

ESTUDIOS DE INTERACCIONES ENTRE MOLÉCULAS ANTIOXIDANTES Y  
MOLÉCULAS RELACIONADAS CON RADICALES OXIDATIVOS MEDIANTE CÁLCULOS  
MECANO CUÁNTICOS Y SIMULACIONES DE DINÁMICA MOLECULAR

INTERACTIONS STUDIES BETWEEN ANTIOXIDANT MOLECULES AND MOLECULES ASSOCIATED WITH  
RADICAL OXIDATIVE THROUGH QUANTUM MECHANICAL CALCULATIONS AND MOLECULAR  
DYNAMICS SIMULATIONS

J. Soria Salazar y O. Aldás Palacios

Escuela Politécnica Nacional, 17-01-2759, Quito, Ecuador. Tel: (593 - 02) 2507-144, Fax: (593 - 02) 2562-400  
Autor para correspondencia: osvaldo.aldas@epn.edu.ec

Manuscrito recibido el 27 de septiembre de 2011. Aceptado, tras revisión el 3 de diciembre de 2011.

---

Resumen

Los flavonoides son reconocidos por su actividad antioxidante; sin embargo, su relación estructura-actividad antioxidante no es muy clara. Mediante cálculos mecano cuánticos se determinaron las estructuras de equilibrio de éstos y de moléculas relacionadas con radicales libres del oxígeno. Los cálculos fueron realizados al nivel de teoría RHF/6-311G utilizando el programa GAMESS. La quercetina, fisetina, y los ácidos caféico y ferúlico presentaron estructuras de equilibrio planas. La genisteína y la fletina presentaron desviaciones de la planaridad de 47,2 °C y 90,9 °C. El potencial electrostático molecular (MEP) en el nivel de teoría RHF/6-311G\*\* mostró que en las moléculas planas, la deslocalización electrónica se extiende a largo de toda su estructura. Los MEPs permitieron identificar las regiones favorables para las interacciones, alrededor de los grupos hidroxilo de los anillos A y B. Las simulaciones de dinámica molecular para las interacciones Quercetina-O<sub>2</sub> y Quercetina-H<sub>2</sub>O; mostraron que las primeras son débiles, mientras que en las últimas la interacción es mediante enlaces hidrógeno en 4'-OH y 7-OH. El criterio de reactividad basado en las magnitudes de las cargas parciales de los oxígenos de los grupos hidroxilo, sugirió que el sitio más reactivo está ubicado en 4'-OH, lo que concuerda con datos experimentales y de estudios teóricos. En este grupo hidroxilo la distancia promedio del enlace hidrógeno fue 1,76 Å, formando un ángulo de 111,6 °C.

**Palabras claves:** Antioxidantes, cálculos Hartree-Fock, flavonoides, GAMESS, geometrías de equilibrio, potencial electrostático molecular, Quercetina.

---

Abstract

Flavonoids are relevant because of their antioxidant activity, nevertheless the relation between the structure and activity is not well understood. Using a quantum mechanic model we determine the equilibrium structures of molecules related to free oxygen radicals. We used the RHF/6-311G model and GAMESS software to perform the calculations. We found that the quercine, fisetine, cafeic and ferulic acids had a planar equilibrium structures. The genisteine and the fletatine showed a deviation of 47.2°C and 90.9°C from planar structure. The molecular electrostatic potential (MEP) from the RHF/6-311G approximation revealed that for flat molecules, the electronic delocalization extended all along the structure. The MEP permitted to determine favorable regions for reactions around the hidroxil groups in rings A and B. The molecular dynamic simulations for the interactions of quercine-O<sub>2</sub> and quercine-H<sub>2</sub>O showed that the first interactions are weak and the second is done via hydrogen bound in 4'-OH y 7-OH. The criterion for reactivity on the basis of the partial charge magnitude of oxygen in hidroxil groups suggested that the most reactive region is located on 4'-OH, this fact is in accordance with experimental data and theoretical studies. The average distance for the hydrogen bound was 1,76 Å with and angle of 111,6 °C for the hidroxil group.

**Keywords:** antioxidants, flavonoids, GAMESS, Hartree-Fock calculations, equilibrium geometries, molecular electrostatic potential, Quercetin.

---

Forma sugerida de citar: Soria Salazar, J. y O. Aldás Palacios. 2011. **Estudios de interacciones entre moléculas anti-oxidantes y moléculas relacionadas con radicales oxidativos mediante cálculos mecano cuánticos y simulaciones de dinámica molecular.** La Granja. Vol. 14(2): 13-23. ISSN: 1390-3799.

## 1 Introducción

Un gran esfuerzo de todo el mundo está orientado al entendimiento de los procesos degenerativos al interior de los seres humanos. El desbalance entre las reacciones oxidativas y antioxidativas conocido como la tensión oxidativa es responsable de muchos procesos degenerativos que derivan en enfermedades como el cáncer y el Alzheimer (Sies, 1985) y (Ames *et al.*, 1993). Las reacciones oxidativas involucran radicales derivados del oxígeno y algunas de sus especies relacionadas tales como el agua y el oxígeno molecular. En cambio los principios activos de varias especies vegetales contienen moléculas con propiedades antioxidantes (Kaufman *et al.*, 1999) y (DerMarderosian y Beutler, 2002).

Estas moléculas antioxidantes tienen la propiedad de anular la acción de los radicales oxidativos mediante varios mecanismos, como son su aniquilación o la transferencia de electrones que transforman al radical en una molécula inactiva, cortando la cadena de reproducción de radicales derivados. Existen varias moléculas con estas propiedades antioxidantes como por ejemplo la vitamina C, algunas especies polifenólicas y los flavonoides (Moss, 2006).

Los flavonoides son una familia de moléculas que se producen en las plantas como resultado de los procesos fotosintéticos. Tienen un esqueleto básico similar y se diferencian por el número y ubicación de los grupos hidroxilo. Precisamente la posición y el grado de hidroxilación definen la capacidad antioxidante de estas moléculas (Pratt y Hudson, 1990). Otros antioxidantes con estructuras polifenólicas relacionadas con los flavonoides son los derivados del ácido cinámico.

Las interacciones intermoleculares por su parte, tienen como uno de sus componentes fundamentales el electrostático. Las fuerzas electrostáticas tienen un rango de acción relativamente amplio, el mismo que involucra las distancias de contacto (radio de Van der Waals) de las moléculas, siendo importantes para determinar las posibilidades de acercamiento o repulsión de las mismas. Uno de los índices más conocidos para determinar este componente es el llamado potencial electrostático molecular MEP (Politzer y Truhlar, 1981), que es el resultado de la densidad electrónica alrededor de la molécula. Esta propiedad determina la polaridad molecular alrededor de una cáscara ubicada a una distancia dada de los núcleos atómicos, adecuada para el estudio de sus interacciones con partículas cargadas eléctricamente.

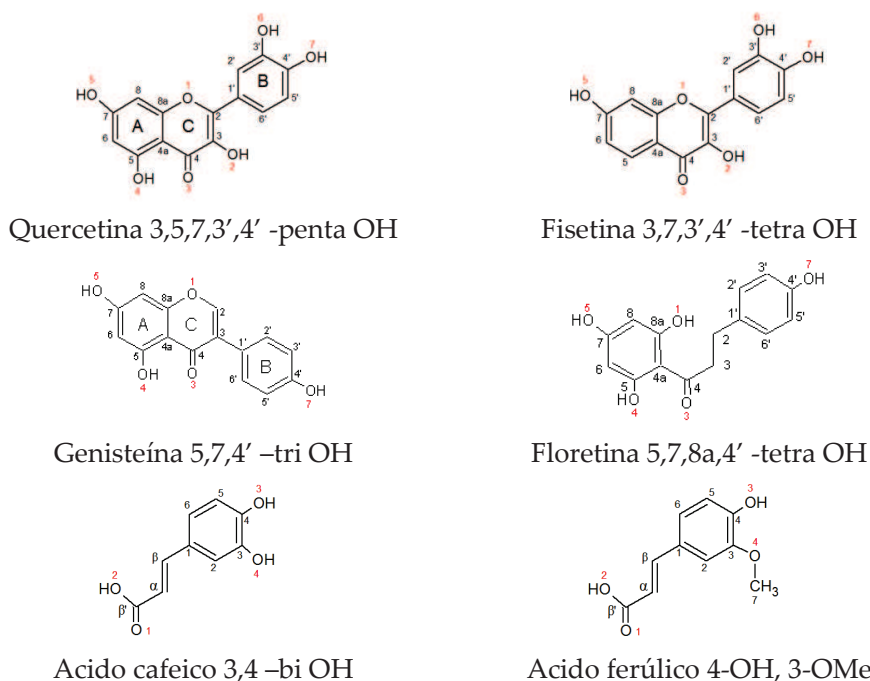
Las interacciones de las moléculas antioxidantes con los radicales oxidativos son fundamentales para entender la cinética de las reacciones bioquímicas antioxidantes. El MEP permite entender las posibilidades de contacto con los radicales en sitios precisos de su geometría. Además se conoce que las regiones electropositivas de los radicales son atraídas principalmente a las zonas donde el MEP de los antioxidantes es mínimo (Mishra y Kumar, 1996). Por su parte, la relocalización de los electrones sin pareja en los radicales, requiere orientaciones adecuadas de los mismos para su interacción con las moléculas antioxidantes, que permitan eventualmente el rompimiento y formación de enlaces (Laird y Jorgensen, 1990).

Las seis moléculas antioxidantes a estudiarse se indican en la Figura 1. Se muestran las estructuras de la quercetina y la fisetina que permitirán estudiar la influencia del grado hidroxilación. La genisteína y la fletina permitirán establecer contrastes adicionales respecto a la estereoquímica molecular. Es decir, conocer la orientación de los planos moleculares y sus ramificaciones. Las moléculas de los ácidos caféico y ferúlico permitirán adicionalmente entender el rol del grupo metoxi.

## 2 Materiales y métodos

Las estructuras de las seis moléculas se encontraron en la base de datos PDB (The RCSB protein data bank, 2005), sus correspondientes códigos son: quercetina: 2hck, fisetina: 1xo2, genisteína: 1qkm, fletina: 2uxi, ácido caféico: 3hof y ácido ferúlico: 6atj. Los átomos de hidrógeno faltantes se añadieron con la herramienta Molefactory de VMD (Humphrey *et al.*, 1996). Las orientaciones de los hidroxilos se plantearon en base a los resultados de los análisis conformacionales realizados anteriormente para la fletina (Gómez-Zavaglia, 2009) y para el ácido caféico (VanBesien y Marques, 2003). Las orientaciones de los hidroxilos del ácido caféico fueron aplicadas a los del ácido ferúlico. Para la quercetina se calcularon las geometrías de equilibrio con las orientaciones posibles de los hidroxilos dentro de los planos de los anillos aromáticos, y se escogió la de menor energía. Estas conformaciones fueron aplicadas a la fisetina y a la genisteína.

Las geometrías de equilibrio fueron calculadas con el programa GAMESS (Schmidt *et al.*, 1993) utilizando la aproximación *ab initio* del método de Hartree-Fock.



**Figura 1.** Estructuras y nomenclatura de los flavonoides y ácidos fenólicos estudiados.

Las estructuras fueron optimizadas con el conjunto de base 6-311G. Las optimizaciones se llevaron a cabo utilizando coordenadas internas. En todos los cálculos se incluyeron análisis vibracionales para verificar que las estructuras obtenidas correspondieran a mínimos en la superficie de energía potencial.

A partir de las estructuras optimizadas se calcularon la densidad electrónica, los potenciales electrostáticos moleculares y los momentos dipolares en el nivel de teoría RHF/6-311G\*\*. El tamaño de la rejilla tridimensional y la densidad de puntos en los que se evaluaron la densidad electrónica y el MEP quedaron determinados los valores *por defecto* de GAMESS. Estos datos fueron visualizados con el programa VMD. La representación de los MEPs se la realizó en las superficies moleculares de van der Waals y en líneas de iso potencial.

Con el propósito de calcular las cargas parciales de cada molécula, necesarias para el posterior desarrollo de simulaciones de dinámica molecular, se realizaron nuevos cálculos del MEP. Se utilizó el grupo PDC de GAMESS que determina los puntos ideales para evaluar el potencial, con el objetivo de ajustar las cargas atómicas a dicho potencial. Los resultados de estos cálculos sirvieron como datos de entrada para el programa RESP (Wang), que calcula las cargas parciales

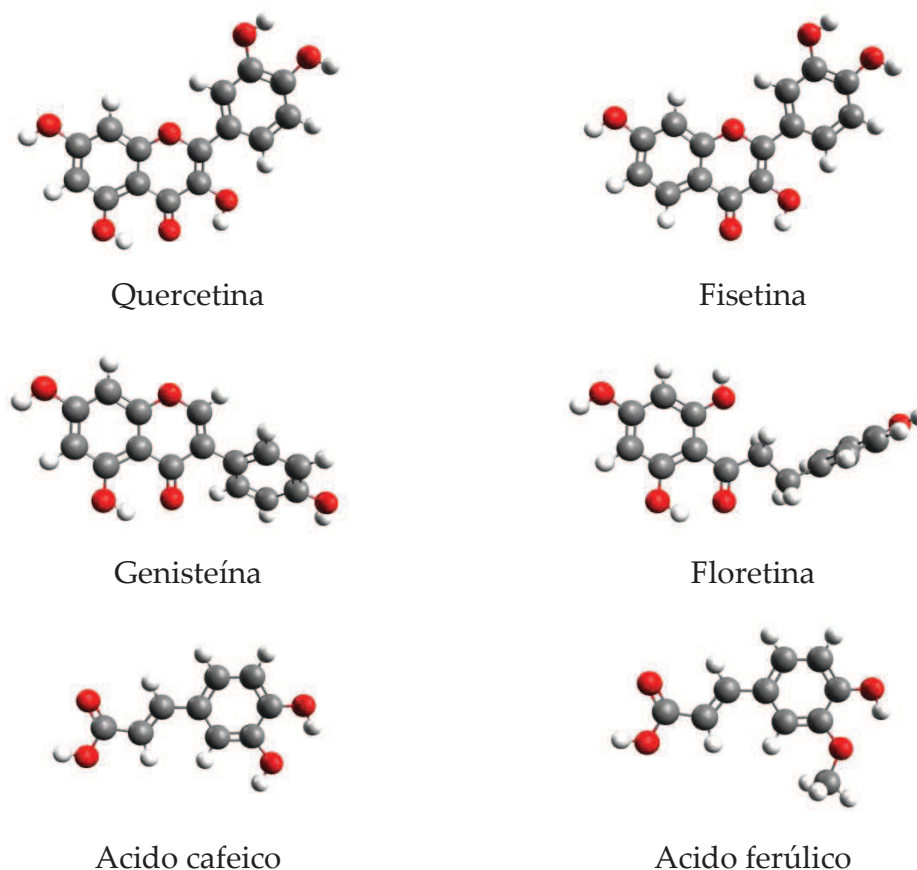
que reproducen las características del MEP.

Las simulaciones de dinámica molecular se realizaron con el programa NAMD utilizando el campo de fuerzas General Amber Force Field. Las simulaciones consistieron en la minimización, calentamiento a 300K y equilibración por 1 ns de los sistemas Quercetina-H<sub>2</sub>O y Quercetina-O<sub>2</sub>.

## 3 Resultados

### 3.1 Geometrías de equilibrio

De las seis moléculas estudiadas cuatro presentan estructuras completamente planas, las excepciones son la genisteína y la floretina que muestran torsiones en su estructura molecular de 47,2 °C y 90,9 °C respectivamente. Las geometrías de la quercetina y la fisetina son similares, las diferencias entre las longitudes de enlace, ángulos de enlace y ángulos diedro son menores al 1%. Este mismo porcentaje corresponde a las diferencias entre los parámetros estructurales de los ácidos cafeico y ferúlico. La Figura 2 muestra las estructuras de equilibrio de estas moléculas.



**Figura 2.** Estructuras de equilibrio de los flavonoides y ácidos fenólicos estudiados.

### 3.2 Propiedades electrostáticas

En los gráficos de los MEPs, Figura 3, se observa que todas las moléculas presentan regiones de potencial negativo (atracción a cargas positivas) en el anillo B, alrededor de todos los átomos de oxígeno y sobre algunos carbonos. Con respecto a la quercetina, el potencial negativo es más intenso alrededor del grupo 3'-OH. En los carbonos se observan pequeñas regiones rojas alrededor de C<sub>6</sub>, C<sub>8</sub> y del enlace doble C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>. Se observa que los hidrógenos de los grupos hidroxilo que podrían interactuar fácilmente con las regiones electronegativas de otras moléculas corresponden principalmente a 7-OH y 4'-OH. Pueden también participar en estas interacciones los hidrógenos en 3-OH y 3'-OH; sin embargo estas interacciones son más difíciles porque estas regiones tienen un entorno electronegativo. La fisetina tiene estas mismas características además de regiones

de potencial negativo alrededor de los carbonos C<sub>4a</sub> y C<sub>5</sub>.

En la genisteína el potencial negativo más intenso se localiza en la región próxima al oxígeno del grupo carbonilo, posee zonas de potencial negativo alrededor de los carbonos C<sub>4a</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>8</sub>. Los hidrógenos de los grupos hidroxilo que podrían interactuar fácilmente con las regiones electronegativas de otras moléculas corresponden principalmente a 7-OH y 4'-OH. A diferencia de la quercetina y la fisetina no hay potencial negativo alrededor del enlace doble C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

La floretina tiene una región de MEP negativo aislada en el anillo B. La zona de potencial negativo más intensa se ubica alrededor del grupo carbonilo. Otras zonas electronegativas de menor intensidad se localizan en los carbonos C<sub>4a</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> y C<sub>8</sub>. Los hidrógenos de los grupos hidroxilo que podrían interactuar fácilmente

con las regiones electronegativas de otras moléculas corresponden principalmente a 7-OH, 8a-OH y 4'-OH.

Los ácidos caféico y ferúlico tienen potencial negativo alrededor de todos los átomos de oxígeno, en el anillo y en el enlace doble  $C_{\alpha}-C_{\beta}$ . En ambas moléculas la zona negativa más intensa se localiza alrededor del grupo carbonilo. La región de potencial negativo en el oxígeno del grupo metoxi es ligeramente más pequeña que la de su análogo en el ácido caféico. Los hidrógenos de los grupos hidroxilo que podrían interactuar fácilmente con las regiones electronegativas de otras moléculas corresponden principalmente a 3-OH,  $\beta$ -OH y en menor medida 4-OH. No se observan otras diferencias significativas entre los gráficos del MEP de estas dos moléculas. Trouillas *et al.* (2006) estudiaron la capacidad antioxidante de la Quercetina a partir de los

valores de la entalpía de disociación de enlace (BDE) para la extracción del H de los grupos hidroxilo. Los resultados obtenidos muestran que de menor a mayor las entalpías tienen el siguiente orden 4'-OH < 3'-OH < 3-OH < 7-OH < 5-OH. Es decir, energéticamente es más fácil sustraer un hidrógeno del 4'-OH. Esto evidencia la mayor reactividad de los hidroxilos en el anillo B.

La Tabla 1 muestra las cargas parciales de los oxígenos de estos hidroxilos en los cuatro flavonoides. Considerando que una carga negativa grande implica una mayor concentración de la densidad electrónica alrededor del oxígeno lo que provoca un debilitamiento del enlace O-H; los grupos hidroxilo cuyos oxígenos tengan una magnitud de carga negativa más grande presentarían mayor facilidad para la sustracción de los hidrógenos.

	4'-OH	3'-OH	3-OH	7-OH	5-OH	8a-OH
Quercetina	-0,62	-0,61	-0,60	-0,57	-0,55	
Fisetina	-0,62	-0,61	-0,63	-0,60		
Genisteína	-0,56			-0,57	-0,53	
Floretina	-0,56			-0,57	-0,50	-0,50

**Tabla 1.** Cargas parciales de los oxígenos de los hidroxilos de los flavonoides.

### 3.3 Dinámica Molecular

#### 3.3.1 Interacciones Quercetina-H<sub>2</sub>O

Para estudiar la interacción de las moléculas de agua con los sitios reactivos de la Quercetina se realizaron simulaciones de dinámica molecular para el sistema Quercetina + 3H<sub>2</sub>O. Para determinar la reactividad de cada hidroxilo, se cuantificó el número de enlaces de hidrógeno formados entre el oxígeno de las moléculas de agua, y los hidrógenos de los grupos hidroxilo de la Quercetina, una vez transcurrido un 1 ns de equilibración.

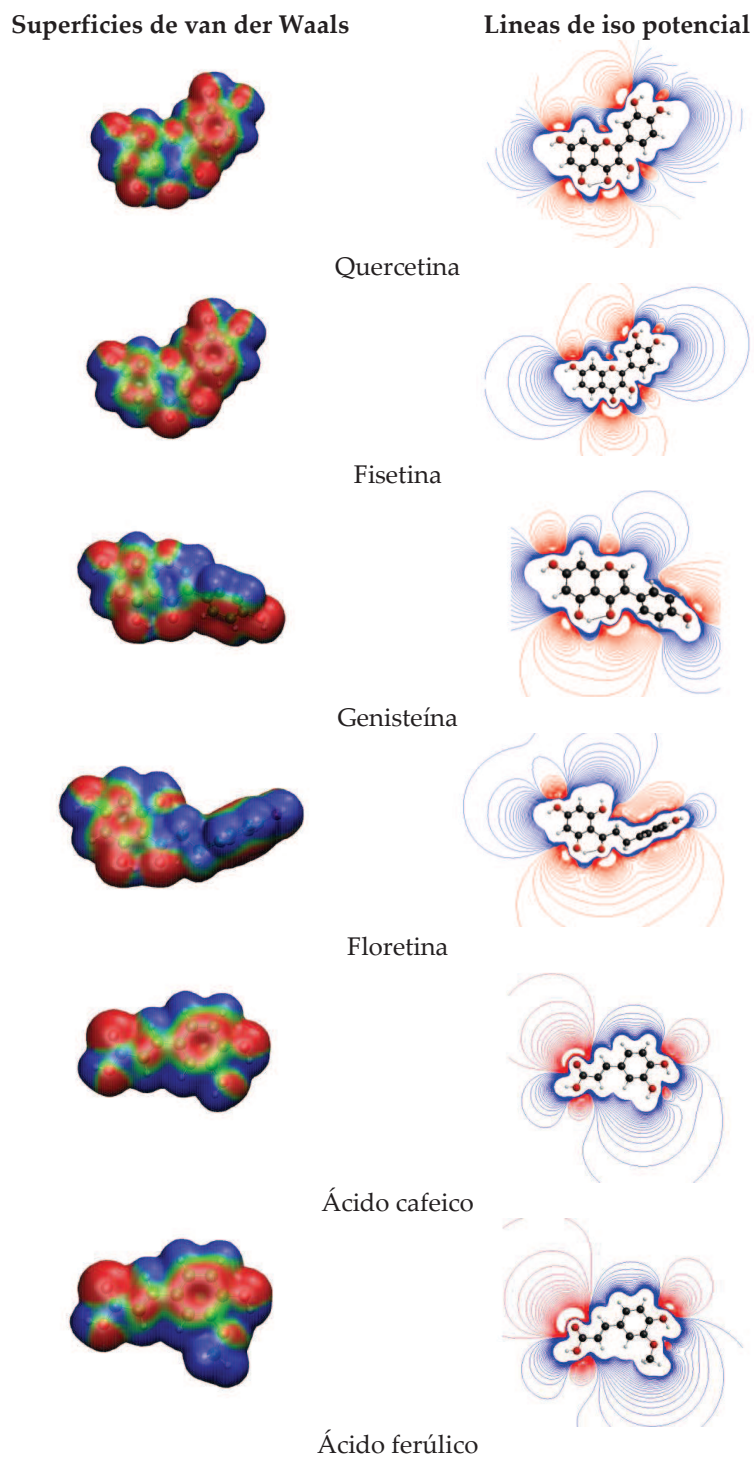
La Tabla 2 resume los resultados de las simulaciones de dinámica molecular del sistema Quercetina-3H<sub>2</sub>O.

Se calcularon las longitudes promedio de los enlaces hidrógeno de la forma Que-OH...O. Esta longitud promedio es de 1,76 Å para los hidroxilos que tienden a formar el mayor número de enlaces y 1,84 Å para los hidroxilos restantes. La Figura 4 muestra las magnitudes de las cargas de los oxígenos de los hidroxilos y el número de enlaces de hidrógeno formados en cada OH.

Los hidroxilos que interactúan con mayor facilidad con las moléculas de agua son el 4'-OH y el 7-OH. Por esta razón se estudiaron únicamente las orientaciones moleculares en las que participan estos grupos OH. De entre todos los enlaces hidrógeno formados en estos hidroxilos se seleccionaron aquellos cuya distancia de enlace Que-OH...O está en un intervalo de 1,76Å +/- una desviación estándar.

	3'-OH	5'-OH	7-OH	3'-OH	4'-OH
Total de enlaces hidrógeno	3	0	45	7	43
Distancia promedio (Å)	1,84	0	1,76	1,84	1,76

**Tabla 2.** Resumen de los resultados de las simulaciones de dinámica molecular del sistema Quercetina + 3H<sub>2</sub>O.



**Figura 3.** Representaciones del potencial electrostático molecular de los antioxidantes estudiados.

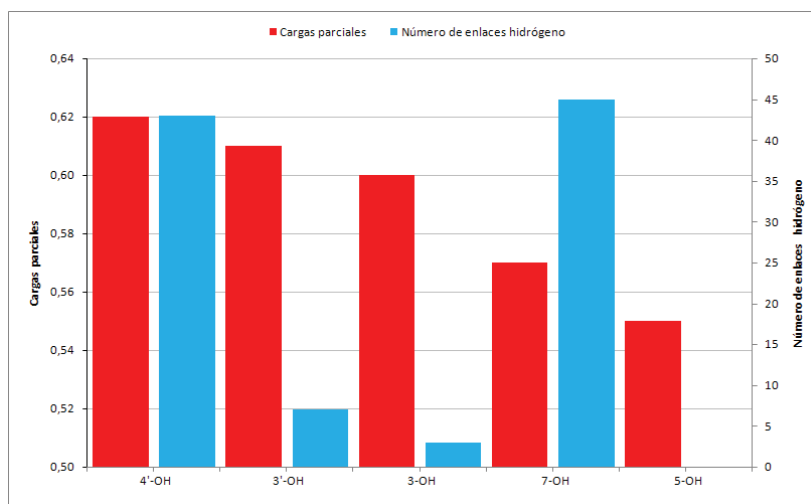


Figura 4. Cargas parciales (en valor absoluto) de los oxígenos de los hidroxilos y número de enlaces hidrógeno formados en cada hidroxilo de la Quercetina.

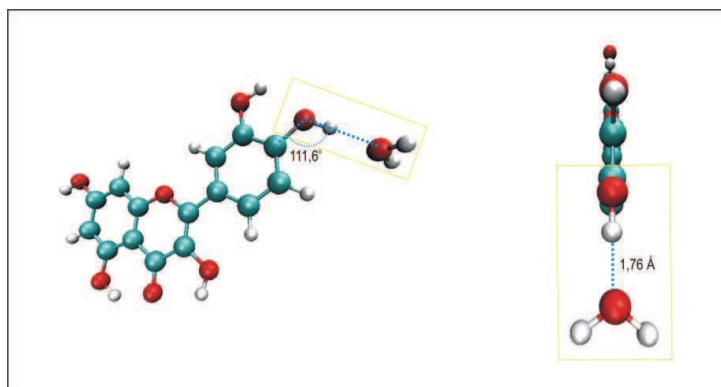


Figura 5. Distancia y orientación de la interacción entre el H del 4'-OH de la Quercetina y una molécula de agua.

Una vez identificados estos enlaces hidrógeno se midió el ángulo de enlace C4'-O7-O y C7-O5-O donde el O sin número es el Oxígeno del agua.

Los valores medios de estos ángulos de enlace son 111,6° para el 4'-OH, Figura 5, y 111,7 °C para el 7-OH, Figura 6.

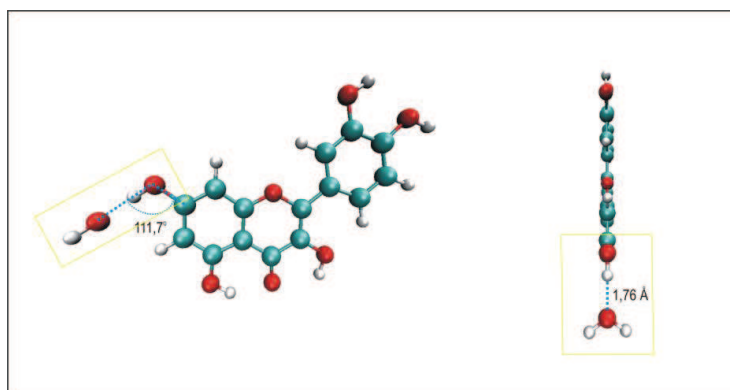
### 3.3.2 Interacciones Quercetina-O<sub>2</sub>

Las simulaciones de dinámica molecular muestran una interacción débil del O<sub>2</sub> con la Quercetina en relación a lo observado con las moléculas de agua. Sin embargo, fue posible identificar regiones moleculares de la Quercetina a las que las moléculas de Oxígeno tienden a

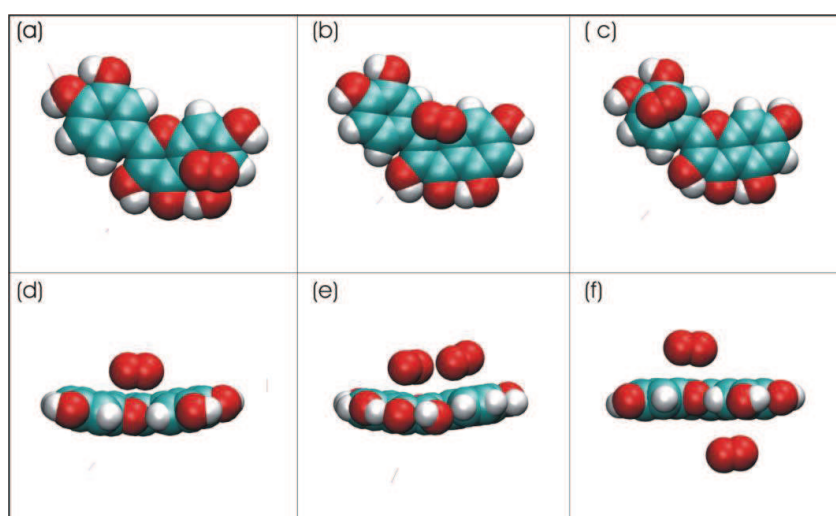
dirigirse. Estas principalmente corresponden a las zonas que presentan un potencial electrostático negativo. El programa VMD facilitó el registro de los períodos de las simulaciones en los que las moléculas de Oxígeno se acercaban a menos de 5 Å de la Quercetina. Estas interacciones se visualizaron de mejor manera mediante la representación de las moléculas en esferas de Van der Waals. Las moléculas de oxígeno se acercaron y permanecieron junto a las regiones de MEP negativo.

Principalmente se desplazaban a una distancia de aproximadamente 3,1 Å del plano de la Quercetina. La Figura 7 muestra algunas de las ubicaciones de las moléculas de oxígeno sobre y bajo los anillos de la Quercetina.





**Figura 6.** Distancia y orientación de la interacción entre el H del 7-OH de la Quercetina y una molécula de agua.



**Figura 7.** Interacción del oxígeno molecular con la Quercetina. Desde (a) hasta (c) la molécula de oxígeno se desplaza a los largo de la molécula. En (d) se observa la mínima distancia de interacción donde las esferas de van der Waals casi se solapan. En (e) dos moléculas de oxígeno se desplazan sobre el plano de la Quercetina. En (f) dos moléculas se desplazan sobre y bajo el plano de la Quercetina. Las líneas rojas son las moléculas de oxígeno que están a más de 5 Å de cualquier átomo de la Quercetina.

## 4 Discusión

Mediante el método computacional *ab initio* se han calculado las geometrías de equilibrio y las propiedades electrostáticas de seis moléculas antioxidantes. Los potenciales electrostáticos moleculares de los flavonoides muestran que las regiones con potencial electrostático atractivo hacia cargas positivas se localizan principalmente alrededor del anillo B, en los hidroxilos enlazados a este, alrededor del oxígeno del carbonilo y

del grupo 3-OH en el caso de las moléculas que lo poseen. Los ácidos fenólicos muestran regiones de potencial electrostático negativo en el anillo, alrededor del grupo carbonilo y del 4-OH.

Estudios anteriores (Rice-Evans *et al.*, 1996), (Van Acker *et al.*, 1996) y (Trouillas *et al.*, 2006) han probado que la capacidad antioxidativa de los flavonoides es superior en las moléculas que presentan ciertas características estructurales, tales como: una geometría molecular plana, la estructura o-dihidroxi en el



anillo B, el enlace doble C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> junto con la función 4-oxo y el grupo 3-OH en el anillo C. En el caso de las flavonas quercetina y fisetina la estructura del anillo A no tendría mayor influencia en la reactividad de estas moléculas.

El enlace doble C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> y la función 4-oxo posibilitan la deslocalización electrónica entre los anillos B y C. La conjugación de esta sección de la molécula proporciona estabilidad al radical formado a partir del flavonoide, según Trouillas (2006). El grupo 3-OH parece contribuir a la capacidad antioxidante siendo una región importante, tanto para la sustracción de un hidrógeno o para formar un enlace hidrógeno con el anillo B, asegurando la coplanaridad entre este anillo y el resto de la molécula (Van Acker *et al.*, 1996).

El anillo B sería muy importante para la actividad antioxidante. El intenso potencial negativo sobre y bajo el plano del anillo B, así como la región roja alrededor de los enlaces C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, del anillo C de la quercetina y la fisetina, evidencian la deslocalización electrónica que sería muy importante para una buena capacidad antioxidante. Estas señales de la deslocalización electrónica también se encuentran en el anillo y el enlace doble C<sub>α</sub>-C<sub>β</sub> de los ácidos fenólicos. La planaridad total de estas cuatro moléculas es una prueba de la conjugación de sus enlaces.

Trouillas *et al.* (2006), estudiaron la capacidad antioxidante de la quercetina mediante los cálculos de la entalpía de disociación de enlace (BDE) para la sustracción del H de los grupos hidroxilo. De menor a mayor el orden de estas entalpías corresponde a los hidroxilos de la siguiente manera 4'-OH < 3'-OH < 3-OH < 7-OH < 5-OH. Esto evidencia la mayor reactividad de los hidroxilos en el anillo B y el 3-OH del anillo C.

En base a lo mencionado en párrafos anteriores se podría decir que en la quercetina y la fisetina las magnitudes de las cargas en los oxígenos de los hidroxilos favorecen el acercamiento de especies electrofilicas hacia el anillo B o al grupo 3-OH del anillo C. Esto apoyaría el hecho de que en estos flavonoides estos sitios moleculares son más reactivos que aquellos en el anillo A (Van Acker *et al.*, 1996) y (Trouillas *et al.*, 2006). Por el contrario en la genisteína y la fioletina las magnitudes de las cargas de los oxígenos de los hidroxilos son aproximadamente iguales en los dos anillos y menores a las cargas correspondientes de la quercetina y fisetina. Esto sumado a la falta de conjugación de estas moléculas nos permitiría proponer que la capacidad antioxidante de estas dos moléculas sería menor que la de la quercetina o fisetina.

Adicionalmente, las variables experimentales de dos estudios *in vitro* (Hudson y Lewis, 1983) y Bors *et al.* (1996) que usan metodologías y radicales diferentes para evaluar la capacidad antioxidante de la quercetina y la fisetina tienen valores muy próximos. De modo que el poder antioxidante de estas moléculas parecería no diferir demasiado. Lo que puede ser justificado por las diferencias mínimas en los parámetros de reactividad calculados en el presente trabajo.

No se dispone de información acerca de la entalpía de disociación de enlace para la sustracción de un hidrógeno de los hidroxilos de los ácidos caféico y ferúlico. Sin embargo se conoce que la capacidad antioxidante del ácido ferúlico es superior a la del caféico (Rice-Evans *et al.*, 1996). Sin embargo, la información proporcionada por los MEPs no es suficiente para justificar este hecho. Lo único que conocemos es que la sustitución del OH por el metoxi disminuye las magnitudes de las cargas negativas de los oxígenos enlazados al anillo, lo que disminuiría su reactividad Tabla 3.

	4-OH	3-OH/3-OMe	β'-OH
A. Caféico	-0,64	-0,64	-0,62
A. Ferúlico	-0,57	-0,27	-0,62

**Tabla 3.** Cargas parciales de los oxígenos de los hidroxilos de los ácidos fenólicos.

Tomando en cuenta los resultados de las simulaciones de dinámica molecular podemos decir que para la Quercetina es fácil energéticamente sustraer el H en 4'-OH (Trouillas *et al.*, 2006) y que además en esta región el H es accesible en términos electrostáticos. Ver Figura 3. Es decir, el 4'-OH es un área molecular muy reactiva químicamente. Con respecto al 3'-OH, a pesar de que presenta facilidad para la sustracción de su H; debido al potencial electrostático las moléculas no tendrán la facilidad para interactuar con este H, en la mayoría de casos estas serán desviadas hacia el H del 4-OH. Lo mismo sucede con el 3-OH, en este caso las moléculas que no logren interactuar con el H serán dispersadas hacia el 4'-OH o hacia el 7-OH. Es energéticamente más difícil sustraer el H del 7-OH a pesar de que este H es muy accesible en términos electrostáticos. En el caso extremo está el 5-OH que es el hidroxilo menos favorable energéticamente para la sustracción y cuyo H es inaccesible electrostáticamente.

Con respecto a la debilidad de las interacciones entre la Quercetina y el oxígeno molecular. Este hecho se explicaría debido a que el momento dipolar del O<sub>2</sub>

es cero, por consiguiente las cargas parciales son nulas y las interacciones moleculares no enlazadas provienen únicamente del potencial de Lennard-Jones.

## 5 Conclusiones

Los estudios mecano cuánticos *ab initio* son cruciales para entender la estructura y propiedades moleculares. La densidad electrónica alrededor del anillo B en las moléculas de quercetina y fisetina explicaría la mayor reactividad antioxidante de estas moléculas y en dichas regiones.

La presencia del enlace C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> junto con la función 4-oxo y el grupo 3-OH, en el anillo C de estas moléculas, confieren características importantes sobre la deslocalización electrónica, la planaridad molecular y un potencial electrostático importante en las propiedades antioxidativas de estas moléculas. La falta de este detalle estructural en la genisteína y fisetina podría sugerir sus menores capacidades antioxidativas. Las cargas atómicas explican también algunas características moleculares. Los resultados aquí presentados, de las cargas de los oxígenos en las moléculas de quercetina, fisetina y fisetina, concuerdan con estudios previos que medirían sus reactividades (Trouillas *et al.*, 2006) y (Rezk *et al.*, 2002). Las cargas atómicas de los oxígenos en la genisteína y fisetina, sugerirían una menor reactividad antioxidativa, comparadas con aquella de la quercetina.

La barrera energética para la extracción de un hidrógeno de la Quercetina fue calculada por Trouillas (2006); en el presente trabajo relacionamos sus resultados con las magnitudes de las cargas parciales de los átomos de oxígeno de los grupos hidroxilo. Mientras mayor sea la carga negativa del oxígeno más fácil sería sustraer el hidrógeno del hidroxilo. Según esta hipótesis nuestros resultados concuerdan con lo propuesto por Trouillas para la Quercetina: energéticamente es más fácil arrancar un hidrógeno del 4'-OH y nuestros cálculos muestran que la carga negativa más grande corresponde al oxígeno de este OH, ver Tabla 1.

Las simulaciones de dinámica molecular entre la Quercetina y el agua muestran que las interacciones preferenciales entre estas dos moléculas se dan a través de enlaces hidrógeno de la forma Que-OH...O en 4'-OH y en 7-OH. Los hidrógenos en 3'-OH, 3-OH y 5-OH tienen posibilidades más limitadas de interacciones de este tipo por las características electrostáticas de su entorno. Si consideramos que es energéticamente más fácil arrancar un hidrógeno de 4'-OH que de 7-OH,

llegamos a la conclusión de que la interacción entre un radical y la Quercetina es espacialmente y energéticamente favorable en el grupo 4'-OH, lo que está de acuerdo con los resultados experimentales que ubican al anillo B como el sitio más reactivo. Los resultados de las simulaciones en el 4'-OH muestran que la distancia promedio de interacción Que-OH...O es de 1,76 Å con un ángulo C4'-O-OH<sub>2</sub>O de 111,6 °C, ver Figura 5. Estos resultados son un punto de partida importante para estudiar los mecanismos de las reacciones entre la Quercetina y las especies reactivas del Oxígeno. Las simulaciones de dinámica molecular entre la Quercetina y el O<sub>2</sub> muestran una interacción más débil entre estas moléculas, en relación a lo observado con el agua. Sin embargo, se pudo apreciar que las moléculas de oxígeno interaccionan con las regiones de MEP negativo de la Quercetina, principalmente con la originada por la deslocalización electrónica. Es así que las moléculas de oxígeno se ubican en posición horizontal a una distancia aproximada de 3 Å sobre y bajo el plano de la Quercetina. Son posibles también interacciones con las regiones negativas generadas por los átomos de oxígeno pero eventualmente las moléculas se desplazarán sobre y bajo el plano de la molécula. A futuro sería importante observar si son posibles estas interacciones con la Fisetina que es tres veces menos polar que la Quercetina; de esta forma se podría incluir la información de la polaridad de las moléculas en el estudio de su potencial antioxidante.

Finalmente, para avanzar en el estudio de los mecanismos de reacción entre la Quercetina y los radicales libres derivados del oxígeno sugerimos tomar la configuración molecular planteada en el presente trabajo, Figura 4, reemplazar la molécula de agua por una especie reactiva del oxígeno (e.g. OH·), afinar los cálculos de la estructura electrónica de este sistema utilizando la teoría de perturbaciones MP2 y estudiar los estados de transición de este sistema.

## Referencias

- Ames, B. N., M. K. Shinegana y T. Hagen. 1993. **Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging.** M. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 7915.
- Bors, W., H. Werner, C. Michel y M. Saran. 1996. **Flavonoids as antioxidants: determination of radical-scavenging efficiencies.** Methods in enzymology, 186: 343-355.

- DerMarderosian, A. y J. Beutler. 2002. **The review of natural products, the most complete source of natural product information**. 3rd. Edition (Facts and Comparisons, St. Louis).
- Gómez-Zavaglia, A. 2009. **Quantum chemical calculations in the structural analysis of phloretin**. Journal of Molecular Structure, 930: 187–194.
- Hudson, B. J. F. y J. I. Lewis. 1983. **Polyhydroxy flavonoid antioxidants for edible oils**. Structural Criteria for Activity. Food Chemistry, 10: 45–55.
- Humphrey, W., A. Dalke y K. Schulten. 1996. **Vmd - visual molecular dynamics**. J. Mol. Graphics, 14: 33.
- Kaufman, P., L. Cseke, S. Warber, J. Duke y H. Briemann. 1999. **Natural products from plants**. (CRC Press LLC, Boca Raton).
- Laird, E. y Jorgensen. 1990. **W.I.** J. Org. Chem., 55: 9–27.
- Mishra, P. C. y A. Kumar. 1996. **Molecular electrostatic potentials and fields: hydrogen bonding, recognition, reactivity and modeling**. Theoretical and Computational Chemistry, 3: 257–296.
- Moss, R. 2006. **Mangosteen: A friendly sceptic looks at mangosteen from cancerdecisions.com newsletter**, URL <http://chetday.com/manaosteen.htm>.
- Politzer, P. y D. Truhlar. 1981. **Chemical applications of atomic and molecular electrostatic potentials**. (Plenum Press, New York).
- Pratt, D. E. y B. J. Hudson. 1990. **Food antioxidants**, Elsevier, eds., (Elsevier Applied Science, London, UK). Natural Antioxidants Not Exploited Commercially, págs. 171–192.
- Rezk, B. M., G. R. Haenen, W. J. van der Vijgh y A. Bast. 2002. **The antioxidant activity of phloretin: the disclosure of a new antioxidant pharmacophore in flavonoids**. Biochemical and Biophysical Research Communications, 295: 9–13.
- Rice-Evans, C. A., N. J. Miller y G. Paganga. 1996. **Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids**. Free Radical Biology & Medicine, 20: 933–956.
- Schmidt, M. W., K. Baldrige, J. Boatz, S. T. Elbert, M. S. Gordon, K. S. Jensen, J. H., N. Matsunaga, K. A. Nguyen, S. J. Su, T. L. Windus, M. Dupuis y J. A. Montgomery. 1993. **General atomic and molecular electronic structure system**. J. Comput. Chem, 14: 1347–1363.
- Sies, H. 1985. **Oxidative stress: Introductory remarks**. (Academic Press, London, UK.), págs. 1–8.
- Trouillas, P., P. Marsal, D. Siri, R. Lazzaroni y J. Duroux. 2006. **A dft study of the reactivity of oh groups in quercetin and taxifolin antioxidants: The specificity of the 3-oh site**. Food Chemistry, 97: 679–688.
- Van Acker, S., M. J. de Groot, D. van der Berg, M. N. Tromp, G. den Kelder, W. J. F. van der Vijgh y A. Bast. 1996. **A quantum chemical explanation of the antioxidant activity of flavonoids**. Chem. Res. Toxicol, 9: 1305–1312.
- VanBiesen, E. y M. P. M. Marques. 2003. **Ab initio conformational study of caffeic acid**. Journal of Molecular Structure, 625: 265–275.
- Wang, J. **Antechamber**. Univ. of Texas, Southwestern Medical Center.