

ESTUDIO DEL EFECTO DEL SOLVENTE EN LA DESCRIPCION DE LA ESTRUCTURA ELECTRÓNICA DE (+)-CATEQUINA Y EN EL CALCULO DE ENTALPÍAS DE DISOCIACIÓN DE ENLACES O—H Y POTENCIALES DE IONIZACIÓN

Erika N. Bentz^a, Alicia B. Pomilio^c, Rosana M. Lobayan^d

^a Instituto de Investigaciones Científicas (IDIC), Facultad de Ingeniería, Universidad de la Cuenca del Plata, Lavalle 50, 3400-Corrientes, Argentina.

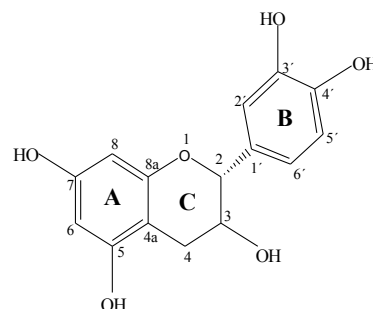
^b Instituto de Bioquímica y Medicina Molecular (IBIMOL- UBA y CONICET), Facultad de Farmacia y Bioquímica/Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, C1113 Buenos Aires, Argentina.

^d 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

Los flavonoides incluyen a un amplio grupo de fitocompuestos ampliamente distribuidos en la naturaleza y la catequina es un miembro representativo de él. Aunque en los últimos años el rol de los flavonoides como antioxidantes es sujeto de intensas investigaciones tanto teóricas como experimentales la base molecular de su mecanismo de acción no está establecida aún, como consecuencia del escaso conocimiento de sus propiedades intrínsecas.

En este trabajo se presenta un estudio del efecto del solvente acuoso sobre la distribución electrónica de (+)-catequina y su efecto en índices primarios de la capacidad captadora de radicales libres. Los resultados se complementan y racionalizan con un análisis AIM (Atoms in Molecules) de la topología de la densidad de carga y de los Orbitales Naturales de Enlace (NBO). La interpretación de los mismos se enriquece con el conocimiento acumulado de la distribución electrónica de (4 α →6'', 2 α →O→1'')-fenilflavano sustituido según R'=H y R=H, OH y OCH₃ [1-3, 5].



Esquema de la molécula de Catequina

METODOLOGIA

Se optimizan las estructuras de los confórmeros de mínima energía obtenidos a partir del análisis en fase gaseosa al nivel B3LYP/6-311++G** teniendo en cuenta el efecto del solvente mediante el Modelo del Continuo Polarizable (PCM) [4]. Los valores de energía se refinan utilizando el conjunto base 6-311++G** y se corrigen por EPC (Energía de punto cero) al nivel B3LYP/6-31G**.

Los antioxidantes pueden inactivar los radicales libres principalmente mediante la transferencia de un átomo de H y la transferencia de un electrón, consecuentemente su reactividad puede ser estimada por el cálculo del valor de la entalpía de disociación del enlace (EDE) y el potencial de ionización (PI) respectivamente.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

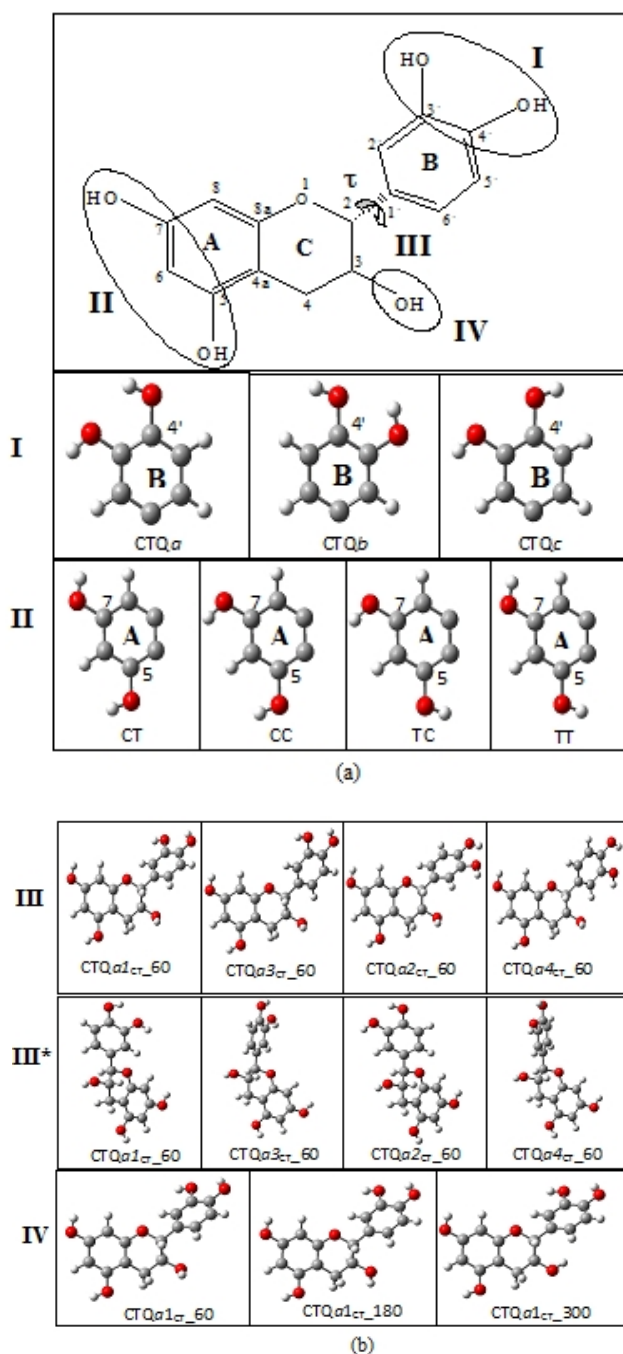
La inclusión del efecto del solvente acuoso mediante el uso del modelo PCM, modifica el espacio conformacional descrito en vacío [5]. La reoptimización de las estructuras de mínima energía halladas en vacío siempre conduce a rotámeros tipo Z1, lo que se explica en base a la elevada inestabilidad de los rotámeros tipo Z2 en vacío.

Todas las estructuras son más estables en solución que en fase gaseosa tal como se espera; y en promedio la diferencia en los valores de energía para las estructuras en solvente acuoso y en vacío es de 14.0 kcal.mol⁻¹. Estos resultados indican la menor estabilización en solución de (+)-catequina con respecto a (4 α →6'',2 α →O→1'')-fenilflavano sustituidos según R'=H y R=OH [2].

Los parámetros estructurales correspondientes a las estructuras optimizadas en solución muestran pequeños cambios con respecto a los valores obtenidos en vacío, observándose un alargamiento de todos los enlaces con excepción de los enlaces C—O los cuales en general se acortan en solución.

El solvente acuoso hace que los sustituyentes OH se dispongan más cercanos al plano de los anillos a los cuales están unidos. Se concluye además que en (+)-catequina el solvente afecta mayormente la posición del anillo B respecto al sistema A-C y modifica la posición de los grupos OH del mismo anillo, sin influir tanto en el anillo de tipo resorcinol.

Se muestra que los parámetros topológicos de los Puntos Críticos de Enlace E no se ven sensiblemente afectados por la inclusión del solvente; sin embargo se encuentran cambios en los Puntos Críticos Nucleares (PCN) en solución, concluyéndose que los más afectados son los correspondientes a los átomos de hidrogeno pertenecientes a los grupos oxhidrilo que disminuyen hasta en un 4.0% con respecto a los valores en fase gaseosa.



Tanto en fase gaseosa como en solución, el valor promedio de elipticidad (ϵ) es mayor en los enlaces del anillo A que en los enlaces del anillo B, encontrándose mayor disminución en el anillo B indicando también mayor efecto del solvente sobre el anillo B en (+)-catequina.

Existen deslocalizaciones de carga específicas que explican el ordenamiento energético, y un análisis de Orbitales Naturales de enlace (NBO) permite describirlas, caracterizando los efectos hiperconjugativos de deslocalización de carga relevantes en la estabilización de las estructuras.

Analizando el potencial electrostático molecular se muestra que los sitios más susceptibles al ataque electrofílico están localizados sobre los átomos de oxígeno. Se demuestra también la mayor reactividad de la (+)-catequina en solución acuosa.

El mayor carácter donador de los enlaces O—H y la mayor disminución de la densidad en los PCNs de sus átomos de hidrógeno, respecto a la fase gaseosa, correlaciona con el incremento del valor positivo de $V(r)$ sobre los átomos de hidrógeno de los grupos oxhidrilo pertenecientes a los anillos de tipo catecol y resorcinol en solución.

El rol donador de los pares libres de los átomos de oxígeno pueden tanto aumentar como disminuir en solución dependiendo de su ubicación en el sistema y a mayor (menor) rol donador se observa disminución (aumento) de los valores negativos de $V(r)$.

Se observa que los valores de EDE relevantes aumentan en solución mientras que los valores de PI disminuyen. El análisis NBO permite describir los efectos de deslocalización de carga subyacentes a la variación de las entalpías de disociación del enlace O—H y los potenciales de ionización en solución acuosa.

REFERENCIAS

- [1] Bentz E.N., Jubert A.H., Pomilio A.B., Lobayan R.M., *J. Mol. Model* (2010) 16: 1895-1909.
- [2] Lobayan R.M., Bentz E.N., Jubert A.H., Pomilio A.B., *J. Mol. Model* (2012) 18: 1667-1676.
- [3] Lobayan R.M., Bentz E.N., Jubert A.H., Pomilio A.B., *J. Comput. Theor. Chemistry* (2013) 1006: 37-46.
- [4] Miertus S., Scrocco E., Tomasi J., *J Chem Phys* (1981) 55: 117–129.
- [5] Bentz E.N., Pomilio A.B., Lobayan R.M., *J. Mol. Model* (2014) 20: 2105-2118.