

## DESLOCALIZACIONES ELECTRONICAS Y ESTABILIZACION ENERGETICA DE ISÓMEROS Z DE (4 $\alpha$ → 6'', 2 $\alpha$ → O → 1'')-FENILFLAVANO SUSTITUIDO CON R' = R = OH

Erika N. Bentz<sup>a</sup>, Alicia B. Pomilio<sup>c</sup>, Rosana M. Lobayan<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Física, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura, Universidad Nacional del Nordeste, Avda. Libertad 5300, 3400 Corrientes, Argentina. e-mail: rmlb@exa.unne.edu.ar

<sup>b</sup> IBIMOL (ex PRALIB) (UBA, CONICET), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Junín 956, C1113AAD Buenos Aires, Argentina.

### INTRODUCCION

Los polifenoles son un amplio grupo de compuestos que provienen del metabolismo secundario de plantas, los cuales poseen una estructura con anillos aromáticos sustituidos por al menos un grupo OH, otros grupos oxigenados, y dobles enlaces conjugados características que se atribuyen a su acción antioxidante. Estos compuestos son buenos captadores de Radicales Libres (RL), y consecuentemente, agentes protectores frente al estrés oxidativo y a los daños inducidos por los RL en membranas y ácidos nucleicos.

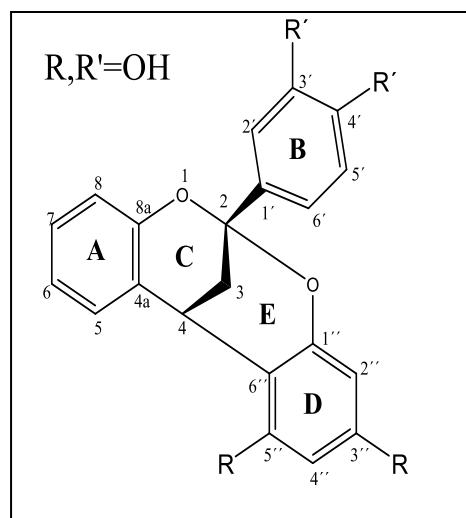
En este trabajo se presenta el estudio del espacio conformacional y de las propiedades electrónicas de los isómeros Z de (4  $\alpha$ → 6'', 2  $\alpha$ → O→1'')-fenilflavano sustituido con R'=R=OH.

El estudio desarrollado se enfoca en el análisis transferencias de carga (TC) calculadas mediante el análisis de los Orbitales Naturales de Enlaces (NBO); lo que permite profundizar en el conocimiento de las estructuras desde el modelado de efectos de deslocalización electrónica. Complementariamente se aplica la teoría de Bader de Átomos en Moléculas (AIM) para evaluar y caracterizar interacciones intramoleculares.

Se analizan también las variaciones en los parámetros geométricos y en las propiedades electrónicas debido a los cambios conformacionales, en presencia de un solvente polar. Basados en los resultados para estructuras más sencillas de compuestos de interés reportados previamente [1-4], este estudio permite profundizar en el análisis del efecto de un solvente polar y se pueden establecer relaciones entre algunas variaciones vacio-solución de ciertas propiedades, así como también la estabilización y reactividad de estos compuestos en solución acuosa.

### RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Empleando la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) utilizando el funcional híbrido B3LYP [5,6] y el conjunto base 6-31G(d,p), de acuerdo a su implementación en el programa Gaussian 03 [7]; el espacio conformacional resulta descrito mediante cuarenta y ocho confórmeros de mínima energía. La rotación libre alrededor del enlace C2–C1'



conduce a dos tipos de mínimos denominados  $Z_1$  y  $Z_2$ , y ambos tipos de confórmeros coexisten a temperatura ambiente.

Las posibles disposiciones de los grupos OH del anillo tipo catecol permiten clasificar a los confórmeros caracterizados en tres tipos (según cuál es el átomo de hidrógeno de los OH que está participando del PH) y las disposiciones de los grupos OH en el anillo resorcinol conducen a la caracterización de otros cuatro tipos de confórmeros (CC, CT, TC y TT) tal como en otras estructuras de la serie estudiada. Al nivel de cálculo empleado, se describen interacciones intramoleculares de tipo Puente de Hidrógeno (PH) en los anillos catecol y resorcinol, las cuales se caracterizan como interacciones débiles a partir de los parámetros topológicos, mediante criterios geométricos, análisis NBO y estudio del Potencial Electroestático Molecular.

La inclusión del efecto del solvente acuoso empleando el modelo del Continuo Polarizable (PCM) [8], conduce a la obtención del mismo tipo de estructuras que en vacío, este comportamiento es similar en los demás compuestos estudiados a excepción de la (+)-catequina en donde no se caracterizan rotámeros tipo  $Z_2$ . Se concluye que todos los confórmeros resultan más estables en solución acuosa que en fase gaseosa, y que la energía de estabilización en solución está modulada por la sustitución y crece en el siguiente orden: ( $4\alpha \rightarrow 6''$ ,  $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$ )-fenilflavano sustituido según  $R'=R=H < R'=H$ ,  $R=OCH_3 < R'=R=OH < (+)$ -catequina  $< R'=H$ ,  $R=OH$ ; resultando los rotámeros  $Z_2$  más estabilizados que los  $Z_1$  en todos los fenilflavanos estudiados. Las energías relativas al confórmero más estable se reducen en solución.

Los parámetros estructurales correspondientes a las estructuras optimizadas en solución muestran pequeños cambios con respecto a los valores obtenidos en vacío. Se concluye además, que a diferencia de lo hallado en (+)-catequina, el solvente no afecta la posición del anillo B respecto al sistema A-C.

El análisis topológico y la evaluación de las propiedades topológicas se realizan con el programa PROAIM [9] utilizando las funciones de onda calculadas al nivel B3LYP y el conjunto base 6-311++G(d,p). El análisis NBO [10] se realiza al mismo nivel y permite describir TC típicas de este tipo de estructuras a través de interacciones hiperconjugativas (*donor*  $\rightarrow$  *acceptor*). La energía de interacción puede ser obtenida determinando la energía de perturbación de segundo orden ( $E^{(2)}$ ). Para cada orbital donador ( $i$ ) y cada orbital aceptor ( $j$ ), la  $E^{(2)}$  asociada con la deslocalización  $i/j$  es obtenida a partir de la siguiente expresión:

$$E^{(2)} = -n_i \frac{F_{ij}^2}{\epsilon_j - \epsilon_i}$$

donde  $n_i$  es la ocupación o población del orbital donador  $i$ ;  $\epsilon_i$  y  $\epsilon_j$  son las energías de los orbitales involucrados en la interacción, y  $F_{(i,j)}$  es el elemento  $i,j$  de la matriz de Fock.

A través del análisis AIM se caracterizan todas las interacciones intramoleculares en vacío y en solución, evaluando su comportamiento según la redistribución de la densidad de carga sobre la región molecular adyacente, la conjugación de los pares solitarios de los átomos de oxígeno con los orbitales más cercanos, o el mayor rol donador de algún orbital molecular enlazante en TC. Se encuentran los mayores cambios en los Puntos Críticos Nucleares en solución, concluyéndose que los más afectados son los correspondientes a los átomos de hidrógeno pertenecientes a los grupos oxhidrilo.

La inclusión del solvente acuoso provoca una disminución en el valor promedio de la elipticidad de los enlaces de los distintos anillos; además tanto en fase gaseosa como en solución, es mayor en los enlaces del anillo D que en los enlaces del anillo B, lo mismo que en todos los compuestos estudiados.

Se concluye también que existen TC específicas que explican el ordenamiento energético, y que el análisis NBO permite describirlas, caracterizando los efectos hiperconjugativos de deslocalización de carga relevantes en la estabilización de las estructuras, y que a pesar de ser estructuras no planares, el análisis de las TC que vinculan los distintos anillos del sistema revela la existencia de mecanismos de deslocalización de carga electrónica que actúan en forma cooperativa y que muestran interacciones entre los distintos anillos, aún cuando ellos no compartan el mismo plano.

El efecto del solvente acuoso, no es uniforme, reforzando algunas deslocalizaciones hiperconjugativas y atenuando otras. Si bien estas variaciones son muy similares a las halladas en (+)-catequina, en todos los casos se ven atenuadas en la estructura analizada en este trabajo.

## REFERENCIAS

- [1] R.M. Lobayan, A.H. Jubert, M.G. Vitale, A. B. Pomilio, "Conformational and electronic (AIM/NBO) study of unsubstituted A-type dimeric proanthocyanidin," *J. Mol. Model*, vol. 15, pp. 537–550, 2009.
- [2] R. M. Lobayan, E.N. Bentz, A.H. Jubert, A.B. Pomilio, "E.N. Bentz, A.H. Jubert, A.B. Pomilio, R.M. Lobayan, Theoretical study of Z isomers of A-type dimeric proanthocyanidins substituted with R=H, OH and OCH<sub>3</sub>: stability and reactivity properties," *J. Mol. Model*, vol. 16, pp. 1895–1909, 2010.
- [3] R. M. Lobayan, E. N. Bentz, A. H. Jubert, and A. B. Pomilio, "Structural and electronic properties of Z isomers of (4 $\alpha$ →6'',2 $\alpha$ →O→1'')-phenylflavans substituted with R = H, OH and OCH<sub>3</sub> calculated in aqueous solution with PCM solvation model," *J. Mol. Model.*, vol. 18, no. 4, pp. 1667–76, Apr. 2012.
- [4] E. N. Bentz, A. B. Pomilio, and R. M. Lobayan, "Structure and electronic properties of (+)-catechin: aqueous solvent effects," *J. Mol. Model.*, vol. 20, no. 2, p. 2105, Feb. 2014.
- [5] A.D. Becke, "Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange," *J. Chem. Phys.*, vol. 98, pp. 5648–5652, 1993.
- [6] C. Lee, W. Yang, and R. Parr, "Development of the Colle- Salvetti correlation energy formula into a functional of the electron density," *Phys Rev B*, vol. 37, pp. 785–789, 1988.
- [7] "Gaussian 03, Revision B.02." 2003.
- [8] T. J. Miertus S, Scrocco E, "Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of ab initio molecular potentials for the prevision of solvent effects," *J Chem Phys*, vol. 55, pp. 117–129, 1981.
- [9] T. T. Biegler-Koning FW, Bader RFW, "Calculation of the average properties of atoms in molecules.II," *J Comput Chem*, vol. 3, pp. 317–328, 1982.
- [10] F. W. E. Glendening, A. Reed, J. Carpenter, "NBO 3.1." Program as implemented in the Gaussian 03 package. 2003.