



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico-Matemáticas

**Estudio de las Posibles Conformaciones de los
Flavonoides Quercetina y Dihidroquercetina por
Métodos de Mecánica Cuántica**

Tesis presentada al

Colegio de Física

como requisito parcial para la obtención del título de:

Licenciatura en Física

presenta:

Manuel Solís Tobón

asesorado por:

Dra. Alexandra Deriabina

Dr. Eduardo González Jiménez

Puebla, Puebla

Agosto 2015

Título: Estudio de las Posibles Conformaciones de los Flavonoides Quercetina y Dihidroquercetina por Métodos de Mecánica Cuántica

Estudiante: MANUEL SOLÍS TOBÓN

COMITÉ

Dr. Valeri Poltev
(FCFM-BUAP)
Presidente

Dra. Olga Leticia Fuchs Gómez
(FCFM-BUAP)
Secretario

Dra. Ma. Luisa Roxana Licona Ibarra
(FCQ-BUAP)
Vocal

Dra. Dolores García Toral
(FIQ-BUAP)
Suplente

Dra. Alexandra Deriabina
(FCFM-BUAP)
Asesora

Dr. Eduardo González Jiménez
(FCFM-BUAP)
Asesor



**Estudio de las Posibles Conformaciones de los Flavonoides
Quercetina y Dihidroquercetina por Métodos de Mecánica
Cuántica**

Manuel Solís Tobón

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
2015

**ESTUDIO DE LAS POSIBLES CONFORMACIONES DE LOS FLAVONOIDES
QUERCETINA Y DIHIDROQUERCETINA POR MÉTODOS DE MECÁNICA
CUÁNTICA**

Manuel Solís Tobón

Tesis presentada al Colegio de Física como requisito parcial para la obtención del grado de
Licenciado en Física

Asesores

Dra. Alexandra Deriabina
Dr. Eduardo González Jiménez

Comité

Dr. Valeri I. Poltev
Presidente

Dra. Olga Leticia Fuchs Gómez
Secretario

Dra. Ma. Luisa Roxana Licona Ibarra
Vocal

Dra. Dolores García Toral
Suplente

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Puebla, Agosto 2015

Estudio de las Posibles Conformaciones de los Flavonoides Quercetina y Dihidroquercetina por Métodos de Mecánica Cuántica

Posibles Conformaciones de Quercetina y DHQ por Métodos de Mecánica Cuántica

Tesis presentada al Colegio de Física como requisito parcial para la obtención del grado de Lc. en Física

Copyright © 2015 Manuel Solís Tobón

Derechos reservados

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Colegio de Física

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Avenida San Claudio y 18 Sur

Colonia San Manuel

Edificio 111A-109B

Ciudad Universitaria.

C.P. 72570, Puebla, Puebla

México

Teléfono: +52 (222) 2295500 ext. 7552

Información Bibliográfica:

Manuel Solís Tobón, 2015, Estudio de las Posibles Conformaciones de los Flavonoides Quercetina y Dihidroquercetina por Métodos de Mecánica Cuántica, tesis de licenciatura, Facultad de Ciencias Físico Matemáticas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

ISBN

Impreso en México

Puebla, México, Agosto 2015

*Ese amor no conocía finales...
quemaba tanto que de sus cenizas
surgía siempre un día nuevo para comenzar.
Nunca tuvo un principio y menos un final feliz,
así como el infinito de su sentir,
ese amor no sabía de despedidas.*

Dedicatoria

Estoy eternamente agradecido por; mi familia en que nací y crecí, por mis dos mamás amorosas; Columba y mi tía Rosa, que me llenaron de amor, cariño y valores además de mostrarme como dar mis primeros pasos en esta vida, por mi tío Wilfrido por brindarme su apoyo incondicional y mostrarme que en esta vida todo se puede lograr trabajando fuerte y honestamente; por mi hermano Gabriel por esa infancia tan amena y llena de risas, por mi hermana Cecilia por apoyarme y corregir mis faltas, por mis hermanos Evaristo y Pedro de quienes tengo muy buenos recuerdos y aunque no estén cerca, siempre están apoyándome; por mi abuelita Isabel que siempre me defendía de las consecuencias de mis travesuras de niñez, siempre dispuesta a dar su amor en todo momento y por todas esas maravillosas historias que me contaba para mostrarme lo impredecible y misteriosa que es la vida.

Doy gracias también a mi prima Roberta por enseñarme a perseverar y a sus hijos Armando, Roberto y Camila por esos excelentes momentos de calidez familiar; a mi tía Julia y mi prima Irene por todas esas bonitas posadas de diciembre; a mi tío Calistro y su esposa Felicitas, a Oscar, Simón, Armando, Alejandra, Cindy, Johnny, a mi tía Lola y a sus hijos, Alfonso, Clara, Roberto y a Rosita; a mi tío Juan y su esposa Martha e hijos, Rocio, Daniel y Adiel por todos esos juguetes que me llenaron de felicidad; y a toda mi familia que me faltó por nombrar, que sin importar lo lejos que estén, siempre estamos apoyándonos.

Agradezco la grandiosa oportunidad de conocer y trabajar con los doctores Eduardo González Jiménez y Alexandra Deriabina, por todos los incentivos que me dieron, la confianza que me brindaron para compartir sus anécdotas y conocimientos conmigo; y mostrarme lo inmensamente asombrosa que puede llegar a ser la Biofísica, por su paciencia, por apoyarme cuando lo necesité, por alentarme a mejorar y superarme.

También agradezco a todos aquellos profesores que tuve la oportunidad de conocer, al Dr. Noé Herrera por aquella materia de física molecular que fue una de las primeras materias que marcaron mi vida, al Dr. Arturo Fernández Téllez por incursionarme en el mundo de las partículas, al Dr. Benito Flores por el laboratorio de electromagnetismo, a la Dra. Leticia Fuchs por todo el aliento y apoyo moral que me dio, al Dr. Gilberto Silva-Ortigoza que no solo gusta de enseñar sino también de aprender, al Dr. Gerardo Torres del Castillo por todas las materias que me impartió, en las cuales me mostró, que siempre hay una forma sencilla de abordar un problema, al Dr. Alfonso Rosado Navarro por la formación, por todo el apoyo que me dio y mostrarme que uno debe luchar para realizar sus sueños y estar orgulloso de ellos, a su esposa Dra. Reyla Navarro por el afecto brindado, agradezco a los dos por toda la confianza, la calidez y cariño que me tienen; agradezco a todos ellos pues me brindaron las herramientas, sus conocimientos y amor por la física.

A mis amigos, Yojana Jautzi Pupuri por su singular aprecio, sus palabras de aliento y apoyo cuando más lo necesitaba, doy gracias a mis hermanos por elección Diana Rojas Ciófalo por mostrarme lo

verdaderamente importante de la vida y a Sebastian Rosado Navarro por alentarme a su peculiar manera; a Rafael Zaca, a Nestor E. Cruz Ojeda, Alfonso Catana y Angel Arias por ese aprecio de casi hermanos y congresos añorables, doy un agradecimiento muy especial y con mucho cariño a Verónica Domínguez Benítez, a Citlalli Sosa y Cinthia Huerta Alderete por esos momentos que marcaron mi vida y me dejaron una huella imborrable, a Rafael Nava y a Juan Alberto Cadena por mostrarme que la disciplina es muy importante, a Prhiel, a Antonio Cariño, a Benjamín, a Salvador Sosa, a Enrique Montero, a Héctor Bello, a Edgar, a Marxil, a Javier Martínez, a Lucy, a la pareja Alejandro y Lilian, a Juan Carlos Molina, a Miriam, a Omar Sosa, a Nancy, a Montserrat, a Iran, a Giovanni, a Jacobito; con bonito cariño a Sac Nicté Xiomara Medina y su meza onda; a mis madres postizas; Veranda Palacios y a Ania, y también a Leonel Rojas por esos muy divertidos y pintorescos momentos que pasamos, a la grandiosa Adriana Pérez con quien compartía música y algunos pasos de baile en los congresos; A Ricardo Mejía y Judith Castro por los campamentos en el iztaccihuatl, A Ramón Villanueva por verano que pasamos en San Luis Potosí, a Bogar y a Miguel García Ariza, también a Johny Ramírez por el incondicional apoyo y aprecio que me tiene, a las amigas sinceras y concientizadoras Yesica, Emma, Maribel y Esperanza Juárez con quienes tengo una fuerte amistad, sin olvidar a Javier Çharmin" Herrera todo un icono de esta Facultad; doy gracias por todas aquéllas personas que conocí en ésta etapa de mi vida, todos ellos hicieron de recorrido toda una historia.

Finalmente doy gracias a todos los que no mencione pero que no he olvidado.

Índice general

Índice de figuras	XI
Índice de Tablas	XIII
1. Introducción	1
2. Flavonoides	3
2.1. Los Antioxidantes	3
2.2. Flavonoides	6
2.3. Clasificación de Flavonoides	7
2.4. Estudio y Función de las Moléculas Quercetina y DHQ	9
3. Metodología	13
3.1. La Descripción Cuántica.	13
3.2. Soluciones a la Ecuación de Schrödinger para Sistemas Moleculares.	14
3.3. Los Cálculos <i>ab initio</i>	17
3.4. La Energía de Correlación.	30
3.5. La Energía de Interacción Intermolecular.	34
4. Resultados	37
4.1. Notación tipo Binaria para la Identificación de las Posibles Configuraciones de Quercetina y Dihidroquercetina.	37
4.2. Estructuras Iniciales de Quercetina y Dihidroquercetina.	38
4.3. Cálculo de las Posibles Configuraciones de la Molécula de Quercetina con Métodos HF y MP2.	40
4.4. Cálculo de las Posibles Configuraciones de la Molécula de DHQ con Métodos HF para los Isómeros 2R3R y 2S3S.	48
5. Conclusiones	55
6. Referencias	57

Índice de figuras

1.1. Estructura base de los flavonoides.	1
4.1. Numeración estándar (izquierda) de los flavonoides y numeración correspondiente a la designación binaria en configuración 00000 (derecha) es descrita en el texto. . . .	37
4.2. Estructura cristalina de IRE1 unida por un dímero de Quercetina y ADP.	38
4.3. Estructura cristalina del complejo de ANS, un dímero de DHQ y un átomo de hierro.	39
4.4. Posibles configuraciones de la molécula de Quercetina obtenidas con el método HF/6-31G(d,p). Valores de energía (en Hartrees) en cursiva. Los valores entre las columnas corresponden a las diferencias de energía (en kcal/mol) entre las configuraciones de la columna derecha con las de la columna izquierda (Tabla 4.3). Los valores entre las filas corresponden a la Tabla 4.1.	41
4.5. Posibles configuraciones de la molécula de Quercetina obtenidas con el método MP2/6-31G(d,p). Valores de energía (en Hartrees) en cursiva. Valores entre las columnas corresponden a las diferencias de energía (en kcal/mol) entre las configuraciones en la columna derecha con las de la columna izquierda (corresponden a la Tabla 4.4). Valores entre las filas corresponden a la Tabla 4.2.	42
4.6. Momentos Dipolares (en Debye) para las conformaciones de la molécula de Quercetina, los valores se muestran en cursivas	47
4.7. Posibles configuraciones del isómero 2R3R de la molécula de Dihidroquercetina obtenidas con el método HF/6-31G(d,p). Valores de energía en cursiva (en Hartrees). Los valores entre las columnas y filas corresponden a las diferencias de energía (en kcal/mol) entre las configuraciones, cuando se rotan los grupos hidroxilo.	49
4.8. Posibles configuraciones del isómero 2S3S de la molécula de Dihidroquercetina obtenidas con el método HF/6-31G(d,p). Valores de energía en cursiva (en Hartrees). Los valores entre las columnas y filas corresponden a las diferencias de energía (en kcal/mol) entre las configuraciones, cuando se rotan los grupos hidroxilo.	50

Índice de Tablas

4.1. Valores de las diferencias de energía (en kcal/mol) debido a las rotaciones de los grupos hidroxilos OH3 (H1), OH5 (H2) y OH7 (H3) obtenidos con HF/6-31G(d,p) . . .	44
4.2. Valores de las diferencias de energía (en kcal/mol) debido a las rotaciones de los grupos hidroxilos OH3 (H1), OH5 (H2) y OH7 (H3) obtenidos con MP2/6-31G(d,p). . .	44
4.3. Valores de las diferencias de energía (en kcal/mol) debido a las rotaciones de los grupos hidroxilos OH3' (H4), OH4' (H5) obtenidos con HF/6-31G(d,p).	45
4.4. Valores de las diferencias de energía (en kcal/mol) debido a las rotaciones de los grupos hidroxilos OH3' (H4), OH4' (H5) obtenidos con MP2/6-31G(d,p).	45
4.5. Valores de Momento Dipolar (MD) (columnas 5 y 6 de la Figura 3.6) para la molécula de Quercetina obtenidos con HF/6-31G(d,p).	46
4.6. Valores de las diferencias de energía (kcal/mol) debido a las rotaciones de los grupos hidroxilos OH3' (H4) y OH4' (H5) del isómero 2R3R de la DHQ, obtenidos con el método HF/6-31G(d,p).	51
4.7. Valores de las diferencias de energía (kcal/mol) debido a las rotaciones de los grupos hidroxilos OH3' (H4) y OH4' (H5) del isómero 2S3S de la DHQ, obtenidos con el método HF/6-31G(d,p).	51
4.8. Valores de las diferencias de energía (kcal/mol) debido a las rotaciones de los grupos hidroxilos OH3 (H1), OH6 (H2) y OH8(H3) del isómero 2R3R de la DHQ, obtenidos con el método HF/6-31G(d,p).	52
4.9. Valores de las diferencias de energía (kcal/mol) debido a las rotaciones de los grupos hidroxilos OH3 (H1), OH6 (H2) y OH8(H3) del isómero 2S3S de la DHQ, obtenidos con el método HF/6-31G(d,p).	52
4.10. Cuadro comparativo de las diferencias de energía en promedio por hidrógeno (en kcal/mol) para los isómeros 2R3R y 2S3S de DHQ y para Q.	53

1 Introducción

Los flavonoides son un grupo derivado de compuestos benzo-gamma-pirona que se encuentran en la naturaleza en plantas y frutos. Los flavonoides han mostrado varias propiedades biológicas y que exhiben actividades hepatoprotectora, antitrombótica, antiinflamatoria y antiviral, muchos de estas han sido ligadas en parte a su actividad antioxidante. Estos compuestos, que pueden también denominarse polifenoles, poseen bajo peso molecular y presentan un esqueleto común de 15 carbonos distribuidos como (C6-C3-C6), con dos anillos bencénicos unidos por una cadena de tres carbonos.

Este trabajo es dedicado en particular al estudio de las estructuras de dos flavonoides: Quercetina (Q), uno de los más abundantes en naturaleza, y su derivado Dihidroquercetina (DHQ). Los dos poseen una estructura que contiene dos anillos bencénicos A y B (fig.1), un anillo heterocíclico C y en las posiciones 3, 5, 3', 4' y 5' tienen cinco grupos hidroxilos.

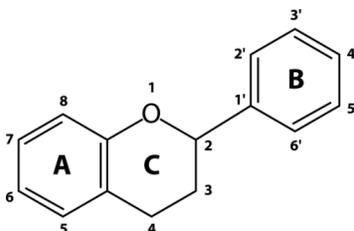


Figura 1.1: Estructura base de los flavonoides.

La diferencia entre Q y DHQ consiste en que Q tiene un doble enlace en los átomos C2-C3 y por consiguiente tiene una estructura casi plana, mientras que en DHQ este enlace se rompe y se forman dos centros quirales C2 y C3, así que DHQ posee cuatro isómeros denotados como: 2R3R, 2S3S, 2S3S y 2R3R.

Inicialmente se había considerado que la propiedad antioxidante de los flavonoides era la acción primordial, sin embargo las últimas investigaciones han descubierto que otros efectos benéficos de éstos

1 Introducción

se deben a la interacción directa con las proteínas claves en los procesos regulatorios dentro de las células [1]. A diferencia de los procesos antioxidantes, estas interacciones no son de naturaleza química, es decir no ocurren reacciones, sino se trata de interacciones débiles, donde hay formación de enlaces de hidrógeno con estos complejos [2]. La formación de tales complejos flavonoide-proteína puede influir de un manera muy importante sobre su funcionamiento. Otro hecho interesante encontrado experimentalmente, es que en muchos casos, en la interacción del flavonoide con la proteína, participan no solo una molécula del flavonoide, sino un dímero. De tal forma que, en la interacción de la Quercetina (Q) con la proteína IRE1-RNasa [2] participa un dímero apilado de Q y en la interacción de la Dihidroquercetina con Antocianidina Sintasa [3] participa dímero formado por dos isómeros 2R3R y 2S3S.

Tanto las formaciones de los enlaces de hidrógeno con las proteínas, como la formación de los dímeros dependen mucho de la orientación de los grupos hidroxilos. Los estudios experimentales de Rayos X en la mayoría de los casos no son capaces de determinar las posiciones de los átomos de hidrógeno en las moléculas. Por lo tanto, para ubicar su orientación son indispensables los métodos teóricos, en particular los de estructura electrónica de la Mecánica Cuántica.

El objetivo del trabajo es estudiar todas las posibles orientaciones de los cinco grupos hidroxilos de la molécula Q y de los isómeros 2R3R y 2S3S de DHQ, encontrar las posiciones más favorables energéticamente y anexar a cada grupo OH un valor que caracteriza el cambio de energía que se provoca al cambiar su orientación. La tesis se organiza como sigue, en el primer capítulo se hace una revisión de las propiedades de los flavonoides y su estructura, en el segundo capítulo se describe la metodología empleada y las características del software, en el capítulo tres se tienen los resultados y la discusión de ellos y por último la conclusión y bibliografía.

2 Flavonoides

2.1. Los Antioxidantes

Los antioxidantes son compuestos químicos que interactúan con los radicales libres y los neutralizan, lo que les impide causar daño. Los antioxidantes se conocen también como "carroñeros de radicales libres". El cuerpo produce algunos de los antioxidantes que usa para neutralizar los radicales libres. Estos antioxidantes se llaman antioxidantes endógenos. No obstante, el cuerpo depende de fuentes externas (exógenas), la dieta principalmente, para obtener el resto de los antioxidantes que necesita. Estos antioxidantes exógenos se llaman comúnmente antioxidantes alimenticios. Las frutas, las verduras y los cereales son fuentes ricas de antioxidantes alimenticios. Algunos antioxidantes alimenticios se encuentran disponibles también como complementos alimenticios [8,9].

Las plantas son una fuente de innumerables recursos útiles para el desarrollo de la ciencia, entre los más importantes están los conocidos principios activos o metabolitos secundarios [6]. Los compuestos fenólicos son un grupo muy común de metabolitos secundarios presentes en las plantas, estos incluyen a los fenoles simples, polifenoles, flavonoides, taninos, entre otros. Los flavonoides son el mayor grupo de fenoles vegetales y los más estudiados [7][12].

La oxidación es la transferencia de electrones de un átomo a otro, y representa una parte esencial de la vida aeróbica en nuestro metabolismo, ya que el oxígeno es el último receptor de electrones en el sistema de flujo de electrones que produce energía en forma ATP. Sin embargo, pueden surgir problemas cuando el flujo de electrones se desacopla, resultando en la generación de radicales libres.

2 Flavonoides

Por lo tanto, para proteger el organismo de las especies reactivas es necesario neutralizarlas, es decir, anteponer una función antioxidante.

Cuando hablamos de actividad antioxidante es necesario hacer referencia a las especies reactiva de oxígeno y a los antioxidantes: una especie reactiva de oxígeno (ERO) es cualquier átomo o molécula con electrones desapareados y, por lo tanto, es una especie inestable. Entre éstos podemos mencionar a los radicales [ion superóxido O_2^-] radical hidroxilo (OH), alcoxilo (RO) producidos de forma endógena (metabolismo de la respiración, células fagocitarias, auto-oxidación de compuestos de carbono y la activación catalítica de algunas enzimas), y de forma exógena (radiación, luz solar, tabaco, ozono, drogas, contaminantes y aditivos en alimentos).

Por otra parte, un antioxidante es una sustancia que, en bajas cantidades, actúa previniendo o retardando la oxidación de materiales fácilmente oxidables tales como las grasas. Finalmente, la actividad antioxidante es la capacidad que tiene una sustancia para disminuir la presencia de las especies reactivas de oxígeno antes de su ataque a diversos sustratos (Lípidos, proteínas, ADN). Esto es de suma importancia debido a que las especies reactivas de oxígeno producen diversas acciones sobre el metabolismo que pueden ser el origen del daño celular, porque actúan:

- Atacan a los lípidos y proteínas de la membrana celular por lo que la célula no puede realizar sus funciones vitales (transporte de nutrientes, eliminación de desechos, división celular, etc.). El radical superóxido, O_2^- , que se encuentra normalmente en el metabolismo provoca una reacción en cadena de la lipoperoxidación de los ácidos grasos de los fosfolípidos de la membrana celular.
- Atacan al ADN impidiendo que tenga lugar la replicación celular y contribuyendo al envejecimiento celular.

Para comprender la forma en que actúa un antioxidante frente a un radical libre es necesario conocer el mecanismo lipoperoxidación (peroxidación lipídica) por los que se pueden actuar. Sobre todo para antioxidantes fenólicos (en donde el término Ar-OH se refiere a un compuesto que contiene al menos un grupo hidroxilo unido a un anillo aromático) dentro de estos son importantes los flavonoides.

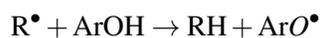
2.1 Los Antioxidantes

En los compuestos fenólicos su actividad antioxidante es la propiedad química más ampliamente investigada. Los antioxidantes son capaces de neutralizar los radicales libres que están siempre presentes en los alimentos, así como en las células del cuerpo humano. Las propiedades antioxidantes de los compuestos fenólicos están relacionadas con su capacidad de transferencia de un hidrógeno o un electrón, así como con la quelación de iones metálicos y la inhibición de la actividad de las oxidasas. Un quelatante es un químico que forma moléculas complejas con ciertos iones metálicos; el quelatante atrapa al ion e impide que este participe en otras reacciones químicas.

La actividad antioxidante de los compuestos fenólicos (como flavonoides) resulta de una combinación de sus propiedades quelatantes de hierro y secuestradoras de radicales libres, además de la inhibición de las oxidasas: lipooxigenasa, ciclooxigenasa, mieloperoxidasa y la xantina oxidasa; evitando así la formación de especies reactivas de oxígeno y de hidroxiperóxidos orgánicos. Aunado a esto, se ha visto que también inhiben enzimas involucradas indirectamente en los procesos oxidativos, como la fosfolipasa A2; al mismo tiempo que estimulan otras con reconocidas propiedades antioxidantes, como la catalasa y la superóxidodismutasa.

La capacidad antioxidante en los compuestos fenólicos como en los flavonoides se relaciona con el número y la mutua posición de los grupos hidroxilo y de la conjugación y resonancia de la molécula. Recientemente, una investigación química-cuántica ha demostrado que la quercetina por la conformación plana, permite una deslocalización electrónica ampliada. En la literatura se han reportando mecanismos principales por los cuales antioxidantes pueden desempeñar su rol.

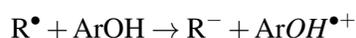
La reacción muestra la transferencia de un átomo de hidrógeno en el flavonide (ArOH) a un radical libre R•



La eficiencia de la ArOH antioxidante depende de la estabilidad de los radicales ArO*, que a su vez está determinado por el número de enlaces de hidrógeno, la conjugación, y los efectos de resonancia.

2 Flavonoides

La entalpía de disociación del enlace de los enlaces OH es un parámetro importante para evaluar la acción antioxidante, porque el más débil es el enlace OH que será más fácil la reacción para la inactivación de los radical libres. En el mecanismo de transferencia de un electrón, el antioxidante puede dar un electrón a los radicales libres:



Una vez más, el catión radical derivado de la transferencia de electrones debe ser estable, por lo que no reaccionan con las moléculas del sustrato. En este caso, el potencial de ionización (IP) es el más importante factor de energía para la evaluación de la actividad de barrido.

Cabe mencionar que la actividad antioxidante puede ser evaluada tanto experimental como teóricamente. Cada uno de los métodos que se enfoca en la evaluación de esta propiedad ofrece diferente confiabilidad de resultados. Si bien, las determinaciones hechas mediante métodos experimentales muestran el grado de interacción entre el radical libre y el antioxidante mediante un valor, los métodos teóricos pueden proporcionar los factores estructurales que provocan ese grado de interacción. Dentro de las herramientas teóricas más importantes tenemos a los métodos basados en la física cuántica, ya que, los resultados obtenidos son sumamente confiables y permiten disminuir el costo y número de ensayos experimentales.

2.2. Flavonoides

Los compuestos polifenólicos constituyen un amplio grupo de sustancias (más de 8.000) presentes en el reino vegetal, que en su mayoría son potentes antioxidantes. Todos ellos comparten una estructura común, un grupo fenol, al que pueden asociarse núcleos aromáticos con diversos tipos de sustituyentes, predominando los grupos hidroxilos. Sus estructuras químicas les permiten donar hidrógeno/electrones a los radicales libres, lo que les confiere el carácter antioxidante.

Están presentes en organismos fotosintéticos, especialmente en plantas superiores, pero son poco abundantes en algas y hongos además son considerados metabolitos secundarios de las plantas; a concentración de flavonoides varía con la especie vegetal, y también en respuesta al medio ambiente de la planta. Se localizan fundamentalmente en frutos, semillas, hojas y otros órganos vegetales.

Los flavonoides poseen multitud de funciones fisiológicas dentro de las células vegetales, funcionando como metabolitos esenciales para el crecimiento y reproducción de las plantas, además de otorgar a la planta protección frente a la acción de los patógenos y de los animales herbívoros, aunque pueden atraer a los animales polinizadores (Butler, 1992) también han adquirido notoriedad pública a raíz de su actividad biológica en el hombre, ya que presentan actividades antimicrobianas y anticancerígenas.

2.3. Clasificación de Flavonoides

Dentro del grupo de los flavonoides propiamente dicho, los más destacables por su interés farmacológico son las flavonas, flavonoles, flavanonas; Además, algunos isoflavonoides son importantes por su efecto estrogénico y el de los compuestos directamente relacionados con los flavonoides (compuestos que conservan el sistema C6-C3-C6 pero carecen del carbono en la posición 4) como son las antocianidinas, las catequinas y las leucoantocianidinas, destacan los antocianósido.

1. **Flavonoles:** Poseen un doble enlace entre los carbonos $C_2 - C_3$, con un grupo hidroxilo en la posición C_3 . Suelen ser incoloros o amarillos y se encuentran en las hojas de las plantas y en muchas flores. Entre los flavonoles más representativos se encuentra la quercetina, se encuentran repartidos abundantemente en todos los alimentos de origen vegetal. Los más conocidos son Quercetina, kaempferol y mitricetina y se presentan generalmente en forma de glucósidos. Al igual que las flavonas proporcionan un ligero color amarillo a los tejidos vegetales. Los flavonoles ayudan a la buena circulación, ayudando a prevenir enfermedades cardiovasculares, mantiene los vasos sanguíneos flexibles, y también ayudan a mantener una función sana cerebral al elevar el flujo sanguíneo a áreas claves del cerebro; su consumo también puede tener

2 Flavonoides

beneficios de belleza, pues se ha visto que los flavonoles mejoran la apariencia de la piel al aumentar la hidratación, y ayudándola a defenderse contra el daño causado por rayos UV..

2. **Flavonas:** Tienen un doble enlace entre los carbonos $C_2 - C_3$. Son metabolitos de color amarillo, presentes en algunas flores, como en la primula, o en frutos, como en la piel de las uvas en forma de flavonas polihidroximetiladas. Son compuestos derivados de la benzo- γ -piro-na. Algunas drogas cuyo efecto terapéutico está relacionado a su contenido en flavonas son la tila (*Tilia cordata*) y la pasiflora (*Passiflora incarnata*), que entre otros principios activos contienen hesperidina.
3. **Flavanonas:** Se caracterizan por la ausencia del doble enlace en la posición 2-3 del anillo C y la presencia de un átomo de oxígeno en C_4 . Están presentes en cítricos, en altas concentraciones, en el tomate y en ciertas plantas aromáticas. Algunos de los compuestos del grupo de las flavanonas más importantes son el liquiritósido e isoliquiritósido, que se encuentran en las raíces y rizomas del regaliz (*Glycyrrhiza glabra*), y los denominados citroflavonoides, que proceden del pericarpo de diversos cítricos (*Citrus* sp.) En general, los citroflavonoides son subproductos de la industria de zumos de frutas, empleándose en especialidades vasoprotectoras. Algunos de los citroflavonoides más significativos son el hesperósido, (hesperetín-7-hesperidósido), el neohesperidósido (hesperetín-7-neohesperidósido) y el naringósido (naringetín-7-neohesperidósido) Regaliz (*Glycyrrhiza glabra*) Además de liquiritósido e isoliquiritósido (flavanonas), contiene saponinas, cumarinas, aceite esencial, esteroides, glúcidos y vitaminas del grupo B.
4. **Flavanoles:** Se caracterizan por la ausencia también del doble enlace en la posición 2-3 del anillo C y la presencia de un grupo hidroxilo en C_3 . Existen en forma de monómero y en estado polimerizado, entre las que cabe citar catequinas y proantocianidinas, respectivamente. A diferencia de otras clases de flavonoides existentes en los alimentos, los flavanoles no están glicosilados.
5. **Antocianinas:** Muestran dobles enlaces conjugados en el anillo C, que a su vez porta un grupo hidroxilo en posición 3 y un grupo cetónico en posición 4. Normalmente se encuentran en for-

2.4 Estudio y Función de las Moléculas Quercetina y DHQ

ma glicosilada, denominándose antocianidinas, solubles en agua (Hendrich, 2006). La cadena oligosacáridica se une principalmente a la posición 3 del anillo C, aunque en ocasiones puede situarse en las posiciones 5 y 7 del anillo A, y de forma menos frecuente en las posiciones 3', 4' y 5' del anillo B. Son heterósidos (también se denominan antocianósidos) cuyos aglicones (antocianidinas o antocianidoles) derivan del ión flavilio (2-fenil benzopirilio). Son pigmentos que confieren las coloraciones rojas, azules y violetas, a numerosas flores, frutos, hojas y semillas. Los antocianósidos, al igual que otros flavonoides, tienen acción vitamínica P, disminuyendo la fragilidad capilar y aumentando su resistencia, por lo que tienen un efecto beneficioso sobre el sistema vascular capilar y venoso..

Un amplio porcentaje de flavonoides son consumidos en la dieta, aunque la cantidad y el tipo vienen dictados por los hábitos alimenticios y culturales. Las mejores fuentes de polifenoles en la dieta humana son las frutas y sus zumos, ya que contienen una gran cantidad de este tipo de metabolitos, y su ingesta es bastante abundante (100-200 g de fruta/ración). Una ración de manzanas contiene unos 400 mg de fenoles totales, expresados como equivalentes de ácido gálico. Las peras y las uvas pueden contener hasta 300 mg de fenoles totales por ración, mientras que la concentración en arándanos y cerezas es de 200-400 mg/ración. Existe una fuerte correlación entre el contenido total de fenoles en las frutas y verduras, y la capacidad antioxidante total de estos alimentos medida *in vitro*. El aporte antioxidante a través de la ingesta de flavonoides y polifenoles en la dieta humana, mediante toma de alimentos de origen vegetal, en particular de verduras, frutas, té y vino, es general mucho mayor que el que aportan otros tipos de antioxidantes como las vitaminas C y E o los carotenoides.

2.4. Estudio y Función de las Moléculas Quercetina y DHQ

Uno de los antioxidantes más potentes entre los flavonoides es la dihidroquercetina (DHQ) o taxifolina y el más común es la quercetina esta última se encuentra en una proporción del diez por ciento de su masa en la cebolla roja. Su estructura está compuesta por dos anillos de fenilos (A y B) ligados a través de un anillo C de pirano (heterocíclico).

2 Flavonoides

La dihidroquercetina (DHQ) es un flavonoide con efectos beneficiosos para la salud como la flexibilidad cardiovascular, la función cognitiva, la calidad de vida del diabético o la inmunodeficiencia. La DHQ posee dos carbonos asimétricos (C2 y C3) por lo que tiene 4 formas posibles de conformación espacial (2R,3R), (2S,3S), (2R,3S) y (2S,3R). Para caracterizar las estructuras utilizamos el método de Hartree-Fock para encontrar la energía mínima y la geometría óptima correspondiente de la quercetina y DHQ.

La estructura de la DHQ contiene varios centros activos (grupos hidroxilos y carbonil) como se muestra en la Figura 1. En los flavonoides hay tres factores estructurales determinantes que pueden ser responsables de la eliminación efectiva de los radicales libres: (1) el grupo orto-dihidroxi o catecol en el anillo B; (2) la conjugación del anillo B al grupo 4-oxo a través del 2,3-doble enlace y (3) los Grupos 3 - y 5- OH con el grupo 4-oxo, que permite la deslocalización de electrones entre el grupo 4-oxo con ambos sustituyentes. La combinación de todas estas características estructurales permite una mayor deslocalización de electrones esto confiere, por lo tanto, una mayor estabilidad a los radicales. Se estudió la dependencia de la energía de los isómeros dependiendo de la orientación de los hidrógenos conectados a los cinco oxígenos de la molécula, la cual no puede ser determinada experimentalmente. Se detectaron varias regularidades respecto a los cambios en los valores de energía respecto al cambio en la orientación del hidrógeno, dependiendo del sitio donde este se conecta a la molécula. Se pueden ordenar estos en tres grupos: (a) con valores de la energía cercanos a cero, que implica que la orientación de hidrógeno casi no influye en la estabilidad de la molécula (b) un grupo los valores de energía son muy cercanas entre sí, teniendo valores alrededor de 4 kcal/mol y se ubican en los oxígenos en las posiciones 3 y 4' y (c) En el último grupo se tienen cambios de energía más abruptos (de 9.87 y 11.35 kcal/mol en promedio) que ocurren en la región cercana al oxígeno carbonil cuando hay cambios tautoméricos de los hidrógenos de los OH en los carbonos en la posición 5. En la región de los OH en carbonos 3 y 5 y el oxígeno carbonil y en la posición 4' resultaron ser los más sensitivos ante transiciones correspondiendo con los sitios más activos de los flavonoides [4,5].

Para conocer las propiedades antioxidantes de los flavonoides es necesario conocer sus propiedades estructurales y energéticas, esto se logra realizando cálculos de estructura electrónica por métodos de

2.4 Estudio y Función de las Moléculas Quercetina y DHQ

Mecánica Cuántica (métodos *ab initio*).

Para caracterizar las estructuras utilizamos el método Hartee-Fock para encontrar la energía mínima y geometría óptima correspondiente a DHQ. Se estudió la dependencia energética de los isómeros dependiendo de la orientación de los hidrógenos enlazados a los cinco oxígenos de la molécula, la cual no puede ser determinada experimentalmente. Se detectaron varias regularidades respecto a los cambios en los valores de energía respecto al cambio en la orientación del hidrógeno, dependiendo del sitio donde hace enlace con la molécula. En la región de los OH, en carbonos 3,5 y el oxígeno carbonil y en la posición 4' resultaron ser más sensitivos ante transiciones correspondiendo con los sitios más activos de los flavonoides

3 Metodología

3.1. La Descripción Cuántica.

La física de los sistemas moleculares es la mecánica cuántica, en este formalismo se postula la existencia de una *función de onda* $\Psi(q,t)$, que depende de la coordenada q y del tiempo t , que contiene toda la información del sistema cuántico y que el cuadrado de la función de onda, $|\Psi_n(q,t)|^2$, representa la probabilidades de encontrar al sistema en una región $q + dq$ del espacio de configuraciones en el tiempo t . Así el problema central es la obtención de la función de onda del sistema; esto se hace resolviendo la ecuación de Schrödinger respectiva:

$$\hat{H}\Psi_n(q,t) = E_n\Psi_n(q,t). \quad (3.1)$$

La función de onda del sistema es la eigenfunción de $\Psi_n(q,t)$ correspondiente al valor de la energía del sistema en un estado n ; En. La ecuación de Schrödinger es análoga a la formulación hamiltoniana de la mecánica clásica en términos de operadores; en muchos casos se pueden separar en un operador de energía cinética $\hat{T}(p)$, que sólo depende de los momentos, y otro de energía potencial $\hat{V}(q)$, que depende solo de las coordenadas:

$$\hat{H}(q,p) = \hat{T}(p) + \hat{V}(q). \quad (3.2)$$

3 Metodología

Aun así, la dificultad matemática del formalismo impide obtener soluciones analíticas, salvo para algunos sistemas simples, como una partícula libre, un oscilador armónico o un átomo de hidrógeno. La descripción de la molécula requiere de métodos generales para encontrar soluciones aproximadas.

3.2. Soluciones a la Ecuación de Schrödinger para Sistemas Moleculares.

Al definir la granularidad de un sistema en términos de moléculas, la primera aproximación es la que se hace al soslayar la existencias de nucleones; es decir, el nivel de descripción considera a los núcleos como partículas y omite el hecho de que estén formados por protones y neutrones. Entonces el hamiltoniano cuántico no relativista de un sistema de A núcleos y B electrones asume la forma $\hat{H} = \hat{H}_N + \hat{H}_e$, donde es posible separar un hamiltoniano nuclear \hat{H}_N de otro electrónico \hat{H}_e :

$$\hat{H}_N = -\frac{1}{2} \sum_{\lambda=1}^A M_{\lambda}^{-1} \nabla_{\lambda}^2 + \sum_{\lambda=1}^{A-1} \sum_{\kappa=\lambda+1}^A \frac{Z_{\lambda} Z_{\kappa}}{R_{\lambda\kappa}} \quad (3.3)$$

$$\hat{H}_e = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^B \nabla_i^2 - \sum_{\lambda=1}^A \sum_{i=1}^B \frac{Z_{\lambda}}{r_{\lambda i}} + \sum_{i=1}^{B-1} \sum_{j=i+1}^B \frac{1}{r_{ij}}. \quad (3.4)$$

En estas ecuaciones, escritas en el sistema de unidades atómicas, M_{λ} y Z_{λ} son respectivamente la masa y carga del núcleo λ ; $R_{\lambda\kappa}$ es la distancia entre los núcleos λ y κ ; $r_{\lambda i}$ es la distancia entre el núcleo λ y el electrón i ; r_{ij} es la distancia entre el electrón i y el electrón j . Cada hamiltoniano en las ecuaciones 3.3 y 3.4 pueden separarse en operadores de energía cinética,

$$\hat{T}_N = -\frac{1}{2} \sum_{\lambda=1}^A M_{\lambda}^{-1} \nabla_{\lambda}^2 \quad (3.5)$$

3.2 Soluciones a la Ecuación de Schrödinger para Sistemas Moleculares.

$$\hat{T}_e = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^B \nabla_i^2, \quad (3.6)$$

y en operadores de energía potencial,

$$\hat{V}_N = \sum_{\lambda=1}^{A-1} \sum_{\kappa=\lambda+1}^A \frac{Z_\lambda Z_\kappa}{R_{\lambda\kappa}} \quad (3.7)$$

$$\hat{V}_e = -\sum_{\lambda=1}^A \sum_{i=1}^B \frac{Z_\lambda}{r_{\lambda i}} + \sum_{i=1}^{B-1} \sum_{j=i+1}^B \frac{1}{r_{ij}}. \quad (3.8)$$

\hat{V}_N consiste en las interacciones coulombianas internucleares, en tanto que \hat{V}_e consiste de las interacciones coulombianas de todos los electrones con todos los núcleos y de todos los electrones con los demás electrones.

Se acostumbra escribir la ecuación de Schrödinger de un sistema molecular en la forma:

$$\hat{H}(1, 2, \dots, A; 1, 2, \dots, B) \Psi(1, 2, \dots, A; 1, 2, \dots, B) = E \Psi(1, 2, \dots, A; 1, 2, \dots, B), \quad (3.9)$$

para indicar que depende tanto de las coordenadas y los momentos de los A núcleos, como de las coordenadas y de los momentos de los B electrones. Para resolver la ecuación anterior se utiliza la aproximación de Born-Oppenheimer: puesto que las masas nucleares son miles de veces mayores que las electrónicas y los electrones se mueven mas rápidamente que los núcleos, se considera que estos últimos están fijos para calcular la energía electrónica total U como:

$$\hat{U}(\mathbf{R}) = \varepsilon + V_N(\mathbf{R}), \quad (3.10)$$

3 Metodología

donde el término de repulsión nuclear V_N es el resultado de evaluar el operador \hat{V}_N en las coordenadas nucleares fijas \mathbf{R} , con lo que la energía $U(\mathbf{R})$ depende paramétricamente de esas coordenadas; ε representa la energía puramente electrónica, siendo el eigenvalor de la ecuación:

$$\hat{H}_e \Psi_e(1, 2, \dots, n; \mathbf{R}) = \varepsilon \Psi_e(1, 2, \dots, n; \mathbf{R}), \quad (3.11)$$

que está considerando una función de onda electrónica $\Psi_e(1, 2, \dots, n; \mathbf{R})$ también parametrizada por las coordenadas \mathbf{R} . Una vez que se haya resuelto la ecuación 3.11 se puede considerar el movimiento de los núcleos, que es más lento que el de los electrones; por ello, estos últimos se ajustan inmediatamente a un cambio ligero de la configuración nuclear y la energía electrónica, es una función bien comportada de las coordenadas nucleares. Entonces la ecuación de Schrödinger para el movimiento nuclear es:

$$\hat{H}'_N \Psi_N = E \Psi_N \quad (3.12)$$

$$\hat{H}'_N = \hat{T}_N + U(\mathbf{R}). \quad (3.13)$$

Nótese que el hamiltoniano nuclear en 3.3 es distinto del 3.12, $\hat{H}_N \neq \hat{H}'_N$; el primero fue usado para separar el hamiltoniano electrónico \hat{H}_e , en tanto que el segundo incluye los efectos de los electrones en los núcleos por medio de la energía potencial $U(\mathbf{R})$. Así, el eigenvalor E es la energía total del sistema molecular. Entonces se obtiene una ecuación de Schrödinger nuclear diferente para cada estado electrónico distinto. En resumen, la aproximación de Born-Oppenheimer consiste en separar los movimientos electrónicos de los nucleares y proponer que una buena estimación de la función de onda del sistema se obtiene como el producto:

$$\Psi(1, 2, \dots, A; 1, 2, \dots, B) = \Psi_N(\mathbf{R}) \Psi_e(1, 2, \dots, B; \mathbf{R}). \quad (3.14)$$

El problema ahora es encontrar las funciones Ψ_N y Ψ_e . De hecho, para resolver la ecuación nuclear se necesita primero encontrar la función de onda electrónica.

3.3. Los Cálculos *ab initio*.

La ecuación 3.11 tampoco tiene solución analítica general. Aunque en principio se podrían aplicar diversos métodos numéricos, como el de las diferencias finitas, se ha preferido emplear aproximaciones que tengan un sentido físico. Esto ha llevado al desarrollo del método *ab initio* que se describirá en esta sección.

Puesto que la energía del sistema corresponde a un valor estacionario, se emplea un enfoque variacional; se buscan funciones que minimicen el valor de expectación

$$\varepsilon = \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle, \quad (3.15)$$

sujetas a la restricción de normalidad:

$$\langle \Psi | \Psi \rangle = 1, \quad (3.16)$$

donde se ha omitido el subíndice e . Este enfoque tiene la ventaja de que las soluciones variacionales producen estimaciones que son cotas superiores a la energía real del sistema en su estado base, de modo que cuanto más cercana a la real sea una solución variacional, tanto menor será la estimación de la energía.

3 Metodología

La función de prueba que se propone inicialmente es un producto de funciones monoeléctricas:

$$\Psi_H(1, 2, \dots, B) = \psi_1(1) \psi_2(2) \dots \psi_B(B). \quad (3.17)$$

Cada función ψ_i es un *orbital* y la función de prueba Ψ_H se denomina un producto de Hartree. Esta propuesta implica sustituir al hamiltoniano por una suma de hamiltonianos monoeléctricos:

$$\hat{F}(1, 2, \dots, B) = \sum_{i=1}^B \hat{F}_i(1) = \sum_{i=1}^B \left(-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + V_i(1) \right), \quad (3.18)$$

en que el potencial $V_i(1)$ que actúa sobre cada electrón es un promedio de las interacciones con los núcleos y con los otros $B - 1$ electrones, y se tiene que resolver el sistema de ecuaciones:

$$\hat{F}_i(1) \psi_i(1) = \varepsilon_i \psi_i(1). \quad (3.19)$$

Esta es la aproximación de Hartree-Fock (HF), o de *electrones independientes*. Puesto que el potencial $V_i(1)$ sobre cada electrón depende de la distribución espacial de los otros $B - 1$ electrones, y esa distribución está determinada por las soluciones que se obtengan del sistema 3.19, que a su vez dependen de los potenciales $V_i(1)$, es necesario utilizar un proceso iterativo a partir de la primera adivinanza de la solución. El proceso termina cuando la diferencia de energías ε_i y los orbitales $\psi_i(1)$ calculados en la iteración κ menos los calculados en la iteración $\kappa - 1$ es menor a un margen preestablecido. Ese es el proceso de *Campo Autoconsistente* (SCF), con el que pueden obtenerse los orbitales para construir la función de onda Ψ_H . Esta última debe modificarse para cumplir la condición de antisimetría con respecto a una permutación de electrones:

$$\Psi(1, 2, \dots, i, j, \dots, B) = -\Psi(1, 2, \dots, j, i, \dots, B). \quad (3.20)$$

Ademas es necesario introducir las funciones de *espín*

$$\alpha(m_s) = \begin{cases} 1, & m_s = \frac{1}{2} \\ 0, & m_s = -\frac{1}{2} \end{cases} \quad \beta(m_s) = \begin{cases} 0, & m_s = \frac{1}{2} \\ 1, & m_s = -\frac{1}{2} \end{cases} \quad (3.21)$$

en las que m_s es el valor de espín del electrón. El espín aparece de forma natural en el tratamiento cuántico-relativista desarrollado en 1928 por Dirac; pero al usar un hamiltoniano no relativista, debe introducirse como una hipótesis adicional. Así, la descripción cuántica de los electrones en las moléculas se hace con los *espín-orbitales* $\chi_i(i) = \psi_i(i) \alpha(i)$ y $\bar{\chi}_i(i) = \psi_i(i) S(i)$, y la condición de antisimetría resulta del principio de exclusión de Pauli: un mismo espín-orbital no puede ser ocupado por dos electrones. Puesto que hay dos funciones de espín, el número de espín-orbitales es el doble que el de orbitales y, por lo tanto, un número par. En los párrafos siguientes se considerará un número par de electrones, $B = 2n$, para mantener la descripción de estados singuletes, que es el caso de los estados base de la mayoría de las moléculas. El tratamiento puede extenderse al caso de un número non de electrones.

La antisimetrización de Ψ se logra considerando los productos de Hartree generados al hacer las $2n!$ permutaciones de electrones y sumándolos con sus signos correspondientes:

$$\Psi(1, 2, \dots, 2n) = \frac{1}{\sqrt{2n!}} \sum_{\lambda=0}^{2n!-1} (-1)^\lambda \hat{P}_\lambda \{ \chi_1(1) \bar{\chi}_1(2) \dots \chi_n(2n-1) \bar{\chi}_n(2n) \}, \quad (3.22)$$

en que \hat{P}_λ son los operadores que intercambian dos electrones. Esto es equivalente a escribir la función

3 Metodología

Ψ como el determinante de Slater:

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{2n!}} = \begin{vmatrix} \chi_1(1) & \bar{\chi}_1(1) & \cdots & \bar{\chi}_n(1) \\ \chi_1(2) & \bar{\chi}_1(2) & \cdots & \bar{\chi}_n(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_1(2n) & \bar{\chi}_1(2n) & \cdots & \bar{\chi}_n \end{vmatrix} \quad (3.23)$$

en el que los elementos de cada columna involucran un mismo espín-orbital, en tanto que los de cada renglón involucran un mismo electrón. En el Determinante de Slater, el intercambio de dos renglones invierte el signo de la función, al igual que el intercambio de dos columnas; si una columna o un renglón es la combinación lineal de los otros, el determinante se anula. Esto significa que pueden usarse orbitales ortonormales:

$$\langle \psi_i(1) | \psi_j(1) \rangle = \delta_{ij} \quad (3.24)$$

donde

$$\delta_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{si } i = j \\ 0 & \text{si } i \neq j \end{cases} \quad (3.25)$$

es la delta de Kronecker.

La solución variacional que se busca implica la minimización de la energía $\varepsilon = \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle$. El hamiltoniano \hat{H} puede separarse en una parte monoeléctronica y otra bielectrónica:

$$\hat{H} = \hat{H}_1 + \hat{H}_2 \quad (3.26)$$

$$\hat{H}_1 = \sum_{i=1}^{2n} \hat{H}^{core}(i) = \sum_{i=1}^{2n} \left(-\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{\lambda=1}^A \frac{Z_\lambda}{r_{\lambda i}} \right) \quad (3.27)$$

$$\hat{H}_2 = \sum_{i=1}^{2n-1} \sum_{j=i+1}^{2n} \frac{1}{r_{ij}} \quad (3.28)$$

El operador monoeléctrico $\hat{H}^{core}(1)$ se conoce como el hamiltoniano del carozo y omite la interacción del electrón i con los otros electrones. El valor de expectación $\langle \Psi | \hat{H}_1 | \Psi \rangle$ se calcula usando el hecho de que los electrones son indistinguibles:

$$\langle \Psi | \hat{H}_1 | \Psi \rangle = \sum_{i=1}^{2n} \langle \Psi | \hat{H}^{core}(i) | \Psi \rangle = \frac{2n}{2n!} \langle \hat{H}^{core}(1) \rangle, \quad (3.29)$$

y la función Ψ es el determinante de Slater en 3.23, por lo que:

$$\begin{aligned} \langle \hat{H}^{core}(1) \rangle = \\ \sum_{\lambda} \sum_{\kappa} (-1)^\lambda (-1)^\kappa \int \dots \int \hat{P}_\lambda \{ \chi_1(1) \dots \bar{\chi}_n(2n) \}^* \hat{H}^{core}(1) \hat{P}_\kappa \{ \chi_1(1) \dots \bar{\chi}_n(2n) \} d\tau_1 \dots d\tau_{2n} \end{aligned} \quad (3.30)$$

La condición de ortogonalidad de los espín-orbitales implica la anulación de los términos en que $\lambda \neq \kappa$, por lo que:

$$\langle \hat{H}^{core}(1) \rangle = \sum_{\lambda} \int \dots \int \hat{P}_\lambda \{ \chi_1(1) \dots \bar{\chi}_n(2n) \}^* \hat{H}^{core}(1) \hat{P}_\lambda \{ \chi_1(1) \dots \bar{\chi}_n(2n) \} d\tau_1 \dots d\tau_{2n} \quad (3.31)$$

y como para cada espín-orbital ocupado por electrón 1, el número de permutaciones para los $2n - 1$

3 Metodología

electrones restantes es $(2n - 1)!$, se llega a que:

$$\langle \Psi | \hat{H}_1 | \Psi \rangle = \sum_{i=1}^n \left[\int \chi_i^*(1) \hat{H}^{core}(1) \chi_i(1) d\tau_1 + \int \tilde{\chi}_i^*(1) \hat{H}^{core}(1) \tilde{\chi}_i(1) d\tau_1 \right] = 2 \sum_{i=1}^n H_{ii}, \quad (3.32)$$

en que se usa el hecho de que las dos integrales tienen el mismo valor, que depende sólo del orbital espacial $\psi_i(1)$:

$$H_{ii} = \int \psi_i^*(1) \hat{H}^{core} \psi_i(1) d\tau_1. \quad (3.33)$$

El término bielectrónico \hat{H}_2 es el mismo para cualquier par de electrones; puesto que hay $(2n)(2n - 1)/2$ pares, se tiene que:

$$\langle \Psi | \hat{H}_2 | \Psi \rangle = \frac{2n(2n - 1)}{2} \frac{1}{(2n)!} \left\langle \frac{1}{r_{12}} \right\rangle \quad (3.34)$$

y se está usando el determinante de Slater 3.10:

$$\left\langle \frac{1}{r_{12}} \right\rangle = \sum_{\lambda} \sum_{\kappa} (-1)^{\lambda} (-1)^{\kappa} \int \dots \int \hat{P}_{\lambda} \{ \chi_1(1) \dots \tilde{\chi}_n(2n) \}^* \frac{1}{r_{12}} \hat{P}_{\kappa} \{ \chi_1(1) \dots \tilde{\chi}_n(2n) \} d\tau_1 \dots d\tau_{2n} \quad (3.35)$$

De nuevo, si $\lambda \neq \kappa$ la integral se anula, a menos que las permutaciones solo difieran en los orbitales asignados a los electrones 1 y 2. Puesto que hay $(2n - 2)!$ permutaciones para los electrones restantes, se cancela una parte del factor de normalización y es posible escribir dos tipos de términos:

$$\langle \Psi | \hat{H}_2 | \Psi \rangle = \frac{1}{2} \left(\left\langle \frac{1}{r_{12}} \right\rangle_{\lambda=\kappa} + \left\langle \frac{1}{r_{12}} \right\rangle_{\lambda \neq \kappa} \right), \quad (3.36)$$

donde

$$\left\langle \frac{1}{r_{12}} \right\rangle_{\lambda=\kappa} = \sum_{i=1}^{2n} \sum_{j=1}^{2n} \int \int \chi_i(1)^* \chi_j(2)^* \frac{1}{r_{12}} \chi_i(1) \chi_j(2) d\tau_1 d\tau_2 \quad (3.37)$$

$$\left\langle \frac{1}{r_{12}} \right\rangle_{\lambda \neq \kappa} = - \sum_{i=1}^{2n} \sum_{j=1}^{2n} \int \int \chi_i(1)^* \chi_j(2)^* \frac{1}{r_{12}} \chi_j(1) \chi_i(2) d\tau_1 d\tau_2 \quad (3.38)$$

El signo negativo en 3.38 se debe a que se hizo una sola permutación. Puesto que $1/r_{12}$ no depende de los espines, es conveniente definir los términos

$$J_{ij} = \int \int \psi_i(1)^* \psi_j(2)^* \frac{1}{r_{12}} \psi_i(1) \psi_j(2) d\tau_1 d\tau_2 \quad (3.39)$$

$$K_{ij} = \int \int \psi_i(1)^* \psi_j(2)^* \frac{1}{r_{12}} \psi_j(1) \psi_i(2) d\tau_1 d\tau_2 \quad (3.40)$$

así como los operadores correspondientes:

$$\hat{J}_j(1)f(1) = f(1) \int \psi_j(2)^* \frac{1}{r_{12}} \psi_j(2) d\tau_2 \quad (3.41)$$

$$\hat{K}_j(1)f(1) = \psi_j(1) \int \psi_j(2)^* \frac{1}{r_{12}} f(2) d\tau_2, \quad (3.42)$$

En el caso de que $\lambda = \kappa$, si los orbitales espaciales son distintos, $\psi_i \neq \psi_j$, hay dos posibilidades para cada espín-orbital, y al integrar sobre los espines se obtiene cuatro términos coulombianos J_{ij} . Estos términos representan la energía de repulsión entre los electrones en orbitales diferentes. Para electrones en el mismo orbital, $\psi_i = \psi_j$, las funciones de espín deben ser distintas y resultan dos

3 Metodología

términos coulombianos J_{ii} , que representan la energía de repulsión entre los electrones del mismo orbital.

Por otra parte, si \hat{P}_λ difiere de \hat{P}_κ por el intercambio de electrones 1 y 2, hay cuatro posibilidades:

$$\chi_i(1)\chi_j(2) \leftrightarrow \chi_i(2)\chi_j(1) \quad (3.43)$$

$$\bar{\chi}_i(1)\bar{\chi}_j(2) \leftrightarrow \bar{\chi}_i(2)\bar{\chi}_j(1)$$

$$\chi_i(1)\bar{\chi}_j(2) \leftrightarrow \chi_i(2)\bar{\chi}_j(1)$$

$$\bar{\chi}_i(1)\chi_j(2) \leftrightarrow \bar{\chi}_i(2)\chi_j(1)$$

Las dos primeras contribuyen cada una con un término de intercambio K_{ij} , en tanto que las dos últimas se anulan porque las funciones de espín para un mismo electrón son diferentes. Los términos de intercambio no tienen una interpretación física simple, sino que surgen del requisito de que la función de onda sea antisimétrica con respecto al intercambio de electrones.

La estimación de la energía electrónica es el valor de expectación $\epsilon_{HF} = \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle$, en tanto que Ψ es el determinante de Slater 3.10, y resulta de la suma de todas las contribuciones anteriores:

$$\epsilon_{HF} = 2 \sum_{i=1}^n H_{ii} + \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n (2J_{ij} - K_{ij}), \quad (3.44)$$

donde se usó el hecho de que $J_{ii} = K_{jj}$

3.3 Los Cálculos *ab initio*.

Hasta aquí solo se ha propuesto como calcular la energía eléctrica ε_{HF} , suponiendo que se ha resuelto el sistema 3.19; ahora el problema es determinar el conjunto de orbitales $\{\psi\}$ de modo que representen la descripción orbital *óptima* del sistema. Para ello conviene minimizar la energía en 3.44, con la restricción de ortonormalidad 3.24, así se usará el método de los multiplicadores de Lagrange. Se debe minimizar la expresión siguiente:

$$G(\{\psi\}) = \varepsilon_{HF}(\{\psi\}) - \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \Lambda_{ij} (\langle \psi_i | \psi_j \rangle - \delta_{ij}), \quad (3.45)$$

lo que significa que una variación infinitesimal $\delta\psi$ debe producir un cambio nulo en $G(\{\psi\})$:

$$\delta G(\{\psi\}) = 0 = \delta \varepsilon_{HF}(\{\psi\}) - \delta \left[\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \Lambda_{ij} (\langle \psi_i | \psi_j \rangle - \delta_{ij}) \right] \quad (3.46)$$

Al sustituir la ecuación 3.44 en 3.46, resulta:

$$\begin{aligned} 0 &= 2 \sum_{i=1}^n [\langle \delta\psi_i | H^{core} | \psi_j \rangle + \langle \psi_i | H^{core} | \delta\psi_j \rangle] \quad (3.47) \\ &+ 2 \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \left\langle \delta\psi_i \psi_j \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \psi_i \psi_j \right\rangle + \left\langle \psi_i \delta\psi_j \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \psi_i \psi_j \right\rangle \\ &+ \left\langle \psi_i \psi_j \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \delta\psi_i \psi_j \right\rangle + \left\langle \psi_i \psi_j \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \psi_i \delta\psi_j \right\rangle \end{aligned}$$

3 Metodología

$$\begin{aligned}
& - \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \left\langle \delta \psi_i \psi_j \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \psi_i \psi_j \right\rangle + \left\langle \psi_i \delta \psi_j \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \psi_i \psi_j \right\rangle \\
& + \left\langle \psi_i \psi_j \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \delta \psi_i \psi_j \right\rangle + \left\langle \psi_i \psi_j \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \psi_i \delta \psi_j \right\rangle \\
& - \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \Lambda_{ij} [\langle \delta \psi_i | \psi_j \rangle + \langle \psi_i | \delta \psi_j \rangle]
\end{aligned}$$

Usando los operadores en 3.41 y 3.42 la ecuación anterior puede reducirse a:

$$\begin{aligned}
0 = 2 \sum_{i=1}^n \int \delta \psi_i^*(1) \left[\hat{H}^{core} \psi_i(1) + \sum_{j=1}^n (2\hat{J}_j(1) - \hat{K}_j(1)) \psi_i(1) - \sum_{j=1}^n \Lambda_{ij} \psi_j(1) \right] \quad (3.48) \\
+ (\text{complejo conjugado})
\end{aligned}$$

Esta ecuación es válida para variaciones arbitrarias $\delta \psi_i^*$ ($\delta \psi_i$ para el complejo conjugado), por lo que:

$$\left[\hat{H}^{core}(1) + \sum_{j=1}^n (2\hat{J}_j(1) - \hat{K}_j(1)) \right] \psi_i(1) = \sum_{j=1}^n \Lambda_{ij} \psi_j(1), \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (3.49)$$

con una ecuación idéntica para el complejo conjugado, salvo para la conjugación misma, por lo que basta satisfacer una de ellas.

Al definir el operador:

$$\hat{F}_i(1) = \hat{H}^{core}(1) + \sum_{j=1}^n (2\hat{J}_j(1) - \hat{K}_j(1)), \quad (3.50)$$

se llega a la formulación

$$\hat{F}_i(1)\psi_i(1) = \sum_{j=1}^n \Lambda_{ij}\psi_j(1), \quad 1, 2, \dots, n. \quad (3.51)$$

La matriz Λ_{ij} es diagonalizable, y los operadores \hat{F}_i son invariantes ante la diagonalización, por lo que en efecto, se trata del mismo sistema 3.19. Este sistema se resuelve proponiendo una función de prueba con la que se construyen los operadores \hat{F}_i , para calcular nuevas funciones; el ciclo se repite hasta alcanzar la autoconsistencia antes mencionada.

El cálculo preciso de funciones de onda moleculares SCF se hizo posible con la propuesta de Rootha de representar los orbitales ψ_i como combinaciones lineales en el espacio vectorial generado por una *base* de funciones monoelectrónicas $\{\phi\}$;

$$\psi_i = \sum_{\mu} c_{\mu i} \phi_{\mu} \quad (3.52)$$

Al sustituir el desarrollo 3.52 en 3.19 se llega a:

$$\sum_{\mu} c_{\mu i} \hat{F} \phi_i = \epsilon_i \sum_{\mu} c_{\mu i} \phi_{\mu}. \quad (3.53)$$

3 Metodología

La multiplicación por ψ_i^* y la integración lleva a las ecuaciones para encontrar los coeficientes $c_{\mu\nu}$:

$$\sum_{\mu} c_{\mu i} (F_{\mu\nu} - \varepsilon_i S_{\mu\nu}) = 0 \quad \nu = 1, 2, \dots \quad (3.54)$$

donde $F_{\mu\nu} = \langle \phi_{\mu} | \hat{F} | \phi_{\nu} \rangle$ son los elementos de la matriz de Fock, y $S_{\mu\nu} = \langle \phi_{\mu} | \phi_{\nu} \rangle$ son los de la matriz de traslape, sujeto a la condición de normalización

$$\sum_{\mu} \sum_{\nu} c_{\mu i}^* S_{\mu\nu} c_{\nu i} = 1 \quad (3.55)$$

La existencia de una solución no trivial de 3.54 implica la anulación del determinante:

$$\det(F_{\mu\nu} - \varepsilon_i S_{\mu\nu}) = 0 \quad (3.56)$$

Esta es la ecuación secular cuyas raíces son las energías orbitales ε_i . Las ecuaciones 3.54 y 3.56 se resuelven en forma iterativa hasta alcanzar la autoconsistencia.

Los elementos de la matriz de Fock tienen la forma:

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu}^{core} + \sum_{\lambda} \sum_{\kappa} P_{\lambda\kappa} \left[(\mu\nu|\lambda\kappa) - \frac{1}{2}(\mu\kappa|\lambda\mu) \right] \quad (3.57)$$

donde P_{λ} son los elementos de la matriz de densidad electrónica:

$$P_{\lambda\kappa} = 2 \sum_{j=1}^n c_{\lambda i}^* c_{\kappa i} \quad \lambda = 1, 2, \dots \quad \kappa = 1, 2, \dots \quad (3.58)$$

y $(\mu\nu|\lambda\kappa)$ son integrales bielectrónicas de repulsión:

$$(\mu\nu|\lambda\kappa) = \int \int \phi_\mu^*(1)\phi_\nu(1)\frac{1}{r_{12}}\phi_\lambda^*(2)\phi_\kappa(2)d\tau_1d\tau_2 \quad (3.59)$$

La energía de Hartree-Fock en términos de la base $\{\phi\}$ es:

$$\varepsilon_{HF} = \sum_{i=1}^n \varepsilon_i + \frac{1}{2} \sum_{\lambda} \sum_{\kappa} P_{\lambda\kappa} H_{\lambda\kappa}^{core} \quad (3.60)$$

Una representación exacta de los orbitales moleculares ψ_i requerirá de una base completa; pero esto significaría usar una cantidad infinita de funciones ϕ_μ . En la práctica se tiene que usar un número finito M . El empleo de funciones monoeléctricas centradas en cada átomo (los orbitales atómicos), permite una buena aproximación a la función de onda de Hartree-Fock con un número M razonablemente pequeño. A la función que se obtiene se le denomina una solución *Hartree-Fock autoconsistente de orbitales moleculares como combinaciones lineales de orbitales atómicos* (HF-SCF-MO-LCAO, por sus siglas en inglés). En algunos casos es posible estimar el *límite de Hartree-Fock*, usando sucesivamente bases con más orbitales atómicos, hasta encontrar la convergencia en las energías calculadas; cuanto mayor sea el número de electrones en el sistema molecular, este proceso es tanto más costoso computacionalmente, hasta llegar a ser irrealizable. Es por ello que se dedica mucho esfuerzo al diseño de bases bien balanceadas, así como a la búsqueda de aproximaciones que requieran menos funciones en la base; e. g. usar solo los orbitales en las capas de valencia y *potenciales efectivos de carozo* (pseudo-potenciales o ECO's), que promedian el potencial producido por los núcleos y los electrones en las capas internas:

$$\hat{H}^{ps} = \sum_{i=1}^{N_v} \left[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + \hat{V}_i^{ps}(1) \right] + \sum_{i=1}^{N_v-1} \sum_{j=i+1}^{N_v} \frac{1}{r_{ij}} \quad (3.61)$$

donde N_v es el número de electrones de valencia y $\hat{V}_i^{ps}(1)$ es el operador monoeléctrico que descri-

3 Metodología

be la interacción de un electrón de valencia con el potencial promedio de los núcleos y los electrones de las capas internas. Los EP's se obtienen a partir de los cálculos *ab initio* atómicos, aplicando un hamiltoniano modelo a todos los electrones del átomo. El ECP se usa en los cálculos moleculares como una representación del átomo correspondiente.

3.4. La Energía de Correlación.

En la aproximación de Hartree Fock la única correlación entre los electrones corresponde al principio de exclusión de Pauli, por lo que aún la solución exacta de Hartree-Fock es distinta del eigenvalor exacto del sistema en la ecuación 3.15. A la diferencia entre estos dos números se le define como la energía de correlación

$$\Delta\epsilon_{corr} = \epsilon_{exacta} - \epsilon_{HF} \quad (3.62)$$

y se trata de una diferencia entre dos números teóricos, es decir que ninguno corresponde exactamente a la energía experimental.

Una manera de incluir la contribución de la correlación electrónica, es la llamada *interacción de configuraciones*, a partir de un cálculo SCF con una base $\{\phi\}$ se generan orbitales moleculares $\{\psi\}$ ocupados y desocupados (o virtuales), con los que se construyen funciones Ψ_i para distintas configuraciones electrónicas, es decir colocando electrones en los orbitales virtuales; la función de onda del sistema Ψ_{CI} se escribe como una combinación lineal de las configuraciones:

$$\Psi_{CI} = a_0\Psi_0 + \sum_{i>0} a_i\Psi_i \quad (3.63)$$

donde Ψ_0 es la función HF.

Los coeficientes a_i se determinan aplicando el método variacional a la minimización de la energía.

3.4 La Energía de Correlación.

Las configuraciones Ψ_i se clasifican como excitaciones sencillas, dobles, triples, etc., de acuerdo al número de electrones que se desplacen desde los orbitales ocupados a los virtuales. Así, la cantidad de configuraciones puede resultar extremadamente grande, por lo que no es común usar el método completo (o amplio, *full CI*), sino sólo algunas configuraciones sencillas (CIS), sencillas y dobles (CISD), etc.

Una alternativa es el empleo de un esquema perturbativo desarrollado por Møller y Plesset, en el que el hamiltoniano electrónico molecular \hat{H} , en 3.11 se considera como la suma:

$$\hat{H}_e = \hat{H}^0 + \hat{H}' \quad (3.64)$$

donde

$$\hat{H}^0 = \hat{T}_e + \hat{F}_1 \quad (3.65)$$

\hat{T}_e es el operador de energía cinética 3.6, y \hat{F} el hamiltoniano de Fock en 3.18. La perturbación resulta de la diferencia:

$$\hat{H}' = \hat{H}_e - \hat{H}_0 = \sum_{l=1}^{2n-1} \sum_{m=l+1}^{2n} \frac{1}{r_{lm}} - \sum_{m=1}^{2n} \sum_{j=1}^{2n} [\hat{J}_j(m) - \hat{K}_j(m)] \quad (3.66)$$

Puesto que la aproximación de la función de onda a orden cero es la función que se obtuvo del cálculo SCF, $\Phi^{(0)} = \Psi$, la correlación MP de la energía a primer orden es:

$$\epsilon_0^{(1)} = \langle \Phi^{(0)} | \hat{H}' | \Phi^{(0)} \rangle = \langle \Psi | \hat{H}' | \Psi \rangle \quad (3.67)$$

3 Metodología

que está incluida en la energía ϵ_{HF} :

$$\epsilon_0^{(0)} - \epsilon_0^{(1)} = \langle \Phi^{(0)} | \hat{H}^0 | \Phi^{(0)} \rangle + \langle \Phi^{(0)} | \hat{H}' | \Phi^{(0)} \rangle = \langle \Phi^{(0)} | \hat{H}_e | \Phi^{(0)} \rangle = \epsilon_{HF} \quad (3.68)$$

donde el subíndice 0 indica el estado base. Entonces para mejorar la estimación de HF-SCF de la energía, es necesario emplear al menos la corrección a segundo orden:

$$\epsilon_0^{(2)} = \sum_{\lambda \neq 0} \frac{|\langle \Psi_\lambda^{(0)} | \hat{H}' | \Phi^{(0)} \rangle|^2}{\epsilon_0^{(0)} - \epsilon_\lambda^{(0)}} \quad (3.69)$$

Así como para el método CI, las funciones $\Psi_\lambda^{(0)}$ se construyen desplazando electrones de los orbitales ocupados a los virtuales, se denota con los índices i, j, k, \dots , a los orbitales ocupados de la función Φ_0 , con a, b, c, \dots , a los virtuales y como Φ_i^a a la función que resulte de desplazar un electrón del orbital ocupado ψ_i , al desocupado ψ_a , como Φ_{ij}^{ab} al que resulte de excitar sendos electrones de ψ_i y ψ_j a ψ_a y ψ_b , y así sucesivamente. Se encuentra que los elementos del numerador en 3.67 se anulan para todas las excitaciones, excepto para las dobles, por lo que la correlación a segundo orden de la energía queda como:

$$\epsilon_0^{(2)} = \sum_{a=n+1}^{\infty} \sum_{b=a+1}^{\infty} \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n \frac{|(ab|ij) - (ab|ji)|^2}{\epsilon_i + \epsilon_j + \epsilon_a + \epsilon_b} \quad (3.70)$$

en que se ha usado la notación para integrales bielectrónicas de repulsión definida anteriormente en 3.59. El uso del método perturbativo a segundo orden se denomina MP2; puesto que la corrección a primer orden de la función de onda determina también la corrección a tercer orden en la energía $\epsilon_0^{(3)}$ también se calcula con dobles excitaciones, y se denomina MP3 y así sucesivamente.

En la práctica el método más usado para calcular la energía de correlación es el de Møller Plesset al nivel MP2.

3.4 La Energía de Correlación.

Una vez que se tienen métodos para aproximar la función de onda electrónica Ψ_e en 3.14, se puede obtener el valor del potencial $U(\mathbf{R})$ en 3.13 para una configuración nuclear determinada por las coordenadas \mathbf{R} . Pero como no se cuenta con una expresión analítica para el potencial, no es posible resolver analíticamente la ecuación 3.12. Una aproximación al problema es la de proponer modelos con expresiones analíticas; para ello es necesario hacer un muestreo de la superficie de potencial, evaluando $U(\mathbf{R})$ en distintas configuraciones nucleares, y luego ajustar los parámetros de una función modelo para reproducir la superficie. Cuánto más complicado sea el sistema molecular, tanto más compleja será la función que se use, y tanto menor la probabilidad de encontrar soluciones analíticas.

Cuando la configuración nuclear corresponde a un punto crítico del potencial $U(\mathbf{R})$, se considera que cada átomo ocupa una posición de equilibrio y se ajusta una función de oscilador armónico para cada grado de libertad; con el valor de la constante de restitución k y la masa m correspondientes, se calcula una energía de punto cero (ZPE) armónica:

$$E^{ZPE} = \sum_{\lambda=1}^{g_l} E_{\lambda}^{ZPE} \quad (3.71)$$

$$E_{\lambda}^{ZPE} = \frac{1}{2} \hbar \sqrt{\frac{k_{\lambda}}{m_{\lambda}}} = \frac{1}{2} \hbar \omega_{\lambda}^0 \quad (3.72)$$

donde g_l es el número de grados de libertad considerados.

El análisis de las frecuencias ω_{λ}^0 permite juzgar el tipo de punto crítico alcanzado: cuando todas las fuerzas son reales, se trata de un mínimo local; si existe una sola frecuencia imaginaria, se trata de un punto silla, correspondiente a un estado de transición entre dos mínimos.

3.5. La Energía de Interacción Intermolecular.

El esquema presentado hasta ahora permite la evaluación de la energía $U(\mathbf{R})$ del estado base del sistema con A núcleos y $2n$ electrones. Cuando se considera a eso núcleos agrupados en N_m moléculas, se puede calcular la energía de interacción con la aproximación de supermolécula: se calcula la energía total $U_{1,2,\dots,N_m}$ del sistema, así como las energías U_i de cada molécula separada; la energía de interacción resulta de la diferencia:

$$\Delta U_{1,2,\dots,N_m} = U_{1,2,\dots,N_m} - \sum_{i=1}^{N_m} U_i \quad (3.73)$$

Por usarse un método variacional, la energía U_i de cada molécula puede mejorarse aumentando el número de funciones en la base correspondiente. Puesto que la evaluación HF-SCF-MO-LCAO de $U_{1,2,\dots,N_m}$ se hace con las bases de todas las moléculas, la base total tiene un tamaño mayor que el usado para cualquiera de ellas; es decir que la diferencia en la ecuación 3.73 no está bien balanceada, a menos que las energías U_i se calculen con la misma base total. Este efecto se conoce como el *error de superposición de las bases* (BSSE), y la corrección que resulta de usar la misma base total como *counterpoise* (CP). Cuanto mayor sea el número de funciones en las bases moleculares, tanto menor será el BSSE.

La energía de interacción de un par de moléculas es entonces:

$$U_{1,2} = U_{1,2} - U_1 - U_2 \quad (3.74)$$

Al considerar un agregado de tres moléculas, la energía de interacción

$$\Delta U_{1,2,3} = U_{1,2,3} - U_1 - U_2 - U_3 \quad (3.75)$$

3.5 La Energía de Interacción Intermolecular.

resulta diferente de la suma de interacciones por pares,

$$\Delta U_{1,2,3} \neq \Delta U_{1,2} + \Delta U_{1,3} + \Delta U_{2,3} \quad (3.76)$$

Esto se debe a que las configuraciones de los electrones en cada molécula están afectadas por la presencia de las otras moléculas; los cambios de configuración se reflejan tanto en los términos coulombianos J_{ij} como en los intercambios K_{ij} .

Si se considera moléculas rígidas (i.e. Que las longitudes y los ángulos de enlaces covalentes son constantes), la contribución no aditiva a la energía de tres moléculas se obtiene de la diferencia:

$$\eta_{1,2,3} = \Delta U_{1,2,3} - \Delta U_{1,2} - \Delta U_{1,3} - \Delta U_{2,3} \quad (3.77)$$

La presencia de una cuarta molécula produce un efecto no aditivo adicional:

$$\eta_{1,2,3,4} = \Delta U_{1,2,3,4} - \sum_{i=1}^3 \sum_{j=i+1}^4 \Delta U_{i,j} - \sum_{i=1}^2 \sum_{j=i+1}^3 \sum_{k=j+1}^4 \eta_{i,j,k} \quad (3.78)$$

y, en general, para un agregado de N_m moléculas:

$$\begin{aligned} \eta_{1,2,\dots,N_m} = & \Delta U_{1,2,\dots,N_m} - \sum_{i=1}^{N_m-1} \sum_{j=i+1}^{N_m} \Delta U_{i,j} - \sum_{i=1}^{N_m-2} \sum_{j=i+1}^{N_m-1} \sum_{k=j+1}^{N_m} \eta_{i,j,k} \\ & - \dots - \sum_{i=1}^2 \sum_{j=i+1}^3 \dots \sum_{l=k+1}^{N_m} \eta_{i,j,\dots,l} \end{aligned} \quad (3.79)$$

El desarrollo de la energía de interacción en términos de pares y efectos no aditivo de 3, 4, etc., molecular suele ser convergente. Sin embargo, cuando se incluye la relajación intramolecular (i.e. se

3 Metodología

permite la variación de longitudes y de los ángulos de enlace), es necesario utilizar una formulación diferente:

$$\Delta U_{1,2,\dots,N_m} = \sum_{i=1}^{N_m} \delta_i + \sum_{i=1}^{N_m-1} \sum_{j=i+1}^{N_m} \Delta U'_{i,k} + \sum_{i=1}^{N_m-1} \sum_{j=i+1}^{N_m} \eta'_{i,j,k} + \dots \quad (3.80)$$

donde δ_i es el costo energético de la deformación de la molécula i , las variables primadas incluyen diferencias en las energías calculadas con las moléculas deformadas:

$$\Delta U'_{i,j} = U_{i,j} - U_i^{\delta_i} - U_j^{\delta_j} \quad (3.81)$$

$$\eta'_{i,j,k} = U_{i,j,k} - \Delta U'_{i,j} - \Delta U'_{i,k} - \Delta U'_{j,k} + U_i^{\delta_i} + U_j^{\delta_j} + U_k^{\delta_k} \quad (3.82)$$

$$\delta_i = U_i^{\delta_i} - U_i. \quad (3.83)$$

4 Resultados

4.1. Notación tipo Binaria para la Identificación de las Posibles Configuraciones de Quercetina y Dihidroquercetina.

Para construir todos los posibles isómeros de Q y DHQ, se cambia la dirección de los átomos de hidrógeno enlazados a los oxígenos (grupos hidroxilo) teniendo numeración como se muestra en la Figura 4.1, obteniendo en total 32 tautómeros. Para nombrarlos elaboramos una notación en donde la estructura resultante de mínima energía (global) se le asignó el número 00000 que denota los 5 dígitos corresponde a los 5 hidroxilos, ésta estructura se tomó como base para la numeración de todas las demás.

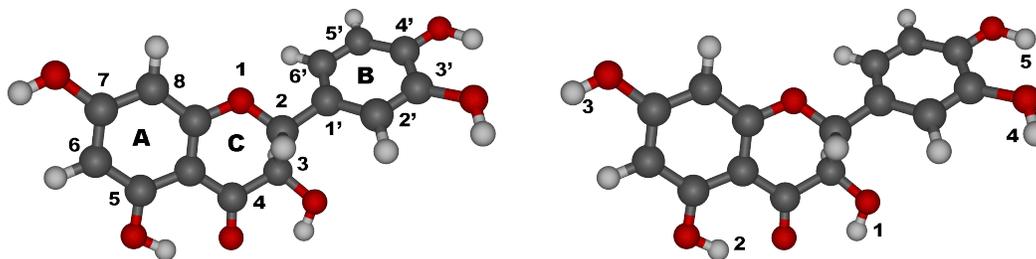


Figura 4.1: Numeración estándar (izquierda) de los flavonoides y numeración correspondiente a la designación binaria en configuración 00000 (derecha) es descrita en el texto.

Se fijó una numeración binaria respecto a la posición de los hidrógenos, a cada uno de los cuales se le asignó un número que se obtiene como sigue: si se rota el hidrógeno en 180° el cero en el lugar correspondiente a este hidrógeno cambia por 1. De esta manera, si se cambia la posición del hidrógeno 5 la numeración sería 00001 y si se cambia la posición del hidrógeno 3 la configuración sería 00100.

4 Resultados

Por ejemplo en la configuración 00111 se cambió la posición de los hidrógenos 3, 4 y 5 con respecto a la configuración 00000, así también para el caso de la configuración 10101 solo se cambio la posición de los hidrógenos 1, 3 y 5. Al realizar los cálculos se descubrió que las estructuras que tienen los hidrógenos 4 y 5 orientados uno hacia otro (es decir configuraciones tipo XXX10) no son estables, así que el número de las configuraciones posibles se disminuye a 24. Todas las configuraciones posibles para la molécula de Q se muestran en la Figura 4.4.

4.2. Estructuras Iniciales de Quercetina y Dihidroquercetina.

La estructura inicial de la molécula de Quercetina (Q) se tomó del trabajo experimental de rayos X del complejo del dímero apilado de Q con la proteína IRE1-RNAsa [2]. En la Figura 4.2 se muestra el complejo.

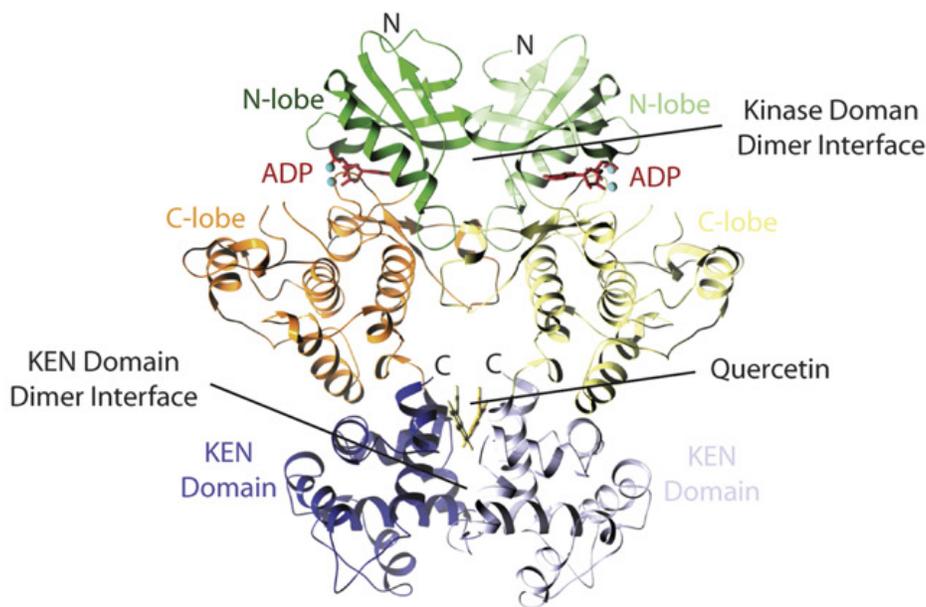


Figura 4.2: Estructura cristalina de IRE1 unida por un dímero de Quercetina y ADP.

Por otro lado, para DHQ se utilizaron los datos experimentales de rayos X del complejo cristalizado de la proteína Anthocyanidin synthase (ANS) y dos moléculas de dihidroquercetina reportados en el PBD Data Bank, estructura 1GP5 [10]. Como ya se mencionó en la introducción, este contiene las

4.2 Estructuras Iniciales de Quercetina y Dihidroquercetina.

estructuras de los dos isómeros DHQ: 2R3R y 2S3S. La Figura 4.3 muestra la estructura cristalina de ANS y su sitio activo de multicomponentes con un átomo de hierro y 2 moléculas de DHQ.

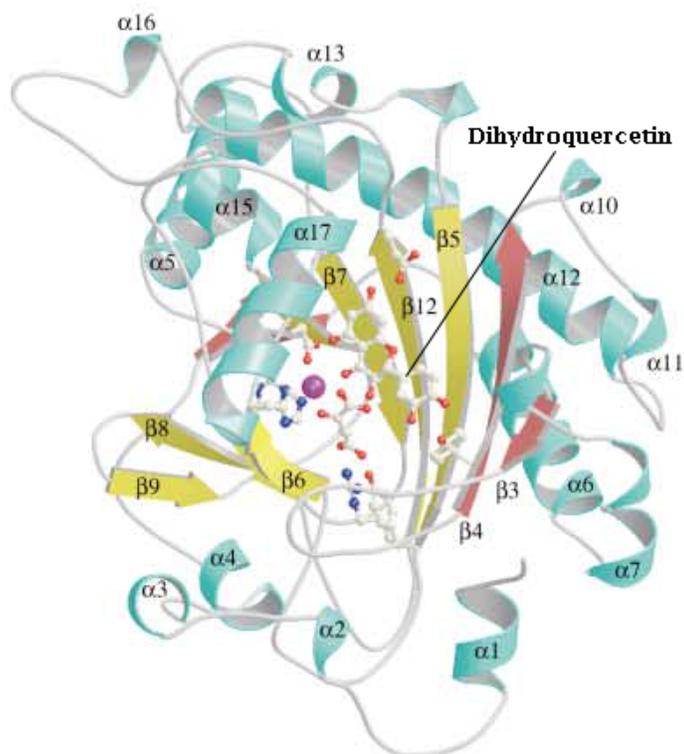


Figura 4.3: Estructura cristalina del complejo de ANS, un dímero de DHQ y un átomo de hierro.

Para las estructuras Q y DHQ de los anteriores datos experimentales se utilizó el programa Molden [11] para agregar todos los hidrógenos a las estructuras, para realizar los cálculos con los métodos de Mecánica Cuántica.

4.3. Cálculo de las Posibles Configuraciones de la Molécula de Quercetina con Métodos HF y MP2.

La optimización de las estructuras para la Quercetina se realizó inicialmente con el método de Hartree Fock utilizando el conjunto de base 6-31G(d,p). Para cambiar las orientaciones de los hidrógenos y así tener todos los isómeros, se utilizó también el programa Molden, la extensión de editor de z-matrix. Para la molécula de Quercetina además se realizaron cálculos con el método *ab initio* más exacto MP2 con el mismo conjunto base y utilizando el software Gaussia09 [11] para los cálculos. Las estructuras resultantes junto con los valores de energía para la molécula de Quercetina se presentan en la Figuras 4.4 (HF/6-31G(d,p)) y Figura 4.5 (MP2/6-31G(d,p)), la energía interna de la molécula está en unidades Hartree.

Las estructuras se organizaron en las figuras de tal manera, que al pasar de una fila a otra solo se cambia la orientación de un hidrógeno. Lo mismo se pretendía con las columnas, sin embargo para el caso de columnas A y B, se cambia simultáneamente 2 hidrógenos. En las Tablas 4.1 y 4.2 las diferencias de energía se agruparon por los hidrógenos, que los provocan.

Como era de esperar, los valores totales de energía obtenidos con métodos de HF y MP2 son diferentes. Pero a la hora de considerar las diferencias de energía (en kcal/mol) que se deben a la rotaciones de los grupos hidroxilos, los resultados obtenidos con los dos métodos son muy parecidas. Las diferencias más grandes se observan para el H2 (grupo hidroxilo OH5) y para el H4 (grupo hidroxilo OH3') y son de aproximadamente 1.1 y 0.3 kcal/mol respectivamente. Para los demás grupos la diferencia es menor de 0.2 kcal/mol. Este resultado es muy importante, ya que nos permite hacer la conclusión de que para caracterizar los flavonoides del mismo tipo es posible utilizar el método más rápido, el de HF.

4.3 Cálculo de las Posibles Configuraciones de la Molécula de Quercetina con Métodos HF y MP2.

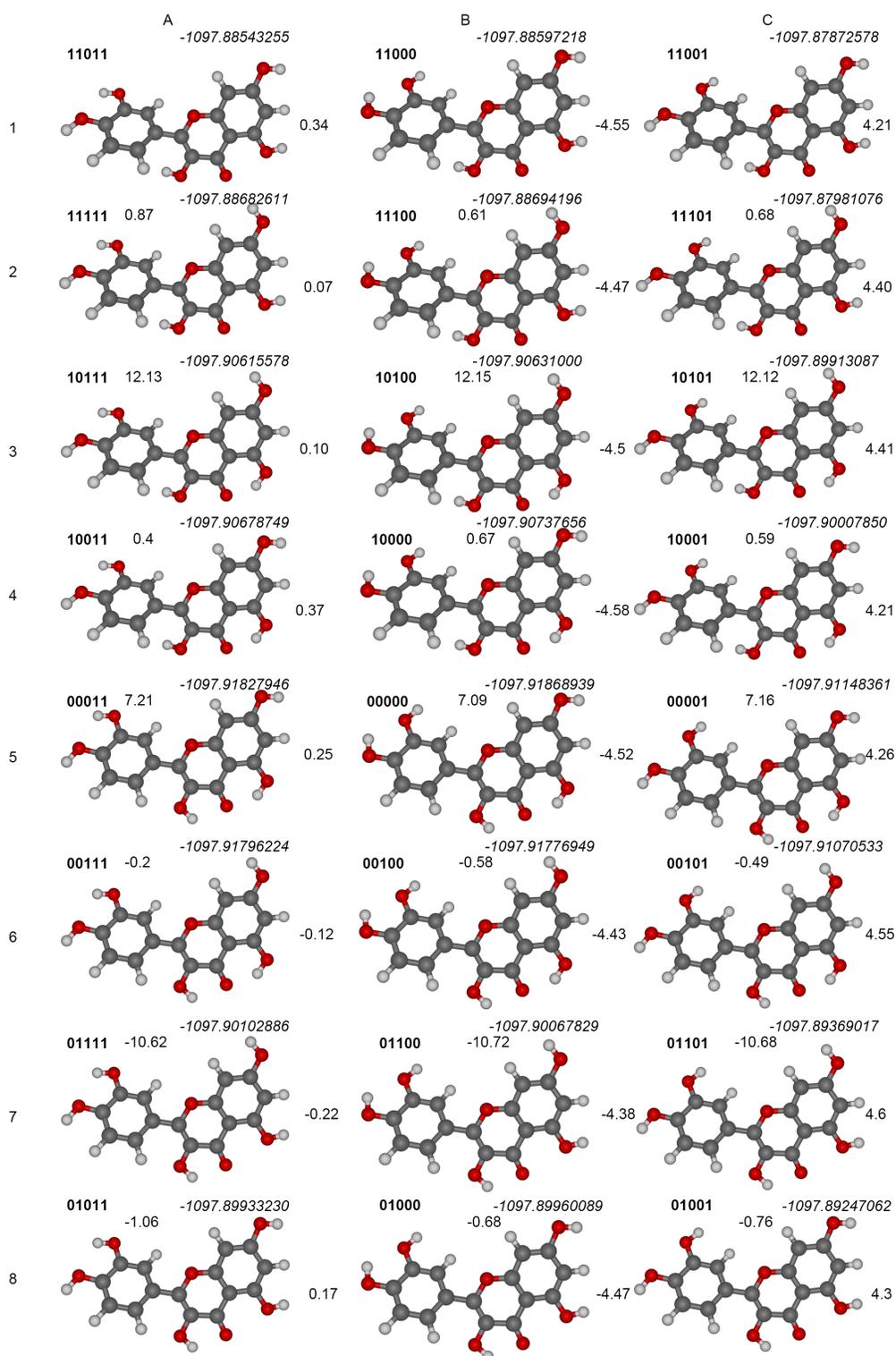


Figura 4.4: Posibles configuraciones de la molécula de Quercetina obtenidas con el método HF/6-31G(d,p). Valores de energía (en Hartrees) en cursiva. Los valores entre las columnas corresponden a las diferencias de energía (en kcal/mol) entre las configuraciones de la columna derecha con las de la columna izquierda (Tabla 4.3). Los valores entre las filas corresponden a la Tabla 4.1.

4 Resultados

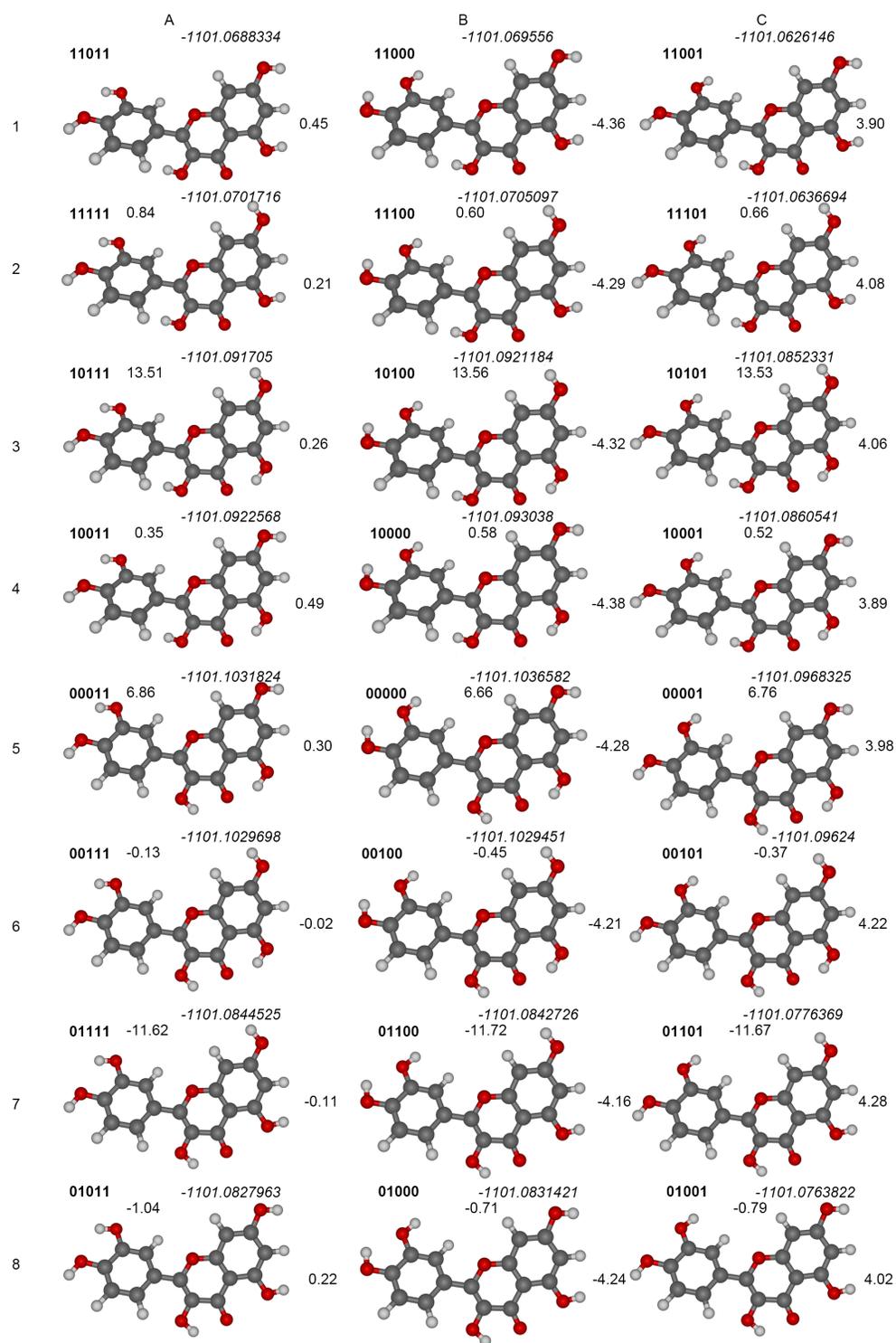


Figura 4.5: Posibles configuraciones de la molécula de Quercetina obtenidas con el método MP2/6-31G(d,p). Valores de energía (en Hartrees) en cursiva. Valores entre las columnas corresponden a las diferencias de energía (en kcal/mol) entre las configuraciones en la columna derecha con las de la columna izquierda (corresponden a la Tabla 4.4). Valores entre las filas corresponden a la Tabla 4.2.

4.3 Cálculo de las Posibles Configuraciones de la Molécula de Quercetina con Métodos HF y MP2.

Las diferencias en la energía (HF/6-31G(d,p)) entre las estructuras de Q cuando se rota el grupo hidroxilo se muestran en las Tablas 4.1 y en la figura 4.4, en estas podemos observar que el mayor impacto en la energía interna de Q producen los cambios que involucran interacciones de los grupos OH5, O4 y OH3.

El cambio en la orientación del grupo hidroxilo OH5 (12.04 kcal/mol en promedio) es el que provoca los valores más significativos en la energía interna de la molécula. Son más grandes (12.8 kcal/mol en promedio) si el enlace de hidrógeno que forma el átomo H1 con el oxígeno carbonilo O4 se rompe mientras no hay enlace H entre el hidrógeno de OH3 y el mismo carbonil. En cambio, si existe enlace H entre OH3 y O4-carbonil, el cambio en la orientación de OH5 es solo de 11.3 kcal/mol en promedio. Igualmente, en el caso de cambio de orientación de OH3 la existencia (o inexistencia) del enlace OH5 juega un papel importante. En el primer caso el cambio de energía correspondiente es de 7.22 kcal/mol en promedio, en el segundo 8.69 kcal/mol. Esto permite concluir que la presencia del enlace H conjunto disminuye el cambio de la energía en aproximadamente 1.5 kcal/mol para OH3 y OH5.

La menor influencia en la energía interna de la molécula de Q ejerce el grupo hidroxilo OH7, las rotaciones en su orientación producen cambios muy pequeños en la energía de 0.63 kcal/mol en promedio. En este grupo hidroxil las condiciones con los vecinos cercanos son similares. las posiciones de los demás grupos hidroxilos casi no influyen sobre los cambios de energía.

Las mismas tendencias se observan en los resultados obtenidos con MP2/6-31G(d,p) (Tabla 4.2 y Figura 4.5).

4 Resultados

Tabla 4.1: Valores de las diferencias de energía (en kcal/mol) debido a las rotaciones de los grupos hidroxilos OH3 (H1), OH5 (H2) y OH7 (H3) obtenidos con HF/6-31G(d,p)

Hidrógeno	Filas	E (kcal/mol)				\bar{E}_f	\bar{E}_H
H1	4-5	7.21	7.10	7.16	7.16	7.96	
	2-7	8.91	8.62	8.71	8.75		
	3-6	7.41	7.19	7.26	7.29		
	8-1	-8.72	-8.55	-8.62	-8.63		
H2	2-3	12.13	12.15	12.12	12.14	12.04	
	6-7	-10.63	-10.72	-10.68	-10.68		
	5-8	-11.89	-11.98	-11.93	-11.93		
	1-4	13.40	13.43	13.40	13.41		
H3	1-2	0.87	0.61	0.68	0.72	0.63	
	3-4	0.40	0.67	0.59	0.55		
	5-6	-0.20	-0.58	-0.49	-0.42		
	7-8	-1.06	-0.68	-0.77	-0.84		

Tabla 4.2: Valores de las diferencias de energía (en kcal/mol) debido a las rotaciones de los grupos hidroxilos OH3 (H1), OH5 (H2) y OH7 (H3) obtenidos con MP2/6-31G(d,p).

Hidrógeno	Filas	E en (kcal/mol)				\bar{E}_f	\bar{E}_H
H1	4-5	6.86	6.66	6.76	6.76	7.78	
	2-7	8.96	8.64	8.76	8.79		
	3-6	7.07	6.79	6.91	6.92		
	8-1	-8.76	-8.53	-8.64	-8.64		
H2	2-3	13.51	13.56	13.53	13.53	13.19	
	6-7	-11.62	-11.72	-11.67	-11.67		
	5-8	-12.79	-12.87	-12.83	-12.83		
	1-4	14.70	14.73	14.71	14.71		
H3	1-2	0.84	0.60	0.66	0.70	0.59	
	3-4	0.35	0.58	0.52	0.48		
	5-6	-0.13	-0.45	-0.37	-0.32		
	7-8	-1.04	-0.71	-0.79	-0.85		

Los cambios de orientación de los grupos hidroxilo en el anillo B obtenidos con HF/6-31G(d,p) se muestran en la Tabla 4.3. En ésta los grupos hidroxilo en las diferentes conformaciones pueden formar un enlace H si están orientados en la misma dirección. Por lo tanto, si los cambios de orientación hacen que se rompa el enlace H y los cambios en energía son de 4.37 kcal/mol para OH3' y 4.49 kcal/mol

4.3 Cálculo de las Posibles Configuraciones de la Molécula de Quercetina con Métodos HF y MP2.

para OH4'. Igual que para el grupo OH7, las posiciones de los demás grupos hidroxilos casi no los afectan.

Tabla 4.3: Valores de las diferencias de energía (en kcal/mol) debido a las rotaciones de los grupos hidroxilos OH3' (H4), OH4' (H5) obtenidos con HF/6-31G(d,p).

Columna A		A-B (rot H4 yH5)	Columna B		B-C (rot H5)	Columna C		C-A (rot H4)
Estructura	E(Hartrees)	$\Delta E(\text{kcal/mol})$	Estructura	E(Hartrees)	$\Delta E(\text{kcal/mol})$	Estructura	E(Hartrees)	$\Delta E(\text{kcal/mol})$
11011	-1097.88543	0.34	11000	-1097.88597	-4.55	11001	-1097.87873	4.2
11111	-1097.88683	0.07	11100	-1097.88694	-4.47	11101	-1097.87981	4.4
10111	-1097.90616	0.10	10100	-1097.90631	-4.50	10101	-1097.89913	4.4
10011	-1097.90679	0.37	10000	-1097.90738	-4.58	10001	-1097.90008	4.2
00011	-1097.91828	0.26	00000	-1097.91869	-4.52	00001	-1097.91148	4.3
00111	-1097.91796	-0.12	00100	-1097.91777	-4.43	00101	-1097.91071	4.6
01111	-1097.90103	-0.22	01100	-1097.90068	-4.39	01101	-1097.89369	4.6
01011	-1097.89933	0.17	01000	-1097.8996	-4.47	01001	-1097.89247	4.3
promedio		0.12	promedio		-4.49	promedio		4.4

Tabla 4.4: Valores de las diferencias de energía (en kcal/mol) debido a las rotaciones de los grupos hidroxilos OH3' (H4), OH4' (H5) obtenidos con MP2/6-31G(d,p).

Columna A		A-B (rot H4 yH5)	Columna B		B-C (rot H5)	Columna C		C-A (rot H4)
Estructura	E(Hartrees)	$\Delta E(\text{kcal/mol})$	Estructura	E(Hartrees)	$\Delta E(\text{kcal/mol})$	Estructura	E(Hartrees)	$\Delta E(\text{kcal/mol})$
11011	-1101.06883	0.45	11000	-1101.06956	-4.36	11001	-1101.06261	3.90
11111	-1101.07017	0.21	11100	-1101.07051	-4.29	11101	-1101.06367	4.08
10111	-1101.09171	0.26	10100	-1101.09212	-4.32	10101	-1101.08523	4.06
10011	-1101.09226	0.49	10000	-1101.09304	-4.38	10001	-1101.08605	3.89
00011	-1101.10318	0.30	00000	-1101.10366	-4.28	00001	-1101.09683	3.98
00111	-1101.10297	-0.02	00100	-1101.10295	-4.21	00101	-1101.09624	4.22
01111	-1101.08445	-0.11	01100	-1101.08427	-4.16	01101	-1101.07764	4.28
01011	-1101.0828	0.22	01000	-1101.08314	-4.24	01001	-1101.07638	4.02
promedio		0.23	promedio		-4.28	promedio		4.06

En la Figura 4.6 se muestran las orientaciones y los valores de los momentos dipolares de las 24 estructura de Q obtenidas con HF/6-31G(d,p). Los vectores de los momentos en la figura corresponden con la dirección pero no con la longitud, estos están agrandados para una mejor visualización.

Debido a que los cambio en los valores de energía originados al rotar los hidrógenos H1 y H2 son muy altas (7.9 y 12 kcal/mol respectivamente), consideramos muy poco probable que estas estructuras se presenten sin los enlaces de hidrógeno que se forman en H1 y H2. Por esta razón, realizamos un análisis de los cambios en los momentos dipolares para las estructuras donde los enlaces permanecen. Así analizamos las configuraciones de las filas 5 y 6, siendo estas, las configuraciones 00011, 00000, 00001 y 00111, 00100, 00101 (Tabla 4.5). Como podemos ver de la Figura 4.6, la estructura que posee el menor momento dipolar es de 1.3D para la estructura 00001, la cual ha sido observada

4 Resultados

experimentalmente [3], esto podría deberse a que en el cristal las moléculas se ven obligadas a situarse paralelamente una sobre otra, lo que implica situar los momentos dipolares paralelamente. Por esta razón probablemente el menor momento dipolar hace este arreglo más fácil.

De la Tabla 4.5 podemos ver, que aunque el cambio en los valores de la energía en la rotación del hidrógeno H3 (OH7) es casi insignificante, dicha rotación puede duplicar el valor de Momento Dipolar. Así, el cambio de la configuración 00011 a 00111, el valor del momento dipolar cambia de 2D a 4.7D, mientras que la dirección cambia ligeramente (aproximadamente 12°). Por otro lado al pasar de la configuración 00001 a 00101 el momento dipolar cambia fuertemente tanto el valor (de 1.3 a 2.8D) como en dirección (aproximadamente 85°).

La rotación de H5 (OH4') en las filas 5 y 6 cambia las direcciones del momento dipolar en ángulos parecidos (de 20° y 30° respectivamente), pero las direcciones de este cambio son opuestas. Se observa para todas las filas que al romper el enlace H cuando se rota el hidrógeno H5 pasando de XXX00 a XXX01 el momento dipolar disminuye por lo menos en 1.6 D.

Tabla 4.5: Valores de Momento Dipolar (MD) (columnas 5 y 6 de la Figura 3.6) para la molécula de Quercetina obtenidos con HF/6-31G(d,p).

Columna A		A-B (rot H4 yH5)		Columna B		B-C (rot H5)		Columna C		C-A (rot H4)	
Estructura	MD (Debye)	ΔD (Debye)	Estructura	MD (Debye)	ΔD (Debye)	Estructura	MD (Debye)	ΔD (Debye)	Estructura	MD (Debye)	ΔD (Debye)
00011	2.03	-1.96	00000	3.99	2.69	00001	1.3	-0.73			
00111	4.73	-0.18	00100	4.91	2.13	00101	2.78	-1.95			
5-6 (rot H3)	-2.7			-0.92			-1.48				

4.3 Cálculo de las Posibles Configuraciones de la Molécula de Quercetina con Métodos HF y MP2.

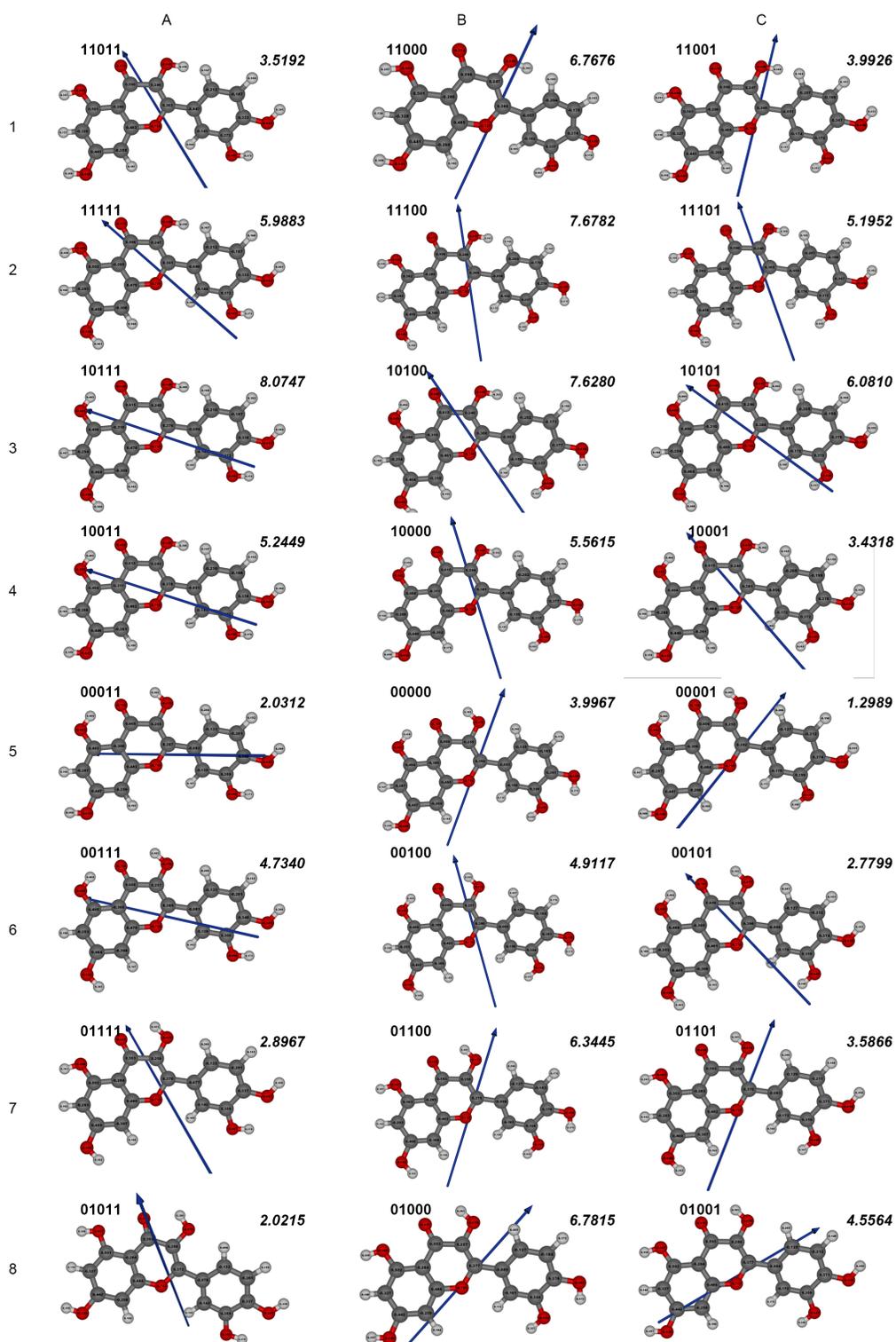


Figura 4.6: Momentos Dipolares (en Debye) para las conformaciones de la molécula de Quercetina, los valores se muestran en cursivas

4.4. Cálculo de las Posibles Configuraciones de la Molécula de DHQ con Métodos HF para los Isómeros 2R3R y 2S3S.

Como ya se mencionó, la dihidroquercetina se diferencia de la quercetina en que se rompe el doble enlace en los carbonos C2 y C3 ocasionando que se formen 4 isómeros de la molécula de DHQ, y puesto que en el trabajo experimental [3] están presentes los isómeros 2R3R y 2S3S, siendo estos los más estables. Por tanto, en esta parte del trabajo se calcula la energía de las posibles conformaciones de los isómeros 2R3R y 2S3S cuando los grupos hidroxilo rotan como en la estructura de la Quercetina.

Por otro lado, de los resultados de los cálculos para la quercetina con los dos métodos *ab initio*, de Hartree Fock y el más exacto, MP2 se encontró que los valores en la diferencia de la energía cuando cambia de conformación, son casi los mismos, por lo tanto, los cálculos que realizamos para DHQ solo los haremos con el método HF y con la misma base.

En la Figuras 4.7 y 4.8 presentamos los resultados para las posibles conformaciones de los isómeros 2R3R y 2S3S, la descripción de los valores de estas figuras es igual a las figuras para la quercetina.

El isómero 2R3R resultó ser el más estable, con la energía 1099.0880723 Hartree en su conformación más estable (00000), mientras que el 2S3S es solo 0.11 kcal/mol menos favorable, con la energía de 1099.0878941 Hartrees en posición 00000. La diferencia entre estos dos isómeros más estables radica en que el anillo B de uno de los isómeros rota respecto al otro. Teniendo los valores para el ángulo de torsión de 157.28° para el isómero 2R3R y de 35.21° para el isómero 2S3S (una diferencia de 122.07°)

4.4 Cálculo de las Posibles Configuraciones de la Molécula de DHQ con Métodos HF para los Isómeros 2R3R y 2S3S.

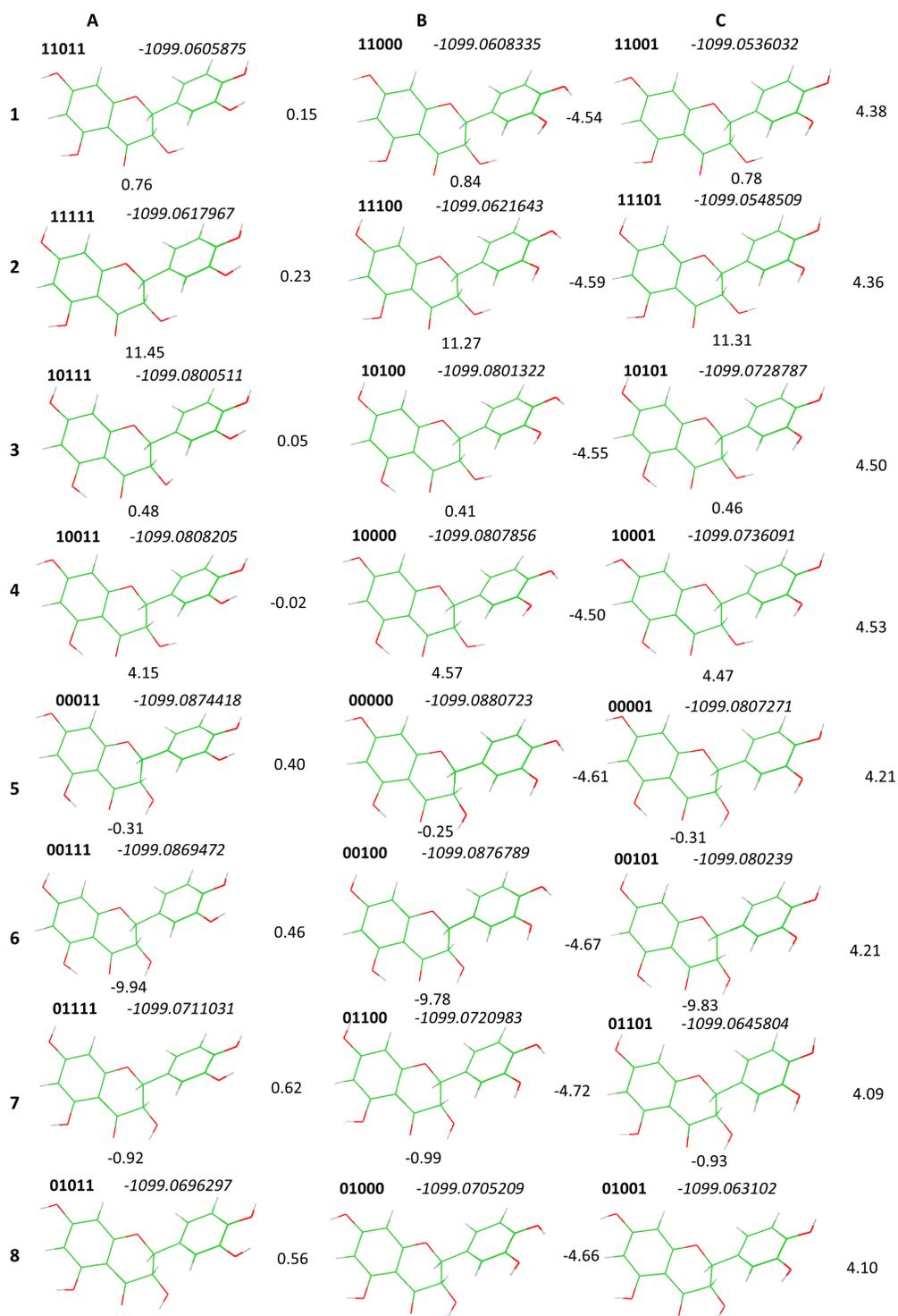


Figura 4.7: Posibles configuraciones del isómero 2R3R de la molécula de Dihydroquercetina obtenidas con el método HF/6-31G(d,p). Valores de energía en cursiva (en Hartrees). Los valores entre las columnas y filas corresponden a las diferencias de energía (en kcal/mol) entre las configuraciones, cuando se rotan los grupos hidroxilo.

4 Resultados

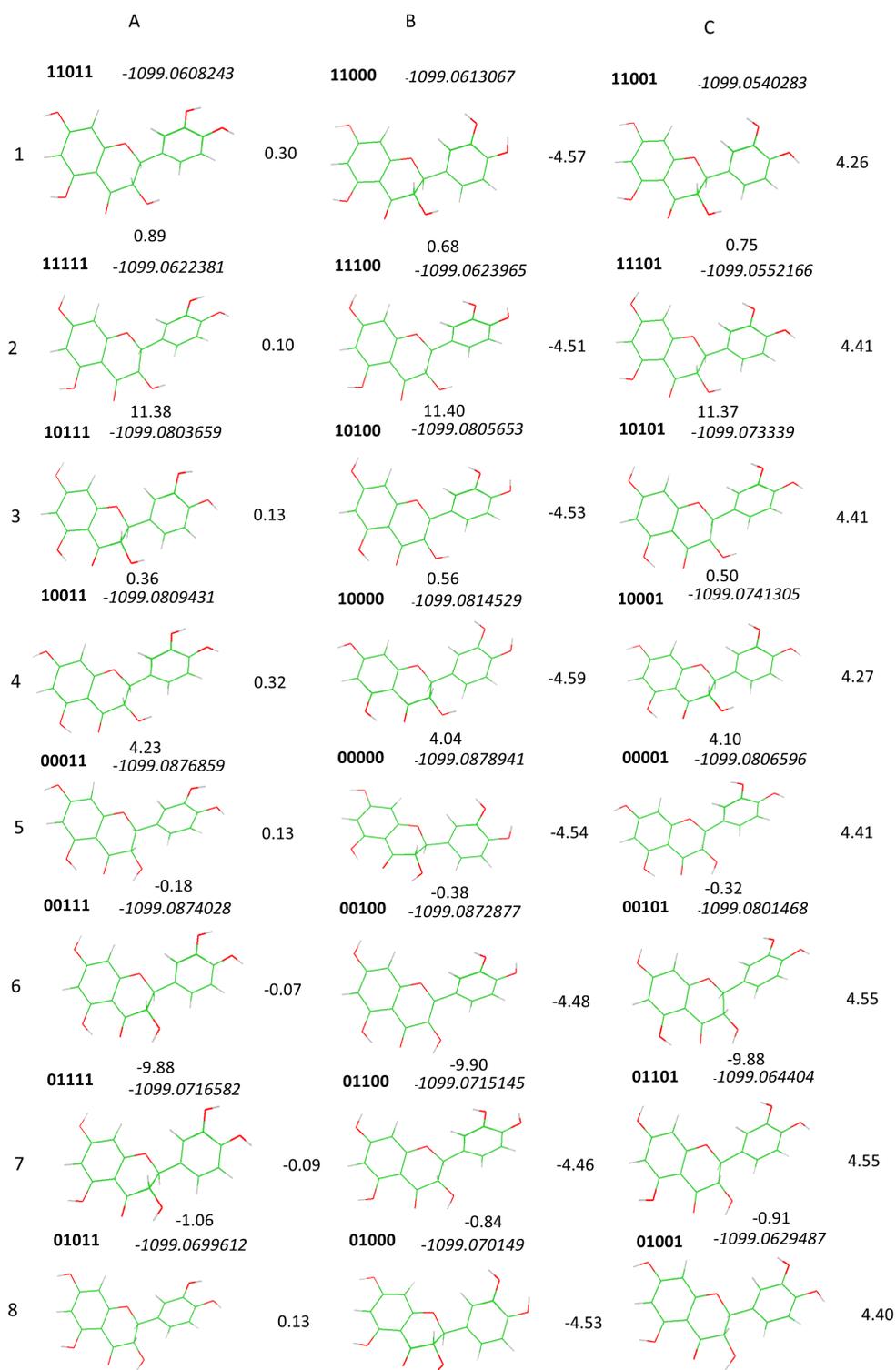


Figura 4.8: Posibles configuraciones del isómero 2S3S de la molécula de Dihidroquercetina obtenidas con el método HF/6-31G(d,p). Valores de energía en cursiva (en Hartrees). Los valores entre las columnas y filas corresponden a las diferencias de energía (en kcal/mol) entre las configuraciones, cuando se rotan los grupos hidroxilo.

4.4 Cálculo de las Posibles Configuraciones de la Molécula de DHQ con Métodos HF para los Isómeros 2R3R y 2S3S.

De la misma forma que se hizo para quercetina. En las Tablas 4.6 y 4.7 presentamos los cambios en la energía cuando se rota los grupos hidroxilo del anillo B, mientras que en las Tablas 4.8 y 4.9 los cambios de energía para las rotaciones en los anillos A y C. Lo primero que se observa es la similitud de valores de la diferencia de energía para los dos isómeros 2R3R y 2S3S. Esto se nota mejor en los valores promedio de los cambios de energía en las Tablas 4.6 a 4.8.

Tabla 4.6: Valores de las diferencias de energía (kcal/mol) debido a las rotaciones de los grupos hidroxilos OH3' (H4) y OH4' (H5) del isómero 2R3R de la DHQ, obtenidos con el método HF/6-31G(d,p).

Columna A			A-B (rot H4 yH5)			Columna B			B-C (rot H5)			Columna C			C-A (rot H4)			
Estructura	E(Hartrees)	ΔE (kcal/mol)	Estructura	E(Hartrees)	ΔE (kcal/mol)	Estructura	E(Hartrees)	ΔE (kcal/mol)	Estructura	E(Hartrees)	ΔE (kcal/mol)	Estructura	E(Hartrees)	ΔE (kcal/mol)	Estructura	E(Hartrees)	ΔE (kcal/mol)	
11011	-1099.06059	0.15	11000	-1099.06083	-4.54	11001	-1099.0536	4.38										
11111	-1099.0618	0.23	11100	-1099.06216	-4.59	11101	-1099.05485	4.36										
10111	-1099.08005	0.05	10100	-1099.08013	-4.55	10101	-1099.07288	4.50										
10011	-1099.08082	-0.02	10000	-1099.08079	-4.50	10001	-1099.07361	4.53										
00011	-1099.08744	0.40	00000	-1099.08807	-4.61	00001	-1099.08073	4.21										
00111	-1099.08695	0.46	00100	-1099.08768	-4.67	00101	-1099.08024	4.21										
01111	-1099.0711	0.62	01100	-1099.0721	-4.72	01101	-1099.06458	4.09										
01011	-1099.06963	0.56	01000	-1099.07052	-4.66	01001	-1099.0631	4.10										
promedio		0.31	promedio		-4.60	promedio		4.30										

Tabla 4.7: Valores de las diferencias de energía (kcal/mol) debido a las rotaciones de los grupos hidroxilos OH3' (H4) y OH4' (H5) del isómero 2S3S de la DHQ, obtenidos con el método HF/6-31G(d,p).

Columna A			A-B (rot H4 yH5)			Columna B			B-C (rot H5)			Columna C			C-A (rot H4)			
Estructura	E(Hartrees)	ΔE (kcal/mol)	Estructura	E(Hartrees)	ΔE (kcal/mol)	Estructura	E(Hartrees)	ΔE (kcal/mol)	Estructura	E(Hartrees)	ΔE (kcal/mol)	Estructura	E(Hartrees)	ΔE (kcal/mol)	Estructura	E(Hartrees)	ΔE (kcal/mol)	
11011	-1099.060824	0.30	11000	-1099.061307	-4.57	11001	-1099.054028	4.26										
11111	-1099.062238	0.10	11100	-1099.062397	-4.51	11101	-1099.055217	4.41										
10111	-1099.080366	0.13	10100	-1099.080565	-4.53	10101	-1099.073339	4.41										
10011	-1099.080943	0.32	10000	-1099.081453	-4.59	10001	-1099.074131	4.27										
00011	-1099.087686	0.13	00000	-1099.087894	-4.54	00001	-1099.08066	4.41										
00111	-1099.087403	-0.07	00100	-1099.087288	-4.48	00101	-1099.080147	4.55										
01111	-1099.071658	-0.09	01100	-1099.071515	-4.46	01101	-1099.064404	4.55										
01011	-1099.069961	0.13	01000	-1099.070175	-4.53	01001	-1099.062949	4.40										
promedio		0.12	promedio		-4.53	promedio		4.41										

En la Tabla 4.10 se presenta una comparación de los valores del cambio de energía promedio que caracterizan a cada grupo hidroxilo en los isómeros de DHQ y en Q. Podemos ver que para H3, H4 y H5 se tienen valores de la energía promedio muy similares. En cambio para los H1 y H2 la quercetina presenta los cambios más pronunciados siendo de 2.7 kcal/mol y 0.8 kcal/mol respectivamente. Esto se debe a que la presencia del enlace doble entre C2 y C3 en Q hace a los anillo A y C coplanares favoreciendo la deslocalización de los electrones π sobre los enlaces de hidrógeno que forman H1 y H2. En cambio en DHQ el anillo C está completamente fuera del plano (con ángulos de torsión entre 35° y 120°) por lo tanto la energía en los enlaces de hidrógeno no se potencian por los electrones pi

4 Resultados

Tabla 4.8: Valores de las diferencias de energía (kcal/mol) debido a las rotaciones de los grupos hidroxilos OH3 (H1), OH6 (H2) y OH8(H3) del isómero 2R3R de la DHQ, obtenidos con el método HF/6-31G(d,p).

Hidrógeno	Filas	E (kcal/mol)			\bar{E}_f	\bar{E}_H
H1	4-5	4.15	4.57	4.47	4.40	5.23
	2-7	5.84	6.23	6.11	6.06	
	3-6	4.33	4.74	4.62	4.56	
	8-1	-5.67	-6.08	-5.96	-5.90	
H2	2-3	11.45	11.27	11.31	11.35	11.22
	6-7	-9.94	-9.78	-9.83	-9.85	
	5-8	-11.18	-11.01	-11.06	-11.08	
	1-4	12.70	12.52	12.55	12.59	
H3	1-2	0.76	0.84	0.78	0.79	0.62
	3-4	0.48	0.41	0.46	0.45	
	5-6	-0.31	-0.25	-0.31	-0.29	
	7-8	-0.92	-0.99	-0.93	-0.95	

Tabla 4.9: Valores de las diferencias de energía (kcal/mol) debido a las rotaciones de los grupos hidroxilos OH3 (H1), OH6 (H2) y OH8(H3) del isómero 2S3S de la DHQ, obtenidos con el método HF/6-31G(d,p).

Hidrógeno	Filas	E kcal/mol			\bar{E}_f	\bar{E}_H
H1	4-5	4.23	4.04	4.10	4.12	5.20
	2-7	5.91	5.72	5.77	5.80	
	3-6	4.42	4.22	4.27	4.30	
	8-1	-6.80	-6.41	-6.51	-6.57	
H2	2-3	11.38	11.40	11.37	11.38	11.25
	6-7	-9.88	-9.90	-9.88	-9.89	
	5-8	-11.12	-11.12	-11.11	-11.12	
	1-4	12.62	12.64	12.61	12.63	
H3	1-2	0.89	0.68	0.75	0.77	0.62
	3-4	0.36	0.56	0.50	0.47	
	5-6	-0.18	-0.38	-0.32	-0.29	
	7-8	-1.06	-0.84	-0.91	-0.94	

4.4 Cálculo de las Posibles Configuraciones de la Molécula de DHQ con Métodos HF para los Isómeros 2R3R y 2S3S.

Tabla 4.10: Cuadro comparativo de las diferencias de energía en promedio por hidrógeno (en kcal/mol) para los isómeros 2R3R y 2S3S de DHQ y para Q.

	2R3R	2S3S	Q
H1	5.23	5.2	7.96
H2	11.22	11.25	12.04
H3	0.62	0.62	0.63
H4	4.3	4.41	4.49
H5	4.6	4.53	4.37
H45	0.31	0.12	0.12

de la misma forma que ocurre con Q.

5 Conclusiones

Como el resultado de este trabajo se obtuvieron los criterios energéticos que caracterizan la rotación de cada hidrógeno de los grupos hidroxilos de los isómeros de DHQ y de Q, siendo el menor para para OH7 de 0.6 kcal/mol. Los valores de energía que caracterizan a las rotaciones de OH3' y OH4' son muy cercanos, siendo en promedio de 4.45 kcal/mol. Este valor también caracteriza el rompimiento de un enlace de hidrógeno entre dos grupos hidroxilos vecinos. Los cambios en los valores de energía que se dan al romper los enlaces de hidrógeno formados por OH3 y O4, y por OH5 y O4 son mucho más grandes, siendo mayor la diferencia para la molécula de Quercetina, debido a esto, es muy poco probable observar experimentalmente las estructuras sin uno de estos enlaces H.

La estructura 00001 observada en los cristales de dihidratos de Quercetina posee el valor de MD más pequeño de todas las 24 estructuras obtenidos para Q. El grupo OH7, cuya influencia sobre la energía interna es casi insignificante, influye fuertemente al valor y la dirección del MD de la molécula de Quercetina.

Para los estudios posteriores de cálculos de interacciones de Q y DHQ con otras moléculas se han seleccionado 3 configuraciones: 00000, 00011 y 00001, siendo la primera de mínima energía, segunda con diferencia de solo 0.12 kcal/mol de 00000, y la última la de mínima energía dentro de las configuraciones que no tienen enlace de hidrógeno en el anillo B 00001. La última se observa en los cristales de dihidratos de Quercetina reportados experimentalmente.

6 Referencias

- [1] M. Russo, C. Spagnuolo, I. Tedesco, S. Bilotto, and G. L. Russo, "The flavonoid quercetin in disease prevention and therapy: Facts and fancies," *Biochemical Pharmacology*, vol. 83, no. 1, pp. 6–15, Jan. 2012.
- [2] R. L. Wiseman, Y. Zhang, K. P. K. Lee, H. P. Harding, C. M. Haynes, J. Price, F. Sicheri, and D. Ron, "Flavonol Activation Defines an Unanticipated Ligand-Binding Site in the Kinase-RNase Domain of IRE1," *Molecular Cell*, vol. 38, no. 2, pp. 291–304, Apr. 2010.
- [3] R. C. Wilmouth, J. J. Turnbull, R. W. D. Welford, I. J. Clifton, A. G. Prescott, and C. J. Schofield, "Structure and Mechanism of Anthocyanidin Synthase from *Arabidopsis thaliana*," *Structure*, vol. 10, no. 1, pp. 93–103, Jan. 2002.
- [4] S. Aparicio, *Int.J.Mol Sci.* (2010), 11, 2017-2038.
- [5] P. Trouillas et al. *Food Chemistry* (2006) 97, 679-688.
- [6] Albornoz Américo. 1980. *Productos Naturales: Sustancias y drogas extraídas de plantas: 25-35*, Ediciones de la Universidad Central de Venezuela, Caracas.
- [7] Palencia Mendoza Yanet (1999), *Sustancias Bioactivas en Alimentos* [en línea], Universidad de Zaragoza, España. Consultado el 9 de febrero de 2008 en: www.unizar.es/med_naturista/bioactivos%20en%20alimentos.pdf
- [8] Diplock AT, Charleux JL, Crozier-Willi G, et al. Functional food science and defence against reactive oxygen species. *British Journal of Nutrition* 1998; 80(Suppl 1):S77-S112. [PubMed Abstract]
- [9] Bouayed J, Bohn T. Exogenous antioxidants—double-edged swords in cellular redox state: health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2010; 3(4): 228-237. [PubMed Abstract]
- [10] <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=1gp5>

6 Referencias

[11] <http://www.cmbi.ru.nl/molden/>

[11] <http://www.gaussian.com/>

[12] <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/dieta/hoja-informativa-antic>

[13] H. Saint-Martin, I. Ortega Blake, J Hernández Cobos, Las Simulaciones Numéricas de los Líquidos, Laboratorio de Cuernavaca, Instituto de Física, UNAM, pag. 113–138.