



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

Estudio de complejos de magnesio con flavonoides aplicando técnicas de modelización molecular

Alumno: Wilson Iván Berrezueta Cumbe

Julio, 2018



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Facultad de
Ciencias Experimentales



Grado en Química

Trabajo Fin de Grado

ESTUDIO DE COMPLEJOS DE MAGNESIO CON FLAVONOIDES APLICANDO TÉCNICAS DE MODELIZACIÓN MOLECULAR

Alumno: Wilson Iván Berrezueta Cumbe

Julio, 2018

ÍNDICE

1. RESUMEN / ABSTRACT.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	5
2.1. Generalidades: Flavonoides.....	5
2.2. Complejos metálicos con Flavonoides.....	8
3. OBJETIVOS.....	10
4. MÉTODOS TEÓRICOS.....	11
4.1. Introducción a la Química Cuántica.....	11
4.2. Métodos de la Mecánica Cuántica.....	12
4.3. Teoría del Funcional de la Densidad (DFT).....	13
4.3.1. Teoremas de Hohenberg-Kohn.....	14
4.3.2. Ecuaciones de Kohn-Sham.....	15
4.3.3. Aproximación a la Densidad Local (LDA).....	17
4.3.4. Aproximación del Gradiente Generalizado (GGA).....	17
4.3.5. Aproximación Meta-gradiente Generalizado (Meta-GGA..).....	18
4.3.6. Funcionales Híbridos.....	18
4.3.7 Funcionales de rango separado.....	19
4.4. Funciones de Base.....	20
4.5. Detalles computacionales.....	23
4.5.1. Introducción al Gaussian 16.....	23
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	25
5.1. Estructuras moleculares de las especies neutras y aniones.....	26
5.2. Estructuras moleculares de los compuestos de coordinación.....	31
5.3. Análisis del Bandgap para las especies estudiadas	35
5.4. Análisis energético de las reacciones de complejación	38
6. CONCLUSIONES.....	41
7. BIBLIOGRAFÍA.....	43
8. ANEXOS.....	44

1. RESUMEN

Los flavonoides son compuestos polifenólicos de origen vegetal, que se producen ampliamente y que tienen múltiples aplicaciones químicas y biológicas. Debido a la presencia de grupos carbonilo e hidroxilo, pueden coordinar los iones metálicos y formar complejos. Los complejos metálicos de flavonoides tienen propiedades interesantes: antioxidantes, prooxidantes y son biológicamente activos.

Teniendo propiedades terapéuticas; antimicrobianas y antiproliferativas.

Debido a la naturaleza de los ligandos que presentan efecto quelato con iones metálicos, proporcionan medios quimioprotectores interesantes.

En este Trabajo Fin de Grado se va a estudiar mediante una serie de cálculos mecanocuánticos, a cada especie sus parámetros estructurales, y de mínima energía dentro del marco de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT).

La influencia de la coordinación del metal magnesio con las estructuras moleculares y electrónicas de tres flavonoides diferentes; Primuletina (5-Hidroxiflavona, 5-Hidroxil-2-fenil-4*H*-1-benzopirán-4-ona) **[P]**, Chrisina (5,7-Dihidroxiflavona, 5,7-Dihidroxil-2-fenil-4*H*-1-benzopirán-4-ona) **[C]** y Apigenina (4',5,7-Trihidroxiflavona, 5,7-Dihidroxil-2-(4-hidroxifenil)-4*H*-1-benzopirán-4-ona) **[A]**.

Todos estos análisis se han realizado para tres funcionales cuánticos diferentes, con el objeto de compararlos entre sí, estos funcionales son el híbrido B3LYP, el Minnesota M06-2X y el de largo alcance corregido ω B97X-D, usando para todos estos funcionales la base tipo Pople 6-31+G*.

ABSTRACT

Flavonoids are polyphenolic compounds of vegetable origin that are widely produced, and that have multiple chemical and biological activities. Due to the presence of carbonyl and hydroxyl groups, they can coordinate the metal ions and form complexes. Metal complexes of flavonoids have interesting properties: antioxidants, prooxidants and biologically active.

Having therapeutic properties; antimicrobial, antiproliferative and potential. The nature of the ligands that exhibit chelate effect with metal ions, they provide interesting chemoprotective reasons.

In this work, it will be studied through a series of quantum mechanical calculations the influence of the coordination of the magnesium metal, with the molecular and electronic structures of three different flavonoids; Primuletine (5-Hydroxyflavone, 5-Hydroxy-2-phenyl-4H-1-benzopyran-4-one) **[P]**, Chrisina (5,7-Dihydroxyflavone, 5,7-Dihydroxy-2-phenyl-4H-1-benzopyran-4-one) **[C]** and Apigenin (4',5,7-Trihydroxyflavone, 5,7-Dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-1-benzopyran-4-one) **[A]**.

In addition to analyzing for each species, its structural parameters, and minimum energy within the framework of the Density Functional Theory (DFT).

All these analyzes have been carried out for three different quantum functionals in order to compare them, these are the hybrid B3LYP, the Minnesota M06-2X and the corrected long range ω B97X-D using for all these functional the base Pople 6-31+G*.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Generalidades: Flavonoides

Los flavonoides forman parte de una clase de compuestos naturales siendo objetos de estudio científico y terapéutico (Mukohata, 1978).

El creciente interés en la investigación de estos metabolitos secundarios, se debe a sus diversos beneficios para la salud, reportados en varios estudios epidemiológicos. Los flavonoides constituyen un grupo grande de compuestos polifenólicos ampliamente distribuidos en las plantas. Son importantes en la dieta humana y las principales fuentes son los vegetales; tales como frutas, semillas, nueces, hierbas aromáticas, cebollas y legumbres. Además de estar presente en diferentes bebidas como el vino, el té y la cerveza, que contienen cantidades apreciables de flavonoides (Kumar y Pandey, 2013).

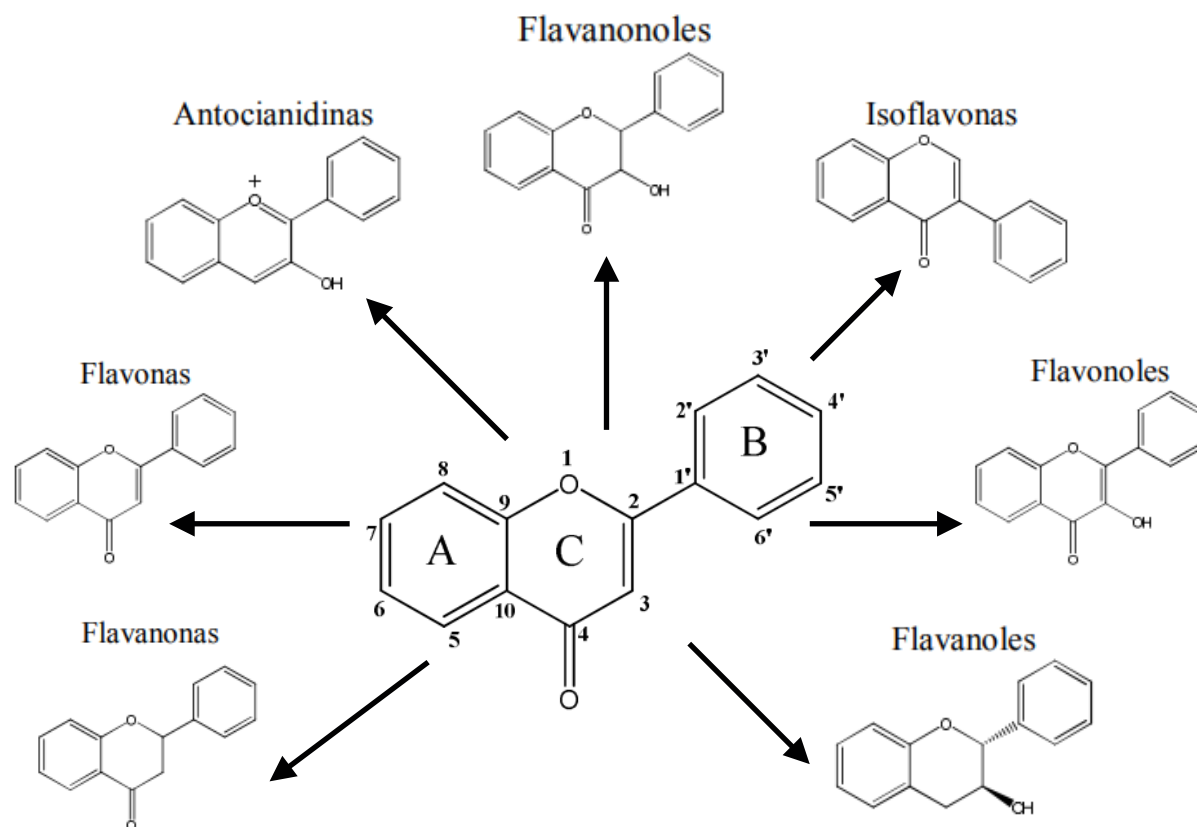
Teniendo una importancia biológica y médica notable, atrayendo gran atención debido a sus prometedoras propiedades en los campos de la nutrición y la farmacología (Aparicio, 2010).

La estructura principal está compuesta por un núcleo de flavano (*2-fenil-1-benzopiran-4-ona*) que contiene 15 átomos de carbono dispuestos en 3 anillos: (A), (B) y (C), donde el puente que une los anillos (AC) con el anillo (B), está compuesto por 3 átomos de carbono, y que generalmente se cicla con un átomo de oxígeno (Figura 1) (Sanna, 2014).

Se clasifican de acuerdo al grado de oxidación del anillo (C), y por la presencia de diferentes sustituyentes en los anillos, ya sean grupos funcionales hidroxilo o alcóxilo (Antonczak, 2008).

Debido a esto se pueden clasificar en siete subclases: flavonas, flavonoles, flavanonas, flavanoles, flavanonoles, isoflavonas y antocianidinas. Los compuestos agrupados en cada subclase, difieren tanto en el número y disposición de los grupos funcionales en los anillos (A) y (B), como en el grado de alquilación y/o glicosilación de estos grupos (Kasprzak, 2015).

La característica principal es que son antioxidantes multifuncionales polifenólicos naturales, capaces de eliminar especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, mediante diferentes mecanismos como la eliminación de radicales libres

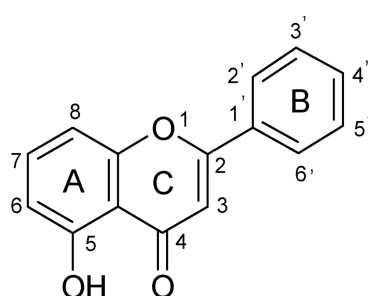


**Figura 1: Estructura del núcleo flavano (2-fenil-1-benzopiran-4-ona).
Subgrupos de Flavonoides.**

la quelación de iones metálicos, la inhibición de enzimas prooxidantes y la activación de enzimas antioxidantes, y éstas dependen básicamente del número y la posición de los sustituyentes hidroxilo en sus estructuras. Aunque, la gran variedad de las actividades biológicas de los flavonoides no se limitan simplemente a sus propiedades antioxidantes (Kasprzak, 2015).

Ya que también son reconocidos como posibles fármacos, al ser utilizados en el tratamiento y la prevención de una gran cantidad de trastornos patológicos (Amić y Lučić, 2010; Sanna, 2014).

Primuletina



La Primuletina (5-Hidroxi-2-fenil-4H-1-benzopiran-4-ona) **[P]**, es una de las primeras flavonas objeto de estudio (Figura 2).

Posee una estructura del tipo flavona, caracterizada por la presencia de un doble enlace 2,3 en el anillo (C), y de una función 4-oxo en el anillo (C).

Figura 2: Primuletina.

Además de la presencia de un grupo OH en la posición 5 del anillo (A). En el caso de la 5-hidroxiflavona, no tiene una actividad antioxidante notable (Samsonowicz, 2017).

Chrisina

La Chrisina (5,7-Dihidroxiflavona, 5,7-Dihidroxi-2-fenil-4*H*-1-benzopiran-4-ona) **[C]**,

también forma parte del subgrupo de las flavonas (Figura 3).

Y se encuentra estructuralmente relacionada con la primuletina, diferenciándose por la presencia de un grupo OH en la posición 7 del anillo (A).

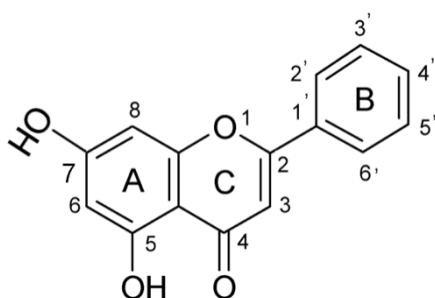


Figura 3: Chrisina.

Apigenina

La Apigenina (4',5,7-Trihidroxiflavona, 5,7-Dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4*H*-1-

benzopiran-4-ona) **[A]** (Figura 4). Este flavonoide se encuentra estructuralmente relacionado con la chrisina, la diferencia únicamente el grado de sustitución del anillo (B). La apigenina tiene un grupo OH en la posición 4'. La baja actividad antioxidante de **[A]** está relacionada con su estructura química. Ya que la presencia de un solo grupo hidroxilo en el anillo (B) y la ausencia del grupo OH en la posición 3 afectan a su capacidad antioxidante (Shukla y Gupta, 2010).

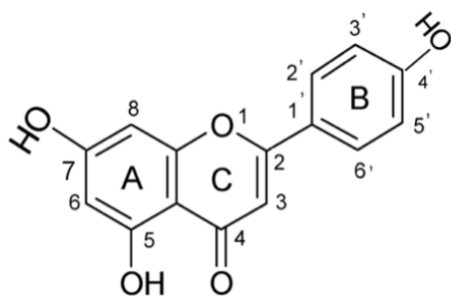


Figura 4: Apigenina.

Química del Magnesio

La participación de los iones magnesio (Mg^{2+}) en los procesos químicos, se encuentra gobernada por sus características fisicoquímicas. Dado que el Mg^{2+} tiene un radio iónico relativamente bajo en proporción al tamaño de su núcleo, (0.86 Å frente a 1.14 Å del Ca). Esto hace que de acuerdo a la serie de Irving-Williams (siendo un reflejo de los efectos de tipo electrostático al enlace), pueda explicar la facilidad con la que forma complejos acuosos, debido a su relación carga/radio que determina en cierta medida el carácter polarizante del ion. Donde el Mg^{2+} ionizado, usualmente se coordina con 6-7 moléculas de H_2O , como en el caso del $[\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$ o el $[\text{Mg}_2\text{SO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}]$. Mientras que el Ca^{2+} y el Ba^{2+} se combinan con 1 o 2 moles de H_2O (formando BaCl_2 y CaCl_2 respectivamente). En comparación con el

calcio, el Mg^{2+} muestra una mayor afinidad por los ligandos donantes de oxígeno. La coordinación [Mg-agua] ocurre en una conformación típicamente octaédrica, exhibiendo el magnesio un intercambio de agua más lento que otros iones (Figura 5). Esto es, ya que el Mg^{2+} posee una elevada energía de hidratación (Wolf; Cittadini 2003).

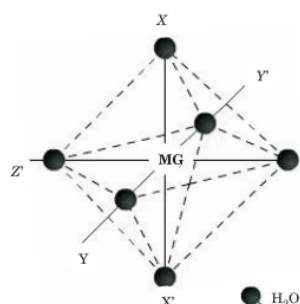


Figura 5: Estructura octaédrica del Magnesio acuoso.

2.2. Complejos metálicos con Flavonoides

Las hidroxiflavonas pueden formar complejos con cationes metálicos, y sus propiedades de quelación difieren significativamente dependiendo del número, y la posición de los sustituyentes hidroxilo en el anillo. La síntesis de nuevos complejos de hidroxiflavonas permite mejorar las propiedades biológicas, la estabilidad, la solubilidad en agua, además de la hidrofiliidad (Samsonowicz, 2017).

Se presta mucha atención a los nuevos complejos metálicos de flavonas sustituidas con grupos hidroxilo, porque poseen diferentes propiedades tanto físico-químicas como biológicas, en comparación con los ligandos cuando estos se encuentran solos.

Resulta interesante que la actividad antioxidante de algunos complejos metálicos con flavonas, fuesen mayores que con las flavonas originales. Se informó que los iones metálicos en el complejo de flavona, pueden actuar como un centro de eliminación de radicales, o pueden actuar como un catalizador de Fenton, mientras que el resto del ligando, es un objetivo para el radical hidroxilo y, por lo tanto la actividad antioxidante del complejo metálico, es mayor que la flavona sola.

El tipo de coordinación del metal es crucial para las propiedades antioxidantes de los complejos metálicos.

Los principales sitios de coordinación en la estructura de las flavonas sustituidas, son los grupos 5-hidroxilo en el anillo (A) y el 4-carbonilo en el anillo (C), lo que puede deberse a la proximidad de los grupos donantes de electrones (Figura 7) (Selvaraj, 2013).

De tal manera el Mg (II) puede ser quelado por la primuletina (Figura 2), la chrisina (Figura 3) y la apigenina (Figura 4), implicando para tales casos los sitios de coordinación O4/O5 (Samsonowicz, 2017).

Una revisión de la literatura muestra que las flavonas forman complejos con metales predominantemente en una relación molar [Metal: Ligando]; [1: 2] y [1: 1]. Por otro lado, la estructura del complejo va a depender también del estado electrónico del ion metálico (Samsonowicz, 2017).

En este Trabajo Fin de Grado nos enfocamos en complejos metálicos con flavonas que surgen de la presencia de grupos hidroxilo en diferentes posiciones en los anillos. Y se caracteriza por la gran deslocalización de carga que se extiende a lo largo de las moléculas estudiadas, desde los anillos (A), (B), hasta el anillo (C) debido a la presencia del doble enlace C2-C3. Este aspecto se visualizará de la mejor manera en el análisis HOMO y LUMO de la (Figura 16) para todas las especies estudiadas.

Siendo además imprescindible entender, cómo la presencia de grupos hidroxilo afectan a esta deslocalización de carga, y cómo esto se relaciona con los parámetros geométricos, moleculares y de energía molecular, además de los cambios producidos debidas a la coordinación con el ion metálico. Los perfiles torsionales alrededor del enlace C2-C1', que muestran la planaridad del resto molecular, y el efecto sobre las propiedades moleculares producidas por la rotación del anillo (B).

Realizando para ello, un estudio mecanocuántico de las diversas especies que intervienen, usando el programa GAUSSIAN 16, y basándonos en la aproximación de molécula aislada (fase gas), rotor rígido y oscilador armónico, aplicando la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT, de sus siglas en inglés), porque proporciona un compromiso entre la precisión y los requisitos computacionales necesarios. Escogiendo para ello a tres funcionales diferentes: el híbrido B3LYP, que es el funcional estándar en química para estructuras y propiedades moleculares, el Minnesota M06-2X, que es el recomendado por los desarrolladores para aplicaciones en sistemas donde intervengan elementos representativos (estructuras, termoquímica, interacciones no covalentes), y el de largo alcance corregido ω B97X-D, que ha demostrado ser algo superior a los resultados obtenidos por métodos convencionales DFT con respecto a las geometrías en el equilibrio, reacciones de energía y de transferencia de carga. Usando para todos estos métodos la base tipo Pople 6-31+G*.

3. OBJETIVOS

Se tiene por objetivo principal, la determinación de los mecanismos moleculares de estos procesos reactivos, y la racionalización de los datos obtenidos en términos de propiedades electrónicas y estructurales.

- Hacer uso de una metodología mecanocuántica. Realizando estudios comparativos y predictivos con tres funcionales diferentes, sobre estructuras teóricas usando DFT.
- En todos los casos, se ha llevado a cabo la optimización de las estructuras moleculares: geométricas y electrónicas, asegurándonos de que se trata de un verdadero mínimo de energía, tanto en el estado neutro, en el aniónico como en el sistema complejante.
- Analizar los ángulos diedros y la geometría en general de todas las especies presentes.

- Describir los niveles de energía HOMO-LUMO y determinar el incremento de energía de *bandgap* (ΔE_g) para todas las especies.
- Obtener los parámetros termodinámicos, que caracterizan el desarrollo de nuevos complejos metálicos con flavonoides.

4. MÉTODOS TEÓRICOS

4.1. Introducción a la Química Cuántica

La descripción de un sistema en estado estacionario por medio de la mecánica cuántica, viene dada por una función de ondas Ψ , cuyo valor se obtiene de la resolución de la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo (Levine, 2001).

$$H\Psi = E\Psi$$

Donde **H** es el operador Hamiltoniano asociado con la energía del sistema, **E** es la energía total del sistema y Ψ es la función de onda correspondiente, que contiene toda la información del sistema. El Hamiltoniano independiente del tiempo para una molécula de n electrones y m núcleos viene dado por:

$$\hat{H} = \underbrace{-\frac{\hbar^2}{2m} \sum_i \nabla_i^2}_{\mathbf{A}} - \underbrace{\frac{\hbar^2}{2} \sum_A \frac{1}{M_A} \nabla_A^2}_{\mathbf{B}} - \underbrace{\sum_i \sum_A \frac{Z_A e^2}{r_{iA}}}_{\mathbf{C}} + \underbrace{\sum_i \sum_{j>i} \frac{e^2}{r_{ij}}}_{\mathbf{D}} + \underbrace{\sum_A \sum_{B>A} \frac{Z_A Z_B e^2}{r_{AB}}}_{\mathbf{E}}$$

Los términos **A** y **B** están asociados a las energías cinéticas de los electrones y a las energías cinéticas de los núcleos, el término **C** corresponde a la atracción electrostática entre electrones y núcleos, el término **D** se refiere a la repulsión interelectrónica y por último el término **E**, está asociado a la repulsión internuclear.

Dentro de la ecuación tenemos los términos laplacianas, ∇_i^2 y ∇_A^2 que son los operadores asociados a los electrones y a los núcleos respectivamente, M_A es la

masa relativa del núcleo A , Z_A es el número atómico del núcleo A , r_i y R_A son los vectores de posición del electrón i y el núcleo A .

Sin embargo, la ecuación de Schrödinger solo tiene solución exacta para sistemas atómicos del tipo hidrogenoides (H , He^+ , Li^{2+} , etc.), por lo que se necesitan aproximaciones para resolver sistemas de mayor tamaño.

Es por tanto, uno de los objetivos principales de la Química Cuántica el desarrollo de métodos que resuelvan de manera aproximada esta ecuación.

4.2. Métodos de la Mecánica Cuántica

Para moléculas poliatómicas, la presencia de varios electrones y varios núcleos en el sistema hace que los cálculos sean más pesados, siendo necesaria la creación de métodos que nos ayuden a resolver de forma aproximada la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo. Estos métodos se diferencian de la manera en la que abordan el planteamiento del operador Hamiltoniano, y en el cálculo de los elementos del determinante secular. Pudiendo clasificarse de la siguiente manera (Levine, 2001).

Métodos ab initio

La teoría de los orbitales moleculares “*ab initio*” tiene como objetivo, predecir las propiedades de los sistemas atómicos y moleculares. Basándose en las leyes fundamentales de la mecánica cuántica y, usando una variedad de técnicas de transformación y aproximación matemáticas para resolver las ecuaciones fundamentales (Bertrán, 2002).

Dentro de los métodos *ab initio* encontramos el método de Hartree-Fock (HF) o método del campo autoconsistente (SCF). Este método consiste en suponer que cada electrón se mueve en un potencial promedio, generado por los restantes electrones, es decir aproximar la función de onda como un producto antisimetrizado de espín-orbitales monoeléctronicos, resolviendo el hamiltoniano exacto de manera aproximada. Siendo el objetivo principal de Hartree-Fock, el encontrar la mejor aproximación para todo el conjunto de funciones de ondas monoeléctronicas presentes en el determinante de *Slater*.

Métodos semiempíricos

Estos métodos son los más apropiados para el estudio de grandes sistemas, a veces, para sistemas de muchos cuerpos, y llegan a ser los únicos métodos mecanocuánticos computacionalmente prácticos. También se utilizan como primer paso en cálculos *ab initio* de sistemas muy grandes; por ejemplo, para obtener una mejor estructura de partida de un sistema molecular de muchos cuerpos para futuros cálculos Hartree-Fock o de Teoría del Funcional de la Densidad (DFT), o para obtener una descripción cualitativa sobre la molécula (orbitales moleculares, cargas atómicas o modos vibracionales). Por último, su utilidad más óptima es para sistemas moleculares en estado base, para los cuales el método semiempírico particular, está muy bien parametrizado y calibrado con gran precisión, esto referido principalmente a moléculas orgánicas.

Una gran limitación en los métodos semiempíricos es que sólo pueden ser utilizados para sistemas, cuyos parámetros han sido desarrollados para todos los átomos que lo componen.

Los métodos semiempíricos disponibles en Gaussian 16 son: AM1, CNDO, INDO, MNDO, MINDO/3, PM3, y PM3MM.

Teoría del Funcional de la Densidad

Este método se centra en la densidad electrónica. Y no intenta calcular la función de onda molecular, sino que calcula la densidad de probabilidad electrónica molecular y la energía electrónica molecular, a partir de la densidad de probabilidad electrónica molecular, que caracterizan por ser más precisos.

4.3. Teoría del Funcional de la Densidad (DFT)

La DFT representa una forma alternativa a los métodos *ab initio* convencionales en cuanto a la resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica. De acuerdo con la DFT, la energía fundamental de un sistema polielectrónico puede expresarse a partir de la densidad electrónica $\rho(r)$. Esta función de densidad electrónica depende de las tres variables espaciales x , y , z , tres por cada electrón (cuatro si se incluye el espín), mientras que las funciones de onda polielectrónicas requieren tres variables para cada uno de los N -electrones del sistema molecular.

Esta reducción en el número de variables, tiene como consecuencia una disminución en el tiempo de computación para un procedimiento basado en DFT, en comparación con otros métodos, como los basados en la teoría post-Hartree-Fock (Parr y Yang, 1989).

4.3.1 Teoremas de Hohenberg-Kohn

Los teoremas que se enuncian a continuación, expresan la base para la Teoría del Funcional de la Densidad:

Teorema I: Existe una correspondencia uno a uno entre la densidad del estado base de un sistema de muchos electrones, y el potencial externo que se genera al suponer la aproximación de Born-Oppenheimer.

Corolario: Dado que la densidad electrónica determina el potencial, entonces, también determina la función de onda del estado base. Como consecuencia inmediata, se tiene que el valor esperado del estado base de cualquier observable, es un único funcional de la densidad electrónica exacta del estado base.

$$\langle \psi | \hat{O} | \psi \rangle = O[\rho(r)]$$

Para un sistema de muchos electrones con un potencial externo, existe una única función de onda del sistema, definida por la ecuación de Schrödinger. A partir de esta función de onda, se obtiene una densidad electrónica que contiene la misma información que la función de onda exacta. Así, los observables del sistema se pueden obtener a partir de la densidad electrónica como funcionales de la misma.

Teorema II: Dada la densidad electrónica de prueba $\rho'(r)$, tal que representa el número correcto de electrones, y entonces:

$$\int \rho'(r) dr = N$$

$$E[\rho'(r)] \geq E_0$$

De aquí se puede decir que cada observable, para el estado fundamental del sistema electrónico en estado estacionario, se puede calcular de forma exacta a partir de la densidad electrónica, es decir que cada observable se puede describir como un funcional de la densidad y la densidad del estado fundamental puede ser calculada, usando argumentos variacionales. Esta densidad se obtiene utilizando el principio variacional de *Rayleigh-Ritz*.

La energía entonces, se puede escribir como la suma de la energía cinética, el potencial de interacción electrón-electrón y el potencial externo respectivamente como:

$$E[\rho(r)] = T[\rho(r)] + V_{ee}[\rho(r)] + V_{exte}[\rho(r)] = F[\rho(r)] + V_{exte}[\rho(r)]$$

Donde $F[\rho(r)]$ es el funcional de la energía para las contribuciones cinética y de interacción electrón-electrón. La densidad electrónica que minimiza a $E[\rho(r)]$, es la densidad del estado fundamental que corresponde con el potencial externo V_{ext} .

Para solucionar el problema entonces solo faltaría conocer en términos de la densidad electrónica, la forma explícita de $T[\rho(r)]$ y $V_{ee}[\rho(r)]$.

4.3.2 Ecuaciones de Kohn-Sham

Kohn y Sham desarrollaron una teoría para el Hamiltoniano del sistema de muchas partículas, a partir de los estudios realizados por Hartree y Fock, la cual consistió en aproximar el sistema de electrones interactuantes, a un sistema en el cual los electrones no interactúan directamente entre ellos, y en lugar de eso cada partícula está sometida a un potencial generado por las demás partículas, mientras se mantienen las densidades del estado base.

El funcional de energía queda expresado de la siguiente manera:

$$E_{KS}[\rho(r)] = T_o[\rho(r)] + E_H[\rho(r)] + E_{exte}[\rho(r)] + E_{xc}[\rho(r)]$$

Este funcional se interpreta como para un gas de electrones clásico, sujeto a dos potenciales externos, uno generado por el efecto de los núcleos, y el otro es debido a los efectos de intercambio y correlación.

En el formalismo del DFT es necesario contar con un conjunto de ecuaciones de onda que logren minimizar el funcional de Kohn-Sham. Estas ecuaciones se encuentran descritas a continuación:

$$\hat{H}_{KS}\psi_i(\mathbf{r})=E_i\psi_i(\mathbf{r})$$

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m_e}\nabla^2+V_H(\mathbf{r})+V_{xc}(\mathbf{r})+V_{ext}(\mathbf{r})\right]\psi_i(\mathbf{r})=E_i\psi_i(\mathbf{r})$$

Donde $\psi_i(\mathbf{r})$ son las N soluciones de menor energía de las ecuaciones de Kohn Sham.

Donde además, a partir de las funciones de onda se pueden obtener la densidad electrónica del estado fundamental usando la siguiente ecuación:

$$n(\mathbf{r})=\sum_{i=1}^N\psi_i^*(\mathbf{r})\psi_i(\mathbf{r})$$

Y de la ecuación los potenciales V_{xc} y V_H son de la siguiente forma:

$$V_{xc}[\rho(\mathbf{r})]=\frac{\delta E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]}{\delta\rho(\mathbf{r})}$$

$$V_H[\rho(\mathbf{r})]=\frac{\delta E_H[\rho(\mathbf{r})]}{\delta\rho(\mathbf{r})}$$

Debido a que estos potenciales dependen de la densidad electrónica, y ésta a su vez depende de las funciones de onda $\psi_i(\mathbf{r})$ que se requieren encontrar, se presenta un problema de autoconsistencia.

Este problema se resuelve usando una densidad inicial, con la cual se encuentran los potenciales V_{xc} y V_H utilizando estos se solucionan los orbitales de Kohn-Sham y con éste se vuelve a calcular nuevamente la densidad electrónica.

Si se obtiene una densidad $\rho(r)$ que es acorde con la densidad inicial, esta minimiza el funcional de energía, y por lo tanto se obtiene la energía propia del sistema.

De todos los términos presentes en el funcional de Kohn-Sham, $E_{xc}[\rho(r)]$ es el único que no se conoce exactamente; debido a esto, se realizan aproximaciones que permitan expresar el funcional de intercambio y correlación, en términos de la densidad electrónica. De las aproximaciones utilizadas para calcular el funcional de intercambio y correlación las más relevantes son:

4.3.3. Aproximación a la Densidad Local (LDA)

Es la aproximación más simple, en ella $E_{xc}[\rho(r)]$ es un funcional que depende exclusivamente de la densidad $\rho(r)$, y las contribuciones a la correlación y al intercambio se suelen tratar separadamente. El tratamiento del término de intercambio, se basa en la suposición de que la densidad $\rho_0(r)$ casi no varía con la posición, es decir, que su derivada con respecto de la posición es aproximadamente cero, por lo que se puede igualar esta a la densidad electrónica de un modelo, el gas de electrones de densidad homogénea y $\rho(r)$ constante, desarrollado a partir de la teoría de *Thomas-Fermi*.

En cambio, la energía de correlación no es conocida exactamente, y es necesaria su determinación numérica (Vosko, 1980).

Uno de los métodos más usados para estos cálculos, es el método de “*Monte Carlo cuántico*” para un gas homogéneo de electrones no interactuantes (Ceperley y Alder, 1980).

Esta aproximación dice que la energía de intercambio y correlación en un punto r , es la misma que en otro gas de electrones con la misma densidad en el mismo punto r , expresándose la energía de correlación-intercambio de LDA como:

$$E_{xc}^{LDA}[\rho(r)] = \int dr \rho(r) E_{unif}[\rho(r)]$$

4.3.4. Aproximación del Gradiente Generalizado (GGA)

Se desarrolló un método que consiste en introducir gradientes de la densidad en la descripción de los efectos de correlación-intercambio. De esta forma se tienen en cuenta el valor de la densidad en cada punto, (como el LDA) y como varía la

densidad alrededor de cada punto. Este método recibe el nombre de la *aproximación del gradiente Generalizado (GGA)*. Bajo esta aproximación la energía de correlación-intercambio se redefine incluyendo valores locales de las derivadas de la densidad:

$$E_{xc}^{GGA}[\rho, |\Delta\rho|] = \int d\mathbf{r} \rho(\mathbf{r}) F_{xc}[\rho, |\Delta\rho|]$$

Donde el término $F_{xc}[\rho, |\Delta\rho|]$ se puede tratar a partir de algunas parametrizaciones.

A partir de algunas de las aproximaciones anteriormente mencionadas, se puede encontrar el funcional de energía total para un determinado sistema de electrones. Sin embargo, se necesita escoger una base para los orbitales de Kohn-Sham para así poder resolver la ecuación.

4.3.5 Aproximación Meta-gradiente Generalizado (Meta-GGA)

Tiene características parecidas a las de la aproximación del gradiente generalizado, dependiendo en tal manera de su gradiente y del laplaciano de la densidad, y del orbital de energía cinética. Los funcionales del Meta-GGA, E_{xc} se escriben según la siguiente ecuación:

$$E_{xc}^{MGGA}[n^\alpha, n^\beta] = \int d^3\mathbf{r} \varepsilon_x^{MGGA}(n^\alpha(\mathbf{r}), n^\beta(\mathbf{r}), \nabla n^\alpha(\mathbf{r}), \nabla n^\beta(\mathbf{r}), \nabla^2 n^\alpha(\mathbf{r}), \nabla^2 n^\beta(\mathbf{r}), \tau^\alpha, \tau^\beta)$$

4.3.6 Funcionales Híbridos

Mezclan una porción de la energía de intercambio que se obtiene de la teoría de Hartree-Fock, con el intercambio y correlación obtenidos por otros métodos, ya sean empíricos o LDA y GGA.

La hibridación de GGA y LDA con la teoría de HF mejora los resultados de propiedades como las frecuencias de vibración y las longitudes de enlace.

Por tanto, el término E_{xc} puede dividirse en dos partes, una que hace relación al intercambio puro, resto de intercambio y correlación. Es por ello que un funcional híbrido se puede generar combinando, como cualquier opción de estos funcionales de intercambio y de correlación, aunque no todos brinden resultados aceptables, siendo el reto saber combinarlos de acuerdo a resultados previos y ha concordancias computacionales.

$$E_{xc}^{HGGA}[n] = \int d^3r \epsilon_x^{MGGA}(n(r), \nabla n(r)) + \alpha_x E_{HF-x} + \int \epsilon_c^{HGGA}(n(r), \nabla n(r))$$

El método DFT, los utiliza bastante, sin embargo ninguno de los funcionales híbridos son adecuados para todos los sistemas. Se presenta el problema de elegir el funcional correcto. Es por ello que en la práctica se suele realizar comparaciones sistemáticas entre los resultados calculados con varias funciones, y las mejores estimaciones teóricas con resultados experimentales.

(Por eso en este trabajo se utilizarán tres funcionales diferentes).

Uno de ellos, es el funcional híbrido B3LYP (tres parámetros de Becke y Lee-Yang-Parr), y es adecuado para la mayoría de los sistemas orgánicos, y es bastante rápido. Aunque sus resultados no son buenos para compuestos que contienen metales, ni para moléculas en las que las fuerzas de dispersión son importantes, aunque sí sea muy bueno en la optimización de la geometría de las moléculas.

Por otro lado son más habituales los meta-GGA híbridos, que también incluyen parámetros empíricos y presentan muy buenos resultados para las fuerzas de dispersión, una de las mayores deficiencias de la DFT.

Entre los más importantes tenemos los *Minnesota Functionals*:

M06-2X: Este moderno funcional, junto con otros M06, demuestran ser más precisos que los B3LYP, para el cálculo de energías, aunque matemáticamente son complejos y los cálculos son mucho más lentos. Uno de los funcionales empleados en este TFG.

4.3.7. Funcionales de Rango Separado

Se basan en la separación de la interacción electrón-electrón en dos partes, una de largo alcance y otra de corto alcance. En este TFG se ha utilizado el funcional de rango separado ω B97X-D, este es un funcional de largo alcance corregido, ya que incluye un porcentaje máximo de intercambio exacto de Hartree-Fock para interacciones electrón-electrón de largo alcance, y es algo superior a los métodos convencionales de DFT con respecto al equilibrio de geometrías, reacciones de energía, de transferencia de carga y además incluye correcciones para tratar la dispersión.

4.4. Funciones de Base

Son un conjunto de funciones que se utilizan para representar la función de onda electrónica en el método Hartree-Fock, o en la DFT, para convertir las ecuaciones diferenciales parciales del modelo, en ecuaciones algebraicas adecuadas para una implementación eficiente en una computadora. El uso de conjuntos de bases es equivalente al uso de una resolución aproximada de la identidad. Los orbitales moleculares de un sistema, se expresan como combinaciones lineales de las funciones básicas. El conjunto de bases pueden estar compuestas por orbitales atómicos (que producen una combinación lineal de los orbitales atómicos), que es la opción habitual dentro de la química cuántica, de otra forma las ondas planas se usan para el estado sólido. Existen varios tipos de orbitales atómicos como:

- Orbitales de Tipo Gaussiano (GTO).
- Orbitales del Tipo Slater (STO).
- Orbitales Atómicos Numéricos.

De los tres, los orbitales del tipo gaussiano son los más utilizados, ya que permiten implementaciones eficientes en los métodos Post-Hartree-Fock.

Los cálculos mecanocuánticos se realizan usando un conjunto finito de funciones básicas. Cuando la base finita se expande hacia un conjunto completo de funciones, se dice que los cálculos que usan dicho conjunto de bases, se aproximan al límite del conjunto de base completa (CBS). Dentro del conjunto básico, la función de onda se representa como un vector, cuyos componentes corresponden a los coeficientes de las funciones básicas en la expansión lineal.

Cuando se realizan cálculos moleculares, es común usar una base compuesta de orbitales atómicos, centrados en cada núcleo dentro de la molécula (CLOA).

El conjunto de bases que mejor aportan físicamente, son los orbitales de tipo Slater (STO), que son soluciones a la ecuación de Schrödinger de átomos del tipo hidrogenoide, y que decaen exponencialmente lejos del núcleo.

Como los átomos del tipo hidrogenoides carecen de interacciones electrónicas, se pueden demostrar que los orbitales moleculares de Hartree-Fock y de DFT también presentan una disminución exponencial. Además, los (STO) de tipo S también

satisfacen la condición de cúspide de *Kato* en el núcleo, lo que significa que son capaces de describir con precisión la densidad de electrones cerca del núcleo.

Sin embargo, el cálculo de las integrales con (STO) son computacionalmente complicados. Los (STO) se pueden aproximar como combinaciones lineales de orbitales de tipo gaussiano (GTO) en su lugar. Y como el producto de dos (GTO), se pueden escribir como combinación lineal de (GTO), las integrales con funciones de base gaussianas, y se pueden alinear, lo que conduce a un enorme ahorro de cómputo.

Los conjuntos de bases más pequeñas se denominan “*conjuntos de bases mínimas*”. Una base mínima, es aquella que en cada átomo de una molécula, se usan una única función de base para cada orbital, para un cálculo de la forma Hartree-Fock en el átomo libre.

La base mínima establecida es casi exacta para un átomo en fase gaseosa. En el siguiente nivel, se agregan funciones adicionales para describir la polarización de la densidad electrónica del átomo, dentro de la molécula.

Estas se llaman **funciones de polarización**. Por ejemplo, aunque la base mínima establecida para el hidrógeno es una función que se aproxima al orbital atómico $1s$, un conjunto de bases polarizadas simples, tienen típicamente dos funciones s y una función p (que consta de tres funciones básicas: p_x , p_y y p_z).

Esto agrega flexibilidad al conjunto básico, lo que permite que los orbitales moleculares que implican al átomo de hidrógeno, sean más asimétricos respecto al núcleo de hidrógeno.

Esto es muy importante como para modelar los enlaces químicos, porque los enlaces a menudo están polarizados.

De manera similar, las funciones tipo d se pueden agregar a una base establecida con los orbitales p de valencia, y las funciones f a una base establecida con orbitales tipo d , y así sucesivamente. Otra adición común a los conjuntos de bases, es la adición de **funciones difusas**. Las funciones de base difusa son importantes para describir aniones o momentos dipolares, pero también pueden ser importantes para el modelado preciso de enlaces intra e intermoleculares.

Conjuntos de base de valencia desdoblada

Durante la mayoría de los enlaces moleculares, son los electrones de valencia los que participan principalmente en la unión. Por este hecho, es común representar los orbitales de valencia en más de una función de bases (cada una de las cuales puede a su vez, estar compuesto por una combinación lineal de funciones gaussianas primitivas).

Los conjuntos de bases en los que hay funciones básicas múltiples correspondientes a cada orbital atómico de valencia se denominan doble, triple, cuádruple-zeta de valencia.

Dado que los diferentes orbitales de la división tienen diferentes extensiones espaciales, la combinación permite que la densidad de electrones ajuste su extensión espacial apropiada, para el entorno molecular particular. Por el contrario, los conjuntos de bases mínimas carecen de la flexibilidad para adaptarse a diferentes entornos moleculares.

Bases de Pople

La notación para los conjuntos de bases de valencia dividida que surgen del grupo de John Pople son típicamente **X-YZg**. En este caso, “**X**” representa el número de gaussianos primitivos, que comprende cada función de base orbital atómica central. “**Y**” y “**Z**” indican que los orbitales de valencia se componen de dos funciones básicas cada una, la primera compuesta por una combinación lineal de funciones gaussianas primitivas “**Y**”, y la otra compuesta por una combinación lineal de “**Z**” funciones gaussianas primitivas. En este caso, la presencia de dos números después de los guiones implica que es un conjunto de bases de doble zeta de valencia dividida.

También se usan conjuntos de bases de triple valencia “**Split-Valence**” y “**cuádruple-zeta**”, denotados como **X-YZWg**, **X-YZWVg**, etc.

En este Trabajo Fin de Grado, hemos utilizado en todos los casos la base **6-31+G***.

4.5. Detalles Computacionales

4.5.1. Introducción a Gaussian 16

Los cálculos DFT de optimización geométrica y de propiedades moleculares se han llevado a cabo con el paquete de programas *GAUSSIAN 16* (Frisch, 2009), en un PC normal, propiedad del Departamento de Química Física y Analítica de la Universidad de Jaén (UJA), y en un clúster del Centro de Servicios de Informática y Redes de Comunicaciones (CSIRC), perteneciente a la Universidad de Granada (UGR).

GAUSSIAN 16, un software comercial de uso en química teórica, que contiene un conjunto de programas diseñados para el cálculo de estructuras electrónicas.

A continuación se detallan algunas de las propiedades que presenta el programa:

- Energía moleculares y estructurales
- Energías y estructuras de estados de transición
- Energías de reacción y de enlace
- Orbitales moleculares
- Cargas atómicas
- Frecuencias vibracionales
- Espectro IR y Raman
- Propiedades RMN
- Propiedades termodinámicas
- Polarizabilidades e hiperpolarizabilidades
- Caminos de reacción
- Momentos multipolares
- Afinidades electrónicas y potenciales de ionización
- Potenciales electrostáticos y densidades electrónicas y demás.

Los cálculos pueden hacerse tanto en fase gaseosa como en disolución, en estado fundamental como en estado excitado.

GAUSSIAN 16 es operativo por sí solo, y funciona procesando un fichero de entrada que puede escribirse y modificarse en cualquier editor de texto.

Primeramente, se ha procedido a dibujar las moléculas de interés con *GAUSSVIEW versión 2016* y se guardaron en un formato con extensión de archivo (.*gjf*) (Anexo I).

El fichero de entrada de *GAUSSIAN 16* se divide en varias partes:

- **La sección Link0:** donde se especifican parámetros como localización de ficheros, memoria, el número de procesadores, etc. Se comienza con el símbolo %.
- **La Sección de Ruta:** donde se especifica el tipo de trabajo que se quiere ejecutar, el método teórico y el conjunto de funciones base que se piensa utilizar. Todos estos ítems son especificados mediante palabras clave. La primera línea empieza con un signo #.
- **El Título:** que consiste en una o más líneas que describen tipo de cálculo.
- **La Sección de especificación molecular:** donde se especifica por un lado la carga de la molécula, la multiplicidad de espín y por último las coordenadas cartesianas de la estructura molecular.

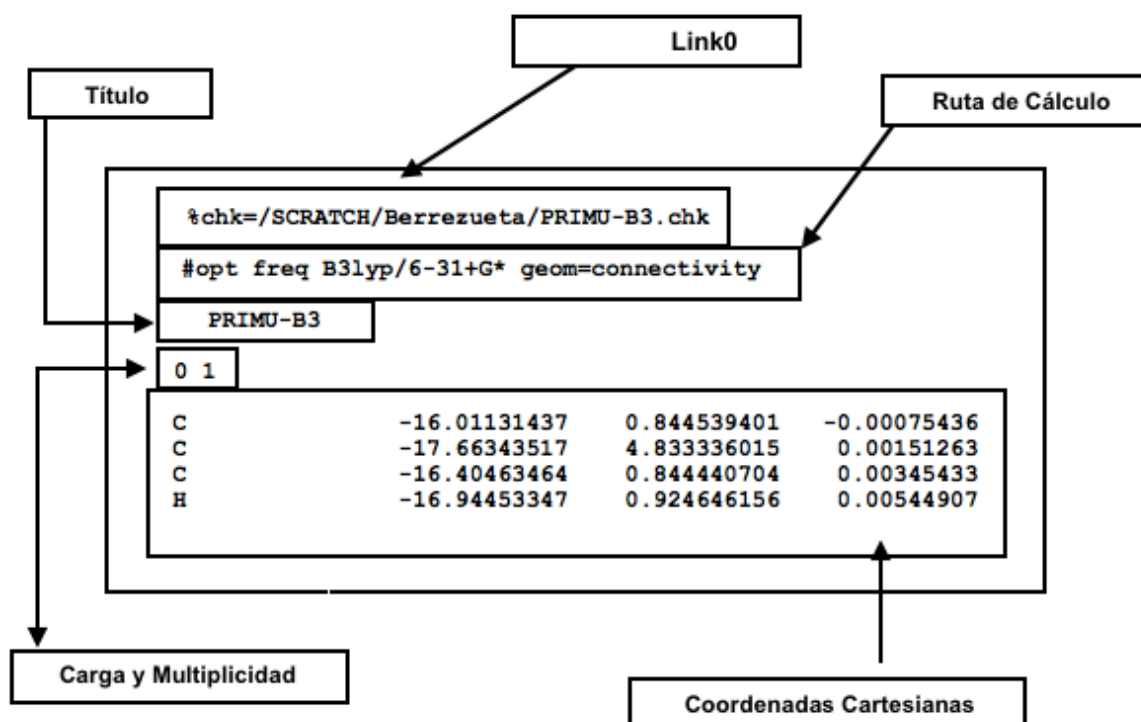


Figura 6: Fichero de entrada en GAUSSIAN 16 (Ejemplo).

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los avances de la química computacional han llevado al desarrollo de nuevos métodos cuánticos basados en la teoría del funcional de la densidad (Density Functional Theory, DFT). La importancia de los cálculos computacionales estriba en la posibilidad de estudiar propiedades químicas o físicas (geometría, propiedades vibracionales, cálculos termodinámicos, reactividad química, entre otras), algunas de las cuales no pueden ser determinadas experimentalmente (Orbitales Moleculares). Aquellas propiedades que pueden ser determinadas experimentalmente (estructuras cristalinas, espectros vibracionales de infrarrojo, etc.) permiten realizar comparaciones teórico-experimentales.

En este Trabajo Fin de Grado, se han optimizado y caracterizado las estructuras moleculares de tres flavonoides, sus respectivos aniones y tres complejos de Magnesio (II), para obtener teóricamente información relevante para estos sistemas. En este contexto, se realizaron cálculos teóricos para los ligandos y complejos utilizando herramientas del DFT (Hohenberg y Kohn, 1964; Kohn y Sham, 1965; Parr y Yang, 1989) en fase gaseosa, empleando el programa GAUSSIAN 16 (Frisch et al., 2010).

La optimización de todos los compuestos han sido realizadas con tres funcionales diferentes, (B3LYP, M06-2X, y ω B97X-D) usando la base tipo Pople 6-31+G*.

En la (Figura 7), se presenta la numeración usada para los cálculos realizados con Gaussian 16.

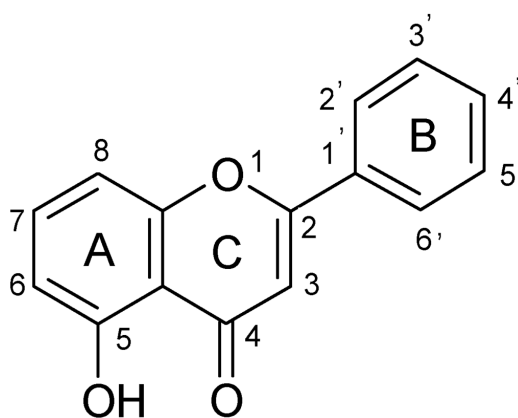


Figura 7: Molécula numerada.

Se ha empleado la siguiente nomenclatura:

ESTRUCTURAS MOLECULARES		Nomenclatura empleada
Primuletina		P
Primuletina-anión		P5O
Primuletina-Mg		P-Mg
Chrisina		C
Chrisina-anión		C5O
Chrisina-Mg		C-Mg
Apigenina		A
Apigenina-anión		A5O
Apigenina-Mg		A-Mg

Tabla 1: Nomenclatura de estructuras estudiadas.

5.1. Estructuras moleculares de las especies neutras y aniones

En la (Tabla 2) se recogen los parámetros estructurales para las moléculas de primuletina, chrisina y apigenina en estado neutro, mientras que en las (Figuras 8, 9 y 10) se presentan las estructuras moleculares optimizadas de las mismas, con una flecha sobre el ángulo de torsión estudiado.

En las (Tablas 3 y 4) se recogen las distancias de enlace del anión y del complejo metálico que hemos creído más interesantes mostrar, así como los ángulos de torsión C3-C2-C1'-C2' obtenidas para cada especie estudiada. (Anexo II).

ESPECIE	Parámetro	B3LYP	M06-2X	ω B97X-D
P	r(C2-C3)	1,361	1,357	1,354
	r(C2-C1')	1,475	1,469	1,476
	r(C4-O)	1,252	1,241	1,242
	r(C5-O)	1,343	1,338	1,336
	r(C7-O)	-	-	-
	r(C4'-O)	-	-	-
	r(O5H...O4)	1,723	1,720	1,738
	α (C3-C2-C1'-C2')	159,304	154,655	152,929
C	r(C2-C3)	1,360	1,354	1,352
	r(C2-C1')	1,475	1,478	1,476
	r(C4-O)	1,253	1,234	1,243
	r(C5-O)	1,341	1,342	1,334
	r(C7-O)	1,363	1,356	1,348
	r(C4'-O)	-	-	-
	r(O5H...O4)	1,719	1,544	1,354
	β (C3-C2-C1'-C2')	158,262	155,543	152,272
A	r(C2-C3)	1,361	1,343	1,353
	r(C2-C1')	1,470	1,456	1,472
	r(C4-O)	1,254	1,285	1,243
	r(C5-O)	1,341	1,333	1,334
	r(C7-O)	1,364	1,358	1,355
	r(C4'-O)	1,365	1,378	1,357
	r(O5H...O4)	1,716	1,723	1,731
	γ (C3-C2-C1'-C2')	161,521	158,432	155,094

Tabla 2: Parámetros estructurales de las especies neutras.

- Distancias (r) en Å.
- Ángulos (τ) en grados.

Los resultados muestran que para los tres funcionales empleados, el ángulo diedro entre el anillo (B) y el plano formado por los anillos (AC) de la (Figura 7), de manera general para las tres especies de flavonas en estado gaseoso neutro, presentan un ángulo inferior a 180° , por tanto las moléculas no son planas.

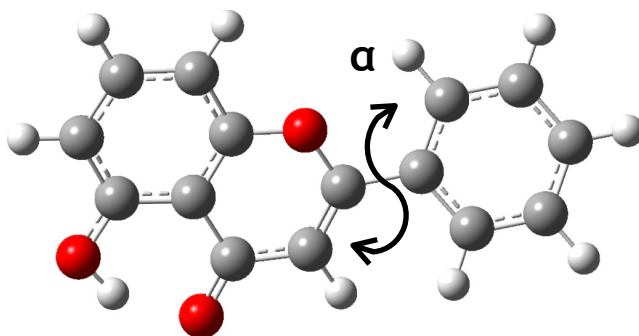


Figura 8: Estructura optimizada de la Primuletina neutra por Gaussian 16.

En cuanto a las distancias de enlace, se observa que la distancia más pequeña para la **P** está en $r(\text{C4-O})$ que corresponde al doble enlace del grupo carbonilo (Figura 8). Por otro lado el oxígeno carbonílico ($r(\text{C-O4})$), interacciona fuertemente con el hidrógeno del grupo hidroxilo del C5, por medio de enlaces intramoleculares. También deducimos que el enlace $r(\text{C2-C3})$ es más corto, y por tanto más fuerte que el enlace $r(\text{C2-C1}')$, datos similares para los tres funcionales.

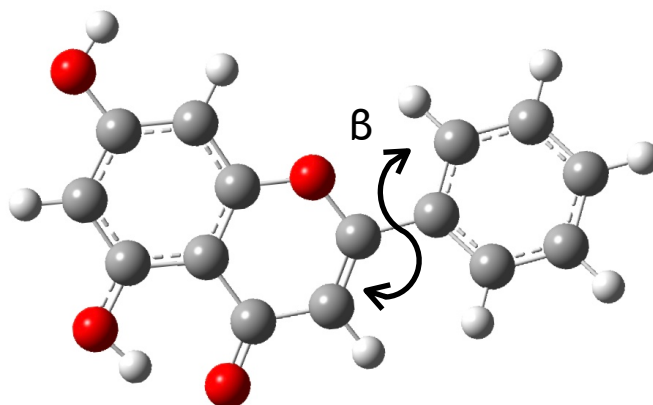


Figura 9: Estructura optimizada de la Chrisina neutra por Gaussian 16.

Los datos obtenidos según la (Tabla 2) para la **P**, son similares para los obtenidos con la **C** (Figura 9), y la **A** (Figura 10). Cabe destacar que la especie apigenina como al resto de flavonoides estudiados, dada la simplicidad de sus estructuras, no fue necesario realizar una búsquedas conformacionales adicionales.

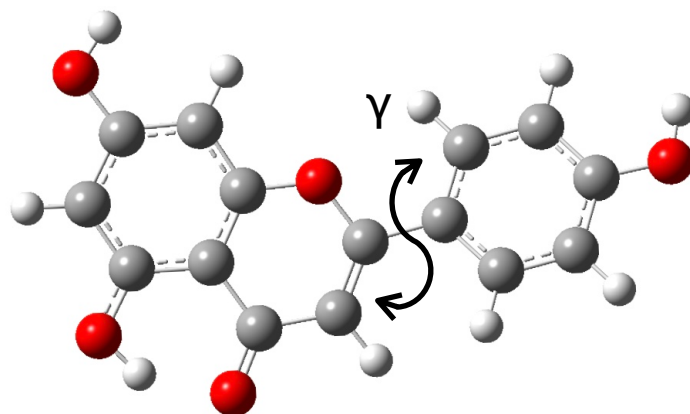


Figura 10: Estructura optimizada de la Apigenina neutra por Gaussian 16.

En la (Tabla 3), se presentan los parámetros estructurales de las especies aniónicas de los tres flavonoides estudiados.

Puede observarse que para las tres especies estudiadas, el ángulo de torsión que poseen en todos los casos es menor a 180° , como en la estructura **P50** (Figura 11).

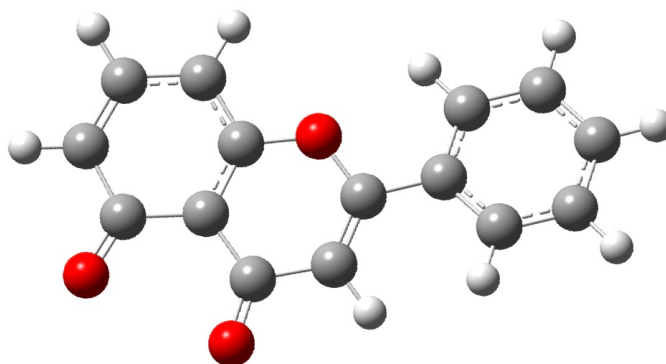


Figura 11: Estructura optimizada de la Primuletina anión por Gaussian 16.

Sin embargo, el valor de los ángulos aumentan ligeramente si la comparamos con las especies neutras. Las especies aniónicas no son moléculas planas.

Por otro lado, la desprotonación se ha llevado a cabo en la posición $r(\text{C5-OH})$ para las tres flavonas, siendo éste, el sitio en el que la distancia de enlace $r(\text{C5-O})$ ha sufrido una disminución, haciendo al enlace mucho más fuerte con respecto a la especie neutra. Si tomamos en cuenta la distancia $r(\text{C5-O})$ y lo comparamos con el enlace de carácter doble (C4-O) del grupo carbonilo, se aprecia que va adquiriendo una longitud similar a la de un doble enlace, en los tres casos presentes, por tanto las especies al desprotonarse forman un doble enlace.

En las (Figuras 12 y 13), se muestran las otras dos estructuras aniónicas optimizadas.

ESPECIE	Parámetro	B3LYP	M06-2X	ω B97X-D
P5O	r(C2-C3)	1,350	1,345	1,342
	r(C2-C1')	1,480	1,474	1,481
	r(C4-O)	1,241	1,240	1,233
	r(C5-O)	1,253	1,242	1,246
	r(C7-O)	-	-	-
	r(C4'-O)	-	-	-
	r(O5H...O4)	-	-	-
	α (C3-C2-C1'-C2')	166,182	160,632	158,380
C5O	r(C2-C3)	1,349	1,341	1,342
	r(C2-C1')	1,479	1,473	1,480
	r(C4-O)	1,241	1,234	1,233
	r(C5-O)	1,251	1,248	1,245
	r(C7-O)	1,389	1,365	1,379
	r(C4'-O)	-	-	-
	r(O5H...O4)	-	-	-
	β (C3-C2-C1'-C2')	164,927	159,543	157,368
A5O	r(C2-C3)	1,349	1,343	1,342
	r(C2-C1')	1,478	1,477	1,479
	r(C4-O)	1,241	1,238	1,233
	r(C5-O)	1,251	1,248	1,245
	r(C7-O)	1,390	1,367	1,379
	r(C4'-O)	1,379	1,365	1,369
	r(O5H...O4)	-	-	-
	γ (C3-C2-C1'-C2')	165,578	160,343	157,81

Tabla 3: Parámetros estructurales de las especies aniónicas.

- Distancias (r) en Å.
- Ángulos (τ) en grados.

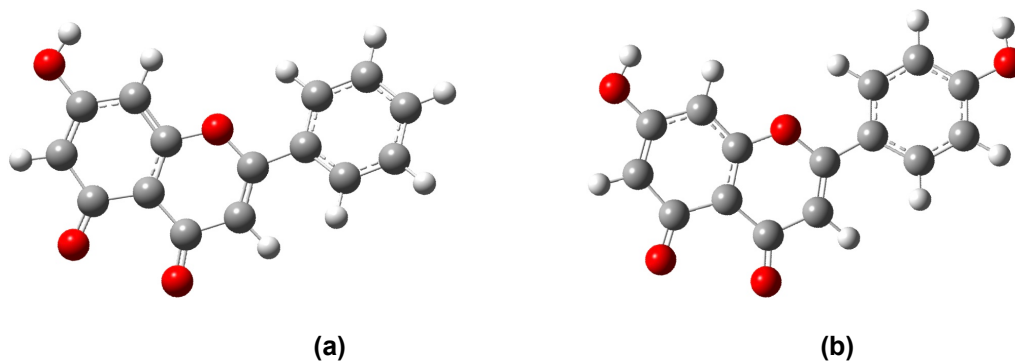


Figura 11: Estructuras optimizadas por Gaussian 16 (a) Chrisina anión. (b) Apigenina anión.

5.2. Estructuras moleculares de los compuestos de coordinación

Muchos flavonoides pueden coordinarse y formar complejos quelatos con varios iones metálicos, (Figura 13-15). Sin embargo, las reacciones entre los flavonoides y los iones metálicos no siempre se limitan a la formación de enlaces de coordinación simples. Dependiendo del ion metálico, pueden ocurrir reacciones redox entre los iones metálicos y los ligandos, ya que la mayoría de los flavonoides tienen una buena capacidad de reducción. Debido a la presencia de un grupo 5-hidroxi-4-ceto quelante en los flavonoides estudiados, actuando de tal manera como ligandos bidentados hacia el catión metálico magnesio.

De acuerdo a la literatura, los complejos de flavonoides existen en una relación [metal:ligando] de: [1:1], [1:2] y [2:1]. Aunque también se indican la existencia de otras estequiometrías, incluyendo la [1:3], [2:2], [2:3] y [3:1], pero por razones estéricas, los complejos con más de dos ligandos flavonoides generalmente están restringidos a iones de metales de tierras raras. Por otra parte, la unión simultánea de dos iones metálicos al sitio O3-O4 y O4-O5 es desfavorable debido a la repulsión estérica (Kasprzak, 2015).

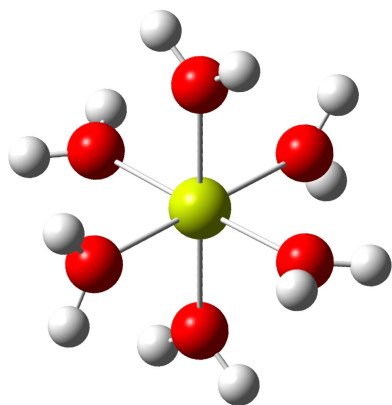
Por ello, la estequiometría empleada para este trabajo ha sido de una relación [metal:ligando], [1:1].

A continuación en la (Tabla 4), se presentarán los resultados obtenidos, para los complejos de magnesio formados.

COMPUESTO DE COORDINACIÓN	Parámetro	B3LYP	M06-2X	ωB97X-D
		<i>Oh</i>	<i>Oh</i>	<i>Oh</i>
Mg	r(Mg-OHaxial)	2,109	2,109	2,109
	r(Mg-OHecuatorial)	2,109	2,109	2,109
P-Mg	r(C2-C3)	1,369	1,363	1,361
	r(C2-C1')	1,469	1,470	1,471
	r(C4-O)	1,284	1,273	1,274
	r(C5-O)	1,310	1,304	1,302
	r(Mg-O4)	1,991	1,980	1,995
	r(Mg-O5)	1,967	1,946	1,957
	α(C3-C2-C1'-C2')	164,031	159,041	157,333
C-Mg	r(C2-C3)	1,366	1,359	1,358
	r(C2-C1')	1,469	1,470	1,471
	r(C4-O)	1,286	1,275	1,276
	r(C5-O)	1,309	1,303	1,301
	r(C7-O)	1,356	1,347	1,347
	r(Mg-O4)	1,990	1,979	1,994
	r(Mg-O5)	1,967	1,947	1,958
	β(C3-C2-C1'-C2')	162,067	158,358	155,573
A-Mg	r(C2-C3)	1,369	1,356	1,361
	r(C2-C1')	1,462	1,469	1,464
	r(C4-O)	1,288	1,273	1,277
	r(C5-O)	1,310	1,301	1,301
	r(C7-O)	1,357	1,344	1,347
	r(C4'-O)	1,356	1,345	1,349
	r(Mg-O4)	1,989	1,977	1,993
	r(Mg-O5)	1,967	1,945	1,959
	γ(C3-C2-C1'-C2')	170,118	156,433	156,950

Tabla 4: Parámetros estructurales de los compuestos de coordinación.

- Distancias (r) en Å.
- Ángulos (τ) en grados.



De acuerdo con los datos de la (Tabla 4) y atendiendo a la literatura que mencionamos al inicio de este trabajo, la naturaleza del catión magnesio (II), en disolución acuosa se coordina con seis moléculas de agua, (Figura 12) además, se predicen datos de igual manera para todos los compuestos de coordinación O4-O5(C5O) con una geometría octaédrica (*Oh*).

Figura 12: Estructura optimizada del catión Magnesio coordinado con 6 moléculas de agua.

Para el complejo **[P-Mg]** (Figura 13), se observa que el ángulo de torsión C3-C2-C1'-C2' no es plano con respecto al anillo (AC), siendo ligeramente mayor que su especie neutra y algo menor que su parte aniónica. Por otro lado, de los tres funcionales empleados el M06-2X y el ω B97X-D dan valores más similares que el primero B3LYP. Los enlaces de coordinación del metal con la primuletina ligando, son los más largos de la molécula, esto debido a la repulsión interelectrónica de los electrones de la capa de valencia del magnesio con los electrones del ligando, que se encuentran enfrentados directamente, provocando un alargamiento de la longitud de estos enlaces $r(\text{Mg-O4})$ y $r(\text{Mg-O5})$.

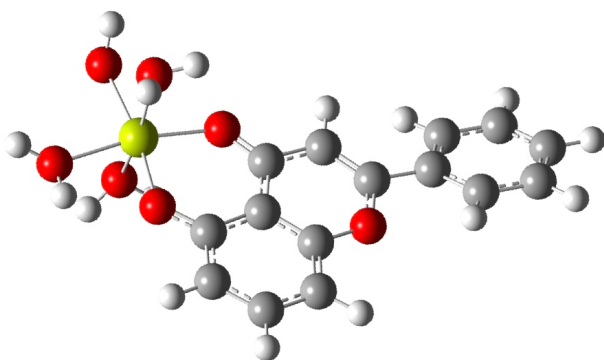


Figura 13: Estructura optimizada del complejo Magnesio-Primuletina.

Se aprecia claramente, que el metal sigue manteniendo una clara estructura octaédrica, coordinándose con cuatro moléculas de agua, con una estructura similar para los tres complejos estudiados.

Para el complejo **[C-Mg]** (Figura 14), el ángulo de torsión del anillo (B), no es plano con respecto al anillo (AC), con una desviación de aproximadamente 20°.

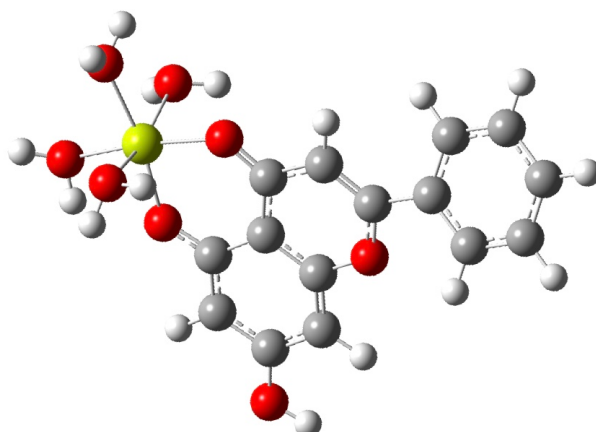


Figura 14: Estructura optimizada del complejo Magnesio-Chrisina.

El ángulo de torsión tampoco es plano, y es algo menor que la de su especie aniónica, aunque algo mayor que su especie neutra. De la misma manera que con la **[P-Mg]**, las distancias de enlace $r(\text{Mg-O4})$ y $r(\text{Mg-O5})$ son largas, debido a la coordinación con el catión metálico.

Si bien el enlace $r(\text{C5-O})$ se acorta para la especie aniónica, adquiriendo la conformación de un doble enlace (C=O), cuando se encuentra coordinado con el catión metálico dicho enlace se alarga un poco, aunque no más que su especie neutra, adquiriendo cierta naturaleza de enlace simple. Ocurre lo mismo con este enlace en el complejo **[P-Mg]** y la especie **P5O**.

En el complejo **[A-Mg]** (Figura 15), el ángulo de torsión no es plano, con una desviación de aproximadamente 65°, de los tres funcionales el B3LYP proporciona un ángulo de torsión mayor respecto al de los demás funcionales.

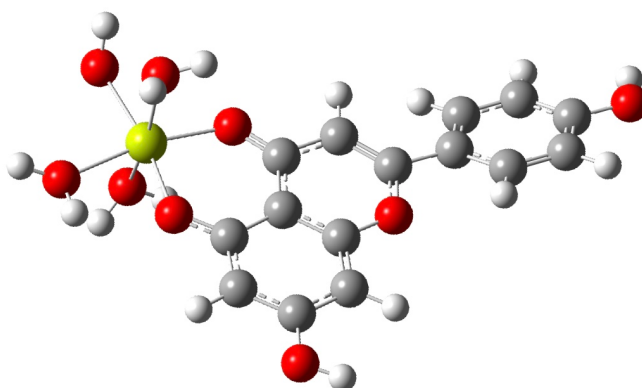


Figura 15: Estructura optimizada del complejo Magnesio-Apigenina.

De manera similar las distancias de enlace $r(\text{Mg-O4})$ y $r(\text{Mg-O5})$ son largas, tal y como ocurren con los dos primeros complejos, además de la pérdida del carácter de doble enlace $r(\text{C5-O})$ debido a la coordinación con el metal.

5.3. Análisis del *Bandgap* para las especies estudiadas

Hemos calculado la energía de los niveles *HOMO* y *LUMO* para todas y cada una de las especies neutras, aniónicas y complejos formados, con el fin de calcular la $\Delta E_{(\text{HOMO-LUMO})}$ o también conocida como energía de *bandgap* (ΔE_g), obteniéndose por diferencia de la energía del orbital *LUMO* menos la energía del orbital *HOMO*, donde se pretende estudiar el efecto de los diferentes funcionales empleados, sobre la anchura del *bandgap* (Tabla 5).

	B3LYP	M06-2X	ω B97X-D
Especie	$\Delta E_{(\text{HOMO-LUMO})}$	$\Delta E_{(\text{HOMO-LUMO})}$	$\Delta E_{(\text{HOMO-LUMO})}$
P	4	5,76	7,78
P5O	2,28	4,40	5,90
P-Mg	3,51	5,65	7,18
C	4,10	6,06	7,91
C5O	2,34	4,46	5,98
C-Mg	3,67	5,85	7,37
A	4,16	6,04	7,94
A5O	2,44	4,68	6,20
A-Mg	3,70	5,85	7,37

Tabla 5: Valores de *Bandgap* ΔE_g (eV) calculados a nivel DFT/6-31+G*

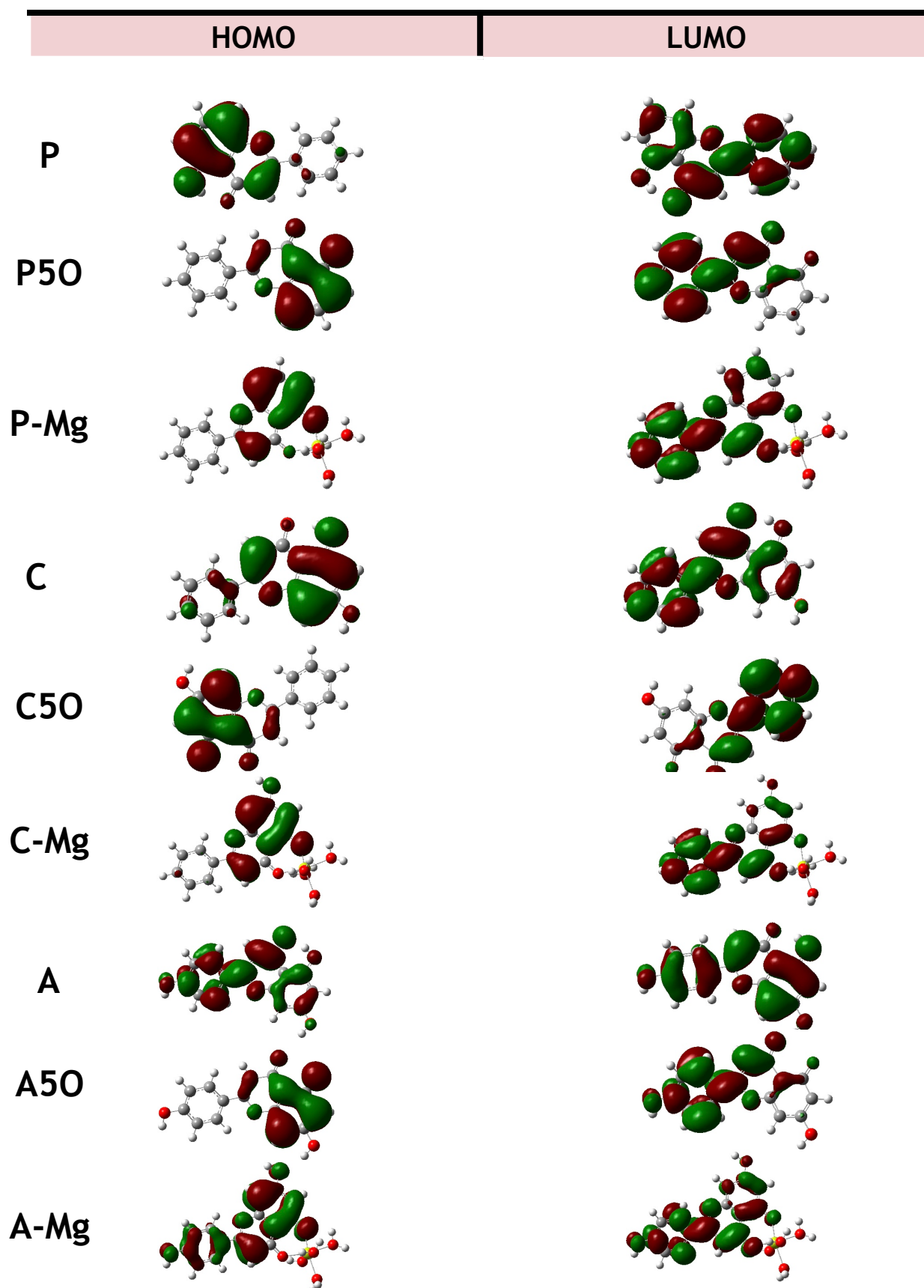


Figura 16: Representación de los orbitales HOMO y LUMO de todas las especies y complejos.

En la (Figura 16), se han representado los orbitales *HOMO* y *LUMO* para todos los sistemas estudiados, observándose teóricamente que los electrones del *HOMO* son equivalentes a los electrones de valencia de un átomo, y por lo tanto suponen que probablemente son los que controlan la reacción. Además se debe tener en cuenta que al ocurrir la reacción de complejación, la interacción del metal con el ligando se producen entre las posiciones extremas del *HOMO*. Es decir, los extremos deben tener una interacción enlazante durante toda la transformación.

Los *HOMO* representados tanto en complejo, como el metal no parecen tener mucha contribución de los co implicados.. De la (Tabla 5), observamos que con los tres funcionales empleados el B3LYP proporciona valores más bajos de ΔE_g y el ω B97X-D en general predice valores mayores en comparación con los demás funcionales.

En cuanto a las formas aniónicas, puede apreciarse que la especie **P5O**, posee el valor más pequeño de *bandgap*, lo que indica que es la especie que más fácilmente puede perder un electrón en comparación con las otras especies aniónicas **C5O** y **A5O**. Puede apreciarse por otro lado en la (Tabla 5), que para los tres funcionales empleados, las especies complejadas [**P-Mg**], [**C-Mg**] y [**A-Mg**] poseen los valores más bajos en comparación con sus respectivas especies neutras, lo que significa que los complejos poseen una mayor facilidad de perder un electrón de acuerdo a su estructura, que cuando son neutros, lo que le da características mejoradas en cuanto al carácter antioxidante. Un detalle adicional importante que se observan en la (Tabla 5), y en la (Figura 16), es que cuando las especies neutras se desprotonan formando las correspondientes estructuras aniónicas **P5O**, **C5O** y **A5O** al igual que sus correspondientes estructuras complejas con el catión magnesio, se producen transferencias de electrones de los anillos conjugados (AC) hacia los átomos que constituyen el anillo (B). Es decir, las flavonas desprotonadas, presentan un exceso de electrones que se deslocalizan en los anillos conjugados (AC), permaneciendo localizado en el átomo de oxígeno O5 en **P5O**, **C5O** y **A5O**. Por lo tanto, con respecto a la desprotonación del grupo hidroxilo O5H, es el punto que desempeña el papel más importante en la estabilización de la forma desprotonada, reflejada en los valores obtenidos para estas especies aniónicas en la (Tabla 5), de P5O= 2,28 eV; C5O= 2,34 eV y A5O= 2,44 eV por ejemplo para el funcional B3LYP. Conduciendo a la energía de desprotonación más baja.

5.4. Análisis energético de las reacciones de complejación

En la siguiente (Tabla 6), se recogen los valores correspondientes a la Entalpía, Energía libre Gibbs y Entropía, para el ion H^+ (Marenich, 2014)

Para el catión magnesio acuoso, al igual que para todas las especies involucradas en las respectivas reacciones de complejación han sido calculados con Gaussian 16. Posteriormente hemos procedido calculándolos, restando para ello la Entalpía, Energía libre de Gibbs y Entropía de los productos menos a la de los reactivos, para cada reacción de complejación, de acuerdo con las siguientes ecuaciones:

$$\Delta G_R^0 = \Delta G_{\text{Productos}}^0 - \Delta G_{\text{Reactivos}}^0$$

$$\Delta H_R^0 = \Delta H_{\text{Productos}}^0 - \Delta H_{\text{Reactivos}}^0$$

$$\Delta S_R^0 = \Delta S_{\text{Productos}}^0 - \Delta S_{\text{Reactivos}}^0$$

	G^0 (Kj/mol)			H^0 (Kj/mol)			S^0 (J/mol.K)		
H^+	-3,6			3,2			22,7		
	B3LYP			M06-2X			ω B97X-D		
	ΔG^0	ΔH^0	ΔS^0	ΔG^0	ΔH^0	ΔS^0	ΔG^0	ΔH^0	ΔS^0
$Mg.6H_2O$	-1728042	-1727625	514,5	-1721124	-1722103	516,4	-1722922	-1725234	518,28

Tabla 6: Valores de G^0 , H^0 en (Kj/mol) y S^0 en (J/mol.K) de H^+ y $Mg.6H_2O$.

	B3LYP			M06-2X			ω B97X-D		
Reacción	ΔG^0	ΔH^0	ΔS^0	ΔG^0	ΔH^0	ΔS^0	ΔG^0	ΔH^0	ΔS^0
$P \rightarrow P5O + H^+$	1430,4	1443,2	38,1	1440,3	1447,6	36,4	1450,2	1454,2	35,9
$C \rightarrow C5O + H^+$	1427,4	1441,2	41,5	1437,6	1447,3	40,6	1448,2	1452,2	39,0
$A \rightarrow A5O + H^+$	1431,4	1444,2	43,1	1454,7	1446,3	41,3	1469,7	1455,2	39,7

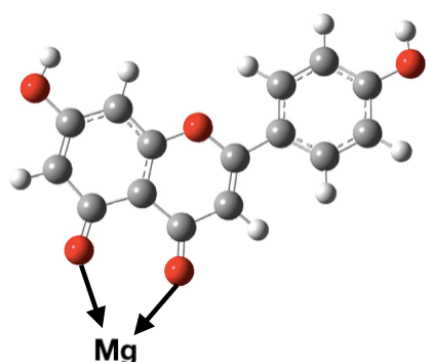
Tabla 7: Valores ΔG , ΔH (en Kj/mol) y ΔS (en J/mol.K) para cada reacción.

En la siguiente (Tabla 8), hemos sumado las reacciones que se producen en la desprotonación de cada flavonoide respectivo, y así determinar los valores de ΔG° , ΔH° y ΔS° totales para cada reacción de complejación.

Complejo	B3LYP			M06-2X			ω B97X-D		
	ΔG°	ΔH°	ΔS°	ΔG°	ΔH°	ΔS°	ΔG°	ΔH°	ΔS°
P-Mg	-1708283	-1708491	189,5	-1703726	-1703827	185,6	-1712413	-1709896	182,16
C-Mg	-1905775	-1905979	206,1	-1904837	-1906525	204,7	-1909559	-1907032	205,4
A-Mg	-2103272	-2103468	210,2	-2104372	-2104373	215,3	-2107307	-2104750	217,5

Tabla 8: Valores ΔG , ΔH (en KJ/mol) y ΔS (en J/mol.K) para cada reacción de complejación.

Los valores de ΔH° expresan la diferencia de energía de enlace entre la especie $[\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ y los complejos metálicos de flavonoides formados **[P-Mg]**, **[C-Mg]** y **[A-Mg]**. Donde se aprecian valores negativos para ΔH° para los tres funcionales, lo que me indica que los ligandos se enlazan más fuertemente con el metal magnesio, a diferencia del agua. De la (Tabla 6), observamos el valor muy negativo de ΔH para el magnesio acuoso, esto es debido a que los iones de los metales alcalinos y alcalinoterreos, como es el caso del magnesio se coordinen muy fuertemente con moléculas de agua, ya que son ácidos de Lewis duros. De acuerdo al signo de ΔG y



ΔH para la (Tabla 7), observamos que todas las reacciones de desprotonación son endergónicas y endotérmicas. Los valores de ΔS indican el cambio en la libertad de movimiento del sistema de reacción, y de la (Tabla 8), observamos que con todos los tres funcionales, ΔS presenta valores positivos, lo que indica que aumenta el desorden del sistema.

Figura 17: Efecto quelato.

Esto quiere decir termodinamicamente que el equilibrio se desplazará más hacia la formación de los complejos.

La estabilidad de los complejos estudiados podría explicarse también atendiendo a la naturaleza de los ligandos que son de tipo quelato, (Figura 17), puesto que son más estables que complejos con ligandos monodentados. En este punto los flavonoides son sustancias polifenólicas con muy buenas propiedades donadoras de electrones, donde la capacidad de quelación a metales es una característica clave de éstos.

Por otro lado apreciamos en la (Tabla 8), valores muy negativos para ΔG y ésta será más negativa, si ΔS es positiva.

Además de los tres complejos obtenidos y de acuerdo a los valores de la (Tabla 8), para cada uno de ellos, el más probable de los tres será el **A-Mg** ya que posee los datos más pequeños de ΔG , y ΔH .

REACCIÓN GENERAL	Flavonoide + $[\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+} \rightarrow [\text{Flavonoide}(\text{Mg})(\text{H}_2\text{O})_4] + 2\text{H}_2\text{O}$								
	B3LYP			M06-2X			ω B97X-D		
	ΔG^0_R	ΔH^0_R	ΔS^0_R	ΔG^0_R	ΔH^0_R	ΔS^0	ΔG^0_R	ΔH^0_R	ΔS^0_R
P-Mg	17871,4	17207	14,68	15500,5	16344,6	10,58	8601,6	13400	5,66
C-Mg	-179620,6	-180279	27,78	-185607,8	-186353,1	25,48	-188542,4	-183734	25,8
A-Mg	-377118,6	-377771	30,28	-384172,5	-384200,1	35,28	-386311,9	-381455	37,2

Tabla 9: Valores ΔG_R , ΔH_R (en KJ/mol) y ΔS_R (en J/mol.K) de reacciones de complejación.

En la (Tabla 9) obtenemos los valores de ΔG^0_R , ΔH^0_R y ΔS^0_R totales para cada reacción de complejación.

Es de destacar, los valores positivos obtenidos para todas las energías de reacción del complejo **[P-Mg]** con los tres funcionales empleados, esto nos dice que es una reacción endergónica y endotérmica, con resultados de entropía más pequeños en comparación con los otros de **[C-Mg]** y **[A-Mg]**.

Mientras que los resultados de mayor entropía ΔS^0_R son para el complejo **[A-Mg]**. Esto quiere decir que va aumentando el desorden del sistema en las reacciones de complejación según el orden **[A-Mg] > [C-Mg] > [P-Mg]**.

Por otra parte los datos muy negativos de ΔG^0_R , y ΔH^0_R con los tres funcionales empleados, para los complejos **[A-Mg]** y **[C-Mg]**, nos indican que son reacciones muy espontáneas, ya que existen dos contribuciones que la favorecen, una de ellas es que las dos reacciones presentan procesos exotérmicos, esto por los valores de $\Delta H^0_R < 0$ y por su contribución entrópica $\Delta S^0_R > 0$ siendo a su vez, los más probables que ocurran.

6. CONCLUSIONES

Los complejos formados, y las sustancias de partida al igual que las especies intermedias aniónicas, han sido estudiadas mediante modelización molecular a nivel DFT con tres funcionales diferentes, obteniendo geometrías optimizadas, de cuyos resultados concluimos que todas las especies no presentan una estructura plana entre sus anillos, esto debido a los diferentes valores obtenidos de los ángulos diedros entre los anillos (AC) y (B), siendo estos ángulos de torsión, superiores para los complejos formados en comparación con las especies neutras.

La importancia del conocimiento de la geometría de los compuestos de coordinación con flavonas, se debe a la disposición espacial del complejo formado, y su íntima relación con las actividades biológicas del mismo.

La formación de un enlace intermolecular de hidrógeno entre el oxígeno del grupo carbonilo (O4) y el hidrógeno unido a (C5) para las especies neutras.

También se obtiene la presencia de un nuevo doble enlace, por la formación de un grupo cetona al producirse desprotonación de las moléculas de partida neutras, y una distribución de carga más acusada alrededor de los anillos (AC), de acuerdo al estudio de la energía del bandgap.

Termodinamicamente se concluye que las reacciones de formación de complejos con flavonoides son estables, por los valores de ΔG , ΔH y ΔS obtenidos, siendo también otros factores que determinan esta estabilidad termodinámica, como son la naturaleza del catión metálico magnesio (ácido de lewis duro) y por la naturaleza de los ligandos (efecto quelato).

De acuerdo a las energías de reacción obtenidas para los complejos, las especies **[A-Mg]** y **[C-Mg]**, se encuentran favorecidas por ser procesos espontáneos $\Delta G^{\circ}_R < 0$, por ser exotérmicos $\Delta H^{\circ}_R < 0$, y además por su contribución entrópica $\Delta S^{\circ}_R > 0$.

7. BIBLIOGRAFÍA

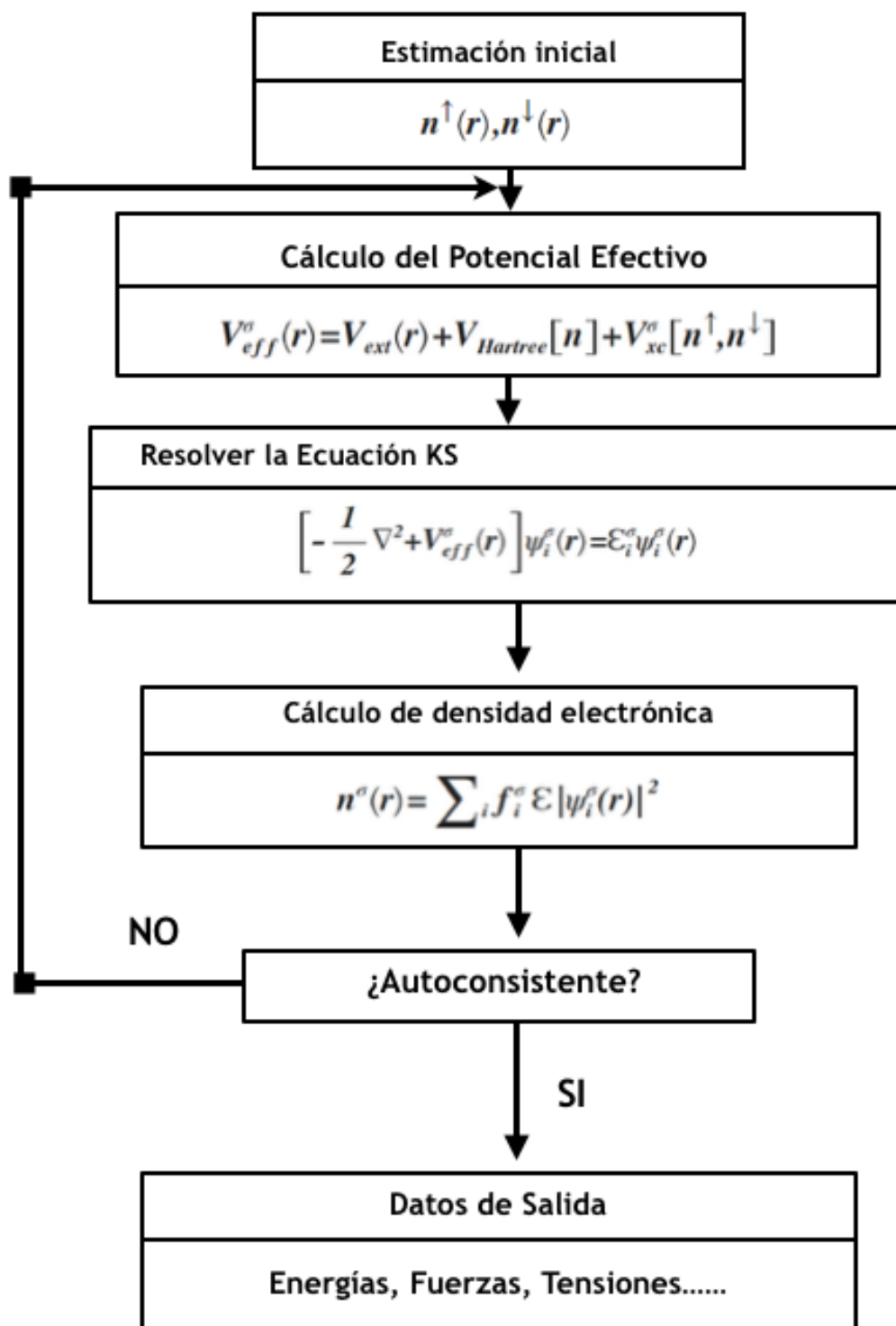
- (Alonso, 2008) Alonso, M. Valk, H. "Mecánica Cuántica: Fundamentos y aplicaciones" 1ª Edición. Salamanca, E. U. Editorial España, 2008.
- (Aparicio, 2010) S. Aparicio, "A Systematic Computational Study on Flavonoids", Int J Mol Sci. 11 (2010) 2017-2038.
- (Atkins, 2008) P. Atkins, J de Paula, "Química Física", 8a Ed., Editorial Médica Panamericana, 2008.
- (Bertrán, 2002) J. Bertrán, V. Branchadell, M. Moreno, M. Sodupe, "Química Cuántica: Fundamentos y aplicaciones computacionales", 2ª Edición, Síntesis 2002 S.A.
- (Cotelle, 2001) N. Cotelle, "Role of flavonoids in oxidative stress", Curr Top Med Chem. 1 (2001) 569-590.
- (Cramer, 2002) C. J. Cramer, "Essential of computational chemistry. Theory and models", Ed. John Wiley and sons, Department of Chemistry and Supercomputing Institute, University of Minnesota, USA, 2002.
- (Frisch, 2009) M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr. J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S.

- Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, "Gaussian 16", Revision B.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- (Gillespie, 1976) Gillespie, D. T. "Introducción a la mecánica cuántica" Reverte, Edición y Editorial España, 1976.
 - (Gil-Ruiz, 2002) P. Gil-Ruiz, "Productos Naturales". Universidad Pública de Navarra, Pamplona, 2002.
 - (Horchani, 2010) Horchani, H. Salem, N. Ben. Zarai, Z. Sayari, A. Gargouri, Y. Chaabouni, M. "Enzymatic synthesis of eugenol benzoate by immobilized staphylococcus aureus lipase: Optimization using response surface methodology and determination of antioxidant activity. Bioresour. Technol". 2010, 101 (8), 2809-2817.
 - (Kasprzak, 2015) Maria M. Kasprzak, Andrea Erxleben and Justyn Ochocki "Properties and applications of flavonoid metal complexes" RSC Adv., 2015, 5, 45853–45877.
 - (Levine, 2001) I. N. Levine, "Química Cuántica", Ed. Pearson, University of New York, USA 2001.
 - (Martínez, 2002) S. Martínez-Flórez, J. González-Gallego, J. M. Culebras, M. J. Tuñón, Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes, Nutr Hosp. 6 (2002) 271- 278.
 - (Muñoz, 2011) Muñoz A. A.; Vargas M. L. Y. Stashenko, E. E. Kouznetsov, V. V. "Improved Trolox Equivalent Antioxidant Capacity assay for efficient and fast search of new antioxidant agents" Anal. Chem. Lett.2011, 1 (1), 86-102.
 - (Peterson, 1998) J. Peterson, J. Dwyer "Flavonoids: Dietary occurrence and biochemical activity", Res. 18 (1998) 1995-2018.

- (Pople, 1996) Pople, J. A. Density functional partitions. J. phys. chem.1996, 100, 6348-6353.
- (Ramirez, 2015) M.C. Ramirez Avi, A.A. Márquez García, F. Partal Ureña, "Electronic structure of kaempferol–Cu²⁺ coordination compounds: a DFT, QTAIM and NBO study in the gas phase", Theor Chem Acc. 134 (2015) 52.
- (Rice-Evans, 2001) C. Rice-Evans, "Flavonoid Antioxidants" Curr Med Chem. 8 (2001) 797-807.
- (Roberts, 1969) Roberts, J. D. Cálculos con orbitales moleculares, 6th edición. Reverte, Editorial España, 1969.

8. ANEXOS

ANEXO I: Diagrama de convergencia de GAUSSIAN 16



ANEXO II: Perfil de los ángulos de torsión de los complejos formados

