presentan bandas vibracionales. A diferencia del TMEe6, el espectro calculado para la transición  $S_0 \rightarrow S_1$  no presenta sobretonos vibracionales en la región de Qx.

### 6.4.3. Espectros de absorción del derivado piridinio del trimetil éster de clorina e6 (PyrTMEe6)

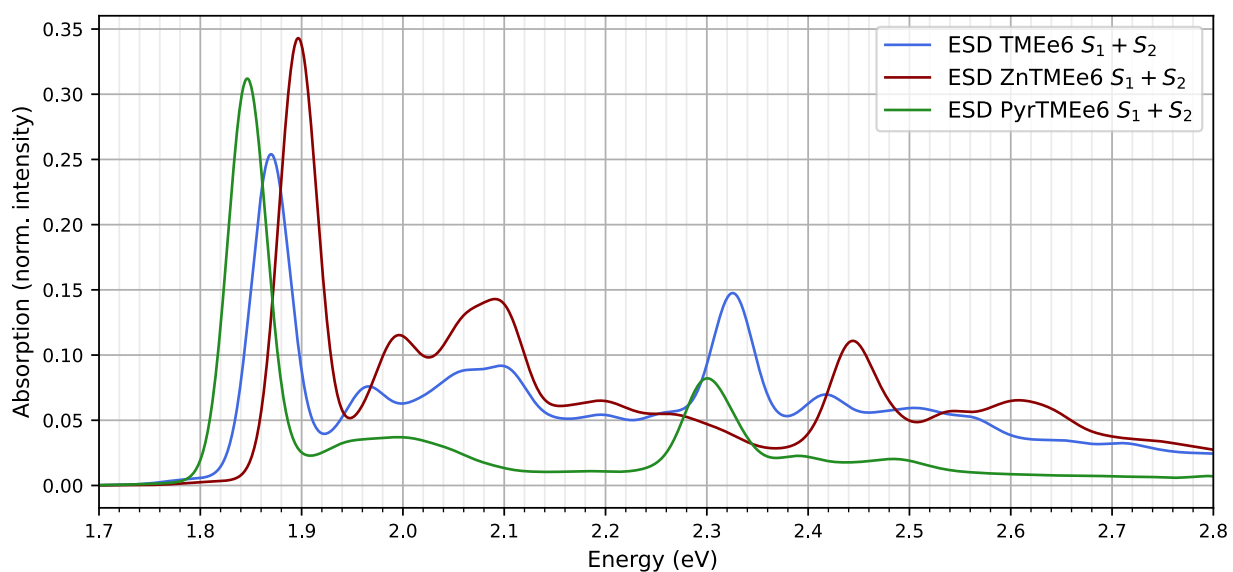
Para el derivado PyrTMEe6 (Figura 15 y 18, Tabla 6), la banda de absorción de Qy(0-0), correspondiente a la transición  $S_0 \rightarrow S_1$ , calculada con las energías de *full*-TDDFT presenta un máximo a 1.846 eV, mostrando un corrimiento de menos de 0.01 eV respecto a la banda experimental presente a 1.850 eV [Sin publicar]. Por su parte, el espectro calculado usando energías TDA/TDDFT presenta un máximo a 2.044 eV, con un corrimiento al azul de 0.19 eV respecto a la banda experimental. Estos corrimientos son consistentes con las diferencias de energías adiabáticas calculadas con *full*-TDDFT y TDA/TDDFT. Las energías de excitación vertical para esta transición tienen un corrimiento al azul de 0.07 eV y 0.25 eV según fueran calculadas con *full*-TDDFT y TDA/TDDFT, respectivamente. Mientras que las energías adiabáticas presentan un menor corrimiento al azul de 0.016 eV y 0.213 eV respectivamente. A diferencia de las dos moléculas anteriores, el espectro experimental del derivado PyrTMEe6, en su banda vibracional de la banda Qy se muestra más achatada abarcando la región comprendida entre 1.91-2.06 eV. Los espectros calculados logran replicar la forma de esta banda vibracional bastante bien, abarcando una región entre 1.90-2.05 eV según se usan energías calculadas con *full*-TDDFT, y 2.10-2.26 eV si se usan energías calculadas con TDA/TDDFT.

La banda Qx, correspondiente a la transición  $S_0 \rightarrow S_2$ , experimentalmente es muy similar a la banda Qx del TMEe6, mostrando dos máximos a 2.339 eV y 2.479 eV. Al igual que para el TMEe6, la banda a 2.339 eV es menos intensa que la de 2.479 eV. Los espectros calculados para esta transición muestran un máximo a 2.296 eV y 2.490 eV, mostrando desviaciones de 0.04 eV al rojo, y 0.15 eV al azul respecto a la banda experimental según se usen energías calculadas con *full*-TDDFT y TDA/TDDFT respectivamente. En cuanto a las energías de excitación vertical, estas presentan desviaciones de 0.06 eV y 0.22 eV al azul para *full*-TDDFT y TDA/TDDFT respectivamente. Las energías adiabáticas calculadas muestran una desviación más pequeña de 0.03 eV al rojo y 0.17 eV al azul para *full*-TDDFT y TDA/TDDFT, respectivamente. Experimentalmente, la banda vibracional en la región Qx se presenta como una banda a 2.479 eV más intensa que la correspondiente a la transición Qx(0-0). Los espectros calculados muestran dos bandas vibracionales a 2.389 eV y 2.490 eV para el espectro calculado con *full*-TDDFT, y a 2.584 eV y 2.690 eV para el espectro calculado

con TDA/TDDFT. Al igual que para los casos anteriores, no queda claro cuál de las dos bandas vibracionales calculadas deberían compararse con la banda vibracional experimental. Siguiendo las comparaciones hechas anteriormente para el TMEe6, al comparar la tercera banda de izquierda a derecha, a 2.490 eV y 2.690 eV para *full*-TDDFT y TDA/TDDFT, respectivamente, se tienen desviaciones de 0.01 eV y 0.21 eV al azul, respectivamente.

### Figura 19

*Espectros de absorción calculados para el TMEe6, ZnTMEe6 y PyrTMEe6 a partir de energías full-TDDFT.*



**6.4.4. Conclusiones generales sobre los espectros de absorción calculados** En la Figura 19 se muestran los espectros calculados con energías *full*-TDDFT para las tres moléculas estudiadas. De esta figura puede observarse que la adición de piridina ocasiona un corrimiento al rojo de 0.023 eV (8 nm) para la banda Q<sub>y</sub>. En cambio, la adición de zinc ocasiona un corrimiento al azul de 0.027 eV (9 nm) para la banda Q<sub>y</sub>. Sobre la banda Q<sub>x</sub>, la adición de piridina también produce un corrimiento al rojo de 0.028 eV (8 nm) mientras que la adición de zinc produce un desplazamiento al azul de 0.12 eV (26 nm). Estos desplazamientos coinciden con los observados experimentalmente.

De las comparaciones anteriores entre espectros calculados y experimentales, en general se pueden afirmar varias cosas. Lo primero es que los espectros calculados con las energías de *full*-TDDFT presentan desviaciones muy pequeñas en transiciones (0-0), menores a 0.05 eV

comparados con las bandas  $Q_y(0-0)$  y  $Q_x(0-0)$  experimentales. Las mayores diferencias respecto a los máximos de cada banda se presentaron para el derivado con zinc. Por otra parte, todos los espectros calculados con TDA/TDDFT presentan un corrimiento sistemático al azul de alrededor de 0.2 eV, relacionado directamente con la energía calculada con TDA para los estados singlete y conservan la misma forma de los espectros calculados con *full*-TDDFT. Las diferencias entre las bandas (0-0) calculadas y experimentales pueden deberse al método utilizado para calcular la estructura electrónica, y aunque son pequeñas, podrían mejorarse al usar una base más grande como def2-TZVP, que es actualmente el estándar para publicaciones. Sin embargo, el desempeño con la base def2-SVP es aceptable, teniendo en cuenta que desviaciones menores a 0.3 eV entran dentro del error esperado para cálculos TDDFT.

En lo que comprende a las energías de excitación vertical, éstas presentan mayores desviaciones que las energías adiabáticas calculadas. Las energías adiabáticas en general muestran un leve corrimiento al azul de alrededor de 0.03 eV al compararlas con los máximos de banda calculados.

Finalmente, las bandas vibracionales presentan algunas diferencias respecto a los espectros experimentales, mostrando para el TMEe6 y el ZnTMEe6 bandas adicionales para las transiciones  $S_0 \rightarrow S_1$ , y no describen correctamente las intensidades para la transición  $S_0 \rightarrow S_2$  para las tres moléculas estudiadas. Estas diferencias podrían estar directamente relacionadas con la calidad del Hessiano obtenido bajo el modelo del oscilador armónico, ya que éste almacena información de los modos vibracionales que describen esas bandas (Do Casal et al., 2023). En la literatura se encuentran estudios donde reportan que los funcionales híbridos, como el usado en este proyecto, suelen sobrestimar las energías de los modos vibracionales calculados debido a la cantidad de intercambio HF añadido, que usualmente se corrige con un factor de escala (Pracht, Grant & Grimme, 2020). En el benchmark realizado por Pratch *et al.* recomiendan usar el funcional B3LYP con corrección de dispersión D3BJ, junto con una base por lo menos triple zeta y un factor de escala para el cálculo de frecuencias vibracionales para obtener una descripción más cercana a datos experimentales. Habría que volver a calcular frecuencias vibracionales, y espectros con esta combinación para evaluar el efecto que tendría esta modificación sobre las bandas vibracionales de los espectros calculados.

### 6.5. Espectros de fluorescencia calculados de los derivados del trimetil éster de clorina e6

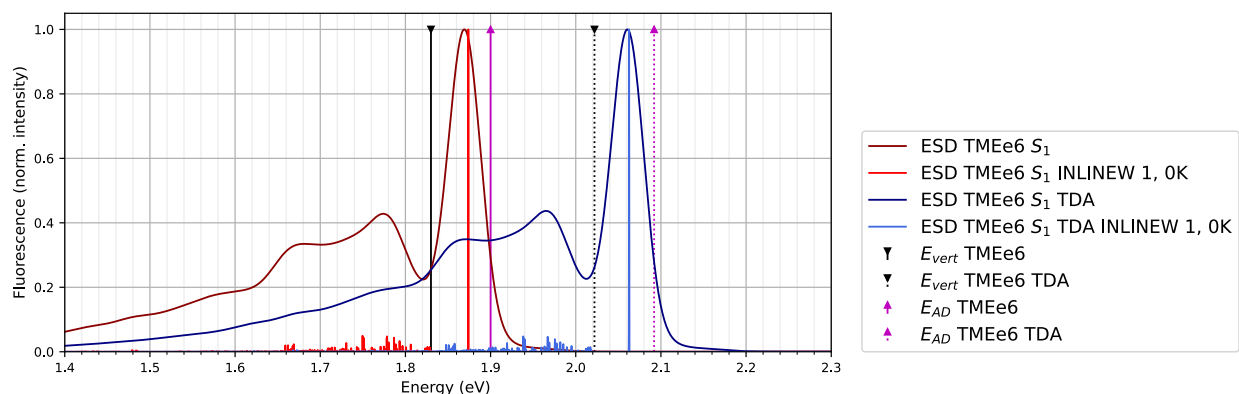
Se calcularon espectros de fluorescencia para el TMEe6, ZnTME6 y PyrTMEe6 con las energías obtenidas con *full*-TDDFT y TDA/TDDFT usando el modelo del Hessiano Adiabático. Estos espectros se muestran de la Figura 20-22. Se añaden las energías verticales de des-excitación  $E_{\text{vert}}$  calculadas en el mínimo de  $S_1$  y las energías adiabáticas  $E_{AD}$ . Además, se incluyen espectros calculados con un ancho de banda inhomogéneo de  $1 \text{ cm}^{-1}$  (parámetro INLINEW) y una temperatura de 0 K para realizar una pseudo progresión vibracional e identificar la transición (0-0).

Para el TMEe6 (ver Figura 20) el espectro de fluorescencia calculado con *full*-TDDFT muestra un máximo de emisión a 1.87 eV (663 nm), que está cerca del valor reportado de 668 nm para clorina e6 en etanol (Zenkevich et al., 1996), y del 663 nm de derivados *o*-QM-TMEe6 en DMF (Menezes et al., 2014). Este máximo de emisión corresponde a la transición 0-0 de  $S_1 \rightarrow S_0$ . En comparación, el espectro calculado con energías TDA/TDDFT presenta un máximo a 2.060 eV (602 nm), mostrando un corrimiento al azul de 0.2 eV, consistente con las diferencias en las energías calculadas con *full*-TDDFT y TDA/TDDFT. Adicionalmente, el espectro calculado muestra bandas vibracionales que se ubican entre 1.64-1.82 eV según si se usa *full*-TDDFT o 1.82-2.0 eV si se usa TDA/TDDFT. Esta banda coincide con la banda vibracional de fluorescencia de la Figura 10 de muy baja intensidad que se logra distinguir por encima de 700 nm. En cuanto a las energías verticales de des-excitación, estas presentan un ligero corrimiento al rojo de 0.03 eV respecto a los espectros calculados. Las energías adiabáticas por su parte se encuentran desplazadas al azul por 0.03 eV. Esta diferencia en el corrimiento de las energías verticales respecto absorción, es fácilmente entendible si se considera que el mínimo del estado excitado  $S_1$  no coincide con el mínimo del estado basal, por lo que una des-excitación vertical de  $S_1 \rightarrow S_0$  es menos energética que la excitación vertical de  $S_0 \rightarrow S_1$ .

Para el derivado ZnTMEe6 (ver Figura 21) el espectro de fluorescencia calculado con energías *full*-TDDFT muestra un máximo de emisión a 1.89 eV (655 nm), cercano al valor reportado de 650 nm para ZnTMEe6 en DMF (Menezes et al., 2014). En comparación, el espectro calculado con TDA/TDDFT muestra un máximo a 2.084 eV (595 nm), mostrando un corrimiento al azul de 0.19 eV. Ambos espectros de fluorescencia anteriormente mencionados presentan una banda

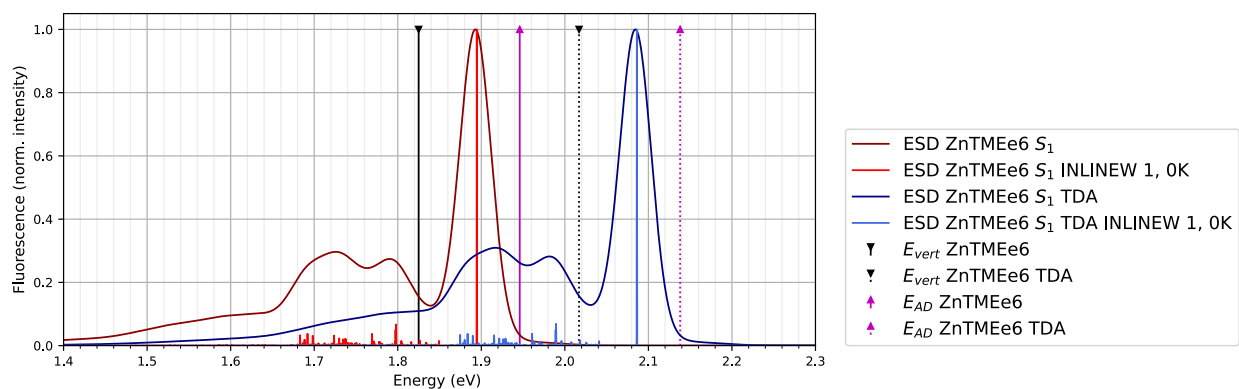
**Figura 20**

*Espectro de fluorescencia para el TMEe6 calculados con energías TDA/TDDFT y full-TDDFT. Las líneas verticales presentan las energías adiabáticas (en morado) y energías verticales (en negro).*



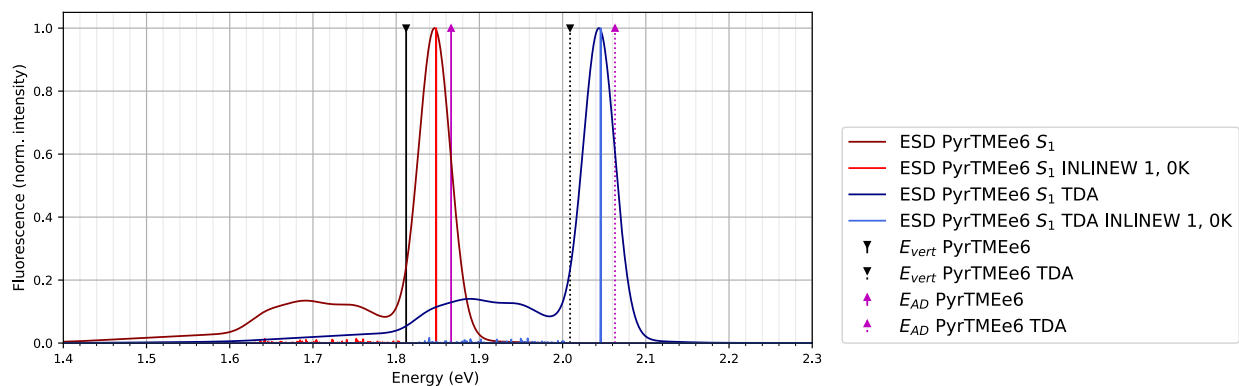
**Figura 21**

*Espectro de fluorescencia para el ZnTMEe6 calculados con energías TDA/TDDFT y full-TDDFT. Las líneas verticales presentan las energías adiabáticas (en morado) y energías verticales (en negro).*



**Figura 22**

*Espectro de fluorescencia para el PyrTMEe6 calculados con energías TDA/TDDFT y full-TDDFT. Las líneas verticales presentan las energías adiabáticas (en morado) y energías verticales (en negro).*



vibracional entre 1.66-1.84 eV (*full*-TDDFT) y 1.85-2.02 eV (TDA/TDDFT), que experimentalmente se reporta como una banda de baja intensidad de tipo hombro a 705 nm. Las energías verticales de des-excitación presentan un leve corrimiento al rojo de 0.06 eV respecto a los espectros calculados, mientras que las energías adiabáticas presentan un ligero corrimiento al azul de 0.05 eV.

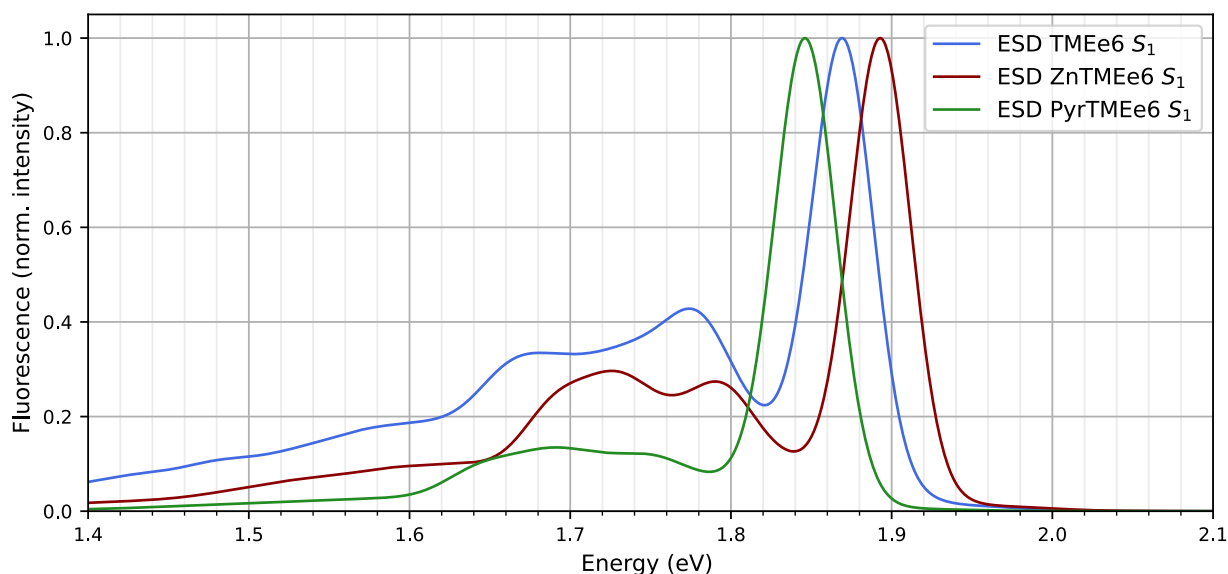
Para el derivado PyrTMEe6 (ver Figura 22), el espectro de fluorescencia calculado *full*-TDDFT muestra un máximo de emisión a 1.846 eV y una banda vibracional ente 1.6-1.8 eV. Mientras que el espectro calculado usando TDA/TDDFT muestra un máximo de emisión a 2.043 eV y una banda vibracional entre 1.8-2.0 eV. Para esta molécula no se tienen datos experimentales de fluorescencia para hacer comparación. Las energías verticales de des-excitación calculadas se encuentran desplazadas al rojo por 0.03 eV respecto los espectros calculados, mientras que las energías adiabáticas muestran un corrimiento al azul de 0.02 eV.

**6.5.1. Conclusiones generales sobre los espectros de fluorescencia calculados** De los espectros de fluorescencia calculados se observa que en general, aquellos que fueron calculados con energías *full*-TDDFT se acercan muy bien a los valores de los máximos reportados en la literatura, y aquellos que usaron energías TDA/TDDFT presentan un corrimiento sistemático de 0.2 eV al azul debido a la sobrestimación que presenta el funcional CAM-B3LYP sobre los estados singletes al usar la aproximación de Tamm-Dancoff (Peach & Tozer, 2012; Peach et al., 2013). Además, los espectros de fluorescencia calculados se podrían describir como una imagen especular de los espectros de absorción  $S_0 \rightarrow S_1$ . La banda máxima de fluorescencia coincide con la banda máxima de absorción para la banda Qy.

En la Figura 23 se muestran los espectros de fluorescencia para el TMEe6 y sus derivados ZnTMEe6 y PyrTMEe6. En la figura sólo se muestran los espectros calculados con energías *full*-TDDFT. Se observan las mismas tendencias encontradas para la banda Qy de absorción: si se comparan con el TMEe6, el derivado PyrTMEe6 presenta un corrimiento al rojo de 0.03 eV en su máximo de emisión, mientras que el ZnTMEe6 presenta un ligero corrimiento al azul de 0.03 eV.

**Figura 23**

*Espectros de fluorescencia calculados para el TMEe6, ZnTMEe6 y PyrTMEe6 calculados con energías full-TDDFT.*



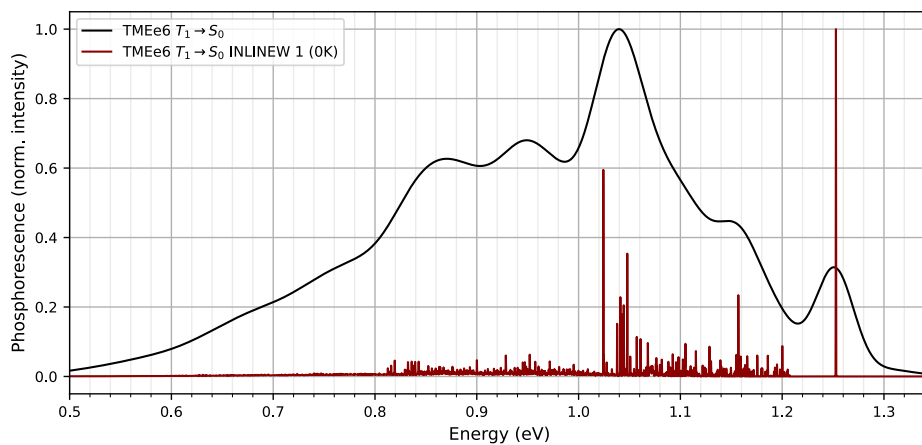
### 6.6. Espectros de fosforescencia calculados de los derivados del trimetil éster de clorina e6

Los espectros de fosforescencia calculados se presentan en las figuras 24, 25 y 26. Estos espectros están acompañados de una pseudo-progresión vibracional calculada con un ancho de banda inhomogéneo de  $1 \text{ cm}^{-1}$  y una temperatura de 0 K. Además, los espectros mostrados son la suma normalizada de los espectros para cada subnivel (-1,0,1) del estado triplete de menor energía  $T_1$ . Aunque estas moléculas no sean conocidas por su fosforescencia, ya que no fosforecen a temperatura ambiente, este proceso es clave para el estudio de los fotosensibilizadores, ya que las energías de los estados tripletes pueden medirse experimentalmente de esta propiedad y su velocidad determina si el fotosensibilizador permanece el tiempo suficiente en sus estados tripletes para sensibilizar el oxígeno circundante (Zenkevich et al., 1996).

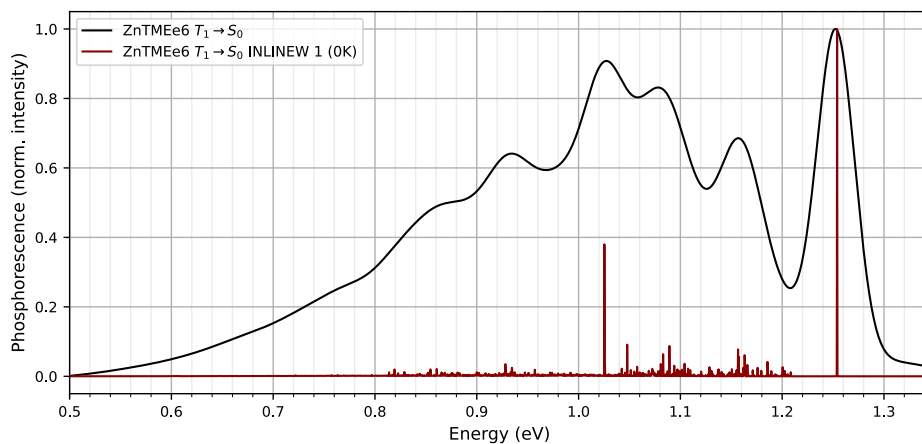
Los espectros calculados muestran características similares para las tres moléculas bajo investigación, se componen de dos bandas principales: Una transición (0-0) alrededor de 1.25 eV, y otra banda más ancha, por efectos vibracionales entre 0.8-1.2 eV, con un máximo aproximadamente a 1.05 eV. Estos espectros calculados son similares al espectro experimental de dos bandas reportado

**Figura 24**

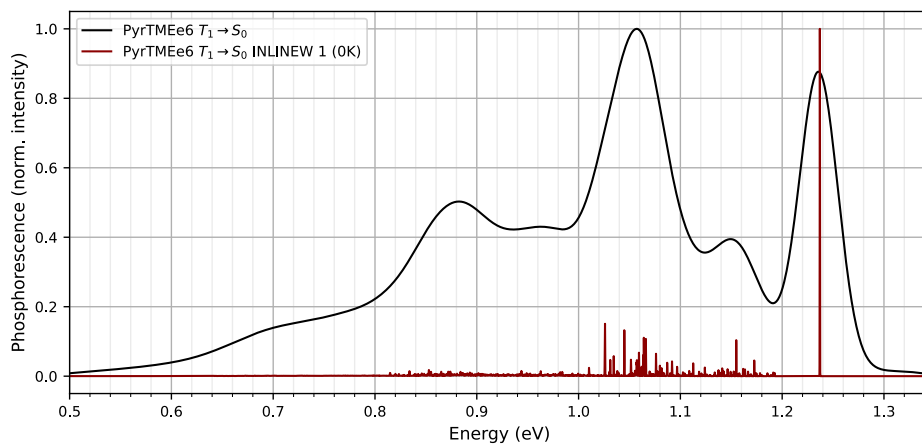
*Espectro de fosforescencia para el TMEe6 calculado con energías TDA/TDDFT.*

**Figura 25**

*Espectro de fosforescencia para el ZnTMEe6 calculado con energías TDA/TDDFT.*

**Figura 26**

*Espectro de fosforescencia para el PyrTMEe6 calculado con energías TDA/TDDFT.*

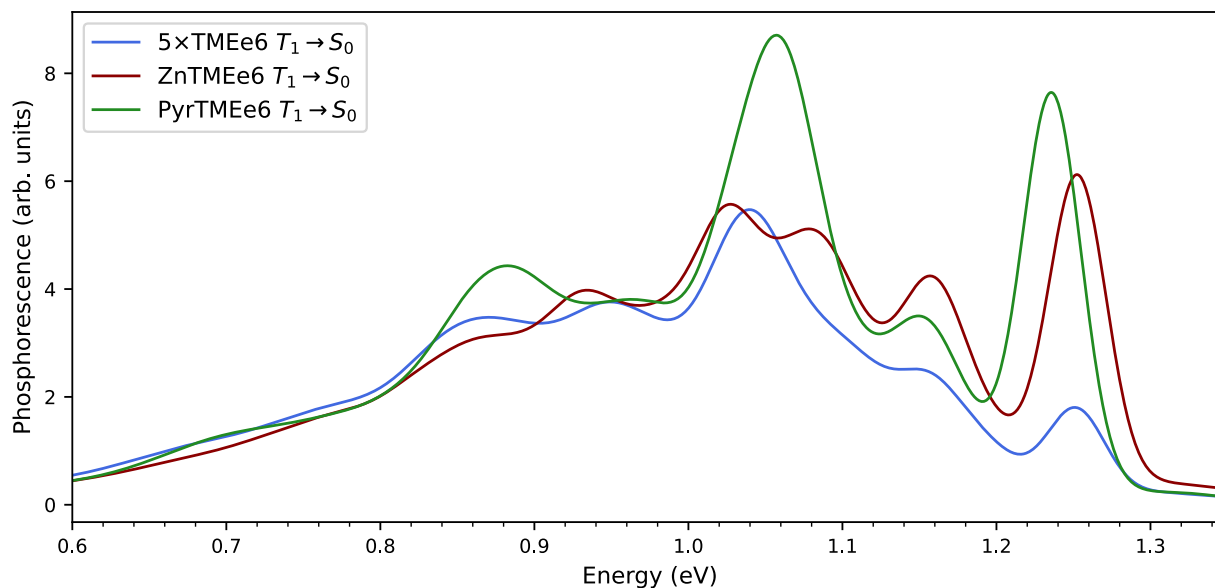


para la clorina e6 (Zenkevich et al., 1996) que se muestra en la Figura 10, el cual presenta máximos de banda a 886 nm (1.40 eV), y 1030 nm (1.20 eV). Comparando estos valores experimentales con el espectro calculado de fosforescencia del TMEe6, el espectro calculado presenta un corrimiento de 0.2 eV hacia el rojo. Este corrimiento sugiere que las energías de los tripletes calculadas por TDA/TDDFT están subestimadas, lo cual es consistente con los resultados de Peach y Tozer, quienes ya han reportado que las energías de los estados tripletes al usar el funcional CAM-B3LYP suelen subestimarse cerca de 0.2 eV (Peach et al., 2013). La pseudo-progresión vibracional muestra que los aportes vibracionales de la banda ancha entre 0.8-1.2 eV pueden separarse según su intensidad en una región de mediana intensidad entre 1.02-1.20 eV, y otra de baja intensidad entre 0.80-1.00 eV.

La Figura 27 muestra una comparación de los espectros de fosforescencia calculados para el TMEe6 y sus derivados ZnTMEe6 y PyrTMEe6. El espectro del TMEe6 se multiplicó por un factor 5 para facilitar la comparación. Puede observarse pequeños corrimientos de la banda (0-0) similares en dirección a los observados para absorción y fluorescencia pero más pequeños, menores a 0.02 eV. Tanto la adición de zinc como piridina aumenta la intensidad del espectro de fosforescencia calculado por lo menos en un factor 5, siendo mayor al adicionar piridina. Las bandas vibracionales también presentan corrimientos, pero estos no siguen la tendencia observada para la transición (0-0) y muestran diferencias en la forma general de las bandas.

**Figura 27**

Espectros de fosforescencia para TMEe6, ZnTMEe6 y PyrTMEe6, calculados con energías TDA/TDDFT. La intensidad del TMEe6 se ajustó a un factor 5 para facilitar la comparación con los del ZnTMEe6 y PyrTMEe6.

**6.7. Constantes de velocidad de los derivados del trimetil éster de clorina e6**

Se calcularon las constantes de velocidad de los procesos de fluorescencia, fosforescencia y entrecruzamiento de sistemas para cada una de las moléculas estudiadas: TMEe6, ZnTMEe6 y PyrTMEe6. El estudio de estos procesos de forma conjunta es fundamental para entender el funcionamiento de los fotosensibilizadores, ya que su actividad es el resultado del balance de los canales de desactivación como se muestra en la Figura 4.

**6.7.1. Fluorescencia** En la Tabla 7 se muestran las constantes de velocidad de fluorescencia calculadas para el TMEe6, y sus derivados ZnTMEe6 y PyrTME6, junto con algunos valores experimentales reportados en la literatura.

**Tabla 7**

Constantes de velocidad de fluorescencia calculadas con el formalismo de integral de camino a partir de geometrías y energías CAM-B3LYP(CPCM)/def2-SVP, y experimentales calculadas a partir de tiempos de vida media de fluorescencia.

Molécula	$E_{AD}$ (eV)	$\lambda_F$ (nm)	$k_F^{FCHT}$ (s <sup>-1</sup> )	%HT	$k_F^{FC}$ (s <sup>-1</sup> )
TMEe6 ( <i>full</i> -TDDFT)	1.900	664	$1.44 \times 10^8$	26.14	$1.06 \times 10^8$
TMEe6 (TDA/TDDFT)	2.092	602	$2.08 \times 10^8$	27.07	$1.52 \times 10^8$
Exp. Clorina e6 en etanol (Zenkevich et al., 1996)		668	$2.27 \times 10^8$		
Exp. <i>o</i> -QM-TMEe6 en DMF (Menezes et al., 2014)		664	$2.85 \times 10^8$		
ZnTMEe6 ( <i>full</i> -TDDFT)	1.946	655	$1.90 \times 10^8$	25.82	$1.41 \times 10^8$
ZnTMEe6 (TDA/TDDFT)	2.138	595	$2.79 \times 10^8$	27.40	$2.02 \times 10^8$
Exp. ZnTMEe6 en DMF (Menezes et al., 2014)		650	$3.20 \times 10^8$		
PyrTMEe6 ( <i>full</i> -TDDFT)	1.866	672	$1.59 \times 10^8$	14.69	$1.36 \times 10^8$
PyrTMEe6 (TDA/TDDFT)	2.063	607	$2.21 \times 10^8$	15.40	$1.87 \times 10^8$
Exp. Piridina metil piro-feoforbida <i>a</i> en CH <sub>3</sub> CN (Takahashi, Ogasawara, Echizen et al., 2019)		678	$4.65 \times 10^8$		

$E_{AD}$  es la diferencia de energía adiabática entre el estado basal  $S_0$  y el primer estado singlete excitado  $S_1$ .

$\lambda_F$ (nm) es la longitud de onda de máxima intensidad del espectro de fluorescencia calculado.

$k_F^{FCHT}$  es la constante de velocidad calculada con las contribuciones Herzberg-Teller.

%HT es la contribución Herzberg-Teller a la constante calculada, y  $k_F^{FC}$  es la constante de velocidad calculada sin las contribuciones Herzberg-Teller, únicamente con la aproximación Franck-Condon.

En la literatura se encontraron constantes de velocidad de fluorescencia para derivados *o*-QM-TMEe6 y ZnTMEe6 en DMF (Menezes et al., 2014), para clorina e6 y clorina p6 en etanol (Zenkevich et al., 1996), y para piridina metil pirofeoforbida *a* (Takahashi, Ogasawara, Shinozaki & Tamiaki, 2019), los cuales fueron usados como comparación. Es claro que algunas de estas comparaciones no son las más apropiadas, pero son los datos experimentales disponibles que más se acercan a las moléculas estudiadas.

Revisando la Tabla 7, se pueden hacer las siguientes afirmaciones: Lo primero, es que las constantes calculadas con base en energías TDA/TDDFT son más altas que aquellas calculadas con energías *full*-TDDFT, alrededor de un 44% para TMEe6, un 47% para ZnTMEe6, y un 39% para PyrTMEe6. Esto se debe a que las energías TDA/TDDFT son más altas que las calculadas con *full*-TDDFT. Como se discutió en la sección anterior, esta sobreestimación de las energías

provoca un corrimiento al azul de 0.2 eV en los espectros, pero afecta las constantes de velocidad de fluorescencia haciéndolas más altas y acercándolas a las constantes experimentales.

Por otra parte, podemos observar los efectos Herzberg-Teller (HT). Las constantes calculadas con los efectos HT ( $k_F^{FCHT}$ ) son un 36-37% más altas para el TMEe6, un 35-38% más altas para el ZnTMEe6 y un 17-18% más altas para el PyrTMEe6 si se comparan con las constantes de fluorescencia calculadas únicamente con la aproximación Franck-Condon ( $k_F^{FC}$ ).

Ahora, si se comparan las constantes de fluorescencia calculadas ( $k_F^{FCHT}$ ), tanto TDA/TDDFT como *full*-TDDFT, con los datos experimentales, todas estas están subestimadas. Si se comparan las constantes de fluorescencia calculadas para el TMEe6 con los datos de la clorina e6 en etanol, asumiendo que comparte propiedades fotofísicas similares al TMEe6 dado que sus espectros son iguales (ver Figura 10), están subestimadas un 36% (*full*-TDDFT) y un 8% (TDA/TDDFT). Si se comparan las constantes de fluorescencia calculadas para el ZnTMEe6 con los datos de ZnTMEe6 en DMF, están subestimadas un 40% (*full*-TDDFT) y un 13% (TDA/TDDFT). En la Tabla 7 se muestra la constante experimental del derivado piridinio de la metil piro-feoforbida *a*, ya que no se cuenta con datos experimentales relacionados con la constante de velocidad de fluorescencia del PyrTMEe6. No obstante, comparar la constante calculada para el PyrTMEe6 con este otro derivado no es apropiado. Aunque las comparaciones hechas aquí muestren porcentajes de error aparentemente grandes, alrededor de 30-40% vale la pena resaltar que estas constantes experimentales suelen variar varios órdenes de magnitud (Bousquet et al., 2023; Turro et al., 2009), y los porcentajes de error que se muestran aquí, tanto para las constantes calculadas con las energías *full*-TDDFT como TDA/TDDFT se encuentran dentro de los rangos encontrados por los autores de la implementación del método en ORCA (de Souza et al., 2018) y otros autores que han venido evaluando esta implementación en los últimos años (Bousquet et al., 2023; Do Casal et al., 2023; Veys et al., 2023).

**6.7.2. Fosforescencia** En la Tabla 8 se muestran las constantes de fosforescencia,  $k_p$ , calculadas para el TMEe6 y sus derivados ZnTMEe6 y PyrTMEe6.

**Tabla 8**

Constantes de velocidad de fosforescencia para el TMEe6, ZnTMEe6 y PyrTMEe6. Calculadas con el formalismo de integral de camino a partir de energías TDA/CAM-B3LYP(CPCM)/def2-SVP.

Molécula	TMEe6		ZnTMEe6		PyrTMEe6	
Canal	T <sub>1</sub> → S <sub>0</sub>		T <sub>1</sub> → S <sub>0</sub>		T <sub>1</sub> → S <sub>0</sub>	
Subnivel	k <sub>P</sub> (s <sup>-1</sup> )	HT cont. (%) <sup>a</sup>	k <sub>P</sub> (s <sup>-1</sup> )	HT cont. (%) <sup>a</sup>	k <sub>P</sub> (s <sup>-1</sup> )	HT cont. (%) <sup>a</sup>
1	1.46	90.38	4.09	98.74	0.97	89.50
0	0.29	49.55	4.52	93.13	1.37	98.85
-1	3.49	93.68	15.64	37.04	24.39	89.89
Total	1.75	90.33 <sup>b</sup>	8.09 <sup>c</sup>	57.90 <sup>b</sup>	8.91 <sup>c</sup>	90.34 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> HT cont.(%): Contribuciones Herzberg-Teller como porcentaje.

<sup>b</sup>Como el promedio ponderado de las contribuciones Herzberg-Teller (%).

<sup>c</sup>Como el promedio de las constantes de velocidad.

Las constantes de fosforescencia calculadas están en el orden de 10<sup>0</sup>, y si las comparamos con las constantes de fluorescencia mostradas en la Tabla 7 y de ISC mostradas en la Tabla 9-11 son ocho órdenes de magnitud más pequeñas. El hecho de que el proceso de fosforescencia sea tan lento, explica por qué estas moléculas puedan usarse para sensibilizar otras moléculas como el oxígeno. Ya que la molécula permanece el tiempo suficiente en el estado triplete, no se desactiva por fosforescencia con la suficiente rapidez, lo que permite se desactive interactuando con otras moléculas, como el oxígeno, en el proceso que se conoce como sensibilización.

Tanto el efecto del zinc como la inclusión de piridina en la estructura del TMEe6 tiene un efecto similar sobre la magnitud de la constante de fosforescencia, aumentándola, pero por diferentes vías: el zinc por el efecto del átomo pesado y la piridina por efectos vibracionales. Para el derivado PyrTMEe6, las altas contribuciones de los efectos Herzberg-Teller, de alrededor de 90% muestran la importancia de los efectos vibracionales sobre la constante de fosforescencia. Para el caso del derivado ZnTMEe6 su aporte HT ponderado es menor, alrededor de 58%, ya que el zinc al ser un metal con más electrones podría promover el acoplamiento espín-orbital mediante el efecto de átomo pesado (Turro et al., 2009).

**6.7.3. Entrecruzamiento de sistemas (ISC)** Un buen fotosensibilizador, además de tener abundante absorción en la región de interés (650-800 nm para PDT), necesita poblar sus estados triplete eficientemente. Esto ocurre generalmente a partir del primer estado singlete excitado  $S_1$  por un acoplamiento espín-orbital (SOC) que promueva el entrecruzamiento de sistemas entre el estado singlete y un estado triplete. Aparte del acoplamiento, otros factores que facilitan este proceso son: una brecha de energía ( $\Delta E_{S,T}$ ) lo suficientemente pequeña para facilitar la transición horizontal, y un cambio en el momento angular  $L$  que compense el cambio de espín  $S$ , conservando el momento angular total  $J$  ( $J=L+S$ ), el cuál usualmente se observa como una transición electrónica que involucra orbitales de diferente carácter (Turro et al., 2009).

Experimentalmente, el TMEe6 presenta rendimientos cuánticos de producción de oxígeno singlete alrededor de 0.65 que se relacionan con un ISC eficiente (Zenkevich et al., 1996). Sin embargo, aunque estas moléculas presentan absorción en la región 600-700 nm, los orbitales involucrados en estas transiciones de baja energía son del tipo ( $\pi, \pi^*$ ), lo cual se ve reflejado en valores de SOCMEs pequeños, menores a  $1 \text{ cm}^{-1}$ , mostrados en las tablas 9, 10 y 11. En casos como este, en el que el acoplamiento espín-orbital (SOC) directo no es el principal agente promotor de ISC, se hace necesario incluir efectos vibracionales, de tipo Herzberg-Teller que mezclan parte de orbitales  $\sigma$  y  $\pi$  (Bousquet et al., 2023; Penfold et al., 2018; Veys et al., 2023).

Las tablas 9, 10 y 11 muestran las constantes de velocidad de ISC,  $k_{ISC}$ , calculadas para los posibles canales de ISC según los diagramas de energías (Figura 12). Estas constantes muestran que el canal más favorecido para el TMEe6 y PyrTMEe6 es el  $S_1 \rightsquigarrow T_2$  y en cambio, para el ZnTMEe6 el canal dominante es el  $S_1 \rightsquigarrow T_3$ . Cabe resaltar que los efectos HT son dominantes para todos los canales o se encuentran al mismo nivel que el acoplamiento directo (FC).

Si analizamos las constantes de entrecruzamiento calculadas para el derivado PyrTMEe6 respecto al TMEe6, la adición de piridina muestra un aumento de las velocidades de los canales  $S_1 \rightsquigarrow T_1$  en un factor 5.3, y para el canal  $S_1 \rightsquigarrow T_3$  en un factor 4.3, mientras que el canal dominante  $S_1 \rightsquigarrow T_2$  se mantiene alrededor de  $1 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$  para ambas moléculas.

Por otra parte, analizando las constantes calculadas para el ZnTMEe6 respecto al TMEe6,

**Tabla 9**

Constantes de velocidad de entrecruzamiento de sistemas para el TMEe6. Calculadas con el formalismo de integral de camino a partir de energías TDA/CAM-B3LYP(CPCM)/def2-SVP.

Canal	$S_1 \rightsquigarrow T_1$			$S_1 \rightsquigarrow T_2$			$S_1 \rightsquigarrow T_3$		
Subnivel	$k_{ISC}$ (s <sup>-1</sup> )	SOCME (cm <sup>-1</sup> )	cont. HT (%) <sup>a</sup>	$k_{ISC}$ (s <sup>-1</sup> )	SOCME (cm <sup>-1</sup> )	cont. HT (%) <sup>a</sup>	$k_{ISC}$ (s <sup>-1</sup> )	SOCME (cm <sup>-1</sup> )	cont. HT (%) <sup>a</sup>
1	5.44×10 <sup>6</sup>	0.173	64.81	5.39×10 <sup>7</sup>	0.504	37.88	2.11×10 <sup>6</sup>	0.090	80.95
0	1.38×10 <sup>6</sup>	0.094	59.36	4.78×10 <sup>6</sup>	0.138	47.35	1.81×10 <sup>4</sup>	0.011	63.48
-1	5.40×10 <sup>6</sup>	0.173	64.54	5.40×10 <sup>7</sup>	0.504	38.01	2.12×10 <sup>6</sup>	0.090	81.06
Total	1.22×10 <sup>7</sup>	0.440	64.07 <sup>b</sup>	1.13×10 <sup>8</sup>	1.146	38.34 <sup>b</sup>	4.25×10 <sup>6</sup>	0.191	80.93 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>cont. HT(%): Porcentaje de las contribuciones Herzberg-Teller a la constante de velocidad.

<sup>b</sup>Como el promedio ponderado de las contribuciones Herzberg-Teller (%).

**Tabla 10**

Constantes de velocidad de entrecruzamiento de sistemas para el ZnTMEe6. Calculadas con el formalismo de integral de camino a partir de energías TDA/CAM-B3LYP(CPCM)/def2-SVP.

Canal	$S_1 \rightsquigarrow T_1$			$S_1 \rightsquigarrow T_2$			$S_1 \rightsquigarrow T_3$		
Subnivel	$k_{ISC}$ (s <sup>-1</sup> )	SOCME (cm <sup>-1</sup> )	cont. HT (%) <sup>a</sup>	$k_{ISC}$ (s <sup>-1</sup> )	SOCME (cm <sup>-1</sup> )	cont. HT (%) <sup>a</sup>	$k_{ISC}$ (s <sup>-1</sup> )	SOCME (cm <sup>-1</sup> )	cont. HT (%) <sup>a</sup>
1	2.11×10 <sup>6</sup>	0.096	46.93	4.38×10 <sup>6</sup>	0.254	77.67	1.18×10 <sup>8</sup>	0.287	99.52
0	3.23×10 <sup>6</sup>	0.125	41.8	1.27×10 <sup>7</sup>	0.604	56.47	1.64×10 <sup>7</sup>	1.01	57.74
-1	2.11×10 <sup>6</sup>	0.096	46.85	4.37×10 <sup>6</sup>	0.254	77.64	1.19×10 <sup>8</sup>	0.287	99.53
Total	7.46×10 <sup>6</sup>	0.317	44.68 <sup>b</sup>	2.14×10 <sup>7</sup>	1.112	65.11 <sup>b</sup>	2.54×10 <sup>8</sup>	1.584	96.83 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>cont. HT(%): Porcentaje de las contribuciones Herzberg-Teller a la constante de velocidad.

<sup>b</sup>Como el promedio ponderado de las contribuciones Herzberg-Teller (%).

**Tabla 11**

Constantes de velocidad de entrecruzamiento de sistemas para el PyrTMEe6. Calculadas con el formalismo de integral de camino a partir de energías TDA/CAM-B3LYP(CPCM)/def2-SVP.

Canal	$S_1 \rightsquigarrow T_1$			$S_1 \rightsquigarrow T_2$			$S_1 \rightsquigarrow T_3$		
Subnivel	$k_{ISC}$ (s <sup>-1</sup> )	SOCME (cm <sup>-1</sup> )	cont. HT (%) <sup>a</sup>	$k_{ISC}$ (s <sup>-1</sup> )	SOCME (cm <sup>-1</sup> )	cont. HT (%) <sup>a</sup>	$k_{ISC}$ (s <sup>-1</sup> )	SOCME (cm <sup>-1</sup> )	cont. HT (%) <sup>a</sup>
1	3.21×10 <sup>7</sup>	0.195	76.56	4.79×10 <sup>7</sup>	0.521	52.99	9.09×10 <sup>6</sup>	0.093	66.41
0	9.63×10 <sup>5</sup>	0.035	74.79	3.46×10 <sup>6</sup>	0.105	73.5	1.81×10 <sup>5</sup>	0.003	98.59
-1	3.16×10 <sup>7</sup>	0.195	76.2	4.79×10 <sup>7</sup>	0.521	53.06	9.16×10 <sup>6</sup>	0.093	66.64
Total	6.46×10 <sup>7</sup>	0.425	76.36 <sup>b</sup>	9.93×10 <sup>7</sup>	1.147	53.74 <sup>b</sup>	1.84×10 <sup>7</sup>	0.189	66.84 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>cont. HT(%): Porcentaje de las contribuciones Herzberg-Teller a la constante de velocidad.

<sup>b</sup>Como el promedio ponderado de las contribuciones Herzberg-Teller (%).

las constantes calculadas para los canales  $S_1 \rightsquigarrow T_1$  y  $S_1 \rightsquigarrow T_2$  se reducen en un orden de magnitud, consistente con el aumento de la brecha energética entre éstos estados en el ZnTMEe6. En contraste, la constante para la transición  $S_1 \rightsquigarrow T_3$  aumenta en dos órdenes de magnitud. Esta constante más alta para el ZnTMEe6 puede atribuirse a una brecha energética más pequeña entre los estados  $S_1$  y  $T_3$  (ver Figura 12a), un SOCME mayor, y los efectos Herzberg-Teller dominantes (96 %) para este canal. Además, la brecha energética entre éstos estados es menor a la energía térmica  $k_b T$  a 297K (0.025 eV), lo que podría estar favoreciendo este canal a pesar de ser un proceso ascendente. Este resultado es congruente con lo mencionado en (Do Casal et al., 2023) sobre ISC.

Adicionalmente, la eficiencia de un PS para poblar sus estados triplete no sólo radica en la velocidad con la que ocurre el ISC,  $k_{ISC}$ , sino en el balance de esta velocidad con otros caminos de desactivación energética para sus estados excitados, generalmente el  $S_1$ . Otros posibles canales son fluorescencia y conversión interna. Despreciando conversión interna, ISC compite únicamente con fluorescencia. Las constantes de velocidad calculadas para ISC están en el mismo orden de magnitud que las constantes de fluorescencia, replicando el hecho que estos dos procesos son competitivos, sin embargo, es notable que las constantes de fluorescencia son mayores a las de ISC, en aproximadamente una unidad. Esto va un poco en contra vía con los rendimientos cuánticos de fluorescencia,  $\phi_F$  y de producción de estados tripletes,  $\phi_T$  medidos experimentalmente donde el  $\phi_T$  es dominante en una proporción aproximadamente 2:1.

Son muchos los factores que pueden estar afectando el cálculo de estas constantes: las estructuras optimizadas obtenidas, las energías calculadas con CAM-B3LYP/def2-SVP, la aproximación de Tamm-Dancoff sobre las energías (especialmente para estados triplete), la calidad del Hessiano obtenido por CAM-B3LYP/def2-SVP bajo la aproximación armónica para los modos vibracionales, el uso de la teoría de perturbaciones de primer orden (regla de oro de Fermi), por lo que un estimado de rendimientos cuánticos a partir de estas constantes de velocidad es un poco ambicioso. A pesar de todas estas posibles fuentes de error, las constantes de velocidad y espectros obtenidos son lo suficientemente cercanos a los datos experimentales para hacerse una idea bastante clara de las propiedades de las moléculas estudiadas como fotosensibilizadores y estudiar las tendencias en los

cambios estructurales para así guiar el desarrollo de nuevas moléculas con mejores propiedades (Bousquet et al., 2023). Esto se hace más evidente si enfatizamos que se logró la predicción conjunta de espectros de absorción, fluorescencia y fosforescencia.

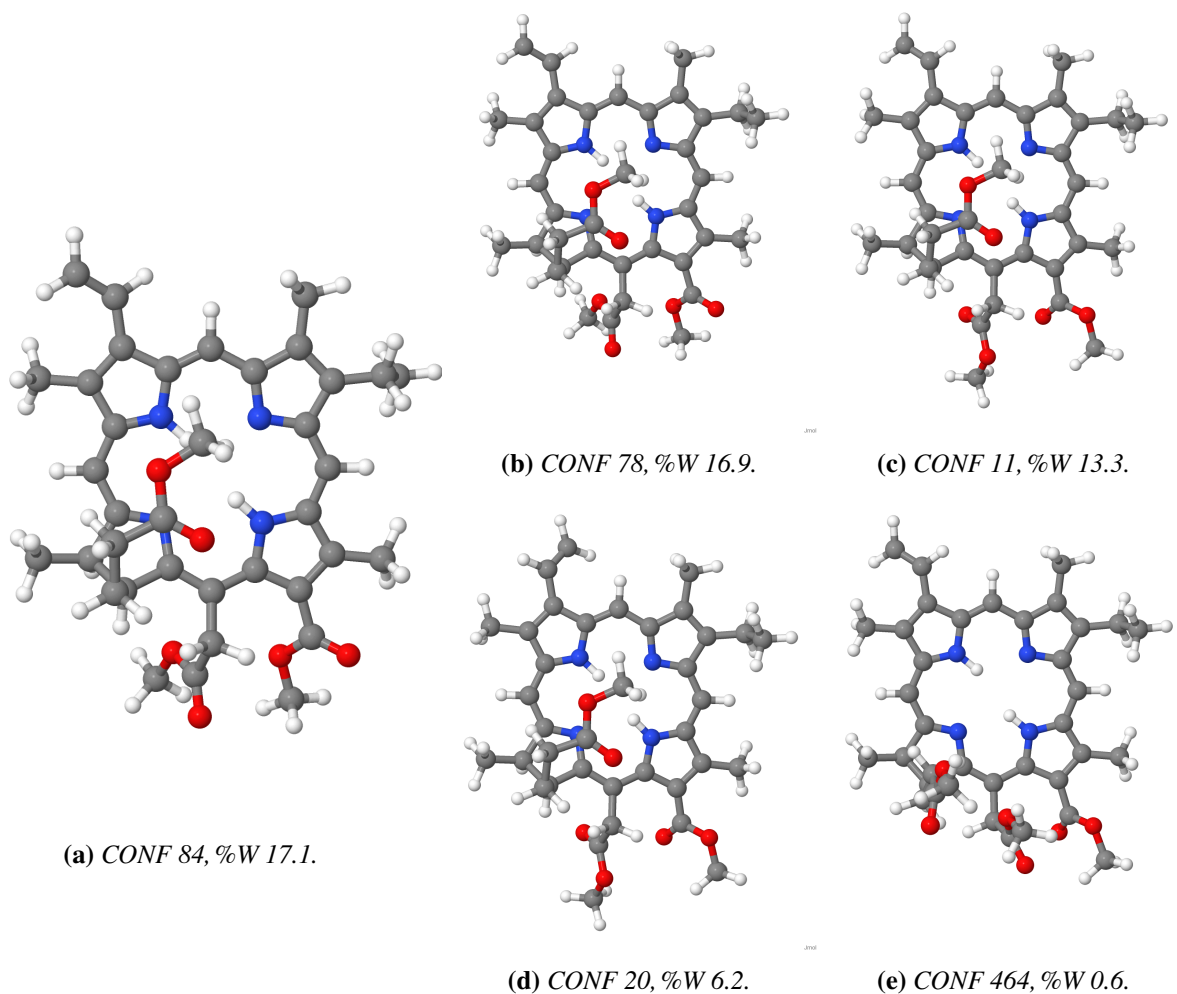
### 6.8. Efecto del conformero sobre los espectros calculados

Una de las preguntas durante el desarrollo de este proyecto fue si la selección de únicamente el conformero de mínima energía es suficiente para reproducir los espectros experimentales y constantes de velocidad de las moléculas estudiadas. Esta pregunta surge de que experimentalmente no se cuenta con un único conformero en la muestra, sino una mezcla de moléculas distribuidas en diferentes estados (conformeros) según sus pesos de Boltzmann, y, por lo tanto, las propiedades medidas experimentalmente son una respuesta de ese conjunto de  $n$  estados en los que se encuentran.

Para evaluar este efecto inicialmente se seleccionaron 5 conformeros del TMEe6 a partir de los resultados de CENSO: El conformero de mínima energía con mayor peso de Boltzmann CONF84, los siguientes dos conformeros según su orden de energía CONF78 y CONF11, y otros dos conformeros CONF20 y CONF464, que se alejan energéticamente del mínimo y presentan cambios geométricos más notables que podrían afectar el espectro de absorción, pero tienen un peso de Boltzmann más pequeño. Las estructuras de estos conformeros se muestran en la Figura 28. En general los conformeros seleccionados tienen una geometría similar respecto al mínimo, con las diferencias que se describen a continuación. Como referencia se señala revisar la Figura 3 para seguir la numeración de los átomos. El CONF84 y el CONF78 se diferencian por una rotación en el grupo etilo del C8. El CONF84 y el CONF11 se diferencian por una rotación en el etilo del C8 y los grupos metil éster del C13<sup>1</sup> y C15<sup>2</sup>. Los CONF20 y CONF464 también presentan las rotaciones anteriormente mencionadas y además, el CONF20 se diferencia por una rotación del grupo vinilo en el C3<sup>1</sup>, y el CONF464 se diferencia por el despliegue de la cadena alifática del C17 que para los otros conformeros permanece plegada sobre el macrociclo. A pesar que estos dos últimos conformeros (Figura 28(d) y (e)) son poco probables según su peso de Boltzmann, se tomaron como caso límite para evaluar el efecto que tienen estos cambios de geometría sobre los espectros calculados.

**Figura 28**

Geometrías de los conforméros del TMEe6 seleccionadas para evaluar el efecto de la selección del conformero sobre las propiedades fotofísicas. Cada uno se describe según la numeración de los resultados de CENSO y sus respectivos pesos de Boltzmann (%W).



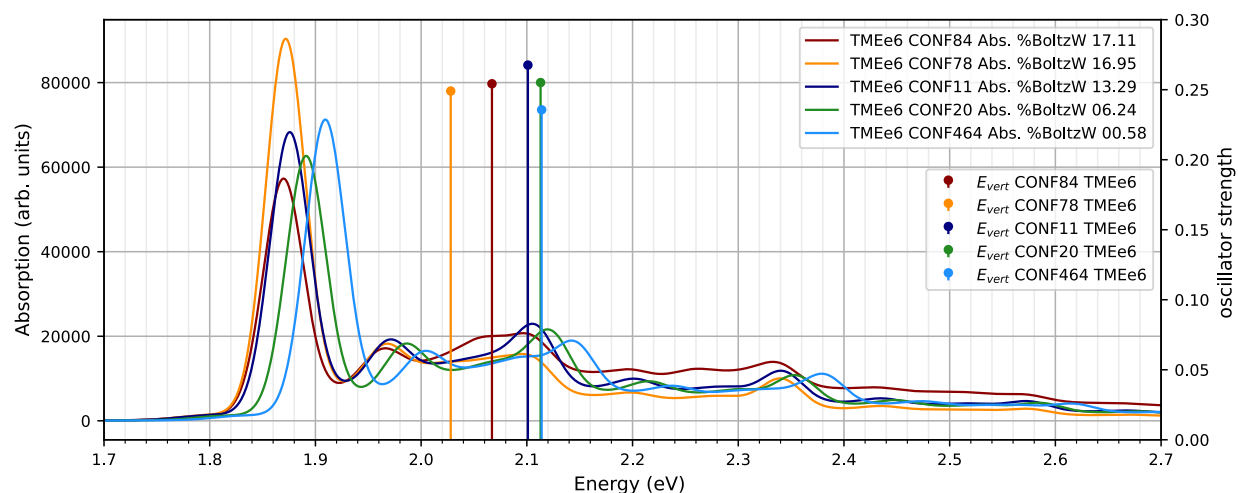
**6.8.1. Efecto de la selección del conformero del TMEe6 sobre su espectro de absorción** Para estos cálculos se siguió la misma metodología: usando CAM-B3LYP(CPCM)/def2-SVP primero se optimizó su estado basal  $S_0$  y luego su primer y segundo estado singlete excitado  $S_1$  y  $S_2$ , posteriormente se calcularon sus frecuencias vibracionales para verificar que fueran mínimos. Confirmados como mínimos en su PES se calcularon los espectros usando el módulo ESD según el modelo del Hessiano adiabático.

Los espectros correspondientes a la transición  $S_0 \rightarrow S_1$  se muestran en la Figura 29. Además,

se incluye la energía vertical calculada al nivel *full*-TDDFT con una altura correspondiente a la fuerza del oscilador calculada para el estado  $S_1$  (segundo eje vertical).

**Figura 29**

*Espectros de absorción para la transición  $S_0 \rightarrow S_1$  de los conformeros seleccionados del TMEe6. Calculados a partir de energías full-TDDFT.*



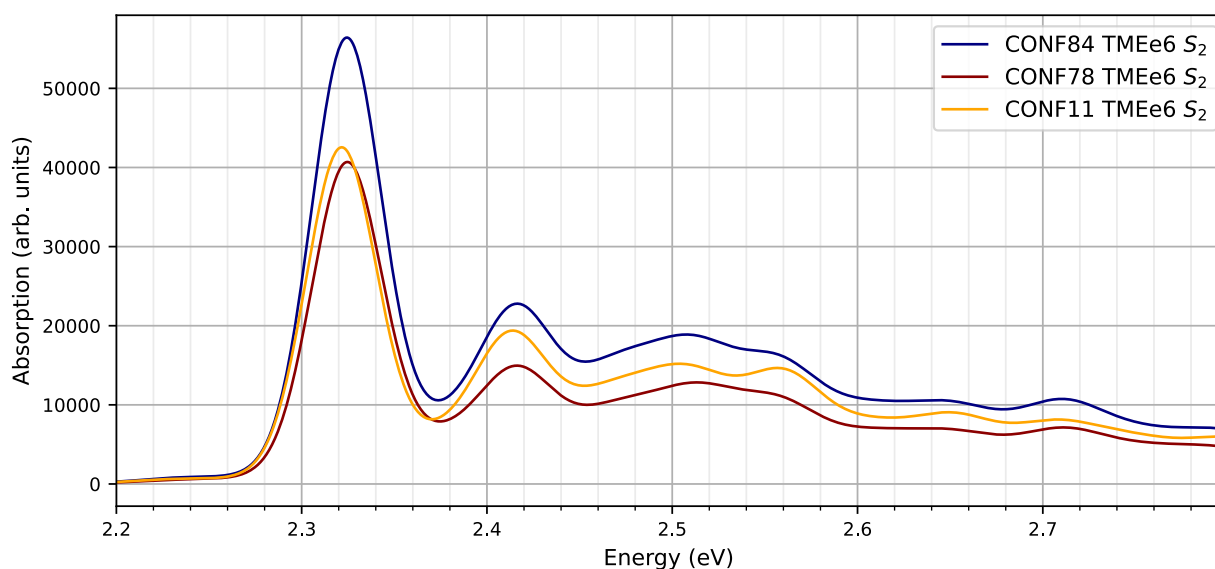
Estos espectros presentan algunas pequeñas diferencias: lo primero son desplazamientos al azul entre 0.01-0.04 eV que de un modo consistente siguen el orden de los pesos de Boltzmann, donde los conformeros con mayor desplazamiento, de 0.02 eV y 0.04 eV son respectivamente CONF20 y CONF464. Este corrimiento está relacionado con las diferencias energéticas de cada conformero según los resultados de CENSO. La segunda diferencia se presenta en las bandas vibracionales. De manera general tienen la misma estructura y presentan máximos en las mismas posiciones relativas respecto a la transición (0-0), pero para el CONF84, en la región comprendida entre 2.04-2.08 se observa una banda vibracional más intensa que en los demás conformeros.

Se calculó también el espectro para la banda  $Q_x$ , correspondiente a la transición  $S_0 \rightarrow S_2$ , para evaluar el efecto de los conformeros sobre la banda  $Q_x$ . En estos cálculos se descartaron los CONF20 y CONF464, ya que sus pesos de Boltzmann eran muy bajos y no mostraron cambios relevantes para el espectro de la transición  $S_0 \rightarrow S_1$  aparte del corrimiento al azul de 0.02-0.04 eV. Estos espectros se muestran en la Figura 30. Para esta transición los efectos de la selección del conformero son muchos menores. La diferencia entre los máximos de absorción calculados,

correspondientes a la transición (0-0) es mucho menor a 0.01 eV, y la forma general del espectro es casi totalmente idéntica, con algunas diferencias en la región 2.5-2.6 eV para el CONF11, el cual presenta un pequeño valle que no se observa para los otros dos conformeros. Estas diferencias son muy pequeñas para una transición que de por sí no es muy permitida, con una  $f_{osc} < 0.145$  (ver Tabla 1) y que probablemente no se llegue a observar con facilidad en el espectro experimental.

### Figura 30

*Espectros de absorción para la transición  $S_0 \rightarrow S_2$  de los conformeros 84, 78 y 11 del TMEe6. Calculados a partir de energías full-TDDFT.*

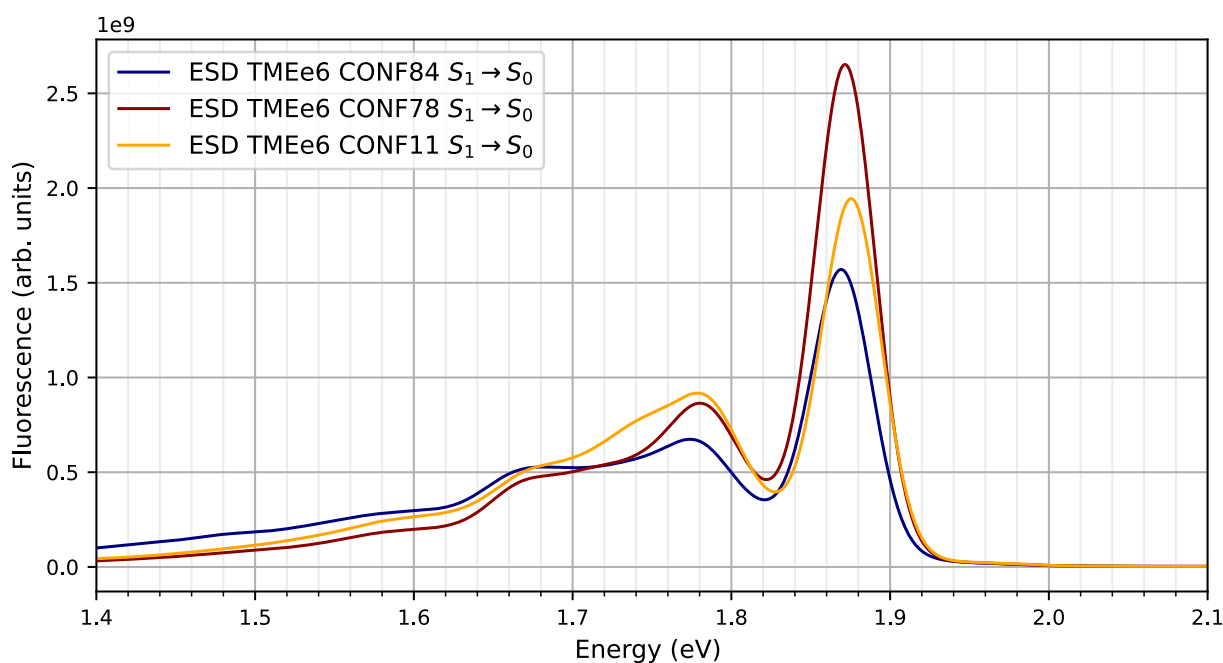


**6.8.2. Efecto de la selección del conformero del TMEe6 sobre espectros de fluorescencia** Se calcularon espectros y constantes de velocidad de fluorescencia para estos conformeros los cuales se muestran en Figura 31 y la Tabla 12.

Los espectros de fluorescencia calculados para los conformeros mostrados en la Tabla 12 no presentan mayores diferencias en la energía del máximo de emisión, pero sí difieren en la intensidad del mismo, donde el CONF78 presenta la mayor intensidad. Las bandas vibracionales difieren un poco en la intensidad a 1.78 eV, manteniendo esencialmente la misma forma. Para los valores calculados de constantes de fluorescencia  $k_F$  de los conformeros del TMEe6 estudiados se observa que la elección del conformero no afecta considerablemente las constantes calculadas.

**Figura 31**

Espectros de fluorescencia para la transición  $S_1 \rightarrow S_0$  de los conformeros 84, 78 y 11 del TMEe6. Calculados a partir de energías full-TDDFT.

**Tabla 12**

Constantes de velocidad de fluorescencia calculadas para los conformeros 84, 78 y 11 del TMEe6. Calculadas con el formalismo de integral de camino a partir de energías CAM-B3LYP(CPCM)/def2-SVP.

Conformero TMEe6	$k_F^{FCHT}$	$k_F^{FC}$	%HT
CONF84 (mínimo)	$1.44 \times 10^8$	$1.06 \times 10^8$	26.14
CONF78	$1.56 \times 10^8$	$1.16 \times 10^8$	24.63
CONF11	$1.53 \times 10^8$	$1.15 \times 10^8$	28.57
<i>o</i> -QM-TMEe6(DMF) (Menezes et al., 2014)		$2.85 \times 10^8$	
Clorina e6(EtOH) (Zenkevich et al., 1996)		$2.27 \times 10^8$	

Estas diferencias se pueden relacionar con la integración del área bajo la curva de los espectros de fluorescencia calculados, como es el caso de CONF78 cuyo espectro de fluorescencia es más intenso y presenta la constante más alta. También puede observarse que los aportes del efecto HT no varían considerablemente y se mantienen en un rango cercano, entre 24-28%. Estas constantes calculadas, sin embargo, son menores a las constantes de velocidad de fluorescencia medidas experimentalmente que se tienen como referencia (ver Tabla 7).

## 6.9. Preguntas abiertas a estudio y aspectos de mejora

Con este estudio quedan abiertos varios interrogantes. Aunque se abordó la inclusión de un centro metálico a macrociclo de clorina, el zinc(II), y se obtuvieron sus espectros y constantes de velocidad, en la literatura son escasos los estudios computacionales con otros centros metálicos debido a la complejidad que implica trabajar con átomos con muchos electrones donde los efectos relativistas son necesarios para una correcta descripción del acoplamiento espín-orbital. Experimentalmente se han probado multitud de centros metálicos en lo que denominan "tabla periódica" de las porfirinas, y que suelen ir acompañados de otros heteroátomos. Algunos de estos centros metálicos tienen un efecto conocido, dígame corrimientos hipsocrómicos o hipercrómicos, en los espectros de absorción y emisión (Gouterman, 1978). Sin embargo, poder calcular las propiedades fotofísicas para estos derivados con diferentes centros metálicos todavía es un reto y será un paso importante para el desarrollo de nuevos fotosensibilizadores. Algunos ejemplos de centros metálicos usados en porfirinas, que han sido estudiados experimentalmente incluyen:  $\text{SnCl}_2$  (Spikes & Bommer, 1993),  $\text{FeCl}$ ,  $\text{Eu(II)}$ ,  $\text{In(III)}$  (Rychikhina et al., 2022),  $\text{Mg(II)}$ ,  $\text{Cd(II)}$ ,  $\text{Pt(II)}$ ,  $\text{VO}$ ,  $\text{MnCl}$ ,  $\text{Co(II)}$ , etc. (Gouterman, 1978), los cuales serían interesantes de abordar computacionalmente para evaluar el efecto del átomo pesado sobre las constantes de velocidad calculadas por este método.

Respecto a las extensiones del sistema  $\pi$  del macrociclo, se tiene que realizar un trabajo conjunto con los laboratorios de síntesis, pues primero hay que verificar la factibilidad de síntesis, y recalcar en las posiciones donde las sustituciones tienen un mayor efecto sobre las propiedades fotofísicas de interés, ya que no todos los sistemas aromáticos afectan de la misma manera el macrociclo. Este es un tema que se ha explorado experimentalmente con anterioridad, y que podría abordarse con el método aquí implementado.

Otro factor importante es el método empleado para calcular la estructura electrónica. Aunque el método aquí empleado usa el funcional CAM-B3LYP con la base def2-SVP, y se obtienen buenos resultados, sería interesante verificar posibles cambios al usar una base por lo menos triple zeta, actual estándar en la literatura. El uso de una base doble zeta en este estudio se debe a una limitación por el costo computacional de la optimización y cálculo de frecuencias numéricas. Si se tiene

disponible un método que permita calcular las frecuencias vibracionales para los estados excitados de forma analítica, se reduciría notablemente el costo computacional de esa sección. Tampoco se descarta el uso de otros funcionales TDDFT, sin embargo, recalcando las recomendaciones en la literatura, son preferibles métodos de función de onda más precisos para el estudio de la estructura electrónica por la importancia de las brechas energéticas entre los estados excitados involucrados en los procesos fotofísicos. No obstante, estos métodos de función de onda son prohibitivamente costosos para sistemas moleculares tan grandes como los aquí estudiados, teniendo en cuenta el recurso computacional disponible en nuestro grupo de investigación.

La discrepancia encontrada en algunas bandas vibracionales se atribuye al modelo del oscilador armónico, y se ha discutido hasta cierto punto en algunas publicaciones recientes probando diferentes modelos (Do Casal et al., 2023). La anarmonicidad que algunos modos vibracionales llevan por naturaleza se atribuye como posible fuente de error para los espectros vibracionales y constantes calculadas. Una correcta descripción de los modos anarmónicos debería implementarse en los cálculos para obtener constantes de velocidad más precisas, sin embargo, su implementación sigue siendo muy limitada.

Finalmente, se recuerda la importancia de la exploración conformacional previa. Aunque en este estudio no se observaron efectos conformacionales importantes, probablemente por la rigidez de las moléculas, otras moléculas sí pueden presentarlos. Muy recientemente se implementó en ORCA 6.0 un módulo que permite la búsqueda automatizada de mínimos locales y globales denominado *Global Optimizer Algorithm* GOAT, el cual bajo una idea similar a la aplicada por CREST realiza una exploración conformacional omitiendo los cálculos de metadinámica. Este método promete ser más eficiente que el uso de CREST y CENSO, y merece la pena su aplicación en nuevos proyectos.

## 7. Conclusiones

En el presente estudio se calcularon las propiedades fotofísicas del trimetil éster de clorina e6 (TMEe6) y sus derivados con zinc (ZnTMEe6) y piridina (PyrTMEe6) mediante métodos computacionales basados en TDDFT y la regla de oro de Fermi en su enfoque dependiente

del tiempo, considerando efectos de solvatación por CPCM. Esto se realizó con un protocolo computacional basado en una exploración conformacional con CREST y CENSO, seguido de una optimización y cálculo de frecuencias por DFT, y TDDFT para estudiar la estructura electrónica usando el funcional y base CAM-B3LYP(CPCM)/def2-SVP. Con las estructuras moleculares optimizadas y sus propiedades electrónicas se calcularon espectros de absorción, fluorescencia y fosforescencia correspondientes a las transiciones electrónicas  $S_0 \rightarrow S_1$ ,  $S_0 \rightarrow S_2$ ,  $S_1 \rightarrow S_0$  y  $T_1 \rightarrow S_0$ , respectivamente, empleando el modelo del Hessiano Adiabático implementado en el módulo ESD de ORCA 5.0.4.

La estructura electrónica calculada sigue el modelo de cuatro orbitales de Gouterman para porfirinas, siendo consistente con estudios computacionales previos (Palma et al., 2008). Debido a la necesidad de usar TDA para la optimización y cálculo de energías de los estados triplete, se analizó el efecto que tiene TDA sobre la estructura electrónica, observándose un desplazamiento sistemático de 0.2 eV al azul al para los estados singlete excitados de tipo  $(\pi, \pi^*)$ . Para complementar el análisis, se evaluó el impacto del uso de TDA comparado con *full*-TDDFT sobre los espectros de absorción y fluorescencia calculados. Se encontró que, de forma consistente con los resultados de la estructura electrónica y el estado del arte reciente (Bousquet et al., 2023; Do Casal et al., 2023), TDA provoca un desplazamiento sistemático al azul de 0.2 eV en los espectros de absorción y fluorescencia calculados.

Para corroborar la efectividad del método utilizado en el cálculo de espectros, se compararon los espectros de absorción con datos experimentales de trabajos de investigación de pregrado de la UIS en el que se aborda la síntesis de estos compuestos (Blanco Ramírez et al., 2022; Muñoz & Pinzón, 2022). Los espectros de fluorescencia, por su parte, se compararon con datos experimentales encontrados en la literatura. Sin embargo, no se encontró información experimental de fosforescencia, excepto para la clorina e6. Los espectros calculados coinciden razonablemente con los datos experimentales, replicando los desplazamientos observados entre los diferentes derivados para las transiciones (0-0): un desplazamiento al azul para la banda Qy en el derivado con zinc, y un corrimiento al rojo para el derivado piridínico.

En absorción, el espectro calculado de del PyrTMEe6 reproduce razonablemente bien el espectro experimental, mientras que las diferencias más relevantes para TMEe6 y ZnTMEe6 respecto a los datos experimentales son la forma de la banda vibracional que acompaña la banda Q<sub>y</sub>, la cual presenta un máximo adicional que no se observa en los datos experimentales. Además, la banda Q<sub>x</sub> calculada no reproduce las intensidades de los datos experimentales en los cuales la banda vibracional es más intensa que la transición (0-0).

Por otra parte, los espectros de fluorescencia replican adecuadamente tanto los máximos reportados en la literatura, las formas de las bandas y la pequeña banda vibracional que acompaña el máximo de emisión. En cuanto a fosforescencia, los espectros calculados presentan similitudes entre los derivados estudiados y muestran un desplazamiento al rojo de 0.2 eV respecto al espectro de fosforescencia de la clorina e6 encontrado en la literatura. Este desplazamiento es atribuible a la subestimación de las energías de los estados tripletes por parte del funcional CAM-B3LYP (Peach et al., 2013).

Además de los espectros, se calcularon las constantes de velocidad de fluorescencia, fosforescencia y entrecruzamiento de sistemas. Se evaluó también el efecto de usar las energías calculadas con TDA en las constantes de fluorescencia y se encontró que su uso produce un aumento de aproximadamente un 40% sobre los valores de las constantes debido a la sobrestimación de las energías de los estados S<sub>1</sub>. Independientemente del uso de TDA, las constantes de velocidad de fluorescencia calculadas se encuentran en el mismo orden de magnitud que las reportadas en la literatura. Las constantes de fosforescencia calculadas fueron bajas, apoyando el hecho que estas moléculas no fosforescen a temperatura ambiente. En cuanto a las constantes de entrecruzamiento de sistemas (ISC), éstas muestran que los canales dominantes de ISC para el TMEe6 y PyrTMEe6 son el S<sub>1</sub> → T<sub>2</sub>, mientras que para el ZnTMEe6 es el S<sub>1</sub> → T<sub>3</sub>. De los resultados obtenidos, la adición de piridina no favorece notablemente los canales de ISC dominantes, mostrando velocidades similares al TMEe6. Todas las constantes de ISC calculadas dominantes son del orden de 10<sup>8</sup> s<sup>-1</sup>

Una interrogante durante el desarrollo del proyecto era la validez del uso del confórmero de menor energía para calcular las propiedades fotofísicas de la molécula. Para corroborar esta

hipótesis se evaluó el efecto de la selección del conformero de menor energía, en comparación con otros posibles conformeros cercanos en energía sobre los cálculos de los espectros de absorción y fluorescencia, y las velocidades de fluorescencia calculando sus propiedades bajo la misma metodología. Los cambios observados fueron muy pequeños, principalmente en algunas bandas vibracionales de baja intensidad y no produjeron desplazamientos en los máximos de absorción y fluorescencia, ni afectaron notablemente las velocidades de fluorescencia calculadas, validando la selección del conformero de mínima energía.

Los resultados obtenidos destacan la validez del método computacional empleado para predecir las propiedades fotofísicas de los derivados de clorina e6 aquí estudiados. Aunque presenta algunas discrepancias, principalmente en algunas bandas vibracionales, los hallazgos apoyan el uso de estos métodos para predecir tendencias en las propiedades fotofísicas calculadas producto de las modificaciones estructurales planteadas en moléculas tan grandes como las clorinas y otros derivados de clorofilas. Este trabajo contribuye al entendimiento de los efectos de centros metálicos como el zinc, y extensiones del sistema conjugado como la piridina proporcionando bases para estudios futuros orientados al diseño de compuestos con propiedades específicas.

### Referencias Bibliográficas

- Agostinis, P., Berg, K., Cengel, K. A., Foster, T. H., Girotti, A. W., Gollnick, S. O., Hahn, S. M., Hamblin, M. R., Juzeniene, A., Kessel, D., Korbelik, M., Moan, J., Mroz, P., Nowis, D., Piette, J., Wilson, B. C., & Golab, J. (2011). Photodynamic therapy of cancer: An update. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *61*(4), 250-281. <https://doi.org/10.3322/caac.20114>
- Arnaut, L. G. (2011). Design of porphyrin-based photosensitizers for photodynamic therapy. En *Advances in Inorganic Chemistry* (pp. 187-233, Vol. 63). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385904-4.00006-8>
- Barone, V., & Cossi, M. (1998). Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model. *The Journal of Physical Chemistry A*, *102*(11), 1995-2001. <https://doi.org/10.1021/jp9716997>
- Berraud-Pache, R., Neese, F., Bistoni, G., & Izsák, R. (2019). Computational Design of Near-Infrared Fluorescent Organic Dyes Using an Accurate New Wave Function Approach. *The Journal of Physical Chemistry Letters*, *10*(17), 4822-4828. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcclett.9b02240>
- Berraud-Pache, R., Neese, F., Bistoni, G., & Izsák, R. (2020). Unveiling the Photophysical Properties of Boron-dipyrromethene Dyes Using a New Accurate Excited State Coupled Cluster Method. *Journal of Chemical Theory and Computation*, *16*(1), 564-575. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.9b00559>
- Bevilacqua, A. C., Köhler, M. H., Iglesias, B. A., & Piquini, P. C. (2019). Photophysical and photocatalytic properties of corrophyll and chlorophyll. *Computational Materials Science*, *158*, 228-234. <https://doi.org/10.1016/j.commat.2018.11.031>
- Blanco Ramírez, Y. V., Calderón Hernández, L. T., & Pinzón, J. (2022). *Síntesis de un derivado de clorofila con potencial aplicación como colorante pancromático en celdas solares* [Trabajo de grado de investigación de pregrado]. Universidad Industrial de Santander.
- Borrelli, R., Capobianco, A., & Peluso, A. (2012). Generating Function Approach to the Calculation of Spectral Band Shapes of Free-Base Chlorin Including Duschinsky and Herzberg–Teller

- Effects. *The Journal of Physical Chemistry A*, 116(40), 9934-9940. <https://doi.org/10.1021/jp307887s>
- Bousquet, M. H. E., Papineau, T. V., Veys, K., Escudero, D., & Jacquemin, D. (2023). Extensive Analysis of the Parameters Influencing Radiative Rates Obtained through Vibronic Calculations. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 19(16), 5525-5547. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.3c00191>
- Bracker, M., Kubitz, M. K., Czekelius, C., Marian, C. M., & Kleinschmidt, M. (2022). Computer-Aided Design of Fluorinated Flavin Derivatives by Modulation of Intersystem Crossing and Fluorescence. *ChemPhotoChem*, 6(7). <https://doi.org/10.1002/cptc.202200040>
- Bueno, H. R., Pinzón, J. R., Daza, M. C., & Doerr, M. (2025). A computational study on the photophysics of methylpheophorbide a. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, -. <https://doi.org/10.1039/D4CP04829F>
- Cai, J.-Q., Liu, X.-M., Gao, Z.-J., Li, L.-L., & Wang, H. (2021). Chlorophylls derivatives: Photophysical properties, assemblies, nanostructures and biomedical applications. *Materials Today*, 45, 77-92. <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2020.11.001>
- Castro Júnior, J. G. M., & Rocha, W. R. (2022). Theoretical investigation of [Ru(bpy)<sub>2</sub>(HAT)]<sup>2+</sup> (HAT = 1,4,5,8,9,12-hexaazatriphenylene; bpy = 2,2'-bipyridine): Photophysics and reactions in excited state. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 270, 120817. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.120817>
- Condon, E. (1926). A Theory of Intensity Distribution in Band Systems. *Physical Review*, 28(6), 1182-1201. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.28.1182>
- Cossi, M., Rega, N., Scalmani, G., & Barone, V. (2003). Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model. *Journal of Computational Chemistry*, 24(6), 669-681. <https://doi.org/10.1002/jcc.10189>
- Dahlbom, M. G., & Reimers \*, J. R. (2005). Successes and failures of time-dependent density functional theory for the low-lying excited states of chlorophylls. *Molecular Physics*, 103(6-8), 1057-1065. <https://doi.org/10.1080/00268970412331333528>

- Daza, M. C., Doerr, M., Salzman, S., Marian, C. M., & Thiel, W. (2009). Photophysics of phenalenone: quantum-mechanical investigation of singlet–triplet intersystem crossing. *Physical Chemistry Chemical Physics*, *11*(11), 1688. <https://doi.org/10.1039/b815724c>
- DeRosa, M. (2002). Photosensitized singlet oxygen and its applications. *Coordination Chemistry Reviews*, *233-234*, 351-371. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(02\)00034-6](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(02)00034-6)
- de Souza, B., Farias, G., Neese, F., & Izsák, R. (2019). Predicting Phosphorescence Rates of Light Organic Molecules Using Time-Dependent Density Functional Theory and the Path Integral Approach to Dynamics. *Journal of Chemical Theory and Computation*, *15*(3), 1896-1904. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.8b00841>
- de Souza, B., Neese, F., & Izsák, R. (2018). On the theoretical prediction of fluorescence rates from first principles using the path integral approach. *The Journal of Chemical Physics*, *148*(3), 034104. <https://doi.org/10.1063/1.5010895>
- Dierksen, M., & Grimme, S. (2004). Density functional calculations of the vibronic structure of electronic absorption spectra. *The Journal of Chemical Physics*, *120*(8), 3544-3554. <https://doi.org/10.1063/1.1642595>
- Do Casal, M. T., Veys, K., Bousquet, M. H. E., Escudero, D., & Jacquemin, D. (2023). First-Principles Calculations of Excited-State Decay Rate Constants in Organic Fluorophores. *The Journal of Physical Chemistry A*, *127*(48), 10033-10053. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.3c06191>
- Dolphin, D. (1978). Physical Chemistry, Part B. En *The Porphyrins* (p. 527, Vol. 4). Academic Press.
- Dougherty, T. J., Gomer, C. J., Henderson, B. W., Jori, G., Kessel, D., Korbelik, M., Moan, J., & Peng, Q. (1998). Photodynamic Therapy. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, *90*(12), 889-905. <https://doi.org/10.1093/jnci/90.12.889>
- Espitia-Almeida, F., Díaz-Uribe, C., Vallejo, W., Gómez-Camargo, D., Romero-Bohorquez, A. R., Schott, E., & Zarate, X. (2019). Synthesis and Characterization of 5,10,15,20-Tetrakis(4-ethylphenyl)porphyrin and (Zn<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, Sn<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Al<sup>3+</sup>, V<sup>3+</sup>)-Derivatives:

- Photophysical and DFT study. *ChemistrySelect*, 4(20), 6290-6294. <https://doi.org/10.1002/slct.201900948>
- Espitia-Almeida, F., Díaz-Uribe, C., Vallejo, W., Gómez-Camargo, D., Bohórquez, A. R. R., Zarate, X., & Schott, E. (2022). Photophysical characterization and in vitro anti-leishmanial effect of 5,10,15,20-tetrakis(4-fluorophenyl) porphyrin and the metal (Zn(II), Sn(IV), Mn(III) and V(IV)) derivatives. *BioMetals*, 35(1), 159-171. <https://doi.org/10.1007/s10534-021-00357-2>
- Etinski, M., Rai-Constapel, V., & Marian, C. M. (2014). Time-dependent approach to spin-vibronic coupling: Implementation and assessment. *The Journal of Chemical Physics*, 140(11), 114104. <https://doi.org/10.1063/1.4868484>
- Falk, J. (1964). *Porphyrins and Metalloporphyrins: Their General, Physical and Coordination Chemistry, and Laboratory Methods*. Elsevier Publishing Company. <https://books.google.com.co/books?id=IyhgwAEACAAJ>
- Fischer, H., & Orth, H. (1937). *Die Chemie des Pyrrols*. Akademische Verlagsgesellschaft. <https://books.google.com.co/books?id=TJo8AAAAIAAJ>
- Fischer, H., & Siebel, H. (1932). Über Phäophorbid a, Chlorin e und Chlorophyll a. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 499(1), 84-108. <https://doi.org/10.1002/jlac.19324990108>
- Franck, J., & Dymond, E. G. (1926). Elementary processes of photochemical reactions. *Transactions of the Faraday Society*, 21(February), 536. <https://doi.org/10.1039/tf9262100536>
- Gattuso, H., Monari, A., & Marazzi, M. (2017). Photophysics of chlorin e6: from one- and two-photon absorption to fluorescence and phosphorescence. *RSC Advances*, 7(18), 10992-10999. <https://doi.org/10.1039/C6RA28616J>
- Goerigk, L., & Grimme, S. (2010). Assessment of TD-DFT methods and of various spin scaled CIS(D) and CC2 versions for the treatment of low-lying valence excitations of large organic dyes. *The Journal of Chemical Physics*, 132(18), 184103. <https://doi.org/10.1063/1.3418614>
- Gouterman, M. (1959). Study of the Effects of Substitution on the Absorption Spectra of Porphin. *The Journal of Chemical Physics*, 30(5), 1139-1161. <https://doi.org/10.1063/1.1730148>

- Gouterman, M. (1961). Spectra of porphyrins. *Journal of Molecular Spectroscopy*, 6, 138-163. [https://doi.org/10.1016/0022-2852\(61\)90236-3](https://doi.org/10.1016/0022-2852(61)90236-3)
- Gouterman, M. (1978). Optical Spectra and Electronic Structure of Porphyrins and Related Rings. En *The Porphyrins* (pp. 1-165). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-220103-5.50008-8>
- Gouterman, M., Wagnière, G. H., & Snyder, L. C. (1963). Spectra of porphyrins. *Journal of Molecular Spectroscopy*, 11(1-6), 108-127. [https://doi.org/10.1016/0022-2852\(63\)90011-0](https://doi.org/10.1016/0022-2852(63)90011-0)
- Grimme, S. (2004, agosto). Calculation of the Electronic Spectra of Large Molecules. En K. B. Lipkowitz, R. Larter & T. R. Cundari (Eds.), *Reviews in Computational Chemistry* (1.<sup>a</sup> ed., pp. 153-218, Vol. 20). Wiley. <https://doi.org/10.1002/0471678856.ch3>
- Grimme, S., Antony, J., Ehrlich, S., & Krieg, H. (2010). A consistent and accurate *ab initio* parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. *The Journal of Chemical Physics*, 132(15), 154104. <https://doi.org/10.1063/1.3382344>
- Grimme, S., Bohle, F., Hansen, A., Pracht, P., Spicher, S., & Stahn, M. (2021). Efficient Quantum Chemical Calculation of Structure Ensembles and Free Energies for Nonrigid Molecules. *The Journal of Physical Chemistry A*, 125(19), 4039-4054. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.1c00971>
- Grimme, S., Ehrlich, S., & Goerigk, L. (2011). Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. *Journal of Computational Chemistry*, 32(7), 1456-1465. <https://doi.org/10.1002/jcc.21759>
- Hak, A., Ali, M. S., Sankaranarayanan, S. A., Shinde, V. R., & Rengan, A. K. (2023). Chlorin e6: A Promising Photosensitizer in Photo-Based Cancer Nanomedicine. *ACS Applied Bio Materials*, 6(2), 349-364. <https://doi.org/10.1021/acsabm.2c00891>
- Ham, N. S., & Ruedenberg, K. (1956). Electronic Interaction in the Free-Electron Network Model for Conjugated Systems. I. Theory. *The Journal of Chemical Physics*, 25(1), 1-13. <https://doi.org/10.1063/1.1742798>

- Ham, N. S., & Ruedenberg, K. (1958). Energy Levels, Atom Populations, Bond Populations in the LCAO MO Model and in the FE MO Model. A Quantitative Analysis. *The Journal of Chemical Physics*, 29(6), 1199-1214. <https://doi.org/10.1063/1.1744700>
- Handy, N. C., & Tozer, D. J. (1999). Excitation energies of benzene from Kohn-Sham theory. *Journal of Computational Chemistry*, 20(1), 106-113. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(19990115\)20:1<106::AID-JCC11>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(19990115)20:1<106::AID-JCC11>3.0.CO;2-P)
- Hargus, J. A., Fronczek, F. R., Vicente, M. G. H., & Smith, K. M. (2007). Mono-(L)-aspartylchlorin-e. *Photochemistry and Photobiology*, 83(5), 1006-1015. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2007.00092.x>
- Hasegawa, J., Ozeki, Y., Ohkawa, K., Hada, M., & Nakatsuji, H. (1998). Theoretical Study of the Excited States of Chlorin, Bacteriochlorin, Pheophytin *a*, and Chlorophyll *a* by the SAC/SAC-CI Method. *The Journal of Physical Chemistry B*, 102(7), 1320-1326. <https://doi.org/10.1021/jp972894o>
- Izsák, R., & Neese, F. (2011). An overlap fitted chain of spheres exchange method. *The Journal of Chemical Physics*, 135(14), 144105. <https://doi.org/10.1063/1.3646921>
- Jensen, F. (2017). *Introduction to Computational Chemistry* (Third Edition). John Wiley & Sons, Ltd.
- Kadish, K. M., Smith, K. M., & Guillard, R. (Eds.). (2000). *The porphyrin handbook*. Academic Press.
- Manian, A., & Russo, S. P. (2022). The dominant nature of Herzberg–Teller terms in the photophysical description of naphthalene compared to anthracene and tetracene. *Scientific Reports*, 12(1), 21481. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24081-0>
- Matile, P., Hörtensteiner, S., & Thomas, H. (1999). CHLOROPHYLL DEGRADATION. *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology*, 50(1), 67-95. <https://doi.org/10.1146/annurev.arplant.50.1.67>
- Mazzone, G., Alberto, M., De Simone, B., Marino, T., & Russo, N. (2016). Can Expanded Bacteriochlorins Act as Photosensitizers in Photodynamic Therapy? Good News from

- Density Functional Theory Computations. *Molecules*, *21*(3), 288. <https://doi.org/10.3390/molecules21030288>
- Menezes, J. C. J. M. D. S., Faustino, M. A. F., de Oliveira, K. T., Uliana, M. P., Ferreira, V. F., Hackbarth, S., Röder, B., Teixeira Tasso, T., Furuyama, T., Kobayashi, N., Silva, A. M. S., Neves, M. G. P. M. S., & Cavaleiro, J. A. S. (2014). Synthesis of New Chlorin *e* <sub>6</sub> Trimethyl and Protoporphyrin IX Dimethyl Ester Derivatives and Their Photophysical and Electrochemical Characterizations. *Chemistry – A European Journal*, *20*(42), 13644-13655. <https://doi.org/10.1002/chem.201403214>
- Muñoz, B., & Pinzón, J. (2022). *Fotooxidación de fenoles utilizando aire y un fotosensibilizador derivado de clorofila* [Trabajo de grado de investigación de pregrado]. Universidad Industrial de Santander.
- Neese, F. (2005). Efficient and accurate approximations to the molecular spin-orbit coupling operator and their use in molecular g-tensor calculations. *The Journal of Chemical Physics*, *122*(3), 034107. <https://doi.org/10.1063/1.1829047>
- Neese, F. (2006). A critical evaluation of DFT, including time-dependent DFT, applied to bioinorganic chemistry. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, *11*(6), 702-711. <https://doi.org/10.1007/s00775-006-0138-1>
- Neese, F. (2012). The ORCA program system. *WIREs Computational Molecular Science*, *2*(1), 73-78. <https://doi.org/10.1002/wcms.81>
- Neese, F. (2022). Software update: The <span style="font-variant:small-caps;">ORCA</span> program system—Version 5.0. *WIREs Computational Molecular Science*, *12*(5). <https://doi.org/10.1002/wcms.1606>
- Niu, Y., Peng, Q., Deng, C., Gao, X., & Shuai, Z. (2010). Theory of Excited State Decays and Optical Spectra: Application to Polyatomic Molecules. *The Journal of Physical Chemistry A*, *114*(30), 7817-7831. <https://doi.org/10.1021/jp101568f>
- Oseroff, A. R., Ohuoha, D., Hasan, T., Bommer, J. C., & Yarmush, M. L. (1986). Antibody-targeted photolysis: selective photodestruction of human T-cell leukemia cells using monoclonal

- antibody-chlorin e6 conjugates. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 83(22), 8744-8748. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.22.8744>
- Palma, M., Cárdenas-Jirón, G. I., & Menéndez Rodríguez, M. I. (2008). Effect of Chlorin Structure on Theoretical Electronic Absorption Spectra and on the Energy Released by Porphyrin-Based Photosensitizers. *The Journal of Physical Chemistry A*, 112(51), 13574-13583. <https://doi.org/10.1021/jp804350n>
- Pandey, R. K., Bellnier, D. A., Smith, K. M., & Dougherty, T. J. (1991). CHLORIN AND PORPHYRIN DERIVATIVES AS POTENTIAL PHOTODYNAMIC THERAPY. *Photochemistry and Photobiology*, 53(1), 65-72. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1991.tb08468.x>
- Parr, R. G., & Yang, W. (1989). *Density-functional theory of atoms and molecules*. Oxford University Press ; Clarendon Press.
- Parusel, A. B. J., & Grimme, S. (2000). A Theoretical Study of the Excited States of Chlorophyll *a* and Pheophytin *a*. *The Journal of Physical Chemistry B*, 104(22), 5395-5398. <https://doi.org/10.1021/jp000346w>
- Peach, M. J. G., Benfield, P., Helgaker, T., & Tozer, D. J. (2008). Excitation energies in density functional theory: An evaluation and a diagnostic test. *The Journal of Chemical Physics*, 128(4), 044118. <https://doi.org/10.1063/1.2831900>
- Peach, M. J. G., & Tozer, D. J. (2012). Overcoming Low Orbital Overlap and Triplet Instability Problems in TDDFT. *The Journal of Physical Chemistry A*, 116(39), 9783-9789. <https://doi.org/10.1021/jp308662x>
- Peach, M. J. G., Williamson, M. J., & Tozer, D. J. (2011). Influence of Triplet Instabilities in TDDFT. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 7(11), 3578-3585. <https://doi.org/10.1021/ct200651r>
- Peach, M. J., Warner, N., & Tozer, D. J. (2013). On the triplet instability in TDDFT. *Molecular Physics*, 111(9-11), 1271-1274. <https://doi.org/10.1080/00268976.2013.777481>

- Penfold, T. J., Gindensperger, E., Daniel, C., & Marian, C. M. (2018). Spin-Vibronic Mechanism for Intersystem Crossing. *Chemical Reviews*, *118*(15), 6975-7025. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00617>
- Perdew, J. P. (2001). Jacob's ladder of density functional approximations for the exchange-correlation energy [ISSN: 0094243X]. *AIP Conference Proceedings*, *577*, 1-20. <https://doi.org/10.1063/1.1390175>
- Perun, S., Tatchen, J., & Marian, C. M. (2008). Singlet and Triplet Excited States and Intersystem Crossing in Free-Base Porphyrin: TDDFT and DFT/MRCI Study. *ChemPhysChem*, *9*(2), 282-292. <https://doi.org/10.1002/cphc.200700509>
- Petke, J. D., Christoffersen, R. E., Maggiora, G. M., & Shipman, L. L. (1977). Ab initio calculations on large molecules using molecular fragments. SCF-MO-CI Studies on low-lying singlet and triplet states of pyrazine. *International Journal of Quantum Chemistry*, *12*(S4), 343-355. <https://doi.org/10.1002/qua.560120734>
- Petke, J. D., Maggiora, G. M., Shipman, L., & Christoffersen, R. E. (1979). STEREOELECTRONIC PROPERTIES OF PHOTOSYNTHETIC AND RELATED SYSTEMS — V. *AB INITIO* CONFIGURATION INTERACTION CALCULATIONS ON THE GROUND AND LOWER EXCITED SINGLET AND TRIPLET STATES OF ETHYL CHLOROPHYLLIDE *a* AND ETHYL PHEOPHORBIDE *a*. *Photochemistry and Photobiology*, *30*(2), 203-223. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1979.tb07138.x>
- Pracht, P., Bohle, F., & Grimme, S. (2020). Automated exploration of the low-energy chemical space with fast quantum chemical methods. *Physical Chemistry Chemical Physics*, *22*(14), 7169-7192. <https://doi.org/10.1039/C9CP06869D>
- Pracht, P., Grant, D. F., & Grimme, S. (2020). Comprehensive Assessment of GFN Tight-Binding and Composite Density Functional Theory Methods for Calculating Gas-Phase Infrared Spectra. *Journal of Chemical Theory and Computation*, *16*(11), 7044-7060. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.0c00877>

- Rodriguez-Serrano, A., Daza, M. C., Doerr, M., Tatchen, J., & Marian, C. M. (2017). Protonation-State-Driven Photophysics in Phenothiazinium Dyes: Intersystem Crossing and Singlet-Oxygen Production. *ChemPhotoChem*, *1*(10), 459-469. <https://doi.org/10.1002/cptc.201700069>
- Rodriguez-Serrano, A., Rai-Constapel, V., Daza, M. C., Doerr, M., & Marian, C. M. (2012). A theoretical study of thionine: spin—orbit coupling and intersystem crossing. *Photochemical & Photobiological Sciences*, *11*(12), 1860-1867. <https://doi.org/10.1039/c2pp25224d>
- Rodriguez-Serrano, A., Rai-Constapel, V., Daza, M. C., Doerr, M., & Marian, C. M. (2015). Internal heavy atom effects in phenothiazinium dyes: enhancement of intersystem crossing via vibronic spin—orbit coupling. *Physical Chemistry Chemical Physics*, *17*(17), 11350-11358. <https://doi.org/10.1039/C5CP00194C>
- Roeder, B., & Wabnitz, H. (1987). Time-resolved fluorescence spectroscopy of hematoporphyrin, mesoporphyrin, pheophorbide a and chlorin e6 in ethanol and aqueous solution. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, *1*(1), 103-113. [https://doi.org/10.1016/1011-1344\(87\)80010-6](https://doi.org/10.1016/1011-1344(87)80010-6)
- Ryan, A. A., & Senge, M. O. (2015). How green is green chemistry? Chlorophylls as a bioresource from biorefineries and their commercial potential in medicine and photovoltaics. *Photochemical & Photobiological Sciences*, *14*(4), 638-660. <https://doi.org/10.1039/C4PP00435C>
- Rychikhina, E., Ivanova, S. S., Romanenko, Y. V., Koifman, O. I., & Stuzhin, P. A. (2022). Indium complexes of chlorin e6 trimethyl ester and methylpyropheophorbide a: Synthesis and photophysical characterization. *Polyhedron*, *217*, 115743. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2022.115743>
- Salla, C. A. M., Teixeira Dos Santos, J., Farias, G., Bortoluzi, A. J., Curcio, S. F., Cazati, T., Izsák, R., Neese, F., De Souza, B., & Bechtold, I. H. (2019). New Boron(III) Blue Emitters for All-Solution Processed OLEDs: Molecular Design Assisted by Theoretical Modeling. *European Journal of Inorganic Chemistry*, *2019*(17), 2247-2257. <https://doi.org/10.1002/ejic.201900265>

- Schiff, L. (1955). *Quantum Mechanics* (3.<sup>a</sup> ed.). McGraw-Hill. <https://books.google.com.co/books?id=7ApRAAAAMAAJ>
- Scoditti, S., Chiodo, F., Mazzone, G., Richeter, S., & Sicilia, E. (2022). Porphyrins and Metalloporphyrins Combined with N-Heterocyclic Carbene (NHC) Gold(I) Complexes for Photodynamic Therapy Application: What Is the Weight of the Heavy Atom Effect? *Molecules*, 27(13), 4046. <https://doi.org/10.3390/molecules27134046>
- Simone, B. C. D., Mazzone, G., Russo, N., Sicilia, E., & Toscano, M. (2017). Metal Atom Effect on the Photophysical Properties of Mg(II), Zn(II), Cd(II), and Pd(II) Tetraphenylporphyrin Complexes Proposed as Possible Drugs in Photodynamic Therapy. *Molecules*, 22(7), 1093. <https://doi.org/10.3390/molecules22071093>
- Sirohiwal, A., Berraud-Pache, R., Neese, F., Izsák, R., & Pantazis, D. A. (2020). Accurate Computation of the Absorption Spectrum of Chlorophyll *a* with Pair Natural Orbital Coupled Cluster Methods. *The Journal of Physical Chemistry B*, 124(40), 8761-8771. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.0c05761>
- Smith, K. (1975). *Porphyrins and Metalloporphyrins: A New Edition Based on the Original Volume by J. E. Falk*. Elsevier Scientific Publishing Company. <https://books.google.com.co/books?id=dahqAAAAMAAJ>
- Spikes, J. D. (1990). New trends in photobiology. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 6(3), 259-274. [https://doi.org/10.1016/1011-1344\(90\)85096-F](https://doi.org/10.1016/1011-1344(90)85096-F)
- Spikes, J. D., & Bommer, J. C. (1993). Photosensitizing properties of mono-l-aspartyl chlorin e6 (NPe6): A candidate sensitizer for the photodynamic therapy of tumors. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 17(2), 135-143. [https://doi.org/10.1016/1011-1344\(93\)80006-U](https://doi.org/10.1016/1011-1344(93)80006-U)
- Sternberg, E. D., Dolphin, D., & Brückner, C. (1998). Porphyrin-based photosensitizers for use in photodynamic therapy. *Tetrahedron*, 54(17), 4151-4202. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(98\)00015-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(98)00015-5)

- Sundholm, D. (1999). Density functional theory calculations of the visible spectrum of chlorophyll a. *Chemical Physics Letters*, 302(5-6), 480-484. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(99\)00194-3](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(99)00194-3)
- Sundholm, D. (2000). Comparison of the electronic excitation spectra of chlorophyll a and pheophytin a calculated at density functional theory level. *Chemical Physics Letters*, 317(6), 545-552. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(99\)01428-1](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(99)01428-1)
- Sundholm, D. (2003). A density-functional-theory study of bacteriochlorophyll b. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 5(19), 4265. <https://doi.org/10.1039/b306301a>
- Suvorov, N., Pogorilyy, V., Diachkova, E., Vasil'ev, Y., Mironov, A., & Grin, M. (2021). Derivatives of Natural Chlorophylls as Agents for Antimicrobial Photodynamic Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12), 6392. <https://doi.org/10.3390/ijms22126392>
- Szabo, A., & Ostlund, N. S. (1989). *Modern Quantum Chemistry* (Revised Edition). Dover Publications.
- Takahashi, T., Ogasawara, S., Echizen, S., Shinozaki, Y., & Tamiaki, H. (2019). C3<sup>1</sup>-Selective substitution of cationic N-heteroaromatic groups into a 3-vinylated chlorophyll- a derivative. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 17(22), 5490-5495. <https://doi.org/10.1039/C9OB00130A>
- Takahashi, T., Ogasawara, S., Shinozaki, Y., & Tamiaki, H. (2019). Synthesis of Cationic Pyridinium-(Bacterio)Chlorophyll Conjugates Bearing a Bacteriochlorin, Chlorin, or Porphyrin  $\pi$ -Skeleton and their Photophysical and Electrochemical Properties. *European Journal of Organic Chemistry*, 2019(37), 6333-6340. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201901172>
- Tatchen, J., & Pollak, E. (2008). *Ab initio* spectroscopy and photoinduced cooling of the *trans*-stilbene molecule. *The Journal of Chemical Physics*, 128(16), 164303. <https://doi.org/10.1063/1.2895041>
- Tedy, A. M., Ahmed, R., & Manna, A. K. (2023). Assessing Intersystem Crossing Rates in Donor- and/Acceptor-Functionalized Corroles: A Computational Study. *The Journal of Physical Chemistry A*, 127(15), 3347-3355. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.2c08937>

- Turro, N. J., Ramamurthy, V., & Scaiano, J. C. (2009, enero). *Principles of Molecular Photochemistry: An Introduction* [Google-Books-ID: NC5uUlqhQCYC]. University Science Books.
- Veys, K., Bousquet, M. H. E., Jacquemin, D., & Escudero, D. (2023). Modeling the Fluorescence Quantum Yields of Aromatic Compounds: Benchmarking the Machinery to Compute Intersystem Crossing Rates. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 19(24), 9344-9357. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.3c00931>
- Vicente, M. D. G. H., & Smith, K. M. (2023). Amino Acid Derivatives of Chlorin-e6—A Review. *Molecules*, 28(8), 3479. <https://doi.org/10.3390/molecules28083479>
- Wang, X., Lv, H., Sun, Y., Zu, G., Zhang, X., Song, Y., Zhao, F., & Wang, J. (2022). New porphyrin photosensitizers—Synthesis, singlet oxygen yield, photophysical properties and application in PDT. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 279, 121447. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2022.121447>
- Wang, X., Bai, F.-Q., Liu, Y., Wang, Y., Zhang, H.-X., & Lin, Z. (2017). A Computational Way To Achieve More Effective Candidates for Photodynamic Therapy. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 57(5), 1089-1100. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.7b00142>
- Wardle, B. (2009, noviembre). *Principles and Applications of Photochemistry*. Wiley.
- Weigend, F. (2006). Accurate Coulomb-fitting basis sets for H to Rn. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 8(9), 1057. <https://doi.org/10.1039/b515623h>
- Weigend, F., & Ahlrichs, R. (2005). Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 7(18), 3297. <https://doi.org/10.1039/b508541a>
- Woodward, R. B., Ayer, W. A., Beaton, J. M., Bickelhaupt, F., Bonnett, R., Buchschacher, P., Closs, G. L., Dutler, H., Hannah, J., Hauck, F. P., Itō, S., Langemann, A., Le Goff, E., Leimgruber, W., Lwowski, W., Sauer, J., Valenta, Z., & Volz, H. (1990). The total synthesis of chlorophyll a. *Tetrahedron*, 46(22), 7599-7659. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(90\)80003-Z](https://doi.org/10.1016/0040-4020(90)80003-Z)

- Yanai, T., Tew, D. P., & Handy, N. C. (2004). A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). *Chemical Physics Letters*, 393(1-3), 51-57. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2004.06.011>
- Yoshinaga, M., & Rocha, W. R. (2021). Theoretical Investigation of the 4,5-Dibromorodamine Methyl Ester (TH9402) Photosensitizer Used in Photodynamic Therapy: Photophysics, Reactions in the Excited State, and Interactions with DNA. *The Journal of Physical Chemistry B*, 125(31), 8932-8943. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.1c05463>
- Zenkevich, E., Sagun, E., Knyukshto, V., Shulga, A., Mironov, A., Efremova, O., Bonnett, R., Songca, S., & Kassem, M. (1996). Photophysical and photochemical properties of potential porphyrin and chlorin photosensitizers for PDT. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 33(2), 171-180. [https://doi.org/10.1016/1011-1344\(95\)07241-1](https://doi.org/10.1016/1011-1344(95)07241-1)