

# EFFECTO DE LA SUSTITUCION CON R=OH Y R=OCH<sub>3</sub> SOBRE LAS ENTALPIAS DE DISOCIACION DE ENLACE Y LOS POTENCIALES DE IONIZACION EN LOS ISOMEROS Z DE (4 $\alpha$ →6'',2 $\alpha$ →O→1'')-FENILFLAVANO

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

<sup>a</sup> Instituto de Investigaciones Científicas (IDIC), Facultad de Ingeniería, Universidad de la Cuenca del Plata, Lavalle 50, 3400-Corrientes, Argentina. e-mail: rlobayan@ucp.edu.ar

<sup>b</sup> CEQUINOR Facultad de Ciencias Exactas y Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de La Plata, C:C: 962, 1900 La Plata, Argentina.

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

<sup>d</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

## INTRODUCCION

A pesar de su diversidad estructural, los flavonoides comparten la característica química común de poseer uno o más grupos fenólicos que operan como donores de hidrógeno o electrones para inhibir a las especies reactivas del oxígeno (ROS), por lo que como antioxidantes protegen a las células frente a los efectos nocivos de estas especies. Un desequilibrio entre los antioxidantes y la producción de ROS da lugar a la condición denominada estrés oxidativo, la cual ha sido vinculada al cáncer, el envejecimiento, la arterosclerosis, la lesión isquémica, inflamación, tumores y enfermedades neurodegenerativas.

Antioxidantes naturales como las proantocianidinas simples y diméricas de tipo A, catequinas y taninos condensados incluyen la interesante estructura de un (2→O→1'')-4-fenilflavano. En la búsqueda de nuevas estructuras que presenten esta función las hemos seleccionado con el objeto de profundizar en el conocimiento de la base molecular del proceso de captación de radicales libres e interrupción de la cadena de propagación radicalaria en los procesos que llevan a la condición de estrés oxidativo.

En este trabajo se presenta un estudio del efecto de la sustitución R=H y OCH<sub>3</sub> sobre la distribución electrónica del 4 $\alpha$ →6'',2 $\alpha$ →O→1''-fenilflavano y su efecto en índices primarios de la capacidad captadora de radicales libres. Los resultados se complementan y racionalizan con un análisis de los Orbitales Naturales de Enlace (NBO).

## METODOLOGIA

Los confórmeros de mínima energía fueron estudiados mediante la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT), y mediante el análisis de los Orbitales Naturales de Enlace (NBO) tal como se encuentran implementados en el paquete de programas Gaussian 03; utilizando el funcional híbrido de tres parámetros de Becke combinado con el funcional de correlación de Lee-Yang-Parr.

Para la optimización de las geometrías se utilizó el conjunto base 6-31G\*\* para todos los átomos. Los valores de energía se refinaron utilizando el conjunto base 6-

311++G\*\* y se corrigieron por ZPE al nivel B3LYP/6-31G\*\*. El análisis NBO fue realizado al nivel B3LYP/6-311++G\*\*.

Los antioxidantes (AH) pueden inactivar los radicales libres (R<sup>•</sup>) mediante dos mecanismos principalmente: (1) la transferencia de un átomo de H y (2) la transferencia de un electrón.



En este caso la reactividad de AH puede ser estimada por el cálculo del valor de la entalpía de disociación del enlace (EDE) X-H (X=O, C en R=OH y OCH<sub>3</sub> respectivamente); de acuerdo a la siguiente expresión:  $\text{EDE} = H_r + H_h - H_p$ , donde  $H_r$  es la entalpía del radical generado por la abstracción del H,  $H_h$  es la entalpía del átomo de H (-0,499897 Hartree al nivel de teoría empleado) y  $H_p$  es la entalpía de la molécula patrón.

El segundo mecanismo puede ocurrir paralelamente al anterior:

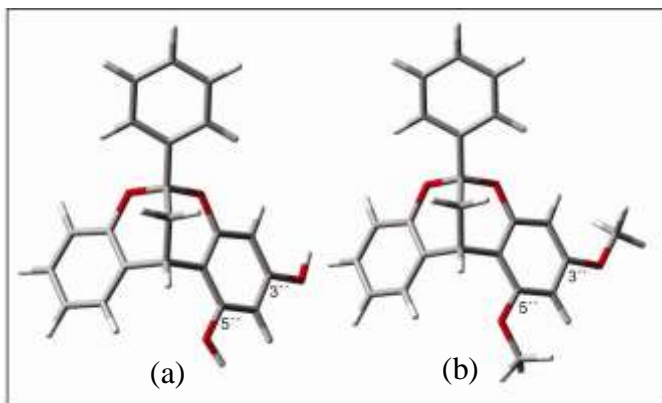


Según este mecanismo el antioxidante dona un electrón al radical libre convirtiéndose en un catión radical. Los valores de PI se determinaron de acuerdo a la expresión:

$\text{PI} = E_{cr} - E_p$ , donde  $p$  y  $cr$  hacen referencia a la molécula patrón y el correspondiente catión radical generado luego de la transferencia del electrón.

## RESULTADOS Y CONCLUSIONES

En fase gaseosa los valores de EDE para los conformeros más estables de 4 $\alpha$ -6'',2 $\alpha$ -O-1''-fenilflavano [1,2] sustituidos en el C-3'' y C-5'' (isómeros Z1<sub>CT</sub>, ver Figura) fueron de 81,79 kcal mol<sup>-1</sup> (en C-3'') y 81,27 kcal mol<sup>-1</sup> (en C-5'') para R=OH, y 94,65 kcal mol<sup>-1</sup> (en C-3'') y 94,91 kcal mol<sup>-1</sup> (en C-5'') para R=OCH<sub>3</sub>. Los valores de EDE fueron menores para R=OH que para R=OCH<sub>3</sub>. Estos resultados son consistentes con valores experimentales reportados previamente [3].



Isómeros Z1<sub>CT</sub> de 4 $\alpha$ -6'',2 $\alpha$ -O-1''-fenilflavano sustituido con R=OH (a) y R=OCH<sub>3</sub> (b)

Con respecto a los valores de PI, éstos resultaron ser de 167,00 kcal mol<sup>-1</sup> y de 152,89 kcal mol<sup>-1</sup> para R=OH y R=OCH<sub>3</sub> respectivamente. Debido a que no se cuentan con valores experimentales disponibles en bibliografía sólo es posible la comparación con valores calculados para otras especies antioxidantes.

El valor de PI para R=OH resultó ser 14 kcal mol<sup>-1</sup> mayor que para R=OCH<sub>3</sub>, por lo tanto la sustitución con R=OH disminuye la eficiencia donora de electrones. Sin embargo un valor de PI relativamente alto es considerado un factor clave que ayuda a mejorar la potencia antioxidante debido a que reduce el efecto pro-oxidante de la molécula captadora de radicales libres [4].

Analizando las interacciones conjugativas e hiperconjugativas que operan en ambos compuestos encontramos mecanismos de deslocalización electrónica específicos que permiten dar una explicación a:

- la variación encontrada en las EDE según sea el patrón de sustitución.

- el menor valor de EDE encontrado en el C-5'' que en el C-3'' para el sustituyente R=OH.
- los menores valores de PI encontrados para R=OCH<sub>3</sub>.

Nuestros resultados describen efectos de deslocalización de carga específicos con los cuales se puede ir construyendo la base molecular de la actividad antioxidante de esos compuestos, también cuantifican el efecto donador (+I) de la porción CH<sub>3</sub> y muestran cómo desde la estructura patrón se podrían proponer mecanismos de deslocalización de carga electrónica relevantes en la estabilización de los cationes radicales generados.

## REFERENCIAS

- [1] Lobayan RM, Jubert AH, Pomilio AB (2009) *J Mol Model* 15: 537-550.  
[2] Bentz EN, Jubert AH, Pomilio AB, Lobayan RM (2010) *J Mol Model* 16: 1895-1909.  
[3] Jeong JM, Kang SK, Lee IH, Lee JY, Jung H, Choi CH (2007). *J Pharm Pharmaceut Sci* 10: 537-546  
[4] Zhang HY, Sun YM, Wang XL (2003). *Chem Eur J* 9: 502-508.