



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE DISERTACIÓN PÚBLICA

No. 00140

Matrícula: 2113803117

ESTUDIO TEÓRICO DE LAS PROPIEDADES ANTIOXIDANTES DE DIHIDROXIBENCENOS SUSTITUIDOS RELACIONADOS CON EL PARDEAMIENTO ENZIMÁTICO.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 10:00 horas del día 7 del mes de diciembre del año 2017 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DRA. ANA MARIA MARTINEZ VAZQUEZ
DRA. ANNIA GALANO JIMENEZ
DRA. MYRNA HERNANDEZ MATUS
DR. ROBIN PREENJA SAGAR
DR. JOEL IRETA MORENO

Bajo la Presidencia de la primera y con carácter de Secretario el último, se reunieron a la presentación de la Disertación Pública cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

DOCTORA EN CIENCIAS (QUIMICA)

DE: MARIA CRISTINA ORTEGA MOO

y de acuerdo con el artículo 78 fracción IV del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

APROBAR

Acto continuo, la presidenta del jurado comunicó a la interesada el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.



MARIA CRISTINA ORTEGA MOO
ALUMNA

REVISÓ

LIC. JULIO CESAR DE LARA SASSI
DIRECTOR DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

DR. JOSE GILBERTO CORDOBA HERRERA

PRESIDENTA

DRA. ANA MARIA MARTINEZ VAZQUEZ

VOCAL

DRA. ANNIA GALANO JIMENEZ

VOCAL

DRA. MYRNA HERNANDEZ MATUS

VOCAL

DR. ROBIN PREENJA SAGAR

SECRETARIO

DR. JOEL IRETA MORENO



UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA – IZTAPALAPA

División de Ciencias Básicas e Ingeniería

**ESTUDIO TEORICO DE LAS PROPIEDADES ANTIOXIDANTES
DE DIHIDROXIBENCENOS SUSTITUIDOS RELACIONADOS
CON EL PARDEAMIENTO ENZIMATICO**

Tesis que presenta:

M. en C. María Cristina Ortega Moo

Para obtener el grado de:

Doctora en Ciencias (Química)

Directora de Tesis:

Dra. Rubicelia Vargas Fosada

JURADO CALIFICADOR:

Presidenta: Dra. Ana María Martínez Vázquez.

Secretario: Dr. Joel Ireta Moreno.

Vocal: Dra. Myrna Hernández Matus.

Vocal: Dra. Annia Galano Jiménez.

Vocal: Dr. Robin Preenja Sagar.

7 de diciembre de 2017
México, Ciudad de México



División de Ciencias Básicas e Ingeniería
Área de Físicoquímica Teórica

**Estudio Teórico de las Propiedades Antioxidantes de
Dihidroxibencenos Sustituidos Relacionados con el
Pardeamiento Enzimático**

TESIS QUE PRESENTA:

M. en C. María Cristina Ortega Moo

PARA OBTENER EL GRADO DE:

Doctora en Ciencias (Química)

DIRECTORA DE TESIS:

Dra. Rubicelia Vargas Fosada

JURADO CALIFICADOR:

Presidenta: Dra. Ana María Martínez Vázquez.

Secretario: Dr. Joel Ireta Moreno.

Vocal: Dra. Myrna Hernández Matus.

Vocal: Dra. Annia Galano Jiménez.

Vocal: Dr. Robin Preenja Sagar.

7 de Diciembre de 2017

Ciudad de México, México.

ESTA TESIS SE DESARROLLÓ EN EL ÁREA DE FISICOQUÍMICA TEÓRICA
DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA, BAJO LA DIRECCIÓN DE LA DOCTORA
RUBICELIA VARGAS FOSADA.

EL EXAMEN DE GRADO SE LLEVÓ A CABO EL DÍA 07 DE DICIEMBRE DE 2017
A LAS 10:00 HRS, EN EL AULA SUR DE LA SALA CUICACALLI EN LA UNIVER-
SIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA-IZTAPALAPA.

EL JURADO ESTUVO CONFORMADO POR LOS SIGUIENTES SINODALES:

Presidenta: DRA. ANA MARIA MARTINEZ VAZQUEZ.
Secretario: DR. JOEL IRETA MORENO.
Vocal: DRA. MYRNA HERNANDEZ MATUS.
Vocal: DRA. ANNIA GALANO JIMENEZ.
Vocal: DR. ROBIN PREENJA SAGAR.

Esta tesis está dedicada a mis Padres, por todo su amor,
bondad y fortaleza que han tenido para con sus hijos;
y a mi mejor amigo, cómplice y gran amor, Zuri.

*“Y es que el amor encierra
en su forma infinita
cuanto de bello el universo habita,
cuanto existe de ideal sobre la Tierra.
Amor es Dios, el lazo que mantiene
en constante armonía
los seres mil de la creación inmensa...”*

Fragmento del Poema “Amor” de Manuel Acuña.

AGRADECIMIENTOS

A Dios...

“Oh, vosotras, misteriosas galaxias..., yo os veo, os calculo, os entiendo, os estudio y os descubro, penetro en vosotras y os recojo. Tomo vuestra luz y con ella hago ciencia; tomo el movimiento y hago de él sabiduría; tomo el destello de los colores y hago de él poesía; os tomo a vosotras, estrellas, en mis manos, y temblando en la unidad de mi ser os elevo por encima de vosotras mismas, y en oración os presento al Creador, que vosotras sólo podéis adorar a través de mí”.
*Enrico Medi.*¹

Quiero agradecer a las instituciones que contribuyeron a mi formación, a mi segunda casa de estudios, la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa por la oportunidad de realizar los estudios de posgrado en maestría y doctorado. Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo financiero brindado. Al Laboratorio de Supercómputo y Visualización en Paralelo por las facilidades para realizar mis cálculos.

Mi profundo agradecimiento a mi asesora la Dra. Rubi, por darme la oportunidad de trabajar en su grupo de investigación y compartir su conocimiento para que esta tesis se llevara a cabo. También por depositar su confianza en mí y brindarme su apoyo en todo momento. Me llevo la dicha de conocer a una gran persona, su amor por la docencia, su calidad y su calidez humana.

A los Profesores: Dr. Eduardo Chamorro, Dra. Paty Pérez, Dr. Alejandro Toro Labbé, Dra. Soledad, Dra. Bárbara por la oportunidad de trabajar con ellos y a sus alumnos que hicieron de mi estancia en Santiago de Chile una experiencia agradable.

A mis sinodales, Dra. Ana Martínez, Dra. Myrna Matus, Dra. Annia Galano, Dr. Joel Ireta y Dr. Robin Sagar, gracias por sus comentarios y por dedicar un espacio para la revisión de esta tesis.

Mi gratitud a los profesores y compañeros del Área de Físicoquímica Teórica por compartir sus conocimientos y por sus valiosos comentarios a mi trabajo de tesis.

¹Texto tomado de la Audiencia General del Papa Benedicto XVI, en la Plaza de San Pedro, el Miércoles 24 de marzo de 2010, en la cual citó: *Le opere. Inno alla creazione.*

	Página
Índice general	I
Lista de acrónimos	III
Lista de símbolos	v
Lista de figuras	VII
Lista de tablas	IX
Resumen	1
1. Introducción	3
1.1. Pardeamiento enzimático	4
1.2. Inhibidores del pardeamiento enzimático	5
1.3. Mecanismos de antioxidantes	7
1.4. Planteamiento del problema	10
1.5. Objetivo general	11
1.5.1. Objetivos particulares	11
2. Marco teórico	13
2.1. Teoría de funcionales de la densidad	13
2.2. Aproximación al funcional E_{xc}	16
2.2.1. Aproximación de densidad local	16
2.2.2. Aproximación de gradiente generalizado	17
2.2.3. Funcionales híbridos	18
2.3. Funciones de base	19
2.4. Índices de reactividad en teoría de funcionales de la densidad	20
2.5. Fuerza de reacción	24
2.6. Flujo electrónico de reacción	26
3. Efecto sustituyente sobre la actividad antioxidante de catecol y resorcinol	27
3.1. Metodología	28
3.2. Discusión de resultados	30
3.2.1. Mecanismo de transferencia de electrón	32
3.2.2. Mecanismo de transferencia de hidrógeno	37
3.2.3. Mecanismo de transferencia de protón	39
3.3. Conclusiones	40

4. Mecanismos de oxidación de catecol y resorcinol con radicales	41
4.1. Metodología	42
4.2. Discusión de resultados	43
4.2.1. Mecanismo de transferencia de un electrón	43
4.2.2. Mecanismo de transferencia de hidrógeno	44
4.2.3. Mecanismo de transferencia de protón	56
4.3. Conclusiones	57
5. Mecanismos de oxidación de los compuestos fenólicos: AC, 4HR, EDHB y E-2,4-DHB	59
5.1. Metodología	60
5.2. Discusión de resultados	61
5.2.1. Mecanismo de transferencia de hidrógeno	61
5.2.2. Mecanismo de formación del aducto-radical	65
5.3. Conclusiones	68
6. Interacciones no covalentes en compuestos relacionados con el pardeamiento enzimático	69
6.1. Metodología	72
6.2. Discusión de resultados	73
6.2.1. Enlace de hidrógeno intramolecular en catecoles	73
6.2.2. Interacciones intermoleculares en complejos de inclusión de β -CD	76
6.3. Conclusiones	80
Conclusiones generales	81
Perspectivas	85
Bibliografía	87
Anexo	93
A. Publicaciones	94
B. Tablas de valores	95

Lista de acrónimos

AC	—	Ácido Clorogénico.
A	—	Afinidad Electrónica.
AIM	—	Atoms In Molecules (Átomos en Moléculas).
CD	—	Ciclodextrina.
DFT	—	Density Functional Theory (Teoría de Funcionales de la Densidad).
DFT-SP	—	Density Functional Theory-Spin Polarized (Teoría de Funcionales de la Densidad- Espín Polarizado).
ΔG	—	Energía de Gibbs.
I	—	Energía de Ionización.
EHI	—	Enlace de Hidrógeno Intramolecular.
ΔH_{dis}	—	Entalpía de Disociación de Enlace.
ELF	—	Electron Localization Function (Función de Localización Electrónica).
FAR	—	Formación del Aducto Radical.
GTO	—	Gaussian-Type Orbital (Orbitales Tipo Gaussiano).
GGA	—	Generalized Gradient Approximation (Aproximación de Gradiente Generalizado).
GPU	—	Graphic Processing Unit (Unidades de Procesamiento Gráfico).
HOMO	—	Highest Occupied Molecular Orbital (Orbital Molecular Ocupado de Más Energía).
IRC	—	Intrinsic Reaction Coordinate (coordenada intrínseca de reacción).
LDA	—	Local-Density Approximation (Aproximación de Densidad Local).
LUMO	—	Lowest Unoccupied Molecular Orbital (Orbital Molecular no Ocupado de Más Baja Energía).
NBO	—	Natural Bond Orbital (Orbital Natural de Enlace).
NCI	—	Non-Covalent Interactions (Interacciones No Covalente).
PPO	—	Polyphenol Oxidases (Polifenol Oxidasas).
STO	—	Slater-Type Orbitals (Orbitales Tipo Slater).
SMD	—	Solvation Model based on Density (Modelo de Disolución basado en la Densidad).
TE	—	Transferencia Electrónica.
TH	—	Transferencia de Hidrógeno.
TP	—	Transferencia de Protón.
EDHB	—	3,4-dihidroxibenzoato de etilo.
E-2,4-DHB	—	2,4-dihidroxibenzoato de etilo.
4HR	—	4-Hexilresorcinol.

Lista de símbolos

η	—	Dureza.
μ	—	Potencial químico.
ω	—	Electrofilia.
ω^-	—	Poder electrodonadora.
ω^+	—	Poder electroaceptora.
$f(\mathbf{r})$	—	Función de Fukui.
E_{xc}	—	Energía de intercambio y correlación.
$v(\mathbf{r})$	—	Potencial externo.
$E(\xi)$	—	Energía de reacción.
$F(\xi)$	—	Fuerza de reacción.
$J(\xi)$	—	Flujo electrónico de reacción.
$\rho(\mathbf{r})$	—	Densidad electrónica.
N	—	Número de electrones.
ΔE°	—	Energía de reacción.
ΔE^\ddagger	—	Energía de activación.
W_n	—	Trabajo de reacción.
ξ_n	—	Coordenada de reacción.
d	—	Distancia.
∇^2	—	Laplaciano.

Lista de figuras

1.1. Reacciones catalizadas por la enzima PPO.	4
1.2. Estructura química del 4-hexilresorcinol.	6
1.3. Mapa de energía de ionización (I) versus afinidad electrónica (A).	9
1.4. Estructura química del ácido clorogénico.	10
1.5. Estructuras químicas de <i>orto</i> y <i>meta</i> -dihidroxibenceno.	11
2.1. (a) Perfil de energía y (b) Perfil de fuerza de reacción.	25
3.1. Conformerros de <i>orto</i> y <i>meta</i> -dihidroxibencenos.	28
3.2. Estructuras optimizadas de <i>orto</i> y <i>meta</i> dihidroxibencenos sustituidos.	31
3.3. Energías de ionización, $I_{adiabático}$ versus $I_{vertical}$ para fenol, catecol y resorcinol sustituidos.	34
3.4. Funciones de Fukui para catecol y resorcinol sustituidos.	35
3.5. Mapa de ω^- versus ω^+ para fenol, catecol y resorcinol sustituidos.	36
4.1. Superficie de potencial electrostático de catecol y resorcinol con los sustituyentes -H, -CH ₃ y -COH.	46
4.2. Estructuras de los estados de transición con fenol, catecol y resorcinol.	47
4.3. Perfiles de energía, $E(\xi)$, para: fenol (a), catecol (b) y (c) resorcinol.	49
4.4. Perfiles de fuerza de reacción, $F(\xi)$, para: fenol (a), catecol (b) y (c) resorcinol.	50
4.5. Densidad de espín en los puntos críticos: ξ_R , ξ_1 , ξ_{TS} , ξ_2 y ξ_P	52
4.6. Perfiles de flujo electrónico de reacción, $J(\xi)$, para: (a) fenol, (b) catecol y (c) resorcinol.	54
4.7. Análisis de orbital natural de enlace para (a) catecol y (b) resorcinol.	55
5.1. Estructuras químicas de (a) AC, (b) 4HR, (c) EDHB y (d) E-2,4-EDHB.	60
5.2. Perfiles de energía y fuerza de reacción.	62
5.3. Perfiles de flujo electrónico de reacción, $J(\xi)$, para: AC, 4HR, EDHB y E-2,4-DHB.	64
5.4. Estructuras químicas de AC y 4HR.	65
5.5. (a) Perfiles de energía, $E(\xi)$ y (b) fuerzas de reacción, $F(\xi)$, para: AC y 4HR.	66
5.6. Perfiles de flujo electrónico de reacción, para: (a) AC y (b) 4HR.	67
6.1. Unidad estructural de glucopiranososa y estructura química de la β -ciclodextrina.	70
6.2. Índice de interacción no covalente para el catecol con una isosuperficie de 0.6 u.a.	73
6.3. Función de localización electrónica, (a) fenol-agua, (b) catecol con EHI y (c) catecol sin EHI.	75
6.4. Conformerros más estables de β -ciclodextrina con AC y 4HR.	76
6.5. Índice de interacciones no covalentes de la β -CD con AC y 4HR.	78

Lista de tablas

1.1. Mecanismos de acción de los compuestos antioxidantes, AOH representa el anti-oxidante y R• el radical.	7
3.1. Valores de energías de ionización, I , para el mecanismo de transferencia de electrón en fase gas y en agua.	33
3.2. Valores de energías de disociación de enlace, ΔH_{dis} para el mecanismo de transferencia de hidrógeno.	38
3.3. Valores de energía de Gibbs para el mecanismo de transferencia de protón a 298 K.	39
4.1. Mecanismos de oxidación con el radical HOO•.	42
4.2. Valores de energía de Gibbs para el mecanismo de transferencia de electrón con el radical HOO• a 298 K	44
4.3. Valores de energía de Gibbs para el mecanismo de transferencia de hidrógeno con el radical HOO• a 298 K.	45
4.4. Trabajos de reacción (W_n), energías de reacción (ΔE°) y energías de activación (ΔE^\ddagger) para el mecanismo de transferencia de hidrógeno.	52
4.5. Valores de energía de Gibbs para el mecanismo de transferencia de protón con el radical HOO• a 298 K.	56
5.1. Trabajos de reacción (W_n), energías de reacción (ΔE°) y energías de activación (ΔE^\ddagger) asociados con el proceso de TH, para: AC, 4HR, EDHB y E-2,4-EDHB.	63
6.1. Valores de distancia, densidad electrónica, en el punto crítico del enlace de hidrógeno y laplaciano de la densidad del enlace O-H _a para catecoles sustituidos.	74
6.2. Energías de enlace, $E_{complejo}$, para los complejos de β -CD con AC y 4HR.	76
6.3. Número de enlaces de hidrógeno para la β -CD y sus complejos con AC y 4HR.	77
6.4. Valores de densidad electrónica y su laplaciano de la densidad, para los complejos de β -CD con 4HR y AC.	79
B.1. Valores de energía de Gibbs, ΔG para el mecanismo de transferencia de hidrógeno.	96
B.2. Valores de energías de ionización, $I_{adiabática}$ y $I_{vertical}$	97
B.3. Valores de ω^+ y ω^- para compuestos de fenol, catecol y resorcinol sustituidos. Las cantidades se reportan en eV.	98
B.4. Valores de enlace de hidrógeno para la β -CD. Distancias de enlace, d , para los átomos: Donador-H, (Dn-H); H-Aceptor, (H-Ac); Donador-Aceptor (Dn-Ac) y los ángulos, θ , entre Donador-H... Aceptor (Dn-H... Ac). Las cantidades de distancia están en ångströms (Å) y de los ángulos en grados (°).	99

B.5.	Valores de enlace de hidrógeno para el conformero I del complejo β -CD - 4HR. Distancias de enlace, d , para los átomos: Donador-H, (Dn-H); H-Aceptor, (H-Ac); Donador-Aceptor (Dn-Ac) y los ángulos, θ , entre Donador-H...Aceptor (Dn-H...Ac). Las cantidades de distancia están en ångströms (Å) y de los ángulos en grados (°).	100
B.6.	Valores de enlace de hidrógeno para el conformero II del complejo β -CD - 4HR. Distancias de enlace, d , para los átomos: Donador-H, (Dn-H); H-Aceptor, (H-Ac); Donador-Aceptor (Dn-Ac) y los ángulos, θ , entre Donador-H...Aceptor (Dn-H...Ac). Las cantidades de distancia están en ångströms (Å) y de los ángulos en grados (°).	101
B.7.	Valores de enlace de hidrógeno para el conformero III del complejo β -CD - 4HR. Distancias de enlace, d , para los átomos: Donador-H, (Dn-H); H-Aceptor, (H-Ac); Donador-Aceptor (Dn-Ac) y los ángulos, θ , entre Donador-H...Aceptor (Dn-H...Ac). Las cantidades de distancia están en ångströms (Å) y de los ángulos en grados (°).	102
B.8.	Valores de enlace de hidrógeno para el conformero I del complejo β -CD - AC. Distancias de enlace, d , para los átomos: Donador-H, (Dn-H); H-Aceptor, (H-Ac); Donador-Aceptor (Dn-Ac) y los ángulos, θ , entre Donador-H...Aceptor (Dn-H...Ac). Las cantidades de distancia están en ångströms (Å) y de los ángulos en grados (°).	103
B.9.	Valores de enlace de hidrógeno para el conformero II del complejo β -CD - AC. Distancias de enlace, d , para los átomos: Donador-H, (Dn-H); H-Aceptor, (H-Ac); Donador-Aceptor (Dn-Ac) y los ángulos, θ , entre Donador-H...Aceptor (Dn-H...Ac). Las cantidades de distancia están en ångströms (Å) y de los ángulos en grados (°).	104
B.10.	Valores de enlace de hidrógeno para el conformero III del complejo β -CD - AC. Distancias de enlace, d , para los átomos: Donador-H, (Dn-H); H-Aceptor, (H-Ac); Donador-Aceptor (Dn-Ac) y los ángulos, θ , entre Donador-H...Aceptor (Dn-H...Ac). Las cantidades de distancia están en ångströms (Å) y de los ángulos en grados (°).	105

El **pardeamiento enzimático**, es un fenómeno que ocurre en frutas y verduras. En los tejidos vegetales los compuestos fenólicos se oxidan por la acción de la enzima polifenol oxidasa, dando lugar a la síntesis de compuestos llamados quinonas, que al polimerizarse forman melaninas. El proceso del pardeamiento enzimático provoca cambios organolépticos en los frutos y verduras, que en algunos casos se consideran indeseables para su consumo.

Existen compuestos que se usan como reductores que retrasan este proceso. En esta tesis se seleccionaron una serie de compuestos de dihidroxibencenos relacionados con el pardeamiento enzimático, para estudiar las propiedades antioxidantes, así como sus características estructurales con diferentes sustituyentes. La capacidad antioxidante de estos compuestos fenólicos se estudió a través de los mecanismos de transferencia de electrón, transferencia de protón, transferencia de hidrógeno y formación de aducto-radical, todo con herramientas de la química computacional.

Mediante índices de reactividad intrínseca desarrollados en el marco de la Teoría de Funcionales de la Densidad, se analizaron los compuestos derivados de catecol y resorcinol con diferentes grupos sustituyentes: $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$, $-\text{COH}$, $-\text{COOH}$ y $-\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, los cuales tienen características electrodonadoras o electroceptoras. Para estos mismos compuestos, también se estudiarán los mecanismos de transferencia de electrón, protón e hidrógeno frente al radical HOO^\bullet .

Una vez que se determinó la transferencia de hidrógeno como el mecanismo termodinámicamente favorable frente al radical HOO^\bullet , se analizó la capacidad antioxidante del ácido clorogénico y el 4-hexilresorcinol frente al mismo radical mediante los índices de fuerza de reacción y flujo electrónico de reacción.

Por último, se estudiaron las interacciones no covalentes y su posible implicación en la estabilidad de dihidroxibencenos así como de sus complejos de inclusión con la β -ciclodextrina, otro compuesto que se usa para evitar el pardeamiento enzimático.

Los resultados de esta tesis permiten sugerir que los mejores reductores que pueden ser usados contra el pardeamiento enzimático son catecoles sustituidos con grupos electrodonadores. Además que los índices de reactividad intrínseca desarrollados en la Teoría de Funcionales de la Densidad, son una buena aproximación para la descripción de las características antioxidantes de los compuestos fenólicos.

1

Introducción

En el manejo de los alimentos, ya sea mediante procesos físicos o químicos, se producen cambios en sus propiedades organolépticas. Un ejemplo de estos cambios es el pardeamiento enzimático, fenómeno que ocurre en algunos frutos y verduras que han sufrido daño físico y que exponen sus tejidos vegetales al oxígeno atmosférico; cuando esto sucede, se tornan de un color oscuro en poco tiempo.¹ Para algunos frutos y verduras, tales como manzana, plátano, mango, uvas, aguacate, papas y lechuga, los cambios de color y de aroma hacen que pierdan calidad y provocan pérdidas económicas a la industria alimentaria. En cambio, para otros alimentos como el café, té negro y cocoa, resultan ser benéficos ya que mejoran la calidad del producto. Por otro lado, la reacción del pardeamiento enzimático le confiere al fruto la protección contra microorganismos o retrasa su proliferación.²

1.1. Pardeamiento enzimático

El pardeamiento enzimático consiste en reacciones de oxidación en las que intervienen compuestos fenólicos como sustratos. Estas reacciones, en presencia de oxígeno, son catalizadas por enzimas llamadas polifenol oxidasas (PPO, por sus siglas en inglés).¹ La clasificación bajo el nombre de PPO se basa en la especificidad del sustrato como: cresolasa y catecolasa.^{2,3}

Aunque se desconoce con detalle el mecanismo del pardeamiento enzimático, existen algunas propuestas para entenderlo. En un esquema general (Figura 1.1), primero ocurre un proceso de hidroxilación que es catalizado por la cresolasa para transformar el fenol a *orto*-difenol. Después, participa la catecolasa que realiza la deshidrogenación de *orto*-difenol a *orto*-quinona. Finalmente, los productos de la oxidación reaccionan con proteínas o aminoácidos presentes en el fruto, formando reacciones de condensación polimérica dando lugar a melaninas, compuestos que le dan el color oscuro al fruto.⁴

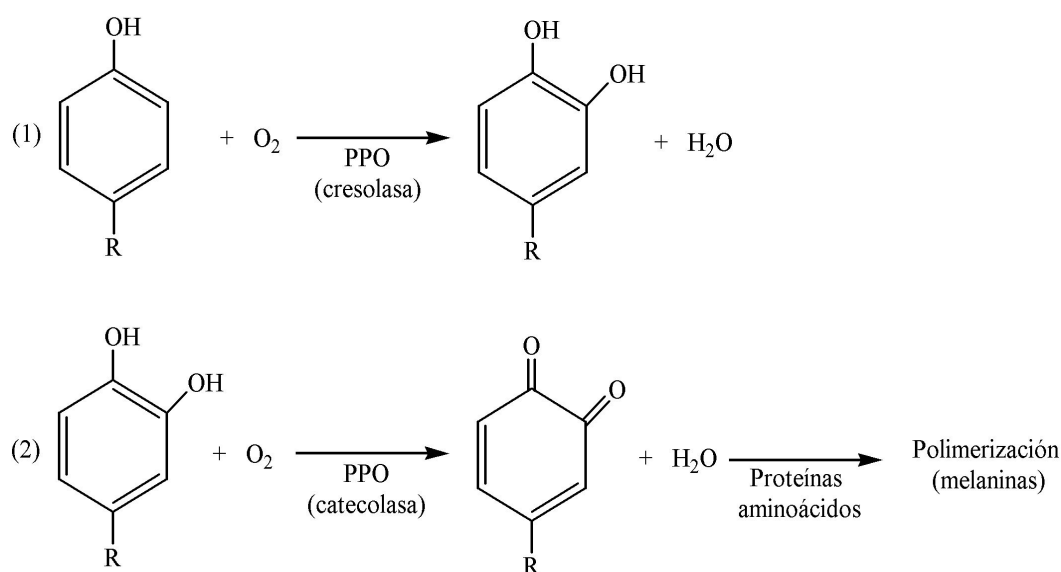


Figura 1.1. Reacciones catalizadas por la enzima PPO. (1) Hidroxilación de fenol a *orto*-difenol y (2) oxidación de *orto*-difenol a *orto*-quinona y formación de melanina.

El hecho de que este mecanismo no se efectúe hasta que el alimento es manipulado, indica que las células vegetales se encuentran intactas con un microambiente anaeróbico, además, que tanto los compuestos fenólicos como las PPO se encuentran en compartimentos celulares separados

(vacuola y cloroplasto, respectivamente).^{1,5} Al cortar el fruto ocurre un rompimiento celular, así como de sus organelos, lo que desencadena que la enzima PPO y los sustratos fenólicos queden expuestos al oxígeno atmosférico y se lleve a cabo el proceso del pardeamiento.

1.2. Inhibidores del pardeamiento enzimático

En la actualidad existe una gran variedad de compuestos químicos que se emplean para inhibir el pardeamiento enzimático. Estos compuestos actúan de diferentes formas, algunos protegen al sustrato, otros ayudan en la eliminación del oxidante O_2 o inhiben la enzima provocando la reducción del producto. Los inhibidores se clasifican de acuerdo a su acción como acidulantes, agentes reductores, complejantes, quelantes e inhibidores de enzimas.^{5,6}

Los acidulantes mantienen el pH por debajo del punto óptimo de actividad catalítica de la enzima. Se ha reportado que la actividad óptima de la enzima PPO se observa a un pH de 6.0 a 6.5, mientras que a un pH por debajo de 3.0 se detecta poca actividad.⁷ Sin embargo, resulta poco práctico llegar a condiciones bajas de pH, puesto que esta acción trae consigo un deterioro en las propiedades organolépticas de los alimentos.

Los inhibidores que actúan como agentes reductores, como su nombre lo indica, causan la reducción química de las *orto*-quinonas a *orto*-difenoles. Estos agentes reductores se oxidan irreversiblemente durante la reacción, por lo que la desventaja de este procedimiento es que la protección que confieren es temporal, ya que se consumen durante este proceso. Cuando todo el agente reductor se oxida, los *orto*-difenoles sufren reacciones de oxidación posteriores.⁷

Los llamados inhibidores del tipo complejantes son aquellos capaces de albergar o formar complejos con los sustratos fenólicos de la enzima PPO o productos de la reacción de oxidación.⁷ Un ejemplo son las ciclodextrinas (CD), debido a su estructura química, estas moléculas presentan una cavidad central que permiten albergar compuestos fenólicos y consecuentemente disminuir la acción de la PPO sobre estos compuestos.⁸

Las enzimas PPO poseen iones metálicos en su sitio activo, de manera que los inhibidores llamados agentes quelantes se unen a estos iones inactivando a la enzima. A diferencia de los agentes reductores que se agotan durante su mecanismo de acción, los agentes quelantes mantienen la inhibición de la actividad enzimática mientras se mantengan las condiciones en las que permanecen coordinados al ión metálico.

Existe otro tipo de inhibidores, donde el mecanismo de acción se desconoce con detalle. En la literatura se reporta como ejemplo de este tipo de inhibidores, los resorcinoles, que están estructuralmente relacionados con los sustratos fenólicos y que se dice, presentan un efecto inhibidor competitivo con la enzima PPO.^{6,9-11} Esto indica que el resorcinol se une a la enzima formando reversiblemente un complejo que impide la unión del sustrato, por lo que éste y el inhibidor compiten por unirse al sitio activo.¹²⁻¹⁴ Dentro de los resorcinoles inhibidores de enzimas cuyo mecanismo es desconocido, se encuentra el 4-hexilresorcinol (4HR, Figura 1.2). Sin embargo, debido a la estructura fenólica de este compuesto también puede ser considerado como un reductor.

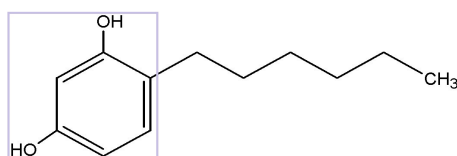


Figura 1.2. Estructura química del 4-hexilresorcinol.

En algunos trabajos experimentales se ha probado la combinación de inhibidores, en ellos se mide la velocidad de oxidación por la PPO del ácido clorogénico (AC), un sustrato fenólico presente en las frutas. Se encontró que la acción combinada de 4HR y β -CD, por ejemplo, es más eficiente en la inhibición del pardeamiento enzimático que cada uno por separado. Los autores de estos trabajos sugieren sin dar más detalle sobre el mecanismo, que la β -CD encapsula a los compuestos fenólicos, mientras que el 4HR actúa sobre la enzima.¹⁵⁻¹⁸ En un estudio previo corroboramos que esta hipótesis es posible, ya que la energía de interacción de la β -CD con el AC es mayor que con el 4HR.¹⁹ Sin embargo, aún queda por conocer mejor el papel del 4HR solo como antioxidante y en combinación con otros inhibidores (si presenta una acción aditiva, sinérgica o antagónica) en los mecanismos de inhibición del pardeamiento enzimático.

En la literatura se pueden encontrar estudios, principalmente experimentales, que proponen mecanismos o compuestos para evitar la oxidación de compuestos fenólicos. Dentro de estas propuestas se encuentra el uso de moléculas que están estructuralmente relacionadas con los sustratos del pardeamiento enzimático.^{10,17,20} Con base en estas estructuras, se podrían proponer o diseñar aditivos más eficaces. En este sentido, nos parece relevante estudiar la capacidad antioxidante de algunos compuestos fenólicos que se usan como aditivos en la inhibición del pardeamiento enzimático.

1.3. Mecanismos de antioxidantes

Se han reportado cuatro mecanismos de acción de los compuestos antioxidantes fenólicos sobre radicales, resumidos en la Tabla 1.1. En el primero hay una transferencia electrónica (TE) del compuesto fenólico hacia la especie oxidante. El segundo indica una transferencia de hidrógeno (TH) hacia el radical, el tercero una transferencia de protón (TP). En los dos primeros mecanismos siempre se obtiene como producto un radical fenólico. En el cuarto se lleva a cabo la formación de un aducto entre el compuesto fenólico y un radical.

Tabla 1.1. Mecanismos de acción de los compuestos antioxidantes, AOH representa el antioxidante y R• el radical.

1. Transferencia de electrón	$\text{AOH} \rightarrow [\text{AOH}]^{\bullet+} + \text{e}^-$
2. Transferencia de hidrógeno	$\text{AOH} \rightarrow \text{AO}^{\bullet} + \text{H}^{\bullet}$
3. Transferencia de protón	$\text{AOH} \rightarrow [\text{AO}]^- + \text{H}^+$
4. Formación del aducto-radical	$\text{AOH} + \text{R}^{\bullet} \rightarrow [\text{AOH-R}^{\bullet}]$

De los mecanismos mostrados en la Tabla 1.1, los tres primeros se pueden evaluar a través de propiedades intrínsecas de los compuestos fenólicos: la energía de ionización (I) para el mecanismo de TE; la entalpía de disociación de enlace (ΔH_{dis}) del O-H para el de TH y la energía de desprotonación para la TP. En cambio, para el mecanismo 4 debe considerarse el radical sobre el cual actúa el compuesto fenólico.

La química computacional se ha usado en estudios en los que se analiza el efecto sustituyente para predecir la actividad antioxidante de compuestos fenólicos basados en la ΔH_{dis} de O-H y la I . La mayoría de estos estudios han sido realizados utilizando la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT), usando como referencia el α -tocoferol, para calcular las diferencias de I y ΔH_{dis} entre los compuestos estudiados, de las cuales se deduce que predomina el mecanismo de transferencia de hidrógeno.²¹⁻²³ Además, se encuentra que algunos factores que ayudan a incrementar la actividad antioxidante en compuestos fenólicos son una ΔH_{dis} de O-H relativamente pequeña que facilite la transferencia de hidrógeno, un valor grande de I , relativa al compuesto de referencia; y que los productos generados (radicales) después del proceso de oxidación, sean estables.^{21,23,24} Con ello se propone que para diseñar un antioxidante, es importante considerar primero los parámetros de I y ΔH_{dis} , para posteriormente tomar en cuenta otros factores como la solubilidad.

Por otro lado, Martínez *et al.* encontraron una relación entre la I del donador (D) de electrones y la afinidad electrónica (A) del aceptor radical (R), para predecir la viabilidad de los procesos termoquímicos de transferencia de un electrón.²⁵ Esto es,

$$I_D < A_R \quad (1.1)$$

Si se cumple esta condición, el proceso de transferencia de un electrón es energéticamente posible ($\Delta G < 0$). Con esta desigualdad, se clasifican a las moléculas como donadoras o aceptoras de electrones y se representa en un mapa la I en función de A . En la Figura 1.3 podemos ver la representación de este mapa; las moléculas que se encuentren en la esquina inferior izquierda, serán buenas donadoras de electrones y malas aceptoras; las que se sitúen en la esquina superior derecha, serán buenas aceptoras de electrones y malas donadoras. Con este mapa, es posible identificar a la especie donante o aceptoras de electrones e indicar si la reacción puede ser exergónica ($\Delta G < 0$).^{25,26}

Además de la I y la A , para los mecanismos de TE, es posible usar otros índices de reactividad intrínseca desarrollados en el marco de la DFT, como son: el potencial químico (μ), la dureza (η), la electrofilia (ω), los poderes electrodonadora (ω^-) y electroaceptora (ω^+). Algunos de estos índices se han usado en trabajos previos para analizar la transferencia electrónica en compuestos fenólicos y derivados, así como en reacciones donde intervienen antioxidantes y radicales libres.^{22,27-29}

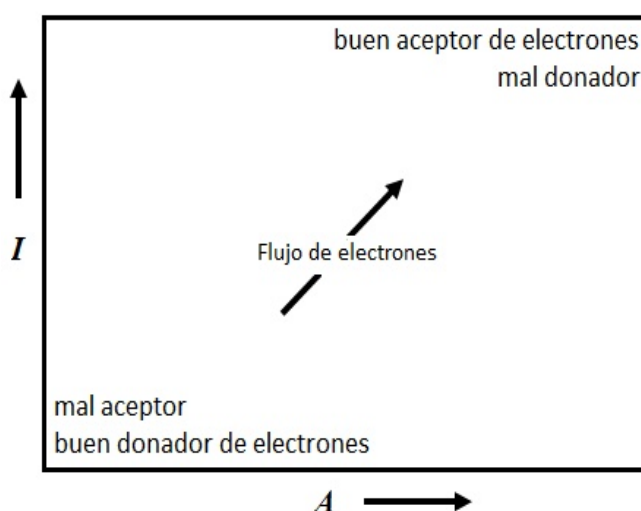


Figura 1.3. Mapa de energía de ionización (I) versus afinidad electrónica (A). Adaptado de la Ref.²⁷

Como se mencionó, los mecanismos del 1 al 3 de la Tabla 1.1 pueden ser estudiados mediante la reactividad intrínseca de los compuestos fenólicos, pero en el mecanismo 4, como es obvio, debe considerarse el radical sobre el cual actúa el compuesto fenólico. Para este mecanismo existen una gran variedad de trabajos teóricos que estudian, no solamente la termodinámica, sino la cinética de algunos compuestos fenólicos con diferentes radicales.^{22,29}

Un enfoque distinto a estos estudios cinéticos, es usar otros índices de reactividad dentro de la DFT que permiten estudiar la reacción de formación aducto-radical (FAR), como son la fuerza de reacción, $F(\xi)$, y el flujo electrónico de reacción, $J(\xi)$. Estos índices de reactividad se han usado para elucidar el mecanismo de diversas reacciones, pero no del tipo de reacciones que determinan la actividad antioxidante.

1.4. Planteamiento del problema

Los compuestos fenólicos presentan una alta reactividad como donadores de electrones o de átomos de hidrógeno, así como la facilidad de formar complejos con iones metálicos de transición presentes en la PPO.^{26,30} Un ejemplo es el ácido clorogénico, uno de los sustratos que participa en la reacción del pardeamiento enzimático y que se ha usado en estudios experimentales para probar compuestos que actúan como inhibidores. Su estructura química está compuesta por un ácido quínico y el éster del ácido caféico (Figura 1.4), dentro de ella se puede reconocer un *orto*-dihidroxibenceno, que es la región donde se favorece la oxidación de los hidroxilos por la PPO o donde se pueden llevar a cabo otros mecanismos antioxidantes.

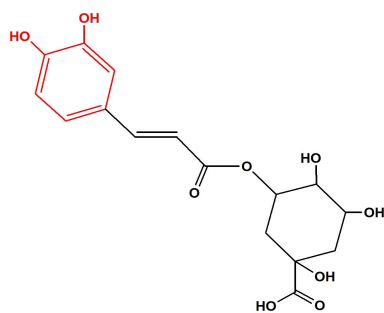


Figura 1.4. Estructura química del ácido clorogénico. En rojo se señala el dihidroxibenceno.

El ácido clorogénico y el 4-hexilresorcinol (Figura.1.2) tienen en común que dentro de su estructura existe un dihidroxibenceno, *orto* y *meta*, respectivamente (ver Figura. 1.5). Existen varios estudios donde se muestra la relevancia de la presencia de catecol en la acción antioxidante de los compuestos, mientras que para el resorcinol hay menos información a pesar de que existe evidencia experimental sobre su acción antioxidante. Por lo tanto, nos parece relevante es-

tudiar de una manera sistemática *orto* y *meta* dihidroxibencenos sustituidos para conocer su actividad antioxidante.

La capacidad reductora o inhibitoria de los compuestos antioxidantes en el pardeamiento enzimático puede conocerse mediante el estudio de su reactividad intrínseca, a través de índices de reactividad desarrollados en el marco de la TFD. Un estudio de esta reactividad permitirá una mayor comprensión del efecto sustituyente sobre los mecanismos de oxidación y así contribuir al diseño de inhibidores del pardeamiento enzimático.

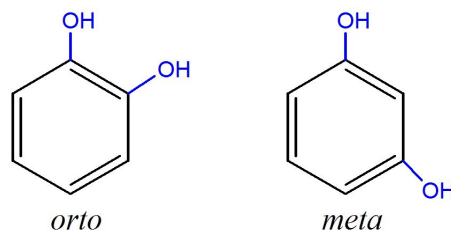


Figura 1.5. Estructuras químicas de *orto* y *meta*-dihidroxibenceno.

1.5. Objetivo general

Estudiar las propiedades antioxidantes de un conjunto de dihidroxibencenos sustituidos, así como sus características estructurales relacionadas con estas propiedades.

1.5.1. Objetivos particulares

- Analizar de manera sistemática el papel de los sustituyentes (electrodonadores y electroaceptores) sobre índices de reactividad intrínseca relacionados con la actividad antioxidante de *orto* y *meta*-dihidroxibencenos.
- Describir los mecanismos antioxidantes de transferencia de hidrógeno y transferencia de protón en dihidroxibencenos sustituidos con diferentes grupos electroattractores y electrodonadores, mediante índices de reactividad intrínseca y frente a un radical.
- Analizar los mecanismos de transferencia de hidrógeno y formación del aducto radical considerando un radical, para compuestos fenólicos relacionados con el pardeamiento enzimático.
- Estudiar el papel de las interacciones no covalentes en la estabilidad de dihidroxibencenos y sus complejos de inclusión con la β -ciclodextrina, con el fin de analizar el papel de ésta como antioxidante secundario.



2

2.1. Teoría de funcionales de la densidad

La Teoría de Funcionales de la Densidad es una formulación alternativa a la mecánica cuántica, que tiene como objetivo describir la estructura electrónica de la materia. Una estrategia para cumplir este objetivo, es mediante la resolución de la ecuación de Schrödinger:

$$\hat{H}\Psi_i(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N, \vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_M) = E_i\Psi_i(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N, \vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_M), \quad (2.1)$$

donde \hat{H} es el operador Hamiltoniano para un sistema molecular de M núcleos y N electrones. Usando la aproximación de núcleos fijos o *Born-Oppenheimer*, el operador de la energía total \hat{H} , se puede representar mediante un hamiltoniano electrónico:

$$\hat{H}_{elec} = -\frac{1}{2} \sum_{n=1}^N \nabla_n^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} = \hat{T} + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee}. \quad (2.2)$$

La solución a la ecuación de Schrödinger con el \hat{H}_{elec} (2.2), es la función de onda electrónica, Ψ_{elec} , y la energía electrónica, E_{elec} . La energía total, E_{tot} , es la suma de E_{elec} y el término constante de repulsión entre los núcleos. La función de onda Ψ contiene toda la información de un sistema cuántico, que depende de $3N$ coordenadas espaciales y N coordenadas de espín.

La Ψ no es un observable, pero una interpretación física puede asociarse con el cuadrado de la función de onda como sigue:

$$|\Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N)|^2 d\vec{x}_1 d\vec{x}_2 \dots d\vec{x}_N. \quad (2.3)$$

Esta expresión representa la densidad de probabilidad de que los electrones 1, 2, ..., N se encuentren simultáneamente en el elemento de volumen $d\vec{x}_1 d\vec{x}_2 \dots d\vec{x}_N$.

P. Hohenberg y W. Kohn (HK)³¹ sentaron las bases de una nueva teoría basada en dos teoremas fundamentales sobre la densidad de probabilidad electrónica, $\rho(\mathbf{r})$. En el primer teorema muestran que para sistemas con estado fundamental no degenerado, la energía está determinada unívocamente por la densidad de probabilidad electrónica del estado fundamental, $\rho_0(\mathbf{r})$, una función que contiene sólo tres variables. Así, la TFD considera a la energía del sistema, E , dependiente funcionalmente de $\rho(\mathbf{r})$ con potencial externo fijo $v(\mathbf{r})$, y se expresa como:

$$E_v[\rho] = \int \rho(\mathbf{r})v(\mathbf{r})d(\mathbf{r}) + F_{HK}[\rho], \quad (2.4)$$

donde

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho], \quad (2.5)$$

es el *funcional universal* de HK independiente del potencial externo, $T[\rho]$ es la energía cinética y $V_{ee}[\rho]$ es la repulsión electrón-electrón.

Un segundo teorema formulado por HK, demuestra que si una función de prueba $\tilde{\rho}(\mathbf{r})$ cumple con lo siguiente:³¹

$$\int \tilde{\rho}(\mathbf{r})d\mathbf{r} = N \quad y \quad \tilde{\rho}(\mathbf{r})(\mathbf{r}) \geq 0 \quad \text{para todo valor de } \mathbf{r}, \quad (2.6)$$

es válida la desigualdad $E_0 \leq E_v[\tilde{\rho}]$, donde $E_v[\tilde{\rho}]$ es *el funcional de la energía* y la densidad electrónica de prueba y E_0 es la energía basal de un sistema con densidad ρ_0 .

La ecuación (2.4) es exacta, pero los teoremas de HK no dan información para escribir una forma analítica del F_{HK} .

Un método para obtener ρ_0 y E_0 a partir de $\tilde{\rho}$, fue propuesto por W. Kohn y L. J. Sham (KS),³² en éste se considera un sistema de referencia ficticio de N electrones no interactuantes que se mueven en un potencial externo, $v(\mathbf{r})$.

En el método de KS se elige un $v(\mathbf{r})$, tal que la densidad resultante sea igual a la densidad del estado fundamental del verdadero sistema de electrones interactuantes. Kohn y Sham expresaron la densidad electrónica en términos de un conjunto de orbitales $\psi_i^{KS}(\mathbf{r})$, llamados *orbitales de Kohn-Sham*, expresados de la siguiente forma:

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_i^N \psi_i^{KS*}(\mathbf{r})\psi_i^{KS}(\mathbf{r}). \quad (2.7)$$

De acuerdo con esto, el funcional universal adopta la forma:

$$F_{KS}[\rho(\mathbf{r})] = T_s[\rho(\mathbf{r})] + J[\rho(\mathbf{r})] + E_{xc}[\rho(\mathbf{r})], \quad (2.8)$$

donde $T_s[\rho(\mathbf{r})]$ es la energía cinética de un sistema de electrones no interactuantes,

$$T_s = -\frac{1}{2} \sum_i^n \langle \psi_i^{KS*}(\mathbf{r}) | \nabla^2 | \psi_i^{KS*}(\mathbf{r}) \rangle, \quad (2.9)$$

$J[\rho(\mathbf{r})]$ es la energía de interacción electrón-electrón clásica coulombica,

$$J[\rho(\mathbf{r})] = \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}'. \quad (2.10)$$

Y $E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]$ es llamado el funcional de *la energía de intercambio y correlación*, definido como:

$$E_{xc}[\rho(\mathbf{r})] = T[\rho(\mathbf{r})] - T_s[\rho(\mathbf{r})] + V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] - J[\rho(\mathbf{r})], \quad (2.11)$$

donde los dos primeros términos corresponden a la energía cinética y los restantes son contribuciones de interacción electrón-electrón. Por tanto, la expresión para el funcional de energía dentro de KS, queda como sigue:

$$E[\rho(\mathbf{r})] = T_s[\rho(\mathbf{r})] + J[\rho(\mathbf{r})] + E_{xc}[\rho(\mathbf{r})] + \int \rho(\mathbf{r})v(\mathbf{r})d\mathbf{r}. \quad (2.12)$$

Aplicando el principio variacional, se minimiza la expresión de la energía (2.12) con respecto a los orbitales bajo la restricción $\langle \psi_i^{KS}(\mathbf{r}) | \psi_i^{KS}(\mathbf{r}) \rangle = \delta_{ij}$, de donde se obtienen las ecuaciones:

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{ef}(\mathbf{r}) \right) \psi_i^{KS}(\mathbf{r}) = \epsilon_i \psi_i^{KS}(\mathbf{r}), \quad (2.13)$$

con $v_{ef}(\mathbf{r})$ definido como:

$$v_{ef}(\mathbf{r}) = v(\mathbf{r}) + \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' + v_{xc}, \quad (2.14)$$

donde $v_{xc}(\mathbf{r})$ es el potencial de intercambio y correlación:

$$v_{xc}(\mathbf{r}) = \frac{\delta E_{xc}}{\delta \rho(\mathbf{r})}. \quad (2.15)$$

Si se conociera la forma exacta de E_{xc} , el método de Kohn-Sham conduciría a la energía exacta. Sin embargo, no se tiene una forma explícita de E_{xc} y por lo tanto de v_{xc} , hasta el momento solamente se tienen aproximaciones a este funcional.

2.2. Aproximación al funcional E_{xc}

2.2.1. Aproximación de densidad local

Kohn y Sham³² propusieron la idea de que la $\rho(\mathbf{r})$ varía suavemente con la posición, un modelo hipotético conocido como *gas de electrones*, de esta manera la E_{xc} se expresa como:

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_{xc}(\rho(\mathbf{r})) d\mathbf{r}, \quad (2.16)$$

donde ε_{xc} es la energía de intercambio y correlación por partícula en un gas de electrones uniforme con densidad $\rho(\mathbf{r})$. Por tanto, la ecuación (2.16) define la *aproximación de densidad local* (LDA). El término $\varepsilon_{xc}(\rho(\mathbf{r}))$ se puede dividir además en las contribuciones de intercambio y correlación como sigue:

$$\varepsilon_{xc}[\rho(\mathbf{r})] = \varepsilon_x[\rho(\mathbf{r})] + \varepsilon_c[\rho(\mathbf{r})]. \quad (2.17)$$

El término de intercambio, ε_x , representa la energía de un electrón en un gas de electrones uniforme y es un prefactor derivado por Bloch y Dirac que equivale a:^{33,34}

$$\varepsilon_x^{unif} = -\frac{3}{4} \sqrt{\frac{3\rho(\mathbf{r})}{\pi}}. \quad (2.18)$$

Dentro de la aproximación LDA, se han presentado expresiones analíticas para el término de correlación, ε_C , como el propuesto por Vosco, Wilk y Nusair en 1980.³⁵

2.2.2. Aproximación de gradiente generalizado

En la aproximación de gradiente generalizado (GGA), se cumple la regla de la suma para el hueco de intercambio y correlación, pero no se describe correctamente el comportamiento asintótico del potencial v_{xc} en las regiones lejanas a los núcleos atómicos. Los funcionales que usan esta aproximación además de incluir la densidad $\rho(\mathbf{r})$, también contienen su gradiente, $\nabla\rho(\mathbf{r})$. Por tanto E_{XC} se expresa como:³⁶

$$E_{XC}^{GGA}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int f(\rho_\alpha, \rho_\beta, \nabla\rho_\alpha, \nabla\rho_\beta) d\mathbf{r}, \quad (2.19)$$

Un ejemplo de este tipo de aproximación es el funcional desarrollado por Perdew, Burke y Ernzerhof, llamado PBE.³⁷ Este funcional da buenos resultados en propiedades físicas y químicas de átomos, moléculas y sólidos.³⁸ La expresión del funcional de intercambio para el PBE, tiene la forma:

$$E_x^{PBE} = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_x^{unif}(\rho) F_x(s) d\mathbf{r}, \quad (2.20)$$

donde $F_x(s)$, es una función del gradiente reducido de la densidad:

$$s = \frac{1}{(24\pi^2)^{1/3}} \frac{\nabla\rho(\mathbf{r})}{\rho^{4/3}(\mathbf{r})}, \quad (2.21)$$

La función $F_x(s)$, se expresa como:

$$F_x(s) = 1 + k - \frac{k}{1 + \frac{\mu s^2}{k}}, \quad (2.22)$$

con $\mu = 0.21951$ y $k = 0.804$, los valores de μ y k son obtenidos a primeros principios. Estas cantidades caracterizan a PBE como un funcional libre de parámetros de ajuste.

2.2.3. Funcionales híbridos

Otra aproximación para la energía de intercambio y correlación es incluir una porción de la energía de intercambio exacto y otra parte de intercambio y correlación de un funcional aproximado:

$$E_{XC}^{hyb} = \lambda E_X^{exacto} + (1 - \lambda) E_X^{DFT} + E_C^{DFT}. \quad (2.23)$$

Este tipo de funcionales se conocen como funcionales *híbridos*, E_{XC}^{hyb} . Un funcional definido en este grupo es B3LYP,³⁹ en el que la expresión para la energía de intercambio y correlación es:^{40,41}

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1 - a) E_X^{LDA} + a E_X^{exacto} + b E_X^{B88} + c E_C^{LYP} + (1 - c) E_C^{LDA}. \quad (2.24)$$

La ecuación (2.24) contiene tres parámetros (a, b, c), que fueron ajustados mediante 56 energías de atomización, 42 potenciales de ionización, 8 afinidades protónicas y 10 energías atómicas. Los valores de los parámetros son: $a = 0.20$, $b = 0.72$, $c = 0.81$.⁴²

Otro ejemplo de funcional híbrido es el M05-2X, que utiliza en la parte de la ecuación (2.23) un funcional meta-GGA de la forma:

$$E_{XC}^{M05-2X} = E_X^{HF} + \left(1 - \frac{X}{100}\right) (E_X^{DFT} - E_X^{HF}) + E_C^{DFT}. \quad (2.25)$$

El funcional así construido contiene 20 parámetros optimizados que se ajustaron con 34 datos experimentales: 6 energías de atomización, 4 energías de enlace, 5 energías atómicas, 5 potenciales de ionización, 3 afinidades electrónicas, 2 energías de disociación de enlace, 6 energías de barreras de reacción y 3 energías de reacción.⁴³

2.3. Funciones de base

Para resolver las ecuaciones de Kohn y Sham (2.13) de manera autoconsistente, se introduce la combinación lineal de orbitales atómicos para construir la densidad electrónica:³⁶

$$\chi_i^{KS}(\mathbf{r}) = \sum_{\mu=1}^k c_{\mu i} \phi_{\mu}(\mathbf{r}) \quad i = 1, 2, \dots, k, \quad (2.26)$$

donde $c_{\mu i}$ son los coeficientes que se calculan en el proceso de autoconsistencia y $\{\phi_{\mu}\}$ es el conjunto finito de funciones conocidas, llamado conjunto de funciones de base, que representan los orbitales moleculares de Kohn y Sham.³⁶ Existen dos tipos de funciones de base localizadas sobre los centros: las funciones de orbitales tipo Slater (STO) que tienen la forma:

$$\phi_{1s}^{STO}(\xi, \mathbf{r} - \vec{R}_A) = \left(\frac{\xi^3}{\pi}\right)^{1/2} e^{-\xi|\mathbf{r} - \vec{R}_A|}, \quad (2.27)$$

y las funciones de orbitales tipo Gaussianas (GTO) que se expresan como:

$$\phi_{1s}^{GTO}(\alpha, \mathbf{r} - \vec{R}_A) = \left(\frac{2\alpha}{\pi}\right)^{3/4} e^{-\alpha|\mathbf{r} - \vec{R}_A|^2}. \quad (2.28)$$

Las diferencias entre estos dos tipos de funciones radica en que las funciones gaussianas decaen más rápido al alejarse del núcleo. Además, la evaluación de las integrales de 4 centros usando funciones gaussianas pueden ser transformadas a integrales de dos centros. La combinación de funciones GTOs generan funciones contraídas (CGF) que se definen como:

$$\phi_{\mu}^{CGF}(\vec{r} - \vec{R}_A) = \sum_{p=1}^L d_{p\mu} \phi_p^{GF}(\alpha_{p\mu} \vec{r} - \vec{R}_A). \quad (2.29)$$

donde L es el tamaño de la contracción y $d_{p\mu}$ es el coeficiente de contracción. Con las funciones de orbitales del tipo Gaussianas y de Slater, Pople desarrolló una variedad de funciones de base que permiten caracterizar los orbitales atómicos y moleculares.⁴⁴ Como ejemplo se tienen las bases mínimas (STO-3G, STO-4G, STO-6G), los conjuntos de base de Pople del tipo polarizado (3-21G*), difusas (3-21+G) y la combinación de funciones polarizadas y difusas (6-31+G*, 6-311++G**).⁴⁵

2.4. Índices de reactividad en teoría de funcionales de la densidad

Otra de las aportaciones importantes de la TFD es que dentro de ella surgen índices que son útiles para estudiar la reactividad química inherente de las moléculas. Los índices de reactividad son funciones de respuesta, que permiten describir procesos químicos de transferencia de carga electrónica.^{46,47} La variación total de la energía, considerando cambios en el número de electrones N y el potencial externo $v(\mathbf{r})$, se expresa como:⁴⁷

$$dE = \mu dN + \int \rho(\mathbf{r}) \delta v(\mathbf{r}) d\mathbf{r}, \quad (2.30)$$

donde μ es el potencial químico, definido como la variación de la energía con respecto al número de electrones a potencial externo fijo:

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})}. \quad (2.31)$$

La expresión (2.30) se conoce como la *ecuación fundamental del cambio químico* dentro de la TFD. Aplicando el método de diferencias finitas para evaluar la derivada de la ecuación (2.31), se tiene que:

$$\mu \approx \frac{1}{2}(I + A), \quad (2.32)$$

donde I es la energía de ionización y A es la afinidad electrónica. El potencial químico, μ , mide la resistencia de una molécula a perder electrones. Usando el teorema de Koopmans, μ puede ser estimado con los eigenvalores ε de los orbitales de frontera HOMO (H) y LUMO (L):

$$\mu \approx \frac{1}{2}(\varepsilon_H + \varepsilon_L). \quad (2.33)$$

Sabemos que el teorema de Koopmans no es válido en la TFD, pero esta aproximación ha mostrado ser adecuada en algunos casos.²⁴

Ahora bien, considerando la variación total del potencial químico en función del número de electrones y el potencial externo, se obtiene la siguiente expresión:

$$d\mu = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})} dN + \int \left(\frac{\delta \mu}{\delta v(\mathbf{r})} \right)_N \delta v(\mathbf{r}) d\mathbf{r}, \quad (2.34)$$

se define,

$$\eta = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})} = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(\mathbf{r})} \quad y \quad f(\mathbf{r}) = \left(\frac{\delta \mu}{\delta v(\mathbf{r})} \right)_N = \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})}, \quad (2.35)$$

donde η se identifica con la dureza y $f(\mathbf{r})$ se conoce como la función de Fukui. Los índices que tienen dependencia en \mathbf{r} se conocen como locales, los que no muestran esta dependencia se llaman globales. Reescribiendo la ecuación (2.34) y usando las expresiones de (2.35) se obtiene:

$$d\mu = \eta dN + \int f(\mathbf{r}) \delta v(\mathbf{r}) d\mathbf{r}. \quad (2.36)$$

Aplicando el método de diferencias finitas a la primera derivada del potencial químico respecto al número de electrones a potencial externo constante, se encuentra que:

$$\eta \approx (I - A), \quad (2.37)$$

η mide la resistencia a deformar la nube electrónica de un sistema químico. El inverso de la dureza es la blandura global, $S=1/\eta$, un índice relacionado con la polarizabilidad de los sistemas químicos. Haciendo una expansión de series de Taylor a segundo orden de la energía como una función del número de electrones a $v(\mathbf{r})$ fijo, alrededor del estado de referencia, se tiene:

$$\Delta E = \mu \Delta N + \frac{1}{2} \eta (\Delta N)^2. \quad (2.38)$$

Por otro lado, el índice $f(\mathbf{r})$ puede usarse para estudiar la respuesta local de un sistema ante una especie que dona o acepta electrones. De acuerdo a la ecuación (2.35) se tiene que:

$$f(\mathbf{r}) = \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})}. \quad (2.39)$$

A partir de la ecuación anterior se obtienen tres índices de funciones de Fukui mediante diferencias finitas, como:

$$f^-(\mathbf{r}) = \rho_{N_0}(\mathbf{r}) - \rho_{N-1}(\mathbf{r}), \quad (2.40)$$

$$f^+(\mathbf{r}) = \rho_{N+1}(\mathbf{r}) - \rho_{N_0}(\mathbf{r}), \quad (2.41)$$

$$f^0(\mathbf{r}) = \frac{1}{2} [\rho_{N+1}(\mathbf{r}) - \rho_{N-1}(\mathbf{r})]. \quad (2.42)$$

Se evalúa f^- para un ataque electrófilo, f^+ un ataque nucleofílico y f^0 para ataque radicalario. Volviendo a los índices globales, Parr *et al.*⁴⁷ definieron el índice de electrofilia (ω), que mide la variación de la energía cuando se satura al sistema con electrones, éste se relaciona con la cantidad máxima del flujo de electrones al sistema como sigue:

$$\omega \equiv \frac{\mu^2}{2\eta}. \quad (2.43)$$

Utilizando las expresiones (2.32) y (2.37) en (2.43), la electrofilia puede ser aproximada por:

$$\omega \approx \frac{(I + A)^2}{8(I - A)}. \quad (2.44)$$

Siguiendo las ideas anteriores y considerando una aproximación de dos parábolas para la relación de E en función de N , Gázquez *et al.*⁴⁸ propusieron nuevos índices, que indican la propensión de un sistema químico a donar carga, llamada poder electrodonadora (ω^-) o aceptar carga, poder electroaceptora (ω^+), que se definen como:

$$\omega^- \equiv \frac{(\mu^-)^2}{2\eta} \approx \frac{(3I + A)^2}{16(I - A)}, \quad (2.45)$$

y

$$\omega^+ \equiv \frac{(\mu^+)^2}{2\eta} \approx \frac{(I + 3A)^2}{16(I - A)}. \quad (2.46)$$

Entre más pequeño sea el valor de ω^- de una especie química, mayor será su capacidad para donar carga electrónica. En cambio ω^+ , indica que la especie tendrá mayor capacidad de aceptar carga electrónica entre mayor sea su valor.

Todos los índices definidos hasta aquí se encuentran dentro del formalismo de DFT de espín restringido, de manera similar pueden obtenerse funciones de respuesta dentro de la DFT de espín polarizado (DFT-SP).⁴⁶ Considerando el número de electrones (N) y el número de espín (N_s) como variables, se puede escribir una ecuación similar a la (2.38) a potencial externo y número de espín constantes:⁴⁹

$$\Delta E_{v,N_s} = \mu_N \Delta N + \frac{1}{2} \eta_{NN} \Delta N^2, \quad (2.47)$$

donde μ_N es el potencial químico y η_{NN} la dureza dentro de TFD-SP. En este esquema, μ_N se define en función de los orbitales de frontera como:⁴⁶

$$\mu_N \cong \frac{1}{2} \left(\frac{\epsilon_H^\alpha + \epsilon_H^\beta}{2} + \frac{\epsilon_L^\alpha + \epsilon_L^\beta}{2} \right), \quad (2.48)$$

y

$$\eta_{NN} = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{N_s, v, B}. \quad (2.49)$$

Existen otros índices de reactividad dentro de la TFD, por simplicidad hemos definido solamente aquellos que serán utilizados en este trabajo.

2.5. Fuerza de reacción

La reactividad de un sistema químico no sólo depende de su reactividad intrínseca, sino de la interacción con otras moléculas que conducen a la formación de nuevos sistemas. Así, este proceso se puede interpretar mediante una energía potencial $E(\xi)$ a lo largo de una coordenada de reacción ξ , como se muestra en la Figura 2.1.(a). Esta figura describe los cambios energéticos cuando los reactivos (ξ_R) se transforman a productos (ξ_P) pasando por un estado de transición (ξ_{ET}).

A partir del perfil energético, se puede obtener la fuerza de reacción de Hellmann-Feynman, que se define como la derivada negativa de la energía potencial $E(\xi)$ con respecto a la coordenada de reacción:^{50,51}

$$F(\xi) = -\frac{dE(\xi)}{d\xi}, \quad (2.50)$$

donde $F(\xi)$, es la *fuerza de reacción*. Dependiendo del valor de $F(\xi)$, significará que la fuerza se opone (negativo) o promueve (positivo) el proceso. Los puntos de inflexión de $E(\xi)$ corresponden a mínimos (ξ_1) y máximos (ξ_2) de $F(\xi)$.

La fuerza de reacción da como resultado una partición racional del perfil de energía, lo que ayuda a identificar diferentes regiones a lo largo de la coordenada de reacción (Figura 2.1b).

Para una reacción de un solo paso en la que los reactivos son separados del producto por una barrera de energía, el perfil de la fuerza de reacción presenta dos puntos críticos, un mínimo antes de la estructura del estado de transición en ξ_1 y un máximo después del estado de transición en ξ_2 . Estos puntos críticos nos permiten definir tres regiones de reacción, en las que los efectos estructurales o electrónicos impulsan la reacción. Las regiones entre $[\xi_R \rightarrow \xi_1]$ y $[\xi_2 \rightarrow \xi_P]$, donde R y P se refieren a reactivos y productos, respectivamente, implican principalmente reordenamientos estructurales debido a las variaciones en las distancias de enlace, mientras que en la región $[\xi_1 \rightarrow \xi_2]$ domina la actividad electrónica, dando lugar a la ruptura y formación de enlaces.

Los trabajos asociados en cada región pueden obtenerse de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} W_1 &= - \int_{\xi_R}^{\xi_1} F(\xi) d\xi > 0, & W_2 &= - \int_{\xi_1}^{\xi_{ET}} F(\xi) d\xi > 0, \\ W_3 &= - \int_{\xi_{ET}}^{\xi_2} F(\xi) d\xi < 0, & W_4 &= - \int_{\xi_2}^{\xi_P} F(\xi) d\xi < 0. \end{aligned} \quad (2.51)$$

W_1 y W_4 se definen dentro de las regiones de reactivo y producto, respectivamente, los cuales están más asociados con efectos estructurales. En contraste, W_2 y W_3 se definen dentro de la región de estado de transición, que corresponde en su mayor parte a una actividad electrónica. La integración de la $F(\xi)$ permite obtener la descomposición de las energías de reacción (ΔE°) y activación (ΔE^\ddagger), es decir:⁵²

$$\begin{aligned} \Delta E^\circ &= [E(\xi_P) - E(\xi_R)] = W_1 + W_2 + W_3 + W_4 \\ \Delta E^\ddagger &= [E(\xi_{ET}) - E(\xi_R)] = W_1 + W_2 \end{aligned} \quad (2.52)$$

Por tanto, el análisis de la fuerza de reacción proporciona una manera rigurosa de generar una división o partición en la coordenada de reacción, para develar la naturaleza física de las energías de reacción y activación, en términos de los efectos estructurales o electrónicos que predominan en la reacción.

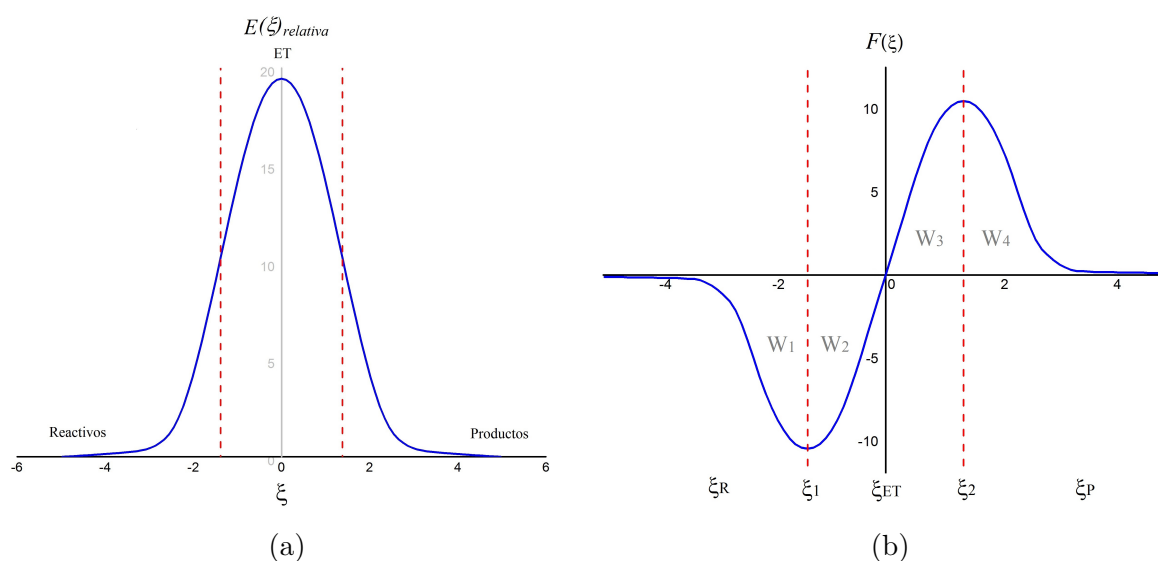


Figura 2.1. (a) Perfil de energía y (b) Perfil de fuerza de reacción.

2.6. Flujo electrónico de reacción

A partir del potencial químico de la ecuación (2.48), el flujo electrónico de reacción determina los cambios de μ a lo largo de la coordenada de reacción.^{53,54}

$$J(\xi) = -\frac{d\mu}{d\xi}, \quad (2.53)$$

los cambios en $J(\xi)$ se asocian con la espontaneidad en la reorganización de la densidad electrónica a lo largo de la coordenada de reacción. Valores positivos de $J(\xi)$ se asocian con cambios espontáneos en la densidad electrónica que están relacionados con la formación o fortalecimiento de enlaces. Mientras que los valores negativos de $J(\xi)$ indican que se están produciendo cambios no espontáneos en la densidad electrónica, impulsados por procesos de ruptura o debilitamiento de enlaces.

En particular, los mecanismos antioxidantes de los compuestos fenólicos hacia los radicales han sido estudiados para determinar la actividad antioxidante. Estos estudios están limitados generalmente a un análisis termodinámico y cinético, proporcionando información sobre la energía de reacción y activación, y no sobre el mecanismo de reacción. En cambio, el $J(\xi)$ proporciona información sobre los factores estructurales y electrónicos que conducen a las reacciones químicas en su evolución, desde los reactivos hasta la formación de productos. Es por ello, que este índice de reactividad ha sido ampliamente utilizado para el mejor entendimiento de una gran variedad de mecanismos de reacción, tales como la quimisorción del átomo de hidrógeno en el grafeno, la transferencia intramolecular de protón en compuestos de formamida y tioformamida, las reacciones de sustitución nucleofílica, la descomposición de metanol por óxido de cobre, entre otros.⁵²⁻⁵⁵

3

Efecto sustituyente sobre la actividad antioxidante de catecol y resorcinol

Los alimentos de origen vegetal están constituidos en parte por una variedad de compuestos fenólicos que son considerados de gran importancia fisiológica y morfológica de las plantas. Estos compuestos fenólicos se clasifican en fenoles, ácidos fenólicos y flavonoides, que en común poseen en su estructura química anillos aromáticos y grupos hidroxilos. Los compuestos fenólicos de las plantas son considerados como antioxidantes naturales, muchos de estos compuestos contienen al catecol (*orto*-dihidroxibenceno) en su estructura, del cual se reconoce ampliamente en la literatura el mecanismo de oxidación. También se han sintetizado compuestos fenólicos como aditivos sintéticos que inhiben el pardeamiento enzimático en la industria de alimentos. Un ejemplo de estos últimos, son los resorcinoles (*meta*-dihidroxibenceno) sustituidos, en particular el 4-hexilresorcinol. Sin embargo existe poca información en cuanto a las propiedades relacionadas con la actividad antioxidante. En este capítulo se estudia la reactividad intrínseca en el marco de la TFD de los compuestos derivados de catecoles y resorcinoles para relacionarlas con los mecanismos de transferencia de electrón, transferencia de hidrógeno y transferencia de protón. Además, analizaremos el papel que desempeñan en esta reactividad, un conjunto de grupos sustituyentes con características electrodonadoras y electroceptoras en los dihidroxibencenos.

3.1. Metodología

Las moléculas de *orto*-dihidroxibenceno (catecol), *meta*-dihidroxibenceno (resorcinol) y fenol, se sustituyeron en la posición *para* del anillo aromático con los siguientes grupos: $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$, $-\text{COH}$, $-\text{COOH}$ y $-\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$. Los cuales fueron seleccionados para conocer el efecto cuando se aumenta la cadena en los grupos alquilo y la sustitución de grupos que contienen cadenas con doble enlace y grupos carbonilo ($\text{C}=\text{O}$), así como grupos electrodonadores y electroattractores.

Para elegir el conformero más estable, se probaron dos para el catecol y cuatro para el resorcinol como se muestra en la Figura 3.1, debido a que los grupos $-\text{OH}$ pueden tener diferente orientación. Además, se exploró la superficie de energía potencial de los dihidroxibencenos sustituidos usando mecánica molecular con el campo de fuerzas de Allinger implementado en el código MM3.^{56,57}

Todas las estructuras fueron optimizadas con el funcional de intercambio y correlación B3LYP en el marco de Kohn-Sham y el conjunto de base 6-311++G**,⁵⁸ ya que algunos estudios muestran que esta metodología es adecuada para este tipo de sistemas.^{59,60} Para las geometrías optimizadas, se analizaron los valores propios del Hessiano para confirmar que fueran un mínimo en la superficie de energía potencial. Se incluyó el efecto solvente con el modelo implícito SMD,⁶¹ con una constante dieléctrica correspondiente al agua ($\epsilon=78.3553$).

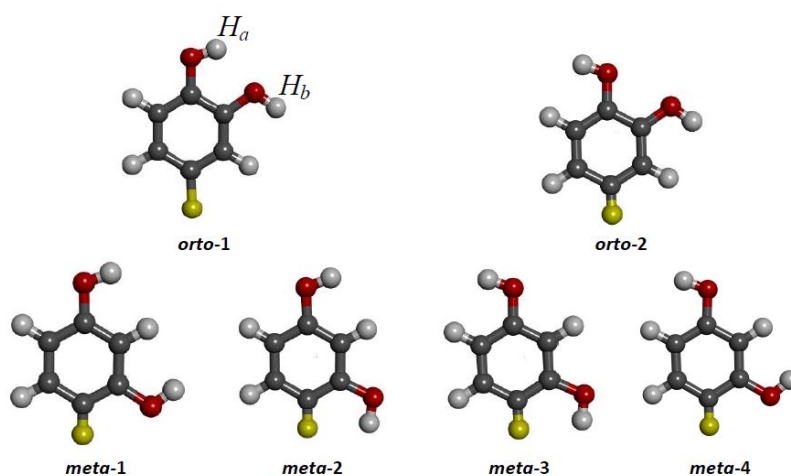


Figura 3.1. Conformeros de *orto* y *meta*-dihidroxibencenos.

3. Efecto sustituyente sobre la actividad antioxidante de catecol y resorcinol

Se calcularon las energías de ionización (I) verticales y adiabáticas de todas las moléculas como:

$$I = E_{cation} - E_{neutro}. \quad (3.1)$$

Para evaluar la ecuación (3.1), se calcularon las energías del sistema con N electrones (E_{neutro}) y $N-1$ (E_{cation}); la I se relaciona con el mecanismo de TE, ya que implica la transferencia de un electrón. Para este mismo mecanismo también se calcularon los poderes electrodonadores, ω^- , como se muestra en la ecuación (2.45) donde la afinidad electrónica (A) se estimó como:

$$A = E_{neutro} - E_{anion}. \quad (3.2)$$

La contraparte de ω^- es el poder electroaceptora, ω^+ , este índice se calculó mediante la ecuación (2.46). Con los índices de ω^- y ω^+ se construyó un mapa aceptor donador similar a la Figura. 1.3.

Además de los índices mencionados anteriormente, se utilizó la función de Fukui (2.39), para analizar los cambios de densidad cuando ocurre la TE, para esto se empleó la ecuación (2.40). Calcular la función de Fukui permite explorar si el sustituyente tiene un efecto sobre los sitios preferenciales para la transferencia de carga en los anillos aromáticos de resorcinol y catecol.

En la TP se evaluó el proceso, $R - PhH \rightarrow [R - Ph]^- + H^+$, donde $R - PhH$ es el dihidroxibenceno sustituido, para estas reacciones se calcularon los valores de energía de Gibbs a 298 K mediante:

$$\Delta G_{reaccion}^{\circ} = [(G_{H^+} + G_{[R-Ph]^-}) - (G_{R-PhH})] \quad (3.3)$$

Para el mecanismo de TH se evaluó la energía de disociación de enlace (ΔH_{dis}) de O-H para la reacción: $R - PhH \rightarrow [R - Ph]^{\cdot} + H^{\cdot}$, en el que se calcularon los cambios de entalpías de reacción (ΔH) a 298 K para todos los conformeros de *orto* y *meta*-dihidroxibencenos sustituidos y el fenol. Se analizaron las ΔH para dos transferencias de hidrógenos, H_a y H_b , que corresponden a los grupos -OH que están unidos al anillo aromático (ver Figura 3.1). Para todos los cálculos se incluyó el modelo implícito SMD usando agua como disolvente, con el código Gaussian 09.⁶²

3.2. Discusión de resultados

Las geometrías más estables de los catecoles y resorcinolos sustituidos se muestran en la Figura 3.2. En la estructura del catecol y sus derivados, se sugiere un enlace de hidrógeno intramolecular entre los grupos hidroxilo. El valor de la energía del enlace de hidrógeno intramolecular se puede calcular mediante una diferencia de energía entre el conformero que lo presenta y el que no tiene este enlace. Esta diferencia respecto al orto-2, en promedio es 4.1.kcal/mol para todos los *orto*-dihidroxibencenos sustituidos en fase gas (ver Figura. 3.1), este valor coincide con lo reportado por Hon-Yu.⁶³

La distancia de enlace de hidrógeno intramolecular para todos los catecoles es de 2.20 Å con una desviación estándar de 0.01 Å y el ángulo promedio es de 112.0°, con una desviación estándar de 0.2°. Cuando se incluye el disolvente (agua), la diferencia de energía entre los dos conformeros de catecoles es de 0.6 kcal/mol, lo que indica un decremento en la energía del enlace de hidrógeno intramolecular, por lo tanto incluir el disolvente no es relevante en la estabilidad de estos compuestos. El papel del enlace de hidrógeno intramolecular será discutido con más detalle en el capítulo 6.

Las diferencias de energía entre todos los conformeros de catecoles y resorcinolos con los diferentes sustituyentes son menores a 1.0 kcal/mol. Esta misma observación ocurre cuando se incluye el disolvente. Por este motivo, todos los conformeros se consideraron para estudiar los mecanismos de transferencia electrón, transferencia de protón y transferencia de hidrógeno.

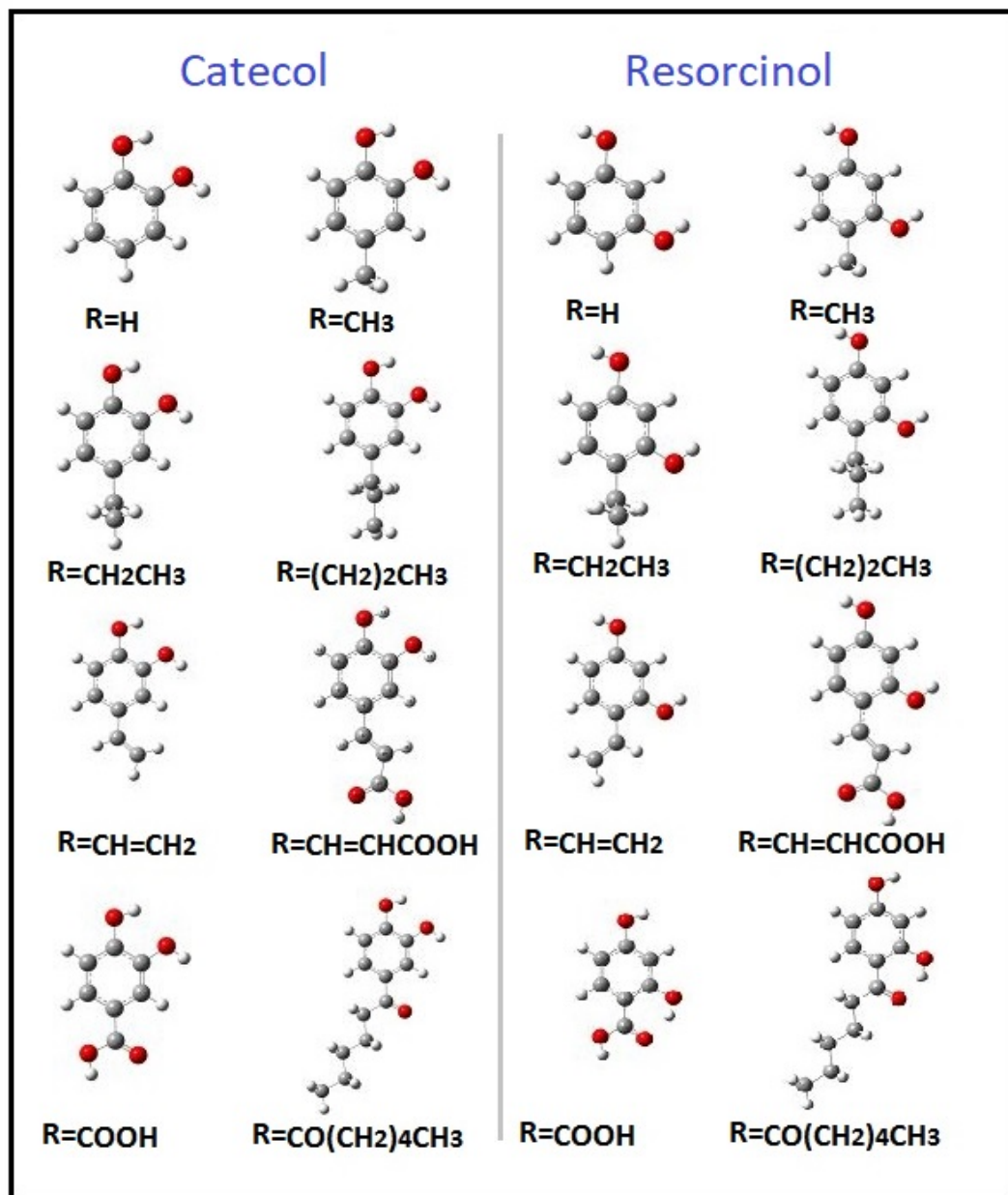


Figura 3.2. Estructuras optimizadas de *orto* y *meta* dihidroxibencenos sustituidos. Debajo de cada estructura se señala el grupo sustituyente R.

3.2.1. Mecanismo de transferencia de electrón

En la Tabla 3.1 se muestran las energías de ionización para todos los catecoles y resorcinoles con los diferentes sustituyentes en fase gas y en agua, como referencia también se incluye el valor para el fenol. Para analizar estos datos, sólo se reportan los valores promedios de los dos confórmeros de catecoles y de los cuatro confórmeros para resorcinoles, puesto que las diferencias en energía no son significativas entre ellos.

El valor experimental de la I adiabática para el fenol en fase gas es de 8.49 ± 0.2 eV⁶⁴ y el valor teórico que obtuvimos fue de 8.33 eV, por lo tanto el porcentaje de error relativo con respecto al valor experimental es de 2.1%. Para el catecol, cuyo valor se reporta en [65], el valor promedio de I es de 8.17 eV con un error de 2.6%. Mientras que para el resorcinol, el error es de 2.3% con respecto al valor experimental (la I promedio es 8.30 eV). Estas cantidades muestran que el funcional de intercambio y correlación B3LYP, empleado en este trabajo, es adecuado para calcular el índice I .

Así mismo, se puede observar en la Tabla 3.1 que los sustituyentes donadores de electrones como los grupos alquilo y alqueno reducen la I . Los sustituyentes atractores de electrones que tienen en su estructura un grupo carbonilo (C=O), la incrementan.

Analizando la adición de un grupo metilo en fase gas, se obtuvo que la sustitución de este grupo al fenol reduce la I en 0.36 eV, para el catecol disminuye en 0.26 eV y, en el caso del resorcinol presenta una disminución de 0.3 eV, lo cual está en acuerdo con lo reportado en la literatura;⁶³ en agua, estas diferencias disminuyen alrededor de 0.1 eV. El grupo COOH incrementa la I en 0.3 eV, para el fenol, tanto en fase gas como en agua. Este mismo efecto se observa en catecoles y resorcinoles.

Cuando se tienen sustituyentes como CH=CHCOOH y CO(CH₂)₄CH₃, que tienen en su estructura la combinación de grupos donadores y atractores de electrones, se observa que el grupo que va tener efecto sobre la I , es el que está unido directamente al anillo aromático.

3. Efecto sustituyente sobre la actividad antioxidante de catecol y resorcinol

Para los compuestos de catecol y resorcinol analizados, se observa que a medida que se aumenta la cadena del grupo alquilo la I disminuye con respecto al compuesto no sustituido y en la adición de un grupo con doble enlace al dihidroxibenceno, ocurre un mayor decremento en esta cantidad. En cambio, para los grupos que tienen en su estructura un carbonilo (C=O), la I aumenta. En general se observa en la Tabla 3.1, que el *orto*-dihidroxibenceno y sus derivados presentan una I menor respecto a los compuestos de *meta*-dihidroxibenceno.

Tabla 3.1. Valores de energías de ionización, I , para el mecanismo de transferencia de electrón en fase gas y en agua. Todas las cantidades están en eV.

Sustituyente		I (gas)	I (agua)
-H	fenol	8.53	6.16
	<i>orto</i>	8.15	5.88
	<i>meta</i>	8.30	5.98
-CH ₃	fenol	8.17	5.92
	<i>orto</i>	7.89	5.72
	<i>meta</i>	8.00	5.79
-CH ₂ CH ₃	fenol	8.13	5.93
	<i>orto</i>	7.85	5.72
	<i>meta</i>	7.94	5.79
-(CH ₂) ₂ CH ₃	fenol	8.08	5.91
	<i>orto</i>	7.80	5.71
	<i>meta</i>	7.84	5.78
-CH=CH ₂	fenol	7.84	5.70
	<i>orto</i>	7.70	5.61
	<i>meta</i>	7.77	5.65
-CH=CHCOOH	fenol	8.37	6.00
	<i>orto</i>	8.00	5.85
	<i>meta</i>	8.07	5.92
-COH	fenol	8.92	6.49
	<i>orto</i>	8.57	6.21
	<i>meta</i>	8.71	6.36
-COOH	fenol	8.85	6.49
	<i>orto</i>	8.48	6.17
	<i>meta</i>	8.62	6.36
-CO(CH ₂) ₄ CH ₃	fenol	8.62	6.38
	<i>orto</i>	8.31	6.11
	<i>meta</i>	8.40	6.26

En la Figura 3.3, se muestra una comparación entre las energías de ionización verticales y adiabáticas, en la cual se muestra una relación lineal entre estas cantidades; su coeficiente de correlación es de 0.9826 con una pendiente igual a 1.0247 y su ordenada al origen es de -0.3621 kcal/mol. Este comportamiento sugiere que la pérdida de un electrón no genera cambios importantes en la geometría, independientemente del sustituyente.

Para complementar los resultados mostrados en la Figura 3.3, se calculó la función de Fukui $f^-(\mathbf{r})$ con la ecuación (2.40), los mapas de esta cantidad se presentan en la Figura 3.4. En esta figura se nota, que los sitios preferenciales para transferir un electrón son los oxígenos de los OH y los carbonos a los que estos grupos se encuentran unidos en la mayoría de los compuestos. Por lo tanto, este comportamiento explica la correlación lineal entre energías de ionización verticales y adiabáticas, ya que el sustituyente no afecta prácticamente el sitio de donde se transfiere la carga electrónica. La mayor diferencia se observa para los sistemas que tienen sustituyente con doble enlace, donde la función de Fukui se distribuye hacia estos grupos.

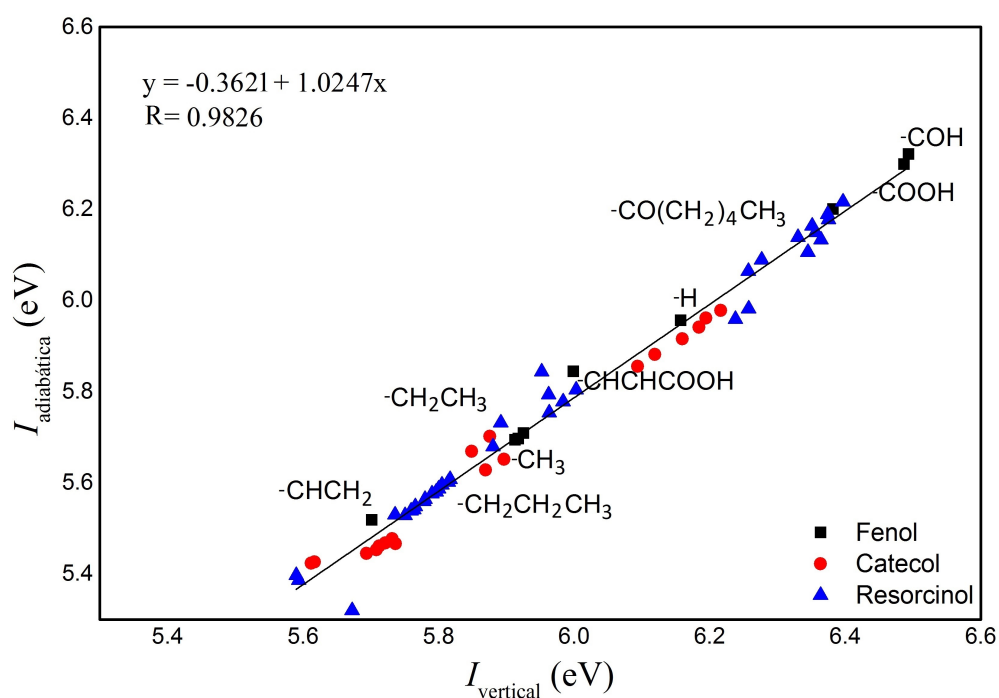


Figura 3.3. Energías de ionización, $I_{adiabática}$ versus $I_{vertical}$ para fenol, catecol y resorcinol sustituidos. Los valores se muestran en la Tabla B.2 del Anexo B.

3. Efecto sustituyente sobre la actividad antioxidante de catecol y resorcinol

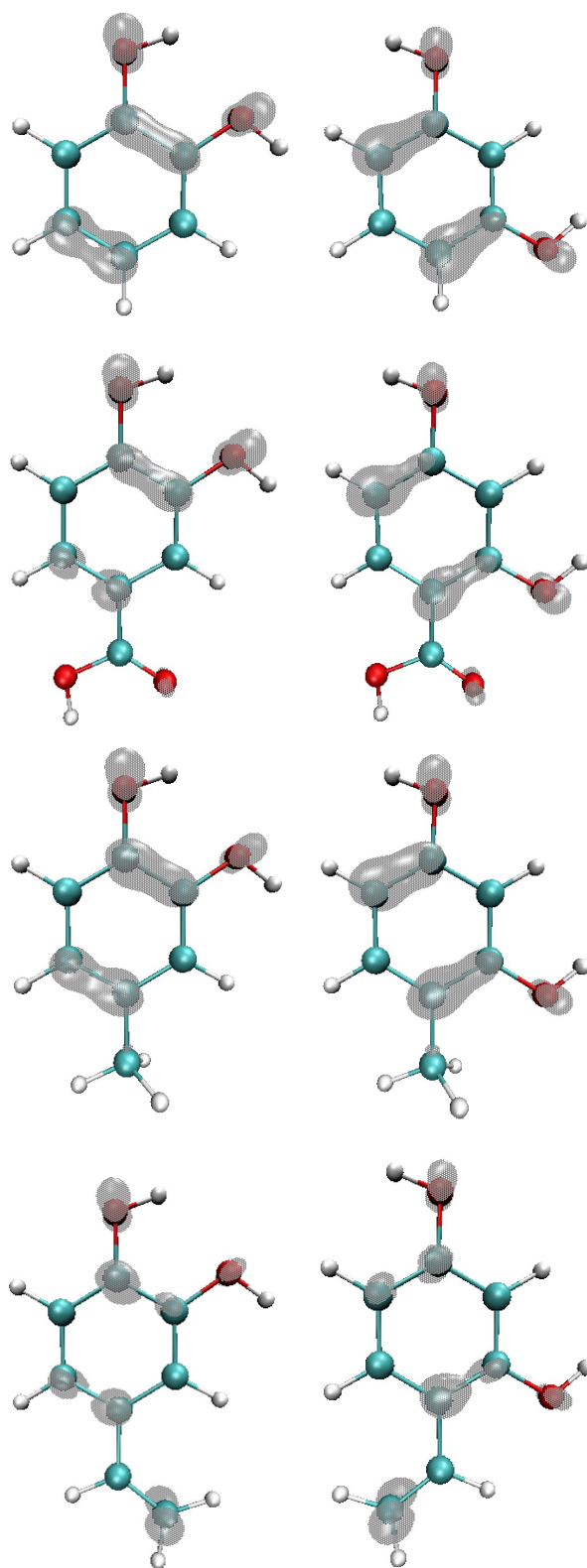


Figura 3.4. Funciones de Fukui para catecol (izquierda) y resorcinol (derecha) sustituidos (-H, -COOH, -CH₃, -CHCH₂).

Los valores de $I_{vertical}$ y $A_{vertical}$ calculados en presencia de disolvente, se utilizaron para calcular ω^- y ω^+ para todos los fenoles y dihidroxibencenos sustituidos. Estos valores se muestran en la Figura 3.5. En este gráfico se ve que existe una relación lineal entre estos índices, donde el coeficiente de correlación es de 0.9848. Los fenoles sustituidos con grupos donadores de electrones como los alquilo, se sitúan en la parte inferior izquierda, que corresponden a valores bajos de ω^- y ω^+ . Esto significa que son mejores donadores de carga con respecto a aquellos que tienen un carbonilo en su estructura, ya que estos últimos se encuentran en la parte superior derecha con valores grandes de ω^- y ω^+ . Por tanto se consideran como buenos aceptores de carga.

De manera general, podemos hacer una clasificación con base en los grupos sustituyentes cuando ω^- y ω^+ aumentan, en primer lugar aparecen los compuestos con grupos alquilo, seguido por alqueno, luego aquellos sustituyentes que están constituidos con C=O y por último, los que tienen la combinación de grupos alquilo o alqueno y un carbonilo en su estructura. Por lo tanto, para favorecer el mecanismo de transferencia de electrón en estos sistemas, deben sustituirse con grupos alquilo o alqueno.

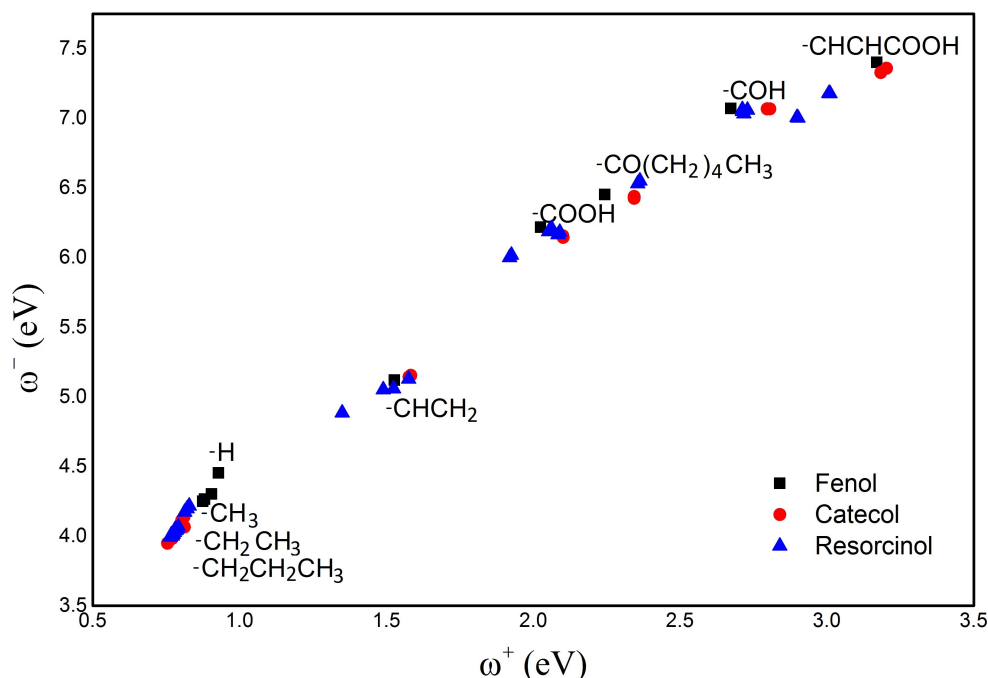


Figura 3.5. Mapa de ω^- versus ω^+ para fenol, catecol y resorcinol sustituidos. Los valores se muestran en la Tabla B.3 del Anexo B.

3.2.2. Mecanismo de transferencia de hidrógeno

En el mecanismo de TH se evaluó la ΔH_{dis} , que involucra la disociación del enlace O-H de los dos grupos hidroxilo unidos al anillo aromático, etiquetados como H_a y H_b (Figura 3.1).

El valor experimental de la energía de disociación de enlace para el fenol en fase gas es de 84.0 kcal/mol y para el catecol es de 77.3 kcal/mol,⁶⁵ considerando nuestros resultados, el porcentaje de error relativo es de 1.3% y 1.6%. Por tanto, la metodología empleada en este estudio es adecuada para nuestro análisis.

En la tabla 3.2 se muestran las cantidades de ΔH_{dis} en presencia de disolvente (agua) y los valores de energía de Gibbs se encuentran en la Tabla B.1 del Anexo B. Para los compuestos *meta*-dihidroxibencenos sustituidos se presenta el valor promedio que corresponde a todos los conformeros y las ΔH_{dis} de los hidrógenos *a* y *b* de la Figura (3.1), debido a las pequeñas diferencias en energía entre sus valores. También en esta Tabla se muestran en la última columna, las diferencias entre las ΔH_{dis} de los hidrógenos *a* y *b* de los *orto*-dihidroxibencenos.

La ΔH_{dis} del catecol es aproximadamente 4.5 kcal/mol menor que el fenol, en la literatura se ha reportado una diferencia de 10 kcal/mol,⁶³ sin embargo en este estudio no se consideró el disolvente. En cambio, para los resorcinoles, esta diferencia es mucho menor, esto significa que el grupo OH en posición *meta* no afecta la ΔH_{dis} de OH del fenol. El efecto de los grupos donadores y atractores de electrones es similar al que se discutió para la *I*, tanto para los dihidroxibencenos y el fenol: la sustitución de grupos alquilo y alqueno disminuyen la ΔH_{dis} y los grupos con carbonilo la aumentan. En todos los casos se cumple que $\Delta H_{dis}(\text{catecol}) < \Delta H_{dis}(\text{resorcinol})$.

Cabe señalar que los compuestos con sustituyentes alquilo disminuyen la diferencia de ΔH_{dis} entre la H_a y H_b , por tanto la transferencia del segundo átomo de hidrógeno se favorece. Un efecto diferente se observa en catecoles con los sustituyentes -CH=CH₂ y -CH=CHCOOH, donde la ΔH_{dis} de H_a es menor que ΔH_{dis} de H_b , probablemente la deslocalización electrónica sea la responsable de la estabilización del sistema. En todos los casos, el sustituyente -CH=CH₂ es el que reduce más la ΔH_{dis} y los que producen el efecto contrario son los sustituyentes que contienen al grupo C=O.

Tabla 3.2. Valores de energías de disociación de enlace, ΔH_{dis} para el mecanismo de transferencia de hidrógeno. La nomenclatura de los compuestos *orto* y *meta*-dihidroxibencenos refiere a las estructuras de la Figura 3.1. Todas las cantidades están en kcal/mol.

Sustituyente		H_a	H_b	Diferencia
-H	fenol	84.3		
	<i>orto</i> - 1	79.8	77.6	2.2
	<i>orto</i> - 2	79.2	79.2	0.0
	<i>meta</i>	83.9		
-CH ₃	fenol	81.2		
	<i>orto</i> - 1	77.3	76.1	1.2
	<i>orto</i> - 2	76.6	77.6	-1.0
	<i>meta</i>	80.9		
-CH ₂ CH ₃	fenol	81.4		
	<i>orto</i> - 1	77.7	76.4	1.3
	<i>orto</i> - 2	76.9	77.9	-1.0
	<i>meta</i>	81.2		
-(CH ₂) ₂ CH ₃	fenol	81.3		
	<i>orto</i> - 1	77.5	76.2	1.3
	<i>orto</i> - 2	76.8	77.9	-1.1
	<i>meta</i>	81.1		
-CH=CH ₂	fenol	79.7		
	<i>orto</i> - 1	76.8	78.1	-1.3
	<i>orto</i> - 2	76.0	79.7	-3.7
	<i>meta</i>	79.8		
-CH=CHCOOH	fenol	83.5		
	<i>orto</i> - 1	79.6	80.0	-0.4
	<i>orto</i> - 2	78.9	81.6	-2.7
	<i>meta</i>	83.6		
-COH	fenol	88.7		
	<i>orto</i> - 1	81.8	83.9	-2.0
	<i>orto</i> - 2	83.1	83.1	0.1
	<i>meta</i>	89.5		
-COOH	fenol	88.5		
	<i>orto</i> - 1	83.5	81.1	2.4
	<i>orto</i> - 2	82.7	82.5	0.2
	<i>meta</i>	89.4		
-CO(CH ₂) ₄ CH ₃	fenol	87.2		
	<i>orto</i> - 1	82.6	80.6	2.0
	<i>orto</i> - 2	82.0	82.0	0.0
	<i>meta</i>	88.1		

De esta manera se puede decir que para favorecer el mecanismo de TH, deben sustituirse a los cateoles y resorcinoles grupos alquilo, pero preferentemente con grupos alqueno.

3.2.3. Mecanismo de transferencia de protón

En la TP de catecoles y resorcinolos sustituidos se calcularon los cambios de energía de Gibbs (ΔG) a 298 K, los valores de ΔG se muestran en la Tabla 3.3. Las reacciones de TP implican la desprotonación de los grupos hidroxilo unidos al anillo aromático etiquetados como H_a^+ y H_b^+ como se muestra en la Figura 3.1.

Vemos en la Tabla 3.3 que los valores de ΔG son positivos para todos los casos, por lo tanto, la TP en catecoles y resorcinolos sustituidos no es favorable. No hay un efecto sobre el sustituyente y tampoco existe una distinción entre los protones que se transfieren, ya que ΔG para H_a^+ y H_b^+ son muy similares incluso entre los confórmeros. Esto significa que el puente de hidrógeno intramolecular no es importante en la estabilización de los *orto*-dihidroxibencenos, como se verá discutido en el capítulo 6.

Tabla 3.3. Valores de energía de Gibbs para el mecanismo de transferencia de protón a 298 K. Todas las cantidades están en kcal/mol.

Sustituyente	<i>orto</i>		<i>meta</i>	
	H_a^+	H_b^+	H_a^+	H_b^+
-H	289.59	287.80	289.48	289.47
-CH ₃	291.36	289.24	290.42	289.98
-CH ₂ CH ₃	290.78	288.55	290.41	289.90
-(CH ₂) ₂ CH ₃	290.67	288.55	290.37	289.95
-CH=CH ₂	288.35	287.87	288.03	287.46
-CH=CHCOOH	285.11	286.65	284.04	282.79
-COH	281.02	287.15	282.35	284.77
-COOH	283.84	285.84	283.61	286.26
-CO(CH ₂) ₄ CH ₃	285.03	286.56	284.61	288.51

3.3. Conclusiones

En esta sección se estudió el papel de los sustituyentes donadores y atractores de electrones en compuestos derivados de fenol, catecol y resorcinol. El efecto sustituyente es similar en todos los compuestos aquí analizados. Los grupos donadores de electrones reducen la I y la ΔH_{dis} de O-H, en cambio los grupos atractores de electrones la aumentan.

La función de Fukui $f^-(\mathbf{r})$, indica que la TE se lleva a cabo en el mismo sitio para todos los compuestos, es decir en los oxígenos de los grupos hidroxilo principalmente, por tanto el efecto sustituyente no juega un papel importante en el sitio de transferencia electrónica.

El gráfico de ω^- en función de ω^+ muestra que, los compuestos con sustituyentes alquilo presentan una mayor capacidad para donar carga y los sustituyentes con carbonilo en su estructura aumentan la capacidad para aceptar carga. En el mecanismo de TH, el sustituyente CH_3 provoca una disminución en la ΔH_{dis} de O-H y aumentar la cadena de este grupo alquilo no presenta gran diferencia. En todos los casos, el sustituyente $-\text{CH}=\text{CH}_2$ es el que reduce más la ΔH_{dis} a diferencia de los grupos como $-\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ que la aumentan.

En el mecanismo de TP de los catecoles y resorcinoles sustituidos, los resultados muestran que este proceso no es favorable ya que $\Delta G > 0$.

De acuerdo con los mecanismos estudiados en esta sección, podemos concluir que la sustitución del grupo $-\text{CH}=\text{CH}_2$ a un *orto* o *meta*-dihidroxibenceno, favorece la transferencia de un átomo de hidrógeno y electrónica, contrario a los compuestos con sustituyentes que tienen $\text{C}=\text{O}$. Por tanto, grupos sustituyentes que contengan dobles enlaces en su estructura mejoran las propiedades antioxidantes.

4

Mecanismos de oxidación de catecol y resorcinol con radicales

En los mecanismos estudiados hasta aquí, solamente se ha considerado la reactividad intrínseca de *orto* y *meta*-dihidroxibencenos sustituidos. Sin embargo, una característica de estos compuestos fenólicos es su actividad antirradicalaria, ya que implica la estabilización de radicales, como los radicales del tipo peroxil (ROO^\bullet).

Por lo tanto, en este capítulo se mostrarán los resultados relacionados con la transferencia de electrón, transferencia de hidrógeno y transferencia de protón en *orto* y *meta*-dihidroxibencenos sustituidos frente al radical HOO^\bullet , ya que es uno de los radicales que ha sido frecuentemente usado en estudios teóricos y experimentales para analizar la actividad antioxidante o antirradicalaria.

4.1. Metodología

Para esta sección se utilizaron los confórmeros *orto* y *meta*-dihidroxibencenos como se muestra en la Figura 3.1, además del fenol, con los sustituyentes: $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$, $-\text{COH}$, $-\text{COOH}$ y $-\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$.

Se analizó la reactividad de los dihidroxibencenos sustituidos frente al radical HOO^\bullet , con los mecanismos mostrados en la Tabla 4.1. Para estos mecanismos se tomaron en cuenta los fenoles y dihidroxibencenos que fueron optimizados con la metodología implementada en el capítulo 3 (B3LYP/6-311++G**), estas mismas estructuras se reoptimizaron con el funcional híbrido de intercambio y correlación M05-2X con las mismas funciones de base. El funcional de intercambio y correlación M05-2X fue elegido debido a que presenta un buen desempeño para predecir la termodinámica y la cinética en los elementos del grupo principal, junto con una mejora en la descripción de los estados de transición (ET). Con estos métodos también se optimizaron las estructuras del radical HOO^\bullet y los productos de reacción enlistados en la Tabla 4.1. Para los mecanismos de TE, TP y TH, se calcularon las energías de Gibbs a 298 K con el modelo implícito SMD,⁶¹ usando como disolvente el agua.

Tabla 4.1. Mecanismos de oxidación con el radical HOO^\bullet ,
R-PhOH representa el compuesto fenólico.

1. Transferencia de electrón	$\text{R-PhOH} + \text{HOO}^\bullet \rightarrow \text{R-PhO}^{\bullet+} + \text{HOO}^-$
2. Transferencia de protón	$\text{R-PhOH} + \text{HOO}^\bullet \rightarrow \text{R-PhO}^- + \text{HOOH}^{\bullet+}$
3. Transferencia de hidrógeno	$\text{R-PhOH} + \text{HOO}^\bullet \rightarrow \text{R-PhO}^\bullet + \text{H}_2\text{O}_2$

Se usaron los conceptos de fuerza de reacción, $F(\xi)$ y flujo electrónico de reacción, $J(\xi)$ para analizar el efecto sustituyente en el mecanismo de TH en fenoles y dihidroxibencenos sustituidos con un grupo electrodonador y un grupo electroattractor ($-\text{COH}$ y $-\text{CH}_3$, respectivamente).

Para calcular $F(\xi)$ y $J(\xi)$ se usaron las ecuaciones (2.50) y (2.53), respectivamente. Estos dos parámetros requirieron de encontrar las trayectorias de mínima energía que unen el reactivo con el producto a través del estado de transición, los cuales se obtuvieron usando cálculos de coordenada intrínseca de reacción (IRC). En todos los estados de transición se confirmó la presencia de una sola frecuencia imaginaria relacionada con el proceso analizado. En el caso de $J(\xi)$, se calculó el potencial químico con la ecuación (2.48) a lo largo del IRC. También se realizó

un análisis de población electrónica usando el programa NBO 6.0. Para todos los cálculos, se usó el código Gaussian 09.⁶²

4.2. Discusión de resultados

4.2.1. Mecanismo de transferencia de un electrón

En la Tabla 4.2 se muestran los valores de las energías de Gibbs (ΔG) a 298 K que corresponden al mecanismo 1 señalado en la Tabla 4.1. Para cada uno de los sustituyentes se presenta el valor promedio de los dos conformeros en *orto* y el promedio de los cuatro conformeros en *meta*, dado que las diferencias entre ellos no son significativas. En esta tabla, como en los siguientes, se muestran los resultados de ambos funcionales de intercambio y correlación para comparar los resultados de reactividad intrínseca con los presentados en esta sección.

Vemos entonces que para cualquiera de los dos métodos de cálculo (B3LYP y M05-2X), se obtiene que la TE al radical $\text{HOO}\bullet$ es siempre endergónica, $\Delta G > 0$ y, en general, las tendencias se conservan. Por lo tanto, la TE no es termodinámicamente favorable para ninguno de los compuestos derivados del catecol y resorcinol, lo cual está en acuerdo con la condición planteada por Martínez *et al.* en la ecuación 1.1, ya que la afinidad electrónica del radical $\text{HOO}\bullet$ es de 4.10 eV y la energía de ionización de los compuestos fenólicos es mayor a 5.5 eV (ver Figura 3.3). Entonces, para este mecanismo de TE se obtiene que $I_D > A_R$, acorde con los valores de ΔG mayores a cero, que se muestran en la Tabla 4.2.

Al realizar la sustitución al dihidroxibenceno, vemos que la adición de un grupo electrodonador ($-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$) disminuye el valor de ΔG , en cambio los grupos electroattractores ($-\text{COH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), la aumentan. Este mismo efecto se obtuvo cuando se analizó la reactividad intrínseca de estos compuestos con los índices de I y ω^- (Sección 3.2.1). Esto muestra que la reactividad intrínseca es útil para analizar el efecto sustituyente de compuestos fenólicos en el mecanismo de TE. Cabe señalar, que el sustituyente $-\text{CH}=\text{CH}_2$ es el que presenta valores más bajos de ΔG y el que presenta un valor de ΔG mayor, es el $-\text{COH}$.

Tabla 4.2. Valores de energía de Gibbs para el mecanismo de transferencia de electrón con el radical HOO• a 298 K. Todas las cantidades están en kcal/mol.

Sustituyente	B3LYP		M05-2X	
	<i>orto</i>	<i>meta</i>	<i>orto</i>	<i>meta</i>
-H	24.88	27.75	29.43	32.24
-CH ₃	20.99	23.13	24.86	27.09
-CH ₂ CH ₃	21.17	23.04	25.85	27.73
-(CH ₂) ₂ CH ₃	20.75	22.77	25.68	28.00
-CH=CH ₂	20.24	20.43	25.54	25.84
-CH=CHCOOH	25.60	27.10	30.97	32.77
-COH	32.30	36.52	36.90	41.19
-COOH	31.38	35.62	36.42	40.63
-CO(CH ₂) ₄ CH ₃	29.80	32.51	35.11	37.90

4.2.2. Mecanismo de transferencia de hidrógeno

En la TH al radical HOO• (Tabla 4.1, mecanismo 3), se evaluaron los cambios de energía de Gibbs (ΔG) a 298 K, los resultados de estos procesos se reportan en la Tabla 4.3. Así como en la TE, también en esta tabla se muestra el promedio de los conformeros de catecoles y resorcinoles.

Con el funcional B3LYP, las cantidades de ΔG son negativos excepto para los sustituyentes -COH, -COOH y -CO(CH₂)₄CH₃ en los compuestos de *meta*-dihidroxibenceno. En el caso del funcional M05-2X, la tendencia es similar a los obtenidos con B3LYP, sin embargo, en todos los casos los valores de ΔG son menos negativos y además la sustitución del grupo -CH=CHCOOH en *meta*-dihidroxibenceno tiene un $\Delta G > 0$. Por lo tanto, para ambos funcionales, la TH es exergónica para la mayoría de los casos y en comparación con los mecanismos de TE y TP, la TH es termodinámicamente más viable.

La presencia de sustituyentes electrodonadores en catecol y resorcinol favorecen la TH, ya que se obtiene un ΔG más negativo con respecto al que no está sustituido, principalmente para el grupo -CH=CH₂. Los grupos electroattractores no favorecen este proceso (por ejemplo, -COOH). En general, la TH al radical HOO•, se favorece más en catecoles dado que el $\Delta G_{catecol}$ es más negativo que $\Delta G_{resorcinol}$.

Los dihidroxibencenos con grupos electrodonadores presentan bajos valores de acidez en comparación con el difenol sin sustituyente, por lo tanto, tienen mayor capacidad para transferir un hidrógeno, ya que estos compuestos tienden a estabilizarse en forma de radical fenoxilo. En contraste, los dihidroxibencenos con grupos electroaceptores tienen una mayor constante de acidez con relación al difenol, por tanto son menos susceptibles a la oxidación por transferencia de hidrógeno, ya que tienden a estabilizar en la estructura de difenol.

Al comparar los resultados del efecto sustituyente con la reactividad intrínseca mostrada en el capítulo 3, vemos que se presentan las mismas tendencias. Es decir, la sustitución de grupos electrodonadores favorecen la TH, por el contrario los electroattractores la desfavorecen. Hasta este momento se han analizado los compuestos dihidroxibencenos con los sustituyentes:

Tabla 4.3. Valores de energía de Gibbs para el mecanismo de transferencia de hidrógeno con el radical HOO^\bullet a 298 K. Todas las cantidades están en kcal/mol.

Sustituyente	B3LYP				M05-2X			
	<i>orto</i>		<i>meta</i>		<i>orto</i>		<i>meta</i>	
	H_a^\bullet	H_b^\bullet	H_a^\bullet	H_b^\bullet	H_a^\bullet	H_b^\bullet	H_a^\bullet	H_b^\bullet
-H	-6.87	-8.03	-2.61	-2.57	-4.34	-5.31	0.03	0.00
-CH ₃	-8.97	-8.94	-5.61	-5.52	-7.00	-6.68	-2.85	-2.96
-CH ₂ CH ₃	-8.93	-9.05	-5.40	-5.69	-5.99	-6.27	-2.37	-2.93
-(CH ₂) ₂ CH ₃	-9.24	-9.22	-5.62	-5.90	-6.21	-6.53	-2.48	-2.42
-CH=CH ₂	-9.72	-7.59	-6.60	-7.13	-6.88	-4.79	-3.31	-3.75
-CH=CHCOOH	-7.31	-5.89	-3.46	-5.07	-4.14	-2.74	0.35	-1.35
-COH	-4.07	-3.22	2.64	2.56	-1.40	-0.64	5.64	5.91
-COOH	-3.40	-4.58	2.77	2.99	-0.22	-1.77	6.09	6.49
-CO(CH ₂) ₄ CH ₃	-4.51	-5.36	1.24	2.42	-1.33	-2.30	4.47	5.56

-CH₃, -CH₂CH₃, -(CH₂)₂CH₃, -CH=CH₂, -CH=CHCOOH, -COH, -COOH y -CO(CH₂)₄CH₃.

Los resultados que se muestran en el resto de este capítulo, se consideraron solamente -CH₃ y -COH que son representativos de un grupo electrodonador y electroaceptor, respectivamente.

Análisis electrostático

La figura 4.1 muestra el potencial electrostático para analizar el efecto sustituyente en catecol y resorcinol, con un grupo electroattractor y un electrodonador (-COH y -CH₃, respectivamente). En esta figura, vemos que las cargas negativas (superficie azul) se localizan principalmente en los átomos de oxígeno de los grupos -OH y -COH. La distribución de carga positiva (superficie roja) se produce principalmente en el anillo aromático, los sistemas sustituidos con -COH presentan una superficie roja grande, en comparación con los sistemas sustituidos con -CH₃. Esto indica que la sustitución de grupos alifáticos estabiliza el anillo aromático con respecto al grupo -COH, principalmente debido a la donación electrónica por efecto inductor de los grupos metilo.

Por otra parte, el potencial electrostático ayuda a identificar los sitios susceptibles a la transferencia de átomos de hidrógeno. Así, tanto para catecol como para el resorcinol, la transferencia de hidrógeno se favorece en regiones en las que el potencial electrostático tiene principalmente valores negativos, es decir, los grupos hidroxilo.

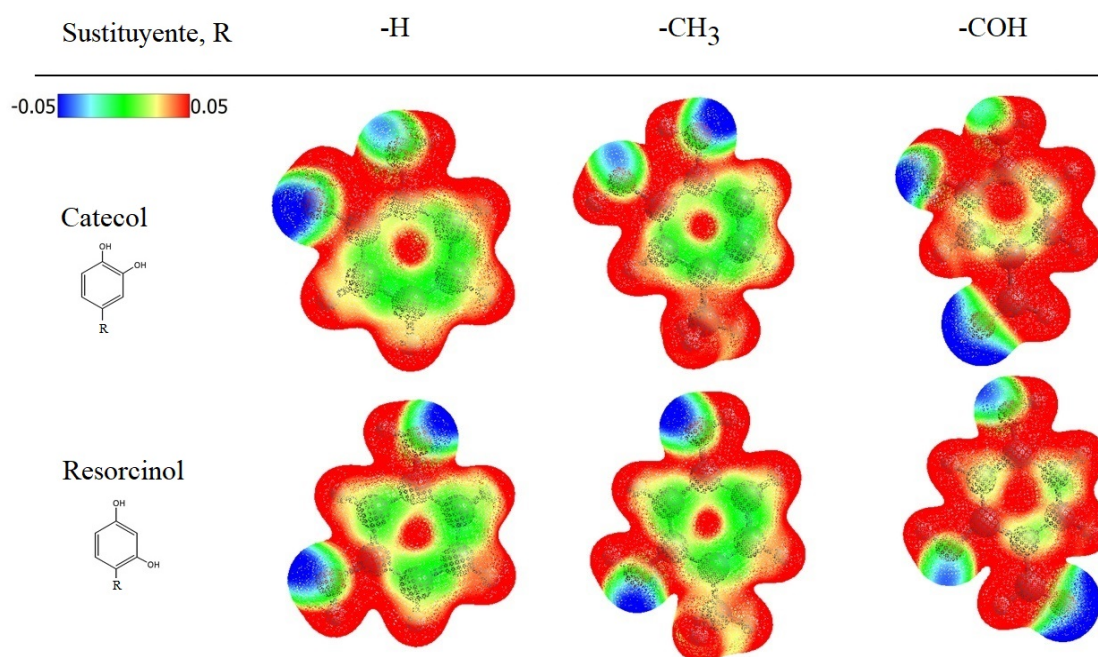


Figura 4.1. Superficie de potencial electrostático de catecol y resorcinol con los sustituyentes -H, -CH₃ y -COH, con un isovalor de 0.027.

Perfil de energía y fuerza de reacción

De acuerdo a los resultados termodinámicos de la energía de Gibbs, se analizó la TH frente al radical $\bullet\text{OOH}$ a través de la fuerza de reacción y flujo electrónico de reacción definidos en (2.50) y (2.53), con el fin de analizar los cambios estructurales y electrónicos involucrados en la TH. Para este estudio se usaron los conformeros de fenol (**Ph-1**), *orto*-dihidroxibenceno (**Ph-2**) y *meta*-dihidroxibenceno (**Ph-3**) con los sustituyentes -H, -CH₃ y -COH, usando el método M05-2X/6-311++G** para todos los cálculos.

En la Figura 4.2, se muestran las estructuras de los estados de transición para los compuestos de fenol, catecol y resorcinol con interacción al radical $\text{HOO}\bullet$. Los valores aproximados para el ángulo entre $[\text{O}_{di\text{fenol}}-\text{H}-\text{O}_{\text{radical}}]$ es de 162.50° , la distancia de $[\text{O}_{di\text{fenol}}-\text{H}]$ es 1.10 \AA y la distancia entre $[\text{O}_{\text{radical}}-\text{H}]$ es 1.30 \AA . Con las geometrías de los estados de transición, obtuvimos la trayectoria de la energía mínima que une los estados de transición con los reactivos y los productos a través del IRC.

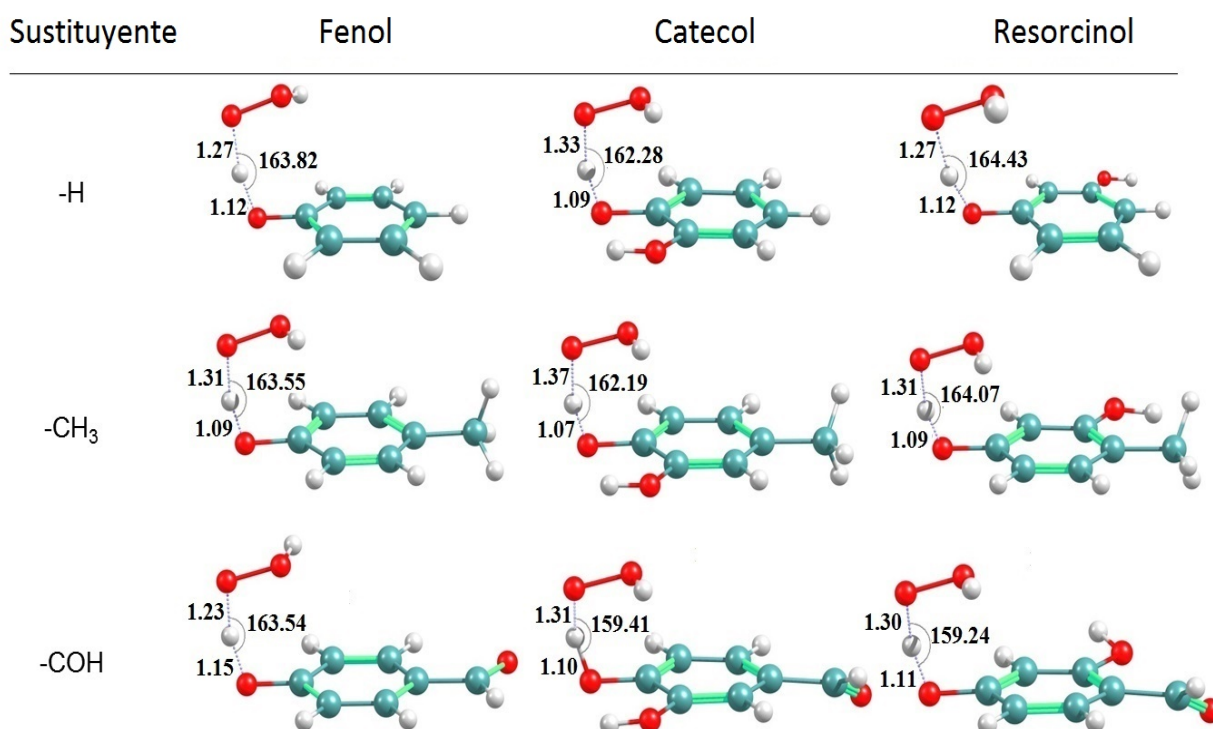


Figura 4.2. Estructuras de los estados de transición con fenol, catecol y resorcinol.

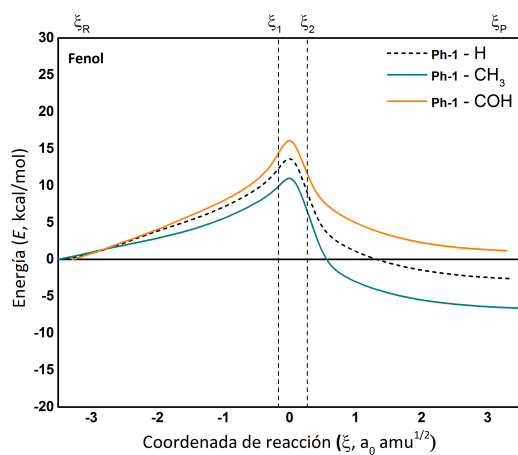
En las Figuras 4.3 y 4.4 se muestran los perfiles de energía y fuerza de reacción, respectivamente. En todos los casos, los valores de energía son relativos al primer valor que corresponde a los reactivos. De las Figuras 4.3 y 4.4, los gráficos (a) corresponden a los compuestos sustituidos en fenol, (b) son *orto*-dihidroxibencenos y (c) son compuestos *meta*-dihidroxibencenos. En cada gráfico muestra los resultados con los sustituyentes -H, -CH₃ y -COH.

En el caso de los compuestos de fenol (Figura 4.3a), vemos que la formación de productos se favorece con la sustitución de -CH₃, no así para -COH, ya que la reacción con este último grupo es endergónico. Para el catecol, vemos que la sustitución de cualquiera de los tres sustituyentes (-H, -CH₃ y -COH) implica reacciones exergónicas, favoreciendo la TH con el grupo -CH₃ como sustituyente (Figura 4.6a). En las reacciones con resorcinol, el proceso es endergónico, excepto para el compuesto con el grupo sustituyente -CH₃ (Figura 4.3c).

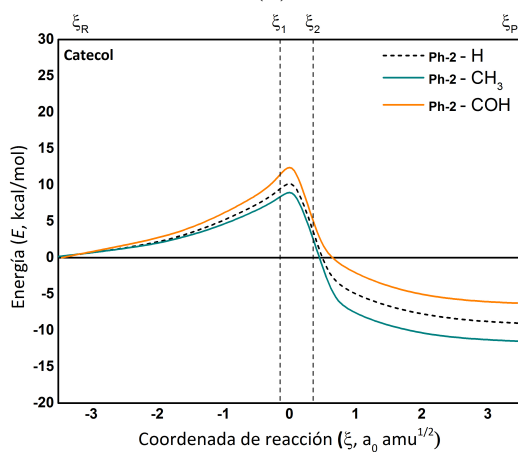
A partir de los perfiles de energía, se observó que para todos los compuestos, el orden de energía en la región de los productos y el estado de transición es -CH₃ < -H < -COH. Esta misma tendencia se observa en el capítulo 3, donde se mostró la reactividad intrínseca para la TH, en donde los grupos electrodonadores como el -CH₃ favorecen la transferencia de un átomo de hidrógeno, no así para los grupos electroattractores como el -COH; lo mismo se observa en la Tabla 4.3 cuando la transferencia es al radical HOO•.

Aplicando la derivada a $E(\xi)$, se obtuvo la fuerza de reacción de acuerdo a la ecuación (2.50), que define tres regiones de reacción que se indican mediante líneas verticales discontinuas en los perfiles de fuerza de reacción (figura 4.4), asociados a la región de los reactivos [$\xi_R \rightarrow \xi_1$], la región del estado de transición [$\xi_1 \rightarrow \xi_2$] y la región de los productos [$\xi_2 \rightarrow \xi_P$]. Se puede observar que en los tres casos (reacciones con fenol, catecol y resorcinol), los sistemas sustituidos con -CH₃ presentan la menor energía de activación y conducen a los productos más estables.

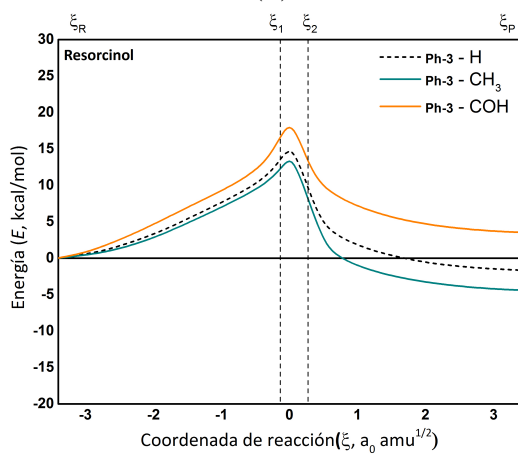
4. Mecanismos de oxidación de catecol y resorcinol con radicales



(a)

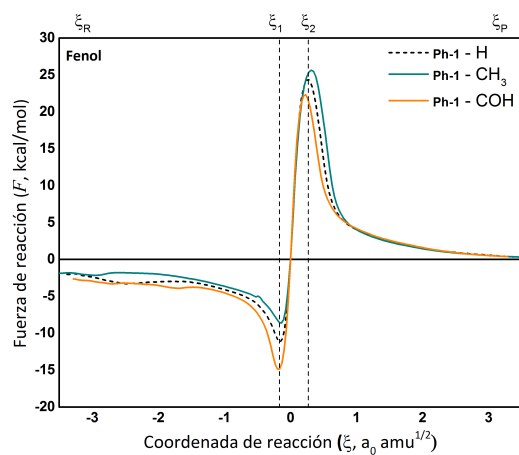


(b)

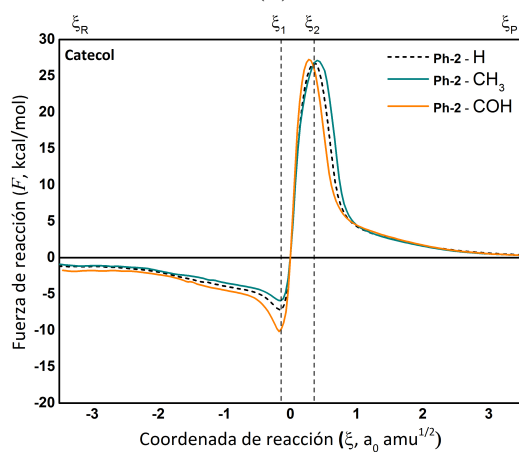


(c)

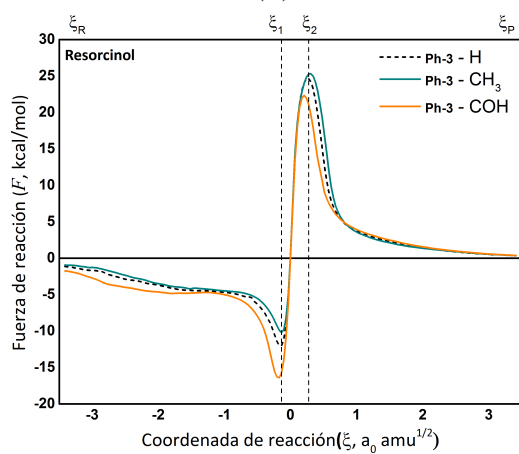
Figura 4.3. Perfiles de energía, $E(\xi)$, para: fenol (a), catecol (b) y (c) resorcinol.



(a)



(b)



(c)

Figura 4.4. Perfiles de fuerza de reacción, $F(\xi)$, para: fenol (a), catecol (b) y (c) resorcinol.

En la Tabla 4.4 se muestran los valores numéricos de las energías de reacción y de activación, así como los trabajos de reacción usando las expresiones (2.51 y 2.52). Se puede observar que las reacciones sustituidas con $-\text{CH}_3$ son favorecidas termodinámicamente y cinéticamente.

Las diferencias observadas en las energías de activación se deben principalmente al hecho de que los sustituyentes en un sistema aromático influyen fuertemente en su reactividad. Los grupos activadores, como es el caso de $-\text{CH}_3$ (donador de electrones por efecto inductivo) aumentan la reactividad, estos grupos afectan principalmente a la cinética de reacción estabilizando el estado de transición a través de la deslocalización de electrones en el anillo aromático. En contraste, $-\text{COH}$ es un aceptor de electrones y, por tanto, un grupo desactivador por efecto de resonancia, el cual disminuye la reactividad debido a la desestabilización del estado de transición causada por la carga positiva que el sustituyente induce sobre el anillo. Este comportamiento se refleja en los trabajos de reacción mostrados en la Tabla 4.4.

Comparando los resultados entre catecoles y resorcinoles, vemos que los valores de ΔE° y ΔE^\ddagger en catecoles, se deben a que los cambios electrónicos son mayores entre W_2 y W_3 , principalmente en la segunda parte de la región del estado de transición $[\xi_{ET}-\xi_2]$, lo que significa que existe una mayor distribución electrónica que permite que la reacción sea más favorable. En cambio, para los resorcinoles se observa que la mayor diferencia se encuentra entre W_1 y W_4 que son los cambios estructurales, siendo mayor para la región $[\xi_P-\xi_1]$ especialmente para el grupo $-\text{COH}$. Por lo tanto el hecho de que exista una mayor distribución estructural al inicio de la reacción indica que hay una mayor resistencia a formar el producto y la reacción es menos favorable que en los catecoles.

En todos los casos las contribuciones estructurales (W_1 y W_4) son mayores que sus contrapartes electrónicas (W_2 y W_3), lo que significa que el mecanismo de TH es preferiblemente impulsado por reordenamientos estructurales. Por tanto, las energías de reacción y activación indican que tanto termodinámicamente como cinéticamente, la reacción más favorable para la transferencia de hidrógeno hacia radicales ocurre con los sistemas sustituidos con $-\text{CH}_3$ y no con el grupo $-\text{COH}$; esta tendencia se observa para reacciones con fenol, catecol y resorcinol.

Tabla 4.4. Trabajos de reacción (W_n), energías de reacción (ΔE°) y energías de activación (ΔE^\ddagger) para el mecanismo de transferencia de hidrógeno. Todas las cantidades están en kcal/mol.

sustituyente		W_1	W_2	W_3	W_4	ΔE°	ΔE^\ddagger
Fenol	-CH ₃	10.14	0.80	-5.58	-11.97	-6.61	10.94
	-H	12.29	1.32	-4.55	-11.66	-2.6	13.61
	-COH	13.96	2.09	-3.55	-11.31	1.19	16.05
Catecol	-CH ₃	8.33	0.60	-7.64	-12.82	-11.53	8.93
	-H	9.47	0.67	-6.55	-12.64	-9.05	10.14
	-COH	11.14	1.22	-5.10	-13.52	-6.26	12.36
Resorcinol	-CH ₃	12.28	0.98	-5.99	-11.66	-4.39	13.26
	-H	13.54	1.07	-4.92	-11.33	-1.64	14.61
	-COH	16.06	1.81	-3.05	-11.26	3.56	17.87

Densidad de espín

Para comprender las diferencias en las contribuciones electrónicas entre W_3 y W_2 (Tabla 4.4), en la Figura 4.5 se muestra la densidad de espín en los puntos críticos de la fuerza de reacción para los sistemas de catecol y resorcinol sin sustituyente. Los cambios observados se deben principalmente a la transferencia electrónica del oxígeno del radical peroxilo hacia el anillo aromático.

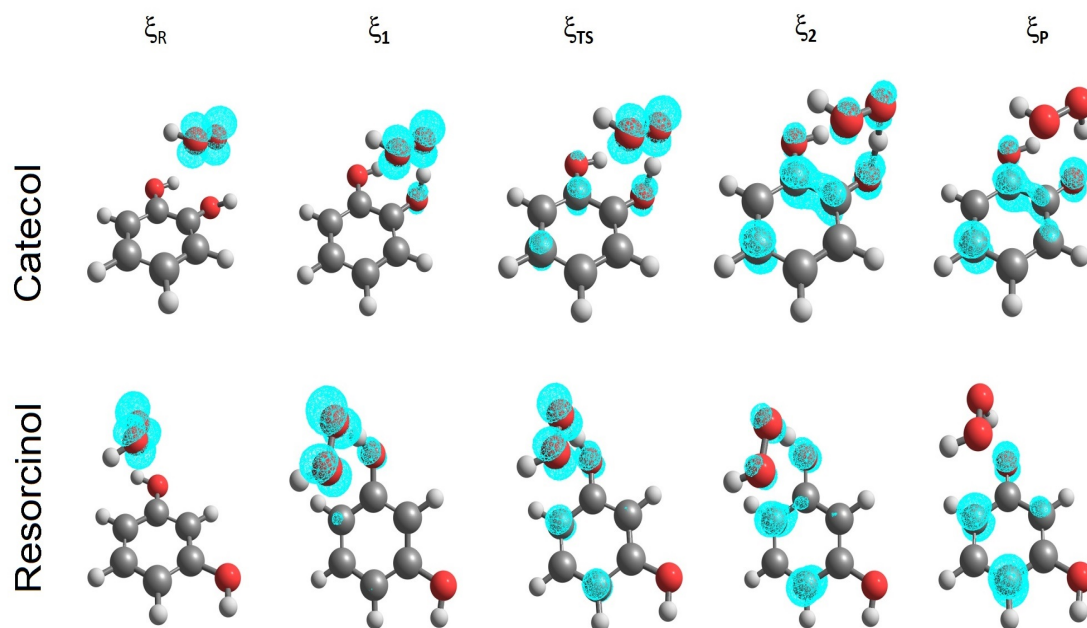


Figura 4.5. Densidad de espín en los puntos críticos: ξ_R , ξ_1 , ξ_{TS} , ξ_2 y ξ_P . Los cálculos se realizaron con M05-2X/6-311++G(d,p).

El trabajo de reacción W_2 ($\xi_1 \rightarrow \xi_{ET}$) explica la transferencia de espín de $0.06e$ desde el oxígeno del radical al oxígeno del fenol. Mientras que W_3 ($\xi_{ET} \rightarrow \xi_2$) está asociado con una densidad de espín de aproximadamente $0.10e$ distribuida en los anillos aromáticos del catecol y resorcinol. Por lo tanto, los cambios electrónicos que predominan en W_3 corresponden a una mayor distribución de la densidad de espín en el anillo aromático, éstos se favorecen más en el catecol que en el resorcinol, como puede corroborarse en el valor de W_3 de la Tabla 4.4.

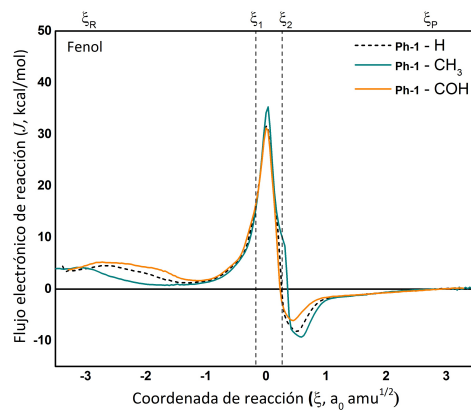
Flujo electrónico de reacción

Para los conformeros de fenol, *orto* y *meta*-dihidroxibenceno, se calculó el flujo electrónico de reacción $J(\xi)$ usando la ecuación (2.53). Dado que la TH al radical $\text{HOO}\bullet$ representa en su conjunto un sistema de capa abierta, se calcularon los potenciales químicos definidos en la TFD-SP empleando la expresión (2.48) a lo largo de la coordenada de reacción.

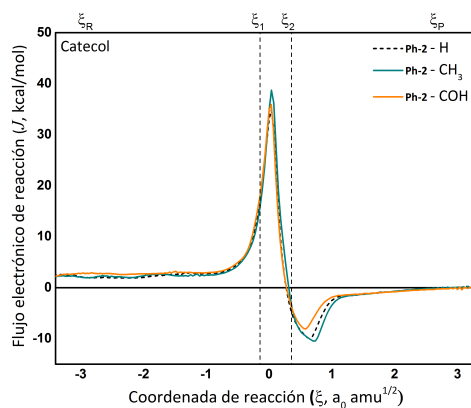
Observamos en la Figura 4.6 que la tendencia seguida por $J(\xi)$ es similar para los tres casos (fenol, catecol y resorcinol) con los sustituyentes $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$ y $-\text{COH}$. El $J(\xi)$ inicia con una tendencia de equilibrio hasta abandonar la región del reactivo donde comienza a desarrollarse un pico positivo que alcanza un máximo dentro de la región del estado de transición. Esto significa que la mayor parte de la actividad electrónica tiene lugar dentro de la región del estado de transición. Los valores positivos de $J(\xi)$ indican que los procesos de fortalecimiento y formación de enlaces impulsan la reacción. En particular, este pico puede atribuirse a la prevalencia del proceso de formación de enlaces OH para producir peróxido de hidrógeno. Entonces, vemos en la región del producto un pico negativo que indica que los procesos de debilitamiento de los enlaces impulsan la reacción en esta región. Los valores negativos del flujo electrónico están asociados con la ruptura de OH, así como también al debilitamiento de los enlaces dentro de los anillos aromáticos. Finalmente, el $J(\xi)$ toma valores de cero que indica que la actividad electrónica disminuye y la reacción se termina.

Las pequeñas diferencias observadas en los tres sistemas de fenol, catecol y resorcinol, se asocian con la intensidad del flujo electrónico, en el caso del sistema resorcinol es 10 kcal mol^{-1} más intenso que en fenol y catecol. El sustituyente $-\text{CH}_3$ dona electrones al anillo por el enlace sigma $\text{C}^{\delta+}(\text{CH}_3)-\text{C}^{\delta-}$ (anillo), generando deslocalización en el anillo aromático (como también

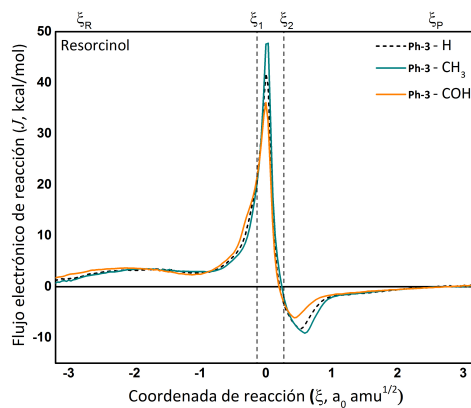
se mostró en la Figura 4.1). Dado que el grupo activador está dirigido a partir de las posiciones en *orto* y *para*, el efecto electrónico más grande ocurre para las reacciones con resorcinol, porque el grupo OH (participante en la transferencia de hidrógeno) está en la posición *para* con respecto al sustituyente $-\text{CH}_3$.



(a)



(b)



(c)

Figura 4.6. Perfiles de flujo electrónico de reacción, $J(\xi)$, para: (a) fenol, (b) catecol y (c) resorcinol.

Análisis de población electrónica

Con el fin de complementar los resultados de flujo electrónico de reacción, se obtuvieron órdenes de enlace a partir del análisis de orbitales naturales de enlace (Figura 4.7), para identificar la actividad electrónica principal que tiene lugar durante la reacción, como se mostró a través de $J(\xi)$. En particular, todas las reacciones con los diferentes sustituyentes mostraron tendencias similares, sin grandes diferencias. En primer lugar, observamos que la mayor parte de la actividad electrónica se concentra en la región del estado de transición, tal como se predijo en los perfiles de $J(\xi)$. El perfil de $J(\xi)$ y el análisis de orden de enlace muestran de forma consistente

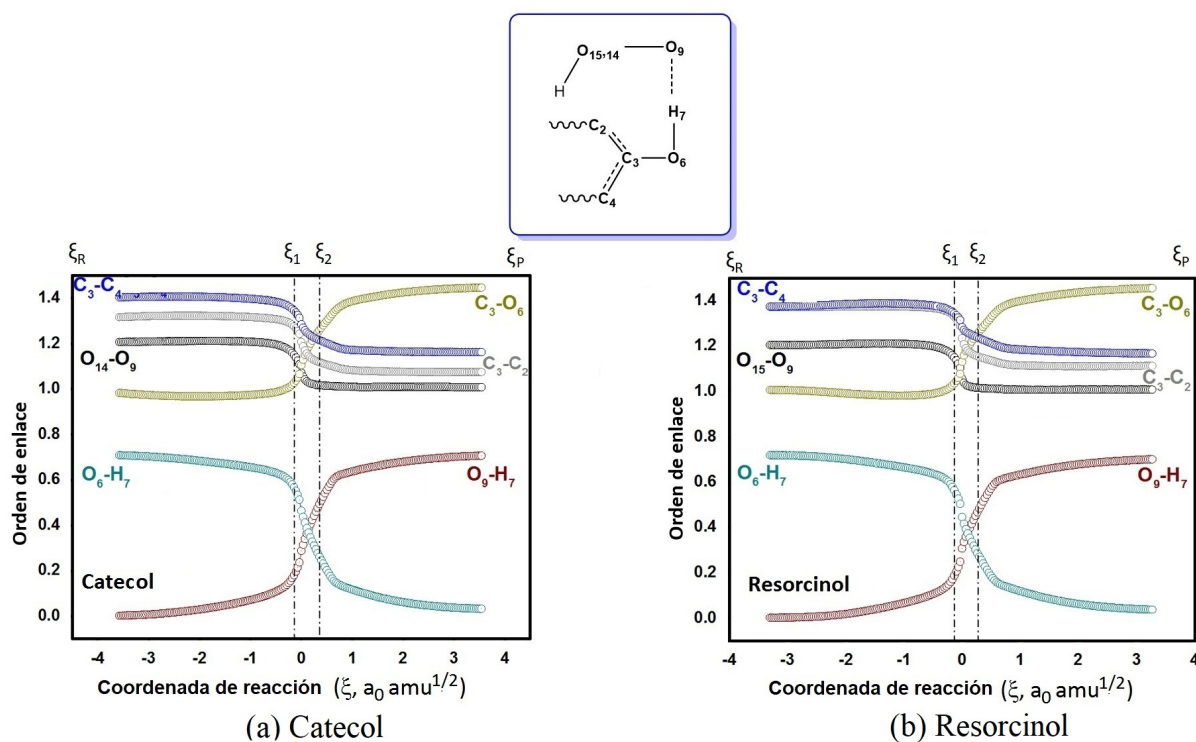


Figura 4.7. Análisis de orbital natural de enlace para (a) catecol y (b) resorcinol en función de la coordenada de reacción. Longitud de enlace C₃-C₄ (azul), C₃-C₂ (gris), C₃-O₆ (café), O₆-H₇ (azul claro), O₉-H₇ (rojo), O₁₄-O₉ (catecol, negro) y O₁₅-O₉ (resorcinol, negro).

que todas las reacciones comienzan con una condición de equilibrio en la densidad electrónica de ξ_R a ξ_1 . Posteriormente, en la región de estado de transición se presentan cambios espontáneos en la densidad electrónica asociados principalmente a la formación de enlaces O₉-H₇ y el fortalecimiento de enlaces C₃-O₆. Sin embargo, en la región del producto, los reordenamientos de densidad electrónica no espontánea se deben principalmente a la ruptura del enlace O₆-H₇ y al

debilitamiento de los enlaces C₃-C₂ y C₃-C₄ que pertenecen al anillo aromático. Las reacciones terminan cuando el $J(\xi)$ deja de cambiar, dando lugar a un estado de equilibrio para todas las propiedades electrónicas.

4.2.3. Mecanismo de transferencia de protón

El mecanismo 2 de la Tabla 4.1 representa la transferencia de protón al radical HOO•, en esta reacción se calcularon para catecoles y resorcinoles las cantidades de ΔG a 298 K. Para transferir el protón al radical, ocurre una disociación del enlace O-H de uno de los grupos OH unidos al anillo aromático etiquetados como H_a^+ y H_b^+ , de acuerdo a la Figura 3.1. Los valores de ΔG de estos procesos se reportan en la Tabla 4.5, en ella se muestran los promedios de los conformeros de catecoles y resorcinoles para cada uno de los sustituyentes.

En la Tabla 4.5 vemos que todos los valores de ΔG son positivos, mayores que los valores obtenidos para la transferencia de electrón y transferencia de hidrógeno. Por lo que podemos decir que la transferencia de protón no es termodinámicamente viable. Vemos además, que no hay distinción entre los protones que se transfieren, ya que la diferencia de ΔG entre la transferencia de H_a^+ y H_b^+ es relativamente muy pequeña y el efecto del sustituyente tampoco es importante, estos resultados concuerdan con lo observado cuando se analizó la reactividad intrínseca.

Tabla 4.5. Valores de energía de Gibbs para el mecanismo de transferencia de protón con el radical HOO• a 298 K. Todas las cantidades están en kcal/mol.

Sustituyente	B3LYP				M05-2X			
	<i>orto</i>		<i>meta</i>		<i>orto</i>		<i>meta</i>	
	H_a^+	H_b^+	H_a^+	H_b^+	H_a^+	H_b^+	H_a^+	H_b^+
-H	55.24	53.44	55.12	55.11	53.10	51.49	52.98	52.98
-CH ₃	57.00	54.88	56.06	55.62	54.21	52.00	54.09	53.36
-CH ₂ CH ₃	56.42	54.19	56.04	55.54	54.34	51.96	54.04	53.40
-(CH ₂) ₂ CH ₃	56.31	54.20	56.01	55.60	54.12	52.56	53.86	53.52
-CH=CH ₂	53.99	53.52	53.68	53.10	51.96	51.52	51.93	51.35
-CH=CHCOOH	50.75	52.29	49.68	48.43	48.74	49.97	48.81	47.88
-COH	46.66	52.79	47.99	50.41	45.23	51.11	46.43	48.42
-COOH	49.48	51.48	49.25	51.89	47.84	49.57	47.14	19.48
-CO(CH ₂) ₄ CH ₃	50.68	52.20	50.25	54.15	48.96	50.38	48.38	51.85

4.3. Conclusiones

Se comparó la actividad de catecoles y resorcinoles sustituidos, actuando como antiradicales o antioxidantes contra radicales HOO^\bullet , mediante una variedad de herramientas de la química computacional. En la transferencia de electrón hacia el radical HOO^\bullet , los valores de ΔG muestran que se favorece en catecoles, ya que $\Delta G_{\text{catecol}} < \Delta G_{\text{resorcinol}}$. Sin embargo, para todos los casos aquí estudiados, el proceso es siempre endergónico.

La transferencia de protón al radical HOO^\bullet no es termodinámicamente viable ya que los valores de ΔG son mayores a cero, por encima de los valores obtenidos por transferencia de electrón.

Para el mecanismo de transferencia de hidrógeno al radical HOO^\bullet , los grupos electrodonadores presentan valores de $\Delta G < 0$ y los electroaceptores aumentan el valor de ΔG , donde los sustituyentes $-\text{COH}$, $-\text{COOH}$ y $-\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ toman valores positivos. De acuerdo con los valores de ΔG , el mecanismo termodinámicamente favorable es la transferencia de un átomo de hidrógeno.

Tanto para la transferencia de electrón y transferencia de hidrógeno, la sustitución del grupo $\text{CH}=\text{CH}_2$ en el fenol o en los dihidroxibencenos muestran valores más favorables de ΔG . Esto indica que para aumentar la actividad antioxidante de catecoles y resorcinoles es importante la adición de grupos sustituyentes con doble enlace que no contengan $\text{C}=\text{O}$. La tendencia observada con respecto al papel del efecto sustituyente coincide con la obtenida estudiando la reactividad intrínseca.

Se analizaron los efectos estructurales y electrónicos que predominan durante el mecanismo de transferencia de hidrógeno. El análisis de fuerza de reacción permitió determinar la naturaleza física de todas las energías de activación. En este estudio se encontró que las reacciones están regidas en su mayoría por reordenamientos estructurales, sin embargo los efectos electrónicos desempeñaron papeles clave dentro de las regiones del estado de transición donde tiene lugar la mayor parte de la actividad electrónica. Por otro lado, aunque los trabajos estructurales (W_1 y W_4) muestran una mayor contribución con respecto a los trabajos asociados con cambios

electrónicos, se ha demostrado que los cambios electrónicos tienen una importante contribución en el mecanismo de TH, ya que W_3 está relacionado con una mayor distribución de la densidad de espín en el anillo aromático que se favorece principalmente en el catecol. El grupo $-\text{CH}_3$ disminuye las energías de activación y reacción, en contraste con el grupo $-\text{COH}$ que incrementa ambas energías con respecto a los sistemas no sustituidos. Los resultados en esta sección indican que el mecanismo de transferencia de hidrógeno es favorecido en catecol y resorcinol sustituido con el grupo $-\text{CH}_3$, esto se explica por la distribución de la carga negativa adicional suministrada al anillo aromático por el grupo donador de electrones $-\text{CH}_3$.

5

Mecanismos de oxidación de los compuestos fenólicos: AC, 4HR, EDHB y E-2,4-DHB

El pardeamiento enzimático es un mecanismo que involucra a la polifenoloxidasas, una enzima que lleva a cabo un proceso de oxidación de compuestos fenólicos, dando lugar a la síntesis de polímeros llamadas melaninas. La presencia de PPO en alimentos de origen vegetal provoca cambios organolépticos, que en algunos casos se llega a tener un producto indeseable para el consumidor.

Se ha encontrado que la síntesis de compuestos análogos al ácido clorogénico (AC), sustrato de la enzima PPO, como el 4-hexilresorcinol (4HR) pueden inhibir la enzima polifenoloxidasas ya sea mediante la interacción con el sitio activo para provocar la inactivación de la enzima e incluso por competencia catalítica junto con los sustratos de la enzima.

De acuerdo a los resultados obtenidos en los capítulos 3 y 4, se seleccionó el mecanismo de TH para analizar la capacidad antioxidante del AC y 4HR, usando la metodología de fuerza de reacción y flujo electrónico de reacción. Además, para comparar el efecto sustituyente, se añadió al estudio los compuestos: 3,4-dihidroxibenzoato de etilo y 2,4-dihidroxibenzoato de etilo. También se analizó el mecanismo de formación del aducto radical OOH^\bullet con el AC y 4HR, usando la misma metodología de fuerza y flujo electrónico de reacción.

5.1. Metodología

En la Figura 5.1 se muestran las moléculas de estudio para esta sección, que son el AC, 4HR, 3,4-dihidroxibenzoato de etilo (EDHB) y 2,4-dihidroxibenzoato de etilo (E-2,4-DHB).

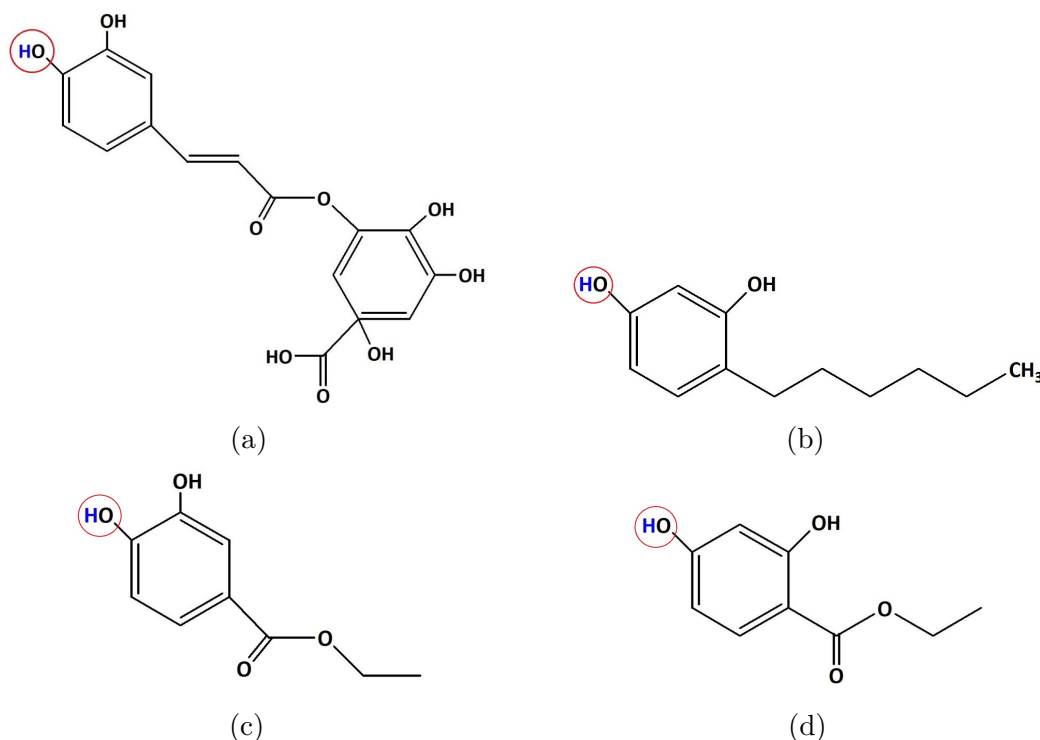


Figura 5.1. Estructuras químicas de (a) AC, (b) 4HR, (c) EDHB y (d) E-2,4-EDHB. El átomo de hidrógeno en color azul indica el sitio donde se lleva a cabo la TH.

Todas las estructuras fueron optimizadas con el funcional de intercambio y correlación M05-2X y el conjunto de base 6-311++G**. Se analizaron los valores propios del Hessiano de cada estructura para verificar que fueran un mínimo en la superficie de energía potencial. Además, se incluyó una optimización de geometría con el modelo implícito SMD, usando como disolvente el agua.

Para cada una de las reacciones se realizó una búsqueda de los estados de transición que conectan a los reactivos y productos para los mecanismos de transferencia de hidrógeno y formación del aducto radical, estos estados de transición se confirmaron mediante la presencia de una sola frecuencia imaginaria.

Las reacciones de TH se analizaron mediante los conceptos de fuerza de reacción, $F(\xi)$ (2.50) y flujo electrónico de reacción, $J(\xi)$ (2.53). Para evaluar estos dos índices se localizaron las trayectorias de mínima energía a través de la coordenada intrínseca de reacción.

En esta sección, además se analizó el mecanismo de la formación del aducto radical con los compuestos de AC y 4HR, mediante la reacción:

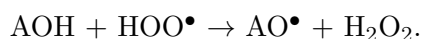


Para este mecanismo, se empleó la misma metodología que se usó para la TH. Todos los cálculos se realizaron mediante el código Gaussian 09.⁶²

5.2. Discusión de resultados

5.2.1. Mecanismo de transferencia de hidrógeno

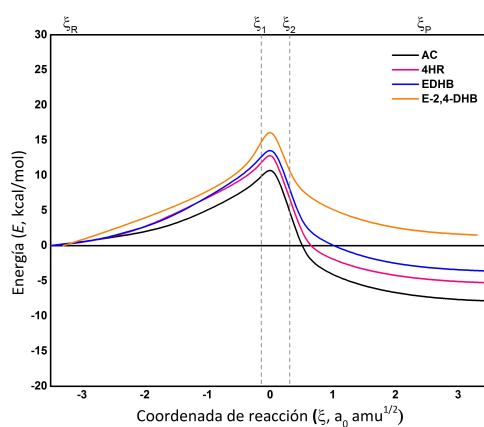
La TH se evaluó mediante los conceptos de fuerza de reacción y flujo electrónico de reacción, para comprender los cambios estructurales y electrónicos que ocurren durante el proceso:



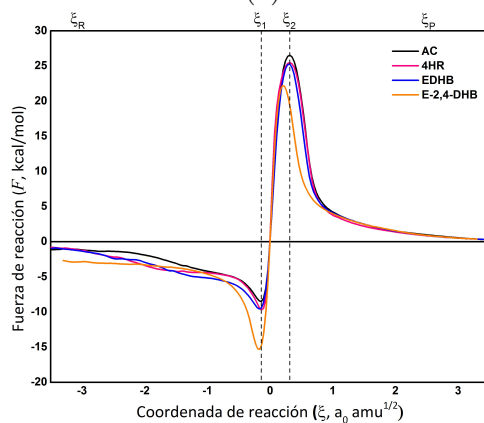
Se presenta en la Figura 5.2a, los perfiles de energía para el mecanismo de TH de los compuestos de AC, 4HR, EDHB y E-2,4-DHB, donde la energía de reacción es relativa al primer valor del IRC que corresponde al reactivo en cada uno de ellos. En este gráfico, se observa que el orden de energía es: AC < 4HR < EDHB < E-2,4-DHB. Para los compuestos AC, 4HR y EDHB, la reacción es exergónica, $\Delta G < 0$, mientras que para el compuesto E-2,4-DHB es endergónico, $\Delta G > 0$.

Una característica que podemos notar entre los compuestos analizados es el grupo unido directamente al anillo aromático. En el AC y 4HR, presentan en su estructura un grupo alquilo, mientras que los compuestos EDHB y E-2,4-DHB, tienen un carbonilo. Lo cual concuerda con lo obtenido en el capítulo 3 y 4, donde la sustitución de grupos electrodonadores en compuestos fenólicos favorecen la TH, en cambio la reacción es menos favorecida con grupos electroaceptores.

Para cada uno de los perfiles de energía, se hizo la derivada de la $E(\xi)$ a lo largo de la coordenada de reacción de acuerdo con la ecuación 2.50. Esto permitió definir zonas de la reacción a través de puntos críticos, los cuales se muestran en los perfiles de fuerza de reacción mediante líneas punteadas en la Figura 5.2b. Con los perfiles de fuerza de reacción, se obtuvieron los parámetros energéticos de trabajos de reacción, energías de reacción y de activación. Las cantidades de estos parámetros se muestran en la Tabla 5.1.



(a)



(b)

Figura 5.2. (a) Perfiles de energía, $E(\xi)$, y (b) fuerzas de reacción, $F(\xi)$.

En la Tabla 5.1 vemos que para todas las moléculas, las contribuciones estructurales que representan W_1 y W_4 son las que tienen valores más grandes en las reacciones de TH, en comparación con las contribuciones electrónicas W_2 y W_3 , donde los valores son más pequeños. A pesar de que los valores de W_1 y W_4 son mayores que W_2 y W_3 , la contribución dominante para definir el signo de ΔE° es W_3 .

De acuerdo con los valores de ΔE° , la reacción de TH con AC es termodinámicamente más favorable, seguido de los compuestos de 4HR, EDHB y, por último, E-2,4-DHB. En este mismo orden se presenta también en la energía de activación.

Los resultados de la Tabla 5.1, están en acuerdo con lo obtenido en los capítulos anteriores, ya que la reactividad de este tipo de reacciones dependerá del grupo sustituyente que esté unido al anillo aromático. El AC y 4HR tienen sustituyentes de tipo electrodonador ($-\text{CH}=\text{CH}_2$ y $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$, respectivamente), que favorecen la reactividad dando lugar a la estabilización del estado de transición y del producto. En cambio, EDHB y E-2,4-DHB tienen sustituyentes de tipo electroceptor ($-\text{COOR}$) que no favorecen la TH debido a la desestabilización del anillo aromático.

Tabla 5.1. Trabajos de reacción (W_n), energías de reacción (ΔE°) y energías de activación (ΔE^\ddagger) asociados con el proceso de TH, para: AC, 4HR, EDHB y E-2,4-EDHB. Todas las cantidades están en kcal/mol.

Molécula	W_1	W_2	W_3	W_4	ΔE°	ΔE^\ddagger
AC	9.86	0.80	-5.86	-12.67	-7.86	10.66
4HR	11.80	0.96	-6.15	-11.91	-5.29	12.77
EDHB	12.32	1.17	-5.44	-11.66	-3.61	13.49
E-2,4-DHB	14.37	1.66	-2.91	-11.61	1.51	16.03

Para entender los cambios electrónicos que ocurren en las reacciones de TH con los compuestos de la Figura 5.1, se calculó el flujo electrónico de reacción aplicando la derivada de $\mu(\xi)$ a lo largo de la coordenada de reacción.

Se aprecia, en la Figura 5.3, que las tendencias de los perfiles de flujo electrónico de reacción son similares a las obtenidas en la Figura 4.6. En todos los casos, la mayor actividad electrónica se presenta en la región del estado de transición, que probablemente está relacionada con formación de enlaces OH para producir H_2O_2 y el pico negativo en la región de los productos podría estar asociado al debilitamiento de enlaces, principalmente dentro del anillo aromático y del enlace OH del fenol, como se observó para los dihidroxibencenos en el capítulo anterior.

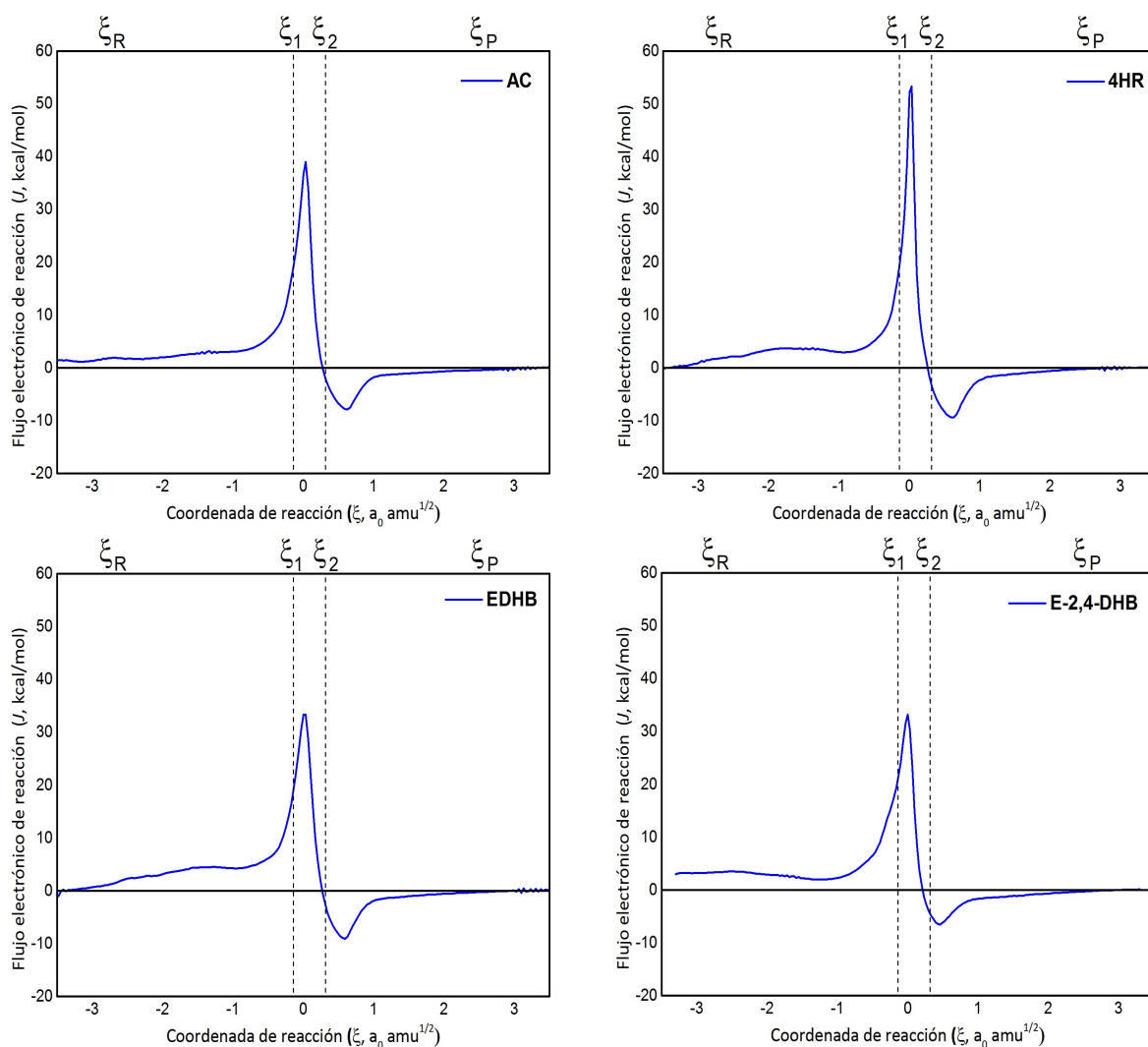


Figura 5.3. Perfiles de flujo electrónico de reacción, $J(\xi)$, para: AC, 4HR, EDHB y E-2,4-DHB.

5.2.2. Mecanismo de formación del aducto-radical

Se analizó el mecanismo de formación del aducto-radical (FAR) solamente para los compuestos de AC y 4HR con el radical HOO^\bullet . Primero se calcularon los cambios de energía de Gibbs en diferentes sitios señalados en la Figura 5.4. De estos resultados, los sitios 5 para el AC y 6 para el 4HR resultaron ser las posiciones termodinámicamente más favorables para la formación del aducto con valores de ΔG de -0.53 y 11.31 kcal/mol, respectivamente.

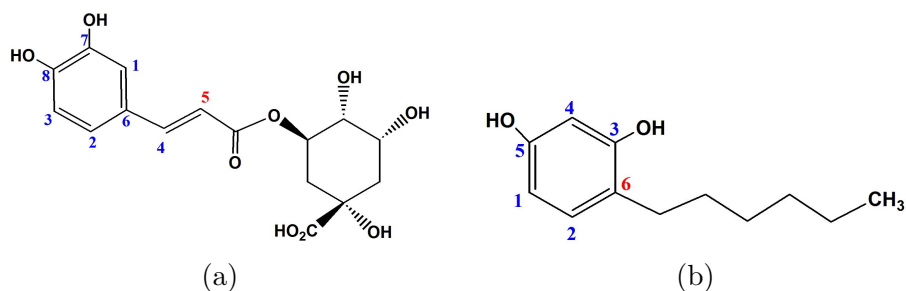


Figura 5.4. Estructuras de (a) AC y (b) 4HR. Los números señalan los sitios probados para el mecanismo de FAR.

A partir de estos resultados, se caracterizó el mecanismo de formación del aducto radical usando el método de $F(\xi)$ y $J(\xi)$ para el AC (Figura 5.4a) y el 4HR (Figura 5.4b).

El perfil de energía de la FAR para el AC se muestra en la Figura 5.5a, se observa que este proceso es exergónico con valores de energía de reacción, $\Delta E^\circ = -3.22$ kcal/mol y con una barrera energética de $\Delta E^\ddagger = 11.10$ kcal/mol.

De acuerdo con el perfil energético se evaluó $F(\xi)$ y se calcularon los trabajos asociados a las regiones $[\xi_R \rightarrow \xi_1]$, $[\xi_1 \rightarrow \xi_{ET}]$, $[\xi_{ET} \rightarrow \xi_2]$ y $[\xi_2 \rightarrow \xi_P]$ (Figura 5.5b). Donde se obtuvieron los siguientes valores: $W_1=7.87$, $W_2=3.22$, $W_3 = -5.53$ y $W_4=-8.79$. Estas cantidades indican que en esta reacción predominan las contribuciones W_1 y W_4 , ya que presentan valores grandes respecto a W_2 y W_3 , por tanto las reacciones de FAR son impulsados en gran medida por efectos estructurales. Sin embargo, W_3 que corresponde a cambios electrónicos menos importantes, parece determinar el signo negativo de ΔE° .

Dado que la FAR del AC con el radical HOO^\bullet es un sistema de capa abierta, se calculó el potencial químico con la ecuación (2.48) para evaluar $J(\xi)$. En el gráfico de la Figura 5.6a, el flujo electrónico inicia con valores cercanos a cero y conforme se acerca al estado de transición, el $J(\xi)$ es positivo, lo que indica cambios espontáneos en la densidad electrónica que pudieran estar relacionados con la unión covalente entre el oxígeno del radical y el átomo de carbono 5 del AC (Figura 5.4a). A partir de la región del estado de transición, el $J(\xi)$ es menor a cero, lo que muestra cambios no espontáneos de la densidad electrónica y probablemente esté relacionado con el debilitamiento del enlace O-O del radical y del doble enlace entre los carbonos $\text{C}_5 - \text{C}_4$. Finalmente, el flujo electrónico toma valores cercanos a cero, lo cual implica la relajación estructural del AC con el HOO^\bullet .

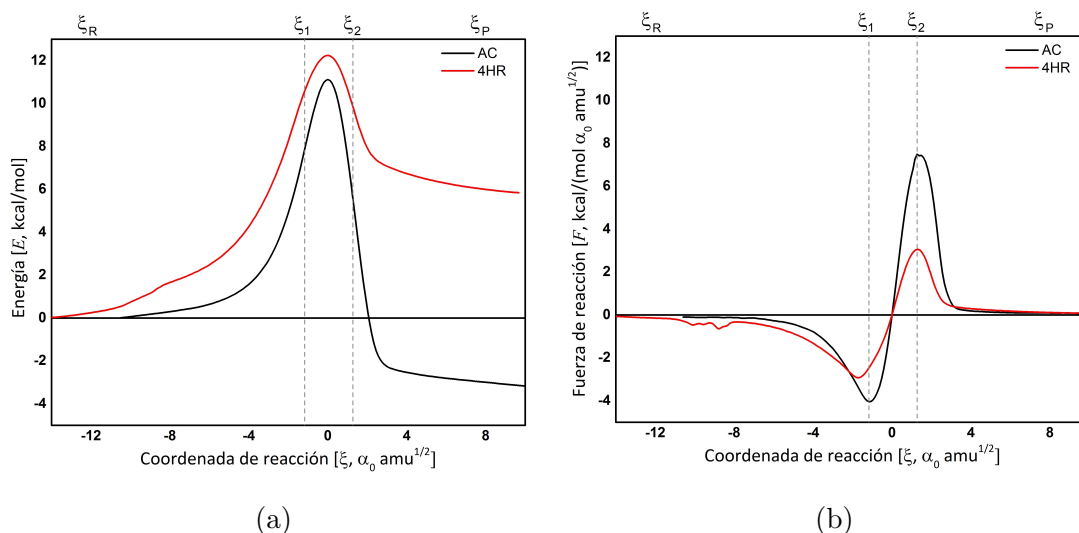


Figura 5.5. (a) Perfiles de energía, $E(\xi)$ y (b) fuerzas de reacción, $F(\xi)$, para: AC (negro) y 4HR (rojo).

Un análisis similar al del AC, se realizó para la formación del aducto radical con 4HR (Figura 5.4b). El perfil de energía de este mecanismo se caracteriza por ser una reacción endérgica con valores de energía de reacción, $\Delta E^\circ = 5.84 \text{ kcal/mol}$ y con una barrera energética de $\Delta E^\ddagger = 12.23 \text{ kcal/mol}$. Se calcularon los valores para la $F(\xi)$ y los trabajos asociados a las regiones $[\xi_R \rightarrow \xi_1]$, $[\xi_1 \rightarrow \xi_{ET}]$, $[\xi_{ET} \rightarrow \xi_2]$ y $[\xi_2 \rightarrow \xi_P]$ (Figura 5.5). Así, se obtuvieron las cantidades de $W_1=9.18$, $W_2=3.06$, $W_3=-2.43$ y $W_4=-3.96$. Al igual que en el AC, los trabajos asociados a cambios estructurales (W_1 y W_4) son mayores que los trabajos asociados a W_2 y W_3 , en este caso los efectos estructurales son los que determinan un proceso endérgico.

En la Figura 5.6b, muestra el flujo electrónico para el mecanismo de FAR con 4HR. En este gráfico observamos en la región de los reactivos, valores negativos de $J(\xi)$, que pudieran estar asociados no sólo al debilitamiento del enlace O-O del radical HOO^\bullet sino también a cambios estructurales en el anillo. Posteriormente, el valor de $J(\xi)$ aumenta en la región del estado de transición, que es donde se fortalece el enlace covalente entre el 4HR y el HOO^\bullet . En la región de los productos toma valores menores a cero, que están relacionados con el debilitamiento de los enlaces del anillo aromático en el 4HR. Finalmente, hay una relajación estructural del 4HR con el HOO^\bullet debido a que $J(\xi)$ presenta valores cercanos a cero.

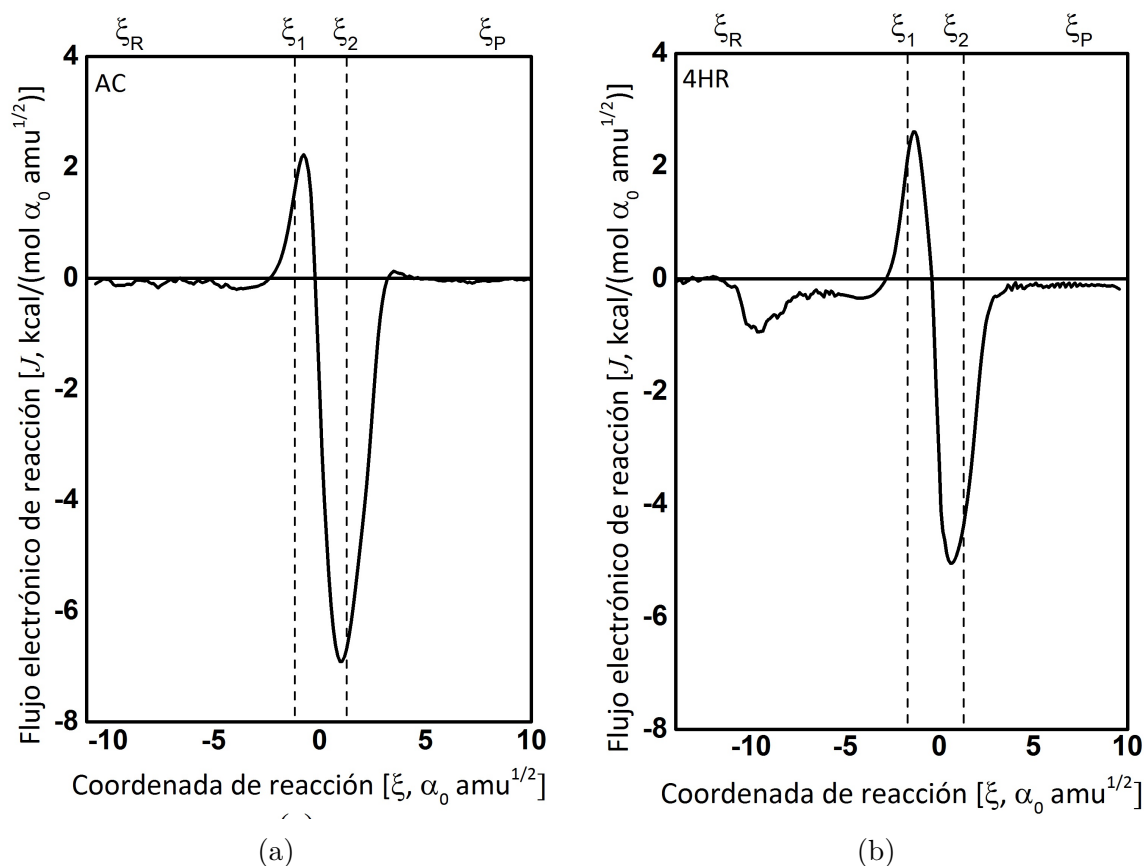


Figura 5.6. Perfiles de flujo electrónico de reacción, para: (a) AC y (b) 4HR.

5.3. Conclusiones

En esta sección se estudiaron a los compuestos de AC, 4HR, EDHB y E-2,4-DHB para analizar la TH frente al radical OOH^\bullet . Se usaron los conceptos de fuerza de reacción y flujo electrónico de reacción, donde las tendencias de los perfiles de reacción mostraron similitudes con las obtenidas en el capítulo 4, en el que se emplearon compuestos dihidroxibencenos con diferentes sustituyentes con propiedades químicas electroceptoras y electrodonadoras. Con los resultados obtenidos en este capítulo, podemos corroborar que hay una influencia del sustituyente sobre la reactividad.

Las contribuciones estructurales que representan W_1 y W_4 , son las que predominan en las reacciones de TH, en comparación con las contribuciones electrónicas, W_2 y W_3 , donde los valores son más pequeños. De acuerdo con los valores de ΔE° y ΔE^\ddagger , la reacción de transferencia de hidrógeno con ácido clorogénico es más favorable termodinámica y cinéticamente, en comparación con los compuestos de 4HR, EDHB y E-2,4-DHB.

En todos los casos, el $J(\xi)$ muestra una mayor actividad electrónica en la región del estado de transición, que probablemente está relacionada con formación de enlaces OH para producir H_2O_2 y los valores negativos en la región de los productos podrían estar asociados al debilitamiento de enlaces, principalmente dentro del anillo aromático y del enlace OH del fenol.

Para los mecanismos de formación del aducto radical HOO^\bullet , los resultados muestran que con el AC el proceso es exergónico, ya que los efectos electrónicos predominan en la región del estado de transición, lo que favorece la reacción. En cambio para el 4HR, la reacción es endergónica debido a que hay un efecto estructural importante al inicio de la reacción que implica que ésta no se favorezca. El flujo electrónico de reacción para el mecanismo de FAR, muestra que tanto para el 4HR y AC, $J(\xi)$ presenta valores positivos cuando se forma el enlace covalente entre el compuesto fenólico y el radical. En cambio, los valores negativos de $J(\xi)$, podrían estar relacionados con el debilitamiento del enlace en O-O del radical HOO^\bullet y en los enlaces adyacentes donde se une el radical.

6

Interacciones no covalentes en compuestos relacionados con el pardeamiento enzimático

Como se mencionó en el capítulo 3, en la literatura se ha propuesto la presencia de un enlace de hidrógeno intramolecular (EHI) en el catecol y sus derivados con una energía estimada en 4.1 kcal/mol.^{63,65} En el mismo capítulo mostramos que este EHI no influye en las propiedades antioxidantes de catecoles con los diferentes sustituyentes. Aquí se reporta el análisis de la posible interacción tipo enlace de hidrógeno O-H...O en la estructura del catecol.

Por otro lado, se encontró que al agregar β -CD en presencia de 4HR aumenta la inhibición del pardeamiento enzimático con respecto a cuando se agregan por separado.¹⁵ Recientemente se ha mostrado que la β -CD puede actuar como un antioxidante secundario, debido a que puede mejorar la capacidad antioxidante de otros compuestos y a que forma complejos con ellos, protegiéndolo de la oxidación.^{16,66}

Las ciclodextrinas son compuestos macrocíclicos, construidos a partir de unidades de glucopiranosas unidas mediante enlaces α -(1,4) glucosídicos (Figura 6.1a). De acuerdo al número de unidades de glucosa se clasifican en α -ciclodextrina con 6 unidades, β -ciclodextrina con 7 unidades y σ -ciclodextrina de 8 unidades.^{8,67} A partir de estructuras de rayos X, se encontró que las ciclodextrinas presentan grupos hidroxilos secundarios que se encuentran en el borde más ancho del anillo y grupos hidroxilos primarios en el borde más estrecho, además de hidrógenos apolares en C₃ y C₅ y oxígenos éter que se encuentran orientados al interior de la cavidad (Figura 6.1b). Estas características le proporcionan a la molécula una cavidad con carácter hidrofóbico y la parte exterior carácter hidrofílico, que la describen en su conjunto como un *micro entorno heterogéneo*.⁸ Debido a estas características, las ciclodextrinas son capaces de formar complejos de inclusión con una amplia variedad de moléculas.

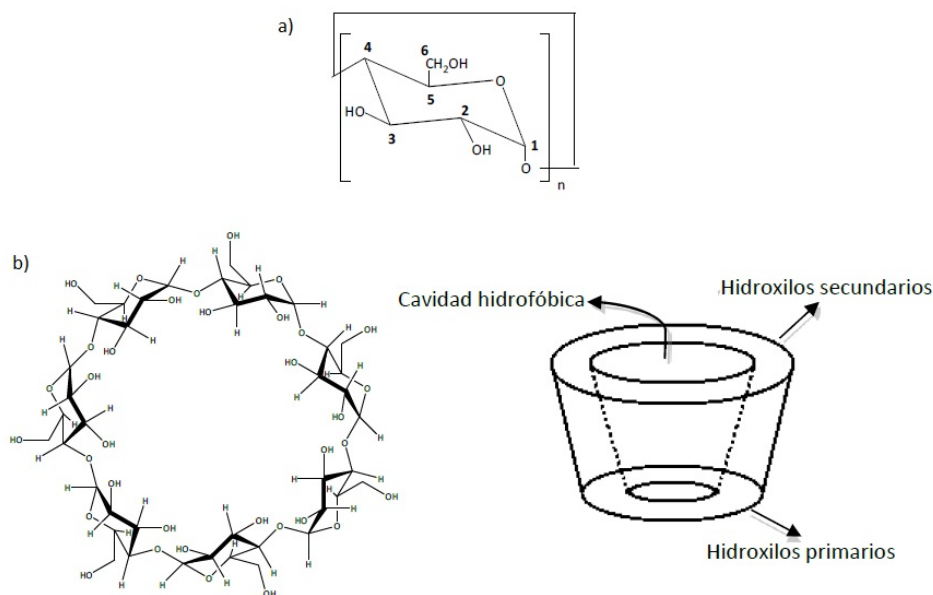


Figura 6.1. a) Unidad estructural de glucopiranososa y b) Estructura química de la β -ciclodextrina.

La química computacional es una herramienta útil para el análisis de las ciclodextrinas y sus complejos de inclusión, ya que complementa las observaciones experimentales. En la literatura existen estudios que muestran cálculos con métodos semiempíricos en el análisis de ciclodextrinas individuales usando métodos como CNDO/2, AM1 y PM3.⁶⁷ También se han realizado cálculos para las ciclodextrinas con mecánica molecular y simulaciones de dinámica molecular usando los campos de fuerza Amber, MM2, CHARMM, CVFF, PIMM, MMX, TRIPOS, GROMOS, entre otros.

En la formación de complejos de inclusión entre α , β y γ -ciclodextrinas con compuestos fenólicos se han empleado también métodos semiempíricos (MP1 y AM1).⁶⁸⁻⁷⁰ Además, en el estudio de estos complejos de inclusión se ha usado Teoría de Funcionales de la Densidad con funcionales de intercambio y correlación SVWN, BLYP, PBE y PBE0 combinados con los conjuntos de base doble- ζ (DZVP) y triple- ζ (TZVP).⁷¹

Un estudio del potencial electrostático para la α CD indicó que posee un momento dipolar, que establece la contribución positiva para el borde que contiene los grupos OH primarios y la contribución negativa se orienta hacia el borde de los grupos OH secundarios. De esta manera, se puede determinar la posición del sustrato en función de la carga o del momento dipolar dentro de la cavidad.⁷¹ De manera similar, un estudio para la β -CD hace referencia a que el potencial electrostático muestra una contribución positiva al interior de la cavidad y la contribución negativa se encuentra en la superficie externa de la ciclodextrina.⁷²

En un trabajo teórico-experimental se estudiaron las propiedades termodinámicas de los complejos de ácido clorogénico y ácido cafeico con β -ciclodextrina, de acuerdo con datos espectroscópicos se elucidaron las posiciones de cada compuesto fenólico dentro de la cavidad de la β -ciclodextrina y se calcularon las constantes de unión de los complejos. Ellos concluyen que la estabilización en la formación de complejos se debe a las interacciones de van de Waals y enlaces de hidrógeno. Además, mediante un estudio de dinámica molecular confirmaron las observaciones experimentales.⁷³ La formación de estos complejos estables apoya la hipótesis de que las ciclodextrinas pueden ser antioxidantes secundarios. En este capítulo, se muestran los resultados del estudio de las interacciones de β -CD con ácido clorogénico y 4-hexilresorcinol.

6.1. Metodología

Con las estructuras optimizadas del *orto*-dihidroxibenceno y sus derivados usando la metodología implementada en el capítulo 3, se estudió la posible existencia de un enlace de hidrógeno intramolecular (EHI) O-H \cdots O en el anillo del catecol. Para analizar esta interacción se usaron la teoría de átomos en moléculas (AIM),⁷⁴ el índice de interacciones no covalentes (NCI)⁷⁵ y la función de localización electrónica (ELF).⁷⁶ Estos índices nos pueden indicar la presencia y fuerza de esta interacción,

Por otro lado, en un estudio previo se realizaron optimizaciones de los complejos de inclusión de β -ciclodextrina (β -CD) con los compuestos de 4HR y el AC,¹⁹ estas estructuras se utilizaron para caracterizar los enlaces de hidrógeno en la β -CD aislada y en los complejos formados. Para esta caracterización se usaron parámetros geométricos, donde se consideró que las distancias del hidrógeno - aceptor fueran menores o iguales a 3.0 Å, las distancias entre donador-aceptor de 4.0 Å y el ángulo entre los átomos donador-hidrógeno-aceptor, mayores a 90 grados; estos criterios están basados en los definidos por Desiraju para los puentes de hidrógeno C-H \cdots O y O-H \cdots O. También se usaron la teoría AIM y el NCI para corroborar las posibles interacciones encontradas. Todos los cálculos para el análisis de los campos escalares de la densidad se realizaron usando un código basado en unidades de procesamiento gráfico (GPUAM).⁷⁷

6.2. Discusión de resultados

6.2.1. Enlace de hidrógeno intramolecular en catecoles

En el capítulo 3 se discutió la posible existencia de un enlace de hidrógeno intramolecular para los catecoles sustituidos, se observó que estas moléculas no presentan diferencias en su reactividad intrínseca, por tanto concluimos que, de existir, el enlace de hidrógeno intramolecular no tiene relevancia en las propiedades antioxidantes para este tipo de sistemas. Lo anterior indica que es necesario usar metodologías que nos ayuden a discernir la naturaleza de esta interacción.

La Figura 6.2 muestra el resultado del NCI para el catecol. En esta figura vemos dos regiones sobre la isosuperficie dentro de la interacción de O-H \cdots H: una región atractiva (color azul) entre el H \cdots O y una región repulsiva (color rojo) entre los átomos de oxígeno que participan en la interacción. Entonces, por un lado la región entre hidrógeno y oxígeno induce a la formación de un enlace de hidrógeno y por otro, entre oxígeno-oxígeno se evita dicha interacción. Es importante notar que en las interacciones atractivas, el NCI presenta preferentemente zonas de color azul, en este caso vemos que hay una distribución equitativa entre las zonas atractiva y repulsiva.

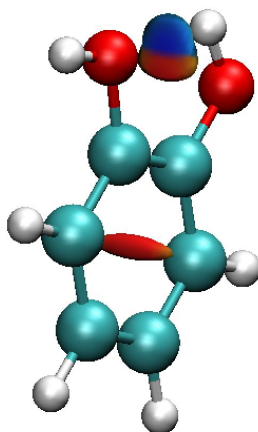


Figura 6.2. Índice de interacción no covalente para el catecol con una isosuperficie de 0.6 u.a.

Para analizar la presencia del EHI en las estructuras de catecol con diferentes sustituyentes, se usó el análisis de la densidad electrónica ($\rho(\mathbf{r})$) mediante la teoría de AIM. Con esta metodología no se encontraron puntos críticos de enlace entre el H y el oxígeno aceptor para todos los catecoles sustituidos. Por lo tanto, bajo esta teoría podemos decir que no existe un enlace de hidrógeno O-H...O.

Así mismo, se caracterizó el enlace covalente O-H_a con propiedades como distancia (d), densidad electrónica ($\rho(\mathbf{r})$) y el laplaciano del enlace O-H_a ($\nabla^2\rho(\mathbf{r})$), para verificar si existe algún efecto en este enlace cuando el átomo H_a está en posición para formar un enlace de hidrógeno o no. Estos resultados se muestran en la Tabla 6.1, donde vemos una reducción del 1% tanto en la longitud del enlace como en la densidad electrónica del enlace O-H_a.

Para saber si estos cambios son relevantes e indican la formación de un enlace de hidrógeno, se construyó un sistema modelo fenol-agua, donde el átomo de hidrógeno es proporcionado por el fenol y se une al oxígeno aceptor de la molécula de agua. Para este modelo, se reportan las mismas propiedades que para los catecoles en la Tabla 6.1, donde el cambio en la longitud del enlace es el mismo que los registrados para algunos catecoles sustituidos. En esta tabla, vemos que hay un efecto importante cuando el sistema fenol-agua tiene presente el enlace de hidrógeno. En cambio, cuando no está presente el enlace, no muestran diferencias de $\rho(\mathbf{r}_c)$ entre el fenol y el catecol; en el caso de $\nabla^2\rho(\mathbf{r}_c)$, la diferencia es pequeña, de 0.0012.

Tabla 6.1. Valores de distancia, d , densidad electrónica, ρ , en el punto crítico del enlace de hidrógeno y laplaciano de la densidad, $\nabla^2\rho(\mathbf{r}_c)$, del enlace O-H_a para catecoles sustituidos.

Sistema	Posible enlace de hidrógeno			Sin enlace de hidrógeno		
	$d(\text{O-H}_a)$	$\rho(\mathbf{r}_c)$	$\nabla^2\rho(\mathbf{r}_c)$	$d(\text{O-H}_a)$	$\rho(\mathbf{r}_c)$	$\nabla^2\rho(\mathbf{r}_c)$
-H	0.97	0.3624	-2.5463	0.96	0.3667	-2.5328
-CH ₃	0.97	0.3627	-2.5459	0.96	0.3669	-2.5321
-CH=CH ₂	0.97	0.3621	-2.5476	0.96	0.3665	-2.5350
-COOH	0.97	0.3611	-2.5481	0.96	0.3659	-2.5394
-CO(CH ₂) ₄ CH ₃	0.97	0.3612	-2.5475	0.96	0.3661	-2.5382
fenol-agua	0.97	0.3530	-2.4920	0.96	0.3667	-2.5316

Se usó la función de localización electrónica (ELF) la cual está representada en la Figura 6.3 para los sistemas de fenol-agua y dos estructuras de catecol, una donde la EHI está presente y otra donde no existe esta interacción. Cuando la molécula de agua no está interactuando con el fenol, la representación de la ELF es simétrica con respecto al plano definido por los tres átomos de esta molécula. Sin embargo, cuando se forma el sistema fenol-agua, la ELF no es simétrica, como se observa en la Figura 6.3a. Por otro lado, para el catecol (Figura 6.3b), la distribución de la ELF muestra la repulsión entre los grupos O-H que están dentro de un plano. De aquí que existe una interacción entre grupos O-H en el catecol y sus derivados, pero no es lo suficientemente fuerte como para producir un punto crítico de enlace y, consecuentemente, la estabilización de estos sistemas no es debido a un enlace de hidrógeno. Estos sistemas presentan predominantemente esta conformación para evitar repulsión entre los pares libres involucrados en cada grupo O-H, como se presenta en la Figura 6.3c. Esta es la razón por la que el supuesto EHI no es relevante en las propiedades antioxidantes. Este es un resultado relevante, ya que en la literatura siempre se ha considerado este EHI como responsable de la estabilización de la estructura del catecol.

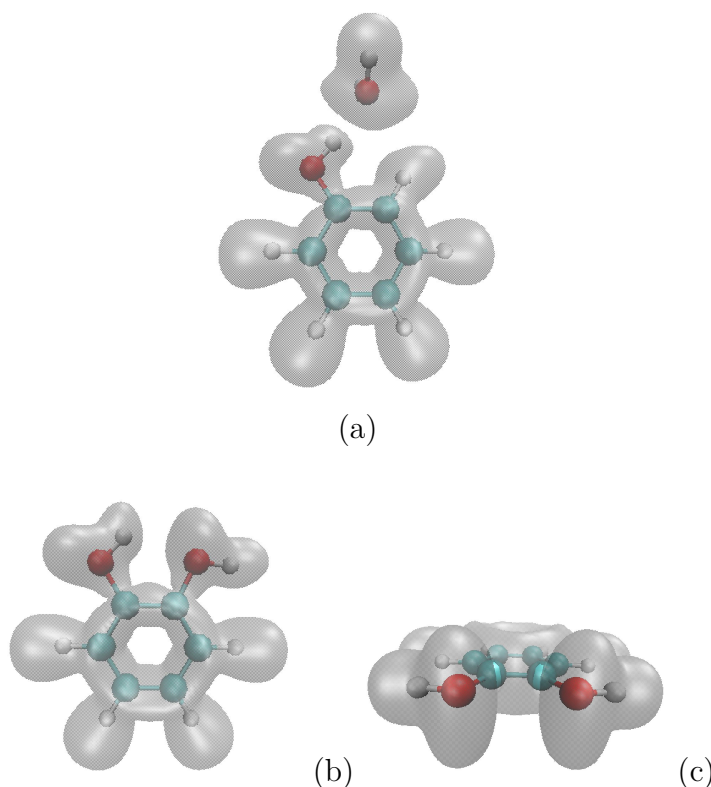


Figura 6.3. Función de localización electrónica, (a) fenol-agua, (b) catecol con EHI y (c) catecol sin EHI.

6.2.2. Interacciones intermoleculares en complejos de inclusión de β -CD

En un estudio previo se obtuvieron diferentes conformeros para los complejos de la β -CD con la molécula huésped: tres con el 4HR y tres para el AC.¹⁹ Para cada uno de ellos se calcularon las energías de complejación ($E_{complejación}$), mediante la aproximación de la supermolécula:

$$E_{complejación} = E_{complejo} - (E_{\beta-CD} + E_{huésped}) \quad (6.1)$$

que corresponde al proceso, β -CD + huésped \rightarrow complejo. En la Tabla 6.2, se muestran las energías de complejación para cada uno de los conformeros; en esta tabla vemos que el conformero I es el más estable para los complejos β -CD - AC y β -CD - 4HR.

Tabla 6.2. Energías de enlace, $E_{complejo}$, para los complejos de β -CD con AC y 4HR. Todas las cantidades están en kcal/mol

Complejo	Conformero	$E_{complejo}$
β -CD - AC	I	-16.83
	II	-15.41
	III	-9.50
β -CD - 4HR	I	-11.61
	II	-10.08
	III	-4.91

En la Figura 6.4, se muestran sólo los conformeros más estables de los complejos de la β -CD con 4HR y AC.

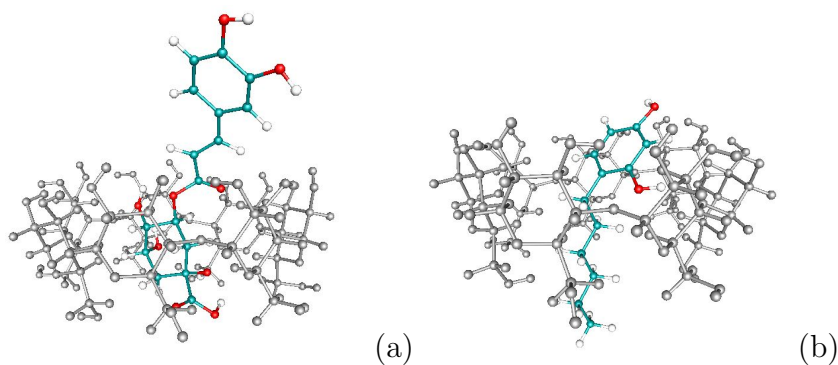


Figura 6.4. Conformeros más estables de β -ciclodextrina con (a) AC y (b) 4HR.

Para todos los conformeros, se identificaron los enlaces de hidrógeno de acuerdo a los criterios estructurales descritos en la metodología de este capítulo. En la Tabla 6.3, se presenta el número de enlaces de hidrógeno para la β -CD y sus complejos. Esta tabla muestra que, los enlaces de hidrógeno presentes en la β -CD aislada se conservan también en los complejos con las moléculas huésped (AC y 4HR). Para todos los complejos, los enlaces de hidrógeno O-H \cdots O se forman principalmente entre el oxígeno (donador) en el grupo éter presente en la β -CD y el oxígeno (aceptor) de los grupos O-H pertenecientes a las moléculas huésped. También se identificaron las interacciones C-H \cdots O, formados entre el oxígeno de los grupos O-H de las moléculas huésped y el enlace C-H en un carbono terciario de la β -CD.

En la Tabla 6.3 vemos que, en todos los complejos, la cantidad de enlaces de hidrógeno del tipo C-H \cdots O superan a los enlaces O-H \cdots O, donde el conformero I del complejo β -CD - AC, es el que presenta mayor número de interacciones C-H \cdots O. Para este conformero, la parte del catecol del AC se encuentra fuera de la cavidad de la β -CD y la parte policíclica forma varias interacciones del tipo C-H \cdots O.

Tabla 6.3. Número de enlaces de hidrógeno para la β -CD y sus complejos con AC y 4HR. Los valores de distancia y ángulos se muestran en las Tablas B.4 - B.10 del Anexo B.

Molécula	Conformero	O-H \cdots O		C-H \cdots O	
		CD	complejo	CD	complejo
β -CD		24		35	
β -CD - 4HR	I	23	2	35	4
	II	23	2	34	5
	III	21	3	33	5
β -CD - AC	I	24	3	32	13
	II	23	2	37	9
	III	24	1	33	3

Los enlaces de hidrógeno obtenidos a partir de criterios geométricos se compararon con los resultados de NCI para cada conformero. En la Figura 6.5, se muestran sólo los conformeros más estables para cada molécula huésped, vemos que las zonas de color azul están relacionados con enlaces de hidrógeno O-H \cdots O y las de color verde corresponden a los enlaces C-H \cdots O, esto concuerda con el hecho de que las interacciones de van der Waals gobiernan enlaces de hidrógeno débiles.

En particular, en el conformero más estable formado a partir de β -CD y 4HR, el huésped está completamente inmerso dentro de la cavidad de la β -CD. Esto promueve otras interacciones de van der Waals que se muestran en el índice de NCI, que no necesariamente corresponden a enlaces de hidrógeno débiles. Estas interacciones de van der Waals son más débiles que los enlaces de hidrógeno (Figura 6.5b).

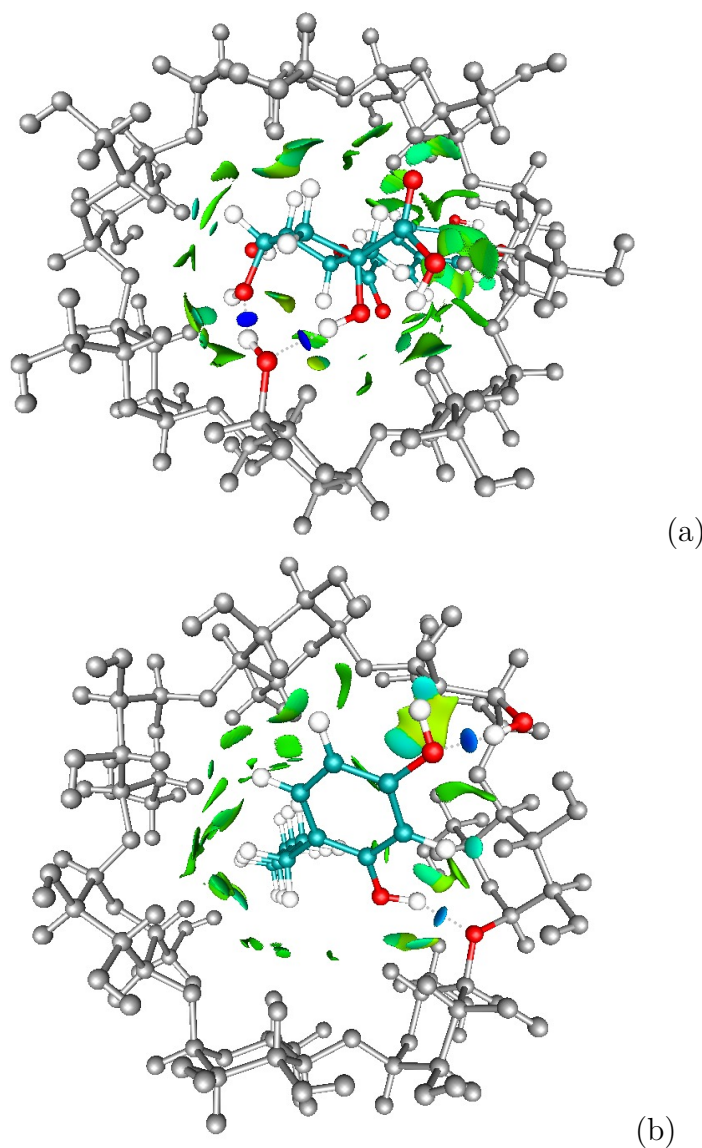


Figura 6.5. Índice de interacciones no covalentes de la β -CD con (a) AC y (b) 4HR.

Para los conformeros más estables relacionados con los complejos β -CD-AC y β -CD-4HR, se aplicó la teoría de AIM con el fin de encontrar posibles enlaces de hidrógeno y corroborar las observaciones anteriores. En la Tabla 6.4, se muestran los valores de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace en el puente de hidrógeno y el laplaciano, estos parámetros son

6. Interacciones no covalentes en compuestos relacionados con el pardeamiento enzimático

evaluados en los puntos críticos de enlace relacionados con los enlaces de hidrógeno C-H...O y O-H...O. El número de enlaces O-H...O en el complejo β -CD-AC, no corresponde con los que se encontraron utilizando criterios geométricos.

De acuerdo con la información generada por los enlaces de hidrógeno, en el contexto de AIM, podemos decir que el complejo β -CD-AC forma enlaces más fuertes que el complejo β -CD-4HR. Del mismo modo, el índice de NCI, AIM y el número de enlaces de hidrógeno indican que la principal fuerza de la estabilización de los complejos con 4-HR es de tipo van der Waals, mientras que los complejos de AC se estabilizan principalmente por enlaces de hidrógeno O-H...O.

De la Tabla 6.4, es evidente que la densidad electrónica asociada con los enlaces O-H...O en el complejo β -CD-4HR, presentan valores más bajos que los observados para el complejo β -CD-AC y en consecuencia, la energía de enlace es menor, como se confirma en la Tabla 6.2.

Tabla 6.4. Valores de densidad electrónica, ρ y su laplaciano de la densidad, $\nabla^2\rho$, para los complejos de β -CD con 4HR y AC.

β -CD - 4HR		
Enlaces	ρ	$\nabla^2\rho$
O-H ... O	0.0283	0.0724
	0.0232	0.0641
C-H ... O	0.0063	0.0236
	0.0066	0.0249
	0.0060	0.0222
β -CD - AC		
Enlaces	ρ	$\nabla^2\rho$
O-H ... O	0.0381	0.1164
	0.0434	0.1112
C-H ... O	0.0031	0.0121
	0.0096	0.0304
	0.0114	0.0355
	0.0075	0.0257
	0.0037	0.0135
	0.0085	0.0289
	0.0050	0.0199
	0.0095	0.0295
	0.0062	0.0211
	0.0076	0.0256
0.0085	0.0308	

6.3. Conclusiones

Se estudió el papel de las interacciones no covalentes en compuestos *orto*-dihidroxibencenos y de los complejos β -CD con 4HR y β -CD con AC.

La interacción entre los grupos OH en catecoles se analizó con diferentes campos escalares (AIM, NCI y ELF), sin embargo, ninguno de ellos proporciona una respuesta categórica para asegurar que un enlace de hidrógeno intramolecular está presente en estos compuestos; la orientación de los grupos OH evita la repulsión entre los oxígenos. Esta observación está de acuerdo con el hecho de que la interacción $\text{OH}\cdots\text{O}$ no afecta a las propiedades en relación con la capacidad antioxidante.

La β -CD puede actuar como un antioxidante secundario formando complejos de inclusión con el AC para evitar que sea expuesto a la oxidación, dado que forma confórmers más estables en comparación con los complejos de β -CD con 4HR. De acuerdo con el NCI y el método de AIM, las fuerzas que estabilizan los complejos de β -CD y 4HR son enlaces de hidrógeno y de van der Waals. Estos últimos son principalmente las interacciones entre la parte no polar de la CD y el grupo hexil del 4HR. Para el AC, los complejos se estabilizan principalmente por enlaces de hidrógeno del tipo $\text{O-H}\cdots\text{O}$; dichas interacciones se encuentran entre la región del ácido quínico y la β -CD.

Conclusiones generales

Al final de cada capítulo de resultados se han presentado las conclusiones particulares de cada sección en las que se dividió el problema abordado. Sin embargo, en estas conclusiones generales se recapitulan los puntos más relevantes fruto de este trabajo.

En el capítulo 3, se analizó el efecto sustituyente sobre los compuestos de *orto* y *meta* -dihidroxibencenos con los grupos: $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$, $-\text{COH}$, $-\text{COOH}$ y $-\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$. Esto se estudió en tres mecanismos de actividad antioxidante que son: transferencia electrónica, transferencia de protón y transferencia de hidrógeno, mediante el estudio de la reactividad intrínseca de estos sistemas. La reactividad intrínseca de los dihidroxibencenos sustituidos con grupos electrodonadores, indica que se favorecen los mecanismos de transferencia de electrón. A su vez, para los compuestos con sustituyentes electroattractores, los resultados indican que no son favorables. Para los catecoles y resorcinoles con ambos tipos de sustituyentes, el sitio de transferencia electrónica es siempre el mismo, esto es, en los oxígenos de los grupos hidroxilo. Además, la transferencia de protón se mostró termodinámicamente desfavorable para estos compuestos independientemente del sustituyente.

Frente al radical HOO^\bullet , los mecanismos de transferencia electrónica, transferencia de protón y transferencia de hidrógeno de catecoles y resorcinoles sustituidos, muestran que los procesos más favorables en el mecanismo de transferencia electrónica y de hidrógeno son los compuestos con sustituyentes del tipo electrodonador, lo cual coincide con el estudio de la reactividad intrínseca. De acuerdo con estos resultados termodinámicos, se encontró que la transferencia de hidrógeno es el proceso más viable en la actividad antioxidante de los compuestos fenólicos aquí estudiados. Este mecanismo se analizó con índices de fuerza y flujo electrónico para determinar los cambios estructurales y electrónicos que ocurren durante la trayectoria de la reacción.

La transferencia de hidrógeno de catecoles y resorcinolos sustituidos está regida principalmente por reordenamientos estructurales a lo largo de la reacción, sin embargo, hay un efecto importante sobre la actividad electrónica en la región del estado de transición $[\xi_1-\xi_2]$.

De acuerdo con las contribuciones de trabajo (W), concluimos que los compuestos de catecol presentan un mayor efecto en las contribuciones electrónicas que se presentan en la región del estado de transición, lo que favorece la ΔE° y ΔE^\ddagger . En cambio, estas cantidades en los compuestos de resorcinol muestran que los efectos estructurales que se presentan al inicio de la reacción son mayores, lo que hace que se desfavorezca la reacción. En general, la transferencia de hidrógeno es favorecida en catecoles y resorcinolos sustituidos con $-\text{CH}_3$, debido a que este grupo presenta una distribución de carga hacia el anillo aromático.

Considerando que el objetivo de este estudio es investigar el pardeamiento enzimático, analizamos los compuestos de ácido clorogénico y de 4-hexilresorcinol bajo el mecanismo de transferencia de hidrógeno con el radical HOO^\bullet , mediante los índices de fuerza de reacción y flujo electrónico de reacción. Los resultados muestran que las contribuciones estructurales son las que predominan durante la reacción y los efectos electrónicos son relevantes principalmente en la región del estado de transición.

Además, los datos cinéticos y termodinámicos coinciden con las tendencias obtenidas para los dihidroxibencenos sustituidos, ya que el ácido clorogénico tiene un *orto*-dihidroxibenceno en su estructura y el grupo sustituyente unido al anillo aromático es del tipo electrodonador, lo que favorece la transferencia de hidrógeno.

Posteriormente, se analizaron las interacciones no covalentes en sistemas químicos relacionados con el pardeamiento enzimático. En la literatura se ha propuesto un posible puente de hidrógeno intramolecular entre los grupos OH en catecoles que mediante los campos escalares de AIM, NCI y ELF, no se pudo concluir la existencia de este enlace de hidrógeno, la posición de los grupos OH en estos compuestos, podría ser para evitar la repulsión entre los oxígenos.

También se estudiaron las interacciones no covalentes que están involucradas en los complejos de inclusión con la β -CD con AC y 4HR. De acuerdo con el NCI y el método de AIM, las fuerzas que estabilizan los complejos de β -CD y 4HR son enlaces de hidrógeno y de van der Waals. Para el AC, los complejos se estabilizan principalmente por enlaces de hidrógeno del tipo O-H \cdots O. Este estudio apoya la hipótesis de que la β -CD protege a los compuestos fenólicos de su oxidación.

Estos resultados se pueden utilizar en el diseño de compuestos reductores para evitar el pardeamiento enzimático. Estos compuestos pueden ser catecoles y resorcinoles con sustituyentes electrodonadores.



Esta tesis plantea nuevas preguntas que pueden ser respondidas para una futura investigación. Como perspectivas, se propone estudiar la interacción de la enzima PPO con *meta*-dihidroxibencenos, ya que no se tiene una evidencia clara sobre la inactivación de la enzima, principalmente de resorcinoles sustituidos con cadenas alifáticas. Este estudio complementarí­a el actual, para dar una respuesta más amplia sobre los mecanismos de la inhibición del pardeamiento enzimático mediante resorcinoles.

Existen otros mecanismos antioxidantes o antiradicalarios que no han sido analizados en esta tesis, como la transferencia secuencial de la pérdida del protón y del electrón (SPLET), y la transferencia secuencial de la pérdida del electrón seguido del protón (SET-PT). Éstos podrí­an estudiarse para los compuestos aquí estudiados, a través de los índices de fuerza de reacción y flujo electrónico de reacción, con la metodología presentada.

El estudio de los mecanismos de oxidación de los compuestos relacionados con el pardeamiento enzimático, ha sido llevado a cabo, principalmente en ausencia de la enzima. Serí­a interesante estudiar el sitio activo de una PPO en presencia de resorcinoles y aplicar las metodologías de fuerza de reacción y flujo electrónico de reacción para analizar el mecanismo de inhibición de estos compuestos sobre la enzima.

Otra perspectiva interesante podrí­a ser la determinación de la actividad antioxidante de la β -ciclodextrina y de sus complejos de inclusión por el mecanismo de transferencia de carga electrónica. Con este estudio se determinarí­a si la β -CD solamente actúa como antioxidante secundario o la ciclodextrina y sus complejos también son antioxidantes primarios. Este problema implica el uso de metodologías que permitan tratar con un gran número de electrones, por lo que es importante hacer pruebas metodológicas para abordar el problema.

Bibliografía

- [1] Badui, S. *Química de los alimentos*. Alhambra Mexicana., Ciudad de México, México, 1990.
- [2] Yoruk, R.; Marshall, M. R. Physicochemical properties and function of plant polyphenol oxidase: A review. *J. Food Biochem.*, 27(5):361–422, 2003.
- [3] Aniszewski, T.; Lieberei, R.; Gulewicz, K. Research on catecholases, laccases and cresolases in plants. recent progress and future needs. *Acta Biol. Cracoviensia Ser. Bot.*, 50(1):7–18, 2008.
- [4] Fennema, O. R. *Química de los alimentos*. Acribia S. A., Zaragoza, 1993.
- [5] Enzymatic browning reactions in apple and apple products.
- [6] McEvily, A. J.; Iyengar, R.; Otwell, W. S. Inhibition of enzymatic browning in foods and beverages. *R. Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 32(3):253–273, 1992.
- [7] Lamikanra, O. *Fresh-cut fruits and vegetables: science, technology, and market*. CRC Press, Boca Raton, FL, 2002.
- [8] Del Valle, E. M. M. Cyclodextrins and their uses: a review. *Process Biochem.*, 39:1033–1046, 2004.
- [9] Alvarez-Parrilla, E.; De la Rosa, L. A.; Rodrigo-García, J.; Salazar, K. A.; Escobedo-González, R.; Mercado-Mercado, G.; Moyers-Montoya, E.; Vázquez-Flores, A. *Efecto de las ciclodextrinas en la inhibición de la polifenol oxidasa de manzana, como herramienta en la conservación de manzana fresca cortada*. Nuevas tecnologías de conservación y envasado de frutas y hortalizas. Vegetales frescas cortados, La Habana, Cuba, 2005.
- [10] Arias, E.; Oria, R.; López-Buesa, P. Spectroscopic and kinetic studies of pear polyphenol oxidase inactivation by 4-hexylresorcinol. *J. Food Biochem.*, 35(6):1710–1714, 2011.
- [11] Luís, Â.; Domingues, F.; Duarte, A. P. Biological properties of plant-derived alkylresorcinols: Mini-review. *Mini. Rev. Med. Chem.*, 16(11):851–854, 2016.
- [12] Chen, Q.-X.; Ke, L.-N.; Song, K.-K.; Huang, H.; Liu, X.-D. Inhibitory effects of hexylresorcinol and dodecylresorcinol on mushroom (*Agaricus bisporus*) tyrosinase. *Protein J.*, 23(2):135–141, 2004.
- [13] Berg, J. M.; Tymoczko, J. L.; Stryer, L. *Bioquímica*. Ed. Reverté, Barcelona, 2008.
- [14] Chang, T.-S. An updated review of tyrosinase inhibitors. *Int. J. Mol. Sci.*, 10(6):2440–2475, 2009.

- [15] Álvarez-Parrilla, E.; de la Rosa, L. A.; Rodrigo-García, J.; Escobedo-González, R.; Mercado-Mercado, G.; Moyers-Montoya, E.; Vázquez-Flores, A.; González-Aguilar, G. A. Dual effect of β -cyclodextrin (β -CD) on the inhibition of apple polyphenol oxidase by 4-hexylresorcinol (HR) and methyl jasmonate (MJ). *Food Chem.*, 101(4):1346–1356, 2007.
- [16] López-Nicolás, J. M.; Rodríguez-Bonilla, P.; García-Carmona, F. Cyclodextrins and anti-oxidants. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 54(2):251–276, 2014.
- [17] Arias, E.; González, J.; Peiró, J. M.; Oria, R.; Lopez-Buesa, P. Browning prevention by ascorbic acid and 4-hexylresorcinol: different mechanisms of action on polyphenol oxidase in the presence and in the absence of substrates. *J. Food Sci.*, 72(9):464–470, 2007.
- [18] De la Rosa, L. A.; Mercado-Mercado, G.; Rodrigo-García, J.; González-Aguilar, G. A.; Alvarez-Parrilla, E. Peach polyphenol oxidase inhibition by β -cyclodextrin and 4-hexylresorcinol is substrate dependent. *CyTA - J. Food*, 8(2):87–93, 2010.
- [19] Ortega-Moo, M. C. *Estudio computacional de compuestos inhibidores del pardeamiento enzimático*. Tesis de Maestría, Universidad Autónoma Metropolitana - Iztapalapa, Ciudad de México, México, 2013.
- [20] Luo, Y.; Barbosa-Cánovas, G. V. Enzymatic browning and its inhibition in new apple cultivars slices using 4-hexylresorcinol in combination with ascorbic acid. *Food Sci. Technol. Int.*, 3(3):195–201, 1997.
- [21] Wright, J. S.; Johnson, E. R.; Dilabio, G. A. Predicting the activity of phenolic antioxidants: Theoretical method, analysis of substituent effects, and application to major families of antioxidants. *J. Am. Chem. Soc.*, 123:1173–1183, 2001.
- [22] Pérez-González, A.; Rebollar-Zepeda, A. M.; León-Carmona, J. R.; Galano, A. Reactivity indexes and o-h bond dissociation energies of a large series of polyphenols: Implications for their free radical scavenging activity. *J. Mex. Chem. Soc.*, 56(3):241–249, 2012.
- [23] Kheirabadi, R.; Izadyar, M. A theoretical study on the structure-radical scavenging activity of some hydroxyphenols. *Phys. Chem. Res.*, 4(1):73–82, 2016.
- [24] Zhan, C.-G.; Nichols, J. A.; Dixon, D. A. Ionization potential, electron affinity, electronegativity, hardness, and electron excitation energy: Molecular properties from density functional theory orbital energies. *J. Phys. Chem. A.*, 107(20):4184–4195, 2003.
- [25] Martínez, A.; Hernández-Marin, E.; Galano, A. Xanthonas as antioxidants: A theoretical study on the thermodynamics and kinetics of the single electron transfer mechanism. *Food Funct.*, 3(4):442–450, 2012.
- [26] Martínez, A.; Estévez, J. C.; Silva-Pando, F. J. Antioxidant activity, total phenolic content and skin care properties of 35 selected plants from Galicia. *J. Front. Life Sci.*, 6(3-4):77–86, 2012.
- [27] Martínez, A.; Rodríguez-Girones, M. A.; Barbosa, A.; Costas, M. Donator acceptor map for carotenoids, melatonin and vitamins. *J. Phys. Chem. A*, 112(38):9037–9042, 2008.
- [28] Caicedo, C.; Martínez, A.; Rivera, E. Theoretical study of novel porphyrins bearing electron donor-acceptor groups. *Int. J. Quant. Chem.*, 113(9):1376–1383, 2013.

- [29] Martínez, A.; Vargas, R.; Galano, A. What is important to prevent oxidative stress? A theoretical study on electron-transfer reactions between carotenoids and free radicals. *J. Phys. Chem. B*, 113(35):12113–12120, 2009.
- [30] Blokhina, O.; Virolainen, E.; Fagerstedt, K. V. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review. *Ann. Bot.*, 91(2):179–194, 2003.
- [31] Hohenberg, P.; Kohn, W. Inhomogeneous electron gas. *Phys. Rev.*, 136(3B):864–871, 1964.
- [32] Kohn, W.; Sham, L. J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Phys. Rev.*, 140(4A):1133–1138, 1965.
- [33] Bloch, F. Note to the electron theory of ferromagnetism and electrical conductivity. *Z. Phys.*, 57(7-8):545–555, 1929.
- [34] Dirac, P. A. M. Note on exchange phenomena in the thomas atom. *Proc. Camb. Phil. Soc.*, 26:376–385, 1930.
- [35] Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin-density calculations - A critical analysis. *Can. J. Phys.*, 58(8):1200–1211, 1980.
- [36] Koch, W.; Holthausen, M. C. *A chemist's guide to density functional theory*. 2a Ed., Weinheim, 2001.
- [37] Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. Generalized gradient approximation made simple. *Phys. Rev. Lett.*, 77(18):3865–3868, 1996.
- [38] Kurth, S.; Perdew, J. P.; Blaha, P. Molecular and solid-state tests of density functional approximations: LSD, GGAs, and meta-GGAs. *Int. J. Quant. Chem.*, 75(4-5):889–909, 1999.
- [39] Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. Ab-initio calculation of vibrational absorption and circular-dichroism spectra using density-functional force-fields. *J. Phys. Chem.*, 98(45):11623–11627, 1994.
- [40] Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B*, 37(2):785–789, 1988.
- [41] Becke, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Phys. Rev. A*, 38(6):3098–3100, 1988.
- [42] Becke, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.*, 98(7):5648–5652, 1993.
- [43] Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G. Design of density functionals by combining the method of constraint satisfaction with parametrization for thermochemistry, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions. *J. Chem. Theory Comput.*, 2(2):364–382, 2006.
- [44] Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. Self-consistent molecular-orbital methods. IX. Extended gaussian-type basis for molecular-orbital studies of organic molecules. *J. Chem. Phys.*, 54(2):724–728, 1971.
- [45] Ramachandran, K. I.; Gopakumar, D.; Namboori, K. *Computational chemistry and molecular modeling: Principles and applications*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1a. Ed., 2008.

- [46] Galván, M.; Vela, A.; Gázquez, J. L. Chemical reactivity in spin-polarized density functional theory. *J. Phys. Chem.*, 92(22):6470–6474, 1988.
- [47] Parr, R. G.; Yang, W. *Density functional theory of atoms and molecules*. Oxford University Press, USA, 1989.
- [48] Gázquez, J. L.; Cedillo, A.; Vela, A. Electrodonating and electroaccepting powers. *J. Phys. Chem. A*, 111(10):1966–1970, 2007.
- [49] Chamorro, E.; Pérez, P.; De Prof, F.; Geerlings, P. Philicity indices within the spin-polarized density-functional theory framework. *J. Chem. Phys.*, (4):044105–7, 2006.
- [50] Toro-Labbé, A. Characterization of chemical reactions from the profiles of energy, chemical potential, and hardness. *J. Phys. Chem. A*, 103(22):4398–4403, 1999.
- [51] Jaque, P.; Toro-Labbé, A. Theoretical study of the double proton transfer in the CHX-XH ... CHX-XH (X=O,S) complexes. *J. Phys. Chem. A*, 104:995–1003, 2000.
- [52] Gutiérrez-Oliva, S.; Herrera, B.; Toro-Labbé, A.; Chermette, H. On the mechanism of hydrogen transfer in the HSCH(O) \rightleftharpoons (S)CHOH and HSNO \rightleftharpoons SNOH reactions. *J. Phys. Chem. A*, 109(8):1748–1751, 2005.
- [53] Cortés-Arriagada, D.; Gutiérrez-Oliva, S.; Herrera, B.; Soto, K.; Toro-Labbé, A. The mechanism of chemisorption of hydrogen atom on graphene: insights from the reaction force and reaction electronic flux. *J. Chem. Phys.*, 141(13):134701, 2014.
- [54] Cerón, M. L.; Echegaray, E.; Gutiérrez-Oliva, S.; Herrera, B.; Toro-Labbé, A. The reaction electronic flux in chemical reactions. *Sci. China Chem.*, 54(12):1982–1988, 2011.
- [55] Guzmán-Angel, D.; Inostroza-Rivera, R.; Gutiérrez-Oliva, S.; Herrera, B.; Toro-Labbé, A. Role of water in intramolecular proton transfer reactions of formamide and thioformamide. *Theor. Chem. Acc*, 135(2):37, 2016.
- [56] Allinger, N. L. Conformational-analysis. 130. MM2. A hydrocarbon force-field utilizing V1 and V2 torsional terms. *J. Am. Chem. Soc.*, 25(99):8127–8134, 1977.
- [57] Burkert, U.; Allinger, N. L. Pitfalls in the use of the torsion angle driving method for the calculation of conformational interconversions. *Comput. Chem.*, 3(9):40–46, 1982.
- [58] Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. Self-consistent molecular-orbital methods. XX. A basis set for correlated wave-functions. *J. Chem. Phys.*, 72(1):650–654, 1980.
- [59] Škorňa, P.; Poliak, P.; Klein, E.; Lukeš, V. Theoretical study of the substituent effect on the hydrogen atom transfer mechanism of meta- and para-substituted benzenetellurols. *Comput. Theor. Chem.*, 1079:64–69, 2016.
- [60] Bakalbassis, E. G.; Lithoxidou, A. T.; Vafiadis, A. P. Theoretical calculation of accurate absolute and relative gas- and liquid-phase O-H bond dissociation enthalpies of 2-mono- and 2,6-disubstituted phenols, using DFT/B3LYP. *J. Phys. Chem. A*, 107(41):8594–8606, 2003.
- [61] Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. *J. Phys. Chem. B*, 113(18):6378–6396, 2009.

- [62] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A. J.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian-09. *Revision E.01*.
- [63] Zhang, H.-Y.; Sung, Y.-M.; Wang, X.-L. Substituent effects on O-H bond dissociation enthalpies and ionization potentials of catechols: A DFT study and its implications in the rational design of phenolic antioxidants and elucidation of structure - activity relationships for flavonoid antioxidants. *Chem. Eur. J.*, 9(2):502–508, 2003.
- [64] Gerhards, M.; Unterberg, C.; Schumm, S. Structure and vibrations of dihydroxybenzene cations and ionization potentials of dihydroxybenzenes studied by mass analyzed threshold ionization and infrared photoinduced rydberg ionization spectroscopy as well as *ab initio* theory. *J. Chem. Phys.*, 111(17):7966–7975, 1999.
- [65] Marco, L.; Gian, F. P.; Maurizio, G. A critical evaluation of the factors determining the effect of intramolecular hydrogen bonding on the O-H bond dissociation enthalpy of catechol and of flavonoid antioxidants. *Chem. Eur. J.*, 10(4):933–939, 2004.
- [66] Benguo, L.; Jie, Z.; Chen, C.; Yonglan, L.; Hanjun, M.; Haizhen, M.; Guizhao, L. Interaction of cinnamic acid derivatives with β -cyclodextrin in water: Experimental and molecular modeling studies. *Food Chem.*, 194:1156–1163, 2016.
- [67] Lipkowitz, K. B. Applications of computational chemistry to the study of cyclodextrins. *Chem. Rev.*, 98(5):1829–1873, 1998.
- [68] Tran, V.; Delage, M. M.; Buleón, A. Systematic docking approach application to the β -cyclodextrin/phenyl-ethanol complex. *J. Incl. Phenom. Mol. Recognit. Chem.*, 14(3-4):271–284, 1992.
- [69] Ming-Ju; Watts, J. D.; Bodor, N. Theoretical studies of inclusion complexes of α and β -cyclodextrin with benzoic acid and phenol. *Int. J. Quantum Chem.*, 65(6):1135–1152, 1997.
- [70] Estrada, E.; Perdomo-López, I.; Torres-Labandeira, J. J. Combination of 2d-, 3d-connectivity and quantum chemical descriptors in qspr. complexation of α and β -cyclodextrin with benzene derivatives. *J. Chem. Inf. Comput.*, 41(6):1561–1568, 2001.
- [71] Santillán-Vargas, H.; Ramírez, J. Z.; Garza, J.; Vargas, R. Density functional theory study of α -cyclodextrin inclusion complexes. *Int. J. Quantum Chem.*, 112(22):3587–3593, 2012.
- [72] Nieto-Malagón, g.; Hernández-Pérez, J. M.; Vargas, R.; Garza, J. Electrostatic potential effects of β -cyclodextrin on optical properties of the 4-dimethyl-aminobenzonitrile. *Int. J. Quantum Chem.*, 112(21):3552–3557, 2012.

- [73] Górnas, P.; Neunert, G.; Baczynski, K.; Polewski, K. β -Cyclodextrin complexes with chlorogenic and caffeic acids from coffee brew: Spectroscopic, thermodynamic and molecular modeling study. *Food Chem.*, 114(1):190–196, 2009.
- [74] Bader, R. F. W. Principle of stationary action and the definition of a proper open system. *Phys. Rev. B*, 49(19):13348–13356, 1994.
- [75] Johnson, E. R.; Keinan, S.; Mori-Sanchez, P.; Contreras-Garcia, J.; Cohen, A. J.; Yang, W. Revealing noncovalent interactions. *J. Am. Chem. Soc.*, 132(18):6498–6506, 2010.
- [76] Savin, A.; Nesper, R.; Wengert, S.; Fässler, T. F. ELF: The electron localization function. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 36(17):1808–1832, 1997.
- [77] Hernández-Esparza, R.; Mejía-Chica, S. M.; Zapata-Escobar, A. D.; Guevara-García, A.; Martínez-Melchor, A.; Hernández-Pérez, J. M.; Vargas, R.; Garza, J. Grid-based algorithm to search critical points, in the electron density, accelerated by graphics processing units. *J. Comput. Chem.*, 35(31):2272–2278, 2014.

Anexo

A

Publicaciones

- Ortega-Moo, C., Garza, J. and Vargas, R. **The substituent effect on the antioxidant capacity of catechols and resorcinols.** *Theor. Chem. Acc.*, 135(7), 1-12, 2016. doi:10.1007/s00214-016-1932-7.

Theor Chem Acc (2016) 135:177
DOI 10.1007/s00214-016-1932-7



REGULAR ARTICLE

The substituent effect on the antioxidant capacity of catechols and resorcinols

Cristina Ortega-Moo¹ · Jorge Garza¹ · Rubicelia Vargas¹

Received: 30 April 2016 / Accepted: 14 June 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

- Ortega-Moo, C., Durán, R., Herrera, B., Gutiérrez-Oliva, S., Toro-Labbé, A. and Vargas, R. **Study of antiradical mechanisms with dihydroxybenzenes using reaction force and reaction electronic flux.** *Phys Chem Chem Phys.*, 19(22), 14512-14519, 2017. doi:10.1039/C7CP01304C.

PCCP



PAPER

[View Article Online](#)
[View Journal](#)



Cite this: DOI: 10.1039/c7cp01304c

Study of antiradical mechanisms with dihydroxybenzenes using reaction force and reaction electronic flux†

Cristina Ortega-Moo, *^a Rocio Durán, ^b Bárbara Herrera,^b Soledad Gutiérrez-Oliva,^b Alejandro Toro-Labbé^{bc} and Rubicelia Vargas *^a

B

Tablas de valores

Tabla B.1. Valores de energía de Gibbs, ΔG para el mecanismo de transferencia de hidrógeno intrínseco para los compuestos de fenol, catecol y resorcinol. Todas las cantidades están en kcal/mol.

Sustituyente		H_a	H_b	Diferencia
-H	fenol	76.01		
	orto-1	71.71	69.53	2.2
	orto-2	71.07	70.94	0.1
	meta	75.65		
-CH ₃	fenol	73.01		
	orto-1	69.55	68.48	1.1
	orto-2	69.04	70.17	-1.1
	meta	72.65		
-CH ₂ CH ₃	fenol	72.98		
	orto-1	69.67	68.49	1.2
	orto-2	69.00	69.94	-0.9
	meta	72.87		
-(CH ₂) ₂ CH ₃	fenol	72.86		
	orto-1	69.41	68.21	1.2
	orto-2	68.64	69.87	-1.2
	meta	72.64		
-CH=CH ₂	fenol	71.57		
	orto-1	69.22	70.04	-0.8
	orto-2	67.87	71.31	-3.4
	meta	71.66		
-CHCHCOOH	fenol	75.25		
	orto-1	71.33	71.61	-0.3
	orto-2	70.57	73.14	-2.6
	meta	74.80		
-COH	fenol	80.36		
	orto-1	73.76	75.71	-2.0
	orto-2	74.62	74.37	0.2
	meta	80.90		
-COOH	fenol	79.75		
	orto-1	75.34	73.20	2.1
	orto-2	74.38	74.18	0.2
	meta	81.03		
-CO(CH ₂) ₄ CH ₃	fenol	78.27		
	orto-1	74.01	72.25	1.8
	orto-2	73.50	73.55	-0.1
	meta	79.50		

Tabla B.2. Valores de energías de ionización, $I_{adiabática}$ y $I_{vertical}$ para compuestos de fenol, catecol y resorcinol sustituidos. Las cantidades se reportan en eV.

Sustituyente		$I_{vertical}$	$I_{adiabática}$	Sustituyente		$I_{vertical}$	$I_{adiabática}$
-H	fenol	6.15743	5.95612	-CH=CHCOOH	fenol	5.99925	5.84431
	<i>orto</i> -1	5.89649	5.65133		<i>orto</i> -1	5.87548	5.70203
	<i>orto</i> -2	5.86923	5.62781		<i>orto</i> -2	5.849	5.6687
	<i>meta</i> -1	5.96359	5.75378		<i>meta</i> -1	5.88023	5.67916
	<i>meta</i> -2	5.98387	5.77815		<i>meta</i> -2	5.95221	5.84377
	<i>meta</i> -3	6.00314	5.80435		<i>meta</i> -3	5.96248	5.79351
	<i>meta</i> -4	5.98387	5.77815		<i>meta</i> -4	5.89172	5.73185
-CH ₃	fenol	5.91789	5.69662	-COOH	fenol	6.48664	6.29876
	<i>orto</i> -1	5.73664	5.46649		<i>orto</i> -1	6.18428	5.94151
	<i>orto</i> -2	5.69372	5.44479		<i>orto</i> -2	6.15971	5.91577
	<i>meta</i> -1	5.75959	5.53848		<i>meta</i> -1	6.34486	6.10595
	<i>meta</i> -2	5.79622	5.57996		<i>meta</i> -2	6.35637	6.14984
	<i>meta</i> -3	5.81404	5.60164		<i>meta</i> -3	6.3756	6.17756
	<i>meta</i> -4	5.77816	5.55954		<i>meta</i> -4	6.36429	6.1331
-CH ₂ CH ₃	fenol	5.92514	5.70914	-CO(CH ₂) ₄ CH ₃	fenol	6.38191	6.20041
	<i>orto</i> -1	5.73155	5.47693		<i>orto</i> -1	6.11905	5.88157
	<i>orto</i> -2	5.71227	5.46123		<i>orto</i> -2	6.09378	5.85511
	<i>meta</i> -1	5.76346	5.54145		<i>meta</i> -1	6.23822	5.95874
	<i>meta</i> -2	5.80005	5.58704		<i>meta</i> -2	6.25706	6.06464
	<i>meta</i> -3	5.81675	5.60739		<i>meta</i> -3	6.27671	6.08937
	<i>meta</i> -4	5.78004	5.56386		<i>meta</i> -4	6.25753	5.98217
-(CH ₂) ₂ CH ₃	fenol	5.91265	5.69423	-COH	fenol	6.49351	6.32124
	<i>orto</i> -1	5.72147	5.46809		<i>orto</i> -1	6.21663	5.97847
	<i>orto</i> -2	5.70833	5.45335		<i>orto</i> -2	6.19473	5.96141
	<i>meta</i> -1	5.75062	5.52856		<i>meta</i> -1	6.33043	6.13901
	<i>meta</i> -2	5.7902	5.57638		<i>meta</i> -2	6.37412	6.18935
	<i>meta</i> -3	5.80507	5.59543		<i>meta</i> -3	6.39672	6.21637
	<i>meta</i> -4	5.76558	5.54802		<i>meta</i> -4	6.35114	6.16371
-CH=CH ₂	fenol	5.70125	5.51843				
	<i>orto</i> -1	5.6168	5.42599				
	<i>orto</i> -2	5.6121	5.42325				
	<i>meta</i> -1	5.59369	5.38621				
	<i>meta</i> -2	5.6724	5.32026				
	<i>meta</i> -3	5.73573	5.53016				
	<i>meta</i> -4	5.59002	5.3974				

Tabla B.3. Valores de ω^+ y ω^- para compuestos de fenol, catecol y resorcinol sustituidos. Las cantidades se reportan en eV.

Sustituyente		ω^-	ω^+	Sustituyente		ω^-	ω^+
-H	fenol	4.45383	0.928	-CH=CHCOOH	fenol	7.40126	3.16976
	<i>orto</i> -1	4.13886	0.81175		<i>orto</i> -1	7.359	3.20349
	<i>orto</i> -2	4.1113	0.80294		<i>orto</i> -2	7.32954	3.18408
	<i>meta</i> -1	4.17361	0.81358		<i>meta</i> -1	7.00344	2.90164
	<i>meta</i> -2	4.19651	0.82157		<i>meta</i> -2	7.17906	3.01038
	<i>meta</i> -3	4.21713	0.82849		<i>meta</i> -3	7.18117	3.00718
	<i>meta</i> -4	4.19651	0.82157		<i>meta</i> -4	7.00631	2.89852
-CH ₃	fenol	4.30161	0.90491	-COOH	fenol	6.21859	2.02487
	<i>orto</i> -1	4.06488	0.81283		<i>orto</i> -1	6.1562	2.10087
	<i>orto</i> -2	3.94793	0.75478		<i>orto</i> -2	6.14545	2.10288
	<i>meta</i> -1	3.99375	0.76359		<i>meta</i> -1	6.00025	1.91966
	<i>meta</i> -2	4.03303	0.77672		<i>meta</i> -2	6.18638	2.05324
	<i>meta</i> -3	4.04928	0.78141		<i>meta</i> -3	6.20898	2.06235
	<i>meta</i> -4	4.00984	0.76797		<i>meta</i> -4	6.01806	1.92513
-CH ₂ CH ₃	fenol	4.26565	0.88057	-CO(CH ₂) ₄ CH ₃	fenol	6.45298	2.2439
	<i>orto</i> -1	4.00006	0.77524		<i>orto</i> -1	6.43788	2.34402
	<i>orto</i> -2	3.97615	0.76639		<i>orto</i> -2	6.4243	2.34442
	<i>meta</i> -1	4.01146	0.77306		<i>meta</i> -1	6.16466	2.08506
	<i>meta</i> -2	4.04984	0.78568		<i>meta</i> -2	6.53048	2.35621
	<i>meta</i> -3	4.06787	0.79176		<i>meta</i> -3	6.55074	2.36342
	<i>meta</i> -4	4.02733	0.77787		<i>meta</i> -4	6.18269	2.09072
-(CH ₂) ₂ CH ₃	fenol	4.24971	0.87445	-COH	fenol	7.07013	2.67342
	<i>orto</i> -1	3.99174	0.77311		<i>orto</i> -1	7.06818	2.79684
	<i>orto</i> -2	3.98245	0.77126		<i>orto</i> -2	7.06676	2.80577
	<i>meta</i> -1	4.00198	0.77102		<i>meta</i> -1	7.03354	2.71751
	<i>meta</i> -2	4.04083	0.78308		<i>meta</i> -2	7.05217	2.71259
	<i>meta</i> -3	4.05468	0.78716		<i>meta</i> -3	7.06468	2.71233
	<i>meta</i> -4	4.01362	0.77375		<i>meta</i> -4	7.05992	2.72907
-CH=CH ₂	fenol	5.11952	1.52714				
	<i>orto</i> -1	5.15292	1.58328				
	<i>orto</i> -2	5.1422	1.57731				
	<i>meta</i> -1	5.05895	1.5242				
	<i>meta</i> -2	5.0518	1.48952				
	<i>meta</i> -3	4.88567	1.34946				
	<i>meta</i> -4	5.12845	1.5758				

Tabla B.4. Valores de enlace de hidrógeno para la β -CD. Distancias de enlace, d , para los átomos: Donador-H, (Dn-H); H-Aceptor, (H-Ac); Donador-Aceptor (Dn-Ac) y los ángulos, θ , entre Donador-H... Aceptor (Dn-H... Ac). Las cantidades de distancia están en ångströms (Å) y de los ángulos en grados ($^{\circ}$).

C-H ... O				O-H ... O			
$d(\text{Dn-H})$	$d(\text{H-Ac})$	$d(\text{Dn-Ac})$	$\theta(\text{Dn-H} \cdots \text{Ac})$	$d(\text{Dn-H})$	$d(\text{H-Ac})$	$d(\text{Dn-Ac})$	$\theta(\text{Dn-H} \cdots \text{Ac})$
1.112	2.721	2.998	93.33	0.983	2.415	2.788	101.84
1.902	1.963	3.603	137.53	0.983	2.149	2.967	139.66
1.107	2.558	2.879	95.29	0.986	1.902	2.874	167.84
1.1	2.828	3.659	132.23	0.986	2.575	2.916	100.24
1.1	2.743	3.059	95.95	0.976	2.446	2.828	102.85
1.104	2.671	2.958	93.86	0.98	2.322	2.844	112.41
1.109	2.598	3.008	100.67	0.979	2.789	2.967	90.67
1.108	2.541	2.862	95.13	0.976	2.441	2.829	103.22
1.101	2.524	3.478	144.24	0.979	2.315	2.807	110.18
1.101	2.768	3.088	96.25	0.988	2.532	2.935	104.2
1.11	2.635	2.95	95.16	0.988	1.916	2.885	166.19
1.105	2.443	2.853	100.13	0.979	2.326	2.817	110.09
1.109	2.552	2.872	95.12	0.989	2.595	2.942	100.58
1.108	2.757	3.548	128.01	0.989	1.874	2.845	166.57
1.108	2.821	3.066	91.95	0.978	2.333	2.821	109.97
1.11	2.684	2.983	94.41	0.988	1.942	2.909	165.4
1.11	2.521	2.869	96.57	0.988	2.499	2.914	104.89
1.106	2.666	3.667	149.99	0.977	2.389	2.803	104.86
1.106	2.629	3.057	102.01	0.983	2.396	2.784	102.81
1.11	2.642	2.954	95.04	0.983	2.177	2.994	139.64
1.107	2.601	3.01	100.71	0.987	1.94	2.908	166.4
1.109	2.609	2.899	93.67	0.987	2.485	2.894	104.51
1.102	2.596	3.529	141.84	0.977	2.346	2.791	106.89
1.102	2.807	3.109	95.33	0.98	2.309	2.841	113.15
1.104	2.908	3.523	115.27				
1.113	2.706	2.991	93.67				
1.107	2.625	3.025	100.3				
1.108	2.607	2.897	93.67				
1.101	2.561	3.49	141.41				
1.101	2.758	3.083	96.52				
1.104	2.615	2.926	95.03				
1.108	2.444	2.866	100.8				
1.109	2.554	2.871	94.93				
1.106	2.534	3.39	133.27				
1.106	2.812	3.07	92.69				

Tabla B.5. Valores de enlace de hidrógeno para el confórmero I del complejo β -CD - 4HR. Distancias de enlace, d , para los átomos: Donador-H, (Dn-H); H-Aceptor, (H-Ac); Donador-Aceptor (Dn-Ac) y los ángulos, θ , entre Donador-H...Aceptor (Dn-H...Ac). Las cantidades de distancia están en ångströms (Å) y de los ángulos en grados ($^{\circ}$).

C-H ... O				O-H ... O			
$d(\text{Dn-H})$	$d(\text{H-Ac})$	$d(\text{Dn-Ac})$	$\theta(\text{Dn-H} \cdots \text{Ac})$	$d(\text{Dn-H})$	$d(\text{H-Ac})$	$d(\text{Dn-Ac})$	$\theta(\text{Dn-H} \cdots \text{Ac})$
1.103	2.99	3.676	120.57	0.983	2.398	2.787	102.84
1.11	2.709	3.009	94.64	0.983	2.178	3.013	141.88
1.107	2.642	2.927	93.52	0.99	1.852	2.83	168.64
1.1	2.709	3.035	96.4	0.99	2.712	2.955	94.29
1.104	2.651	2.944	94.11	0.976	2.454	2.828	102.35
1.108	2.592	3.001	100.58	0.98	2.36	2.866	111.39
1.107	2.493	2.832	96.02	0.976	2.463	2.842	102.69
1.101	2.499	3.445	143.22	0.979	2.325	2.815	110.12
1.101	2.783	3.094	95.81	0.987	2.506	2.919	104.86
1.11	2.66	2.963	94.59	0.987	1.964	2.927	164.93
1.105	2.446	2.848	99.64	0.979	2.295	2.8	111.09
1.109	2.535	2.867	95.73	0.989	2.585	2.94	101.1
1.108	2.731	3.525	128.15	0.989	1.875	2.845	166.14
1.108	2.848	3.076	91.09	0.979	2.291	2.796	110.99
1.11	2.678	2.983	94.77	0.989	1.877	2.85	166.8
1.109	2.556	2.887	95.78	0.989	2.554	2.942	103.19
1.107	2.644	3.648	150.51	0.977	2.359	2.784	105.48
1.107	2.64	3.065	101.83	0.984	2.368	2.785	104.67
1.111	2.647	2.966	95.4	0.984	2.061	2.979	154.3
1.107	2.605	3.018	100.99	0.987	1.914	2.884	166.91
1.109	2.653	2.924	92.75	0.987	2.49	2.908	105.11
1.102	2.695	3.622	141.49	0.977	2.351	2.796	106.86
1.102	2.783	3.1	96.12	0.99	2.627	2.926	97.54
1.104	2.744	3.497	125.07				
1.113	2.696	2.981	93.67				
1.107	2.63	3.029	100.21				
1.108	2.553	2.861	94.47				
1.101	2.592	3.53	142.46				
1.101	2.759	3.087	96.64				
1.103	2.786	3.213	102.66				
1.103	2.65	2.938	93.81				
1.107	2.451	2.864	100.32				
1.108	2.495	2.839	96.27				
1.107	2.602	3.484	135.91				
1.107	2.841	3.082	91.82				

Tabla B.6. Valores de enlace de hidrógeno para el conformero II del complejo β -CD - 4HR. Distancias de enlace, d , para los átomos: Donador-H, (Dn-H); H-Aceptor, (H-Ac); Donador-Aceptor (Dn-Ac) y los ángulos, θ , entre Donador-H...Aceptor (Dn-H...Ac). Las cantidades de distancia están en ångströms (Å) y de los ángulos en grados ($^{\circ}$).

C-H ... O				O-H ... O			
$d(\text{Dn-H})$	$d(\text{H-Ac})$	$d(\text{Dn-Ac})$	$\theta(\text{Dn-H} \cdots \text{Ac})$	$d(\text{Dn-H})$	$d(\text{H-Ac})$	$d(\text{Dn-Ac})$	$\theta(\text{Dn-H} \cdots \text{Ac})$
1.111	2.732	2.994	92.51	0.983	2.388	2.777	102.82
1.108	2.524	2.859	95.86	0.983	2.149	2.998	143.6
1.1	2.901	3.685	128.22	0.985	1.902	2.865	164.9
1.1	2.721	3.044	96.29	0.985	2.616	2.926	98.33
1.104	2.656	2.936	93.41	0.976	2.452	2.835	102.93
1.109	2.595	3.011	101.04	0.98	2.345	2.862	112.12
1.108	2.504	2.834	95.56	0.977	2.439	2.83	103.42
1.101	2.522	3.485	145.38	0.979	2.306	2.808	110.87
1.101	2.798	3.108	95.78	0.987	2.543	2.933	103.32
1.11	2.61	2.932	95.44	0.987	1.934	2.903	166.26
1.105	2.441	2.855	100.4	0.979	2.319	2.807	109.85
1.109	2.541	2.862	95.1	0.99	2.576	2.935	101.28
1.108	2.762	3.553	128.06	0.99	1.857	2.831	167.27
1.108	2.826	3.072	92.04	0.978	2.335	2.822	109.9
1.111	2.845	3.098	92.44	0.987	1.906	2.872	165.36
1.109	2.647	2.96	95.1	0.987	2.545	2.948	104.31
1.107	2.689	3.677	148.28	0.977	2.413	2.817	104.24
1.107	2.631	3.058	101.9	0.983	2.402	2.79	102.82
1.11	2.578	2.902	95.45	0.983	2.186	3.014	141.04
1.105	2.571	2.997	101.69	0.986	1.96	2.929	166.95
1.108	2.55	2.851	94.06	0.986	2.509	2.902	103.46
1.102	2.626	3.554	141.37	0.977	2.342	2.791	107.16
1.102	2.808	3.111	95.34	0.979	2.322	2.852	113.12
1.104	2.938	3.529	113.69				
1.112	2.669	2.96	93.92				
1.107	2.626	3.03	100.54				
1.108	2.58	2.875	93.79				
1.101	2.59	3.528	142.47				
1.101	2.772	3.092	96.26				
1.103	2.746	3.014	93.06				
1.108	2.449	2.868	100.63				
1.11	2.61	2.916	94.52				
1.106	2.518	3.374	133.26				
1.106	2.805	3.064	92.75				

Tabla B.7. Valores de enlace de hidrógeno para el conformero III del complejo β -CD - 4HR. Distancias de enlace, d , para los átomos: Donador-H, (Dn-H); H-Aceptor, (H-Ac); Donador-Aceptor (Dn-Ac) y los ángulos, θ , entre Donador-H...Aceptor (Dn-H...Ac). Las cantidades de distancia están en ångströms (Å) y de los ángulos en grados ($^{\circ}$).

C-H ... O				O-H ... O			
$d(\text{Dn-H})$	$d(\text{H-Ac})$	$d(\text{Dn-Ac})$	$\theta(\text{Dn-H} \cdots \text{Ac})$	$d(\text{Dn-H})$	$d(\text{H-Ac})$	$d(\text{Dn-Ac})$	$\theta(\text{Dn-H} \cdots \text{Ac})$
1.112	2.66	2.956	94.14	0.983	2.388	2.791	103.88
1.107	2.575	2.881	94.5	0.983	2.165	2.99	140.62
1.1	2.819	3.633	130.66	0.985	1.923	2.892	167.52
1.1	2.759	3.063	95.29	0.985	2.563	2.91	100.54
1.103	2.827	3.068	91.91	0.976	2.434	2.808	102.25
1.11	2.602	3.009	100.49	0.98	2.316	2.847	113.09
1.108	2.664	2.95	93.69	0.976	2.448	2.827	102.65
1.1	2.507	3.443	142.15	0.978	2.333	2.82	109.91
1.1	2.766	3.085	96.19	0.987	2.571	2.962	103.54
1.1	2.928	3.96	156.2	0.987	1.923	2.888	164.96
1.11	2.554	2.888	95.9	0.987	2.593	2.917	99.14
1.104	2.414	2.845	101.34	0.979	2.273	2.785	111.45
1.109	2.527	2.842	94.72	0.987	1.86	2.78	153.83
1.108	2.752	3.543	128.06	0.987	2.757	3.094	100.57
1.108	2.841	3.078	91.6	0.977	2.437	2.82	102.85
1.102	2.599	2.955	97.64	0.983	2.388	2.782	103.21
1.106	2.595	3.553	144.41	0.983	2.144	2.976	141.42
1.106	2.543	2.981	102.27	0.986	1.897	2.869	167.89
1.109	2.586	2.91	95.5	0.986	2.58	2.925	100.44
1.107	2.575	3.007	101.98	0.977	2.341	2.785	106.74
1.109	2.569	2.862	93.6	0.979	2.314	2.844	113.05
1.102	2.682	3.019	96.87				
1.103	2.827	3.467	116.82				
1.113	2.712	2.996	93.66				
1.106	2.627	3.03	100.45				
1.108	2.607	2.898	93.73				
1.101	2.796	3.678	136.99				
1.101	2.74	3.069	96.7				
1.104	2.642	2.943	94.56				
1.108	2.454	2.862	99.99				
1.109	2.56	2.881	95.18				
1.106	2.563	3.401	131.68				
1.106	2.808	3.06	92.32				

Tabla B.8. Valores de enlace de hidrógeno para el conformero I del complejo β -CD - AC. Distancias de enlace, d , para los átomos: Donador-H, (Dn-H); H-Aceptor, (H-Ac); Donador-Aceptor (Dn-Ac) y los ángulos, θ , entre Donador-H...Aceptor (Dn-H...Ac). Las cantidades de distancia están en ångströms (Å) y de los ángulos en grados ($^{\circ}$).

C-H ... O				O-H ... O			
$d(\text{Dn-H})$	$d(\text{H-Ac})$	$d(\text{Dn-Ac})$	$\theta(\text{Dn-H} \cdots \text{Ac})$	$d(\text{Dn-H})$	$d(\text{H-Ac})$	$d(\text{Dn-Ac})$	$\theta(\text{Dn-H} \cdots \text{Ac})$
1.113	2.774	3.041	92.92	0.983	2.472	2.814	99.92
1.106	2.527	2.877	96.86	0.983	2.061	2.9	141.99
1.1	2.754	3.054	95.07	0.986	1.837	2.81	168.55
1.104	2.667	2.948	93.49	0.986	2.653	2.953	97.75
1.109	2.583	3.008	101.56	0.977	2.375	2.796	105.32
1.106	2.525	2.849	95.32	0.981	2.285	2.823	113.48
1.102	2.738	3.689	144.34	0.976	2.474	2.843	102.02
1.102	2.794	3.109	96.01	0.979	2.255	2.769	111.57
1.111	2.638	2.962	95.68	0.99	2.603	2.982	102.74
1.107	2.572	3.003	101.94	0.99	1.843	2.82	168.87
1.105	2.658	2.916	92.12	0.977	2.445	2.833	103.28
1.102	2.847	3.779	142.25	0.979	2.323	2.814	110.11
1.102	2.81	3.121	95.82	0.988	2.714	2.992	96.51
1.11	2.771	3.034	92.77	0.988	1.82	2.789	165.72
1.107	2.467	2.86	99.17	0.979	2.315	2.823	111.37
1.106	2.754	3.005	92.11	0.986	2.035	2.99	162.26
1.108	2.661	2.958	94.33	0.986	2.492	2.907	104.9
1.107	2.62	3.018	100.13	0.977	2.389	2.811	105.37
1.105	2.582	2.88	94.06	0.984	2.439	2.827	102.92
1.101	2.541	3.489	143.68	0.984	2.11	2.955	142.75
1.101	2.816	3.125	95.79	0.991	1.898	2.876	168.62
1.104	2.975	3.557	113.15	0.991	2.455	2.898	106.63
1.111	2.645	2.957	94.98	0.977	2.394	2.811	105.07
1.107	2.591	3.012	101.4	0.98	2.274	2.816	113.83
1.106	2.608	2.892	93.36				
1.101	2.622	3.571	143.96				
1.101	2.802	3.113	95.83				
1.104	2.694	2.986	94.23				
1.108	2.431	2.854	100.78				
1.106	2.619	2.918	94.28				
1.105	2.669	3.488	130.35				
1.105	2.82	3.069	92.28				

Tabla B.9. Valores de enlace de hidrógeno para el conformero II del complejo β -CD - AC. Distancias de enlace, d , para los átomos: Donador-H, (Dn-H); H-Aceptor, (H-Ac); Donador-Aceptor (Dn-Ac) y los ángulos, θ , entre Donador-H...Aceptor (Dn-H...Ac). Las cantidades de distancia están en ångströms (Å) y de los ángulos en grados ($^{\circ}$).

C-H ... O				O-H ... O			
$d(\text{Dn-H})$	$d(\text{H-Ac})$	$d(\text{Dn-Ac})$	$\theta(\text{Dn-H} \cdots \text{Ac})$	$d(\text{Dn-H})$	$d(\text{H-Ac})$	$d(\text{Dn-Ac})$	$\theta(\text{Dn-H} \cdots \text{Ac})$
1.112	2.671	2.967	94.17	0.983	2.408	2.804	103.4
1.106	2.532	2.867	96.01	0.983	2.142	2.958	139.43
1.1	2.842	3.67	131.96	0.986	1.923	2.892	167.35
1.1	2.714	3.044	96.64	0.986	2.597	2.922	99.27
1.103	2.898	3.483	113.19	0.976	2.499	2.84	100.28
1.104	2.714	2.992	93.52	0.98	2.344	2.853	111.54
1.11	2.857	3.17	95.92	0.981	2.148	2.702	114.22
1.107	2.499	2.854	97.03	0.978	2.382	2.847	108.42
1.1	2.56	3.525	145.72	0.986	2.47	2.898	105.73
1.1	2.755	3.11	98.25	0.986	2.006	2.967	164.19
1.1	2.881	3.883	151.51	0.979	2.348	2.828	109.41
1.11	2.646	2.945	94.28	0.989	2.541	2.919	102.48
1.105	2.465	2.856	99.05	0.989	1.936	2.907	166.69
1.108	2.496	2.843	96.47	0.979	2.327	2.818	110.08
1.107	2.656	3.447	127.74	0.987	1.898	2.866	166.3
1.107	2.862	3.083	90.8	0.987	2.626	2.968	100.39
1.111	2.812	3.076	92.94	0.977	2.406	2.804	103.82
1.105	2.546	2.908	97.66	0.983	2.381	2.776	103.19
1.106	2.529	3.564	155.29	0.983	2.176	3.004	140.98
1.106	2.642	3.069	101.96	0.986	1.954	2.92	165.68
1.109	2.605	2.927	95.48	0.986	2.458	2.89	106.03
1.105	2.565	2.999	102.16	0.977	2.37	2.804	106.15
1.108	2.585	2.877	93.66	0.979	2.328	2.853	112.72
1.101	2.782	3.662	136.68				
1.101	2.85	3.896	158.42				
1.101	2.803	3.107	95.43				
1.104	2.852	3.509	118.07				
1.113	2.733	3.006	93.1				
1.107	2.622	3.017	99.96				
1.108	2.581	2.887	94.48				
1.101	2.567	3.497	141.56				
1.101	2.772	3.088	96				
1.103	2.671	2.954	93.69				
1.108	2.443	2.866	100.83				
1.108	2.569	2.882	94.79				
1.106	2.532	3.399	134.38				
1.106	2.819	3.072	92.46				

Tabla B.10. Valores de enlace de hidrógeno para el conformero III del complejo β -CD - AC. Distancias de enlace, d , para los átomos: Donador-H, (Dn-H); H-Aceptor, (H-Ac); Donador-Aceptor (Dn-Ac) y los ángulos, θ , entre Donador-H...Aceptor (Dn-H...Ac). Las cantidades de distancia están en ångströms (Å) y de los ángulos en grados ($^{\circ}$).

C-H ... O				O-H ... O			
$d(\text{Dn-H})$	$d(\text{H-Ac})$	$d(\text{Dn-Ac})$	$\theta(\text{Dn-H} \cdots \text{Ac})$	$d(\text{Dn-H})$	$d(\text{H-Ac})$	$d(\text{Dn-Ac})$	$\theta(\text{Dn-H} \cdots \text{Ac})$
1.112	2.752	3.02	92.91	0.983	2.386	2.776	102.87
1.107	2.596	2.904	94.64	0.983	2.156	2.97	139.17
1.1	2.801	3.631	132.07	0.986	1.905	2.877	167.88
1.1	2.75	3.062	95.68	0.986	2.549	2.907	101.23
1.104	2.672	2.962	94.05	0.976	2.438	2.825	103.16
1.109	2.608	3.008	100.13	0.98	2.318	2.842	112.55
1.108	2.552	2.869	94.96	0.98	2.765	2.97	92.27
1.101	2.496	3.441	143.1	0.977	2.435	2.827	103.46
1.101	2.761	3.083	96.31	0.979	2.313	2.809	110.41
1.11	2.623	2.938	95.11	0.987	2.543	2.938	103.7
1.105	2.442	2.854	100.24	0.987	1.918	2.886	166.24
1.109	2.535	2.858	95.24	0.98	2.33	2.819	109.99
1.108	2.755	3.548	128.17	0.989	2.607	2.951	100.43
1.108	2.822	3.068	92.01	0.989	1.862	2.835	167.33
1.11	2.655	2.96	94.69	0.978	2.36	2.816	107.7
1.11	2.489	2.843	96.82	0.99	1.915	2.885	165.8
1.106	2.663	3.676	151.9	0.99	2.495	2.913	105
1.106	2.638	3.062	101.81	0.976	2.445	2.827	102.83
1.112	2.824	3.084	92.78	0.984	2.417	2.806	102.91
1.107	2.597	3.001	100.39	0.984	2.119	2.973	144.17
1.108	2.739	2.995	92.25	0.985	1.897	2.869	168.62
1.102	2.634	3.567	141.92	0.985	2.584	2.941	101.36
1.102	2.801	3.102	95.23	0.977	2.371	2.8	105.83
1.103	2.97	3.561	113.79	0.979	2.315	2.847	113.2
1.112	2.645	2.939	93.94				
1.105	2.587	3.014	101.84				
1.107	2.553	2.85	93.85				
1.101	2.679	3.581	138.69				
1.101	2.763	3.09	96.61				
1.104	2.604	2.914	94.89				
1.108	2.427	2.856	101.11				
1.109	2.539	2.859	95.08				
1.107	2.596	3.446	132.85				
1.107	2.822	3.072	92.29				