



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

Influencia de diferentes sustituyentes en la actividad antioxidante de flavonoides aplicando técnicas de modelización molecular

Alumno: Juan Manuel Padilla García

Julio, 2018



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

INFLUENCIA DE DIFERENTES SUSTITUYENTES EN LA ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE DE FLAVONOIDES APLICANDO TÉCNICAS DE MODELIZACIÓN MOLECULAR

Alumno: Juan Manuel Padilla García

Julio, 2018

ÍNDICE

1. Abstract/Resumen	1
2. Introducción	3
3. Objetivos.....	6
4. Metodología.....	7
4.1. Introducción a los programas utilizados.....	7
4.2. Cálculos mecano-cuánticos	10
4.2.1 Introducción	10
4.2.2. Metodologías de la mecánica cuántica.	11
4.2.3. Teoría del funcional de la densidad	12
4.2.4. Funciones de base.....	17
5. Resultados y Discusión	19
5.1. Análisis de la estructura molecular	21
5.2. Análisis de la distribución de las cargas parciales de Mulliken	26
5.3. Análisis de las reacciones REDOX	31
6. Conclusiones	35
7. Bibliografía	36

1. Resumen/ Abstract

Los flavonoides (termino que deriva de la palabra del latín "flavus", que significa amarillo) son productos secundarios de las plantas, que son mejor conocidos por su característico color rojo, azul y morado de los pigmentos de la antocianina del tejido de las plantas. Es de gran interés en el ámbito científico, debido a sus propiedades antioxidantes, ya que son capaces de reaccionar con radicales libres. El objetivo de este trabajo, es el estudio de cuatro flavonoides con sustituyentes hidroxilos en distintas posiciones, 4'-hidroxiflavona, 3,4'-dihidroxiflavona, 7-hidroxiflavona y 3,7-dihidroxiflavona, en reacción con radicales libres mediante tres tipos de reacciones, reacción de transferencia de un átomo de Hidrógeno (HAT, Hydrogen Atom Transfer), reacción de pérdida de un protón y transferencia de un electrón de forma secuencial (SPLET, Secuential Proton Loss Electron Transfer) y reacción de transferencia de un electrón y posterior transferencia de un protón (ET-PT, Electron Transfer-Proton Transfer), viendo cuál de estas tres reacciones es más probable. Para ello se ha utilizado el programa Gaussian09 y GaussianView05, optimizando la estructura de todos los flavonoides mencionados, así como de todos sus productos intermediarios y finales. Para la realización de los cálculos oportunos hemos aplicado la Teoría de Densidad Funcional (DFT) con el funcional M06-2X usando la base tipo Pople de 6-31+G*.

Flavonoids (a term derived from the Latin word "flavus", meaning yellow) are secondary products of the plant that are best known for their characteristic red, blue and purple color pigments anthocyanin plants. Its importance is of great interest in the scientific field due to its antioxidant properties, due to it is able to scavenging free radicals. The aim main of this work is the analysis of four flavones, 4-hydroxyflavone, 3,4'-dihydroxyflavone, 7-hydroxyflavone and 3,7-dihydroxyflavone and all of them react with free radicals where there are three kind of reactions, reaction of a Hydrogen Atom Transfer (HAT), Secuential Proton Loss Electron Transfer (SPLET) and Electron Transfer-Proton Transfer (ET-PT). A study will be done of this reactions and will be choose wich of this reactions are more likely with respect to the others. The program

Gaussian09 and GaussianView05 have been used, optimizing the structure of all the flavonoids, as well as all their intermediary and final products. For the realization of the appropriate calculations, the Functional Density Theory (DFT) method was applied with the functional M06-2X using the Pople basis sets of 6-31 + G *.

2. Introducción

Los flavonoides (termino que deriva de la palabra del latín “flavus”, que significa amarillo) son productos secundarios de las plantas, que son mejor conocidos por su característico color rojo, azul y morado de los pigmentos de antocianina, que se encuentra en el tejido de las plantas (Procházková, 2011). A parte de su rol fisiológico en las plantas, los flavonoides son importantes componentes de la dieta humana, a pesar de que no son considerados como nutrientes. Varios estudios epidemiológicos revelaron que una dieta rica en flavonoides está íntimamente relacionada con la longevidad y el tener menor incidencia de sufrir una enfermedad del corazón, a pesar de una alta ingesta en grasas. Debido a sus propiedades antioxidantes, los flavonoides están siendo investigados por exhibir múltiples efectos biológicos y medicinales, tales como efectos antivirales, anti-bacterial, anti-inflamatorio, dilata los vasos sanguíneos, anticancerígeno... A demás son capaces de inhibir la peroxidación de los lípidos y la agregación de plaquetas y mejorar la permeabilidad capilar, así como su fragilidad (Bousová, 2011).

Muchos flavonoides presentan una capacidad antioxidante muy fuerte, más incluso que las vitaminas C y E. Los flavonoides, pueden prevenir enfermedades causadas por radicales libres mediante los siguientes mecanismos, tales como la eliminación directa de especies de oxígeno reactivas, la activación de encimas antioxidantes, actividad de quelación metálica, reducción de los radicales α -tocoferol, la inhibición de oxidasas, la mitigación del estrés oxidativo causado por óxido de nitrógeno e incremento de los niveles de ácido úrico (Trouillas, 2006).

Los flavonoides, se caracteriza por estar formados por tres anillos, dos de ellos aromáticos A y B, y un anillo C con presencia de oxígeno enlazado. Figura 1.

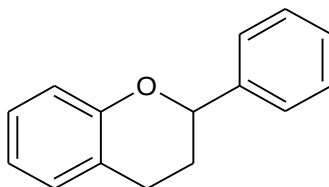


Figura 1. Flavonoide

del anillo C los flavonoides pueden ser, flavonoles, flavonas, flavononas, chalconas, auronas, antocianidinas e isoflavonas. Los flavonoles, molécula de estudio, están formados por un doble enlace en posición 2,3, así como un grupo ceto en posición 4 y un grupo hidroxilo en posición 3 (Procházková, 2011). Figura 2.

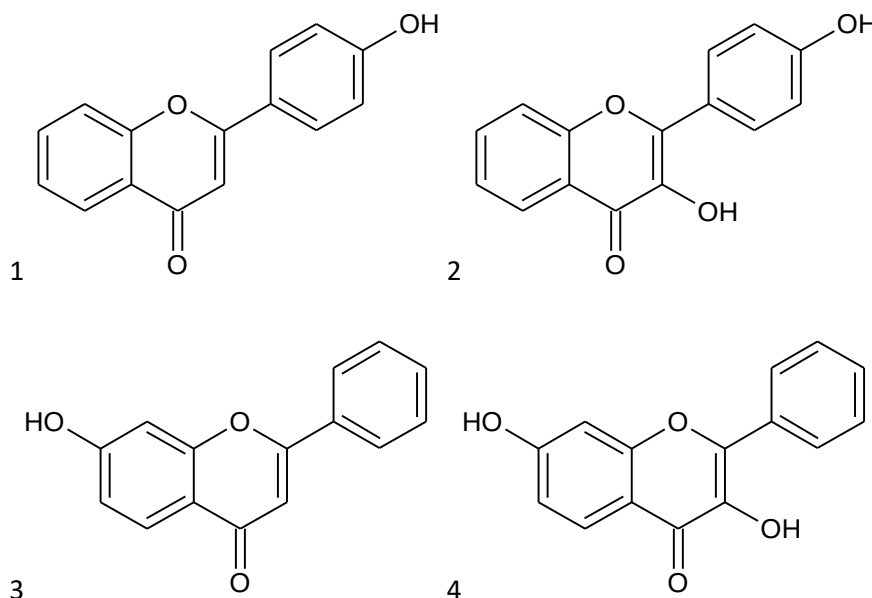
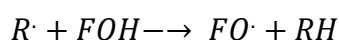


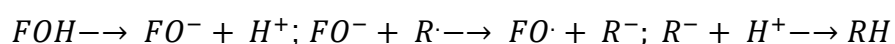
Figura 2. Flavonoles de estudio. {1} 4'-hidroxiflavona [2-(4-hidroxifenil)-4H-croman-4-ona]. {2} 3,4'-dihidroxiflavona [3-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4H-croman-4-ona]. {3} 7-hidroxiflavona [7-hidroxi-2-fenil-4H-croman-4-ona]. {4} 3,7-dihidroxiflavona [3,7-dihidroxi-2-fenil-4H-croman-4-ona].

De los flavonoides representados en la Figura 2 anterior, se realizará un estudio por el cual, estos reaccionan con radicales libres, viéndose así su capacidad antioxidante. La reacción con los radicales libres solo se puede dar mediante tres tipos de reacciones REDOX que son las siguientes (Kumar, 2012; Kumaresan, 2012):

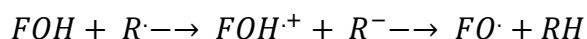
1. Reacción de transferencia de un átomo de Hidrógeno (HAT, Hydrogen Atom Transfer)



2. Reacción de pérdida de un protón y transferencia de un electrón de forma secuencial (SPLET, Secuential Proton Loss Electron Transfer)
- 3.



4. Reacción de transferencia de un electrón y posterior transferencia de un protón (ET-PT, Electron Transfer-Proton Transfer)



En las tres reacciones, mencionadas en el párrafo anterior, se puede observar que todas llevan al mismo producto final, solo se diferencia en el tipo de mecanismo para llegar al mismo producto. Así mismo en estas tres reacciones aparecen todas las especies que se analizarán (flavonol, anión, radical y catión radical).

Para llevar a cabo este estudio, se ha optimizado la estructura de todos los flavonoides mencionados, así como de todos sus productos intermedios y finales, obteniendo estructuras estables por la ausencia de frecuencias vibracionales imaginarias. Para la realización de los cálculos oportunos hemos aplicado la Teoría de Densidad Funcional (DFT) (Ramachandran, 2011) con el funcional M06-2X (Zhao, 2008) usando la base tipo Pople de 6-31+G*, mediante el programa químico cuántico Gaussian09. El programa Gaussian09, así como la teoría DFT y el tipo de base utilizado 6-31+G*, está detallado en el apartado número 4 metodología.

3. Objetivos

Los objetivos de este TFG son los siguientes:

- Uso y aplicación del visor GaussianView05 y el programa químico cuántico Gaussian09.
- Realización de los cálculos mecano-cuánticos de las moléculas en estudio, así como sus radicales, aniones y cationes radicales, para obtener sus propiedades moleculares.
- Análisis de las estructuras geométricas de las moléculas en estudio, así como su comparación y análisis entre las mismas, observando las distancias de enlace entre átomos y la torsión entre los anillos.
- Análisis de la distribución de las cargas parciales de Mulliken entre los anillos, así como su estabilidad, dependiendo de la deslocalización electrónica de los flavonoles de estudio.
- Análisis de los parámetros termodinámicos (entalpía, energía libre de Gibbs y entropía) obtenidos para los tres tipos de vías posibles con las que pueden reaccionar con radicales libres (HAT, SPLET y ET-PT), viendo cuál de ellas es la más favorable.

4. Metodología

4.1. Introducción a los programas utilizados

Las herramientas de estudio de este trabajo, por el cual se ha llevado a cabo este estudio, han sido el programa GaussianView05 (Dennington, 2009) que es el visor y el programa químico cuántico Gaussian09 (Frisch, 2009).

El programa GaussianView05 permite representar gráficamente una molécula, así como modificar enlaces, distancias, rotación de la molécula, cambio de átomos... y por lo tanto representar moléculas complejas. El programa Gaussian09 realiza cálculos mecano-cuánticos complejos, por el cual, se obtiene la optimización de las moléculas de estudio y sus frecuencias vibracionales, entre otros, mediante la resolución de una gran variedad de cálculos de estructura electrónica, aportando una predicción para cada una de las propiedades de la molécula. A continuación, se muestran algunas de las propiedades moleculares:

- Energías y estructuras moleculares
- Energías y estructuras de estados de transición
- Cargas atómicas
- Energías de reacción y de enlace
- Caminos de reacción
- Orbitales moleculares
- Momentos multipolares
- Frecuencias vibracionales
- Espectros IR y Raman
- Propiedades termodinámicas
- Apantallamiento en Resonancia Magnética Nuclear y susceptibilidad magnética
- Afinidades electrónicas y potenciales de ionización
- Polarizabilidad e hiperpolarizabilidad
- Potenciales electrostáticos y densidades electrónicas

Con el visor GaussianView05, después de representar gráficamente una molécula se crea un archivo de entrada (.gif o .com). Este archivo de entrada se utiliza para

predecir las propiedades moleculares, de la molécula representada, mediante el programa químico cuántico Gaussian09

Posteriormente, una vez realizados los cálculos mediante Gaussian09, este devuelve un archivo de salida (.log o .out), que contiene las predicciones moleculares calculadas. Al abrir este archivo de salida con el visor GaussainView05 se puede observar las distintas propiedades moleculares, tales como las distancias de enlace de los átomos, las cargas parciales de Mulliken, rotaciones de la molécula, hasta incluso las animaciones de las frecuencias que ocurren en la molécula representada. Al crear el archivo de entrada, este se guarda en una carpeta, dónde se encontrarán todos los archivos de entrada de las distintas especies que se estudian, en la misma carpeta una vez realizados los cálculos con Gaussian09 se devuelve un archivo de salida con el que se podrá observar todas las propiedades mencionadas anteriormente.

Este archivo de entrada se compone de las siguientes secciones (figura 3):

- Link0, que nombra y localiza el archivo
- La sección de ruta, donde se especifica el tipo de cálculo, el modelo químico y el tipo de base que se quiere utilizar en el cálculo.
- La sección del título, es una breve descripción del tipo de cálculo, que contiene el nombre del compuesto, la simetría, el estado electrónico y otra información importante.
- Especificación de la molécula, que se refiere al estado de la molécula de estudio como la carga, multiplicidad de espín y coordenadas.
- Y una sección adicional que es opcional, en el que se especifica por un tipo de cálculo que no viene predeterminado ya en el programa.

```
%chk=C:\Users\padil\Desktop\Juanma\TFG\Cálculos Gaussian\DIOH4-
COR-M062X-631G.chk
# opt freq m062x/6-31+g(d,p) geom=connectivity

dioh-4cor-m062xf-621g

0 1
C          3.92212858   -2.01833100    0.18629092
C          2.53714510   -1.98084836    0.17044854
C          1.90054073   -0.74047179    0.08936154
C          2.62737651    0.44736980    0.02480897
C          4.02698955    0.38711227    0.04217457
C          4.67333697   -0.83438764    0.12221960
H          4.42791698   -2.97668427    0.24908064
H          1.93718707   -2.88303777    0.21900844
H          4.57041198    1.32562563   -0.00913404
H          5.75699558   -0.87987043    0.13558953
C          0.45613582    1.61158538   -0.06666058
C         -0.16102300    0.40753800   -0.00005300
H         -0.11739356    2.52644850   -0.12744196
- - - - -
```

Figura 3. Archivo de entrada

En mi caso, he utilizado el siguiente hardware, en el que sus características son las siguientes:

- Modelo: X550VX
- Procesador: Intel (R) Core (TM) i7-6700HQ CPU@ 2.60GHz 2.59GHz
- Memoria RAM: 8,00 GB
- Tipo de sistema: Sistema operativo de 64 bits, procesador x64

El procedimiento a seguir fue el de crear una carpeta donde guardar los archivos de entrada que posteriormente, mediante el programa Gaussian09, te devuelve un archivo de salida. Este archivo se abre con el visor GaussianView05 y así, poder ver si los resultados obtenidos convergen o no, y observar si se han obtenido frecuencias vibracionales imaginarias. Con este último archivo, es con el que se trabajara para analizar resultados y obtener conclusiones de ellos.

4.2. Cálculos mecano-cuánticos

4.2.1 Introducción

Si bien no es posible resolver la ecuación de Schrödinger para sistemas con más de un electrón, se puede suponer que, si fuera posible la resolución exacta, el resultado obtenido de las propiedades moleculares se reproducirían exactamente a las obtenidas experimentalmente. Por otro lado, las propiedades moleculares resultantes de la resolución aproximada de la ecuación de Schrödinger no dan un resultado exacto. De hecho, diferentes aproximaciones conducirán a diferentes resultados. Por lo que, nos referiremos a un conjunto específico de aproximaciones de la ecuación de Schrödinger como un modelo teórico, y al conjunto de varios modelos teóricos como un modelo químico teórico (Pople, 1998). Por lo que, cuando un modelo teórico lo conforman menos tipos de aproximaciones, los resultados serán más exactos.

En la medida en que sea posible, cualquier modelo teórico debería satisfacer un número de condiciones. Debe ser un modelo de tamaño consistente (Ramachandran, 2011), solo entonces es razonable anticipar que las energías de reacción pueden ser descritas adecuadamente. La energía del modelo debe representar un límite para la energía exacta, es decir, el modelo debe ser variacional (Lewars, 2011). Finalmente, un modelo debe ser práctico, es decir, capaz de ser aplicado no solo a sistemas muy simples o idealizados, sino también a problemas que son de interés. Si esto no fuera un problema, entonces no sería necesario ir más allá de la ecuación de Schrödinger.

La mecánica cuántica describe las moléculas en términos de interacciones entre los núcleos y electrones, y la geometría molecular en términos de arreglos mínimos de energía de los núcleos. Por ejemplo, en la ecuación de Schrödinger, para el caso especial del átomo de hidrógeno (una sola partícula en tres dimensiones) se pueden resolver exactamente.

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 - \frac{Z}{r}\right] \Psi(r) = E \Psi(r)$$

Aquí, la cantidad entre corchetes representa la energía cinética y potencial de un electrón a una distancia r de un núcleo de carga Z (1 para hidrógeno). E es la energía electrónica en unidades atómicas y ψ , una función de las coordenadas electrónicas,

ψ , es una función de onda que describe el movimiento del electrón lo más completo posible. Funciones de onda para el átomo de hidrógeno son los orbitales atómicos s, p, d, f, etc. La función de onda para un pequeño volumen da la probabilidad de localizar el electrón dentro de este volumen. Esto se denomina la densidad total del electrón (o más simplemente la densidad de electrones), y corresponde a la densidad electrónica medida en un experimento de difracción de rayos X (Hehre, 2003).

Es sencillo generalizar la ecuación de Schrödinger a un sistema multinuclear de múltiples electrones:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi$$

Aquí Ψ es la función de onda de muchos electrones y $\hat{H}$ es el llamado operador hamiltoniano (o simplemente el hamiltoniano), que en unidades atómicas está dado por:

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_i^{\text{electrons}} \nabla_i^2 - \frac{1}{2} \sum_A^{\text{nuclei}} \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 - \sum_i^{\text{electrons}} \sum_A^{\text{nuclei}} \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i < j}^{\text{electrons}} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A < B}^{\text{nuclei}} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}$$

Z es el cambio nuclear, M_A es la relación de los núcleos masivos A a la masa de un electrón, R_{AB} es la distancia entre núcleos A y B , r_{ij} es la distancia entre los electrones i y j y r_{iA} es la distancia entre el electrón i y el núcleo A (Hehre, 2003).

4.2.2. Metodologías de la mecánica cuántica.

La ecuación de Schrödinger para varios electrones no puede resolverse de forma exacta (o al menos no se ha resuelto) incluso con un sistema de dos electrones, como un átomo de helio o una molécula de hidrógeno, y por ello, para resolverse se introducen distintas metodologías de aproximación, tales como:

Los cálculos de Ab initio se basan en resolver la ecuación de Schrodinger, utilizando el método de Hartree Fock (HF) y el método de Campo Autoconsciente (SCF). En el enfoque más simple, el método Hartree-Fock, la función de onda molecular total Ψ se aproxima como un determinante de Slater compuesto por orbitales de espín

ocupados. A utilizar esto en cálculos prácticos los orbitales espaciales se aproximan como una combinación lineal (una suma ponderada) de funciones básicas. Los principales usos del método *ab initio* son el cálculo molecular geometrías, energías, frecuencias vibratorias, espectros, potenciales de ionización y afinidades electrónicas y propiedades como momentos dipolares que están conectados con distribución de electrones. Estos cálculos encuentran aplicaciones teóricas y prácticas, ya que, por ejemplo, las interacciones enzima-sustrato dependen de las formas y la carga las distribuciones, los equilibrios de reacción y las velocidades dependen de las diferencias de energía, y la espectroscopia juega un papel importante en la identificación y comprensión de moléculas nuevas (Lewars, 2011).

Y por último la teoría que se va a utilizar, es la teoría DFT utiliza la probabilidad de densidad electrónica molecular para calcular la densidad electrónica y la energía electrónica, sin resolver la función de onda molecular, usando así una metodología alternativa a el método *ab initio* (Namboori, 2011).

4.2.3. Teoría del funcional de la densidad

La Teoría del Funcional Densidad (DFT) aplicada a sistemas electrónicos, es un procedimiento variacional alternativo a la solución de la ecuación de Schrödinger, donde el funcional de la energía electrónica es minimizado con respecto a la densidad electrónica. Es uno de los métodos más utilizados en los cálculos cuánticos de la estructura electrónica de la materia, tanto en la física de la materia condensada como en la química cuántica. Los métodos tradicionales dentro de las teorías de la estructura electrónica de la materia, en particular la teoría de Hartree-Fock y los derivados de este formalismo, se basan en una función de onda multieletrónica. Si bien esta resolución de la ecuación de Schrödinger permite describir de forma exacta el comportamiento de los sistemas muy pequeños, su capacidad de predicción se ve limitada por el hecho de que sus ecuaciones son demasiado complejas de resolver numéricamente o menos aun analíticamente. La DFT reformula el problema para ser capaz de obtener, por ejemplo, la energía y la distribución electrónica del estado fundamental, trabajando con el funcional de la densidad electrónica en vez de la función de ondas. Una ventaja es que la densidad es una magnitud mucho más simple que la función de ondas y por lo tanto más fácil de calcular y en la práctica son

accesibles sistemas mucho más complejos: la función de ondas de un sistema de N electrones depende de N variables, mientras que la densidad electrónica sólo depende de 3 variables. Una desventaja es que, salvo los casos más simples, no se conoce de manera exacta el funcional que relaciona esta densidad con la energía del sistema. En la práctica, se usan funcionales que se han comprobado que dan buenos resultados.

Kohn y Sham presentaron una forma de aproximar al funcional universal. Para lograr este propósito, Kohn y Sham recurrieron a un sistema ficticio el cual está constituido por un sistema de electrones no interactuantes. Esto significa que tal sistema puede estar representado por un determinante (determinante de Slater) cuyos elementos son funciones que representan a cada uno de los electrones del sistema (orbitales). Con este punto de partida la energía cinética corresponde a una suma de energías cinéticas individuales (Fiolhais, 2003).

$$T_s = \sum_{i=1}^N \int d\mathbf{r} \phi_i^*(\mathbf{r}) \left(-\frac{1}{2} \nabla^2\right) \phi_i(\mathbf{r})$$

y la densidad electrónica a la suma de densidades orbitales

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N \rho_i(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N \phi_i^*(\mathbf{r}) \phi_i(\mathbf{r})$$

Un elemento adicional en el modelo de Kohn y Sham es la aproximación a la interacción electrón-electrón ya que proponen como parte principal de ésta a la interacción coulombiana

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

y con esto el funcional universal es escrito como

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

donde es claro que el funcional de intercambio y correlación, $E_{xc}[\rho]$, se define como

$$E_{xc}[\rho] = T[\rho] - T_s[\rho] + V_{ee}[\rho] - J[\rho]$$

Los orbitales de Kohn y Sham son aquellos que satisfagan las ecuaciones integro diferenciales de Kohn y Sham

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{\text{eff}}(\mathbf{r})\right)\phi_i(\mathbf{r}) = \varepsilon_i\phi_i(\mathbf{r})$$

y que generarán la energía del estado basal. El potencial de Kohn-Sham $v_{\text{eff}}(r)$ incluye las interacciones coulombianas (electrón-electrón y núcleo-electrón) y de intercambio y correlación. Aunque las ecuaciones de Kohn-Sham se resuelven iterativamente y son muy similares al método de Hartree-Fock, el significado físico de ambos métodos es diferente ya que tienen asociados potenciales efectivos diferentes (Marques, 2003).

La Teoría de la Densidad Funcional, lleva asociada consigo un conjunto de aproximaciones que se comentarán a continuación:

- Aproximación de la densidad local (LDA)

En esta aproximación $\varepsilon_{xc}[\rho]$ es un funcional que depende exclusivamente de la densidad. Las contribuciones a la correlación y al intercambio se suelen tratar separadamente:

$$\varepsilon_{XC}^{LDA}[\rho] = \varepsilon_X^{LDA}[\rho] + \varepsilon_C^{LDA}[\rho]$$

Para la parte correspondiente al intercambio, se toma como modelo el gas de electrones de densidad homogénea y constante $\rho(r)$. Para este modelo la ecuación siguiente con $\alpha=2/3$ nos da la energía de intercambio por partícula (Slater, 1974):

$$\varepsilon_X^{LDA}[\rho] = -\frac{9}{4}\alpha\left(\frac{3}{8\pi}\right)^{\frac{1}{3}}\rho^{\frac{1}{3}}$$

$$\varepsilon_X^{LDA}[\rho] = -\frac{9}{4}\alpha\left(\frac{3}{8\pi}\right)^{\frac{1}{3}}\int \rho^{\frac{4}{3}}dr$$

$$E_X^{LDA}[\rho] = -\frac{9}{4}\alpha\left(\frac{3}{8\pi}\right)^{\frac{1}{3}} \int \rho^{\frac{4}{3}} dr$$

Para la energía de correlación por partícula existen varias posibilidades. El llamado método X_α toma $\epsilon_c[\rho] = 0$ y $\alpha=2/3$. Más sofisticada es la expresión analítica de Vosko, Wilk y Nusair (Vosko, 1980) desarrollada a partir de la interpolación de un conjunto de valores de energías de correlación obtenidos por Ceperly y Alder a partir de cálculos Monte Carlo (Rivera, 2001).

La aproximación LDA funciona muy bien en sistemas en los que la densidad se mantiene aproximadamente constante. Para átomos y moléculas donde las variaciones de la densidad son importantes se aplica la aproximación de gas de electrones uniforme a porciones infinitesimales. Aun así, y por razones bien estudiadas, la aproximación LDA funciona razonablemente bien en estos casos.

- Aproximación del gradiente generalizado (GGA)

Los funcionales GGA, su energía de correlación de intercambio total, está dividida en dos partes de intercambio y correlación, y estos se modelan por separado. Ya que un funcional corregido con gradiente dará una mejor precisión para distintos sistemas moleculares. Los funcionales de GGA, a diferencia de los de LDA y LDSA, incluyen los gradientes de $n_\downarrow(r)$ y $n_\uparrow(r)$ en el integrando, esto significa que el funcional es alguna función de las densidades de espín más su gradiente, como se muestra en la siguiente ecuación:

$$\begin{aligned} E_{xc}^{GGA}[n^\uparrow, n_\downarrow] &= \int d^3r n(\mathbf{r}) \epsilon_{xc}(n^\uparrow, n_\downarrow, |\nabla n^\uparrow|, |\nabla n_\downarrow|, \dots) \\ &= \int d^3r n(\mathbf{r}) [\epsilon^{hom}(n) F_{xc}(n^\uparrow, n_\downarrow, |\nabla n^\uparrow|, |\nabla n_\downarrow|, \dots)] \end{aligned}$$

donde F_{xc} es adimensional y $E_x(n)$ es la energía de intercambio del gas no polarizado.

- Aproximación del meta-gradiente generalizado (META-GGA):

La aproximación del meta-gradiente generalizado (META-GGA), depende de la energía cinética, del gradiente, del laplaciano de la densidad y de la densidad de la aproximación, quedando la ecuación:

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

– Funcionales híbridos:

Los funcionales híbridos son el resultado de la mezcla de funcionales, como los funcionales GGA (Becke, 1993).

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

Estos son funcionales que utilizan la teoría de Hartree Fock, por el cuál sustituyendo parte del intercambio funcional con el intercambio no local, calculados mediante HF. El término E_{xc} de la ecuación anterior, se divide en una parte que se relaciona con el intercambio puro ϵ_x y otra con la correlación, ϵ_c . La combinación de la correlación y el intercambio puro, genera un funcional híbrido. Un ejemplo de funcionales híbridos es el B3LYP, que es el más utilizado actualmente dentro de este tipo de funcionales, aunque existe un gran número de funcionales híbridos, indicio de que no hay un funcional híbrido universal para todos los sistemas (Becke, 1993).

– Funcionales híbridos dobles:

Al igual que los funcionales híbridos, son funcionales resultantes de la combinación de la energía de correlación e intercambio, pero calculado por métodos de ab initio. Un ejemplo de estos funcionales híbridos es el funcional MP2.

$$E_{xc}^{HGGA}[n] = \int d^3r \epsilon_x^{HGGA}(n(r), \nabla n(r)) + \alpha_x E_{HF-x} + (1 - \alpha_c) \int \epsilon_c^{HGGA}(n(r), \nabla n(r)) + \alpha_c E_{MP2}$$

- Funcional meta híbrido

La energía de correlación de intercambio híbrida se puede escribir de la siguiente manera:

$$E_{xc} = \frac{X}{100} E_x + \left(1 - \frac{X}{100}\right) E_x + E_c$$

Se optimiza x junto con los parámetros en los nuevos meta funcionales y correlacionales funcionales.

los funcionales M06 y M06-2X pueden clasificarse como aproximaciones de gradiente meta-generalizadas híbridas (Truhlar, 2008).

- Funcionales de rango separado:

Los 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 y tratando las dos partes con diferentes funciones. Una forma de construir funcionales separados por intervalo es mezclar HF de largo alcance con funcionales de corto alcance, formando así funcionales de corrección simple de largo alcance. Otra manera es construir funciones seleccionadas utilizando HF de corto alcance y funcionales de largo alcance.

4.2.4. Funciones de base

Para la resolución de la ecuación de Schrodinger se hace uso de una combinación lineal de funciones de base para definir los orbitales moleculares. Para ello utilizamos funciones STO (Slater Type Orbital), que se suele utilizar para la resolución de moléculas pequeñas ya que, a pesar de tener un número menor de funciones, el cálculo de las integrales de las mismas es de difícil resolución (Lewars, 2011),

$$\phi_{nlm_l}^{STO} = N_{\zeta} r^{n-1} e^{-\zeta r} Y_l^{m_l}$$

Para las funciones tipo GTO (Gaussian Type Orbital), son más fáciles de resolver que las integrales de las funciones anteriores STO, pero acumulan un mayor número de funciones, que describen los orbitales.

$$\phi_{nlm_l}^{GTO} = N_{\alpha} r^{n-1} e^{-\alpha r^2} Y_l^{m_l}$$

El factor pre-exponencial r^{n-1} de la función STO se elimina en la función GTO. Esto restringe las primitivas gaussianas individuales (que corresponden a la energía de más alto nivel) para cada nivel cuántico principal. Por lo tanto, los posibles GTO son: 1s, 2p, 3d, 4f, etc. Esto ayuda en un cálculo rápido. Por lo tanto, las posibles funciones gaussianas pueden ser alistado por ejemplo como,

$$g(1s) = Ne^{-\beta r^2}, g(2p_x) = Ne^{-\beta r^2} x, g(2p_y) = Ne^{-\beta r^2} y, g(2p_z) = Ne^{-\beta r^2} z,$$

El factor r de la exponencial de la base tipo GTO es de base cuadrada. El factor de momento angular se convierte en una función simple de coordenadas cartesianas.

Las funciones de tipo GTO, son las de uso más común, pero tienen la problemática de que realizan una representación muy pobre de los orbitales atómicos, por lo que, se utilizan orbitales gaussianos contraídos, que son una combinación lineal de funciones tipo GTO, que disminuyen el número de funciones que se utilizan asemejándose a un orbital tipo STO, con lo que se consiguen mejores resultados de la representación de orbitales atómicos y cuanto más información contengan las funciones contraídas, mejores serán los resultados obtenidos, para ello se hace uso de un conjunto de base (Lewars, 2011):

Conjunto de base sencilla, cuando cada tipo de orbital, desde el núcleo hasta la de valencia se define mediante una única función de base, si se utilizan dos funciones para cada tipo de orbital desde el núcleo hasta la última capa de valencia se denomina conjunto de base doble, y así, sucesivamente. El resultado de aplicar este tipo de bases da lugar a un resultado más exacto en su resolución, pero tiene el inconveniente de no ofrecer información ninguna sobre los tipos de enlaces químicos.

En base a esto, se aplica lo que se denomina funciones de polarización, lo que funciona describiendo interacciones de Van de Waals, enlaces de hidrógeno, etc.

En este subapartado se explica los tipos de funciones de base, ya que, en este trabajo de fin de grado se ha utilizado una base de tipo 6-31+G* que es una función tipo GTO contraída en la que para cada tipo de orbital se han utilizado 6 funciones gaussianas de tipo doble debido a la contracción de 3 gaussianas y una primitiva, este tipo de base incluye un componente difuso y un término de función de polarización que describe la densidad electrónica de un átomo.

5. Resultados y Discusión

En este apartado de resultados y discusión, se analizará la reacción de los siguientes flavonoides 7-hidroxiflavona y 3,7-dihidroxiflavona, y entre 4-hidroxiflavona y 3,4'-dihidroxiflavona, con un radical libre, mediante tres tipos de reacciones, reacción de transferencia de un átomo de Hidrógeno(HAT, Hydrogen Atom Transfer), reacción de pérdida de un protón y transferencia de un electrón de forma secuencial (SPLET, Secuencial Proton Loss Electron Transfer) y reacción transferencia de un electrón y posterior transferencia de un protón (ET-PT, Electron Transfer-Proton Transfer), y se valorará la actividad antioxidante de estos flavonoides y en cuál de estas tres reacciones es más probable que se lleve a cabo. Para ello, se ha optimizado la estructura de todos los flavonoides mencionados, así como de todos sus productos intermedios y finales, obteniendo estructuras estables por la ausencia de frecuencias negativas. En la figura 4 que se muestra a continuación, se muestra la enumeración de cada uno de los flavonoides.

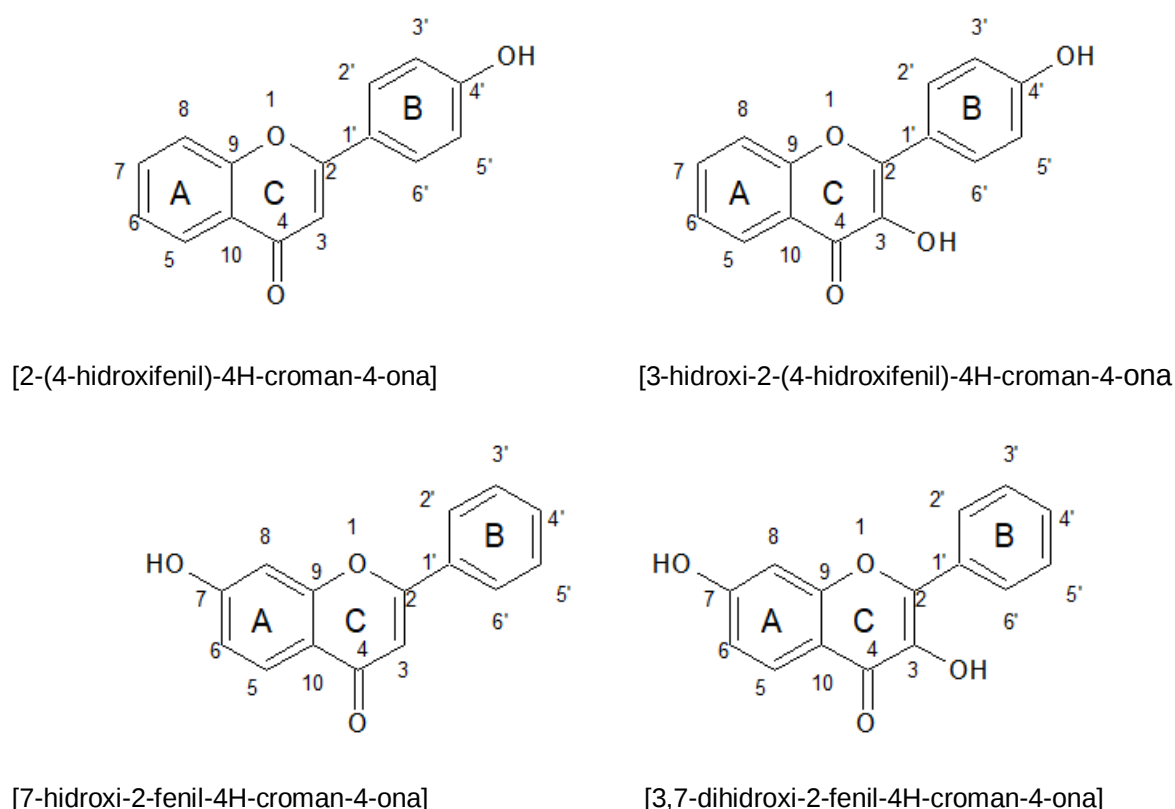


Figura 4. Moléculas flavonoides de estudio

Para simplificar la nomenclatura de las moléculas de estudio propongo la siguiente nomenclatura más simple y breve para identificar cada uno de los reactivos, productos intermedios y productos finales:

- 4'-FOH, corresponde a la molécula 2-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one y a continuación se muestran los correspondientes a su catión radical, anión y radical:
 - 4'-FOHc: corresponde al catión radical.
 - 4'-FOa: corresponde al anión.
 - 4'-FOR: corresponde al radical.
- 3,4'-FOH, corresponde a la molécula 3-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one y a continuación se muestran los correspondientes a su catión radical, anión y radical:
 - 3,4'-FOHc: corresponde al catión radical.
 - 3,4'-FOa: corresponde al anión.
 - 3,4'-FOR: corresponde al radical.
- 7-FOH, corresponde a la molécula 7-hydroxy-2-phenyl-4H-chromen-4-one y a continuación se muestran los correspondientes a su catión radical, anión y radical:
 - 7-FOHc: corresponde al catión radical.
 - 7-FOa: corresponde al anión.
 - 7-FOR: corresponde al radical.
- 3,7-FOH, corresponde a la molécula 3,7-dihydroxy-2-phenyl-4H-chromen-4-one y a continuación se muestran los correspondientes a su catión radical, anión y radical:
 - 3,7-FOHc: corresponde al catión radical.
 - 3,7-FOa: corresponde al anión.
 - 3,7-FOR: corresponde al radical.

5.1. Análisis de la estructura molecular

En este apartado mostraremos imágenes y tablas sobre la estructura molecular de todos los flavonoides, así como sus radicales, cationes y aniones, en el que estudiaremos más afondo algunos puntos de interés como son la distancia de enlace y ángulos de rotación, entre los cuáles hemos seleccionado la distancia entre los anillos B con respecto al anillo A-C, la distancia entre los carbonos e hidroxilos, así como el carbonilo en posición 4 y distancia entre el hidroxilo en posición 3 y el oxígeno del carbonilo por la posibilidad de formar un enlace de hidrógeno. Los datos están recogidos en las siguientes tablas:

Molécula	4'-FOH	4'-FOa	4'-FOHc	4'-FOr
Parámetro				
<i>r(C2-C1')</i>	1,473	1,430	1,430	1,465
<i>r(C2-C3)</i>	1,354	1,383	1,402	1,358
<i>r(C3-C4)</i>	1,457	1,429	1,470	1,461
<i>r(C4'-OH)</i>	1,358	1,250	1,318	1,222
<i>r(C4-O)</i>	1,224	1,238	1,220	1,244
Torsión	157	180	180	166

Tabla 1. Parámetros estructurales r en Å y Torsión en grados

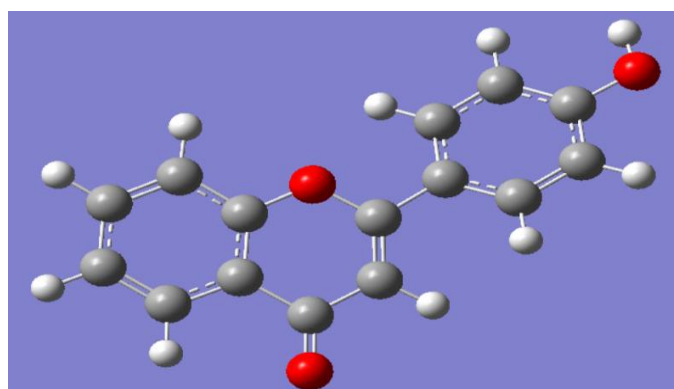


Figura 5. 4'-FOH

En primer lugar, se muestra la tabla de la especie 4-FOH, junto con su anión, catión radical y radical, donde se representan los datos de torsión y distancias de enlace. Como se puede observar la torsión de 4-FOH y 4-FOr es de 157° y 166° respectivamente, en cambio la de las especies 4-FOa y 4-FOHc son totalmente planas. Para la distancia de enlace de la posición 2-1' que son los puntos de unión entre los anillos C y B, las distancias de enlace del anión y el catión radical son más pequeñas que para 4-FOH y su radical que tiene distancias de enlace más grandes. Al contrario, de lo que ocurre para las distancias de enlace que se encuentran en posición 2-3. Si se observa la distancia de enlace que hay en posición 4 con respecto al oxígeno, es decir, el grupo carbonilo se puede ver, que para 4-FOH es de 1,224 Å, si se toma este dato como referencia respecto a la distancia de enlace entre 4' y el oxígeno del radical y el anión, se puede observar cómo se asemejan las distancias a la tomada como referencia, por la pérdida del átomo de hidrógeno, lo que significa que el anión tiene carácter de doble enlace.

Molécula	7-FOH	7-FOa	7-FOHc	7-FOr
Parámetro				
<i>r</i>(C2-C1')	1,477	1,481	1,438	1,476
<i>r</i>(C2-C3)	1,351	1,349	1,417	1,354
<i>r</i>(C3-C4)	1,461	1,473	1,472	1,456
<i>r</i>(C7-OH)	1,357	1,253	1,339	1,249
<i>r</i>(C4-O)	1,224	1,240	1,223	1,223
Torsión	154	159	180	155

Tabla 2. Parámetros estructurales *r* en Å y Torsión en grados

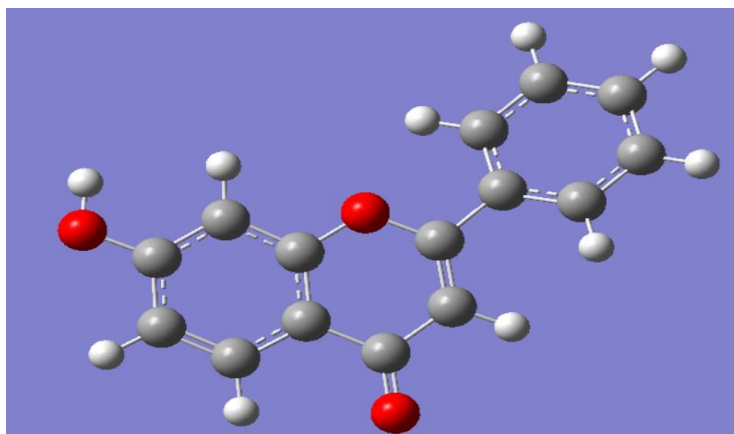


Figura 6. 7-FOH

En esta tabla 2 se observan las distancias de enlace y la torsión de la especie 7-FOH, su anión, catión radical y radical. A primera instancia se observa que la distancia de enlace entre los anillos C y B, son muy similares excepto para el catión radical que presenta un enlace más y corto y, por lo tanto, más fuerte. Igual a lo que ocurre con la Tabla 1, si se toma como referencia el dato de 1,224 se observa que para el radical y el anión que son dos especies que han perdido un átomo de hidrógeno, pero esta vez en la posición 7, se observa una similitud de enlace a la del carbonilo. Analizando los ángulos de torsión, tanto la especie 7-FOH, 7-FOa y 7-FOr presentan una torsión similar de 154°, 159° y 155°, a excepción de 7-FOHc que presentan una torsión de 180°, es decir, totalmente plana.

Molécula	3,4'-FOH	3,4'-FOa	3,4'-FOHc	3,4'-FOr
Parámetro				
<i>r</i>(C2-C1')	1,468	1,447	1,424	1,468
<i>r</i>(C2-C3)	1,361	1,376	1,415	1,361
<i>r</i>(C3-C4)	1,459	1,437	1,489	1,460

<i>r(C4'-OH)</i>	1,359	1,272	1,323	1,232
<i>r(C3-OH)</i>	1,353	1,364	1,306	1,352
<i>r(C4-O)</i>	1,233	1,247	1,222	1,328
<i>r(O-3OH)</i>	2,037	2,054	1,985	2,037
<i>r(3O-H)</i>	0,976	0,975	0,988	0,976
<i>Torsión</i>	168	167	160	171

Tabla 3. Parámetros estructurales r en Å y Torsión en grados

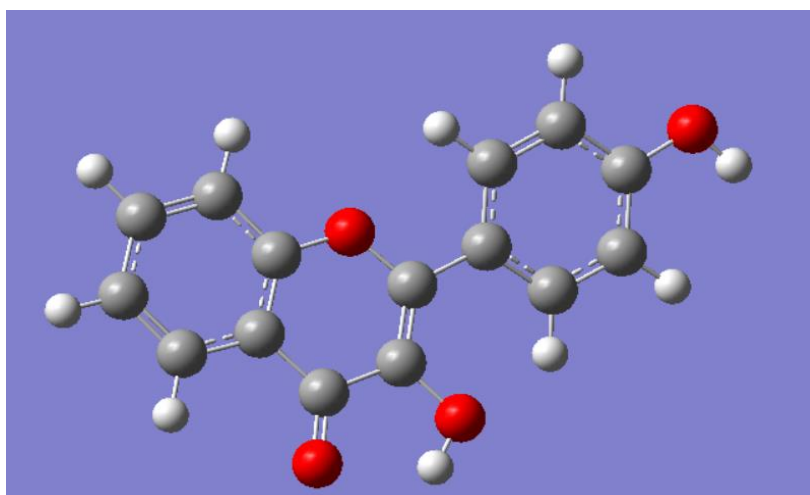


Figura 7. 3,4'-FOH

En esta tabla 3 se representa, las distancias de enlace y torsiones del flavonoide 3,4'-FOH y su respectivo anión, catión radical y radical. Todas las especies de esta tabla, presenta una torsión similar. En cambio para las distancias de enlace entre los anillos A y C, es menor para las especies 3,4'-FOa y 3,4'-FOHc. Si para esta tabla tomamos como referencia el dato de la distancia de enlace del carbonilo en posición 4, que es de 1,233 Å y lo comparamos con la distancia de enlace entre 4' y el oxígeno para las especies 3,4'-FOa y 3,4'-FOR, es muy similar. Este flavonoide tiene un grupo hidroxilo en posición 3, muy cercano al grupo carbonilo en posición 4, con el que interactúa, formando un enlace de hidrógeno, debido a que las distancias de enlace de C3-C4 se alargan comprándolas con las de 4'-FOH, así como la longitud de enlace del carbono y el oxígeno del carbonilo.

Molécula	3,7-FOH	3,7-FOa	3,7-FOHc	3,7-FOr
Parámetro				
<i>r</i>(C2-C1')	1,472	1,471	1,437	1,470
<i>r</i>(C2-C3)	1,360	1,354	1,420	1,365
<i>r</i>(C3-C4)	1,465	1,478	1,495	1,459
<i>r</i>(C7-OH)	1,356	1,250	1,336	1,245
<i>r</i>(C3-OH)	1,350	1,355	1,300	1,347
<i>r</i>(C4-O)	1,233	1,253	1,223	1,232
<i>r</i>(O-3OH)	2,022	1,887	1,972	2,044
<i>r</i>(3O-H)	0,976	0,984	0,990	0,976
Torsión	180	180	180	165

Tabla 4. Parámetros estructurales *r* en Å y Torsión en grados

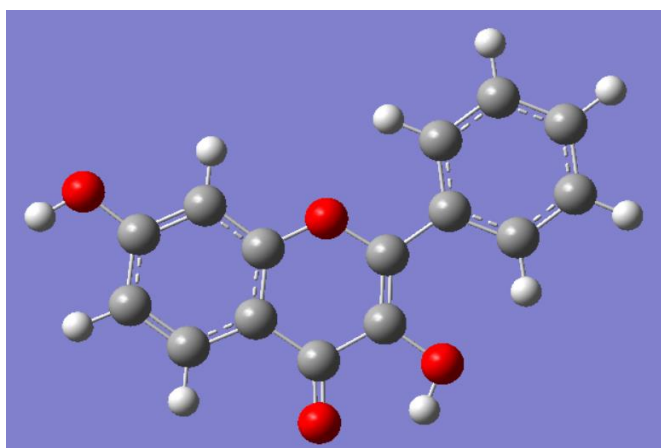


Figura 8. 3,7-FOH

En esta tabla 4 se puede observar que la distancia entre los anillos C y B es muy similar para las especies 3,7-FOH, 3,7-FOa y 3,7-FOr, en cambio para la especie 3,7-FOHc la distancia es menor, y por lo tanto más fuerte. La distancia de enlace entre el carbono 7 y el oxígeno es más corta para las especies del anión y el catión radical. La

torsión de las especies 3,7-FOH, 3,7-FOa y 3,7-FOHc, es de 180°, es decir, totalmente plana, a excepción del radical que tiene una torsión de 165°. Al igual que para la especie 3,4'-FOH, forman un enlace de hidrógeno con el grupo hidroxilo en posición 3 y el grupo carbonilo en posición 4, debido a que las distancias de enlace de C3-C4 se alargan comprándolas con las de 7-FOH, así como la longitud de enlace del carbono y el oxígeno del carbonilo.

5.2. Análisis de la distribución de las cargas parciales de Mulliken

A continuación, se contempla unas tablas para cada especie, y sus productos (radicales, aniones y cationes), en las que se muestra la distribución de carga entre cada átomo y los anillos de la molécula. Este análisis de la distribución de la carga permite ver hacia que parte de la molécula se distribuye la carga y dar información sobre la actividad antioxidante de la cada una de las moléculas, así como de la estabilidad de la estructura.

Se hará una comparación entre el anillo A-C y el anillo B, viendo si existe un flujo de carga entre estos anillos, y en cuál de ellos reside la carga negativa y la carga positiva.

En cada una de las tablas se contempla una especie con su correspondiente anión, catión radical y radical, y para cada una de ellas cada átomo de cada anillo con su correspondiente carga parcial de Mulliken y al final de la tabla la suma de todas estas cargas por anillo.

4'-FOH		4'-FOa	
q_{AC}	-0,360	q_{AC}	-1,258
q_B	0,360	q_B	0,258
$q_{O-CARBONILO}$	-0,509	$q_{O-CARBONILO}$	-0,595
$q_{4'O-HIDROXILO}$	-0,512	$q_{4'O-HIDROXILO}$	-0,629

4'-FOHc		4'-FOR	
q_{AC}	0,344	q_{AC}	-0,326
q_B	0,656	q_B	0,326
$q_{O-CARBONILO}$	0,398	$q_{O-CARBONILO}$	-0,494
$q_{4'O-HIDROXILO}$	-0,422	$q_{4'O-HIDROXILO}$	-0,431

Tabla 5. Cargas parciales de Mulliken en electrones para la especie 4'-FOH y su anión, catión radical y radical

De la tabla 5, que corresponde al flavonoide 4'-FOH, junto con su anión, catión radical y radical se observa como la carga del anillo reside principalmente en el anillo A-C, mientras que en el anillo B reside la carga negativa. Para 4'-FOH y 4'-FOR, se puede observar como la carga negativa del anillo A-C es mayor para 4'-FOH que para 4'-FOR. Para la especie catión radical, la carga positiva reside mayormente en el anillo B, ya que al tener carga +1, la suma de ambos anillos dará esta carga. Al igual que el anión, pero con carga -1. En cuanto a la deslocalización electrónica, se puede apreciar una mayor deslocalización para la especie aniónica, debido a que la carga negativa del oxígeno al perder el hidrógeno se distribuye por toda la molécula, por lo que es más estable.

7-FOH		7-FOa	
q_{AC}	-0,360	q_{AC}	-1,258
q_B	0,360	q_B	0,258
$q_{O-CARBONILO}$	-0,512	$q_{O-CARBONILO}$	-0,601
$q_{7'O-HIDROXILO}$	-0,510	$q_{7'O-HIDROXILO}$	-0,649
7-FOHc		7-FOr	
q_{AC}	0,380	q_{AC}	-0,402
q_B	0,620	q_B	0,402
$q_{O-CARBONILO}$	-0,392	$q_{O-CARBONILO}$	-0,488
$q_{7'O-HIDROXILO}$	-0,606	$q_{7'O-HIDROXILO}$	-0,415

Tabla 6. Cargas parciales de Mulliken en electrones para la especie 7-FOH y su anión, catión radical y radical

En la tabla 6, se observa que para la especie 7-FOH la carga negativa reside en el anillo con respecto al anillo B, lo que significa que hay un movimiento de cargas hacía el anillo A-C. Con respecto a 7-FOr, la carga negativa del anillo A-C es mayor en este que en la especie 7-FOH. Para el anión se observa que la sumas de las cargar parciales de Mulliken de anillo A-C y el anillo B, es de -1 y para el catión radical, hay carga positiva en ambos anillos, pero para el anillo A-C, la carga es menor y la suma de las cargas de los anillos A-C y B es de +1. En cuanto a la deslocalización electrónica, se puede apreciar una mayor deslocalización para la especie aniónica, con respecto a las demás, por lo que es más estable.

3,4'-FOH		3,4'-FOa	
q_{AC}	-0,649	q_{AC}	-0,701
q_B	0,649	q_B	-0,299
$q_{O-CARBONILO}$	0,573	$q_{O-CARBONILO}$	-0,795
$q_{4'O-HIDROXILO}$	-0,516	$q_{4'O-HIDROXILO}$	-0,471
$q_{3O-HIDROXILO}$	0,598	$q_{3O-HIDROXILO}$	-0,625
3,4'-FOHc		3,4'-FOr	
q_{AC}	0,063	q_{AC}	-0,455
q_B	0,937	q_B	0,455
$q_{O-CARBONILO}$	-0,482	$q_{O-CARBONILO}$	-0,571
$q_{4'O-HIDROXILO}$	-0,464	$q_{4'O-HIDROXILO}$	-0,196
$q_{3O-HIDROXILO}$	-0,468	$q_{3O-HIDROXILO}$	-0,595

Tabla 7. Cargas parciales de Mulliken en electrones para la especie 3,4'-FOH y su anión, catión radical y radical

De la tabla 7, que corresponde al flavonoide 3,4'-FOH, junto con su anión, catión radical y radical se observa como la carga del anillo reside principalmente en el anillo A-C, mientras que en el anillo B reside la carga negativa. Para 3,4'-FOH y 3,4'-FOr, se puede observar como la carga negativa del anillo A-C es mayor para 3,4'-FOH que

para 3,4'-FOr. Para la especie catión radical, la carga positiva reside mayormente en el anillo B, ya que al tener carga +1, la suma de ambos anillos dará esta carga. Al igual que el anión, pero con carga -1. Al igual que la tabla 5, la deslocalización electrónica es mayor para el anión, y comparando las deslocalizaciones electrónicas de las tablas 5 y 7, se puede observar como la deslocalización electrónica de las especies de la tabla 7 son mayores que las de la tabla 5. Esto quiere decir, que las especies de la tabla 7 son más estables por deslocalizar la carga sobre la molécula, que las especies de la tabla 5.

3,7-FOH		3,7-FOa	
q_{AC}	-0,417	q_{AC}	-1,332
q_B	0,417	q_B	0,332
$q_{O-CARBONILO}$	-0,575	$q_{O-CARBONILO}$	-0,660
$q^7_{O-HIDROXILO}$	-0,506	$q^7_{O-HIDROXILO}$	-0,634
$q^3_{O-HIDROXILO}$	-0,598	$q^3_{O-HIDROXILO}$	-0,620
3,7-FOHc		3,7-FOr	
q_{AC}	0,191	q_{AC}	-0,669
q_B	0,809	q_B	0,669
$q_{O-CARBONILO}$	-0,490	$q_{O-CARBONILO}$	-0,561
$q^7_{O-HIDROXILO}$	-0,471	$q^7_{O-HIDROXILO}$	-0,413
$q^3_{O-HIDROXILO}$	-0,475	$q^3_{O-HIDROXILO}$	-0,574

Tabla 8. Cargas parciales de Mulliken en electrones para la especie 3,7-FOH y su anión, catión radical y radical

En la tabla 8, se observa que para la especie 3,7-FOH la carga negativa reside en el anillo con respecto al anillo B, lo que significa que hay un movimiento de cargas hacia el anillo A-C. Con respecto a 3,7-FOr, la carga negativa del anillo A-C es mayor en este que en la especie 3,7-FOH. Para el anión se observa que la sumas de las cargar

parciales de Mulliken de anillo A-C y el anillo B, es de -1 y para el catión radical, hay carga positiva en ambos anillos, pero para el anillo A-C, la carga es menor y la suma de las cargas del anillo A-C y B es de +1. Al igual que la tabla 6, la deslocalización electrónica es mayor para el anión, y comparando las deslocalizaciones electrónicas de las tablas 6 y 8, se puede observar como la deslocalización electrónica de las especies de la tabla 8 son mayores que las de la tabla 6. Esto quiere decir, que las especies de la tabla 8 son más estables por deslocalizar la carga sobre la molécula, que las especies de la tabla 6.

De la deducción de las tablas anteriores, se puede observar que el mayor flujo de carga negativa reside, para todas las especies de las cuatro moléculas y para cada uno de sus productos (aniones, radicales y cationes), sobre el anillo A-C, por lo que hay un flujo de carga desde el anillo B al anillo A-C, que se deslocaliza sobre toda la molécula.

Para las especies neutras y radicales la suma de las cargas parciales de los anillos ha de dar 0, mientras que para los aniones y cationes la suma de la carga parcial de los dos anillos AC y B, han de dar -1 y +1, respectivamente.

Para las moléculas 4'-FOH y 3,4'-FOH, la carga parcial de Mulliken es mayor con respecto a sus radicales en el anillo A-C, y al contrario con las moléculas 7-FOH y 3,7-FOH, la carga parcial de Mulliken en el anillo A-C es menor con respecto a sus radicales.

5.3. Análisis de las reacciones REDOX

En esta sección se realiza un análisis termodinámico de las cuatro moléculas que estudiamos reaccionando mediante las reacciones SPLET, HAT Y ET-PT, viendo cuál de ellas se da preferencia con respecto a las otras, mediante el programa mecanocuántico Gaussian09, bajo condiciones de temperatura de 298K y presión de una atmósfera, (y no un bar, ya que el programa Gaussian trabaja con atmósferas) en estado gas.

En las siguientes tablas se muestra la entalpía, energía libre de Gibbs y entropía obtenidos, para cada especie estudiada y para cada tipo de reacción (SPLET, HAT y ET-PT). En la tabla 10 se estudia la reacción SPLET para cada una de las moléculas siguiendo cada uno de los pasos y mostrando el resultado final. Se repite el mismo proceso en las tablas 11 y 12, para el tipo de reacción HAT y ET-PT.

Para calcular las reacciones de las moléculas estudiadas con las distintas vías posibles, necesitamos los datos de entropía, entalpía y energía libre de Gibbs para cada uno de los productos y reactivos de la reacción entre los que se incluye el protón (H^+) y el electrón (e^-) (Marenich, 2014). A parte se ha realizado el cálculo por GAUSSIAN09 del hidrógeno radical al igual que los demás resultados de las moléculas (Tabla 9).

Energías	e^-	H^+	$H\cdot$
ΔH^θ (Kj/mol)	3,2	6,1	-1297,8
ΔG^θ (Kj/mol)	-3,6	-26,3	-1332,0
ΔS^θ (J/molK)	22,7	108,9	114,6

Tabla 9. Energía libre de Gibbs, Entalpía y Entropía

En las siguientes tablas se recogen los cálculos y los pasos con los que se han obtenido los datos para cada especie. Para las reacciones SPLET y ET-PT se dan en dos pasos por lo que el resultado final se da de la suma de ambos pasos, y para las reacciones tipo HAT al ser de un solo paso el resultado final se muestra directamente.

Para la obtención de la energía libre de Gibbs de la reacción se aplica la siguiente expresión de la suma de los productos menos la suma de los reactivos (Bachrach, 2007):

$$\Delta_R G^0 = \Delta G_{\text{Productos}}^{\oplus} - \Delta G_{\text{Reactivos}}^{\oplus}$$

Para la obtención de la entalpía de la reacción se aplica la siguiente expresión de la suma de los productos menos la suma de los reactivos:

$$\Delta_R H^0 = \Delta H_{\text{Productos}}^{\oplus} - \Delta H_{\text{Reactivos}}^{\oplus}$$

Para la obtención de la entropía se ha hecho uso de la expresión siguiente y multiplicando por mil para mostrar los resultados en J/mol*K:

$$\Delta_R G^0 = \Delta_R H^0 - T \Delta_R S^0$$

SPLET			
Reacciones	$\Delta_R H^0$	$\Delta_R G^0$	$\Delta_R S^0$
4'-FOH → 4'-FOa + H ⁺ → 4'-FOR + e ⁻	332	299	112
	70	96	-88
Total	402	395	24
3,4'-FOH → 3,4'-FOa + H ⁺ → 3,4'-FOR + e ⁻	284	252	108
	137	162	-84
Total	421	414	24
7-FOH → 7-FOa + H ⁺ → 7-FOR + e ⁻	334	302	109
	70	96	-85
Total	404	398	24
3,7-FOH → 3,7-FOa + H ⁺ → 3,7-FOR + e ⁻	330	298	107
	75	100	-84
Total	405	398	23

Tabla 10. Parámetros reacción SPLET de energía y entalpía en (KJ/mol) y entropía en (J/Kmol)

HAT			
Reacciones	$\Delta_R H^0$	$\Delta_R G^0$	$\Delta_R S^0$
4'-FOH $\rightarrow$ 4'-FOr + H $\cdot$	-899	-933	116
3,4'-FOH $\rightarrow$ 3,4'-FOr + H $\cdot$	-880	-914	116
7-FOH $\rightarrow$ 7-FOr + H $\cdot$	-896	-931	116
3,7-FOH $\rightarrow$ 3,7-FOr + H $\cdot$	-896	-930	115

Tabla 11. Parámetros reacción HAT de energía y entalpía en (KJ/mol) y entropía en (J/Kmol)

ET-PT			
Reacciones	$\Delta_R H^0$	$\Delta_R G^0$	$\Delta_R S^0$
4'-FOH $\rightarrow$ 4'-FOHc + e $^-$ $\rightarrow$ 4'-FOr + H $^+$	190	181	30
	215	191	80
Total	405	372	110
3,4'-FOH $\rightarrow$ 3,4'-FOc + e $^-$ $\rightarrow$ 3,4FOr + H $^+$	178	170	24
	247	221	86
Total	425	391	110
7-FOH $\rightarrow$ 7-FOc + e $^-$ 7-FOr + H $^+$	207	199	27
	201	176	83
Total	408	375	110
3,7-FOH $\rightarrow$ 3,7-FOc + e $^-$ $\rightarrow$ 3,7-FOr + H $^+$	181	173	25
	228	203	84
Total	409	376	109

Tabla 12. Parámetros reacción ET-PT de energía y entalpía en (KJ/mol) y entropía en (J/Kmol)

Valorando los datos en cada una de las reacciones se puede ver que para las reacciones tipo SPLET y ET-PT, son de tipo endergónicas y endotérmicas para todas las especies, la ΔH es mayor a cero y la ΔG también es mayor a cero, lo que expresa que estas reacciones necesitan energía, por lo que, son desfavorables y no espontáneas.

Para las reacciones de tipo HAT, tanto la ΔH como la ΔG son negativas lo que indican que son reacciones que liberan energía, es decir, exotérmicas y que son reacciones favorables y espontáneas al ser endergónicas, para todas las especies estudiadas.

Los flavonoides de estudio al reaccionar con un radical libre por la vía HAT, desprende energía $\Delta G < 0$, en forma de calor $\Delta H < 0$, y al ser la entropía positiva $\Delta S > 0$, se dan las condiciones para que sean endergónicas y exotérmicas.

Por lo que considerando este estudio, se puede decir que la reacción más favorable por la que se producirá la reacción con un radical celular es la reacción de tipo HAT (Hydrogen Atom Transfer).

6. Conclusiones

Del análisis del apartado anterior sobre los resultados, se pueden sacar las siguientes conclusiones:

- Como se observa, las especies estudiadas no son planas, en general.
- La densidad electrónica está deslocalizada en la estructura.
- La deslocalización electrónica para las especies aniónicas de todas las moléculas estudiadas es mayor con respecto a las demás, teniendo una mayor estabilidad las moléculas con dos grupos hidroxilos (3,4'-dihydroxiflavona y 3,7-dihydroxiflavona), a las de un grupo hidroxilo (4'-hydroxiflavona y 7-hydroxiflavona).
- Se observa un enlace de hidrógeno entre el oxígeno del grupo carbonilo en posición 4 y el grupo hidroxilo en posición 3, en las moléculas 3,4'-dihydroxiflavona y 3,7-dihydroxiflavona.
- Se puede observar que para el anión y radical de cada especie el grupo hidroxilo en posición 4' o 7, tiene una distancia de enlace similar a la de un de un carbono y un oxígeno de un grupo carbonilo.
- La distribución de las cargas parciales de Mulliken residen en mayor parte en el par de anillos A-C, lo que justifica un movimiento de carga entre los anillos A-C y B.
- Para las moléculas 4'-FOH y 3,4'-FOH, la carga parcial de Mulliken es mayor con respecto a sus radicales en el anillo A-C, y al contrario con las moléculas 7-FOH y 3,7-FOH, la carga parcial de Mulliken en el anillo A-C es menor con respecto a sus radicales.
- La vía más favorable para la reacción con radicales libres, como se observó en el apartado anterior es la reacción de tipo HAT (Hydrogen Atom Transfer).

7. Bibliografía

(Andersen, 2006) Øyvind M. Andersen Kenneth R. Markham Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications. (2006).

(Bachrach, 2007) Computational Organic Chemistry.

(Folhais, 2003) C. Folhais, F. Noguera, M. Marques. A Primer In Density Functional Theory. Lecture Notes in Physics. (2003).

(Gutteridge, 2007) Halliwell B, Gutteridge JMC, Free radicals in Biology and Medicine 4^o Edition, Oxford University Press (2007).

(Hegre, 2003) Warren J. Hegre. A guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations. Wavefunction, Inc. (2003).

(Lewars, 2011) Errol G. Lewars. Computational Chemistry. Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics. 2nd Edition, Springer (2011).

(Ochterski, 2000) Josep W. Ochterski, Ph. D. Thermochemistry in Gaussian. 2000 Gaussian, Inc.

(Procházková, 2011) D. Procházková, I. Bousová, N. Wilhelmová. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. (2011) 513-523.

(Rachana, 2007) Yesseny Vasquez-Martinez, Rachana V. Ohri, Victor Kenyon, Theodore R. Holman, Silvia Sepúlveda-Boza. Structure-activity relationship studies of flavonoids as potent inhibitors of human platelet 12-hLO, reticulocyte 15-hLO-1, and prostate epithelial 15-hLO-2. (2007) 7408-7425.

(Ramachandran, 2011) K. I. Ramachandran, G. Deepa, K. Namboori. Computacional Chemistry and Molecular Modeling. Principles and Applications. (2011).

(Rutkowski, 2016) Mario Vincenzo La Rocca, Malvina Rutkowski, Stéphanie Ringeissen, Jérôme Gomar, Marie-Céline Frantz, Saliou Ngom, Carlo Adamo. Benchmarking the DFT methodology for assessing antioxidant-related properties: quercetin and edaravone as case studies. (2016) 22:250

(Senthil, 2012) K. Senthil Kumar, R. Kumaresan. A DFT on the structural, electronic properties and radical scavenging mechanisms of calycosin, glycitein, pratensein and prunetin. (2012) 14-22.

(Sholl, 2009) David S. Sholl. Georgia Institute of Technology, Janice A. Steckel. Density Functional Theory. A Practical Introduction. National Energy Technology Laboratory. (2009)

(Trouillas, 2006) Patrick Trouillas, Philippe Marsal, Didier Siri, Roberto Lazzaroni, Jean-Luc Duroux. Study on the reactivity of OH groups in quercetin and taxifolin antioxidants: The specificity of the 3-OH site. (2006) 679-688.

(Wang, 2013) Su-Yi Li, Xiao-Bing Wang, Sai-Sai Xie, Neng Jiang, Kelvin D.G. Wang, He-Quan Yao, Hong-Bin Sun, Ling-Yi Kong. Multifunctional tacrine-flavonoid hybrids with cholinergic, β -amyloid-reducing, and metal chelating properties for the treatment of Alzheimer's disease. (2013) 632-646.

(Zhao, 2008) Y. Zhao, D. G. Truhlar, The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 others functional, Theor Chem Account. 120 (2008) 215-241.

(Zhi, 2013) Yu Zhi Rong, Zheng Wu Wang, Bo Zhao. A DFT Study on the Structural and Antioxidant Properties of Three Flavonols. (2013) 8:90-94.

(Zhao,2008) Y. Zhao, D. G. Truhlar, The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 others functional, Theor Chem Account. 120 (2008) 215-241.