



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA-IZTAPALAPA

División de Ciencias Básicas e Ingeniería

ESTUDIO COMPUTACIONAL DE COMPUESTOS
INHIBIDORES DEL PARDEAMIENTO ENZIMÁTICO

Tesis que presenta:

Q. María Cristina Ortega Moo

Para obtener el grado de
Maestría en ciencias (Química)

Asesora:

Dra. Rubicelia Vargas Fosada

México, D.F. Agosto, 2013



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA-IZTAPALAPA
División de Ciencias Básicas e Ingeniería

ESTUDIO COMPUTACIONAL DE COMPUESTOS INHIBIDORES DEL PARDEAMIENTO ENZIMÁTICO

Tesis que presenta:

Q. María Cristina Ortega Moo

Para la obtención del grado de
Maestría en ciencias (Química)

Asesora:

Dra. Rubicelia Vargas Fosada

Universidad Autónoma Metropolitana – Iztapalapa

División de Ciencias Básicas e Ingeniería

Agosto, 2013



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00046

Matrícula: 2113803117

ESTUDIO COMPUTACIONAL DE
COMPUESTOS INHIBIDORES DEL
PARDEAMIENTO ENZIMATICO

En México, D.F., se presentaron a las 14:00 horas del día 23 del mes de agosto del año 2013 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. MARCELO ENRIQUE GALVAN ESPINOSA
DR. JUVENCIO ROBLES GARCIA
DRA. ANNIA GALANO JIMENEZ

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretaria la última, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRO EN CIENCIAS (QUIMICA)

DE: MARIA CRISTINA ORTEGA MOO

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

APROBAR

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.



Mra. Cristina Ortega Moo.

MARIA CRISTINA ORTEGA MOO
ALUMNO

REVISÓ

[Signature]
LIC. JULIO CÉSAR DE LARA ISASSI
DIRECTOR DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

[Signature]
DR. JOSÉ ANTONIO DE LOS REYES
HEREDIA

PRESIDENTE

[Signature]
DR. MARCELO ENRIQUE GALVAN ESPINOSA

VOCAL

[Signature]
DR. JUVENCIO ROBLES GARCIA

SECRETARIA

[Signature]
DRA. ANNIA GALANO JIMENEZ

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 23 DE AGOSTO DE
2013 A LAS 14:00HRS, EN EL EDIFICIO DE POSGRADO SALÓN 101 DE
LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA – IZTAPALAPA.

EL JURADO ESTUVO FORMADO POR LOS SIGUIENTES SINODALES:

Dr. Marcelo Galván Espinosa	Presidente
Dra. Annia Galano Jiménez	Secretario
Dr. Juvencio Robles García	Vocal

Agradecimientos

A la **Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa**, por brindarme la oportunidad de realizar los estudios de posgrado en Maestría.

A **CONACYT** por la beca económica otorgada para mis estudios de Posgrado en Maestría.

Mi aprecio y mi agradecimiento a la **Dra. Rubi** por confiar en mí y darme la oportunidad de pertenecer a su grupo de trabajo, como también por brindarme todo su apoyo para mi formación académica.

A los Dres. **Jorge Garza, Zeferino Ramírez y Roberto Flores** por su ayuda brindada para la realización de esta tesis y mi gratitud también a **Erwin** por su ayuda en los cálculos del propagador de electrón.

A los profesores: Dra. **Annik Vivier Jegoux**, Dr. **Salomón Cordero**, Dr. **Robin Sagar**, y Dr. **Francisco Méndez**, por su buen espíritu de enseñanza que recibí en sus clases. Y a mis compañeros **Vivi, Juan Manuel y Frank** por su valiosa amistad.

Aitazoloa, el laboratorio de Visualización de Cómputo en Paralelo por facilitarme usar sus equipos.

A los **chic@s** del área de Físicoquímica Teórica de la UAM-I, por su amistad y buen compañerismo.

A los Dres. **Annia Galano, Marcelo Galvan y Juvencio Robles** por sus valiosas observaciones y su tiempo para la revisión de esta tesis.

A mis amigas **Mary y Alejandra**, ha sido muy valioso su apoyo durante esta etapa.

A Dios

“Dios es más. Es aquella Energía de Fondo, aquel Abismo posibilitador y sustentador del universo, que antecede al big bang. El estaría más allá del "muro de Planck».... Detrás de este muro se esconde aquella Energía poderosa y amorosa que origina todo, inalcanzable para la física pero accesible para la mística”.

Dr. Leonardo Boff

Mis amigos de la vida,
Mis Papás y mis hermanos

“Escucha, hijo mío, los consejos de tu padre, no rechaces las advertencias de tu madre: Son para ti una hermosa corona para tu cabeza, un collar para tu cuello”

Proverbios 1, 8-9

A Zuri

“Aunque posea el don de profecía y conozca los misterios todos y la ciencia entera, ... si no tengo amor, no soy nada.”

1 Corintios 13, 2-3

Para Sergio y Cristina,
Hay que gozar la química,
y la vida!
Mario Molina

"Hay que gozar la química, y la vida!"
Mario Molina

Índice General

Resumen.....	8
Capítulo 1. Introducción.....	10
1.1 Pardeamiento Enzimático.....	10
1.2 Mecanismos de los Compuestos Antioxidantes.....	15
1.3 Ciclodextrinas y sus Complejos de Inclusión.....	17
Capítulo 2. Metodología.....	22
Capítulo 3. Resultados y Discusión.....	25
3.1 Mecanismo de Transferencia de Electrón.....	28
3.2 Mecanismo de Transferencia de un Átomo de Hidrógeno.....	31
3.3 Mecanismo de Transferencia Secuencial Electrón-Protón y Protón-Electrón.....	33
3.4 β -Ciclodextrina y sus Complejos de Inclusión.....	39
Conclusiones.....	45
Perspectivas.....	47
Apéndice A.....	48
A.I. Una visión general de la Teoría de los Funcionales de la Densidad.....	48
A.II. Funcionales de Intercambio y Correlación.....	50
A.III. Conjuntos de Funciones de Base.....	53
A.IV. Índices de Reactividad Química.....	55
A.V. Modelos de Solvatación Continuo.....	57
Apéndice B.....	59
Apéndice C.....	62
Bibliografía.....	67

Resumen

En el manejo de los alimentos, ya sea mediante procesos físicos o químicos, estos desarrollan un cambio que en ciertos casos mejoran sus propiedades organolépticas, mientras que en otros las deterioran. Un ejemplo de estos cambios es el mecanismo llamado pardeamiento enzimático, este fenómeno ocurre en algunos frutos y verduras que han sufrido daño físico y que exponen sus tejidos vegetales al oxígeno atmosférico, cuando esto sucede al poco tiempo se tornan de un color oscuro, como ocurre al cortar un trozo de manzana. Bajo este mecanismo se sintetizan compuestos que a simple vista dan una coloración que van desde un ligero amarillo hasta el café oscuro. Las reacciones de pardeamiento ocasionan modificaciones del color y del aroma de los alimentos, que hacen que los productos alimenticios pierdan calidad y provoquen pérdidas económicas a la industria alimentaria.

Las reacciones de pardeamiento se clasifican en reacciones no enzimáticas y reacciones enzimáticas (Badui, 1990). Para retrasar el pardeamiento enzimático se han propuesto diversos aditivos alimenticios que evitan la oxidación de los compuestos fenólicos o los protegen de la misma. Se han realizado diversos estudios, principalmente experimentales, para conocer el mecanismo de acción de estos aditivos y así proponer o diseñar aditivos más eficaces. En este sentido, la capacidad antioxidante de los compuestos que se usan como aditivos, es fundamental para la inhibición del pardeamiento enzimático.

Por otro lado, la Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD) ha mostrado ser una herramienta en cálculos de estructura electrónica, que predice con éxito varias propiedades químicas de átomos, moléculas, macromoléculas, biomoléculas o sólidos. Aunado a su aplicación en los cálculos de estructura electrónica, se ha desarrollado dentro del marco de la TFD el estudio de la reactividad química por índices generados dentro de la misma teoría (Gázquez, 2008). Estas dos características se han sumado para usar la TFD en la predicción de la actividad oxidante de diversos compuestos

(Gázquez, 2007). Sin embargo, de acuerdo a la revisión bibliográfica que hemos realizado, existen pocos estudios teóricos en donde se haya usado la química computacional, en particular la TFD, para el estudio de compuestos relacionados con el pardeamiento enzimático.

En esta tesis se hace uso de la TFD, así como de índices de reactividad generados en esta teoría para estudiar la capacidad antioxidante de dos moléculas relacionadas con el pardeamiento enzimático, el 4-hexylresorcinol y el ácido clorogénico. Además se estudia una de las sustancias más utilizadas como aditivo complejante, la β -ciclodextrina y sus complejos de inclusión con los dos compuestos fenólicos mencionados. El estudio que se presenta, permite aportar al conocimiento del mecanismo de inhibición del pardeamiento enzimático.

Capítulo 1. Introducción

La manipulación de los alimentos ocasiona, en algunos casos, pérdidas de calidad y por lo tanto económicas en el sector de la industria alimentaria. Uno de los problemas más importantes es el pardeamiento que sufren frutas y verduras. Este fenómeno ocurre cuando los tejidos vegetales de estos alimentos se exponen al oxígeno atmosférico, cuando esto sucede al poco tiempo se observa, a simple vista, una coloración que va desde un ligero amarillo hasta el café oscuro. Las reacciones de pardeamiento son responsables de modificaciones del color y del aroma de los alimentos; se clasifican en reacciones de pardeamiento no enzimáticas (caramelización, reacción de Maillard, degradación del ácido ascórbico y formación de complejos metálicos) y reacciones de pardeamiento enzimáticas (oxidación de compuestos fenólicos) (Badui, 1990). En este trabajo estamos interesados en el pardeamiento enzimático, por lo que a manera de introducción se revisa el mecanismo del pardeamiento enzimático, así como los compuestos que se han empleado para su inhibición. Dado que algunos de estos compuestos presentan características de antioxidantes, se exponen algunos mecanismos de acción de este tipo de compuestos; también en este capítulo se presentan las propiedades generales de las ciclodextrinas como una opción para inhibir el pardeamiento enzimático.

1.1 Pardeamiento Enzimático

El mecanismo por el cual se lleva a cabo el pardeamiento enzimático consiste en una reacción de oxidación, en la que intervienen como sustratos compuestos fenólicos en presencia de oxígeno, esta reacción es catalizada por una enzima llamada polifenol oxidasa (PPO, por sus siglas en inglés). 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 y que además, los compuestos fenólicos y la PPO se encuentran en compartimientos celulares separados (vacuola y cloroplasto

respectivamente) (Badui, 1990). Al realizar la operación de cortar el fruto ocurre una ruptura de las células vegetales y de sus organelos, lo que desencadena que la PPO y los sustratos fenólicos queden expuestos al oxígeno atmosférico, esto da lugar a un rápido pardeamiento durante la oxidación. La intensidad del oscurecimiento está en función de la actividad de la PPO, así como de la concentración de los compuestos fenólicos (Figura 1) (Badui, 1990).

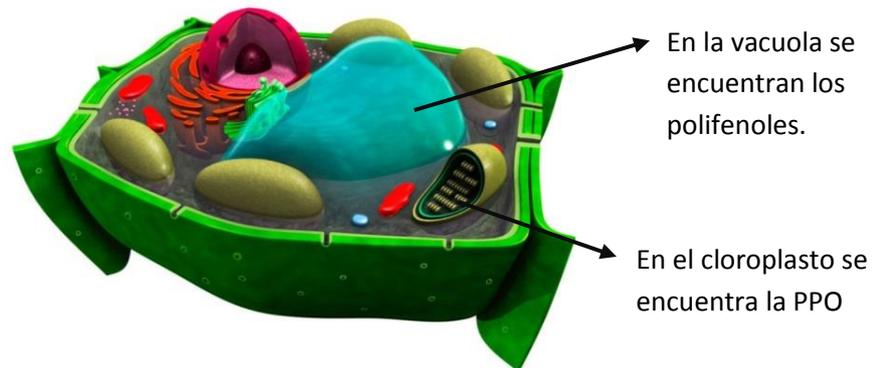


Figura 1. Célula Vegetal (Marín, 2010)

En la literatura se presentan varios intentos de entender el mecanismo del pardeamiento enzimático ya que aún se desconoce con detalle. El más difundido se muestra en la Figura 2 (Braverman, 1980), en éste se puede ver que la actividad de la PPO cataliza dos tipos de reacciones: como etapa inicial, la actividad fenol hidroxilasa o cresolasa da lugar al proceso de hidroxilación del monofenol a *o*-difenol en presencia de oxígeno molecular. En una etapa posterior, actúa la actividad polifenol oxidasa o catecolasa que realiza un proceso de oxidación (deshidrogenación) de *o*-difenol a quinona, también en presencia de oxígeno (Figura 2). Los productos finales de la oxidación, reaccionan con proteínas o aminoácidos presentes en el fruto formando polímeros conocidos como melaninas, que dan el color oscuro a la fruta (Fennema, 2000).

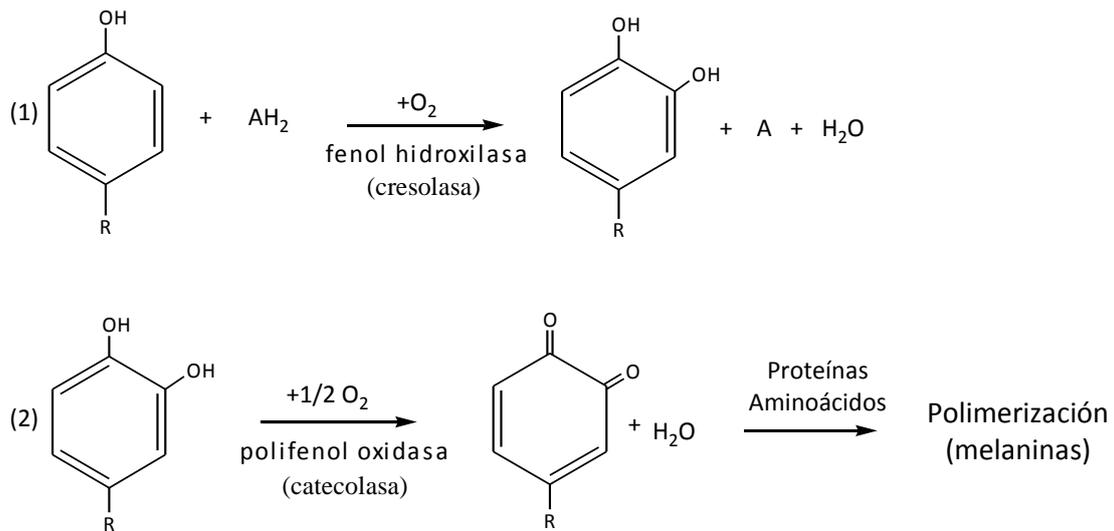


Figura 2. Reacciones catalizadas por la enzima polifenol oxidasa. (1) hidroxilación de monofenol a *o*-difenol y (2) oxidación de *o*-difenol a *o*-quinona.

De acuerdo al mecanismo propuesto, para que ocurra la reacción de pardeamiento enzimático se requiere de elementos esenciales: la presencia de PPO activa, oxígeno y sustratos fenólicos (Braverman, 1980) como el ácido clorogénico (AC) (Figura 3(a)) que se encuentra en una gran variedad de alimentos. De manera que la prevención del pardeamiento es posible, al menos temporalmente a través de la eliminación de sustratos, de O_2 o mediante la inhibición enzimática.

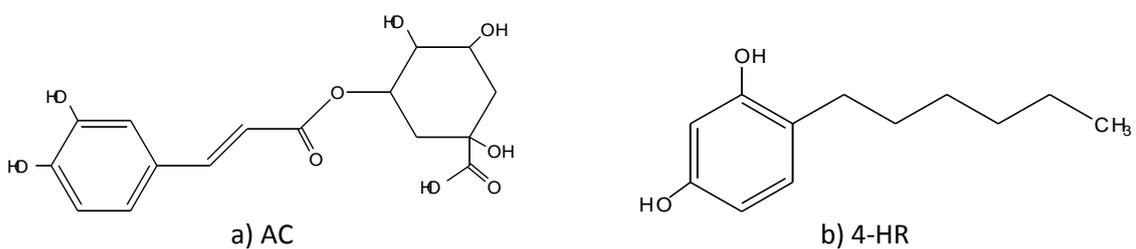


Figura 3. Estructura química del a) ácido clorogénico y b) el 4-hexilresorcinol.

La inhibición del pardeamiento enzimático por la eliminación de oxígeno resulta poco ventajosa, ya que esto provoca que el tejido vegetal adquiera características anaeróbicas, con lo cual se favorecen ciertas reacciones metabólicas que dañan el fruto (Badui, 1990). De los métodos más usados son los que usan aditivos alimenticios para la inhibición del pardeamiento enzimático.

Actualmente se han empleado una gran variedad de compuestos químicos para inhibir el pardeamiento enzimático, en la Tabla 1 se enlistan algunos compuestos químicos que se han empleado con este fin (Lamikanra, 2002).

Tabla 1. Compuestos químicos con acción inhibitoria en el pardeamiento enzimático.

Acción	Compuestos Químicos
Acidulantes	Ácido cítrico Ácidos orgánicos: ácido málico, ácido láctico Ácidos inorgánicos: ácido fosfórico, ácido clorhídrico
Reductores (Agentes Reductores/Antioxidantes)	Ácido ascórbico Ácido eritorbico Compuestos ascorbil-fosfato 4-hexilresorcinol
Agentes Complejantes	Ciclodextrinas
Agentes Quelantes	EDTA Polifosfato
Inhibidores de Enzimas	4-hexilresorcinol Aniones: Cloruro

Un tipo de inhibidores son los acidulantes, estos mantienen el pH por debajo del punto óptimo de actividad catalítica de la enzima. Se ha reportado que en la mayoría de las frutas y vegetales la actividad óptima de la enzima PPO se observa a un pH de 6.0 – 6.5 mientras que a un pH por debajo de 3.0 se detecta poca actividad (Lamikanra, 2002). En la mayoría de los casos resulta poco práctico llegar a condiciones tan bajas de pH puesto que esta acción trae consigo un deterioro de las propiedades organolépticas.

Existe un grupo de compuestos, los reductores como el 4-hexilresorcinol (4-HR) que causan la reducción química de las *o*-quinonas a *o*-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 la reacción (Lamikanra, 2002). Cuando todo el agente reductor se oxida, los *o*-difenoles sufren reacciones de oxidación posteriores.

Los agentes complejantes son aquellos capaces de albergar o formar complejos con los sustratos fenólicos de la enzima PPO o productos de la reacción de oxidación (Lamikanra, 2002). Un ejemplo son las ciclodextrinas, debido a su estructura química, estas moléculas presentan una cavidad central que puede albergar compuestos fenólicos y consecuentemente disminuir la acción de la PPO sobre estos compuestos (Del Valle, 2004).

Las enzimas generalmente poseen iones metálicos en su sitio activo, de manera que los 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 permanece coordinado al ión metálico.

El mecanismo de acción de los inhibidores de enzimas se desconoce con detalle. Sin embargo, se reporta en la literatura que un ejemplo de este tipo de mecanismo de inhibidores es el 4-HR, un compuesto m-difenólico que está estructuralmente relacionado con los sustratos fenólicos y que presenta un efecto inhibidor competitivo con la PPO (Alvarez-Parrilla, 2005).

Muchas de las sustancias que se usan en la inhibición del pardeamiento enzimático son compuestos fenólicos, que se sabe tienen capacidad antioxidante. Varios de ellos, como el AC y el 4-HR presentan una característica similar, contienen un dihidroxibenceno en su estructura química: el AC al 1,2-dihidroxibenceno (catecol) y el 4-HR al 1,3-dihidroxibenceno (resorcinol). A pesar de esta observación, no existe un estudio sistemático del papel que juegan estos dihidroxibencenos en la capacidad antioxidante de los compuestos fenólicos, aunque se ha sugerido recientemente, que el catecol puede tener un papel más importante del que hasta ahora se le ha dado (Galano, 2012).

También se pueden lograr tratamientos más efectivos para la inhibición del pardeamiento enzimático usando la combinación de varios tipos de aditivos. Se ha observado de manera experimental que al añadir β -ciclodextrina sola o en combinación con el 4-hexilresorcinol, retrasa el pardeamiento enzimático en manzanas (Alvarez-Parrilla, 2005). El papel que desempeñan estos compuestos por el cual se logra la inhibición aún se desconoce.

1.2 Mecanismos de los Compuestos Antioxidantes

Por la discusión previa, es claro que para estudiar el papel del 4-HR en la inhibición del pardeamiento enzimático, se debe conocer su capacidad antioxidante, sobre la que no existen estudios, por lo que en esta sección se hace una síntesis de los mecanismos conocidos por los cuales actúan los compuestos antioxidantes.

En los alimentos se encuentran sustancias naturales que en algunos casos tienen la capacidad de disminuir las reacciones de oxidación responsables del cambio en la calidad nutricional de los alimentos, estas sustancias se les conoce como antioxidantes o agentes reductores. Sin embargo, la adición de antioxidantes sintéticos presenta en algunas ocasiones una actividad más eficaz para inhibir la degradación oxidativa, permitiendo que los alimentos se conserven en buen estado por un largo periodo.

De manera breve, la función de los compuestos antioxidantes es retardar o prevenir reacciones de oxidación. En la literatura se reportan 4 mecanismos por los cuales actúan estos compuestos como antioxidantes, los cuales se muestran en la Tabla 2 (Galano, 2009; Iuga, 2012 y Martínez, 2009).

Tabla 2. Mecanismos de acción de los compuestos antioxidantes (A-OH).

1. Transferencia de electrón:	2. Transferencia de un átomo de hidrógeno:
$\text{A-OH} \rightarrow [\text{A-OH}]^{\cdot+} + e^{-}$	$\text{A-OH} \rightarrow \text{A-OH}^{\cdot} + \text{H}^{\cdot}$
3. Transferencia secuencial protón electrón:	4. Transferencia secuencial electrón protón:
$\text{A-OH} \rightarrow [\text{A-O}]^{-} + \text{H}^{+} \rightarrow [\text{A-O}]^{\cdot} + e^{-}$	$\text{A-OH} \rightarrow [\text{A-OH}]^{\cdot+} + e^{-} \rightarrow [\text{A-O}]^{\cdot} + \text{H}^{+}$

Como se puede observar en la tabla anterior, para evaluar la vía más favorable en el mecanismo de acción de los compuestos antioxidantes, es importante conocer la energía de disociación de enlace en la transferencia de un átomo de hidrógeno o de un protón y el potencial de ionización.

Los compuestos fenólicos son considerados como antioxidantes que ayudan en la inhibición de reacciones de oxidación en sistemas que son de interés biológico y en la industria alimenticia (Wright, 2001). Trabajos anteriores analizan la capacidad antioxidante de los compuestos fenólicos por diferentes mecanismos. Para el mecanismo 1 de la Tabla 2, se ha empleado la química computacional para evaluar la capacidad antioxidante calculando potenciales de ionización, afinidades electrónicas, así como propiedades termodinámicas y cinéticas (Galano, 2009 y Iuga, 2012). Por otro lado, también se han usado índices de reactividad generados por la TFD como las potencias electrodonadora y electroaceptora para relacionarlos con la actividad antioxidante (Martínez, 2009).

El ácido clorogénico (AC) es uno de los principales compuestos fenólicos (Figura 3a) que se encuentran en el café, manzanas, cebollas, así como en muchas otras frutas y verduras. También es considerado como uno de los principales sustratos de la enzima PPO (Braverman, 1980). Hasta el momento se ha encontrado sólo un trabajo teórico, en el cual se reporta la conformación más estable para el AC mediante TFD usando B3LYP y el conjunto de base 6-31+G(d,p) (Cornard, 2008), pero hasta la fecha no hay un estudio teórico que analice su capacidad antioxidante.

Al igual que el AC, el 4-hexilresorcinol (4-HR) es un compuesto m-difenólico que está estructuralmente relacionado con los sustratos fenólicos (Figura 3b). En estudios

experimentales se ha visto que este compuesto sirve como inhibidor del pardeamiento enzimático, y se propone que actúa directamente con la enzima formando un complejo inactivo que detiene la reacción de oxidación (Alvarez-Parrilla, 2005). Sin embargo, el mecanismo de inhibición no ha sido elucidado completamente. Debido a su estructura fenólica también se ha sugerido que puede actuar como antioxidante (Lamikanra, 2002). No existe ningún trabajo teórico que reporte la estructura más estable del 4HR, ni que estudie su capacidad antioxidante.

1.3 Ciclodextrinas y sus Complejos de Inclusión

Las Ciclodextrinas (CDs) son compuestos macrocíclicos, construidos a partir de unidades de glucopiranosas unidas mediante enlaces α -(1,4) glucosídicos (Figura 4).

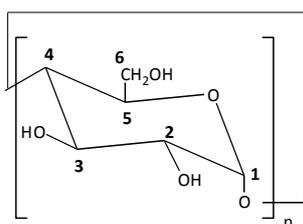


Figura 4. Unidad de glucopiranososa de las CDs

De acuerdo al número de unidades de glucosa se clasifican en α -ciclodextrina (6 unidades), β -ciclodextrina (7 unidades) y γ -ciclodextrina (8 unidades) (Connors, 1997 y Del Valle, 2004). Estas estructuras se producen como resultado de la reacción de transglicosilación intramolecular de la degradación de almidón por la enzima ciclodextrina glucoamilasa (CGTasa) (Szejtli, 1998). A partir de estructuras de rayos X, las CDs presentan grupos hidroxilos secundarios que se encuentran en el borde más ancho del anillo y grupos hidroxilos primarios en el borde más estrecho (Figura 3), además de hidrógenos apolares en C3 y C5 y oxígenos éter que se encuentran orientados al interior de la cavidad. Estas características le proporcionan a la molécula una cavidad con carácter hidrofóbico y la parte exterior carácter hidrofílica, que la describen en su conjunto como un “micro entorno heterogéneo” (Del Valle, 2004). Debido a estas características, las CDs son capaces de formar complejos de inclusión con una amplia variedad de moléculas.

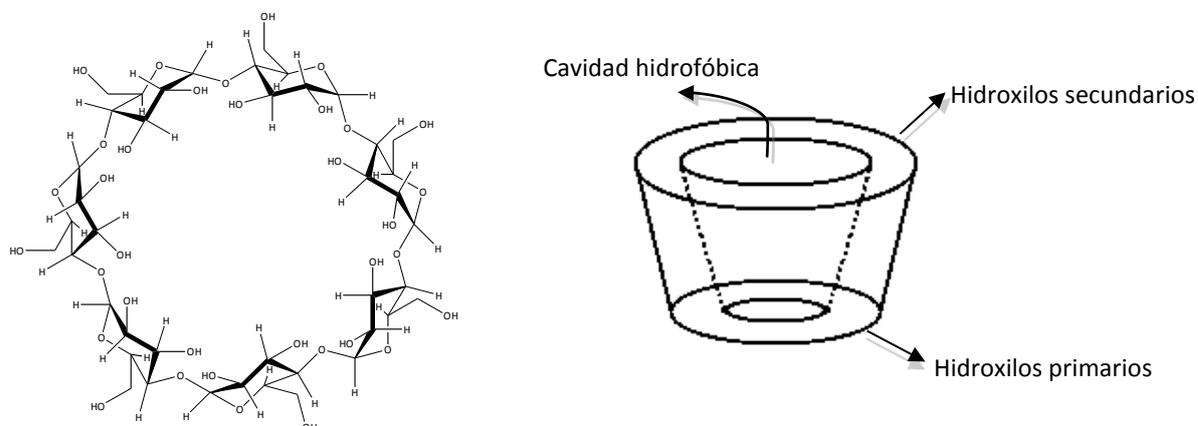


Figura 5. Estructura química de la β -ciclodextrina.

La capacidad de una CD para formar un complejo de inclusión con una molécula huésped, dependerá del factor estérico, esto es el tamaño relativo de la CD con el tamaño de la molécula huésped y de las interacciones moleculares entre la CD, el huésped y el disolvente. En Tabla 2 se muestran algunas de las propiedades físicas de las CDs (Del Valle, 2004).

El mecanismo de inclusión de las CDs provoca un efecto en las propiedades fisicoquímicas de la molécula huésped, que le confieren una mejor solubilidad del huésped que son químicamente insolubles, estabilización de huéspedes lábiles frente a los efectos degradantes de la oxidación, luz visible o UV y calor, control de la volatilidad, aislamiento físico de compuestos, enmascaramiento de sabores, liberación controlada de fármacos, entre otros usos. De manera que las CDs se utilizan en la industria de alimentos, farmacéuticos, cosméticos, protección de medio ambiente (Del Valle, 2004), entre otros.

Tabla 3. Propiedades físicas de las CDs.

Propiedades	α -Ciclodextrina	β -Ciclodextrina	γ -Ciclodextrina
Número de unidades de glucopiranososa	6	7	8
Peso molecular (g/mol)	972	1135	1297
Solubilidad en agua a 25°C (% p/v)	14.5	1.85	23.2
Diámetro exterior	14.6	15.4	17.5
Diámetro de la cavidad	4.7 – 5.3	6.0 – 6.5	7.5 – 8.3
Altura del cono	7.9	7.9	7.9
Volumen de la cavidad	174	262	427

A principios del siglo XX, Pringsheim fue considerado como uno de los pioneros en el estudio de las CDs y descubrió la capacidad de estas moléculas para formar complejos estables con una variedad de especies químicas (Otero, 2007). Así, desde finales de ese siglo, se incrementó el número de estudios de las CDs respecto a sus propiedades particulares y su aplicación.

La química computacional ha demostrado ser una herramienta útil para el análisis de las ciclodextrinas y sus complejos de inclusión, ya que complementa las observaciones experimentales. Existe una gran variedad de estudios publicados que muestran cálculos con métodos semiempíricos en el análisis de CDs individuales usando métodos como CNDO/2, AM1 y PM3 (Lipkowitz, 1998). 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 (Lipkowitz, 1998). En la formación de complejos de inclusión entre α - β - γ -CD con compuestos fenólicos se han empleado también métodos semiempíricos (MP1 y AM1) (Tran, 1992; Ming-Ju, 1997; Estrada, 2001). Además, en el estudio de estos complejos de inclusión se ha usado Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD) con funcionales de intercambio y correlación SVWN, BLYP, PBE y PBE0 combinados con los conjuntos de base doble- ζ (DZVP) y triple- ζ (TZVP) (Santillán-Vargas, 2012).

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 (Santillán-Vargas, 2012). De manera similar, un estudio para la β -CD hace referencia 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 CD (Nieto-Malagón, 2012).

En un trabajo teórico-experimental, se estudiaron las propiedades termodinámicas de los complejos de ácido clorogénico y ácido cafeico con β -CD, de acuerdo con datos espectroscópicos se elucidaron las posiciones de cada compuesto fenólico dentro de la cavidad de la β -CD y se calcularon las constantes de unión de los complejos. Ellos concluyen que la estabilización en la formación de complejos está impulsado por el parámetro termodinámico de la entalpía en el que fuerzas de van de Waals y enlaces de hidrógeno juegan un papel importante en los complejos. Además, mediante un estudio de dinámica molecular confirmaron las observaciones experimentales (Górnas, 2009).

Las α -CD y β -CD han tenido un mayor uso en la industria de los alimentos para formar complejos de inclusión con los compuestos fenólicos de frutos como la uva, plátano, manzana, café, entre otros. Un estudio experimental, reporta el efecto de la β -CD, y la combinación de la β -CD con el 4-HR, sobre la inhibición de la enzima polifenol oxidasa (Alvarez-Parrilla, 2005). Estos autores, muestran que la menor velocidad de oxidación de los polifenoles ocurre cuando se combinan ambos. La justificación de este resultado es que la β -CD forma complejos de inclusión con el sustrato (AC), y el 4-HR actúa directamente con la enzima formando un complejo inactivo que detiene la reacción. Sin embargo, el estudio del mecanismo de inhibición en la combinación de estos dos compuestos no ha sido conclusivo.

De manera que el objetivo general de este proyecto de investigación fue estudiar con métodos de la química teórica y computacional el papel de la β -Ciclodextrina y el 4-hexilresorcinol en la inhibición del pardeamiento enzimático. De forma particular, el estudio de la actividad antioxidante del AC y el 4-HR por los mecanismos de transferencia de carga, transferencia de un átomo de hidrógeno, transferencia secuencial protón electrón y transferencia secuencial electrón protón. Finalmente estudiar la β -ciclodextrina y sus complejos de inclusión con el 4-HR y el AC.

Capítulo 2. Metodología

Se hizo una búsqueda conformacional para el AC y el 4-HR, para el primero se tomó como punto de partida la búsqueda conformacional previamente reportada (Cornard, 2008) y se seleccionaron los conformeros reportados en la base de datos ZINC¹² (Irwin, 2012). Esta base de datos contiene la información estructural sobre más de 21 millones de compuestos que son comercialmente adquiribles, fue elaborada por el grupo del Dr. Shoichet del Departamento de Química Farmacéutica de la Universidad de California en San Francisco y es de consulta gratuita. Para el 4-HR la búsqueda de los conformeros se llevó a cabo usando mecánica molecular con un campo de fuerzas de Allinger (Allinger, 1977), debido a que no existe ningún trabajo previo sobre la conformación geométrica de este compuesto.

Una vez seleccionadas las estructuras del AC y el 4-HR, se realizaron optimizaciones de geometría por medio de la TFD, con los funcionales de intercambio y correlación PBE (Perdew, 1996 y 1997) y B3LYP (Becke, 1988, 1993 y Lee, 1988) combinados con el conjunto de base 6-31++G** (Hehre, 1986), este último funcional se seleccionó dado que es el mismo funcional usado en el análisis conformacional reportado en la literatura para el AC (Cornard, 2008). Es importante mencionar que se probaron otras bases como: DZVP, 6-31G**, 6-31+G*, 6-311+G*, 6-31++G** y 6-311++G**, para los dos últimos conjuntos de base se mostró que la variación de los resultados era mínima respecto a las demás bases. Los isómeros de dihidroxibencenos: catecol, resorcinol e hidroquinona (Figura 6), también se optimizaron siguiendo la misma metodología. Se hicieron los cálculos de frecuencias para todas las estructuras al mismo nivel de cálculo.

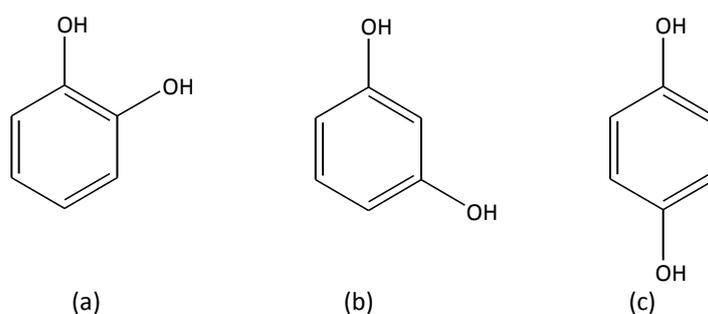


Figura 6. Estructuras de los dihidroxibencenos, (a) Catecol, (b) Resorcinol e (c) Hidroquinona

En el estudio de la capacidad antioxidante se seleccionaron 4 mecanismos, los cuales se evaluaron de la siguiente manera: a) Para el análisis por el mecanismo de transferencia de un electrón (TE), se realizaron cálculos de energías de ionización (I) por diferencias de energía verticales y por el método del propagador del electrón (Flores-Moreno, 2009), así como afinidades electrónicas (A) por diferencias de energía, electronegatividades (χ) y potencias electrodonadoras (ω^-) (Gázquez, 2007), los detalles del cálculo de estos índices pueden consultarse en el apéndice A. IV. b) Con respecto los mecanismos de transferencia secuencial protón electrón y transferencia secuencial electrón protón (TSPE y TSEP, respectivamente) se realizaron cálculos de energías de desprotonación adiabáticas y transferencias de carga. c) Para el mecanismo de transferencia de un átomo de hidrógeno (TH), se calcularon las diferencias de energía entre la molécula con y sin un átomo de hidrógeno.

Para considerar el efecto del solvente sobre la capacidad antioxidante, se realizaron cálculos de energía utilizando el método de solvente continuo SMD (Marenich, 2009), con los solventes dimetilsulfóxido y agua (ver detalles de este método en el apéndice A.V).

Para el estudio del papel de la β -CD, se minimizó la geometría de ésta molécula aislada con el funcional de intercambio y correlación PBE y el conjunto de base 6-31++G** partiendo de una geometría previamente reportada en la literatura (Nieto-Malagón, 2012). Además, con la misma metodología, se optimizaron las geometrías de los complejos de la β -CD con el huésped (4-HR y AC), para los diferentes confórmeros mostrados en las Figuras 7 y 8. Las energías de complejación, se evaluaron con la aproximación de la supermolécula de acuerdo a la ecuación (1) que corresponde al proceso β -CD + huésped \rightarrow complejo:

$$\Delta E = E_{\text{complejo}} - (E_{\beta\text{-CD}} + E_{\text{huésped}}) \quad (1)$$

Tanto para la β -CD libre y sus complejos de inclusión se contabilizaron el número de puentes de hidrógeno, especialmente puentes de hidrógeno C-H --- O y O-H --- O, usando parámetros geométricos de distancias H-aceptor y donador-aceptor, así como los ángulos donador-hidrógeno-aceptor.

Para los cálculos de optimización y de frecuencias de los compuestos AC, 4-HR y dihidroxibencenos se utilizó el programa NWChem 6.1.1 (Valiev, 2010). Para las energías en presencia de solvente, calculadas mediante el método de solvente continuo SMD, se empleó el programa Gaussian 09 (Frisch, 2009). El análisis conformacional del 4-HR con la mecánica molecular, se realizó con el software HyperChem. Se usó la implementación del método del propagador de electrón en el programa PARAKATA (Flores-Moreno, 2007). Se realizaron los cálculos de optimización para la β -CD y los complejos de inclusión con el programa TeraChem v1.5K (Ufimtsev, 2009) que utiliza procesadores gráficos (GPUs, por sus siglas en inglés).

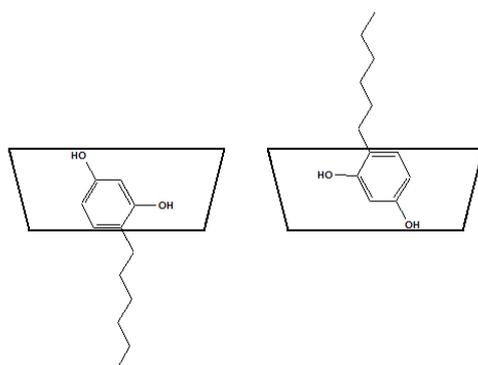


Figura 7. Representación del complejo de la β -CD con el 4-HR.

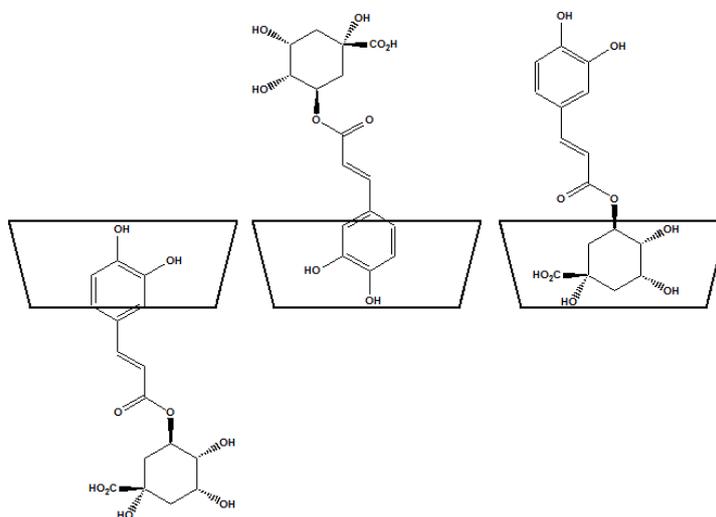


Figura 8. Representación del complejo de la β -CD con el AC.

En el apéndice A se explican con más detalle los fundamentos teóricos de los métodos usados.

Capítulo 3. Resultados y Discusión

Una gran variedad de sustancias que se usan en la inhibición del pardeamiento enzimático son compuestos fenólicos que se sabe tienen capacidad antioxidante, como el 4-HR. El AC además de ser un sustrato fenólico se ha sugerido que también es antioxidante. Estos compuestos, el AC y el 4-HR, presentan como característica similar un dihidroxibenceno en su estructura química: el AC al 1,2-dihidroxibenceno o catecol y el 4-HR al 1,3-dihidroxibenceno o resorcinol (Figura 3). De manera que el estudio sistemático de dihidroxibencenos puede dar luz sobre la actividad antioxidante de los compuestos que los contienen.

Las geometrías optimizadas de los dihidroxibencenos estudiados, se muestran en la Figura 9. Para obtener estas geometrías se usaron los métodos PBE/6-31++G** y B3LYP/6-31++G**, las diferencias de energías conformacionales (ΔE) en fase gas y con los solventes dimetilsulfóxido (DMSO) y agua (H₂O), se muestran en la Tabla 4.

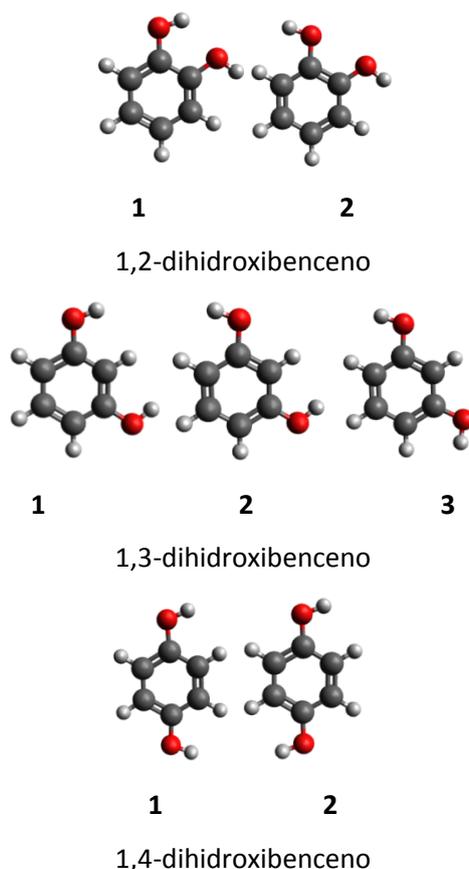


Figura 9. Geometrías optimizadas de los conformeros dihidroxibencenos.

Se observa en la Tabla 4 que, de manera cualitativa y cuantitativa, ambos funcionales PBE y B3LYP, dan la misma información en cuanto a las energías conformacionales tanto en fase gas como en solvente. Para el 1,2-dihidroxibenceno se muestran dos conformeros, **1** y **2**, que difieren en la orientación de los grupos hidroxilo (-OH). Se observa que el conformero **1** es más estable energéticamente en relación al conformero **2**, tanto en fase gas como en solvente DMSO, esto puede deberse al puente de hidrógeno intramolecular presente en el conformero **1**. En presencia de agua, sin embargo, ambos conformeros del 1,2-dihidroxibenceno son igualmente estables. Para el 1,4-dihidroxibenceno se muestran dos conformeros y para el 1,3-dihidroxibenceno tres conformeros; las ΔE no presentan valores de más de 1 kcal/mol, por lo que se considera que los conformeros de estos compuestos son igualmente estables.

Tabla 4. Valores de ΔE absolutas de los conformeros de dihidroxibencenos. Los valores están dados en Kcal/mol.

Moléculas		PBE/6-31++G**			B3LYP/6-31++G**		
		Vacío	DMSO	H ₂ O	Vacío	DMSO	H ₂ O
1,2-dihidroxibenceno	1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	2	3.97	1.85	0.53	4.28	2.02	0.52
1,3-dihidroxibenceno	1	0.71	0.23	0.06	0.72	0.24	0.08
	2	0.00	0.07	0.03	0.00	0.07	0.03
	3	0.10	0.00	0.00	0.13	0.00	0.00
1,4-dihidroxibenceno	1	0.11	0.001	0.01	0.11	0.007	0.01
	2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Dado que los funcionales de intercambio y correlación probados, proporcionan la misma información en las energías conformacionales, energías de ionización y afinidades electrónicas, en adelante solamente se mostrarán los resultados con PBE/6-31++G**.

De acuerdo a la propuesta del mecanismo de acción de los antioxidantes por transferencia de electrón (TE), se evaluaron las energías de ionización verticales (I_v) por diferencias de energía y por el método de propagador de electrón (PE), todo esto para los isómeros de dihidroxibencenos. En la Tabla 5 se puede observar que las energías de I_v sobrestiman cerca de 0.19 eV en promedio a los valores obtenidos mediante el propagador de electrón, con un error porcentual promedio menor al 3%. Además, se calcularon las energías de ionización adiabáticas (I_a) con el fin de compararlas con los datos experimentales existentes en la literatura (Gerthards, 1999); se encontró que los errores porcentuales en promedio son de 4.64%. Estas comparaciones muestran que la metodología usada, permite un análisis confiable en lo que sigue.

Tabla 5. Energías de ionización de conformeros de dihidroxibencenos. Los valores están dados en eV.

Moléculas	I_{vertical}		$I_{\text{adiabática}}$	
	PBE	PE	PBE	Experimental
orto_1	7.97	7.745	7.78	8.17
orto_2	7.87	7.659	7.68	-
meta_1	8.02	7.823	7.83	-
meta_2	8.06	7.887	7.89	8.27
meta_3	8.10	7.95	7.95	8.32
para_1	7.73	7.516	7.53	-
para_2	7.73	7.506	7.52	-

A continuación se reportan los resultados de los mecanismos de transferencia de carga, transferencia de hidrógeno y transferencia secuencial protón electrón para todos los compuestos estudiados, con PBE/6-31++G**, en fase gas y solvente.

3.1 Mecanismo de Transferencia de Electrón

De la búsqueda conformacional por mecánica molecular del 4-HR se obtuvieron aproximadamente 100 conformeros, de los cuales se seleccionaron 10 estructuras de conformación geométrica diametralmente distinta para el cálculo de las I_v y las ω^- . Los valores obtenidos para estas cantidades muestran similitud para todos los conformeros en ambos índices de reactividad, de manera que la selección de cualquier conformero dará la misma información en cuanto al análisis de este trabajo. De igual manera para los conformeros seleccionados del AC, no hubo variación en estos índices. Para las estructuras del AC y el 4-HR (Figura 10), se seleccionaron las estructuras con energía mínima mostradas en la Figura 10, los datos geométricos se enlistan en el apéndice B.

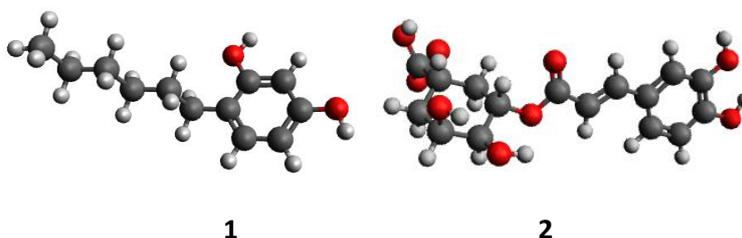


Figura 10. Geometrías optimizadas del 4-HR (1) y el AC (2) con PBE/6-31++G**.

En la Figura 11 se muestran los índices de reactividad (I_v , ω^- y χ) para los isómeros de los dihidroxibencenos, el 4-HR y el AC en fase gas. De manera particular para el 4-HR se calculó la I_v también con el método del propagador del electrón, se obtuvo un porcentaje de error del 0.55%, lo que reitera la confianza en la metodología usada en esta tesis. En la Figura 12 se muestran los índices (I_v , ω^- y χ) incluyendo el solvente.

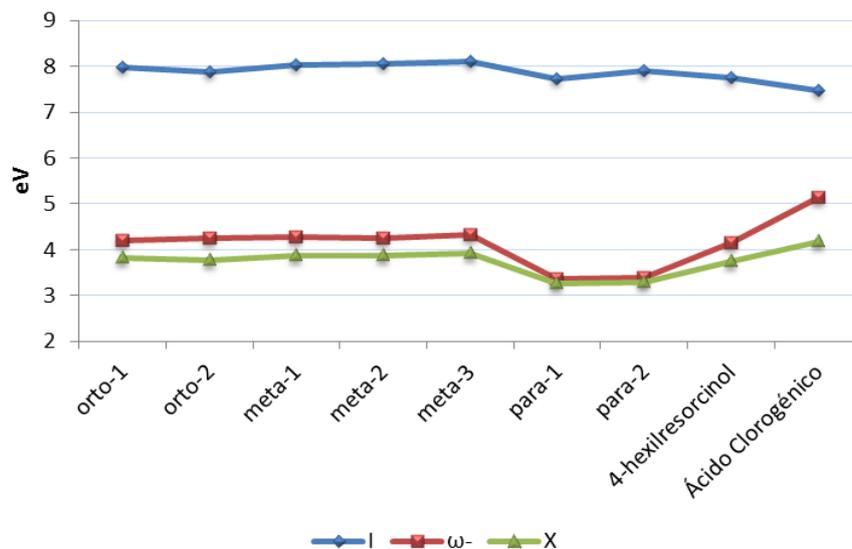


Figura 11. Gráfico que muestra la energía de Ionización vertical (I_v), potencia electrodonadora (ω^-) y electronegatividad (χ) en fase gas.

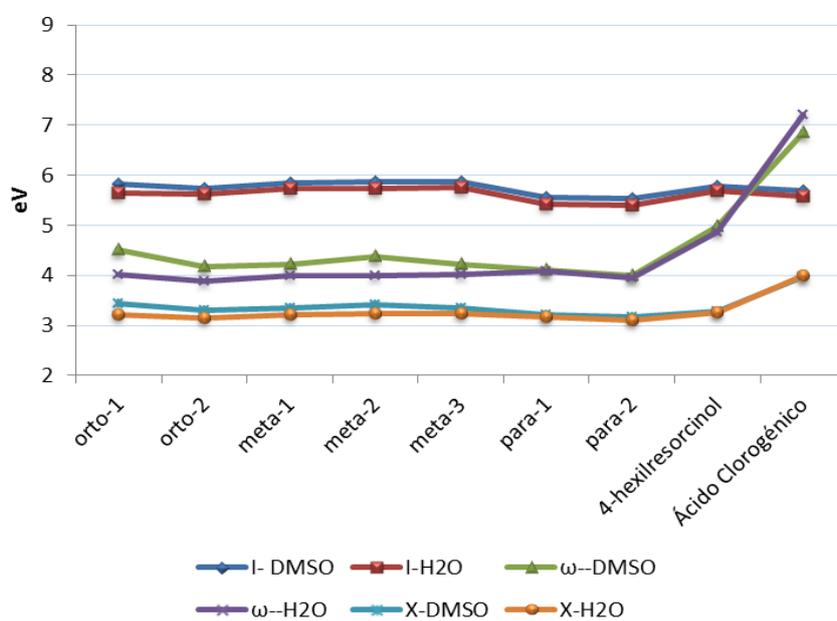


Figura 12. Gráfico que muestra la energía de Ionización vertical (I_v), potencia electrodonadora (ω^-) y electronegatividad (χ) con el método PBE/6-31++G** con solvente.

En las Figuras 11 y 12 se observa que no hay una variación importante en las cantidades entre confórmeros e isómeros de los dihidroxibencenos. Para los compuestos analizados, las energías de ionización y electronegatividades disminuyen cuando se incluye el solvente, esto no ocurre con las potencias electrodonadoras que se muestran menos sensibles a la presencia del solvente. Por otro lado la sustitución de o-difenol disminuye la energía de ionización (ver AC), mientras que la sustitución de m-difenol (ver 4-HR) no afecta significativamente esta cantidad. Sin embargo, la potencia electrodonadora sí muestra una diferencia importante para el AC con respecto al o-difenol, tanto en fase gas como en solvente, lo que sugiere que la sustitución del o-difenol disminuye su capacidad de donar carga. En el caso del 4-HR con respecto al m-difenol, solamente muestra una variación significativa para esta cantidad, en presencia del solvente. Derivado de este análisis, podemos decir que aunque la energías de ionización del AC y el 4HR son similares, este último tiene una mayor capacidad de donar carga, por lo que en el mecanismo de TE, el 4-HR sería mejor antioxidante que el AC.

En el análisis de los siguientes mecanismos de acción de los compuestos antioxidantes, se reportan cambios de energía, de entalpía y de energía libre de Gibbs. Cabe mencionar que en el caso de los compuestos dihidroxibencenos (Figura 9) no se encontraron diferencias significativas entre los valores obtenidos, de manera que para los 7 isómeros (Dihidroxibencenos), 4-HR y el AC se obtuvo el valor promedio de cada variación de energía y el valor de la varianza para su discusión, los valores individuales de cada compuesto se anexan en el apéndice B.

3.2 Mecanismo de Transferencia de un Átomo de Hidrógeno

Uno de los mecanismos de acción de los compuestos antioxidantes es la transferencia de un átomo de hidrógeno (TH). Para los antioxidantes fenólicos, se propone la disociación de un átomo de hidrógeno a partir de un grupo hidroxilo (-OH) del anillo aromático, dando como producto un radical hidroxi-fenoxil (Figura 13).

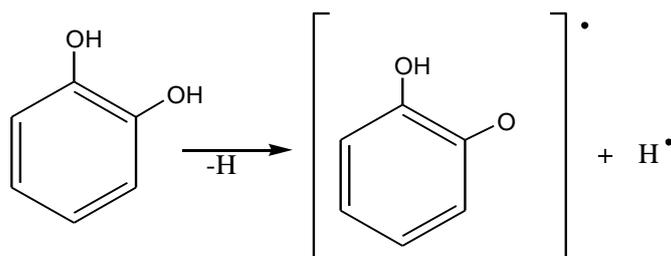


Figura 13. Mecanismo de Transferencia de un átomo de Hidrógeno

En una reacción química ocurren procesos de formación y ruptura de enlaces de los compuestos involucrados en el mecanismo. Durante estas transformaciones, ocurren cambios en la energía interna lo cual está asociado con el cambio de la entalpía (ΔH) y la energía libre de Gibbs (ΔG) entre el estado inicial (reactivos) y final (productos). En el caso particular de este mecanismo, la cantidad que se reporta es el cambio en la entalpía, que se conoce como energía de disociación de enlace o entalpía de enlace, esta cantidad nos dice con qué facilidad el compuesto perderá un átomo, para este caso particular, al H.

En la Tabla 6 se enlistan los valores de los cambios de energías (ΔE) y de entalpías (ΔH) para el mecanismo de TH de todos los compuestos estudiados. En el cálculo de estas cantidades se incluyeron los siguientes valores de la energía electrónica del átomo de hidrógeno en fase gas y en solvente: $E_{gas} = -0.499187$; $E_{DMSO} = -0.498479$; $E_{H_2O} = -0.497095$, todos los valores se dan en Hartree. En esta misma Tabla se muestran para los compuestos dihidroxibencenos el valor promedio (\bar{x}) y su correspondiente valor de la varianza (σ^2).

De manera que haciendo un análisis del valor promedio de los dihidroxibencenos con los compuestos 4-HR y el AC, se observa que en general la adición del solvente aumenta ligeramente la energía para cada uno de los parámetros termodinámicos (ΔE y ΔH).

Tanto en la sustitución de un m-difenol para dar el 4-HR como en la sustitución de o-difenol para dar AC, no se muestra diferencias significativas en los valores de ΔE y ΔH . De acuerdo con esto, la energía necesaria para disociar un átomo de hidrógeno en el AC es aproximadamente igual a la del 4-HR; esto es, ambos perderían un átomo de hidrógeno con la misma facilidad, por lo tanto su oxidación por este mecanismo sería igualmente favorecida.

Tabla 6. Cambio de energía absoluta (ΔE), cambio de energías libre de Gibbs (ΔG) y cambio de entalpía (ΔH), promedio (\bar{x}) y varianza (σ^2). Todos los valores se dan en kcal/mol.

Molécula	ΔE			ΔH		
	Gas	DMSO	H ₂ O	Gas	DMSO	H ₂ O
Dihidroxibencenos (\bar{x})	85.16	90.50	92.57	77.32	82.79	84.77
σ^2	8.10	9.13	9.87	7.17	7.96	8.74
4-HR	84.86	91.09	91.09	76.79	83.25	83.25
AC	78.64	90.40	89.48	70.80	82.56	81.64

Vemos en la Tabla 6 que la energía necesaria para disociar un enlace O-H se encuentra alrededor de 74.95 kcal/mol en estos compuestos, que es menor por 34.05 kcal/mol que la energía promedio de un enlace O-H reportada para otro tipo de moléculas poliatómicas.

3.3 Mecanismo de Transferencia Secuencial Electrón-Protón y Protón-Electrón

El mecanismo de transferencia secuencial electrón protón (TSEP) se lleva a cabo en dos etapas: en primer lugar ocurre una transferencia de un electrón (TE) a partir del compuesto fenólico neutro para obtener el catión dihidroxifenol, partiendo de éste último, el siguiente paso consiste en una transferencia de protón (TP) de uno de los grupos hidroxilo de la estructura dihidroxibenceno, para obtener el radical hidroxifenoxil (Figura 14).

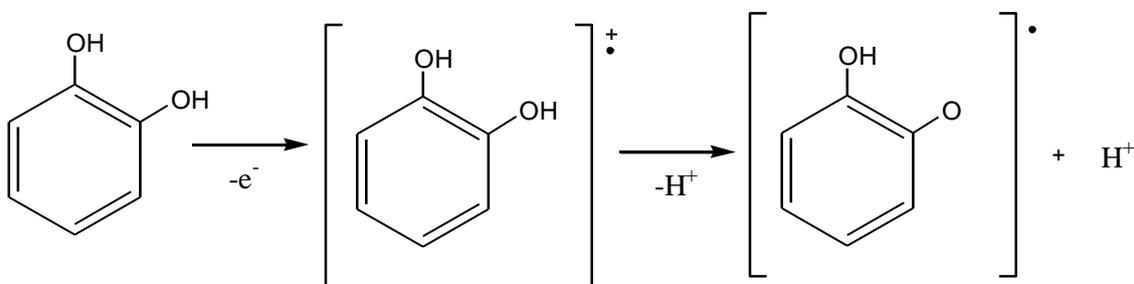


Figura 14. Mecanismo de Transferencia Secuencial Electrón Protón.

Para todos los compuestos analizados, se evaluaron los cambios de energía electrónica tanto en fase gas como en solvente (Tabla 7). El cálculo de la varianza (σ^2) de los dihidroxibencenos muestra valores menores por efecto de solvente.

Los resultados muestran que al considerar el solvente en el mecanismo de TSEP disminuye la energía en la TE y en el paso de la TP hay un costo energético mayor. En la sustitución del o-difenol para tener el AC se muestra una disminución porcentual en la TE menor del 6% y hay un aumento en la TP de 5%, aproximadamente. La tendencia es similar para la sustitución del m-difenol para obtener el 4-HR, en la TE y TP hay diferencias del 7% y 4% respectivamente. Lo que significa que en ambos las tendencias son similares. Respecto al 4-HR y el AC no muestran diferencias significativas en la TE y TP.

Tabla 7. Cambios de energías (ΔE). Todos los valores se dan en kcal/mol.

Molécula	ΔE_{Gas}		$\Delta E_{\text{solv}} (\text{DMSO})$		$\Delta E_{\text{solv}} (\text{H}_2\text{O})$	
	TE	TP	TE	TP	TE	TP
Dihidroxibencenos (\bar{x})	178.49	218.78	132.67	267.54	129.67	270.44
σ^2	15.28	14.00	9.57	9.12	9.69	5.51
4-HR	169.50	228.53	129.37	274.43	127.07	276.04
AC	169.50	222.31	131.22	271.89	128.68	272.81

Se evaluó el ΔG para el mecanismo de TSEP en fase gas e incluyendo los solventes DMSO y H_2O (Tabla 8). Para los mecanismos de TSEP y TSPE, se consideró el valor de la energía libre de Gibbs de solvatación para el protón como -262.89 kcal/mol (Zhan, 2001).

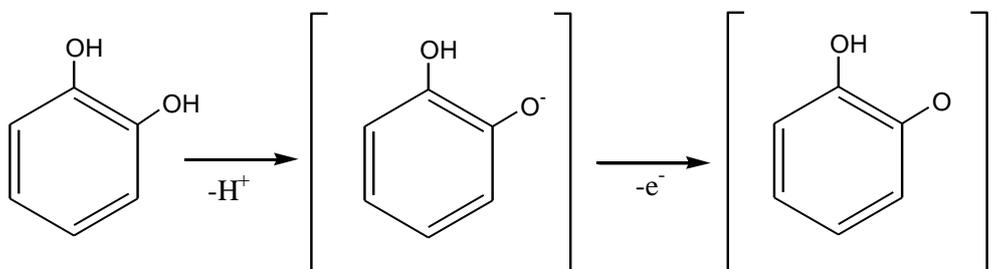
En la Tabla 8 se muestran los resultados de las energías libres de Gibbs tanto en fase gas como en solvente. Se puede observar que al considerar el solvente hay una disminución en las ΔG_{solv} tanto en la TE como en la TP, lo que indica que el solvente juega un papel importante en la estabilización de este mecanismo de reacción. Cabe mencionar, que en la TE no se incluye la solvatación del electrón, lo que podría modificar o no el sentido total de la reacción.

En particular, la sustitución del o-difenol para obtener AC muestra una disminución en la TE del orden del 7%, en cambio hay un aumento en la TP en 6%, aproximadamente. La tendencia es similar para la sustitución del m-difenol para dar el 4-HR, en la TE y TP con cambios de 8% y 4%, respectivamente. Nuevamente para los compuestos 4-HR y el AC no se muestran diferencias significativas en la TE. En el caso de la TP, solamente se observa diferencia cuando se usa como solvente el agua, donde hay un proceso menos desfavorable para el AC. Tanto para el AC y el 4-HR muestran que bajo este mecanismo la reacción es endergónica.

Tabla 8. Cambio de energías libre de Gibbs (ΔG). Todos los valores se dan en kcal/mol.

Molécula	ΔG_{Gas}		$\Delta G_{\text{solv}} (\text{DMSO})$		$\Delta G_{\text{solv}} (\text{H}_2\text{O})$	
	TE	TP	TE	TP	TE	TP
Dihidroxibencenos (\bar{x})	179.38	210.84	133.52	-2.83	130.59	0.07
σ^2	12.04	12.90	7.23	8.57	7.48	4.69
4-HR	169.04	220.92	128.91	4.38	126.60	6.00
AC	168.58	215.62	130.29	2.77	127.76	3.46

El mecanismo de transferencia secuencial protón electrón (TSPE) consiste en dos pasos principales: en el primer paso se lleva a cabo la transferencia de un protón a partir del compuesto fenólico neutro de uno de los grupos hidroxilo de la estructura dihidroxibenceno para obtener el anión dihidroxifenol, posteriormente, consiste en una transferencia de un electrón, para obtener finalmente el radical hidroxi-fenoxil (Figura 15).

**Figura 15.** Mecanismo de Transferencia Secuencial Protón Electrón.

Al igual que los mecanismos anteriores, se evaluó la ΔE para el mecanismo de TSPE en fase gas y en solvente. Nuevamente en la Tabla 9 se muestran los resultados para todos los compuestos analizados donde se observa que el valor de la varianza para los dihidroxibencenos muestra una disminución al considerar el solvente.

Los resultados en la Tabla 9 muestran que en general al considerar el solvente en el mecanismo de TSPE disminuye la energía en la TP y en el paso de la TE el costo energético aumenta. En la TP en fase gas se observa que hay una disminución en la sustitución del o-difenol del 6%, en cambio al incluir el solvente no se muestra una diferencia significativa. En la TE vemos que tanto en fase gas y solvente la sustitución de o-difenol aumenta la energía. Para la sustitución de m-difenol en fase gas muestra una disminución en la cantidad de energía en ambos pasos de la reacción (TP y TE) del 2%, caso contrario ocurre al considerar el solvente ya que hay un aumento del 1% aproximadamente.

Tabla 9. Cambio de energía absoluta (ΔE). Todos los valores se dan en kcal/mol.

Molécula	ΔE_{Gas}		$\Delta E_{\text{solv}} (\text{DMSO})$		$\Delta E_{\text{solv}} (\text{H}_2\text{O})$	
	TP	TE	TP	TE	TP	TE
Dihidroxibencenos (\bar{x})	349.28	47.77	308.06	90.53	298.24	101.30
σ^2	19.37	17.43	7.74	12.99	2.92	10.86
4-HR	348.68	49.35	309.25	94.55	299.10	104.01
AC	322.39	69.41	302.79	100.55	293.34	108.16

Los resultados de las energías libres de Gibbs para el mecanismo de TSPE se muestran en la Tabla 10, vemos también que la adición del solvente juega un papel importante ya que muestra una disminución en el ΔG_{solv} para la TP y un aumento en la TE.

En la sustitución del o-difenol para dar AC se muestra que en la TP tanto en fase gas como en solvente no se muestra una variación entre sus cantidades, en cambio para la TE la sustitución muestra un aumento de ΔG con aproximadamente 20 kcal/mol. Mientras tanto, para la sustitución de m-difenol para obtener el compuesto 4-HR en general se muestra una disminución de 3% en la TP y TE de manera que la variación en energía es muy pequeña.

De acuerdo con lo anterior, el costo energético de transferir un protón partiendo de una estructura neutra es mayor para el 4-HR en comparación con el AC y para la transferencia de un electrón el valor de la energía es menor para el compuesto 4-HR.

Tabla 10. Cambio de energías libre de Gibbs (ΔG). Todos los valores se dan en kcal/mol.

Molécula	ΔG_{Gas}		$\Delta G_{\text{solv}} (\text{DMSO})$		$\Delta G_{\text{solv}} (\text{H}_2\text{O})$	
	TP	TE	TP	TE	TP	TE
Dihidroxibencenos (\bar{x})	340.41	49.52	36.90	92.28	26.98	102.98
σ^2	15.86	13.11	5.78	9.30	1.72	7.16
4-HR	339.69	50.27	37.82	95.47	27.67	104.93
AC	314.09	70.11	31.82	101.24	22.60	108.85

Para condensar los resultados de TSPE y TSEP, se presentan las Figuras 16 y 17, se observa entonces que los valores entre la ΔE en comparación con ΔG son similares, lo que sugiere que el factor entrópico no se ve afectado debido a que no hay un cambio en el número de moles y que los parámetros geométricos de los compuestos analizados no cambian sustancialmente.

Se observa para los resultados de ΔE , que en todos los casos en fase gas y en solvente tanto para la primera y segunda etapa del mecanismo, el costo energético de transferir un protón es mayor que la transferencia de un electrón. Esta misma tendencia se sigue para el caso de ΔG en fase gas a excepción de los resultados al incluir el solvente, ya que en ambas etapas la transferencia de electrón muestra un aumento de ΔG en comparación con la transferencia de un protón.

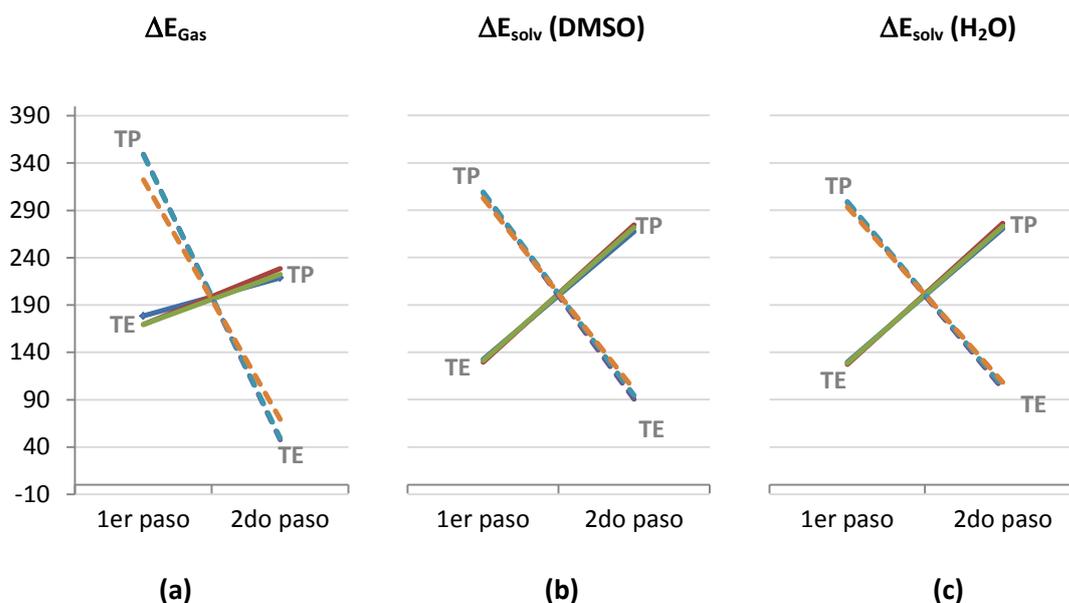


Figura 16. Gráficos que muestran el cambio de energía, ΔE para los mecanismos de TSPE (líneas punteadas) y TSEP (líneas continuas): (a) en fase gas y en solvente (b) DMSO y (c) H_2O , los valores están en kcal/mol.

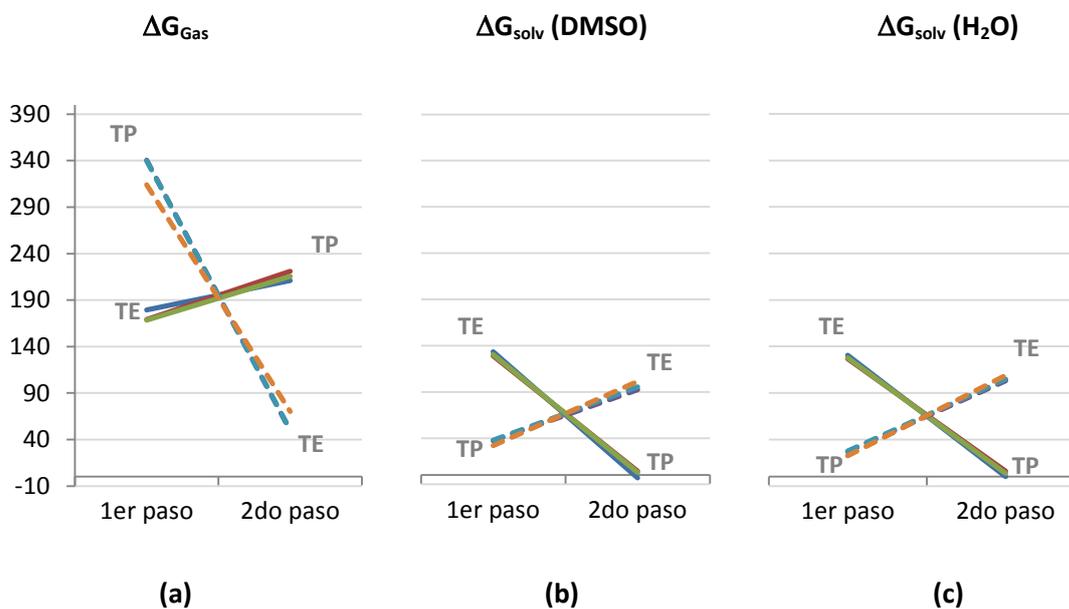


Figura 17. Gráficos que muestran el cambio de energía libre de Gibbs, ΔG , para los mecanismos de TSPE (líneas punteadas) y TSEP (líneas continuas): (a) en fase gas y en solvente (b) DMSO y (c) H_2O , los valores están en kcal/mol.

3.4 β -Ciclodextrinas y Complejos de Inclusión

Se realizó la optimización de la β -CD con la metodología PBE/6-31++G**, partiendo de una estructura previamente reportada en la literatura (Nieto-Malagón, 2012). De manera cualitativa se observa en la Figura 18 que las diferencias de ambas estructuras no muestran variaciones en su geometría y de forma cuantitativa se tiene que el valor de la media cuadrática es de 0.0439, esto indica que las variaciones en su geometría no son significativas.

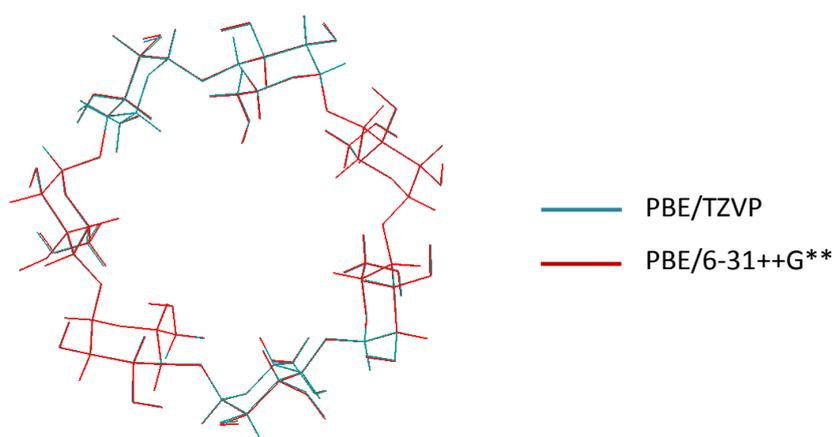
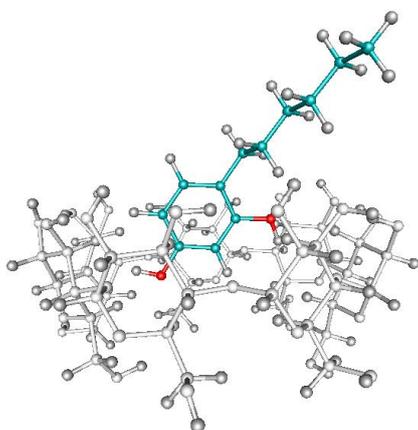


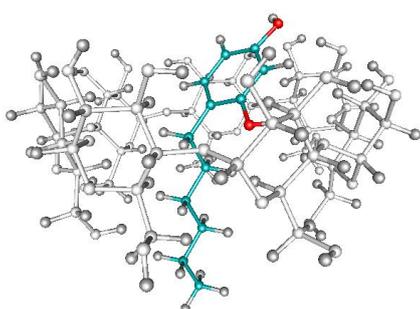
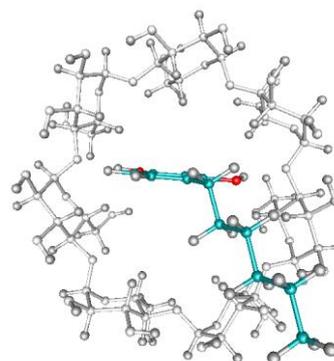
Figura 18. Comparación de las estructuras de β -CD.

La variación mínima en la descripción de las estructuras era de esperarse puesto que las metodologías empleadas no son tan diferentes entre sí, la única diferencia es el conjunto de base, esta observación respecto al papel del conjunto de base, ya había sido reportado previamente (Santillán-Vargas, 2012).

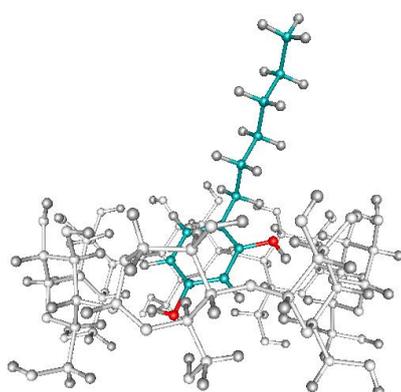
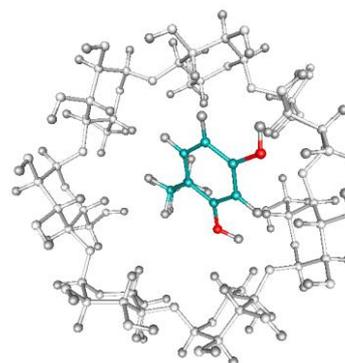
En las Figuras 19 y 20 se muestran las estructuras optimizadas de los complejos de inclusión, para ellos se propusieron diferentes posiciones para la molécula huésped dentro de la cavidad de la β -CD, se seleccionaron 3 complejos de la β -CD con el 4-HR y 3 complejos para la β -CD con el AC.



complejo 1



complejo 2



complejo 3

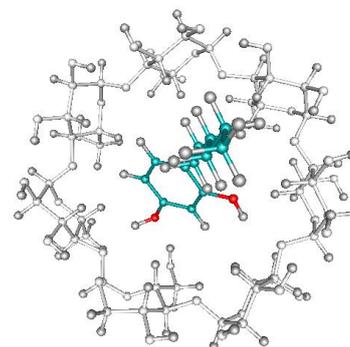
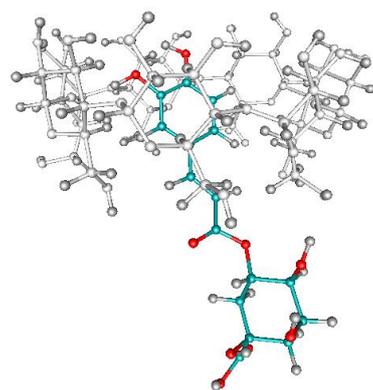
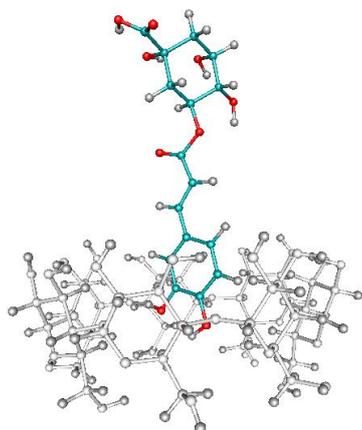
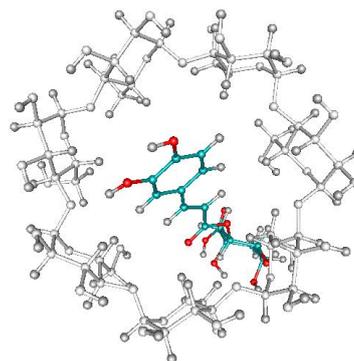


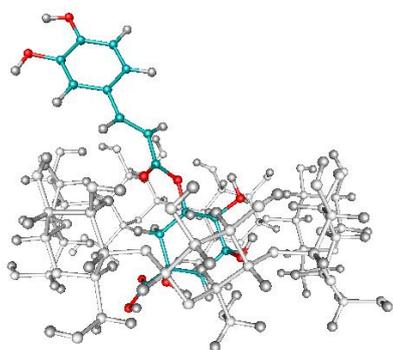
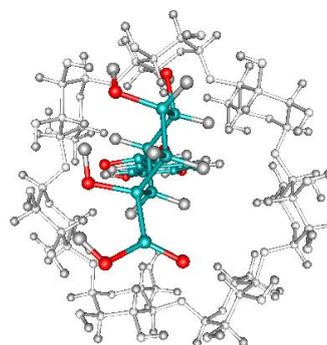
Figura 19. Complejos de inclusión de β -CD con el 4-HR (vista lateral y superior).



complejo 1



complejo 2



complejo 3

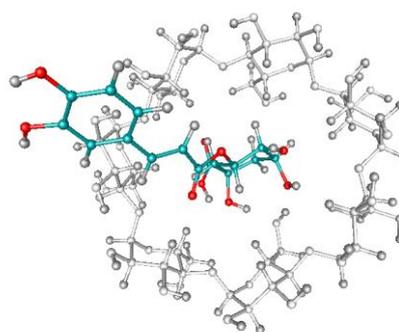


Figura 20. Complejos de inclusión de β -CD con el AC (vista lateral y superior).

Dada la forma estructural y la composición de las ciclodextrinas, estas moléculas forman puentes de hidrógeno con las moléculas huésped por la presencia de enlaces C-H de carbonos terciarios y por átomos de oxígeno (éter) que contienen pares de electrones libres, los cuales interaccionan con la molécula huésped permitiendo la estabilidad de formación de complejos de inclusión.

Para los complejos analizados, las interacciones tipo O --- H-O se dan en su mayoría entre el oxígeno donador del grupo éter presentes en la β -CD con el enlace O-H (oxígeno aceptor) de los grupos hidroxilo de la molécula huésped (4-HR y el AC). En cambio, para las interacciones O --- H-C se presentan generalmente entre el oxígeno donador de los grupos hidroxilo del 4-HR o AC con el enlace C-H de un átomo de carbono terciario de la β -CD. Como se puede observar en la Tabla 10, se reporta el número de puentes de hidrógeno para la interacción O---H-O y O---H-C presentes en la β -CD sola y para los complejos de inclusión propuestos entre la β -CD con el 4-HR y la β -CD con el AC. Los criterios que se tomaron en cuenta para establecer el número de interacciones tipo puentes de hidrógeno fueron, la distancia entre el aceptor – hidrógeno 3.0 Å, distancia para aceptor – donador de 4.0 Å y un ángulo de 90 grados entre el aceptor – H-donador.

En la Tabla 10, se muestra que para el complejo **3** formado entre la β -CD y el AC existe una cantidad mayor de interacciones de puentes de hidrógeno en comparación a los demás complejos mostrados. Este complejo presenta interacciones mayoritarias del tipo O --- HC, debido a que el AC presenta en su estructura más grupos hidroxilos que el 4-HR, los cuales facilitan la formación de un mayor número de puentes de hidrógeno.

Tabla 10. Número de Puentes de H.

Molécula	O---H-O		O---H-C		
	β -CD	Complejo	β -CD	Complejo	
β -CD	24	--	35	--	
β -CD_4HR	complejo 1	23	2	34	5
	complejo 2	23	2	35	4
	complejo 3	21	3	33	5
β -CD_AC	complejo 1	23	2	37	9
	complejo 2	24	1	34	3
	complejo 3	24	3	32	13

Las diferencias de energías conformacionales en kcal/mol, respecto al complejo más estable para la formación de β -CD con el 4-HR se muestra en el siguiente orden ascendente en Kcal/mol: Complejo **2** (0.00) < complejo **1** (1.53) < complejo **3** (6.70). Para el caso de los complejos de inclusión propuestos para β -CD con el AC, se muestra en el siguiente orden ascendente: Complejo **3** (0.00) < complejo **1** (1.42) < complejo **2** (7.34).

En la Tabla 11 se reportan los cambios de energías de complejación para cada uno de los complejos analizados. La formación del complejo entre la β -CD y el 4-HR, se favorece en el complejo número **2**, en cambio para los complejos de la β -CD con el AC muestra que el complejo número **3** corresponde con la estructura más estable. Estos datos concuerdan con los resultados obtenidos en la Tabla 10, ya que a mayor número de puentes de hidrógeno hay una contribución mayor a la estabilización del complejo de inclusión. De manera que el complejo número **3** entre la β -CD con el AC se muestra como la configuración más estable entre todos los complejos analizados (Figura 15, complejo 3). Este resultado sugiere que, como se ha propuesto, la β -CD acomplejaría al sustrato AC para protegerlo de la oxidación, lo que evitaría el pardeamiento.

Tabla 11. Energías de complejación. Todos los valores se dan en Kcal/mol.

Molécula		β -CD
4-hexilresorcinol	Complejo 1	-9.98
	Complejo 2	-11.50
	Complejo 3	-4.81
Ácido Clorogénico	Complejo 1	-15.02
	Complejo 2	-9.12
	Complejo 3	-16.44

De acuerdo con el reporte teórico-experimental, en el que estudian las propiedades termodinámicas de complejos de ácido clorogénico con β -CD (Gornás, 2009), los autores analizan dos configuraciones para estos complejos de inclusión, que en nuestra notación corresponden a estructuras similares al complejo **1** y **2** con la misma orientación de la molécula huésped (AC). Realizando un análisis comparativo entre estos dos estudios, nuestros resultados coinciden en que la orientación más estable entre estas dos estructuras es el complejo **1**. Sin embargo, hemos propuesto el complejo **3** que como se puede ver en la tabla 11 es el más estable respecto a los demás complejos.

Tomando en cuenta el potencial electrostático de la β -CD previamente reportado en la literatura (Nieto-Malagón, 2012) se puede ver en la Figura 21 que la contribución positiva (color rojo) se encuentra al interior de la cavidad y la contribución negativa (azul) se sitúa en la superficie externa de la CD. Conforme a estos datos, podría confirmar nuestros resultados ya que tanto el 4-HR y el AC presentan contribuciones negativas en el potencial electrostático en su estructura lo que favorece la estabilización de los complejos de inclusión analizados.

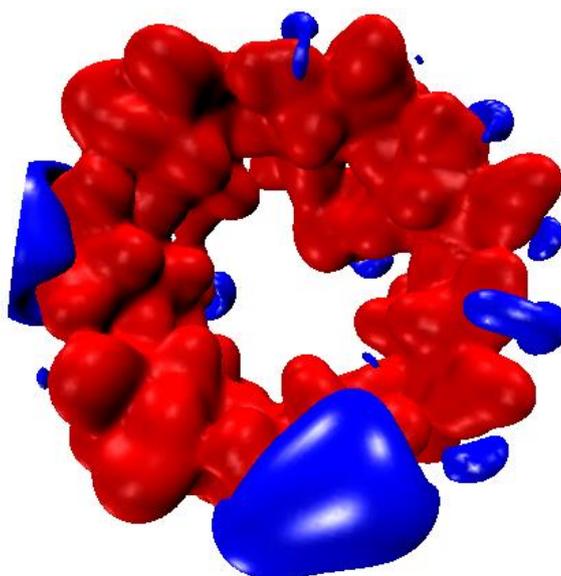


Figura 21. Potencial electrostático de la β -CD. Contribución negativa y positiva en color azul y rojo respectivamente (tomada de Nieto-Malagón, 2012).

Conclusiones

De los resultados obtenidos en esta investigación se generan las siguientes conclusiones:

- Para las cantidades analizadas, los métodos PBE y B3LYP con la base 6-31++G**, describen una tendencia similar, por lo que cualquiera de los dos métodos se puede emplear para el estudio de la capacidad antioxidante del AC, 4-HR y los confórmeros e isómeros de los dihidroxibencenos. La comparación de las energías de ionización calculadas con ΔE y las calculadas con el propagador del electrón, así como los valores experimentales, muestran que los resultados obtenidos con la metodología usada en este trabajo, son confiables.
- Las energías de ionización, potencias electrodonadoras y electronegatividades son similares para todos los confórmeros e isómeros de los dihidroxibencenos analizados tanto en fase gas como en solvente. Lo mismo ocurre para los confórmeros de los dihidroxibencenos sustituidos (AC y 4-HR).
- En general, las energías de ionización y las electronegatividades para todos los compuestos analizados disminuyen cuando se considera el solvente, esto no ocurre con las potencias electrodonadoras que permanecen sin variación.
- La sustitución del o-difenol para dar AC disminuye su energía de ionización y su capacidad de donar carga, por lo que puede decirse que disminuye su capacidad antioxidante en el mecanismo de transferencia de carga. La capacidad antioxidante del 4-HR, en este mecanismo es mayor que la del AC.
- En el mecanismo de transferencia de un átomo de hidrógeno, se muestra que en general la adición del solvente aumenta en pequeña medida la energía para los parámetros termodinámicos ΔE y ΔH .

- La energía necesaria para eliminar un átomo de hidrógeno en el AC es aproximadamente igual al 4-HR, de manera que ambos perderían un átomo de hidrógeno con la misma facilidad y el mecanismo de oxidación por el método de TH sería igualmente favorecida.
- Para los mecanismos de TSEP y TSPE se muestra que el costo energético para que ocurra una transferencia de un electrón es menor que en la transferencia de protón. Sin embargo, al incluir el solvente, ocurre lo contrario.
- Para los mecanismos de TH, TSEP y TSPE las cantidades obtenidas en fase gas no muestran variaciones en los valores de energía entre la ΔE en comparación con ΔG , debido a que no presentan variaciones en la geometría de los compuestos analizados (dihidroxibencenos, 4-HR y AC), además de que el número de moles no cambia en cada uno de los mecanismos.
- En general podemos decir, que la única diferencia observada, hasta el momento entre el AC y el 4-HR en su capacidad antioxidantes, es en la capacidad donadora del 4-HR, que diría que éste último tiene una mayor capacidad para donar carga electrónica.
- Las diferencias de energías conformacionales indican que la configuración más estable para el complejo β -CD con AC es el complejo **2** y para la β -CD con el AC es el complejo **3**. Además, la β -CD muestra complejos más estables con el AC, lo que sugiere que actuará como protector del sustrato fenólico, AC.
- Se encontró que la β -CD forma complejos estables con el AC, lo que corrobora la hipótesis experimental de que este complejo protege al sustrato fenólico de la oxidación, retrasando el pardeamiento enzimático.

Perspectivas

Como en todo proyecto de investigación, siempre quedan líneas que pueden ser seguidas para su continuación. En particular en este proyecto falta calcular la energía de ionización por el método del propagador del electrón para el AC. Hasta ahora no podríamos concluir sobre la capacidad antioxidante del AC y el 4-HR, por lo que consideramos necesario que se considere evaluar la potencia electroceptora de quinonas del isómero o-difenol y AC, así como las del resorcinol y el 4-HR. En este mismo sentido, se deben estudiar los mecanismos de TH, TSPE y TSEP considerando la eliminación de átomos de hidrógeno o protones del grupo 3-hidroxilo del ácido quínico de la estructura del AC. Con respecto al papel de la β -ciclodextrina, se podría determinar su actividad antioxidante y la de sus complejos de inclusión por el mecanismo de transferencia de carga electrónica, que fue uno de los objetivos particulares que no se logró terminar.

Apéndice A

A.I. Una visión General de la Teoría de Funcionales de la Densidad

La teoría de funcionales de la densidad (TFD) determina las propiedades electrónicas de un sistema químico usando a la densidad electrónica, ρ , como variable básica. De manera que la energía del sistema (E) es un funcional (funcional: función que recibe como argumento otra función) de la densidad electrónica.

En 1964, Hohenberg y Kohn plantearon dos teoremas en los que se fundamenta que la energía electrónica puede escribirse como un funcional de la densidad de electrones. En el primer teorema, se tiene que la densidad electrónica determina unívocamente el potencial externo y el segundo teorema, mediante un principio variacional, se establece que existe la densidad electrónica que minimiza a la energía.

De acuerdo con Hohenberg y Kohn, se tiene que el funcional de la energía es,

$$E_v[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] + \int \rho(\vec{x})v(\vec{x})d\vec{x} \quad (\text{A.1})$$

donde $E_v[\rho]$ es la energía que depende del potencial externo, $T[\rho]$ la energía cinética, $V_{ee}[\rho]$, energía de repulsión electrón-electrón y el tercer término es la contribución de la interacción núcleo-electrón al funcional de la energía.

Se define al funcional universal de Hohenberg y Kohn (F_{HK}) como,

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad (\text{A.2})$$

Así, la ecuación (A.1) queda,

$$E_v[\rho] = F_{HK}[\rho] + \int \rho(\vec{x})v(\vec{x})d\vec{x} \quad (\text{A.3})$$

La ecuación (A.1), es una expresión exacta para la energía de un sistema químico, sin embargo se han hecho aproximaciones a esta expresión dado que $T[\rho]$ y $V_{ee}[\rho]$ son desconocidos.

Kohn y Sham propusieron un método para modelar el funcional de Hohenberg y Kohn, utilizando un sistema de referencia de electrones no interactuantes que tiene una energía cinética (T_s) y una densidad electrónica (ρ_s), que es la misma que el sistema de electrones interactuantes.

Así, el funcional universal de Hohenberg y Konh, queda expresado como,

$$F_{HK}[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (\text{A.4})$$

donde la interacción electrón-electrón ha sido dividida en una parte clásica y una parte no clásica, $J[\rho]$ es la energía de repulsión electrón-electrón coulombica clásica,

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(x)\rho(x')}{|x-x'|} dx dx' \quad (\text{A.5})$$

el término $E_{xc}[\rho]$ es el funcional de intercambio y correlación y se define como.

$$E_{xc}[\rho] = T[\rho] - T_s[\rho] + V_{ee}[\rho] - J[\rho] \quad (\text{A.6})$$

De esta manera, la energía total de Kohn y Sham para un sistema electrónico se puede escribir como,

$$E_{KS}[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] + \int \rho(\vec{x})v(\vec{x})d\vec{x} \quad (\text{A.7})$$

Cabe señalar que en la ecuación (A.7), $T_s[\rho]$, $J[\rho]$ y la interacción núcleo-electrón son términos que se pueden evaluar de manera exacta, no así el funcional $E_{xc}[\rho]$. Un punto importante para este funcional es que debe ser tal que la densidad electrónica que minimiza la $E_{KS}[\rho]$ sea igual a la densidad electrónica del estado basal. En el modelo de Kohn y Sham, la minimización de la energía se hace respecto a los orbitales de Kohn-Sham, utilizando el método de multiplicadores de Lagrange:

$$\delta\{E_{KS} - \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \epsilon_{ji}(\langle \chi_i | \chi_j \rangle - \delta_{ji})\} = 0 \quad (\text{A.8})$$

De lo anterior se obtienen las ecuaciones canónicas de Kohn y Sham,

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{KS}^{effect}(\vec{r})\right)\chi_i(\vec{x}) = \epsilon_i\chi_i(\vec{x}) \quad (\text{A.9})$$

donde $v_{KS}^{effect}(\vec{r})$ es el potencial efectivo de Kohn y Sham definido como,

$$v_{KS}^{effect}(\vec{r}) = \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r}-\vec{r}'|} d\vec{r}' + \frac{\delta E_{xc}}{\delta \rho(\vec{r})} + v(\vec{r}) \quad (\text{A.10})$$

Los orbitales de Kohn y Sham, $\chi_i(\vec{x})$, corresponden al sistema de referencia de electrones no interactuantes que se obtienen minimizando la energía.

El potencial de intercambio y correlación es la derivada del funcional de energía de intercambio y correlación, E_{xc} , para el cual no se conoce la expresión de forma exacta.

$$V_{XC} = \frac{\delta E_{xc}}{\delta \rho(\vec{r})} \quad (\text{A.11})$$

A.II. Funcionales de Intercambio y correlación.

Como se mencionó en la sección anterior, un problema que se presenta para el funcional E_{xc} , es que no se conoce su expresión exacta. De manera que se han desarrollado varias aproximaciones a este funcional, dentro de este contexto se ha planteado a la E_{xc} como la suma de dos contribuciones: la parte de intercambio y la parte de correlación,

$$E_{xc}[\rho] = E_x[\rho] + E_c[\rho] \quad (\text{A.12})$$

Existe una gran variedad de propuestas en las que se clasifican a los funcionales de intercambio y correlación, una de ellas es la clasificación de Perdew (Tabla A.1.). A continuación se explica cada nivel de manera breve.

En el primer nivel se encuentran los funcionales llamados Aproximación de Densidad Local (LDA), donde se considera que ρ puede ser tratada como un gas de electrones uniforme, o de manera equivalente que la densidad electrónica es una función que varía lentamente. En esta aproximación la energía $E_{xc}(\rho)$ está dada por la expresión,

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{xc}(r) dr \quad (\text{A.13})$$

Donde $\varepsilon_{xc}(r)$, es la energía de intercambio y correlación por partícula.

En este mismo nivel, se encuentra la Aproximación de Densidad de Espín Local (LSDA), que se usa generalmente a moléculas con capa abierta, esto es que considera el espín.

En el segundo nivel se encuentra la Aproximación de Gradiente Generalizado (GGA), que a diferencia de los funcionales locales de la densidad, se considera un gas de electrones no uniforme. Esto significa, que además de emplear la ρ , también incluyen el gradiente de la densidad electrónica, $\nabla\rho$. La energía bajo esta aproximación se define como,

$$E_{XC}^{GGA}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int f(\rho^\alpha, \rho^\beta, \nabla\rho^\alpha, \nabla\rho^\beta) dr \quad (A.14)$$

Dentro de esta categoría se encuentra el funcional PBE, que fue utilizado para el trabajo de tesis. Dado que una aproximación a los funcionales de intercambio y correlación es la suma de la contribución de la energía intercambio (E_x^{GGA}) y la energía de correlación (E_c^{GGA}), las expresiones para el funcional PBE son:

$$E_c^{PBE} = \int d^3rn[\epsilon_c^{unif}(r_s, \zeta) + H(r_s, \zeta, t)] \quad (A.15)$$

Donde r_s es el radio local de Wigner-Seitz, ζ es la polarización relativa de espín y t es un gradiente de densidad adimensional.

$$E_x^{PBE} = \int d^3rn\epsilon_x^{unif}(x)F_X(s) \quad (A.16)$$

Donde

$$\epsilon_x^{unif} = -\frac{3e^2k_F}{4\pi}$$

Otra categoría son los funcionales que se incluyen dentro de la clasificación de meta-GGA o llamados también gradiente de orden superior, son aquellos que incorporan además la energía cinética, τ , o el laplaciano de la densidad, $\nabla^2\rho$. Esta aproximación tiene la forma funcional para la energía de intercambio y correlación,

$$E_{XC}^{meta-GGA}[\rho] = \int f(\rho, \nabla\rho, \nabla^2\rho)dr \quad (A.17)$$

En el cuarto nivel se encuentran los Hiper-GGA o métodos híbridos, en esta aproximación se incorpora parte de la energía de intercambio de Hartree-Fock.

Uno de los métodos empleados en el trabajo de tesis es el funcional B3LYP, es uno de los funcionales híbridos más conocidos el cual contiene tres parámetros, la expresión para este funcional es

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_x)E_X^{LSDA} + a_0E_X^{HF} + a_xE_X^{B88} + (1 - a_c)E_C^{VWN} + a_cE_C^{LYP}$$

(A.18)

$a \sim 0,2, b \sim 0,7$ y $c \sim 0,8$

Otro ejemplo es la mejora en el funcional PBE mediante la adición del intercambio exacto para dar el funcional PBE0.

En el quinto peldaño se encuentran los métodos RPA Generalizado, en estos se emplea la información completa de los orbitales de Kohn-Sham, esto es que además de emplear los orbitales ocupados también incluyen los orbitales virtuales.

Tabla A.1. Clasificación de Perdew de funcionales de intercambio y correlación.

Nivel	Nombre	Variables	Ejemplos
1	Densidad local	ρ	LDA, LSDA, χ_a
2	GGA	$\rho, \nabla\rho$	BLYP, OLYP, PW86, PW91, PBE, HCTH
3	Meta-GGA	$\rho, \nabla\rho, \nabla^2\rho$ o τ	BR, B96, VSXC, PKZB, TPSS, τ -HCTH
4	Hiper-GGA	$\rho, \nabla\rho, \nabla^2\rho$ o τ , intercambio de HF	H+H, B3LYP*, B3PW91, O3LYP, PBE0
5	RPA Generalizado	$\rho, \nabla\rho, \nabla^2\rho$ o τ , intercambio de HF, orbitales virtuales.	OEP2

*Existe una controversia en la clasificación de este funcional, debido a que es híbrido, pero no está basado en la conexión adiabática.

A.III. Conjuntos de Funciones de Base

Los métodos de mecánica cuántica basados en la función de onda al igual que los dependientes de la densidad electrónica, requieren de conjuntos de funciones de base que representen los orbitales; un orbital puede estar definido por la siguiente forma

$$\varphi_i(\vec{r}) = \sum_{\mu=1}^N C_{\mu i} \phi_{\mu}(\vec{r}) \quad (\text{A.19})$$

Donde $\phi_{\mu}(\vec{r})$, representa un conjunto finito de funciones conocidas, llamado conjunto de funciones de base o solamente base.

Es muy importante la elección de la base ya que un conjunto pequeño de bases implica tener cálculos rápidos pero con una representación pobre de los orbitales; también es relevante la elección del tipo de funciones de base.

En los métodos que emplean la función de onda no correlacionados, el costo computacional escala en el orden de M^4 (donde M es el número de bases) y los métodos que emplean la densidad electrónica e incluyen la correlación escalan M^3 . De manera que es importante seleccionar el conjunto de base que no afecte la precisión del cálculo, pero cuyo costo computacional no rebase las posibilidades del cálculo.

Las funciones de base más ampliamente utilizadas son las funciones tipo Slater (STO) que tienen la forma:

$$\chi_{\zeta,\theta,\varphi}(r, \theta, \varphi) = N Y_{l,m}(\theta, \varphi) r^{n-1} e^{-\zeta r} \quad (\text{A.20})$$

Donde N es el factor de normalización, $Y_{l,m}$ son las funciones armónicas esféricas y ζ es el exponente del orbital de Slater.

Las funciones tipo Gaussianas (GTO) se pueden representar en coordenadas polares o cartesianas:

$$\begin{aligned} \chi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \varphi) &= N Y_{l,m}(\theta, \varphi) r^{(2n-2-l)} e^{-\zeta r} \\ \chi_{\zeta,l_x,l_y,l_z}(x, y, z) &= N x^{l_x} y^{l_y} z^{l_z} e^{-\zeta r^2} \end{aligned} \quad (\text{A.21})$$

Donde la suma de los términos de l_x, l_y, l_z determinan el tipo de orbital y ζ es el exponente del orbital gaussiano.

Los exponentes del orbital determinan el tamaño y que tan difusa es la función de base, una diferencia entre estos dos tipos de funciones es el valor de la primera derivada evaluada en $r=0$, donde:

Funciones de tipo Slater, $\left[\frac{d}{dr} e^{-\zeta r} \right]_{r=0} \neq 0$

Funciones de tipo Gaussianas, $\left[\frac{d}{dr} e^{-\zeta r^2} \right]_{r=0} = 0$

Además, a diferencia de las Funciones tipo Slater, las funciones gaussianas decaen más rápido al alejarse del núcleo. Otra ventaja de estas funciones radica en la evaluación de las integrales de 4 centros gaussianas que pueden ser transformadas a 2 integrales de centros.

La combinación de funciones GTOs generan funciones gaussianas contraídas (CGF) que tienen la forma:

$$\phi_{\mu}^{CGF}(r - R_A) = \sum_{p=1}^L d_{p\mu} \phi_p^{GF}(\alpha_{p\mu} r - R_A) \quad (\text{A.22})$$

Donde L es el tamaño de la contracción y $d_{p\mu}$ es el coeficiente de contracción.

A.IV. Índices de Reactividad Química

Dentro del marco de la TFD, se han desarrollado, mediante el estudio de la reactividad química índices que predicen propiedades químicas y pueden ser relacionadas con la actividad antioxidante de los compuestos.

De acuerdo con Gázquez y col. la reactividad química intrínseca de una especie química se puede definir a través de funciones de respuesta de la propia molécula ante la presencia de otra especie química. Este fenómeno implica un cambio en el potencial externo por efecto de la presencia de la otra molécula y la transferencia electrónica entre ambas especies químicas. De manera que el estudio de la reactividad química puede estar dado en términos de derivadas de la energía total con respecto al número de electrones, con respecto al potencial externo, o inclusive considerar ambos (Gázquez, 2008). Así, con base en el formalismo matemático de la TFD, se pueden obtener estas derivadas. Donde la energía total del estado fundamental para un sistema de N electrones se expresa en la ecuación (A.3),

$$E_v[\rho] = F_{HK}[\rho] + \int \rho(\vec{x})v(\vec{x})d\vec{x}$$

En el proceso de transferencia de carga se ha propuesto evaluar la expansión en series de Taylor a segundo orden, donde el cambio de energía, ΔE , debido a la transferencia electrónica, ΔN , cuando el potencial externo $v(\vec{x})$ se mantiene fijo, se aproxima por

$$\Delta E \approx \mu\Delta N + \frac{1}{2}\eta(\Delta N)^2 \quad (\text{A.23})$$

donde

$$\mu = \left(\frac{\delta E}{\delta N} \right)_v \quad \text{Es el potencial químico}$$

$$\eta = \left(\frac{\delta^2 E}{\delta^2 N} \right)_v \quad \text{Es la dureza química}$$

De acuerdo con esto, Parr y col. definen el índice electrofilia que mide la variación de la energía cuando se satura con electrones relacionada con la cantidad máxima del flujo de electrones que puede ser menos o más de 1.

$$\omega \equiv \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{A.24})$$

Las aproximaciones por diferencias finitas derivadas de la ecuación (A.23) se tiene

$$\mu = -\frac{(I+A)}{2} \quad \eta = I - A \quad (\text{A.25})$$

Utilizando las expresiones de (A.24) en (A.25) tenemos que la electrofilia se puede aproximar por

$$\omega \approx \frac{(I+A)^2}{8(I-A)} \quad (\text{A.26})$$

Teniendo en cuenta lo anterior, se plantea la respuesta global de una especie química cuando se sumerge en un baño infinito de electrones ficticio que da la posibilidad de retirar o donar carga, donde la dirección de flujo de carga está impulsada por el potencial químico, por lo que se asume que

$$\eta^- = \eta^+ = \eta \quad \text{y que} \quad \eta = \mu^+ - \mu^-$$

Y empleando las diferencias de energía para la energía de ionización, I y la afinidad electrónica, A

$$I = E_{N_{o-1}} - E_{N_o} \quad A = E_{N_o} - E_{N_{o+1}}$$

Se encuentra que

$$\eta = \frac{1}{2}(I - A) \quad \mu^- = -\frac{1}{4}(3I + A) \quad \mu^+ = -\frac{1}{4}(I + 3A)$$

De manera que la propensión de donar carga o potencia electrodonadora es

$$\omega^- \equiv \frac{(\mu^-)^2}{2\eta} \approx \frac{(3I+A)^2}{16(I-A)} \quad (\text{A.27})$$

Y la propensión de aceptar carga o potencia electroaceptora es

$$\omega^+ \equiv \frac{(\mu^+)^2}{2\eta} \approx \frac{(I+3A)^2}{16(I-A)} \quad (\text{A.28})$$

A.V. Modelos de Solvatación Continuo

En los métodos de mecánica cuántica se han desarrollado mejoras en la descripción de las propiedades fisicoquímicas sobre todo para modelar moléculas en fase gas. Sin embargo, las reacciones químicas generalmente se realizan en medios de fase líquida, y estas cobran mayor importancia por su aplicabilidad, de manera que la interacción entre el soluto-disolvente es un fenómeno que no se puede despreciar.

La química computacional ha hecho uso de modelos para analizar y comprender cómo es la interacción entre el soluto y el disolvente. Los modelos de solvatación se clasifican en tres tipos a) explícito: se considera los detalles moleculares de cada molécula del solvente, b) continuo: describen al disolvente como un medio continuo dieléctrico infinito que se puede representar mediante una constante macroscópica, la constante dieléctrica, c) mixto: modela a las moléculas que se encuentran alrededor del soluto de forma explícita y al exterior como un medio continuo dieléctrico.

Los puntos importantes en los que difieren entre sí los modelos continuos son en la forma y tamaño en que se describe la cavidad, el campo de reacción influenciado por el potencial de interacción soluto-disolvente, así como la evaluación del medio dieléctrico. Cuando la densidad electrónica del soluto es modificada por el campo de reacción y se incluyen las propiedades del solvente, ocurre un proceso de autoconsistencia llamado modelo de campo de reacción autoconsistente (SCRF). Se exponen a continuación, de manera breve, algunos de los modelos continuos de solvatación que existen en la literatura.

Uno de los primeros métodos que se tiene reportado es el modelo continuo polarizable de Born, que se basa en el cálculo de las energías libres de solvatación de iones. En éste se modela una cavidad esférica de radio R , con una carga q uniforme que interacciona con un disolvente continuo de constante dieléctrica ϵ . (Born, 1920).

Posteriormente Onsager amplía el modelo de Born para moléculas neutras, en este modelo se considera al soluto como un dipolo puntual con una polarizabilidad y un momento dipolar, una cavidad esférica y una constante dieléctrica 1; fuera de esta cavidad se modela al disolvente continuo con una constante dieléctrica ϵ . (Onsager, 1936).

Los modelos de Born y Onsager se limitan a cavidades esféricas, sin embargo se han propuesto modelos con cavidades elipsoidales o con formas irregulares como es el modelo PCM (Polarizable Continuum Model), propuesto por Miertus, Scrocco y Tomasi. En este modelo, la cavidad está constituida por esferas entrelazadas, cada esfera corresponde a 1.2 veces el radio de van der Waals de cada núcleo atómico de la molécula; el efecto de polarización del solvente continuo es calculado numéricamente (Miertus, 1981 y 1982). El método COSMO (Conductor-like Screening Model) desarrollado por Klamt y Schurmann, el cual está parametrizado con energías de solvatación, genera una superficie poligonal conductora en torno al soluto (Klamt, 1993), la forma en que está constituida la cavidad es similar al método de Tomasi.

El método de solvente continuo que se empleó en este trabajo es el modelo SMD (Solvent Model Density) es un modelo universal de solvatación, en el que la palabra “universal” se asocia a su aplicación a cualquier soluto iónico o neutro en cualquier disolvente para el que se conocen parámetros como basicidad y acidez, constante dieléctrica, entre otros. El modelo SMD consiste en un campo de reacción auto-consistente de la esfera electrostática que involucra la integración de las ecuaciones de Poisson no-homogénea y de las interacciones de corto alcance entre las moléculas del soluto y disolvente en la primera esfera de solvatación. Este modelo fue parametrizado para un conjunto de 2821 energías libres de solvatación en el que se incluyeron 274 datos para solutos neutros en agua, 2072 datos para los solutos neutros en 90 disolventes no acuosos, 143 energías libres de transferencia neutros en agua junto con 15 solventes orgánicos y 332 datos para iones en acetonitrilo, dimetil sulfóxido, metanol y agua. Lo que caracteriza este modelo es que funciona para dar buenos valores de energía libre de solvatación de solutos iónicos y neutros en agua y en disolventes no acuosos (Marenich, 2009).

Apéndice B

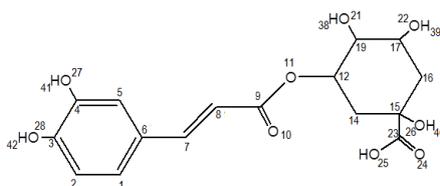


Tabla B.1. Parámetros geométricos de la estructura optimizada del AC con PBE/6-31++G** (distancia, ángulo y diedro).

	Átomo		Distancia (Å)		Ángulo (°)		Diedro (°)
1	C						
2	C	1	1.3958				
3	C	2	1.4042	1	120.25		
4	C	3	1.4148	2	119.36	1	0.03
5	C	4	1.3931	3	120.32	2	0.03
6	C	1	1.4168	2	121.12	3	359.97
7	C	6	1.4558	1	123.61	2	179.97
8	C	7	1.3612	6	128.05	1	359.76
9	C	8	1.4695	7	119.98	6	180.17
10	O	9	1.2282	8	126.97	7	0.32
11	O	9	1.3875	8	110.04	7	180.52
12	C	11	1.4562	9	116.41	8	181.25
13	H	12	1.1032	11	107.87	9	328.62
14	C	12	1.5316	11	110.97	9	89.21
15	C	14	1.5466	12	110.57	11	173.64
16	C	15	1.5461	14	110.54	12	304.22
17	C	16	1.5286	15	111.88	14	55.48
18	H	17	1.1078	16	110.12	15	185.29
19	C	12	1.5312	11	105.4	9	210.75
20	H	19	1.1103	12	109	11	303.89
21	O	19	1.4353	12	111.64	11	66.01
22	O	17	1.4477	16	107.82	15	66.66
23	C	15	1.5498	14	109.31	12	184.75
24	O	23	1.2208	15	122.67	14	55.61
25	O	23	1.3492	15	114.17	14	234.69
26	O	15	1.4445	14	110.59	12	67.52
27	O	4	1.3815	3	114.57	2	179.97
28	O	3	1.3628	2	119.93	1	180.03
29	H	1	1.093	2	118.93	3	179.91
30	H	2	1.0932	1	121.3	3	180.03
31	H	5	1.0967	4	119.78	3	180.03
32	H	7	1.0985	6	116.16	1	179.87
33	H	8	1.0936	7	123.04	6	359.69
34	H	14	1.1019	12	109.39	11	294.13

35	H	14	1.1035	12	110.43	11	53.16
36	H	16	1.1037	15	109.89	14	177.16
37	H	16	1.1031	15	108.45	14	294.36
38	H	21	0.9766	19	107.23	12	311.37
39	H	22	0.9806	17	105.99	16	196.29
40	H	26	0.9879	15	107.16	14	267.45
41	H	27	0.9742	4	110.16	3	179.28
42	H	28	0.9796	3	107.87	2	179.79
43	H	25	0.9942	23	105.02	15	0.67

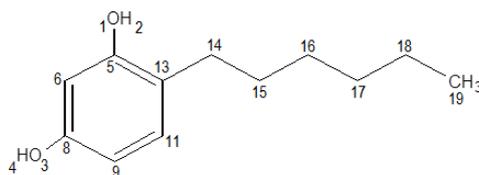


Tabla B.2. Parámetros geométricos de la estructura optimizada del 4-HR con PBE/6-31++G** (distancia, ángulo y diedro).

	Átomo		Distancia (Å)	Ángulo (°)		Diedro (°)	
1	O						
2	H	1	0.9796				
3	O	2	4.7048	1	89.93		
4	H	3	0.9794	2	151.34	1	2.08
5	C	1	1.3831	2	107.93	3	359.03
6	C	5	1.404	1	121.24	2	1.98
7	H	6	1.0969	5	121.43	1	0.06
8	C	3	1.3815	2	43.6	1	1.42
9	C	8	1.4055	3	123.02	2	179.26
10	H	9	1.097	8	120.61	3	359.81
11	C	9	1.4053	8	118.98	3	180.15
12	H	11	1.0966	9	118.84	8	179.65
13	C	11	1.4044	9	122.75	8	359.96
14	C	13	1.5133	11	122.14	9	181.21
15	C	14	1.5445	13	113.48	11	99.47
16	C	15	1.5359	14	112.95	13	179.52
17	C	16	1.5364	15	113.5	14	179.74
18	C	17	1.5367	16	113.67	15	179.97
19	C	18	1.5352	17	113.28	16	180.03
20	H	19	1.1041	18	111.23	17	59.83
21	H	19	1.1041	18	111.24	17	300.14
22	H	19	1.1032	18	111.55	17	179.97
23	H	14	1.1051	13	108.99	11	337.6
24	H	14	1.1049	13	109.63	11	221.17
25	H	15	1.1049	14	108.92	13	57.47
26	H	15	1.1063	14	109.02	13	301.79
27	H	16	1.1078	15	109.42	14	57.44
28	H	16	1.1074	15	109.21	14	301.91
29	H	17	1.1075	16	109.34	15	302.25
30	H	17	1.1074	16	109.27	15	57.7
31	H	18	1.1065	17	109.22	16	57.73
32	H	18	1.1065	17	109.2	16	302.3

Apéndice C

Tabla C.1. Mecanismo de TH. Cambio de energía absoluta (ΔE), cambio de energías libre de Gibbs (ΔG) y cambio de entalpía (ΔH), promedio (\bar{x}) y varianza (σ^2). Todos los valores se dan en kcal/mol.

Molécula	ΔE			ΔH		
	Gas	DMSO	H ₂ O	Gas	DMSO	H ₂ O
orto-1	86.48	86.94	88.32	78.87	79.56	80.71
orto-2	83.02	89.48	92.24	75.18	81.87	84.40
meta-1	86.71	93.40	95.47	78.64	85.33	87.40
meta-2	87.40	93.63	95.70	79.33	85.79	87.86
meta-3	88.78	93.86	95.93	80.71	86.02	87.86
para-1	81.87	88.09	90.17	74.26	80.48	82.56
para-2	81.87	88.09	90.17	74.26	80.48	82.56
\bar{x}	85.16	90.50	92.57	77.32	82.79	84.77
σ^2	8.10	9.13	9.87	7.17	7.96	8.74
4-HR	84.86	91.09	91.09	76.79	83.25	83.25
AC	78.64	90.40	89.48	70.80	82.56	81.64

Tabla C.2. Mecanismo de TSEP. Cambios de energías (ΔE), promedio (\bar{x}) y varianza (σ^2). Todos los valores se dan en kcal/mol.

Molécula	ΔE_{Gas}			$\Delta E_{\text{solv}} (\text{DMSO})$			$\Delta E_{\text{solv}} (\text{H}_2\text{O})$		
	TE	TP	Total	TE	TP	Total	TE	TP	Total
orto-1	179.41	210.78	390.19	133.98	261.51	395.50	130.29	266.35	396.65
orto-2	177.11	219.08	396.19	132.14	266.35	398.49	129.37	268.66	398.03
meta-1	180.57	219.31	399.88	134.91	268.89	403.80	132.14	271.66	403.80
meta-2	181.95	220.23	402.18	135.14	268.43	403.57	132.37	271.20	403.57
meta-3	183.33	218.62	401.95	135.60	271.20	406.80	132.60	273.73	406.33
para-1	173.65	221.62	395.03	128.22	268.43	396.65	125.22	270.97	396.19
para-1	173.42	221.85	395.27	128.68	267.97	396.65	125.68	270.51	396.19
\bar{x}	178.49	218.78	397.24	132.67	267.54	400.21	129.67	270.44	400.11
σ^2	15.28	14.00	18.86	9.57	9.12	19.67	9.69	5.51	18.56
4-HR	169.50	228.53	398.03	129.37	274.43	403.80	127.07	276.04	403.11
AC	169.50	222.31	391.81	131.22	271.89	403.11	128.68	272.81	401.49

Tabla C.3. Mecanismo de TSEP. Cambio de energías libres de Gibbs (ΔG), promedio (\bar{x}) y varianza (σ^2). Todos los valores se dan en kcal/mol.

Molécula	ΔG_{Gas}			$\Delta G_{\text{solv}} (\text{DMSO})$			$\Delta G_{\text{solv}} (\text{H}_2\text{O})$		
	TE	TP	Total	TE	TP	Total	TE	TP	Total
orto-1	180.34	203.17	383.50	134.91	-8.53	126.60	131.22	-3.46	127.76
orto-2	178.26	211.01	389.27	133.06	-4.15	128.91	130.53	-1.84	128.68
meta-1	181.26	211.24	392.50	135.60	-1.61	133.98	132.83	1.15	133.98
meta-2	182.41	212.39	394.80	135.60	-1.84	133.75	132.83	0.92	133.75
meta-3	183.57	210.78	394.34	135.83	0.92	136.75	133.06	3.23	136.29
para-1	175.03	213.54	388.35	129.60	-2.08	127.53	126.60	0.46	127.07
para-1	174.80	213.78	388.58	130.06	-2.54	127.53	127.07	0.00	127.07
\bar{x}	179.38	210.84	390.19	133.52	-2.83	130.72	130.59	0.07	130.66
σ^2	12.04	12.90	15.90	7.23	8.57	16.14	7.48	4.69	15.08
4-HR	169.04	220.92	389.96	128.91	4.38	133.29	126.60	6.00	132.60
AC	168.58	215.62	384.20	130.29	2.77	133.06	127.76	3.46	131.45

Tabla C.4. Mecanismo de TSPE. Cambios de energías (ΔE), promedio (\bar{x}) y varianza (σ^2). Todos los valores se dan en kcal/mol.

Molécula	ΔE_{Gas}			$\Delta E_{\text{solv}} (\text{DMSO})$			$\Delta E_{\text{solv}} (\text{H}_2\text{O})$		
	TP	TE	Total	TP	TE	Total	TP	TE	Total
orto-1	339.92	50.27	390.19	302.33	91.78	394.11	294.95	101.47	396.42
orto-2	351.22	44.97	396.19	308.56	88.55	397.11	297.72	100.32	398.03
meta-1	348.22	51.66	399.88	307.86	93.86	401.72	298.18	104.47	402.65
meta-2	350.30	50.27	400.57	308.09	93.86	401.95	298.41	104.47	402.88
meta-3	350.07	51.89	401.95	308.33	93.63	401.95	298.41	104.24	402.65
para-1	352.60	42.66	395.03	310.63	86.02	396.65	300.02	97.09	397.11
para-1	352.60	42.66	395.27	310.63	86.02	396.65	300.02	97.09	397.11
\bar{x}	349.28	47.77	397.01	308.06	90.53	398.59	298.24	101.30	399.55
σ^2	19.37	17.43	16.57	7.74	12.99	10.37	2.92	10.86	9.04
4-HR	348.68	49.35	398.03	309.25	94.55	403.80	299.10	104.01	403.11
AC	322.39	69.41	391.81	302.79	100.55	403.34	293.34	108.16	401.49

Tabla C.5. Mecanismo de TSPE. Cambio de energías libres de Gibbs (ΔG), promedio (\bar{x}) y varianza (σ^2). Todos los valores se dan en kcal/mol.

Molécula	ΔG_{Gas}			$\Delta G_{\text{solv}} (\text{DMSO})$			$\Delta G_{\text{solv}} (\text{H}_2\text{O})$		
	TP	TE	Total	TP	TE	Total	TP	TE	Total
orto-1	331.85	51.66	383.50	31.82	93.17	125.22	24.44	102.85	127.53
orto-2	342.23	46.81	389.27	37.36	90.40	127.76	26.29	102.16	128.45
meta-1	339.69	52.81	392.50	36.90	95.24	131.91	27.21	105.62	132.83
meta-2	341.53	51.66	393.19	37.13	95.01	132.14	27.21	105.62	132.83
meta-3	341.07	53.27	394.34	37.13	95.01	132.14	27.21	105.39	132.60
para-1	343.15	45.20	388.35	38.97	88.55	127.53	28.37	99.62	127.99
para-1	343.38	45.20	388.58	38.97	88.55	127.53	28.13	99.62	127.76
\bar{x}	340.41	49.52	389.96	36.90	92.28	129.17	26.98	102.98	130.00
σ^2	15.86	13.11	13.79	5.78	9.30	8.02	1.72	7.16	6.73
4-HR	339.69	50.27	389.96	37.82	95.47	133.29	27.67	104.93	132.60
AC	314.09	70.11	384.20	31.82	101.24	133.06	22.60	108.85	131.45

Bibliografía

- Allinger, N. L.; "Conformational analysis. 130. MM2. A hydrocarbon force field utilizing V1 and V2 torsional terms"; *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99 (25) 8127-8134.
- Alvarez-Parrilla, E.; de la Rosa, L. A.; Rodrigo, J.; Salazar, K. A; González, R. E.; Mercado, G. M.; Montoya, E. M.; y Flores, A. V.; "Efecto de las ciclodextrinas en la inhibición de la polifenol oxidasa de manzana, como herramienta en la conservación de manzana fresca cortada"; *La Habana, Cuba.* **2005**, 81-89.
- Badui, S.; "Química de los alimentos"; Ed. Alhambra Mexicana, S.A. DE C.V. Segunda Edición. **1990**, 300-313.
- Becke, A. D.; "Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior"; *Phys. Rev. A*, **1988**, 38, 3098-100.
- Becke, A. D.; "Density-functional thermochemistry. III. The role of exact Exchange"; *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648-52.
- Born, M.; "Volumen und Hydratationswärme der Ionen". *Z. Physik*, **1920**, 1 45-48
- Braverman, J.B.S.; "Introducción a la Bioquímica de los Alimentos"; Ed. El manual moderno, Edición Z. Berk. **1980**, 283-291.
- Connors, K. A.; "The stability of Cyclodextrin Complexes in Solution"; *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1325-1357.
- Cornard, J-P.; Lapouge, C.; Dangleterre, L. and Allet-Bodelot, C.; "Complejación of Lead(II) by Chlorogenic Acid: Experimental and Theoretical Study"; *J. Phys. Chem. A.* **2008**, 112, 12475-12487.
- Del Valle, E. M. M.; "Cyclodextrins and their uses: a review"; *Process Biochemistry.* **2004**, 39, 1033-1046.
- Estrada, E.; Perdomo-López, I. and 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. Sci.* **2001**, 41, 1561-1568.
- Fennema, O. R.; "Química de los alimentos"; Ed. Acribia. Segunda Edición. **2000**, 501-503.
- Flores-Moreno, R., Zakrzewski, V. G. and Ortiz, J. V.; "Assessment of transition operator states in electron propagator calculations", *J. Chem. Phys.* **2007**. 127, 134106.

- Flores-Moreno, R. and Ortiz, J. V.; "Integral approximations in ab initio, electron propagator calculations"; *J. Chem. Phys.* **2009**, 131, 124110.
- Galano, A. and Alvarez-Idaboy, R.; "Guanosine +OH Radical Reaction in Aqueous Solution: A Reinterpretation of the UV-vis Data Based on Thermodynamic and Kinetic Calculations"; *Org. Lett.* **2009**, 11, 5114-5117.
- Galano, A. and Pérez-González, A.; "On the free radical scavenging mechanism of protocatechuic acid, regeneration of the catecol group in aqueous solution"; *Theor chem Acc.* **2012**, 131: 1265.
- Gaussian 09, Revision A.1, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- Gázquez, J.L.; Cedillo, A. and Vela, A.; "Electrodonating and Electroaccepting Powers"; *J. Phys. Chem. A.* **2007**, 111, 1966-1970.
- Gázquez, J. L.; "Perspectives on the Density Functional Theory of Chemical Reactivity"; *J. Mex. Chem. Soc.* **2008**, 52 (1), 3-10.
- Górnas, P.; Neunert, G.; Baczynski, K. y Polewski K.; "Beta-cyclodextrin complexes with chlorogenic and caffeic acids from coffee brew: Spectroscopic, thermodynamic and molecular modeling study"; *Food Chemistry.* **2009**, 11, 190-196.
- Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P.V.R.; Pople, J. A.; "Ab Initio Molecular Orbital Theory"; *Wiley, New York*, **1986**. p. 226.
- HyperChem Program Release 6.03 for Windows, **2000**, Hybercube, Inc., Gainesville, FL.
- Irwin, J. J.; Sterling, T.; Mysinger, M. M.; Bolstad, E. S.; and Coleman, R.G.; "ZINC: A Free Tool to Discover Chemistry for Biology"; *J. Chem. Inf. Model.* **2012**, 52 (7) 1757-1768.
- Iuga, C.; Alvarez-Idaboy, J. R. and Russo, N.; "Antioxidant Activity of trans-Resveratrol toward Hydroxyl and Hydroperoxyl Radicals: A Quantum Chemical and Computational Kinetics Study"; *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3868-3877.

- Klamt, A.; Schüürmann, G.; "COSMO: A New Approach to Dielectric Screening in Solvents with Explicit Expressions for the Screening Energy and its Gradient", *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1993**, 799-805
- Lee, C.; Yang, W. and Parr, R. G.; "Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density"; *Phys. Rev. B*, **1988**, 37, 785-89.
- Lipkowitz, K. B.; "Applications of Computational Chemistry to the Study of Cyclodextrins"; *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1829-1873.
- Lamikanra, O.; "Fresh-cut Fruits and Vegetables" Science, Technology and Market. **2002**.
- Marenich, A. V.; Cramer, C. J. and 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*, **2009**, 113, 6378–6396.
- Marín, G.; "CRHV SCIENCE", [en línea]. Abril **2010**, [25 de Mayo de 2013]. Disponible en la Web: <http://crhvsience.blogspot.mx/2010/04/la-celula.html>.
- Martinez, A.; "Donator Acceptor Map of Psittacofulvins and Anthocyanins: Are They Good antioxidant substances?"; *J. Phys. Chem. B*. **2009**, 113, 4915-4921.
- Miertus, S., Scrocco, E., and Tomasi, J.; "Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of ab initio molecular potentials for the prevision of solvent effects. *Chem Phys*, **1981**, 55: 117-129.
- Miertus, S., Tomasi, J.; "Approximate evaluations of the electrostatics free energy and internal energy changes in solution processes", *Chem Phys*, **1982**, 65: 239-245.
- Ming-Ju; Watts, J. D.; Bodor, N.; "Theoretical Studies of inclusion complexes of α - and β -Cyclodextrin with Benzoic Acid and Phenol"; *International Journal of Quantum Chemistry*. **1997**, 65, 1135-1152.
- Nieto-Malagón, g.; Hernández-Pérez, J. M.; Vargas, R. and Garza, J.; "Electrostatic Potential Effects of β -Cyclodextrin on Optical Properties of the 4-Dimethyl-Aminobenzonitrile"; *International Journal of Quantum Chemistry*, **2012**, 112, 3552-3557.
- Onsager, L.; "Electric Moments of Molecules in Liquids"; *J. Am. Chem. Soc.*, **1936**, 58 (8), 1486-1493.
- Otero, B. R.; "Estudio estructural y dinámico de sistemas organizados mediante sondas fluorescentes"; *Tesis de Doctorado*, **2007**, 47 – 49.
- Perdew, J. P.; Burke, K. and Ernzerhof, M.; "Generalized gradient approximation made simple"; *Phys. Rev. Lett.* **1996**, 77, 3865-68.
- Perdew, J. P.; Burke, K. and Ernzerhof, M.; "Errata: Generalized gradient approximation made simple"; *Phys. Rev. Lett.* **1997**, 78, 1396.

- Santillán-Vargas, H.; Ramírez, J. Z.; Garza, J.; and Vargas, R.; "Density-Functional-Theory Study of α -Cyclodextrin Inclusion Complexes"; *International Journal of Quantum Chemistry*, **2012**, 1-7.
- Szejtli, J.; "Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry"; *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1743-1753.
- Tran, V.; Delage, M. M. and Buleón, A.; "A Systematic Docking Approach Application to the α -Cyclodextrin/Phenyl-Ethanol Complex"; *Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry*. **1992**, 14, 271-284.
- Ufimtsev, I.S. and Martinez, T.J.; "Quantum Chemistry on Graphical Processing Units. 3. Analytical Energy Gradients and First Principles Molecular Dynamics", *J. Chem. Theory Comput.*, **2009**, 5, p2619.
- Valiev, E. J. Bylaska, N. Govind, K. Kowalski, T.P. Straatsma, H.J.J. van Dam, D. Wang, J. Nieplocha, E. Apra, T.L. Windus, W.A. de Jong.; "NWChem: a comprehensive and scalable open-source solution for large scale molecular simulations" *Comput. Phys. Commun.* **2010**, 181, 1477.
- Wright, J. S.; Johnson, E. R. and 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.* **2001**, 123, 1173-1183.
- Zhan, C.G. and Dixon, D. A.; "Absolute Hydration Free Energy of the Proton from First-Principles Electronic Structure Calculations"; *J.Phys. Chem. A*, **2001**, 105, 111534-11540.