



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**POSGRADO EN CIENCIA E INGENIERÍA DE MATERIALES
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES**

**ESTUDIO DE MATERIALES CON POTENCIAL ACTIVIDAD
ANTIRRADICAL: CÚMULOS MIXTOS DE ORO-BORO Y OMOCROMOS**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTORA EN CIENCIA E INGENIERÍA DE MATERIALES**

**PRESENTA:
YANET ROMERO NAVA**

**TUTORA PRINCIPAL
ANA MARÍA MARTINEZ VÁZQUEZ
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES, UNAM**

**MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
ELIZABETH CHAVIRA MARTÍNEZ
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES, UNAM
RUBICELIA VARGAS FOSADA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA IZTAPALAPA**

MÉXICO D.F., DICIEMBRE DE 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

Durante los últimos cuatro años siempre estuve rodeada de personas que dejaron en mí lo mejor de ellos mismos, por esa razón quiero agradecerles a todos aquellos que permanecieron a mi lado en este largo e importante trayecto:

Principalmente a la Doctora Ana María Martínez Vázquez por todo el apoyo que recibí de su parte. Por sus consejos y sugerencias tan valiosos que no se limitaban sólo al ámbito académico. Por la amistad brindada y el apoyo en los momentos difíciles.

De igual forma agradezco a las Doctoras Elizabeth Chavira Martínez y Rubicelia Vargas Fosada, por formar parte de mi comité tutor y brindarme semestre a semestre valiosos consejos y sugerencias.

A los miembros del jurado: Dra. Annia Galano Jiménez, Dr. Roberto Salcedo Pintos, Dr. Marcelo Galvan y Dr. Alberto Vela Amieva por sus valiosos comentarios y sugerencias con los cuales se vio enriquecido este trabajo.

Al posgrado en Ciencia e Ingeniería de Materiales, en particular a Esther por recibirme siempre con una sonrisa y resolver una y otra vez todas mis dudas. Asimismo agradezco el apoyo financiero otorgado a través del Programa de Apoyo a los Estudios de Posgrado (PAEP) para la asistencia a cursos y congresos.

Al Instituto de Investigaciones en Materiales de la UNAM por el espacio otorgado para la realización de este proyecto.

Finalmente agradezco al CONACyT por el apoyo financiero otorgado para el desarrollo de este trabajo de investigación a través de la beca con número 332509.

Resumen

El estudio de la capacidad antirradical de sustancias y materiales ha ganado importancia en las últimas décadas debido a la relación existente entre la presencia de radicales libres y padecimientos como el cáncer, la arterosclerosis o el Alzheimer. Si bien los organismos vivos cuentan con procesos naturales para defenderse de los daños que pueden producir los radicales a las células, el envejecimiento, el deterioro ambiental o algunas conductas poco saludables pueden significar un aumento en la cantidad de radicales libres, propiciando estrés oxidativo y con ello el desarrollo de enfermedades. Cuando se tiene un aumento en la cantidad de radicales libres, se requiere de sustancias que los combatan o eliminen.

Las sustancias que tienen la capacidad de actuar como antirradicales incluyen materiales tanto naturales como sintéticos. Si bien existe un gran interés en estudiar su capacidad antirradical con el objetivo de emplearlas como agentes que minimicen o combatan el estrés oxidativo, las aplicaciones potenciales de cada una de ellas depende de sus propiedades intrínsecas. Desde este punto de vista, en este trabajo se realiza un análisis sobre la capacidad que presentan los pigmentos naturales conocidos como omocromos para combatir radicales libres, de igual forma se analiza la capacidad para combatir al radical $\text{OH}\cdot$ de cúmulos de oro a los que se les introduce un átomo de boro, así como los cambios en la reactividad de los mismos debido a la presencia del boro cuando se consideran las especies OH^- y H^+ .

Los omocromos son pigmentos naturales que se encuentran principalmente en artrópodos e insectos y son los principales productos obtenidos de la ruta metabólica del triptófano. Este grupo de colorantes naturales, constituidos principalmente por la kinurenina, el ácido kinurénico, la 3-hidroxikinurenina, la xantomatina y la omatina D, abarcan tonalidades como el amarillo brillante, anaranjado, café, rojo e incluso púrpura y violeta. Tanto para la kinurenina como para la 3-hidroxikinurenina y el ácido kinurénico se han encontrado propiedades antirradicales. Sin embargo, estudios recientes en el campo de la neurología han mostrado que además, la presencia de estas moléculas en procesos cerebrales podría estar relacionada con diferentes desordenes neurológicos. A pesar de los resultados experimentales, no existen análisis teóricos sobre la capacidad antirradical de los omocromos, así como tampoco se conoce el mecanismo de reacción que les confiere tal propiedad.

En la actualidad, los cúmulos de oro son ampliamente estudiados debido a que han mostrado tener una gran reactividad química, además de presentar propiedades catalíticas. Estudios recientes han mostrado que el tamaño y la forma de los cúmulos de oro influyen directamente en su reactividad y más particularmente en su capacidad antirradical. Los resultados reportados en la literatura indican que los cúmulos planos de oro constituidos por hasta 19 átomos presentan una marcada capacidad antirradical. De igual forma, se han reportado trabajos en los que se analiza la interacción de los cúmulos de oro con otros átomos, entre ellos la plata y el boro. Estudios en los que se analizan las propiedades químicas de cúmulos planos de boro a los que se les añade uno o más átomos de oro, han mostrado que la afinidad electrónica se incrementa conforme aumenta el número de átomos presentes en el sistema. Pese a estos resultados no se cuenta con un análisis sobre la influencia que tiene en la capacidad antirradical la presencia de un átomo de boro al ser sustituido en cúmulos de oro.

Considerando lo anterior, este trabajo se centra en estudiar desde el marco teórico de la Teoría de los Funcionales de la Densidad la capacidad antirradical tanto de los pigmentos omocromos como de los cúmulos mixtos de oro-boro. Para ello, se realiza una búsqueda de las geometrías más estables en cada caso y se estudian los mecanismos principales para combatir el estrés oxidativo, que son la transferencia electrónica, la transferencia de átomo de hidrógeno y la formación del aducto con el radical.

Los principales resultados para omocromos indican que la transferencia electrónica cuando las moléculas se encuentran en un medio polar es energéticamente posible entre la kinurenina, la 3-hidroxikinurenina y la omatina D con el radical $\text{OH}\cdot$. La transferencia de un átomo de hidrógeno es termodinámicamente posible con todos los omocromos. Para este mecanismo, la omatina D resulta ser el mejor antirradical de todos los pigmentos considerados. Finalmente, la formación del aducto es posible para todos los pigmentos cuando se considera el radical $\text{OH}\cdot$. Con el radical $\text{CH}_3\text{O}\cdot$ la formación del aducto es posible para la xantomatina y la omatina D. Al realizar la comparación entre los diferentes pigmentos se encuentra nuevamente que la omatina D es el mejor antirradical mediante el mecanismo de formación del aducto.

En el caso de los cúmulos se encuentra que el introducir un átomo de boro en cúmulos de oro, las estructuras incrementan su simetría. Además los cúmulos mixtos de oro-boro resultan ser mejores donadores de electrones que aquéllos que involucran únicamente átomos de oro. Debido a la naturaleza de los cúmulos, el mecanismo de transferencia de un átomo de hidrógeno no se puede analizar en estos materiales. Al introducir un átomo de boro se observa que la reactividad de los cúmulos con las especies H^+ , $\text{OH}\cdot$ y OH^- se incrementa respecto a la de los cúmulos de oro. Los sitios activos en los cúmulos mixtos de oro-boro corresponden a aquellos en que se ha introducido el átomo de boro.

Summary

The study of the antiradical ability of substances and material has gained importance in recent decades because of the relationship between the presence of free radicals and diseases such as cancer, atherosclerosis and Alzheimer's disease, among others. While living organisms have natural processes of defense against radical induced damage into the cells, aging, environmental degradation or unhealthy behaviors may mean an increase in the amount of free radicals leading to oxidative stress and disease development.

Substances that have the ability to act as antiradical include natural and synthetic materials. Although there is great interest in studying the antiradical capacity in order to use them as agents that minimize or fight oxidative stress, the potential applications of each depends on its intrinsic properties. From this point of view, in this thesis an analysis of the antiradical capacity of both natural and synthetic substances is performed. On the one hand the ability that present the omochrome to fight free radicals is studied, and on the other changes in the reactivity of gold clusters by introducing a boron atom are analyzed.

Omochrome are natural pigments principally found in arthropods and insects, they are the main products obtained from the metabolic pathway of tryptophan. This group of natural dyes, mainly are composed of kynurenine, kynurenic acid, 3-hydroxykynurenine, xanthommatin and ommatin-D, include colors like bright yellow, orange, brown, red and even purple and violet. For kynurenine, 3-hydroxykynurenine and kynurenic acid has been found antiradical properties. However, recent studies in the field of neuroscience have shown that the presence of these molecules in brain processes may be associated with various neurological disorders. Despite the experimental results, there is no theoretical analysis on the antiradical capacity of omocromos, nor on the reaction mechanism conferring such properties.

Cuurrently gold clusters are widely studied because it has been demosntrated that they have a high chemical reactivity, in addition to have catalytic properties. Recent studies have shown that the size and shape of gold clusters directly influence their antiradical capacity. The results reported in the literature indicate that the planar clusters with up to 19 atoms exhibit a marked antiradical capacity. Likewise, there are studies that analyzes an a interaction of gold clusters with other atoms, including boron. However, there is not an analysis of the influence of an atom of boron on the antiradical capacity of clusters.

This work focuses on studying, from the theoretical framework of the Density Functional Theory, the antiradical capacity of omochrome pigments and mixed gold-boron clusters. To do this, a search for the most stable geometries in each case is performed and the main mechanisms to combat oxidative stress are studied: electron transfer, hydrogen atom transfer and the radical adduct formation.

The main results for omochrome indicate that electron transfer, when the molecules are in a polar medium, is energetically possible between kynurenine, 3-hydroxykynurenine and ommatin D with $OH\cdot$ radical. The hydrogen atom transfer is thermodynamically possible with all omochrome. For this mechanism, the ommatin D turns out to be the best of all pigments antiradical considered. Finally, adduct formation is possible for all pigments when considering the radical $OH\cdot$. Radical adduct formation with $CH_3O\cdot$ is possible for xanthommatin and ommatin D. Ommatin D is the best antiradical by adduct formation mechanism.

Introducing a boron atom in gold clusters increase their symmetry. Gold-boron clusters are better electron donors than those involving gold atoms. Due to the nature of the clusters, the hydrogen atom transfer mechanism can not be analyzed in these materials. The reactivity of gold-boron clusters with H^+ , $OH\cdot$ and OH^- is greater than the corresponding of gold clusters. The active sites in mixed gold-boron clusters correspond to those in which was replaced the boron atom.

Índice general

Resumen	I
Summary	III
1. <i>Introducción</i>	1
Bibliografía del capítulo	8
2. <i>Fundamentos</i>	12
2.1. Radicales libres y estrés oxidativo	12
2.2. Omocromos	14
2.3. Cúmulos metálicos	23
Bibliografía del capítulo	26
3. <i>Objetivos</i>	32
3.1. Objetivo general	32
3.2. Objetivos específicos	32
4. <i>Marco teórico</i>	34
4.1. Teoría de los Funcionales de la Densidad	34
4.2. Caracterización estructural de sistemas moleculares	38
4.3. Mecanismos de reactividad	40
4.4. Metodología	44
Bibliografía del capítulo	48

5. Resultados y discusión	51
5.1. Omocromos	51
Análisis conformacional	51
Optimización de geometrías	67
Espectro de absorción UV-VIS	75
Actividad antirradical	76
5.2. Cúmulos mixtos de oro-boro	105
Optimización de las geometrías	105
Reactividad	106
Bibliografía del capítulo	112
6. Conclusiones	114
6.1. Omocromos	114
6.2. Cúmulos mixtos de oro-boro	117
7. Perspectivas	118
Escuelas, congresos y cursos	120
Antirradical capacity of ommochromes	121
Boron as intruder in planar gold clusters. How does its presence modify reactivity?	127

Capítulo 1

Introducción

En la biología el color juega un papel fundamental no sólo para generar diversidad, sino también para la comunicación entre organismos de igual o diferente especie. Físicamente, la naturaleza del color reside en la longitud de onda de la luz reflejada y absorbida por un objeto. De igual forma, la expresión de un color en el mundo animal se debe a la reflexión de algunos componentes de la luz blanca incidente en el cuerpo de un organismo. Si esta reflexión y absorción de la luz es resultado de las características físicas de la piel del animal, se habla de color estructural, mientras que si es debida a características químicas, se denomina color pigmentario. Así, los pigmentos son moléculas que se localizan en células especializadas llamadas cromatóforos. En tejidos animales o vegetales pueden existir diferentes pigmentos; sin embargo, la expresión de un color en particular se debe al predominio de uno o varios de ellos. Los principales pigmentos del mundo animal abarcan a las melaninas, carotenos, derivados purínicos como la guanina, flavina o pteridinas, algunos pigmentos involucrados en el sistema respiratorio como la hemoglobina o la hemocianina, las porfirinas, las bilinas, y los omocromos.

Los pigmentos no sólo tienen como función el colorear los tejidos. La clorofila por ejemplo, juega un papel fundamental en la fotosíntesis. Otros como la melanina, protegen a las células del daño por radiación ultravioleta. Diferentes estudios realizados en el campo de la ecología y la biología permiten reconocer en los pigmentos distintas funciones como la de diferenciar a un individuo por género o especie, permitir el mimetismo y el camuflaje, anunciar la madurez sexual e incluso evaluar cuán saludable se encuentra un individuo dependiendo de los colores que expresa. En este sentido, los pigmentos han sido estudiados recientemente para corroborar su capacidad protectora, la cual ha sido relacionada entre otras cosas con su capacidad para combatir radicales libres.

Un radical libre es una especie química que se caracteriza por tener un número impar de electrones, lo cual implica que uno o más electrones se encuentran desapareados y por lo

tanto la especie es más inestable, aumentando con ello su capacidad de reaccionar con otras moléculas. En organismos saludables, la cantidad de radicales libres es baja debido a que existe un balance entre ellos y las especies capaces de eliminarlos o inhibirlos, a las cuales se les da el nombre de antirradicales o especies atrapadoras de radicales libres. Cuando la concentración de radicales libres es alta debido a un desequilibrio entre ellos y los antirradicales, se presenta estrés oxidativo, el cual puede llegar a ser muy perjudicial ya que se ha reportado su relación directa con el desarrollo de enfermedades que incluyen al cáncer, la arterosclerosis, algunos desórdenes cardiovasculares y neurológicos como el Alzheimer, entre otras[13, 27, 7].

El estudio sobre la capacidad antirradical en pigmentos naturales se ha incrementado debido a su importancia para combatir el estrés oxidativo. Este es el caso de los carotenoides, que son pigmentos de tonalidades amarillas, anaranjadas y rojas, para los cuales se ha comprobado teórica y experimentalmente su capacidad antioxidante[1]. La capacidad antirradical de otros pigmentos como los omocromos, presentes principalmente en artrópodos o insectos, han sido ampliamente estudiadas en el ámbito experimental, pero la información teórica acerca de sus propiedades antirradicales es mínima o en algunos casos inexistente.

Algunos análisis experimentales sugieren que los omocromos actúan como antirradicales[15] protegiendo al cuerpo de ciertos insectos contra la fotodestrucción ultravioleta[35], permitiendo de esta forma que puedan permanecer por tiempo prolongado bajo el sol sin sufrir daño. Los omocromos son los principales productos de la ruta metabólica del triptófano, entre los cuales se encuentran la kinurenina, el ácido kinurénico, la 3-hidroxicinurenina, la xantomatina y la omatina D[14]. La kinurenina y el ácido kinurénico son los responsables de colores amarillos claros, mientras que la 3-hidroxicinurenina, la xantomatina y la omatina D dan la gama de colores amarillo, anaranjado rojo y café[31].

Estudios experimentales realizados principalmente en arañas, larvas y moscas, han permitido proponer como funciones principales de los omocromos el evitar la acumulación excesiva de triptófano en los insectos[28], el cuál puede llegar a resultar tóxico; también se ha visto que protegen a las células visuales fotosensitivas contra la fotodestrucción UV. Asimismo, se cree que actúan como antirradicales y juegan el papel fotoprotector que tiene la melanina en los vertebrados[28, 15]. Finalmente, se cree que los omocromos son utilizados por los animales para el mimetismo, el camuflaje y la señalización^[14, 32].

En el caso particular de la 3-hidroxicinurenina, los experimentos realizados en la mosca de la fruta (*aldrichina grahami*) han evidenciado que posee actividad antirradical similar a la del ácido ascórbico, lo cual protege a las células grasas de la peroxidación[35]. Al mismo tiempo se ha establecido que esta molécula tiene propiedades cancerígenas y neurotóxicas[24]. Incluso se ha reportado que la 3-hidroxicinurenina induce cáncer de vejiga en ratones[15]. En cuanto

a la kinurenina, se ha estudiado su capacidad como atrapador de especies reactivas mediante experimentos *in vivo* con roedores[33].

El principal interés en estos compuestos se debe a que, si bien existen resultados experimentales concernientes a su capacidad antirradical, no existen análisis teóricos que estudien la actividad antirradical de estas moléculas y los mecanismos que les confieren estas propiedades. Aunado a lo anterior, las potenciales aplicaciones y la relación de los pigmentos con el comportamiento animal representan un área de gran interés para la química y la biología.

Además de los pigmentos naturales que son útiles para combatir el estrés oxidativo, existen otros sistemas artificiales que pueden servir para este propósito. Este es el caso de los cúmulos metálicos, como lo son los cúmulos mixtos de oro-boro.

Los cúmulos son agregados de átomos que surgen en el proceso de crecimiento de un sólido y que han sido muy estudiados debido a que presentan propiedades electrónicas diferentes a aquellas que tendrían si se tratase de un material compuesto por los mismos átomos pero a mayor escala. Debido a su tamaño, el cual se encuentra en la escala de los nanómetros, se consideran el punto intermedio entre las moléculas y los sólidos. Las propiedades que exhiben pueden incluir algunas que son características de uno de estos dos campos de la materia.

Los cúmulos metálicos han sido de gran interés ya que juegan un papel fundamental en diferentes sistemas químicos. Aquellos constituidos por metales de transición pueden ser utilizados para modelar la reactividad de centros metálicos en procesos catalíticos. En cuanto a los cúmulos formados por átomos de oro se ha encontrado que estos tienen múltiples aplicaciones, las cuales incluyen su uso como catalizadores o en la generación de nuevos materiales que pueden ser utilizados como sensores[34, 29, 37, 36, 2, 10, 23, 25]. Aunado a lo anterior, el oro presenta una gran conductividad eléctrica, lo que lo vuelve un componente frecuente en dispositivos electrónicos. Diferentes estudios muestran que los cúmulos de oro absorben monóxido de carbono[36] y que son reactivos con la molécula de O_2 . Además, al analizar sus propiedades ópticas se ha encontrado que pueden ser utilizados tanto en el diagnóstico como en la terapia para el cáncer[10].

El oro es un átomo con propiedades diferentes a las de otros metales debido a los efectos relativistas que presenta. Su configuración electrónica es de capa cerrada $5d$ y un electrón en la capa $6s$, similar a la de los metales alcalinos[26, 25]. Sin embargo, el tamaño grande del núcleo provoca que los electrones cercanos a este se muevan a grandes velocidades, dando lugar a efectos relativistas. Estos efectos provocan que los cúmulos de oro presenten una reactividad particular.

Los estudios realizados con cúmulos de oro indican que estos pueden adoptar diferentes geometrías en dos y tres dimensiones. Entre ellas se incluyen las estructuras planas, esféricas

o piramidales[30, 8]. Si bien todas estas geometrías son similares en términos energéticos, se ha encontrado que las estructuras planas resultan ser más estables cuando se consideran cúmulos con un número menor a trece átomos[30, 19].

Debido a que la geometría y el tamaño de una especie química está íntimamente relacionada con sus propiedades químicas, es de esperar que al modificarse uno o ambos aspectos, propiedades como la reactividad puedan alterarse. Existen reportes en la literatura que evidencian este comportamiento en cúmulos de oro[19]. Por ejemplo, en un estudio realizado en cúmulos de hasta 19 átomos se encontró que presentan actividad química frente a especies como el C_2H_4 , el CO, la adenina, la guanina y la citosina.

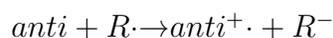
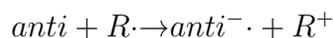
El creciente interés en los cúmulos de oro ha llevado al análisis de su interacción con otros átomos, entre los cuales se encuentra el boro[38, 40]. Los cúmulos mixtos de oro-boro son particularmente interesantes debido a que ambos son elementos cuyos cúmulos presentan geometrías planas o cuasiplanas[16].

Desde este punto de vista resulta de gran interés estudiar el efecto que puede tener en las propiedades de los cúmulos de oro el sustituir un átomo de boro. En particular se desea analizar los posibles cambios en la reactividad, y por lo tanto, en la capacidad antirradical de estos cúmulos mixtos de oro-boro.

El estudio teórico de las propiedades antirradicales de diversas sustancias, entre ellas los carotenos y los cúmulos metálicos, ha sido de gran relevancia en los últimos años debido a su potencial impacto tanto en las ciencias médicas como en desarrollos tecnológicos. La capacidad antirradical de diferentes especies químicas se puede estudiar a través del análisis de los mecanismos que presentan para combatir a los radicales libres. Los estudios teóricos actuales se basan principalmente en los mecanismos de transferencia electrónica, transferencia de átomo de hidrógeno y la formación del aducto[1, 17, 3, 5].

Esquemáticamente estos mecanismos se presentan en las siguientes formas:

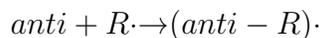
Transferencia electrónica



Transferencia de átomo de hidrógeno



Formación del aducto



donde anti es la especie antirradical, $R \cdot$ es el radical libre, $anti-H$ es el antirradical sin el átomo de hidrógeno y $anti-R$ es el aducto formado entre el antirradical y el radical libre.

En cuanto a la formación del aducto, esta se puede llevar a cabo con un radical libre o con cualquier otra especie. Cuando se da el enlace con un radical, se le da el nombre de aducto radical. Para el caso de los omocromos se estudiará la formación del aducto con el radical, mientras que para los cúmulos mixtos de oro-boro se consideran además otras especies no radicalarias.

Para el análisis de estos mecanismos entre las diferentes especies químicas y los radicales libres se ha recurrido ampliamente a la Teoría de los Funcionales de la Densidad (TFD), la cual ha resultado ser una herramienta poderosa en la descripción y predicción de las propiedades antirradicales[3, 39, 17, 5, 18].

La TFD es un modelo que permite estudiar la estructura electrónica de átomos y moléculas utilizando la densidad electrónica como variable fundamental. De esta forma la energía total se expresa en términos de la densidad electrónica y no de la función de onda. Es decir, la energía total de un sistema de electrones es un funcional de la densidad electrónica en una posición determinada. La densidad electrónica es el número de electrones presentes en un volumen determinado, por lo que es una variable que no depende de la posición de cada uno de los electrones.

Una ventaja de este modelo sobre aquéllos que utilizan la función de onda es que la densidad es función sólo de la posición, mientras que la función de onda para N electrones depende de $4N$ variables: coordenadas espaciales y espín. Además, la densidad electrónica es una cantidad fácil de interpretar y puede ser medida experimentalmente. Sin embargo, la TFD presenta la desventaja de que no se conoce de manera exacta el funcional que relaciona la densidad electrónica con la energía del sistema, por lo que en la práctica se usan funcionales aproximados[11, 12, 9].

Los cálculos de química cuántica basados en la TFD se han empleado para estudiar, entre otros temas, la reactividad y la capacidad antirradical de diversas especies moleculares. Uno de los logros más importantes de la TFD ha sido el dar sustento a parámetros de reactividad

química como la electronegatividad y la dureza, los cuales comenzaron siendo conceptos totalmente empíricos[6, 4].

En cuanto a la actividad antirradical, la TFD ha resultado útil en el estudio de los diferentes mecanismos para combatir radicales libres. Parámetros como la energía de ionización, la afinidad electrónica, y las energías de formación entre moléculas han sido de gran utilidad. En el caso de la transferencia electrónica se puede analizar si una especie es capaz de transferir carga a partir de la energía de ionización y la afinidad electrónica[19, 39]. El estudio de la termodinámica de las reacciones resulta una herramienta útil en el análisis de sustancias con potencial actividad antirradical, pues es posible saber a través de las energías de formación si la transferencia tendrá lugar o no[21]. Otro campo de estudio tiene que ver con el análisis de la cinética de las reacciones. Al evaluar las constantes y velocidades de reacción en cada uno de los mecanismos, es posible determinar si una especie es antirradical y que tan eficaz es respecto a otras ya reportadas[3].

Teniendo en cuenta lo anterior, se ha determinado que el presente trabajo de investigación se centre en analizar la capacidad antirradical de los pigmentos omocromos y de los cúmulos mixtos de oro-boro. En cuanto a los omocromos se estudia a la kinurenina, el ácido kinurénico, la 3-hidroxykinurenina, la xantomatina y la omatina D. Una representación esquemática de estas moléculas se presenta en la Figura 1.1. Por otro lado, los cúmulos mixtos de oro-boro a estudiar consideran aquellos formados por hasta nueve átomos, cuyas fórmulas químicas son Au_NB con $N=2-8$.

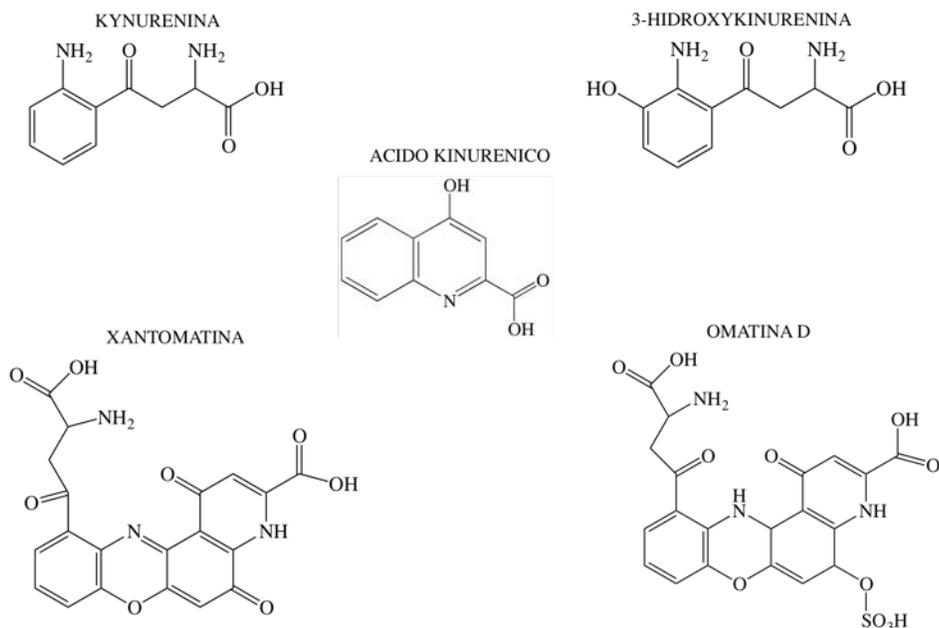


Figura 1.1: Pigmentos omocromos a los que se les realizará el análisis de propiedades antirradicales.

Una de las características principales de los pigmentos biológicos es que se encuentran inmersos en medios acuosos y ante la presencia de lípidos. Por esta razón resulta conveniente

realizar también, el modelado de estas sustancias en presencia de disolventes que emulen estos medios.

Debido a que en algunos casos se cuenta con la caracterización experimental de los diferentes pigmentos, se tomarán en cuenta aspectos como la longitud de onda en que emiten los compuestos para evaluar el método utilizado en el análisis teórico.

Antes de analizar la capacidad antirradical de cada molécula o cúmulo es necesario determinar la estructura más estable. Es por esta razón que el análisis comienza con la optimización de las geometrías para determinar parámetros geométricos que puedan ser relevantes en el proceso de transferencia. El cálculo de la longitud de onda máxima para cada uno de los pigmentos se hace utilizando la geometría optimizada.

Dentro de los mecanismos mencionados anteriormente se espera que la transferencia electrónica sea el proceso más rápido y eficiente para inhibir a los radicales libres. Por esta razón, como punto de inicio para el análisis de la actividad antirradical, se estudia la transferencia electrónica entre los omocromos y diferentes especies radicales, cabe mencionar que este análisis se realiza tanto para los omocromos neutros como para las especies aniónicas. Debido a que se trata de moléculas orgánicas que se encuentran en medio acuoso, para las moléculas neutras se realiza el análisis para la transferencia electrónica para los zwitteriones correspondientes a cada molécula. Para ello se obtienen las energías de ionización y las afinidades electrónicas de cada especie. En el caso de los cúmulos de oro, los parámetros utilizados son la electronegatividad electroaceptora χ^+ y la electronegatividad electrodonadora χ^- , las cuales involucran una relación sencilla entre la energía de ionización y la afinidad electrónica. Si bien la transferencia de electrones permite evaluar la capacidad de diversas especies para donar y aceptar electrones, resulta importante llevar a cabo una comparación con otras especies antirradicales. Por ello se utiliza un método gráfico de comparación denominado Mapa Donador Aceptor, mediante el cual se puede comparar directamente la capacidad de donar y aceptar carga entre diferentes especies[20, 22]. Todos estos cálculos se realizarán considerando que los pigmentos se encuentren inmersos en medio polar (agua). Para los cúmulos mixtos de oro-boro todo el estudio se hace en fase gaseosa.

Respecto a la transferencia del átomo de hidrógeno, el cual sólo puede realizarse para los pigmentos omocromos, se lleva a cabo el cálculo de las energías libres de Gibbs de la reacción de disociación para evaluar su viabilidad desde el punto de vista de la termodinámica. En este análisis se toma en cuenta que existen diferentes átomos de hidrógeno que pueden ser transferidos. Adicionalmente, y para complementar el análisis de este mecanismo, se estudia la cinética de la reacción a través de las estructuras de transición y las energías de activación.

Finalmente, tanto para omocromos como para cúmulos mixtos de oro-boro se analiza el mecanismo de formación del aducto a través de las energías libres de Gibbs de formación.

Los resultados obtenidos se comparan para determinar cuál de los pigmentos resulta ser el mejor antirradical en términos de los mecanismos mediante los cuales puede atacar o eliminar radicales libres. Para los cúmulos, se realiza una comparación entre aquellos que incluyen un átomo de boro y los formados exclusivamente por átomos de oro.

Los análisis realizados en este trabajo de investigación tienen como objetivo principal el estudiar la actividad antirradical de ciertos materiales naturales y sintéticos a través de la teoría de los funcionales de la densidad. Estos resultados son de gran importancia debido a las potenciales aplicaciones de estas sustancias en la rama de los materiales aplicados, la medicina, la biología y la tecnología.

Bibliografía del capítulo

- [1] G. W. Burton and K. U. Ingold, "Beta-carotene: an unusual type of lipid antioxidant," *Science*, vol. 224, no. 4649, pp. 569–573, 1984.
- [2] M.-C. Daniel and D. Astruc, "Gold nanoparticles: assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology," *Chemical reviews*, vol. 104, no. 1, pp. 293–346, 2004.
- [3] L. Estévez and R. A. Mosquera, "A density functional theory study on pelargonidin," *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 111, no. 43, pp. 11100–11109, 2007.
- [4] J. L. Gázquez, "Perspectives on the density functional theory of chemical reactivity," *Journal of the Mexican Chemical Society*, vol. 52, no. 1, pp. 3–10, 2008.
- [5] A. Galano, J. R. Alvarez-Idaboy, M. Francisco-Márquez, and M. E. Medina, "A quantum chemical study on the free radical scavenging activity of tyrosol and hydroxytyrosol," *Theoretical Chemistry Accounts*, vol. 131, no. 3, pp. 1–12, 2012.
- [6] J. L. Gázquez, A. Cedillo, and A. Vela, "Electrodonating and electroaccepting powers," *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 111, no. 10, pp. 1966–1970, 2007.
- [7] B. I. Giasson, H. Ischiropoulos, V. M.-Y. Lee, and J. Q. Trojanowski, "The relationship between oxidative/nitrative stress and pathological inclusions in alzheimer and parkinson diseases 1, 2," *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 32, no. 12, pp. 1264–1275, 2002.
- [8] H. Häkkinen and U. Landman, "Gold clusters (Au_n , $2 < n < 10$) and their anions," *Physical Review B*, vol. 62, no. 4, p. R2287, 2000.
- [9] P. Hohenberg and W. Kohn, "Inhomogeneous electron gas," *Physical review*, vol. 136, no. 3B, p. B864, 1964.

- [10] X. Huang, P. K. Jain, I. H. El-Sayed, and M. A. El-Sayed, *Gold nanoparticles: interesting optical properties and recent applications in cancer diagnostics and therapy*. Future Medicine, 2007.
- [11] W. Kohn, A. D. Becke, and R. G. Parr, “Density functional theory of electronic structure,” *The Journal of Physical Chemistry*, vol. 100, no. 31, pp. 12974–12980, 1996.
- [12] W. Kohn and L. J. Sham, “Self-consistent equations including exchange and correlation effects,” *Physical Review*, vol. 140, no. 4A, p. A1133, 1965.
- [13] M. T. Lin and M. F. Beal, “Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases,” *Nature*, vol. 443, no. 7113, pp. 787–795, 2006.
- [14] B. Linzen, *Advances in Insect Physiology*, vol. 2, ch. The tryptophan to ommochrome pathway in insects, pp. 177–246. Academic Press, 1975.
- [15] R. Lugo-Huitron, T. Blanco-Ayala, P. Ugalde-Muniz, P. Carrillo-Mora, J. Pedraza-Chaverri, D. Silva-Adaya, P. Maldonado, I. Torres, E. Pinzón, E. Ortiz-Islas, *et al.*, “On the antioxidant properties of kynurenic acid: free radical scavenging activity and inhibition of oxidative stress,” *Neurotoxicology and teratology*, vol. 33, no. 5, pp. 538–547, 2011.
- [16] E. Malinina, V. Drozdova, A. Y. Bykov, O. Belousova, I. Polyakova, K. Y. Zhizhin, and N. Kuznetsov, “Complexes of gold clusters with the closo-borate anions $b_{10}h_{10}2^-$ and $b_{12}h_{12}2^-$,” in *Doklady Chemistry*, vol. 414, pp. 137–139, Springer, 2007.
- [17] A. Martínez, A. Galano, and R. Vargas, “Free radical scavenger properties of α -mangostin: thermodynamics and kinetics of hat and raf mechanisms,” *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 115, no. 43, pp. 12591–12598, 2011.
- [18] A. Martínez, E. Hernández-Marin, and A. Galano, “Xanthenes as antioxidants: a theoretical study on the thermodynamics and kinetics of the single electron transfer mechanism,” *Food & function*, vol. 3, no. 4, pp. 442–450, 2012.
- [19] A. Martínez, “Size matters, but is being planar of any relevance? electron donor-acceptor properties of neutral gold clusters up to 20 atoms,” *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 114, no. 49, pp. 21240–21246, 2010.
- [20] A. Martínez, “Donator acceptor map of psittacofulvins and anthocyanins: are they good antioxidant substances?,” *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 113, no. 14, pp. 4915–4921, 2009.
- [21] A. Martínez and A. Barbosa, “Antiradical power of carotenoids and vitamin e: testing the hydrogen atom transfer mechanism,” *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 112, no. 51, pp. 16945–16951, 2008.

- [22] A. Martínez, M. A. Rodríguez-Gironés, A. Barbosa, and M. Costas, “Donator acceptor map for carotenoids, melatonin and vitamins,” *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 112, no. 38, pp. 9037–9042, 2008.
- [23] G. Mazzone, I. Rivalta, N. Russo, and E. Sicilia, “Interaction of co with pdau (111) and pdau (100) bimetallic surfaces: a theoretical cluster model study,” *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 112, no. 15, pp. 6073–6081, 2008.
- [24] A.-M. Myint, Y. K. Kim, R. Verkerk, S. Scharpé, H. Steinbusch, and B. Leonard, “Kynurenine pathway in major depression: evidence of impaired neuroprotection,” *Journal of affective disorders*, vol. 98, no. 1, pp. 143–151, 2007.
- [25] P. Pyykkö, “Theoretical chemistry of gold,” *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 43, no. 34, pp. 4412–4456, 2004.
- [26] P. Pyykko, “Relativistic effects in structural chemistry,” *Chemical Reviews*, vol. 88, no. 3, pp. 563–594, 1988.
- [27] P. H. Reddy, “Amyloid precursor protein-mediated free radicals and oxidative damage: Implications for the development and progression of alzheimer’s disease,” *J. Neurochem.*, vol. 96, no. 1, pp. 1–13, 2006.
- [28] M. Riou and J.-P. Christidès, “Cryptic color change in a crab spider (*misumena vatia*): identification and quantification of precursors and ommochrome pigments by hplc,” *Journal of chemical ecology*, vol. 36, no. 4, pp. 412–423, 2010.
- [29] A. Sanchez, S. Abbet, U. Heiz, W.-D. Schneider, H. Häkkinen, R. Barnett, and U. Landman, “When gold is not noble: nanoscale gold catalysts,” *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 103, no. 48, pp. 9573–9578, 1999.
- [30] P. Schwerdtfeger, “Gold goes nano: From small clusters to low-dimensional assemblies,” *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 42, no. 17, pp. 1892–1895, 2003.
- [31] V. L. Seligy, “Ommochrome pigments of spiders,” *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Physiology*, vol. 42, no. 3, pp. 699–709, 1972.
- [32] I.-M. Tso, C.-P. Liao, R.-P. Huang, and E.-C. Yang, “Function of being colorful in web spiders: attracting prey or camouflaging oneself?,” *Behavioral Ecology*, vol. 17, no. 4, pp. 606–613, 2006.
- [33] P. Ugalde-Muniz, “L-kin como atrapador de especies reactivas y antioxidante en diferentes modelos prooxidantes,” tech. rep., Facultad de Ciencias, UNAM, 2012.

- [34] M. Valden, X. Lai, and D. W. Goodman, "Onset of catalytic activity of gold clusters on titania with the appearance of nonmetallic properties," *Science*, vol. 281, no. 5383, pp. 1647–1650, 1998.
- [35] A. Wadano, Y. Takenaka, and M. Matumoto, "3-hydroxykynurenine as a radical scavenger in the blowfly, *aldrichina grahami*," *Insect biochemistry and molecular biology*, vol. 23, no. 8, pp. 919–925, 1993.
- [36] W. T. Wallace and R. L. Whetten, "Carbon monoxide adsorption on selected gold clusters: highly size-dependent activity and saturation compositions," *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 104, no. 47, pp. 10964–10968, 2000.
- [37] D. H. Wells Jr, W. N. Delgass, and K. T. Thomson, "Density functional theory investigation of gold cluster geometry and gas-phase reactivity with o_2 ," *The Journal of chemical physics*, vol. 117, no. 23, pp. 10597–10603, 2002.
- [38] P. S. West, R. L. Johnston, G. Barcaro, and A. Fortunelli, "The effect of co and h chemisorption on the chemical ordering of bimetallic clusters," *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 114, no. 46, pp. 19678–19686, 2010.
- [39] H.-Y. Zhang and H.-F. Ji, "How vitamin e scavenges dpqh radicals in polar protic media," *New journal of chemistry*, vol. 30, no. 4, pp. 503–504, 2006.
- [40] D. Y. Zubarev, A. I. Boldyrev, J. Li, H.-J. Zhai, and L.-S. Wang, "On the chemical bonding of gold in auro-boron oxide clusters $\text{au}_n\text{bo}_{(n-1-3)}$," *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 111, no. 9, pp. 1648–1658, 2007.

Capítulo 2

Fundamentos

2.1. Radicales libres y estrés oxidativo

Los radicales libres son especies químicas con un número impar de electrones; es decir, tienen una configuración de capa abierta en el que uno o más electrones se encuentran desapareados. Esta configuración les confiere una gran capacidad para crear enlaces con otros átomos, lo que los vuelve muy reactivos. Muchos tienen tiempos de vida corta y se pueden generar por diferentes vías. Cuando un radical libre se enlaza o toma un electrón de otra especie molecular, esta última se convierte a su vez en radical, generándose con ello una reacción en cadena. Sin embargo, esta suele terminar con la recombinación de los radicales para formar moléculas más estables.

Existen diferentes procesos en los que están involucrados los radicales libres, uno de los más destacados por su importancia desde el punto de vista biológico es el de la ruta metabólica del oxígeno. Entre las especies derivadas del oxígeno se encuentran los radicales libres de oxígeno, algunos iones del oxígeno y los peróxidos. A estas especies se les da el nombre genérico de especies reactivas del oxígeno (ROS por sus siglas en inglés). Si bien estas especies cumplen funciones biológicas fundamentales como el transporte de electrones a nivel celular, la síntesis de compuestos esenciales, el mecanismo de fagocitosis o la regulación de la presión sanguínea, también pueden ser potencialmente dañinas ya que participan en procesos de oxidación y de reducción en las células. Los efectos dañinos producidos por las especies reactivas del oxígeno incluyen reacciones con las proteínas o con las bases nitrogenadas del ADN. Por ejemplo, la reacción entre radicales libres y algunas proteínas puede producir oxidación en las cadenas laterales de los aminoácidos, entrecruzamiento de proteínas e incluso la desnaturalización de las mismas. En cuanto al ADN, la oxidación puede generar la ruptura de cadenas y la liberación de bases oxidadas[58].

Entre los radicales libres de mayor interés desde el punto de vista biológico se encuentran el anión superóxido ($O_2^{\bullet-}$), el hidroxilo ($OH\bullet$), el hidroperoxilo ($OOH\bullet$), el peroxilo ($ROO\bullet$), el óxido nítrico ($NO\bullet$) y el dióxido de nitrógeno ($NO_2\bullet$).

El que las especies reactivas del oxígeno y en particular los radicales libres, puedan generar un daño fisiológico no implica que por sí mismo sean malignos. Además, estas especies suelen producirse en el organismo a tasas muy bajas y debido a su alta reactividad tienen vidas medias que suelen ser muy cortas. Entonces, ¿qué es lo que los vuelve dañinos?

En un organismo saludable, existen mecanismos encargados de defender a las células de un posible daño producido por las especies reactivas del oxígeno mediante la reducción de las mismas. En estos mecanismos se involucran enzimas como la dismutasa y la catalasa o agentes antirradicales como las vitaminas, los carotenos o los flavonoides para eliminar o estabilizar a las especies reactivas. No obstante, cuando las especies reactivas o radicales libres se producen en cantidades elevadas, se rompe el equilibrio entre ellos y las especies encargadas de su eliminación, dando lugar a lo que se conoce como estrés oxidativo. Aunque se ha reportado que el estrés oxidativo puede resultar benéfico, por ejemplo, para preparar el canal de parto durante el alumbramiento, o para fortalecer los mecanismos de defensa durante la realización de ejercicio[58], en la mayoría de los casos al no ser inhibidas o eliminadas las especies reactivas del oxígeno, estas pueden atacar moléculas en membranas y tejidos biológicos induciendo una amplia gama de enfermedades. En los últimos años se ha reportado que el estrés oxidativo se encuentra directamente relacionado con el envejecimiento y con algunas enfermedades en particular[36, 24, 19]. Este daño se produce debido a que los radicales libres atacan a los lípidos, las proteínas y los ácidos nucleicos, que son moléculas de gran importancia para los sistemas biológicos. El daño causado por los radicales libres puede afectar su estructura y por consiguiente su función. Por ejemplo, la producción excesiva de radicales libres puede llevar a una alteración genética sobre las células, incrementando con ello el riesgo de padecer cáncer[42, 51]. Algunas otras enfermedades como la aterosclerosis, enfermedades autoinmunes o neurológicas como el Alzheimer también se encuentran relacionadas con una alta concentración de radicales libres o agentes oxidantes[2, 9, 38].

Algunos de los factores que conducen a una mayor producción de radicales libres y desencadenan el estrés oxidativo incluyen la contaminación ambiental, la exposición a radiaciones ionizantes, el tabaquismo, el estrés o una alimentación deficiente.

Para minimizar el estrés oxidativo que sufre un organismo, es necesario eliminar o combatir a las especies reactivas y en particular a los radicales libres. Las sustancias que contribuyen a combatir el estrés oxidativo se conocen como antirradicales y su presencia favorece el equilibrio entre la producción y la remoción de los radicales libres. Los antirradicales actúan cediendo o donando electrones y por esta razón pueden ser clasificados como antioxidantes (se oxidan al donar electrones) o antireductores (se reducen al ganar electrones)[49].

Dentro de los principales antirradicales que se conocen se encuentran las vitaminas A, C y E, los carotenos, los polifenoles y algunos otros fenoles de plantas[33, 35, ?]. Las principales funciones que se han reportado para estos antirradicales abarcan desde la síntesis de colágena y producción de hormonas, la inhibición de las lipoxigenasa, el bloqueo de la cadena de lipoperoxidación mediante el atrapamiento del radical peroxilo, hasta la inhibición de la carcinogénesis por nitrosaminas, así como protección contra la arterosclerosis y enfermedades cardiovasculares[32, 15].

En el caso particular de los carotenos, su importancia biológica reside no sólo en su gran capacidad antioxidante, sino en que además son pigmentos orgánicos que se encuentran en una gran variedad de plantas y animales. Ejemplo de ellos son el licopeno, que da el color rojo característico a los jitomates: el beta-caroteno presente en la zanahoria, en la carne del salmón y algunas langostas: o la astaxantina que brinda el color rojo a camarones y crustáceos. Esta doble funcionalidad (antirradical-pigmento) les confiere una mayor importancia, debido a que además de ser antirradicales y ayudar a minimizar los efectos del estrés oxidativo, también pueden intervenir en la señalización y comunicación entre individuos.

2.2. Omocromos

Los omocromos son pigmentos naturales que además pueden funcionar como antirradicales. Los pigmentos se encargan de generar diversidad en las diferentes especies, pero además desempeñan un papel esencial en la comunicación entre individuos. Los colores pueden ser utilizados por los animales como señal de salud, de maduración sexual e incluso de peligro. El color en los animales puede tener origen estructural o pigmentario. El color estructural es el resultado de la reflexión o refracción de la luz por una superficie o estructura en particular. Uno de los principales ejemplos de color estructural en la naturaleza se observa en las alas de algunas especies de mariposa, en las cuales el color es el resultado de la interacción de la luz con las escamas microscópicas presentes en las alas. En este caso, la variación de color indica a su vez la variación en la textura de las escamas y depende del ángulo de incidencia de la luz.

En la Figura 2.1 se muestran diversos ejemplares de mariposa *Morpho Godarti* endémica de Perú, en la cual se puede apreciar el cambio en la coloración de las alas dependiendo del ángulo de incidencia de la luz.



Figura 2.1: Ejemplo de coloración estructural en alas de mariposas *Morpho Godarti*. Imagen tomada del sitio <http://www.cornettedesaintcyr.fr>

Fuera del mundo natural, esta propiedad del color estructural ha sido aprovechada para generar las marcas o elementos de seguridad en los billetes mexicanos y de esta forma poder identificar con facilidad las falsificaciones. Generalmente, los elementos de seguridad constan de un dibujo con relieve que cambia de color al cambiar su orientación (Figura 2.2).



Figura 2.2: Elementos que cambian de color en los billetes expedidos por el Banco de México. Imagen tomada de <http://www.banxico.org.mx/>

El color pigmentario por otro lado, se debe a la interacción de la luz con ciertas moléculas (denominadas pigmentos), las cuales están presentes en células específicas conocidas como cromatóforos. Estas moléculas pueden absorber o reflejar selectivamente ciertas longitudes de onda, dando lugar a un color en particular. Las células pigmentarias o cromatóforos suelen estar situados debajo de la piel de los animales; aunque existen otros como las hemoglobinas que actúan además como transportadoras de oxígeno en la sangre. Los pigmentos se encuentran muy relacionados con la dieta, ya que en la mayoría de los casos estos no pueden ser sintetizados directamente por el organismo de los animales.

En el reino animal los pigmentos se ven involucrados en diferentes aspectos cruciales para la supervivencia. Ciertas especies de arañas utilizan los colores para mimetizarse con el ambiente y poder obtener con ello una mayor cantidad de presas; por el contrario, algunas especies de mariposas utilizan el camuflaje para pasar inadvertidas y evitar con ello ser atacadas por algún depredador[47]. Las libélulas rojas de Japón, en particular las de la especie *Sympetrum Frequens*, utilizan el color para indicar su grado de madurez sexual. En este caso, el color es utilizado además para diferenciar su género, ya que los machos presentan un color rojo más intenso y en mayor parte del cuerpo que las hembras. Asimismo, el color pigmentario está relacionado con la selección sexual en aves, en las cuales el color del plumaje del macho impresiona a la hembra, quien es la que hace la selección sexual. El color también es utilizado por algunos animales para indicar a otros que son venenosos. En primates, los pigmentos presentes en la sangre son utilizados para colorear de rojo sus caras y nalgas durante el cortejo.

Desde el punto de vista de la química, los pigmentos pueden clasificarse en dos grupos dependiendo de si contienen nitrógeno o no en su estructura. Dentro de los pigmentos que incluyen al nitrógeno se encuentran las porfirinas, como hemoglobina y la hemocianina, pigmentos característicos de la sangre y que al mismo tiempo cumplen la función de transportar oxígeno; la melanina que es un pigmento de color oscuro responsable de la variación de color en la piel, pelo y ojos de los humanos; la guanina, un pigmento cristalino presente en la coloración de los peces dorados (goldfish) y que forma parte de las ácidos nucleicos (ADN y ARN); las flavinas y pteridinas, bases nitrogenadas que actúan como fotosensibilizadores; y los omocromos, pigmentos derivados del triptófano presentes en insectos.

Por otro lado, los carotenoides, los flavonoides y las quinonas son los principales pigmentos que no contienen nitrógeno en su composición. Los flavonoides son pigmentos rojos y azules que se encuentran principalmente en plantas y desempeñan un papel importante para la fotosíntesis actuando como filtro, ya que impiden la entrada de la luz ultravioleta evitando así la destrucción de los núcleos celulares y las proteínas. Las quinonas presentan tonalidades que van desde el amarillo hasta el rojo intenso. Son las sustancias utilizadas por los escarabajos bombarderos para rociar a sus posibles depredadores. Los carotenoides son pigmentos amarillos, anaranjados y rojos que han mostrado tener propiedades antirradicales[41]. Estos últimos han abierto la puerta a la investigación de los pigmentos como sustancias protectoras naturales. En la actualidad existen una gran cantidad de artículos científicos que analizan las características esenciales de algunos pigmentos y proponen usos potenciales con la finalidad de minimizar o revertir los daños causados por el estrés oxidativo.

Los omocromos son pigmentos característicos de artrópodos, insectos, moluscos e incluso se han encontrado en las células que cambian de color de algunos cefalópodos. Las tonalidades que presentan incluyen el amarillo, anaranjado, rojo, café, púrpura y violeta. Estas moléculas

son las responsables de la coloración rojiza de los ojos de los insectos. Su nombre se debe precisamente a que fueron aisladas por primera vez en los ojos de moscas y larvas (de las raíces griegas *omma* - ojo, *chroma* - color). Son los principales productos obtenidos de la ruta metabólica del triptófano y entre sus características principales se encuentra la baja solubilidad en agua, la absorción en la región ultravioleta del espectro, y sus propiedades redox que les permiten actuar como donadores y aceptores de electrones[37].

El triptófano es un aminoácido esencial para la síntesis de proteínas. Se adquiere por la dieta y se ha encontrado en diferentes especies de insectos y mamíferos, incluyendo al humano. En mamíferos, la metabolización del triptófano tiene como finalidad la producción de la Nicotinamida Adenina Dinucleótido (NAD), la cual es una enzima esencial en el proceso de generación de energía en las células. En insectos y artrópodos, el triptófano es utilizado para la generación de los pigmentos omocromos. De acuerdo con resultados experimentales, los omocromos están conformados por las moléculas de kinurenina, ácido kinurénico, 3-hidroxicinurenina, xantomatina y omatina D, y se obtienen a través de la ruta metabólica mostrada en la Figura 2.3.

La actividad metabólica del triptófano comienza con la producción de la molécula formilkinurenina mediante la síntesis de la enzima triptófano dioxigenasa. Después de una degradación se obtiene el primer omocromo: la kinurenina.

La kinurenina posteriormente hace el papel de sustrato y a partir de ella se obtienen tres enzimas: la kinurenasa, que produce ácido antranílico, la kinurenina 3-monooxigenasa, que da lugar a la formación del pigmento 3-hidroxicinurenina, y la kinurenina aminotransferasa, que produce el omocromo ácido kinurénico.

Siguiendo la ruta metabólica, la 3-hidroxicinurenina es una molécula un tanto inestable y suele transformarse rápidamente. Una de estas transformaciones la lleva a la formación del ácido xantunérico que es muy estable. Al mismo tiempo puede generarse el ácido 3-hidroxi-antranílico o la xantomatina, esta última es un omocromo. Para finalizar la ruta metabólica, a partir de la xantomatina se pueden generar dos moléculas pigmentarias: la rodomatina y la omatina D. La omatina D es considerada un omocromo y se ha podido determinar su presencia en el tejido de arañas cangrejo de la especie *Misumena vatia*[43].

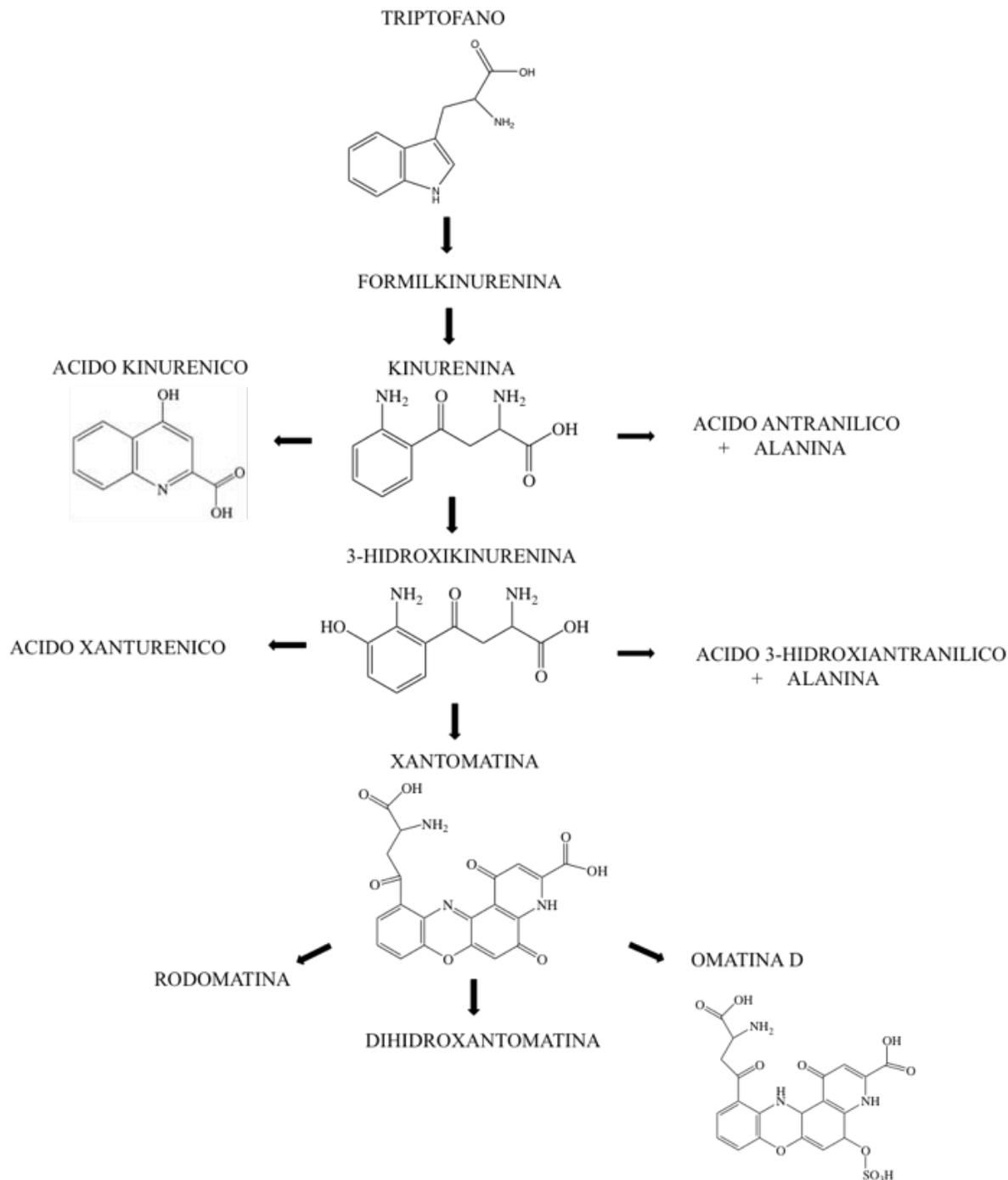


Figura 2.3: Ruta metabólica del triptófano en insectos

Aunque la ruta metabólica mostrada en la Figura 2.3 no considera las especies zwitterionicas asociadas a cada pigmento, en este trabajo sí se considerarán para el estudio de la capacidad antirradical de los omocromos en presencia de un medio acuoso.

Se cree que la metabolización del triptófano evita la acumulación excesiva de esta molécula, la cual puede llegar a ser tóxica en elevadas cantidades. Asimismo, debido a que los omocromos absorben la luz ultravioleta, una de sus principales funciones es la de proteger las células

fotoreceptoras en los ojos de los animales. En cuanto a su funcionalidad como pigmentos, se ha reportado que los omocromos son utilizados sobre todo en arañas, para el mimetismo y el camuflaje. Las arañas cangrejo por ejemplo, pueden cambiar su color blanco a amarillo en pocos días para mimetizarse con el color de las flores en las cuales habitan y de esta forma conseguir una mayor cantidad de presas. Este cambio de color lo consiguen mediante la acumulación de omocromos en células ubicadas en la epidermis[26]. En cuanto a la capacidad protectora de los omocromos, existen diferentes estudios que evidencian sus propiedades antirradicales. Las características generales de cada uno de los omocromos se describen a continuación.

La kinurenina es el primer metabolito del triptófano y se puede considerar como el precursor de los omocromos[43, 48]; presenta longitudes de onda de absorción entre 300 nm y 400 nm. Cuando esta molécula se encuentra localizada en los ojos de los animales, la absorción de luz en el rango del ultravioleta les permite actuar como agente protector. Se ha relacionado a la kinurenina con el color amarillo brillante que presentan algunas arañas e insectos[43]. Aunque la kinurenina es un pigmento presente en insectos, también se ha encontrado en cerdos, conejos, ratas y primates. Su fórmula química es $C_{10}H_{12}N_2O_3$ y su representación esquemática se presenta en la Figura 2.4.

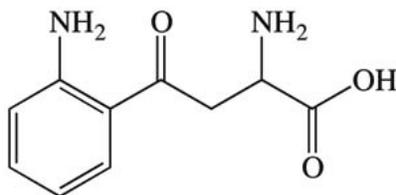


Figura 2.4: Representación esquemática de la kinurenina

Su principal importancia reside en que actúa como sustrato para la generación del resto de los omocromos, los cuales han mostrado tener propiedades antirradicales al actuar como donadores o aceptores de electrones. En el caso específico de la kinurenina recientemente se encontró que captura eficientemente especies reactivas del oxígeno. Mediante experimentos realizados *in vivo* en ratones se pudo comprobar que la kinurenina previene la peroxidación de lípidos y la formación de especies reactivas, por lo que puede considerarse como un antirradical en modelos neurotóxicos[49].

El ácido kinurénico es la molécula más pequeña de los omocromos. Inicialmente fue encontrado en la orina de perro y en el año 1904 fue reconocido como un derivado del triptófano a través de la ruta metabólica de la kinurenina[13]. Su fórmula química es $C_{10}H_7NO_3$ y su representación esquemática se muestra en la Figura 2.5.

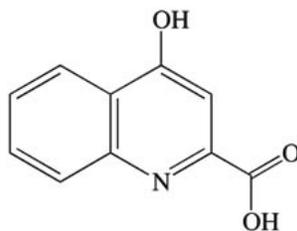


Figura 2.5: Representación esquemática del ácido kinurénico

Presenta una longitud de onda de absorción máxima de 332 nm en solución estándar y es uno de los omocromos encontrados en mayor cantidad en arañas cangrejo de tonalidades blancas[43]. En cuanto a las propiedades antirradicales se ha encontrado que el ácido kinurénico posee la capacidad de capturar especies reactivas del oxígeno[17], en particular al radical $\cdot\text{OH}$. Asimismo, se ha reportado que en microorganismos dinoflagelados sometidos a la luz (alto estrés fisiológico por la formación de especies reactivas) existe un aumento significativo en la formación de ácido kinurénico. Estos resultados han llevado a proponer que una mayor cantidad de especies reactivas inducen la formación del ácido kinurénico con la finalidad de minimizar el estrés oxidativo[60].

El ácido kinurénico no sólo se ha relacionado con agentes antirradicales. En los mamíferos esta molécula presenta una fuerte actividad biológica al actuar sobre el sistema nervioso y desempeña un papel importante a nivel fisiológico como regulador en el proceso de neurotransmisión. Esto parece estar relacionado con desórdenes neurodegenerativos ya que un desequilibrio en su concentración podría implicar modificaciones a los mecanismos de transmisión sináptica, y esto a su vez se vería reflejado en un daño celular. Diferentes estudios muestran que las alteraciones en la concentración de los metabolitos obtenidos de la ruta de la kinurenina están asociados directamente con patologías a nivel neurológico. Por ejemplo, se ha relacionado una alta concentración del ácido kinurénico con la depresión severa[36]. En el caso de personas con enfermedades como el Alzheimer y el Parkinson se ha reportado que los niveles de ácido kinurénico en el líquido cefalorraquídeo disminuyen significativamente[24]. También se han asociado cambios en la concentración del ácido kinurénico con el progreso de la enfermedad de Huntington en la cual las neuronas sufren una degeneración dando lugar a cambios en el comportamiento, generando movimientos corporales anormales o demencia[19].

La 3-hidroxicinurenina es otro de los pigmentos que se derivan de la kinurenina. Esta molécula ha sido ampliamente estudiada debido a sus propiedades antioxidantes, aunque al mismo tiempo se le ha asociado con enfermedades neurodegenerativas. Su fórmula química es $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ y su representación esquemática se muestra en la Figura 2.6. Como se puede observar, presenta un grupo hidroxilo y un grupo amino en posición orto.

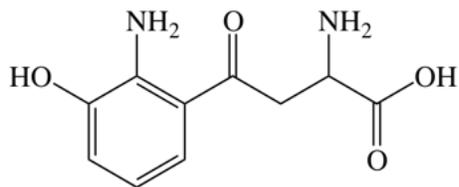


Figura 2.6: Representación esquemática de la 3-hidroxikinurenina

Al igual que la kinurenina, este compuesto absorbe radiación de longitudes de onda entre los 300 nm y 400 nm. En solución estándar se ha registrado una longitud de onda de absorción máxima de 373 nm[43]. Este pigmento se ha encontrado en grandes concentraciones en tejidos de diversas moscas y larvas, para las cuales ha mostrado tener propiedades antirradicales. En particular, en experimentos realizados con moscas de la especie *Aldrichina Grahmi* se ha encontrado que protege las células de grasa de la peroxidación. Su capacidad antirradical es muy similar a la del ácido ascórbico e incluso mayor que la del ácido úrico o el glutatión[53]. Al encontrarse en los ojos de los insectos, filtra la radiación UV actuando como un agente protector[30]. En mamíferos, la 3-hidroxikinurenina también se ha encontrado en procesos neurológicos. Estudios realizados con homogenados de corteza cerebral expuestos a esta molécula muestran una disminución en los parámetros de estrés oxidativo. Asimismo, cuando se usa en cultivos de glioma (un tipo de tumor cerebral) se observa que la morfología de las células no se altera. Estas propiedades se atribuyen a que es capaz de atrapar a los radicales peroxilo e hidroxilo[17].

Igual que el ácido kinurénico, la 3-hidroxikinurenina tiene un comportamiento dual puesto que se le ha involucrado en procesos oxidativos y daños neurológicos en mamíferos[10]. Por ejemplo, puede provocar muerte celular al ser aplicada en ciertas regiones del cerebro. Este daño celular se ha reportado tanto en cultivos celulares como en experimentos in vivo en roedores[40]. La 3-hidroxikinurenina también ha mostrado actuar como generador de especies reactivas del oxígeno. Además, esta molécula puede causar daño en las proteínas al interactuar con los metales de las mismas[18]. La interacción entre la 3-hidroxikinurenina y los metales se ha asociado con la generación de cataratas[52].

La 3-hidroxikinurenina también sirve como sustrato para la generación de otro omocromo: la xantomatina. Esta molécula presenta una coloración rojiza y se encuentra principalmente en los ojos de insectos como la mosca de la fruta o el mosquito portador de la fiebre amarilla. También es la responsable del color rojo en las alas y el cuerpo de las libélulas japonesas. Su fórmula química es $C_{20}H_{12}N_3O_8$, y su representación esquemática se presenta en la Figura 2.7. Su longitud de onda máxima de absorción se encuentra en los 459 nm[43].

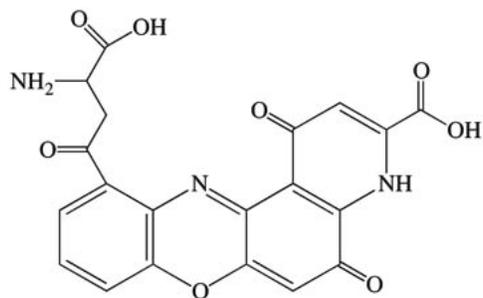


Figura 2.7: Representación esquemática de la xantomatina

Diversas publicaciones relacionan a la xantomatina con el color rojo oscuro de las alas y ojos de varios insectos[3, 4, 5, 11, 27]. Se ha reportado que la xantomatina puede reducirse rápidamente a dihidroxixantomatina. Durante este proceso su longitud de onda de absorción sufre un desplazamiento hacia el rojo[31]. De esta forma la xantomatina se describe como un sistema redox en insectos[37]. Sin embargo, a la fecha no se cuenta con reportes sobre su actividad antirradical.

El último de los omocromos es la omatina D. Surge como resultado de la metabolización de la xantomatina. Este pigmento es de coloración rojiza y se ha demostrado que es resistente a la oxidación en el aire[31]. Su fórmula química es $C_{20}H_{13}N_3O_{11}S$ y su representación esquemática se muestra en la Figura 2.8.

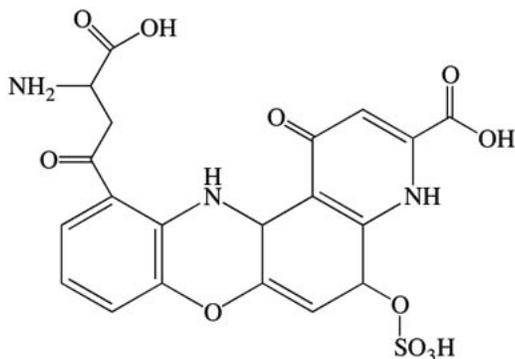


Figura 2.8: Representación esquemática de la omatina D

La longitud de onda máxima de absorción reportada para la omatina D es de 486 nm en solución estándar[43]. A diferencia del resto de los omocromos, este pigmento es soluble en agua[31]. Para esta molécula tampoco se cuenta con información acerca de su posible actividad antirradical.

2.3. Cúmulos metálicos

Los cúmulos son estructuras que se forman durante el proceso de crecimiento de los sólidos. Las dimensiones de estos agregados de átomos se encuentran en el régimen de los nanómetros y se pueden considerar como un estado de transición entre el estado molecular y el estado sólido. Aunque son estructuras muy pequeñas no es posible considerarlos como moléculas y por la cantidad de átomos que contienen no pueden ser tratados como sólidos. Sin embargo, pueden presentar propiedades características de estos dos tipos de estados. Este rasgo los vuelve muy importantes para el estudio de la reactividad en el régimen intermedio entre especies moleculares y sólidas. De forma general se puede decir que las aplicaciones para los cúmulos incluyen campos como la catálisis química, los fenómenos de superficie y la nanotecnología.

Los cúmulos se caracterizan por tener un número finito de átomos y por sus geometrías bien definidas. Se pueden formar por un gran número de elementos de la tabla periódica y pueden estar constituidos por un único tipo de átomo, en cuyo caso se les conoce como cúmulo homonucleares, o bien formarse a partir de dos o más especies diferentes, denominándose cúmulos heteronucleares o mixtos. Pueden permanecer en estado neutro o estar cargados. Cuando los átomos que los conforman corresponden a elementos metálicos se les da el nombre de cúmulos metálicos.

Debido a su naturaleza es común que los cúmulos tengan una mayor cantidad de átomos en la superficie que de átomos internos, lo cual se traduce en propiedades similares a las que se observan en superficies de sólidos compuestos por un sólo tipo de átomos. Esta característica permite que sean utilizados para el estudio de fenómenos superficiales en sólidos. Asimismo, la reactividad que pueden presentar los átomos de la superficie de los cúmulos ha sido de utilidad en la generación de modelos para catálisis en la superficie de metales. Esta propiedad ha permitido que algunos cúmulos metálicos sean empleados como catalizadores[50, 44].

Los aspectos físicos y químicos de los cúmulos, tales como las propiedades electrónicas, magnéticas, ópticas y de reactividad están relacionadas con su forma y tamaño. El tamaño de un cúmulo se mide en función del número de átomos que lo conforman. En general, las propiedades de los cúmulos son muy diferentes de aquellas que se encuentran en los sólidos formados por el mismo elemento. Ejemplos de ello se observan con el rutenio y manganeso, los cuales se caracterizan por ser ferromagnéticos. Sin embargo los cúmulos de estos elementos exhiben propiedades paramagnéticas^[12, 29]. De igual forma se ha encontrado que el punto de fusión es significativamente menor en cúmulos, que en sólidos del mismo elemento. Existen también casos como el del estaño en el que para cúmulos de entre 10 a 30 átomos se tiene un aumento en el punto de fusión respecto al estado sólido[46]. En cuanto a la reactividad de cúmulos cargados, se ha reportado que para el Al^+_{100} , la barrera de reacción para la quimisorción

del N_2 decrece significativamente al rebasar el punto de fusión[7]. Dentro de las propiedades eléctricas se ha encontrado que la brecha de energía entre bandas varía significativamente con el tamaño de los cúmulos. En cuanto a las propiedades ópticas se ha reportado que la absorción óptica en cúmulos de oro-plata varía de acuerdo a la composición y morfología de los cúmulos[55, 25].

El que las propiedades que exhiben los átomos de un mismo elemento dependan de si se encuentran en estado sólido o formando cúmulos, ha sido útil para emular otros elementos. Esto permite desarrollar materiales con características específicas a un menor costo ya que modificando la forma y el tamaño de los cúmulos se podrían crear materiales con características específicas.

En las últimas décadas los cúmulos metálicos han sido ampliamente estudiados debido a sus posibles aplicaciones en el desarrollo de nuevas tecnologías. Dentro de los campos de interés se encuentra el estudio de la reactividad, para la cual existen una gran cantidad de reportes sobre la interacción de cúmulos metálicos con diferentes especies químicas como los radicales libres o el monóxido de carbono. Por ejemplo, para el óxido nítrico y los cúmulos de cobalto se ha encontrado que la forma en la que se enlazan puede estabilizar a la estructura. Si el enlace con el cúmulo se da a través del oxígeno las estructuras resultan menos estables que cuando se enlazan por el átomo de nitrógeno[34]. Además, se ha encontrado que la reactividad se modifica con el tamaño de los cúmulos. Para la interacción con la molécula de O_2 , se ha encontrado que los cúmulos de dos y tres átomos de oro cargados o neutros prefieren adsorción molecular, mientras que los cúmulos de cuatro a ocho átomos prefieren la adsorción disociativa[57].

Si bien los cúmulos metálicos han sido ampliamente estudiados, aquellos formados por átomos de oro han llamado la atención por sus características peculiares. El oro es un elemento singular porque presenta efectos relativistas debido a su configuración electrónica. El número atómico del oro es 79, lo que corresponde a una capa cerrada 5d y un electrón en la capa 6s. Sin embargo, como resultado del movimiento de los electrones se observan efectos relativistas en el átomo que generan la contracción del orbital 6s y la expansión del orbital 5d. Esto le da al oro la propiedad de tener un alto valor para la energía de ionización (9.23 eV) y la afinidad electrónica (2.31 eV). El valor para la afinidad electrónica es el mayor de todos los metales y es similar al de los halógenos.

El oro se caracteriza por presentar una baja reactividad. Sin embargo al encontrarse formando cúmulos se puede depositar sobre la superficie de óxidos metálicos facilitando las reacciones de oxidación[6]. En particular se ha encontrado que puede funcionar como catalizador en la reacción de oxidación del CO. La reactividad de los cúmulos de oro depende de su tamaño, de la carga que presenten y del tipo de sustrato que se utilice para contenerlos. Por ejemplo, estudios de cúmulos soportados en sustratos han demostrado que la estequiometría del sustrato

tiene un efecto significativo en la oxidación de la molécula de CO. Estas propiedades hacen que el estudio de cúmulos de oro sea relevante en procesos como la fisisorción, la quimisorción y la adsorción.

Trabajos recientes sobre cúmulos de oro se han centrado en encontrar las estructuras más estables para posteriormente relacionar la forma y el tamaño con las propiedades físicas y químicas. Se ha evidenciado que para cúmulos de oro de hasta 10 átomos existe una diferencia estructural significativa entre las especies neutras y las cargadas[21].

Los resultados experimentales y teóricos indican que los cúmulos de oro pueden adoptar diferentes geometrías en dos y tres dimensiones. Entre ellas se pueden encontrar estructuras planas, cuadradas, esféricas e incluso en forma piramidal[20]. Si bien los cúmulos de oro de pocos átomos resultan más estables cuando son planos, para cúmulos de mayor tamaño las estructuras más estables corresponden a geometrías en tres dimensiones. Este comportamiento ha llevado a la búsqueda del punto en que se da la transición de dos a tres dimensiones. Al respecto existen diferentes puntos de vista. En análisis realizados combinando medidas de movilidad iónica y cálculos mediante funcionales de la densidad se encontró que para cúmulos neutros, la transición de dos a tres dimensiones se da para 15 átomos, mientras que los cúmulos catiónicos de hasta siete átomos y los aniónicos de hasta doce átomos mostraron ser más estables cuando son planos[56, 16, 14]. De igual forma se mostró que los cúmulos neutros adoptan una configuración plana cuando se tiene un número menor o igual a 13 átomos[23, 22]. Por otro lado, existen resultados que muestran que las geometrías de hasta nueve átomos son más estables cuando se encuentran formando estructuras planas. Estos diferentes puntos de vista han abierto el campo del estudio de las diferentes configuraciones que pueden adoptar los cúmulos de oro. En cuanto a la interacción de los cúmulos de oro con otras especies químicas, investigaciones con cúmulos de oro dopados con átomos de zinc muestran conformaciones más estables corresponden también a estructuras planas. Por debajo de 10 átomos no se encontraron estructuras tridimensionales estables[54].

Otro de los elementos químicos que forma cúmulos y que resulta interesante por sus características peculiares es el boro. El boro es el único elemento además del carbono que tiene la capacidad de crear moléculas de tamaño ilimitado mediante enlaces covalentes. Se ha reportado que al igual que el oro, el boro exhibe estructuras planas al formar cúmulos, y que también presenta una transición en cuanto estabilidad entre las geometrías en dos y tres dimensiones. Se sabe que esta transición se da para un número de átomos igual a 16 en especies catiónicas[39], 23 en especies aniónicas[45] y 20 para especies neutras[28].

Los cúmulos mixtos que involucran átomos de oro y boro han sido de gran interés en los últimos años, aunque a la fecha solo se han reportado pocos resultados para este tipo de sistemas[8]. En cúmulos mixtos de oro-boro se ha encontrado que el enlace entre los átomos (B-Au) es covalente y análogo al enlace entre el boro y el hidrógeno[1]. Estudios muestran

que el cúmulo $B_7Au_2^-$ tiene una estructura similar al $B_7H_2^-$ y que el cúmulo $B_{10}Au^-$ es muy similar al compuesto $B_{10}H^-$ en estructura y enlace[59]. Existen también reportes que analizan las estructuras de los átomos de boro al enlazarse uno o más átomos de oro[8]. Sin embargo, la influencia de sustituir uno o más átomos de boro en cúmulos de oro aún no ha sido estudiada. Tampoco se ha investigado la capacidad antirradical de estos sistemas mixtos oro-boro, ni la influencia que la presencia de boro tiene sobre la reactividad de cúmulos de oro.

Bibliografía del capítulo

- [1] Anastassia N Alexandrova, Eldon Koyle, and Alexander I Boldyrev. Theoretical study of hydrogenation of the doubly aromatic b 7- cluster. *Journal of molecular modeling*, 12(5):569–576, 2006.
- [2] M Flint Beal. Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Annals of neurology*, 38(3):357–366, 1995.
- [3] CB Beard, MQ Benedict, JP Primus, V Finnerty, and FH Collins. Eye pigments in wild-type and eye-color mutant strains of the african malaria vector anopheles gambiae. *Journal of Heredity*, 86(5):375–380, 1995.
- [4] MQ Benedict, NJ Besansky, H Chang, O Mukabayire, and FH Collins. Mutations in the anopheles gambiae pink-eye and white genes define distinct, tightly linked eye-color loci. *Journal of Heredity*, 87(1):48–53, 1996.
- [5] NJ Besansky, JA Bedell, MQ Benedict, O Mukabayire, D Hilfiker, and FH Collins. Cloning and characterization of the white gene from anopheles gambiae. *Insect Molecular Biology*, 4(4):217–231, 1995.
- [6] H-G Boyen, G Kästle, F Weigl, B Koslowski, C Dietrich, P Ziemann, JP Spatz, S Riethmüller, C Hartmann, M Möller, et al. Oxidation-resistant gold-55 clusters. *Science*, 297(5586):1533–1536, 2002.
- [7] Baopeng Cao, Anne K Starace, Oscar H Judd, and Martin F Jarrold. Melting dramatically enhances the reactivity of aluminum nanoclusters. *Journal of the American Chemical Society*, 131(7):2446–2447, 2009.
- [8] Qiang Chen, Hua-Jin Zhai, Si-Dian Li, and Lai-Sheng Wang. On the structures and bonding in boron-gold alloy clusters: B_6aun^- and b_6aun ($n= 1- 3$). *The Journal of chemical physics*, 138(8):084306, 2013.
- [9] Yves Christen. Oxidative stress and alzheimer disease. *The American journal of clinical nutrition*, 71(2):621s–629s, 2000.

- [10] Ana Laura Colín-González, Perla D Maldonado, and Abel Santamaría. 3-hydroxykynurenine: An intriguing molecule exerting dual actions in the central nervous system. *Neurotoxicology*, 34:189–204, 2013.
- [11] Anthony J Cornel, Mark Q Benedict, Cristina Salazar Rafferty, Antony J Howells, and Frank H Collins. Transient expression of the drosophila melanogaster cinnabar gene rescues eye color in the white eye (we) strain of aedes aegypti. *Insect biochemistry and molecular biology*, 27(12):993–997, 1997.
- [12] AJ Cox, JG Louderback, and LA Bloomfield. Experimental observation of magnetism in rhodium clusters. *Physical review letters*, 71(6):923, 1993.
- [13] Alexander Ellinger. Die entstehung der kynurensäure. *Hoppe-Seyler´s Zeitschrift für physiologische Chemie*, 43(3-4):325–337, 1905.
- [14] Filipp Furche, Reinhart Ahlrichs, Patrick Weis, Christoph Jacob, Stefan Gilb, Thomas Bierweiler, and Manfred M Kappes. The structures of small gold cluster anions as determined by a combination of ion mobility measurements and density functional calculations. *The Journal of chemical physics*, 117(15):6982–6990, 2002.
- [15] Annia Galano, Juan Raúl Alvarez-Idaboy, Misaela Francisco-Márquez, and Manuel E Medina. A quantum chemical study on the free radical scavenging activity of tyrosol and hydroxytyrosol. *Theoretical Chemistry Accounts*, 131(3):1–12, 2012.
- [16] Stefan Gilb, Patrick Weis, Filip Furche, Reinhart Ahlrichs, and Manfred M Kappes. Structures of small gold cluster cations (Au^+_{n} , $n < 14$): ion mobility measurements versus density functional calculations. *The Journal of chemical physics*, 116(10):4094–4101, 2002.
- [17] K Goda, R Kishimoto, S Shimizu, Y Hamane, and M Ueda. Quinolinic acid and active oxygens. In *Recent Advances in Tryptophan Research*, pages 247–254. Springer, 1996.
- [18] Lee E Goldstein, Michael C Leopold, Xudong Huang, Craig S Atwood, Aleister J Saunders, Mariana Hartshorn, James T Lim, Kyle Y Faget, Julien A Muffat, Richard C Scarpa, et al. 3-hydroxykynurenine and 3-hydroxyanthranilic acid generate hydrogen peroxide and promote α -crystallin cross-linking by metal ion reduction. *Biochemistry*, 39(24):7266–7275, 2000.
- [19] Paolo Guidetti, Ruth E Luthi-Carter, Sarah J Augood, and Robert Schwarcz. Neostriatal and cortical quinolinate levels are increased in early grade huntington’s disease. *Neurobiology of disease*, 17(3):455–461, 2004.

- [20] Hannu Häkkinen. Atomic and electronic structure of gold clusters: understanding flakes, cages and superatoms from simple concepts. *Chemical Society Reviews*, 37(9):1847–1859, 2008.
- [21] Hannu Häkkinen and Uzi Landman. Gold clusters (Au_n , $2 \leq n \leq 10$) and their anions. *Physical Review B*, 62(4):R2287, 2000.
- [22] Hannu Häkkinen, Michael Moseler, and Uzi Landman. Bonding in Cu, Ag, and Au clusters: relativistic effects, trends, and surprises. *Physical review letters*, 89(3):033401, 2002.
- [23] Hannu Häkkinen, Bokwon Yoon, Uzi Landman, Xi Li, Hua-Jin Zhai, and Lai-Sheng Wang. On the electronic and atomic structures of small Au_n ($n=4-14$) clusters: a photoelectron spectroscopy and density-functional study. *The Journal of Physical Chemistry A*, 107(32):6168–6175, 2003.
- [24] MP Heyes, K Saito, JS Crowley, LE Davis, MA Demitrack, M Der, LA Dilling, J Elia, MJP Kruesi, A Lackner, et al. Quinolinic acid and kynurenine pathway metabolism in inflammatory and non-inflammatory neurological disease. *Brain*, 115(5):1249–1273, 1992.
- [25] Jose H Hodak, Arnim Henglein, and Gregory V Hartland. Photophysics of nanometer sized metal particles: electron-phonon coupling and coherent excitation of breathing vibrational modes. *The Journal of Physical Chemistry B*, 104(43):9954–9965, 2000.
- [26] Teresita C Insausti and Jérôme Casas. The functional morphology of color changing in a spider: development of ommochrome pigment granules. *Journal of Experimental Biology*, 211(5):780–789, 2008.
- [27] Hartmut Kayser. Pigments. *Comprehensive insect physiology, biochemistry and pharmacology*, 10:367–415, 1985.
- [28] Boggavarapu Kiran, Satya Bulusu, Hua-Jin Zhai, Soohaeng Yoo, Xiao Cheng Zeng, and Lai-Sheng Wang. Planar-to-tubular structural transition in boron clusters: B₂₀ as the embryo of single-walled boron nanotubes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(4):961–964, 2005.
- [29] Mark B Knickelbein. Experimental observation of superparamagnetism in manganese clusters. *Physical review letters*, 86(23):5255, 2001.
- [30] C Murali Krishna, Shobha Uppuluri, Peter Riesz, and D Balasubramanian. A study of the photodynamic efficiencies of some eye lens constituents. *Photochemistry and photobiology*, 54(1):51–58, 1991.

- [31] B Linzen. Advances in insect physiology. *The tryptophan to ommochrome pathway in insects*, 10:117–246, 1974.
- [32] Ana Martínez, Annia Galano, and Rubicelia Vargas. Free radical scavenger properties of α -mangostin: thermodynamics and kinetics of hat and raf mechanisms. *The Journal of Physical Chemistry B*, 115(43):12591–12598, 2011.
- [33] Ana Martínez, Elizabeth Hernández-Marin, and Annia Galano. Xanthonenes as antioxidants: a theoretical study on the thermodynamics and kinetics of the single electron transfer mechanism. *Food & function*, 3(4):442–450, 2012.
- [34] Ana Martínez, Christine Jamorski, Gerardo Medina, and Dennis R Salahub. Molecular versus dissociative chemisorption of nitric oxide on co2 and co3 (neutral and cationic). a density functional study. *The Journal of Physical Chemistry A*, 102(24):4643–4651, 1998.
- [35] Ana Marti nez. Donator acceptor map of psittacofulvins and anthocyanins: are they good antioxidant substances? *The Journal of Physical Chemistry B*, 113(14):4915–4921, 2009.
- [36] Aye-Mu Myint, Yong Ku Kim, Robert Verkerk, Simon Scharpé, Harry Steinbusch, and Brian Leonard. Kynurenine pathway in major depression: evidence of impaired neuroprotection. *Journal of affective disorders*, 98(1):143–151, 2007.
- [37] Arthur E Needham. *The significance of zoochromes*, volume 3. Springer Science & Business Media, 2012.
- [38] Akihiko Nunomura, Rudy J Castellani, Xiongwei Zhu, Paula I Moreira, George Perry, and Mark A Smith. Involvement of oxidative stress in alzheimer disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 65(7):631–641, 2006.
- [39] Esther Oger, Nathan RM Crawford, Rebecca Kelting, Patrick Weis, Manfred M Kappes, and Reinhart Ahlrichs. Boron cluster cations: transition from planar to cylindrical structures. *Angewandte Chemie International Edition*, 46(44):8503–8506, 2007.
- [40] Shoki Okuda, Nobuyoshi Nishiyama, Hiroshi Saito, and Hiroshi Katsuki. 3-hydroxykynurenine, an endogenous oxidative stress generator, causes neuronal cell death with apoptotic features and region selectivity. *Journal of neurochemistry*, 70(1):299–307, 1998.
- [41] Valérie A Olson and Ian PF Owens. Costly sexual signals: are carotenoids rare, risky or required? *Trends in Ecology & Evolution*, 13(12):510–514, 1998.

- [42] Simone Reuter, Subash C Gupta, Madan M Chaturvedi, and Bharat B Aggarwal. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radical Biology and Medicine*, 49(11):1603–1616, 2010.
- [43] Mickaël Riou and Jean-Philippe Christidès. Cryptic color change in a crab spider (*Misumenops vatio*): identification and quantification of precursors and ommochrome pigments by hplc. *Journal of chemical ecology*, 36(4):412–423, 2010.
- [44] A Sanchez, S Abbet, U Heiz, W-D Schneider, H Häkkinen, RN Barnett, and Uzi Landman. When gold is not noble: nanoscale gold catalysts. *The Journal of Physical Chemistry A*, 103(48):9573–9578, 1999.
- [45] Alina P Sergeeva, Zachary A Piazza, Constantin Romanescu, Wei-Li Li, Alexander I Boldyrev, and Lai-Sheng Wang. B22–and b23–: All-boron analogues of anthracene and phenanthrene. *Journal of the American Chemical Society*, 134(43):18065–18073, 2012.
- [46] Alexandre A Shvartsburg and Martin F Jarrold. Solid clusters above the bulk melting point. *Physical review letters*, 85(12):2530, 2000.
- [47] Marc Théry. Colours of background reflected light and of the prey’s eye affect adaptive coloration in female crab spiders. *Animal behaviour*, 73(5):797–804, 2007.
- [48] Yuri P Tsentalovich, Olga A Snytnikova, Peter S Sherin, and Malcolm DE Forbes. Photochemistry of kynurenine, a tryptophan metabolite: properties of the triplet state. *The Journal of Physical Chemistry A*, 109(16):3565–3568, 2005.
- [49] P. Ugalde-Muniz. L-kin como atrapador de especies reactivas y antioxidante en diferentes modelos prooxidantes. Technical report, Facultad de Ciencias, UNAM, 2012.
- [50] M Valden, X Lai, and Dz W Goodman. Onset of catalytic activity of gold clusters on titania with the appearance of nonmetallic properties. *Science*, 281(5383):1647–1650, 1998.
- [51] Marian Valko, CJ Rhodes, Jan Moncol, MM Izakovic, and Milan Mazur. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*, 160(1):1–40, 2006.
- [52] Santiago Vazquez. *Human lens protein modification: the role of kynurenine and 3-hydroxykynurenine*. University of Wollongong, 2001.
- [53] Akira Wadano, Yasutaka Takenaka, and Motonobu Matumoto. 3-hydroxykynurenine as a radical scavenger in the blowfly, *Aldrichina grahami*. *Insect biochemistry and molecular biology*, 23(8):919–925, 1993.

- [54] Huai-Qian Wang, Xiao-Yu Kuang, and Hui-Fang Li. Structural, electronic, and magnetic properties of gold cluster anions doped with zinc: $Au_n Zn_{-(2n-10)}$. *The Journal of Physical Chemistry A*, 113(51):14022–14028, 2009.
- [55] Jess Patrick Wilcoxon and Paula P Provencio. Heterogeneous growth of metal clusters from solutions of seed nanoparticles. *Journal of the American Chemical Society*, 126(20):6402–6408, 2004.
- [56] Li Xiao and Lichang Wang. From planar to three-dimensional structural transition in gold clusters and the spin-orbit coupling effect. *Chemical physics letters*, 392(4):452–455, 2004.
- [57] Bokwon Yoon, Hannu Häkkinen, and Uzi Landman. Interaction of O_2 with gold clusters: Molecular and dissociative adsorption. *The Journal of Physical Chemistry A*, 107(20):4066–4071, 2003.
- [58] M Zentella and Y Saldaña. Papel fisiológico de los radicales libres. *Boletín de Educación Bioquímica*, 15:1–52, 1996.
- [59] Hua-Jin Zhai, Chang-Qing Miao, Si-Dian Li, and Lai-Sheng Wang. On the analogy of b- bo and b- au chemical bonding in b_{11o} - and b_{10au} - clusters. *The Journal of Physical Chemistry A*, 114(46):12155–12161, 2010.
- [60] BK Zsizsik and R Hardeland. A putative mechanism of kynurenic acid oxidation by free radicals: scavenging of two hydroxyl radicals and a superoxide anion, release of NO and CO_2 . *Actions and redox properties of melatonin and other aromatic amino acid metabolites*, pages 164–167, 2001.

Capítulo 3

Objetivos

3.1. Objetivo general

En este trabajo se estudia la capacidad que tienen tanto los pigmentos como los cúmulos de oro-boro de atrapar radicales libres y en el caso de los cúmulos de oro, de reaccionar además con otras especies químicas como el H^+ y el OH^- .

Para lograr este objetivo se han planteado los siguientes objetivos específicos:

3.2. Objetivos específicos

1. Realizar el análisis conformacional de los pigmentos omocromos. Debido a que los pigmentos se encuentran en un medio biológico, realizar un análisis de la inclusión del medio en la optimización y caracterización de las moléculas.
2. Llevar a cabo la optimización de las geometrías de los cúmulos de oro-boro partiendo de las estructuras ya reportadas para cúmulos constituidos únicamente por átomos de oro. Un átomo de oro será sustituido por uno de boro en diferentes posiciones. Se analizarán las estructuras más estables.
3. Llevar a cabo una caracterización de los pigmentos omocromos. Esta caracterización considera los espectros de absorción de cada compuesto, realizando al mismo tiempo una comparación con los resultados experimentales reportados.
4. Para los cúmulos mixtos de oro-boro, obtener las superficies de potencial electrostático y comparar con las obtenidas para cúmulos que están formados exclusivamente por átomos de oro.

5. Analizar los tres principales mecanismos reportados para evaluar la capacidad antirradical de los pigmentos y de los cúmulos mixtos de oro-boro. Estos tres mecanismos son la transferencia electrónica, la transferencia de átomo de hidrógeno y la formación del aducto con el radical. Cabe mencionar que por su naturaleza, no existe la transferencia de átomo de hidrógeno para los cúmulos mixtos de oro-boro.
6. Llevar a cabo una comparación entre los diferentes pigmentos para evaluar la capacidad protectora que tiene cada uno de ellos respecto al resto de las moléculas estudiadas.
7. Comparar la reactividad de los cúmulos mixtos de oro-boro respecto a cúmulos de oro considerando especies cargadas y radicales libres.
8. Comparar la actividad antirradical de los pigmentos omocromos y los cúmulos mixtos de oro-boro.

Capítulo 4

Marco teórico

4.1. Teoría de los Funcionales de la Densidad

En la Teoría de los Funcionales de la Densidad (TFD) la energía total se expresa en términos de la densidad electrónica total en lugar de usar la función de onda. Los diferentes métodos de la TFD tienen como objetivo fundamental el determinar la estructura electrónica molecular. Algunos de estos funcionales incluyen parámetros derivados de ajustes empíricos.

La TFD tiene como primera aproximación el modelo de Thomas-Fermi para átomos, en la cual la energía del sistema es escrita como funcional de la densidad electrónica y esta última se obtiene por cálculos variacionales de la ecuación de Euler-Lagrange. Posterior al modelo de Thomas-Fermi, Hohenberg y Kohn desarrollaron la teoría basándose en dos teoremas que pueden resumirse como sigue:

1. Para un sistema multielectrónico estable y aislado, la densidad monoelectrónica exacta del estado base $[\rho_0(\vec{r})]$ determina unívocamente el potencial externo $[v(\vec{r})]$.
2. La energía exacta del estado base para un sistema de N electrones sujeto a un potencial externo $[v(\vec{r})]$ es un funcional de la densidad monoelectrónica asociada:

$$E_0 = E_v[\Psi] = E[\rho_0(\vec{r})]$$

donde el subíndice v indica la dependencia del potencial externo $v(\vec{r})$.

De lo anterior se puede observar que el funcional propuesto por Hohenberg y Kohn es universal, desde el punto de vista de que este es independiente del sistema que se considere. Por lo tanto, si se conociera el funcional se podría resolver cualquier sistema independientemente de su tamaño.

Dado que en este modelo es indispensable conocer la densidad, Kohn y Sham mostraron una forma en la que esta se puede obtener a partir de la solución de un conjunto de ecuaciones que consideran la relación entre energía y densidad y se resuelven variacionalmente. Estas ecuaciones tienen la forma

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 + v(\vec{r}) + \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}' + \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \right] \phi_i(\vec{r}) = \epsilon_i \phi_i(\vec{r})$$

donde ϕ_i representa a un orbital de Kohn-Sham y E_{xc} a la energía de intercambio y correlación. Esta última es indispensable para poder encontrar la energía del sistema que se considere y la precisión de los cálculos realizados dependen en gran medida de ella. Con este objetivo se han propuesto diferentes aproximaciones para el término de intercambio y correlación, cada uno con características particulares y cuya utilización depende del sistema molecular que se esté estudiando. Las diferentes aproximaciones en la teoría de los funcionales de la densidad consideran diferentes expresiones para la energía de intercambio y correlación.

La mayor ventaja de utilizar los métodos de la teoría de los funcionales de la densidad reside en que además de ser precisos, tienen un costo computacional menor si se comparan con métodos que utilizan la función de onda e incluyen al mismo tiempo un término de correlación. Algunas aproximaciones dentro de la TFD combinan en el cálculo de la energía de intercambio un término en función de la densidad con el intercambio exacto de Hartree-Fock y son conocidos como métodos híbridos. Tal es el caso de la aproximación B3LYP, la cual es utilizada en el presente trabajo.

Conjunto de funciones de base

Los conjuntos de funciones de base se refieren a las funciones matemáticas a partir de las cuales se construye la función de onda. Para átomos hidrogenoides se puede obtener la expresión exacta de la función de onda (orbitales atómicos $1s$, $2s$, $2p$,...) y éstas pueden utilizarse para construir funciones más complejas que representen, por ejemplo, a los orbitales moleculares.

Los conjuntos de base para cálculos de estructura electrónica son combinaciones lineales de funciones que permiten formar cada orbital. Una adecuada elección de la base permitirá una mayor precisión en los cálculos realizados. Los orbitales atómicos suelen representarse mediante expresiones matemáticas que tienen la siguiente forma

$$\varphi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \phi) = R_{n,l}(r)Y_{l,m}(\theta, \phi)$$

donde el término $R_{n,l}(r)$ corresponde a la parte radial y $Y_{l,m}(\theta, \phi)$ a la parte angular. El término angular se obtiene a partir de las expresiones para las funciones llamadas armónicos esféricos. Los dos tipos de funciones más utilizadas para obtener la parte radial son las funciones tipo Slater (STO por sus siglas en inglés *Slater Type Orbitals*) y las funciones tipo Gaussianas (GTO por sus siglas en inglés *Gaussian Type Orbitals*).

Las funciones tipo Slater pueden ser expresadas mediante la siguiente relación

$$R_{n,l} = N r^{n-1} e^{-\zeta r}$$

mientras que las funciones Gaussianas pueden ser de dos tipos: esféricas o cartesianas

Las funciones esféricas se expresan como

$$R_{n,l} = N r^{n-1} e^{-\zeta r^2}$$

mientras que las cartesianas se definen como

$$R_{l,m,n} = N(l)N(m)N(n)x^l x^m x^n e^{-\zeta r^2}$$

en ambos casos ζ es el exponente orbital, N es una constante de normalización y n , l y m representan a los números cuánticos.

Las funciones tipo Slater tienen la característica de describir mejor la cúspide nuclear y la forma asintótica correcta de los orbitales atómicos. Sin embargo, las más empleadas son las de tipo Gaussianas, ya que éstas son menos costosas computacionalmente.

Los cálculos de campo autoconsistente consideran integrales bielectrónicas de tres y cuatro centros, las cuales no tienen soluciones analíticas cuando se trata de funciones tipo Slater, por lo que hay que resolverlas numéricamente. En el caso de las funciones Gaussianas, el producto de dos funciones da como resultado una sola Gaussiana multiplicada por una constante, por lo tanto, al usar estas funciones las integrales bielectrónicas de tres y cuatro centros se reducen a integrales bielectrónicas de dos centros, las cuales pueden calcularse más rápida y eficientemente. Entonces, para mejorar la descripción de los orbitales se utilizan funciones obtenidas como combinación lineal de gaussianas, de manera que su forma se asemeje lo más posible a una tipo Slater. A las funciones utilizadas para construir la combinación lineal se

le conoce como funciones gaussianas primitivas, y a la resultante de la combinación lineal se le denomina función gaussiana contraída.

Existen diferentes conjuntos de funciones de base. Cada uno de ellos posee características específicas dependiendo del número y tipo de funciones de base que utiliza. A continuación se presenta la clasificación del tipo de bases que se utilizaron en este trabajo.

Bases de valencia dividida

En este tipo de funciones cada electrón de la capa interna se describe con una función contraída, la cual es en general una combinación lineal de 3 ó 6 funciones primitivas; adicionalmente, cada orbital de la capa de valencia se describe con 2 funciones, una interna formada por combinación lineal de 2 ó 3 funciones primitivas, y una externa, la cual es una función primitiva y con ζ más pequeño, multiplicada por un coeficiente.

Bases con polarización

En estas bases, a cada átomo se le añade un conjunto de orbitales d o f , según sea el caso (excepto a los átomos de hidrógeno). Para el caso de las llamadas bases con *doble polarización* adicionalmente a las características descritas con anterioridad, para cada átomo de hidrógeno se añaden un conjunto de orbitales p . Estas bases suelen ser muy útiles si se desean estudiar especies en las cuales el hidrógeno toma un papel importante dentro del estudio, como puede ser el caso de reacciones de transferencia de hidrógeno o interacciones no covalentes como los puentes de hidrógeno.

Bases con funciones difusas

Estas bases añaden a cada átomo que no sea el hidrógeno un conjunto de funciones difusas, es decir, funciones con coeficientes orbitales muy pequeños, (s, p_x, p_y, p_z) y, en el caso de que se requiera, a cada átomo de hidrógeno se le añade una función gaussiana difusa de tipo s . Este procedimiento permite una mejor descripción de regiones lejanas a los centros nucleares, por lo que resultan muy útiles en el estudio de especies aniónicas.

Los cálculos realizados para estudiar la capacidad antirradical de omocromos utilizan la base 6-311+G(d,p) que corresponde a una base de valencia desdoblada, con polarización y funciones difusas.

Pseudopotenciales

Los pseudopotenciales son funciones de base empleadas principalmente en elementos pesados en los que los electrones de valencia juegan un papel fundamental. Suelen utilizarse para reducir el costo computacional ya que el número de funciones de base puede reducirse. En un pseudopotencial se consideran por separado a los electrones de valencia, tratando a los del core y al núcleo como una sola entidad con una carga específica. Se les da el nombre de pseudopotencial debido a que resultan de la combinación de un potencial repulsivo con el potencial original (atractivo). Es decir, se añade un potencial repulsivo al Hamiltoniano.

Todos los cálculos realizados para los cúmulos mixtos de oro-boro utilizan el pseudopotencial LANL2DZ, la cual utiliza un pseudopotencial con valencia desdoblada.

La descripción adecuada de un sistema molecular dependerá del número y tipo de funciones que se utilicen. Mientras mayor sea la base, se tendrá una mejor representación del sistema. Asimismo, mientras mejor definida esté la función matemática menor será el número de funciones que se necesiten para alcanzar un mismo nivel de precisión. El tiempo de cómputo requerido para los cálculos será mayor en cuanto mayor sean los conjuntos de bases utilizados.

Un aspecto importante de los pseudopotenciales es que además permiten incluir los efectos relativistas escalares.

4.2. Caracterización estructural de sistemas moleculares

El análisis molecular tiene como objetivo el estudiar diferentes aspectos de una especie química. Entre ellos se pueden considerar los parámetros geométricos de una molécula en su estado fundamental tales como las distancias o los ángulos de enlace, así como también la variación de la energía total conforme cambian estos parámetros. Un análisis completo también puede incluir la interacción que puede tener la molécula con otras especies químicas; es decir, puede evaluar su reactividad.

Para realizar un análisis molecular suele ser necesaria la utilización de métodos computacionales, los cuales utilizan como base el cálculo de las superficies de energía potencial de las moléculas. Estas superficies son de gran importancia ya que a partir de ellas se puede derivar información estructural y química de la molécula. Los diferentes métodos computacionales se diferencian en la forma en que se calcula la superficie de energía potencial y en cómo se derivan las propiedades moleculares de esta. Entre las diferentes metodologías que se utilizan para realizar la caracterización de una molécula se encuentran el análisis conformacional y la optimización de su geometría.

Mediante el análisis conformacional se estudian las diferentes formas que pueden adoptar las moléculas por rotaciones sobre enlaces simples. A las estructuras que se obtienen de estas rotaciones se les conoce como conformeros. La gran importancia del estudio de los diferentes conformeros de una molécula reside en el hecho de que las rotaciones alrededor de enlaces simples de los átomos o grupos de átomos puede influenciar en las propiedades químicas de la molécula.

Las búsquedas conformacionales suelen utilizar cálculos de mecánica molecular para encontrar las diferentes conformaciones que puede tener una especie química en particular. Estos cálculos están basados en modelos simples de mecánica clásica de estructura molecular. Mediante ellos se realiza una aproximación a la estructura química de una molécula dada.

Los cálculos de mecánica molecular inician determinando las distancias interatómicas y los ángulos de enlace y de torsión de la geometría inicial propuesta. Posteriormente, se varían estos parámetros con la finalidad de realizar un barrido en la energía. Los programas que utilizan estos métodos realizan una búsqueda de un mínimo en la energía para encontrar la configuración más estable.

Por otro lado, la optimización geométrica es un proceso cuyo principal objetivo es encontrar la configuración espacial para los núcleos de una especie molecular. Esta configuración debe cumplir con que la energía total corresponda a un mínimo en la curva de energía potencial.

Los programas que realizan este tipo de cálculos se centran en calcular la función de onda asociada a la geometría de la molécula. Dado que se quiere encontrar un mínimo de energía, el proceso se debe repetir modificando sistemáticamente las coordenadas atómicas buscando una estructura con energía menor a la inicial. Para ello se evalúa el gradiente de la energía con respecto a las posiciones atómicas. La geometría más estable corresponderá a aquella en que las fuerzas netas en la estructura son iguales a cero. La forma en que se modifica la geometría en la búsqueda del mínimo depende del método que se esté utilizando.

Es importante señalar que este proceso permite encontrar una estructura geométrica que corresponde a un mínimo en la curva de energía potencial, pero eso no implica que esta estructura corresponda al mínimo global. Un análisis conformacional puede ser de gran ayuda, ya que se consideran todas las configuraciones posibles para la molécula.

En el proceso de optimización de las geometrías también se debe tener en cuenta la existencia de un punto silla. Como se mencionó antes, la energía potencial tiene diferentes contribuciones, por lo que la curva de energía potencial es en realidad una hipersuperficie que depende de varios parámetros geométricos. Debido a esto puede ocurrir que el mínimo de energía no ocurra en todas las direcciones o parámetros, obteniendo con esto un punto silla. Las estructuras que se encuentran ubicadas en un punto silla de la superficie de energía potencial suelen

corresponder a estructuras de transición y presentan frecuencias imaginarias, por lo que no son configuraciones estables.

En este trabajo de tesis se ha contemplado realizar todos los cálculos de caracterización y reactividad de las moléculas a partir de las geometrías más estables. Lo anterior debido a que las geometrías de mínima energía tienen una mayor probabilidad de ocurrir.

4.3. Mecanismos de reactividad

En este proyecto se estudiará la capacidad antirradical de las sustancias utilizando la TFD. Para esto se analizarán los tres principales mecanismos de reacción reportados en la literatura, mismos que se detallan a continuación.

Transferencia electrónica

Para analizar la capacidad antirradical de diferentes moléculas es necesario estudiar el proceso de transferencia electrónica, que se puede entender como la capacidad que tiene una sustancia para aceptar y donar electrones. Esta capacidad de transferir electrones se analiza en función de la energía de ionización EI y la afinidad electrónica AE .

La energía de ionización determina la energía requerida para desprender un electrón del sistema. Un valor bajo indica que se requiere muy poca energía para quitar un electrón. Por otro lado, la afinidad electrónica es la energía ganada al aceptar un electrón. Una molécula con alta afinidad electrónica generará con facilidad especies aniónicas estables.

Si bien el análisis de la transferencia de electrones mediante la energía de ionización y la afinidad electrónica permite evaluar la capacidad de diversas especies para donar y aceptar carga, resulta importante llevar a cabo una comparación con otras especies químicas, sobre todo si se desea obtener una idea de que tan buen antirradical es una molécula. Con esta finalidad, se ha propuesto un método gráfico que permite evaluar de forma rápida y cuantitativa el carácter donador o aceptor de electrones de una especie química.

El mapa donador aceptor es una representación gráfica en la que se utilizan dos ejes de referencia. El eje de las abscisas representa a la afinidad electrónica, mientras que el de las ordenadas corresponde a la energía de ionización. Este mapa ha sido utilizado en diversos análisis de transferencia de electrones [3, 4] y tiene la particularidad de que se puede caracterizar a una molécula dependiendo de la posición en la que se encuentre en el mapa. De esta forma, una especie que se encuentre abajo a la izquierda tendrá baja energía de ionización y afinidad

electrónica, por lo que será fácil que done un electrón. Por el contrario, una molécula situada arriba a la derecha tendrá una alta energía de ionización y afinidad electrónica, por lo que será mucho más fácil que acepte electrones. Entonces, las especies situadas en estas dos regiones del mapa podrán ser caracterizadas como buenos donadores y buenos aceptores de electrones, respectivamente. La transferencia de carga siempre será desde la región de buenos donadores hacia la región de buenos aceptores. Es decir, la dirección en que se transfiere la carga es de izquierda a derecha y de abajo a arriba. En la Figura 4.1 a) se muestran las diferentes regiones del mapa. Se debe tener en cuenta que el mapa donador aceptor es una herramienta que sirve para llevar a cabo comparaciones entre moléculas. Poner una sola molécula en este mapa no brindaría información alguna sobre su capacidad de donar o aceptar electrones.

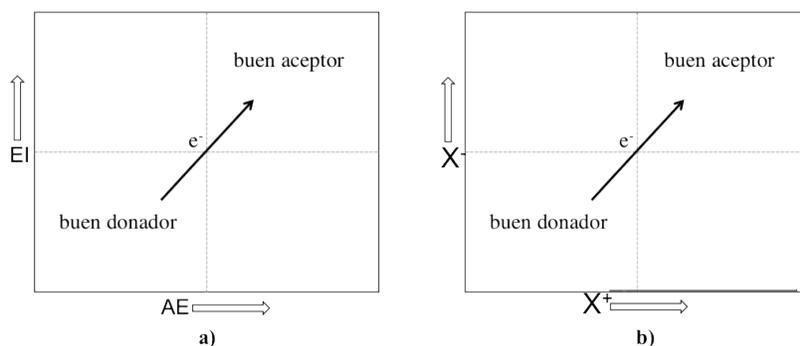


Figura 4.1: Mapa donador aceptor en términos de a) la energía de ionización y la afinidad electrónica y b) las electronegatividades aceptora y donadora. La flecha en el interior del mapa indica la dirección en la que se da la transferencia de electrones.

Cuando se trabaja con sistemas con una mayor cantidad de electrones en la capa de valencia resulta más adecuado analizar la transferencia parcial de carga y no la de un sólo electrón. Por ello conviene utilizar parámetros diferentes a la energía de ionización o la afinidad electrónica. Un parámetro muy útil es el potencial químico. En la TFD, las funciones de respuesta están definidas en términos de las derivadas de la energía total respecto al número de electrones. En particular, el potencial químico está definido como la primera derivada de la energía respecto al número de electrones a potencial externo constante.

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_v$$

mientras que la segunda derivada corresponde a la dureza global η

$$\eta = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_v$$

De esta forma, el potencial químico representa una medida de la dirección del flujo de electrones de un sistema, mientras que la dureza evalúa la resistencia a este flujo. De acuerdo con lo anterior, los electrones se moverán de sitios con alto potencial químico a sitios con bajo potencial químico, de forma que μ permanece constante en el espacio.

Dado que el potencial químico evalúa la transferencia de electrones, resulta ser una buena medida de la capacidad del sistema molecular de donar o aceptar electrones. Gázquez[9, 1, 20] y colaboradores han propuesto una aproximación simple que diferencia la respuesta a donar y aceptar electrones en términos de una relación sencilla entre la energía de ionización y la afinidad electrónica verticales.

El proceso de donar y aceptar electrones está gobernado respectivamente por las siguientes relaciones, que representan el potencial químico donador y el potencial químico aceptor, respectivamente

$$\mu^- = -\frac{1}{4}(3EI + AE)$$

$$\mu^+ = -\frac{1}{4}(EI + 3AE)$$

De las relaciones anteriores se puede notar que μ^- (el donador) da mayor énfasis a la energía de ionización, mientras que μ^+ (el aceptor) le da mayor peso a la afinidad electrónica. Tomando estas expresiones como base es posible definir dos diferentes parámetros que en este trabajo llamaremos electronegatividades y que servirán para analizar el proceso de transferencia de carga. Dado que la electronegatividad χ corresponde al negativo del potencial químico, se definen las siguientes relaciones

$$\chi^- = \frac{1}{4}(3EI + AE)$$

$$\chi^+ = \frac{1}{4}(EI + 3AE)$$

La relación de las electronegatividades con la energía de ionización y la afinidad electrónica muestran que cuando se comparan diferentes especies, aquellas con valores menores de χ^-

tendrán una mejor capacidad de donar electrones frente a las especies con valores mayores de χ^+ , las cuales mostrarán una mayor capacidad de aceptar electrones.

Al colocar a estas dos funciones en un par de ejes ordenados se tendrá una forma gráfica de evaluar la capacidad de donar o aceptar carga (Figura 4.1 b)). Es decir, con las electronegatividades también es posible generar un mapa donador aceptor. Si la electronegatividad aceptor χ^+ se coloca en el eje de las abscisas y la electronegatividad donadora χ^- en el eje de las ordenadas, la información que se obtenga de él será la misma. Las especies donadoras se encontrarán abajo a la izquierda y las aceptoras de electrones arriba a la derecha.

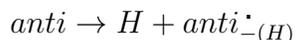
Transferencia de átomo de hidrógeno

Este mecanismo consiste en la transferencia un átomo de hidrógeno para estabilizar al radical libre. Esta reacción se puede representar mediante la siguiente ecuación química



donde R representa al radical libre, H al átomo de hidrógeno, $anti$ representa al antirradical y $anti_{(-H)}$ corresponde al antirradical una vez que ha perdido un átomo de hidrógeno de una posición en particular.

Para evaluar este mecanismo se calcula la energía de disociación del átomo de hidrógeno, a partir de la sustancia antirradical, es decir, la energía de disociación que corresponde a la siguiente ecuación química

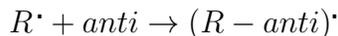


La reactividad de un antirradical que actúa mediante este mecanismo está determinada por la energía de disociación del grupo que contiene el hidrógeno a transferir. Si la energía de disociación es baja será más fácil que proceda la transferencia del hidrógeno, y el antirradical en cuestión será un mejor atrapador de radicales libres.

Debido a que los cúmulos mixtos de oro-boro carecen de átomos de hidrógeno, el análisis de este mecanismo será exclusivo para los pigmentos omocromos.

Formación del aducto

La formación del aducto radical es un mecanismo mediante el cual el radical libre se estabiliza al unirse para formar un enlace con el antirradical. La reacción se puede describir de la siguiente forma

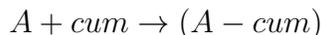


donde R^{\bullet} es el radical libre, $anti$ el antirradical y $(R - anti)^{\bullet}$ es el aducto formado entre el antirradical y el radical libre.

De manera similar a las reacciones que se llevan a cabo a partir de la transferencia de átomo de hidrógeno, la actividad de un agente antirradical que actúa por este medio está determinada por la energía de formación del aducto.

En los resultados reportados en la literatura [2] suele considerarse la energía libre de Gibbs adiabática para evaluar la capacidad antirradical. Utilizando los valores de la energía libre de Gibbs es posible realizar una comparación de la reactividad de una especie antirradical frente a diferentes radicales libres.

En el caso de los cúmulos mixtos de oro-boro se han considerado no sólo radicales libres sino también especies químicas con carga como son el H^+ y el OH^- . En este caso la reacción se describe mediante la fórmula química



donde A es la especie química con la que se da el enlace y $(A - cum)$ el aducto formado entre éstas y el cúmulo mixto de oro-boro.

4.4. Metodología

Todos los cálculos se realizaron en el marco de la teoría de los funcionales de la densidad y utilizando el código Gaussian 09[7]. En el caso de los omocromos, los cálculos de la geometría y la estructura electrónica se hicieron utilizando el funcional B3LYP[5, 19, 17] y la base 6-311+G(d,p)[16]. El funcional y la base se seleccionaron tomando en cuenta que resultados

reportados con anterioridad muestran que con la teoría de los funcionales de la densidad y los funcionales híbridos se reproducen adecuadamente las geometrías de equilibrio. Aunado a lo anterior, se ha reportado que la base 6-311+G(d,p) describe adecuadamente moléculas biológicas[16, 8].

Los cálculos de la geometría y la estructura electrónica para los cúmulos mixtos de oro-boro se hicieron utilizando el funcional B3LYP y el pseudopotencial LANL2DZ. De igual forma, la selección del funcional y la base se llevó a cabo tomando como referencia estudios reportados en la literatura, los cuales muestran que el método es apropiado para describir adecuadamente este tipo de sistemas, tanto en geometrías de equilibrio como en el hecho de que incluyen efectos relativistas[14, 15, 21, 6].

Con la finalidad de comprobar que las geometrías obtenidas en la optimización corresponden a un mínimo de energía (la estructura más estable), se hace un análisis de frecuencias para corroborar que no existan frecuencias imaginarias.

Análisis conformacional y optimización de las geometrías

La metodología utilizada para realizar el análisis conformacional de los omocromos consistió en encontrar las diferentes configuraciones posibles dada la fórmula y la conectividad de cada uno de ellos. Lo anterior se realizó con ayuda del paquete de cómputo MarvinSketch, el cual utiliza métodos de mecánica molecular para encontrar las diferentes conformaciones posibles de la molécula. Para la búsqueda de las geometrías se utilizó el campo de fuerza MMFF94[10, 11, 12, 13], el cual estima la energía del sistema molecular a partir de las contribuciones de la energía de enlace, energía del ángulo de enlace, energía de torsión, energía por interacción de van der Waals, energía por interacción ángulo fuera del plano y la debida a la interacción electrostática.

Una vez que se encontraron los diferentes conformeros para los omocromos, se realizó la optimización de las geometrías en el marco de la TFD, se utilizó el método B3LYP y la base 6-311G+(d,p). Para asegurarse de que las estructuras corresponden a un mínimo en la curva de energía potencial se llevó a cabo el análisis de frecuencias ($N_{\text{imag}}=0$). Del total de geometrías optimizadas, se consideró únicamente a aquellas estructuras con menor energía. En esta selección se tomaron en cuenta los primeros 10 conformeros que estuvieran en un intervalo de 10 kcal/mol respecto a la estructura más estable.

La construcción de la geometría de los cúmulos mixtos de oro-boro considera las geometrías previamente reportadas para cúmulos de oro de hasta nueve átomos. La introducción del boro se realiza sustituyendo un átomo de oro por uno de boro. En la sustitución por boro se

consideran todas las posiciones no equivalentes dentro de los cúmulos. Dado que se introduce únicamente un átomo de boro, la fórmula de los cúmulos corresponde a Au_NB con $N=2-8$.

El espectro de absorción UV-VIS para los omocromos se calculó mediante la teoría de los funcionales de la densidad dependiente del tiempo (TDDFT por sus siglas en inglés) con el nivel de teoría CAM-B3LYP/6-311+G(d,p) considerando agua como disolvente y tomando en cuenta tres estados de transición.. Los efectos del disolvente se realizaron utilizando el modelo de solvatación SMD[18] con agua como disolvente polar y benceno como disolvente no polar.

Tanto para las cúmulos de oro como para los cúmulos mixtos de oro-boro se obtuvieron las superficies de potencial electrostático. Se realizó una comparación entre los cúmulos que únicamente contienen átomos de oro y a los que se les ha sustituido un átomo de boro.

Mecanismos de reactividad

Para realizar el análisis del mecanismo de transferencia electrónica en omocromos se obtuvieron las energías de ionización y las afinidades electrónicas verticales tomando como punto de partida la especie neutra y posteriormente calculando las energías de las especies aniónicas y catiónicas manteniendo fija la geometría. Los resultados permitieron realizar el Mapa Donador Aceptor (MDA) para los omocromos tomando como referencia a los radicales $\text{OH}\cdot$, $\text{OOH}\cdot$, $\text{NO}_2\cdot$ y $\text{CH}_3\text{O}\cdot$. Los radicales también fueron optimizados y se calculó la energía a las especies catiónicas y aniónicas de los mismos.

En el caso de los cúmulos mixtos de oro-boro, se realizó el cálculo de las electronegatividades aceptora y donadora a partir de las energías de ionización y afinidades electrónicas verticales. Se realizó el mapa donador aceptor.

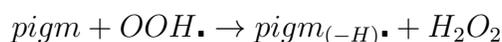
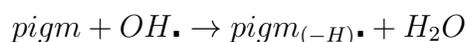
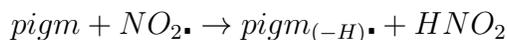
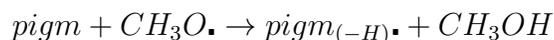
El análisis de la transferencia de átomo de hidrógeno se realizó exclusivamente para los pigmentos omocromos. Se tomaron como base las estructuras optimizadas para cada uno de los pigmentos, posteriormente se eliminaron todos los átomos de hidrógeno en la molécula, uno por vez, y se realizó una nueva optimización de las estructuras.

Uno de los parámetros químicos de interés para el análisis de este mecanismo es la energía de disociación D_0 , la cual se determinó mediante la fórmula

$$D_0 = [(E(H) + E(\text{pig}_{(-H)}\cdot))] - [E(\text{pig})]$$

En la ecuación anterior, $\text{pig}_{(-H)}\cdot$ representa a los pigmentos omocromos a los que se les ha quitado un átomo de hidrógeno.

Adicionalmente, se obtuvo la energía libre de Gibbs (ΔG) para la transferencia de hidrógeno entre los omocromos y los radicales libres ($\text{CH}_3\text{O}\cdot$, $\text{NO}_2\cdot$, $\text{OH}\cdot$ y $\text{OOH}\cdot$). Las reacciones a considerar en cada caso son las siguientes

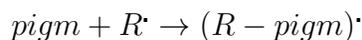


Para encontrar los estados de transición se realizó la optimización de las posibles estructuras considerando al estado inicial representado por los reactivos y al estado final de la reacción representado por los productos. Es decir, como estado inicial se tomó al omocromo con todos sus hidrógenos y al radical libre cercano a la posición en que se realizará la transferencia (en la coordenada de reacción). El estado final considera al omocromo sin un hidrógeno y al radical con un hidrógeno extra.

Una vez concluida la optimización de las estructuras, se confirmó el estado de transición mediante el análisis de frecuencias (1 frecuencia imaginaria en la dirección de la transferencia).

Con las estructuras de transición correspondientes se realizó el cálculo de la energía de activación, la cual corresponde a la diferencia entre la energía del estado de transición y la energía de los reactivos.

El mecanismo de formación del aducto se estudió tanto para los omocromos como para los cúmulos mixtos de oro-boro. Para los omocromos se consideró la formación del aducto con el radical. Para ello se realizó la optimización de las geometrías en las que se considera el enlace entre los pigmentos y los radicales libres $\text{OH}\cdot$, $\text{OOH}\cdot$, $\text{NO}_2\cdot$ y $\text{CH}_3\text{O}\cdot$. Se consideraron todos los sitios posibles en lo que el enlace con el radical puede ocurrir. La reacción a considerar en este caso es la siguiente



donde $pigm$ representa al pigmento, $R\cdot$ al radical libre y $(R - pigm)\cdot$ al aducto formado entre el pigmento y el radical.

De igual forma que para la transferencia de hidrógeno, se realizó el cálculo de la energía libre de Gibbs de acuerdo con la siguiente expresión

$$\Delta G = G(R - pigm)\cdot - G(R\cdot + pigm)$$

Para los cúmulos se consideró la formación del aducto entre los cúmulos y las especies H^+ , $OH\cdot$ y OH^- . Se consideraron tanto cúmulos de oro como cúmulos mixtos de oro boro. Se realizó el cálculo de la energía libre de Gibbs de acuerdo con la siguiente expresión

$$\Delta G = G(L - cum) - G(L + cum)$$

donde L representa a las especies H^+ , $OH\cdot$ y OH^- y cum a los cúmulos mixtos de oro-boro.

Finalmente, se realizó una comparación entre las energías libres de Gibbs obtenidas para los cúmulos de oro y las correspondientes para los cúmulos mixtos de oro-boro.

Bibliografía del capítulo

- [1] Jose L Gazquez, Andrés Cedillo, and Alberto Vela. Electrodonating and electroaccepting powers. *The Journal of Physical Chemistry A*, 111(10):1966–1970, 2007.
- [2] Ana Martínez, Annia Galano, and Rubicelia Vargas. Free radical scavenger properties of α -mangostin: thermodynamics and kinetics of hat and raf mechanisms. *The Journal of Physical Chemistry B*, 115(43):12591–12598, 2011.
- [3] Ana Marti nez. Donator acceptor map of psittacofulvins and anthocyanins: are they good antioxidant substances? *The Journal of Physical Chemistry B*, 113(14):4915–4921, 2009.

- [4] Ana Marti nez, Miguel A Rodríguez-Gironés, Andrés Barbosa, and Miguel Costas. Donator acceptor map for carotenoids, melatonin and vitamins. *The Journal of Physical Chemistry A*, 112(38):9037–9042, 2008.
- [5] Axel D Becke. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Physical review A*, 38(6):3098, 1988.
- [6] Th H Dunning Jr, P Jeffrey Hay, and Henry F Schaefer III. Modern theoretical chemistry. In *Methods of electronic structure theory*, volume 3, page 1. Plenum Press New York, 1976.
- [7] MJE Frisch, GW Trucks, Hs B Schlegel, GE Scuseria, MA Robb, JR Cheeseman, G Scalmani, V Barone, B Mennucci, GA Petersson, et al. Gaussian 09, revision a. 02, gaussian. *Inc., Wallingford, CT*, 200, 2009.
- [8] Michael J Frisch, John A Pople, and J Stephen Binkley. Self-consistent molecular orbital methods 25. supplementary functions for gaussian basis sets. *The Journal of chemical physics*, 80(7):3265–3269, 1984.
- [9] José L Gázquez. Hardness and softness in density functional theory. In *Chemical hardness*, pages 27–43. Springer, 1993.
- [10] Thomas A Halgren. Merck molecular force field. i. basis, form, scope, parameterization, and performance of mmff94. *Journal of computational chemistry*, 17(5-6):490–519, 1996.
- [11] Thomas A Halgren. Merck molecular force field. ii. mmff94 van der waals and electrostatic parameters for intermolecular interactions. *Journal of Computational Chemistry*, 17(5-6):520–552, 1996.
- [12] Thomas A Halgren. Merck molecular force field. v. extension of mmff94 using experimental data, additional computational data, and empirical rules. *Journal of Computational Chemistry*, 17(5-6):616–641, 1996.
- [13] Thomas A Halgren. Merck molecular force field. iii. molecular geometries and vibrational frequencies for mmff94. *Journal of Computational Chemistry*, 17(5-6):553–586, 1996.
- [14] P Jeffrey Hay and Willard R Wadt. Ab initio effective core potentials for molecular calculations. potentials for the transition metal atoms sc to hg. *The Journal of Chemical Physics*, 82(1):270–283, 1985.
- [15] P Jeffrey Hay and Willard R Wadt. Ab initio effective core potentials for molecular calculations. potentials for k to au including the outermost core orbitals. *The Journal of Chemical Physics*, 82(1):299–310, 1985.

- [16] RBJS Krishnan, J Stephen Binkley, Rolf Seeger, and John A Pople. Self-consistent molecular orbital methods. xx. a basis set for correlated wave functions. *The Journal of Chemical Physics*, 72(1):650–654, 1980.
- [17] Chengteh Lee, Weitao Yang, and Robert G Parr. Development of the colle-salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical review B*, 37(2):785, 1988.
- [18] Aleksandr V Marenich, Christopher J Cramer, and Donald G Truhlar. Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. *The Journal of Physical Chemistry B*, 113(18):6378–6396, 2009.
- [19] Burkhard Miehlich, Andreas Savin, Hermann Stoll, and Heinzwerner Preuss. Results obtained with the correlation energy density functionals of becke and lee, yang and parr. *Chemical Physics Letters*, 157(3):200–206, 1989.
- [20] José-Zeferino Ramírez-Ramírez, Rubicelia Vargas, Jorge Garza, and José L Gázquez. Simple charge-transfer model for metallic complexes. *The Journal of Physical Chemistry A*, 114(30):7945–7951, 2010.
- [21] Willard R Wadt and P Jeffrey Hay. Ab initio effective core potentials for molecular calculations. potentials for main group elements na to bi. *The Journal of Chemical Physics*, 82(1):284–298, 1985.

Capítulo 5

Resultados y discusión

5.1. Omocromos

En el campo de la química computacional, el punto de partida para cualquier análisis lo constituye la obtención de las geometrías más estables para las estructuras de los sistemas bajo estudio. Al hablar de mayor estabilidad, se debe tomar en cuenta el que las estructuras correspondan no sólo a un mínimo en la curva de energía potencial, sino al mínimo global. Debido a ello, la búsqueda de las estructuras más estables suele requerir de un análisis conformacional de los sistemas estudiados, sobre todo, cuando en la literatura no se cuenta con esta información. La importancia del estudio de los diferentes conformeros reside además en el hecho de que las rotaciones alrededor de enlaces simples de los átomos o grupos de átomos puede influenciar en las propiedades químicas de la molécula. A continuación se presenta la caracterización para cada uno de los pigmentos considerados en el presente trabajo.

Análisis conformacional

En las siguientes figuras se presentan los conformeros más estables para cada omocromo obtenidos en fase gas. Se ha considerado al conformero más estable y aquellos que difieren en energía en hasta 5 kcal/mol.

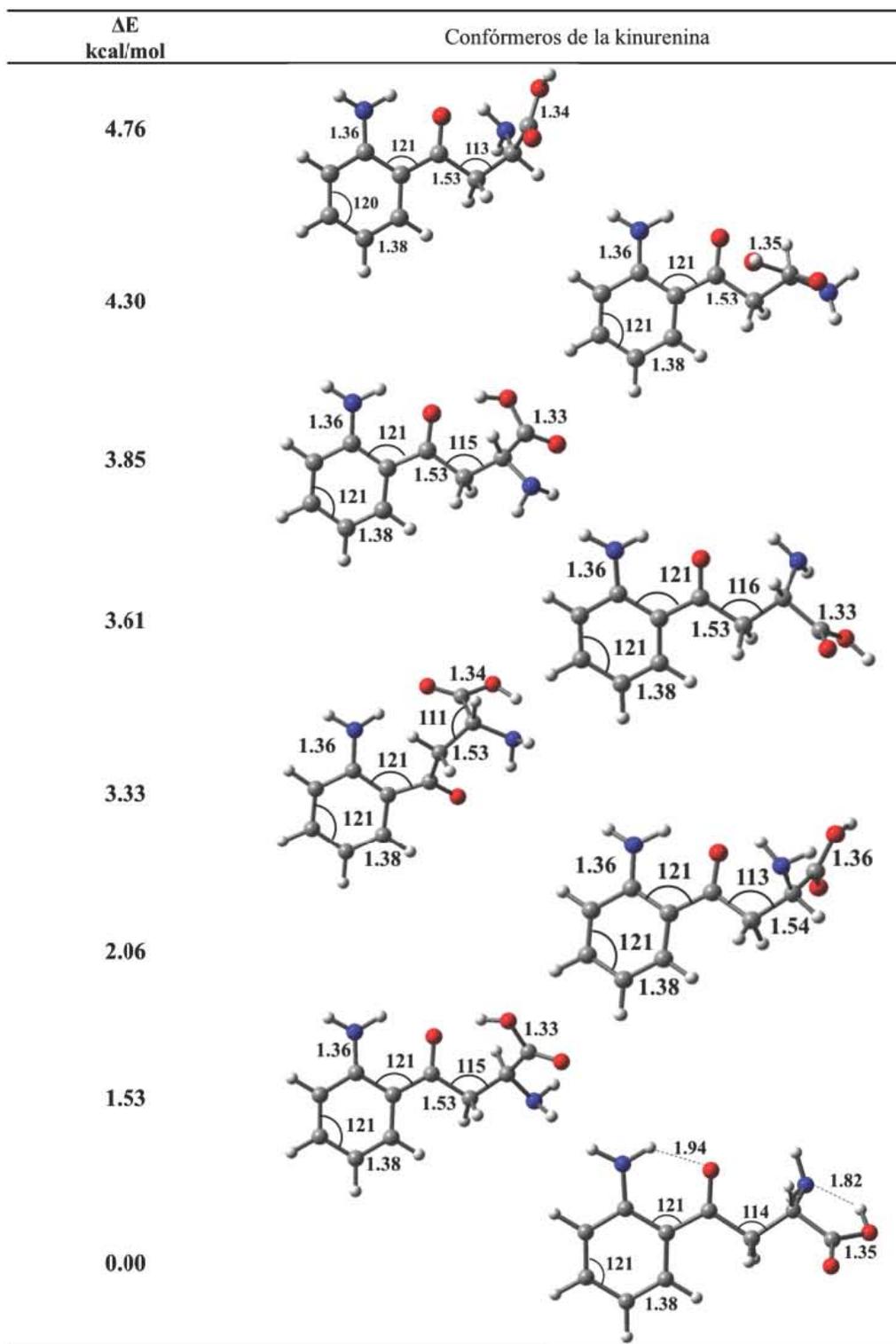


Figura 5.1: Confórmers más estables de la kinurenina en fase gas. Se muestran distancias (Å) y ángulos de enlace ($^{\circ}$) representativos.

La Figura 5.1 muestra los confórmers más estables para la kinurenina. Se puede observar que los cambios en las energías están relacionados con giros en los ángulos diedros de la cadena de alanina y con la formación de puentes de hidrógeno. La geometría más estable corresponde a

aquella en la que se forman tres puentes de hidrógeno. Al comparar la estructura más estable con aquella que se encuentra a 3.61 kcal/mol, se puede observar que estos conforméromos difieren en mayor medida por la formación del puente de hidrógeno entre el OH y el grupo amino de la cadena. En este sentido se puede suponer que la formación del puente de hidrógeno entre estos átomos estabiliza a la molécula por aproximadamente 3 kcal/mol.

En la Figura 5.2 se reportan los resultados de la optimización de la geometría para los diferentes conforméromos del ácido kinurénico. El ácido kinurénico es la molécula más pequeña de los omocromos que se estudian en el presente trabajo, y por sus características sólo puede formar un puente de hidrógeno. Debido a esto, la cantidad de conforméromos que se pueden obtener de ella son reducidos. Mediante el análisis realizado con métodos de mecánica molecular, solamente se encontraron 7 conforméromos para este pigmento. Al realizar la optimización de las geometrías y llevar a cabo la comparación con el más estable, se encontraron únicamente dos conforméromos que presentan una diferencia de energía menor a 5 kcal/mol.

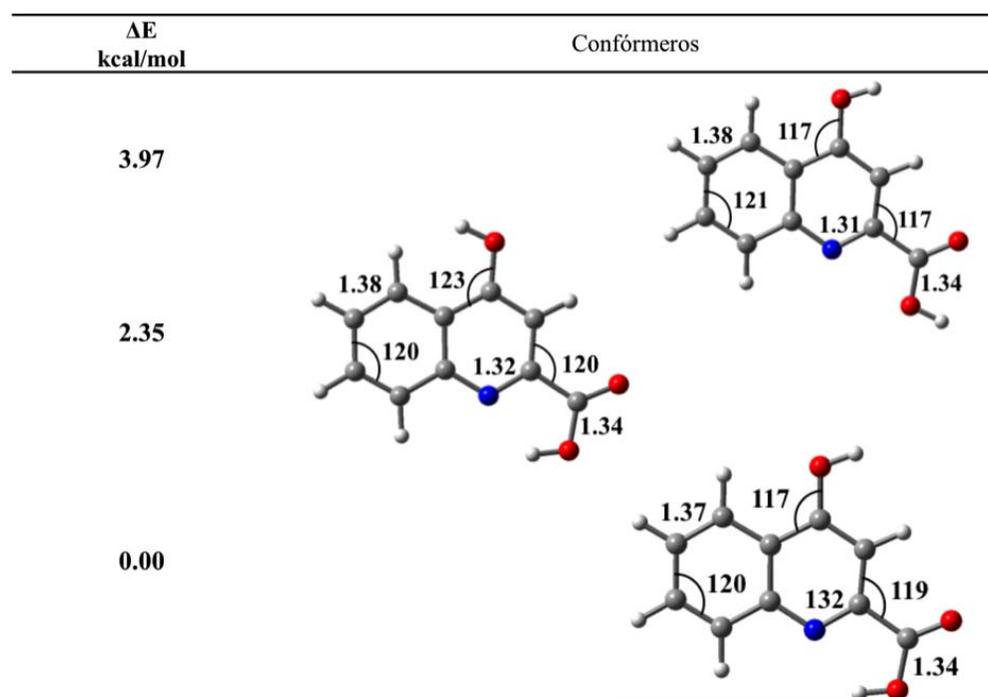


Figura 5.2: Conforméromos más estables del ácido kinurénico en fase gas. Se muestran distancias (Å) y ángulos de enlace ($^{\circ}$) representativos.

Como se puede observar en la figura, el conforméromo más estable es aquel que presenta la formación del puente de hidrógeno entre el OH del hidroxilo y el nitrógeno del anillo. Además la posición del OH del anillo es tal que permite una menor repulsión electrostática con los hidrógenos cercanos.

Al comparar el conforméromo más estable con aquel que se encuentra a 3.97 kcal/mol de diferencia, se puede observar que esta diferencia en la energía se debe principalmente a la formación

del puente de hidrógeno. Esto implica que la formación del puente de hidrógeno estabiliza a la molécula en alrededor de 4 kcal/mol. De igual forma, si la comparación se hace con el segundo conformero más estable, se puede decir que la repulsión electrostática entre los hidrógenos del hidroxilo del anillo y el hidrógeno más cercano incrementa la energía de la molécula en casi 2.5 kcal/mol.

Los conformeros más estables de la 3-hidroxikinurena en fase gas se presentan en la Figura 5.3.

ΔE kcal/mol	Confórmers
4.43	
4.23	
3.49	
2.40	
2.16	
1.78	
0.00	

Figura 5.3: Confórmers más estables de la 3-hidroxicinurenia en fase gas. Se muestran distancias (Å) y ángulos de enlace ($^{\circ}$) representativos.

De forma muy similar a lo descrito para la kinurenia, se encuentra que la estructura con la geometría más estable corresponde a aquella con la mayor formación de puentes de hidrógeno. Se puede observar también a partir de la estructura más estable y aquella que se encuentra

a 2.40 kcal/mol, que la formación del puente de hidrógeno entre el OH y el grupo amino del anillo reduce la energía de la molécula en 2.4 kcal/mol.

En la Figura 5.4 se presentan los conformeros más estables de la xantomatina en fase gas.

ΔE kcal/mol	Conformeros
4.32	
3.92	
3.43	
0.00	

Figura 5.4: Conformeros más estables de la xantomatina en fase gas. Se muestran distancias (Å) y ángulos de enlace ($^{\circ}$) representativos.

Se puede observar que la estructura más estable para esta molécula presenta como el resto de los omocromos, la formación de la mayor cantidad de puentes de hidrógeno. Las diferencias

entre los conformeros se deben principalmente a la posición de los átomos de la cadena. La estructura más estable, además de tener un puente de hidrógeno entre el grupo amino en la cadena y el oxígeno de uno de los anillos, tiene la característica de presentar la cadena extendida, minimizando con ello la repulsión electrostática entre los átomos de hidrógeno cercanos. La formación del puente de hidrógeno entre el grupo amino de la cadena y el oxígeno de uno de los anillos reduce la energía de la molécula en cerca de 4 kcal/mol. Esta conclusión surge de observar la estructura más estable y la que se encuentra a 4.32 kcal/mol.

Finalmente, en la Figura 5.5 se presentan los conformeros más estables para la omatina D. Esta molécula es similar a la xantomatina, pero añade un átomo de hidrógeno al nitrógeno del anillo central (el cual favorece la formación de puentes de hidrógeno con los átomos de la cadena) e incluye al compuesto SO_3H en uno de sus extremos. De igual forma que para la xantomatina, las principales diferencias entre los conformeros de la omatina D se encuentra en la posición de los átomos de la cadena. Al comparar los diferentes conformeros se puede notar que los giros en los diferentes ángulos diedros de la cadena modifican en menos de 2.5 kcal/mol la energía de la molécula. La estructura más estable para la omatina D corresponde a aquella con mayor cantidad de puentes de hidrógeno formados y menor repulsión electrostática entre los átomos.

Los conformeros presentados para cada uno de los pigmentos omocromos corresponden a un mínimo en la curva de la energía potencial, siendo el más estable el que se encuentra en el mínimo global de esta curva. En este trabajo, adicionalmente a la obtención de los conformeros, se realizaron las gráficas de la energía potencial sin modificar la geometría de la molécula, tomando como base la estructura más estable y variando ángulos diedros correspondientes principalmente a los grupos hidroxilo y amino. Con este procedimiento se explora la curva de la energía potencial para poder apreciar mínimos locales y globales. Es importante hacer mención de que todo este análisis se realizó para las moléculas en fase gas.

ΔE kcal/mol	Confórmers
2.31	
2.02	
1.09	
0.33	
0.00	

Figura 5.5: Confórmers más estables de la omatina D en fase gas. Se muestran distancias (Å) y ángulos de enlace ($^{\circ}$) representativos.

A continuación se muestran las curvas de energía potencial para el conformero más estable de la kinurenina. La Figura 5.6 corresponde a las curvas en que se ha girado el grupo amino tanto en la cadena como en el anillo.

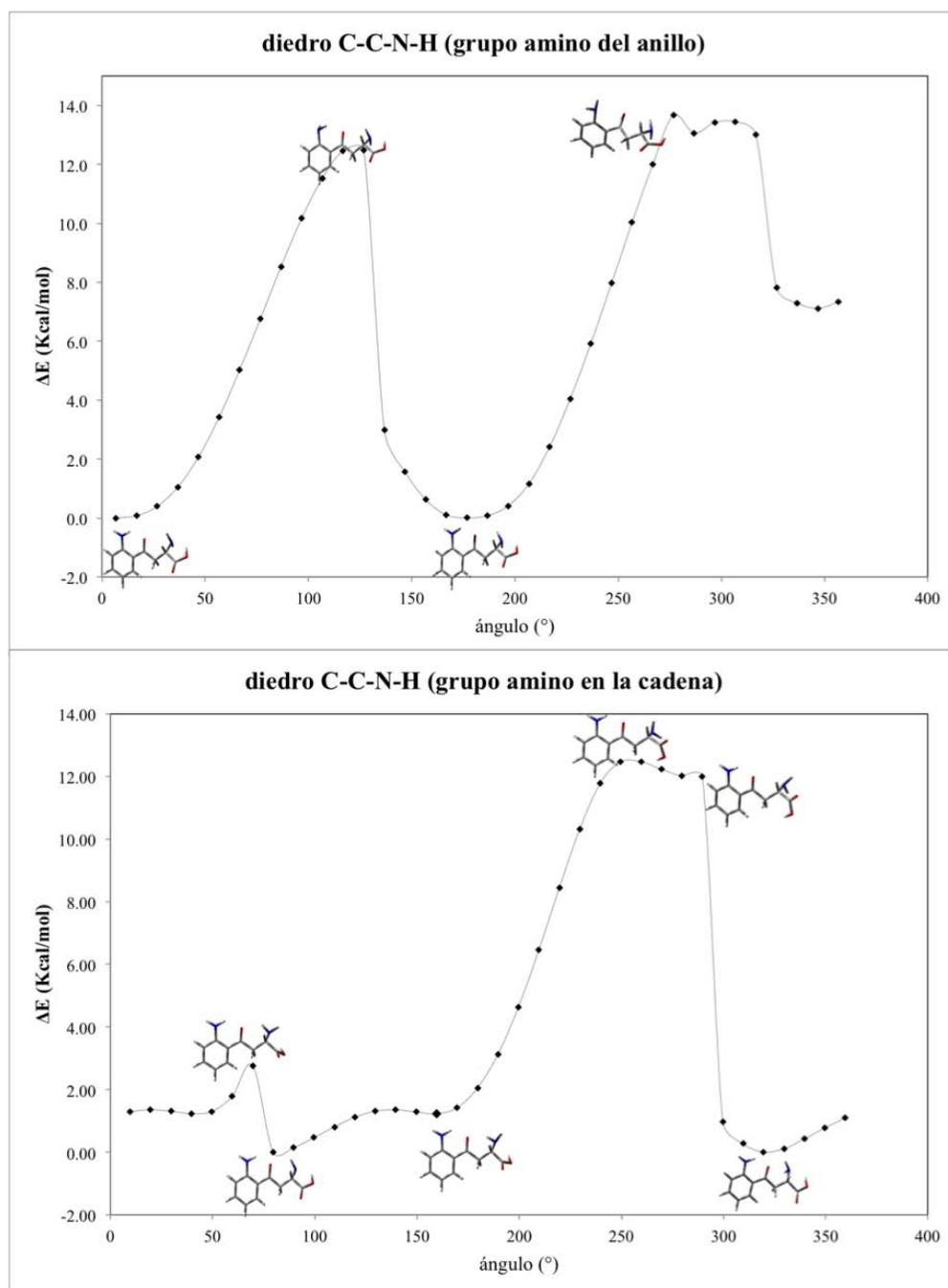


Figura 5.6: Curva de energía potencial para la kinurenina en fase gas obtenida al girar el ángulo diedro de los grupos amino .

Al girar el grupo amino del anillo se observa que los mínimos se obtienen cuando se presenta la formación de puentes de hidrógeno para los dos grupos amino en la molécula. Los valores máximos en la energía corresponden a situaciones en que el grupo amino del anillo no forma puente de hidrógeno. Cuando se gira el grupo amino de la cadena se encuentra que el mínimo

global corresponde a la estructura con la formación de una mayor cantidad de puentes de hidrógeno. Al observar las estructuras del mínimo y el máximo localizados entre los 50° y 100° se encuentra que la formación del puente de hidrógeno entre el grupo amino de la cadena y el grupo hidroxilo estabiliza la molécula disminuyendo la energía en aproximadamente 3 kcal/mol. La estructura de mayor energía en este caso sólo presenta la formación del puente de hidrógeno para el grupo amino del anillo. Además, la repulsión entre los hidrógenos de los carbonos en la cadena y el grupo hidroxilo incrementan la energía de la molécula. En la figura se puede observar que la energía potencial no está representada por una curva suave, sino que existen picos o caídas abruptas. Este comportamiento se debe principalmente a que no se permite a la molécula relajar su geometría en cada aumento para el valor del ángulo girado, dando lugar a situaciones en las cuales la repulsión electrostática o el impedimento estérico generan un cambio brusco en la energía. En todos los gráficos mostrados en esta sección se debe tomar en cuenta el hecho de que la estructura de la molécula se encuentra “congelada” y sólo se permite el cambio en la geometría debido al giro del ángulo de interés.

En la Figura 5.7 se muestra el cambio en la energía potencial al girar el carboxilo de la cadena. De igual forma que en los casos anteriores, se encuentra que la estructura de menor energía corresponde a aquella en la que se tiene la formación de la mayor cantidad de puentes de hidrógeno. La energía de la molécula aumenta cuando se presenta repulsión entre los diferentes átomos de hidrógeno. La estructura con mayor valor para la energía potencial presenta una repulsión electrostática entre los hidrógenos del átomo de carbono en la cadena y los del grupo hidroxilo.

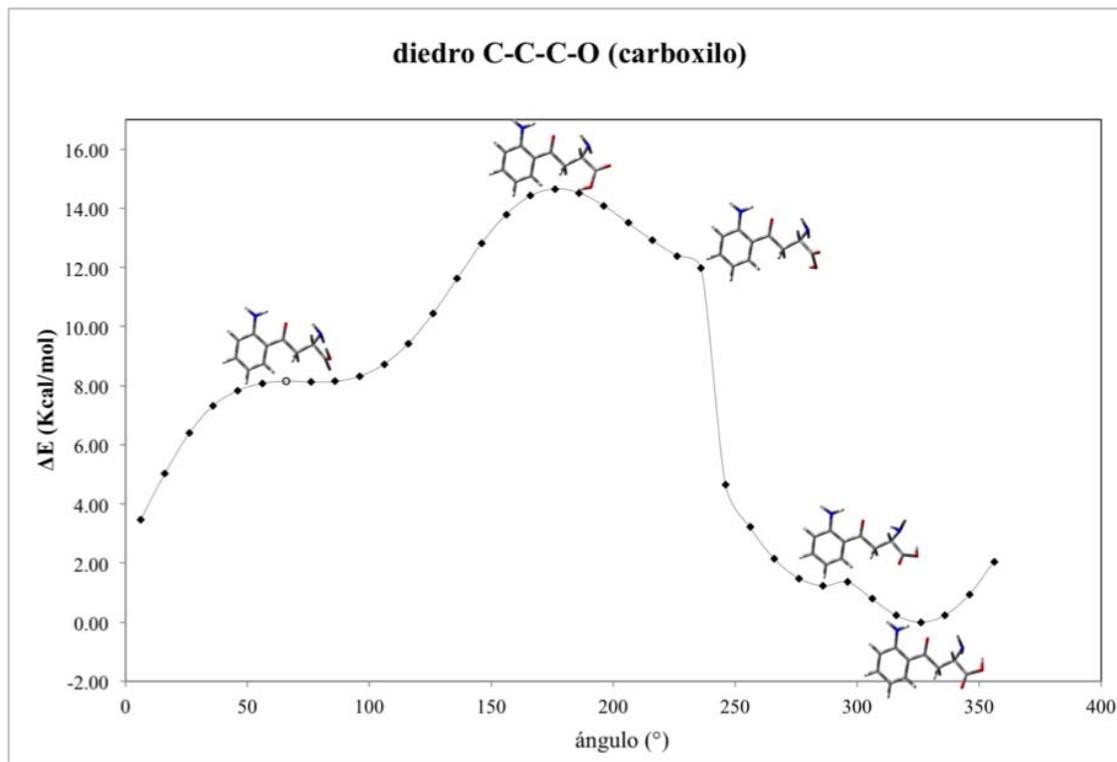


Figura 5.7: Curva de energía potencial para la kinurenina en fase gas obtenida al girar el ángulo diedro del grupo carboxilo

Para el ácido kinurénico se obtuvieron dos curvas de energía potencial, correspondientes al giro del ángulo diedro del grupo carboxilo de la cadena y al hidroxilo en el anillo. Estas se presentan en la Figura 5.8. Se puede apreciar que al girar el carboxilo la energía mínima corresponde a la posición en la que se favorece la formación de un puente de hidrógeno con el átomo de nitrógeno. Para otros ángulos del carboxilo, la repulsión electrostática con los hidrógenos de la molécula incrementa el valor de la energía potencial. Para el caso en que se gira el hidroxilo en el anillo se observa un comportamiento similar. La energía es mínima cuando se da la formación del puente de hidrógeno y se tiene menor repulsión electrostática entre el hidroxilo y los hidrógenos cercanos. En este caso, las estructuras de mayor energía si presentan la formación del puente de hidrógeno, pero el hidroxilo se presenta en posición perpendicular la plano de la molécula.

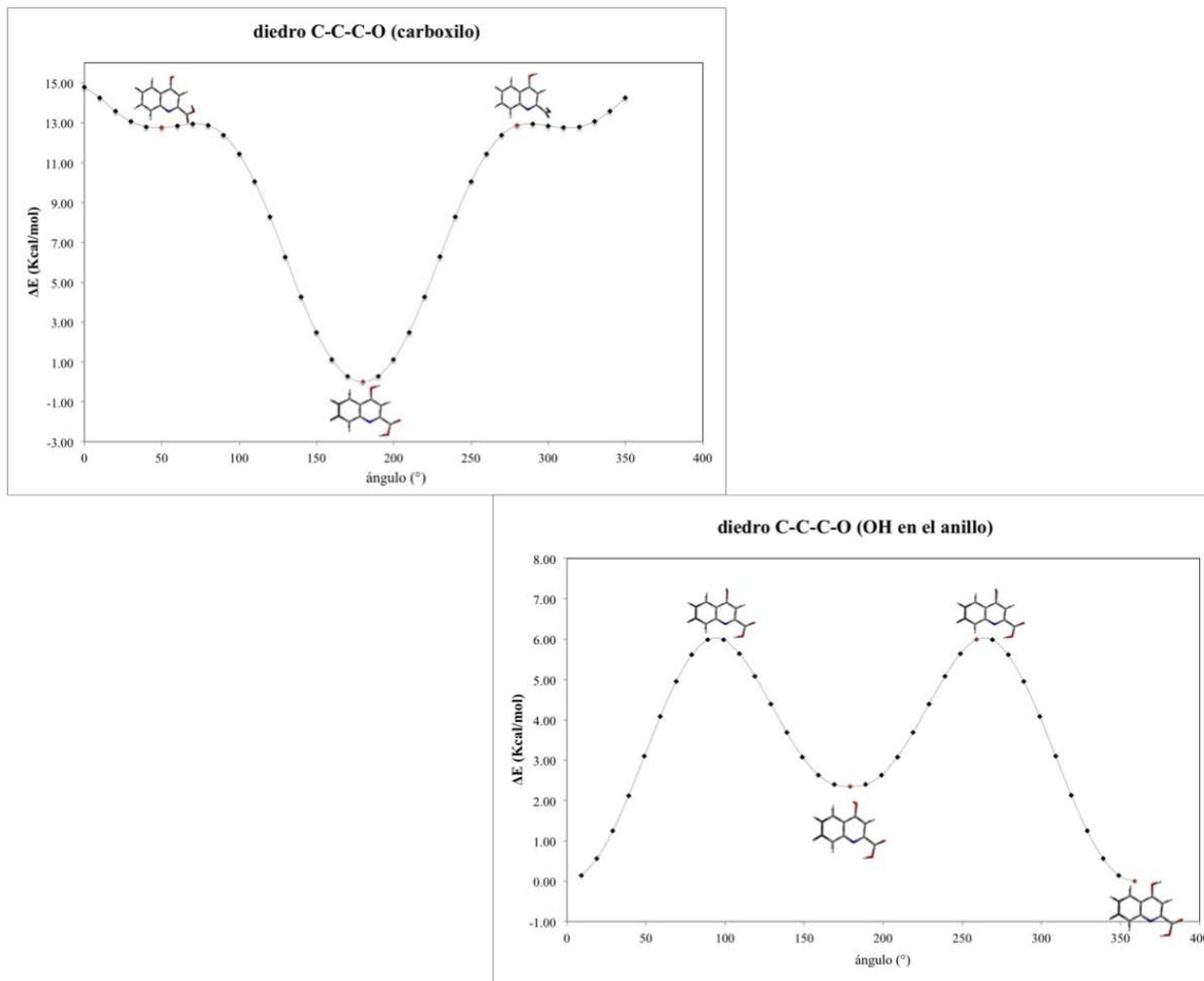


Figura 5.8: Curvas de energía potencial para el ácido kinurénico en fase gas obtenidas la girar los ángulos diedros de los grupos carboxilo e hidroxilo.

Como se había hecho notar a partir de las imágenes de los conformeros, el comportamiento de la 3-hidroxikinurenina es muy similar al de la kinurenina. Adicionalmente a los ángulos que se giraron para la kinurenina, en el caso de la 3-hidroxikinurenina se varió además el ángulo diedro correspondiente al hidroxilo en el anillo.

En la Figura 5.9 se presentan las curvas correspondientes al giro de los grupos amino en el anillo y la cadena para la 3-hidroxikinurenina. Al girar el grupo amino del anillo se encuentra que la geometría de menor energía presenta la formación de un mayor número de puentes de hidrógeno y existe una menor repulsión electrostática entre los átomos de hidrógeno de la molécula. Al romperse los puentes de hidrógeno y generarse repulsión electrostática por la cercanía entre átomos de hidrógeno aumenta el valor de la energía potencial de la molécula.

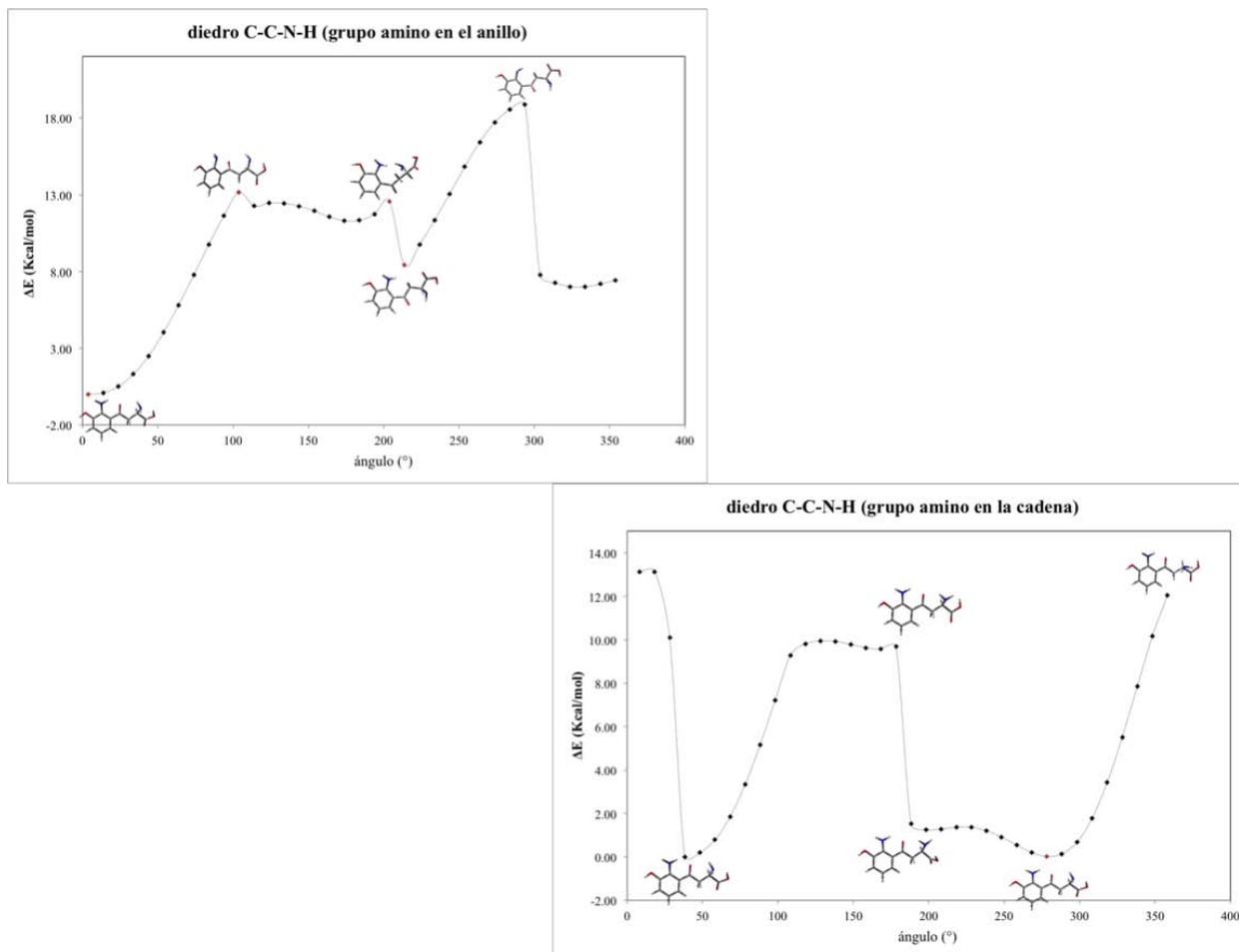


Figura 5.9: Curvas de energía potencial para la 3-hidroxicinurenicina en fase gas obtenidas al girar los ángulos diedros de los grupos amino en el anillo y en la cadena.

La estructura con mayor energía únicamente presenta un puente de hidrógeno entre el hidroxilo y el grupo amino de la cadena. Al girar el grupo amino de la cadena se observa que todas las estructuras presentan dos puentes de hidrógeno que se forman entre el grupo amino y el hidroxilo del anillo o el oxígeno en la cadena. Al igual que en los casos anteriores, la estructura de mayor energía presenta una mayor repulsión electrostática entre hidrógenos en la molécula.

La Figura 5.10 muestra los giros en los ángulos diedros del hidroxilo en el anillo y el carboxilo en la cadena, respectivamente, para la 3-hidroxicinurenicina. En el caso en que se ha girado el hidroxilo en el anillo se puede observar a partir de las estructuras de menor y mayor energía que la formación del puente de hidrógeno entre el hidroxilo y el grupo amino del anillo estabiliza a la molécula en aproximadamente 5 kcal/mol. Al girar el carboxilo en la cadena se tiene un comportamiento similar. Al permitir la formación del puente de hidrógeno entre el hidroxilo y grupo el amino, así como reducir la repulsión electrostática entre hidrógenos cercanos, se estabiliza la molécula.

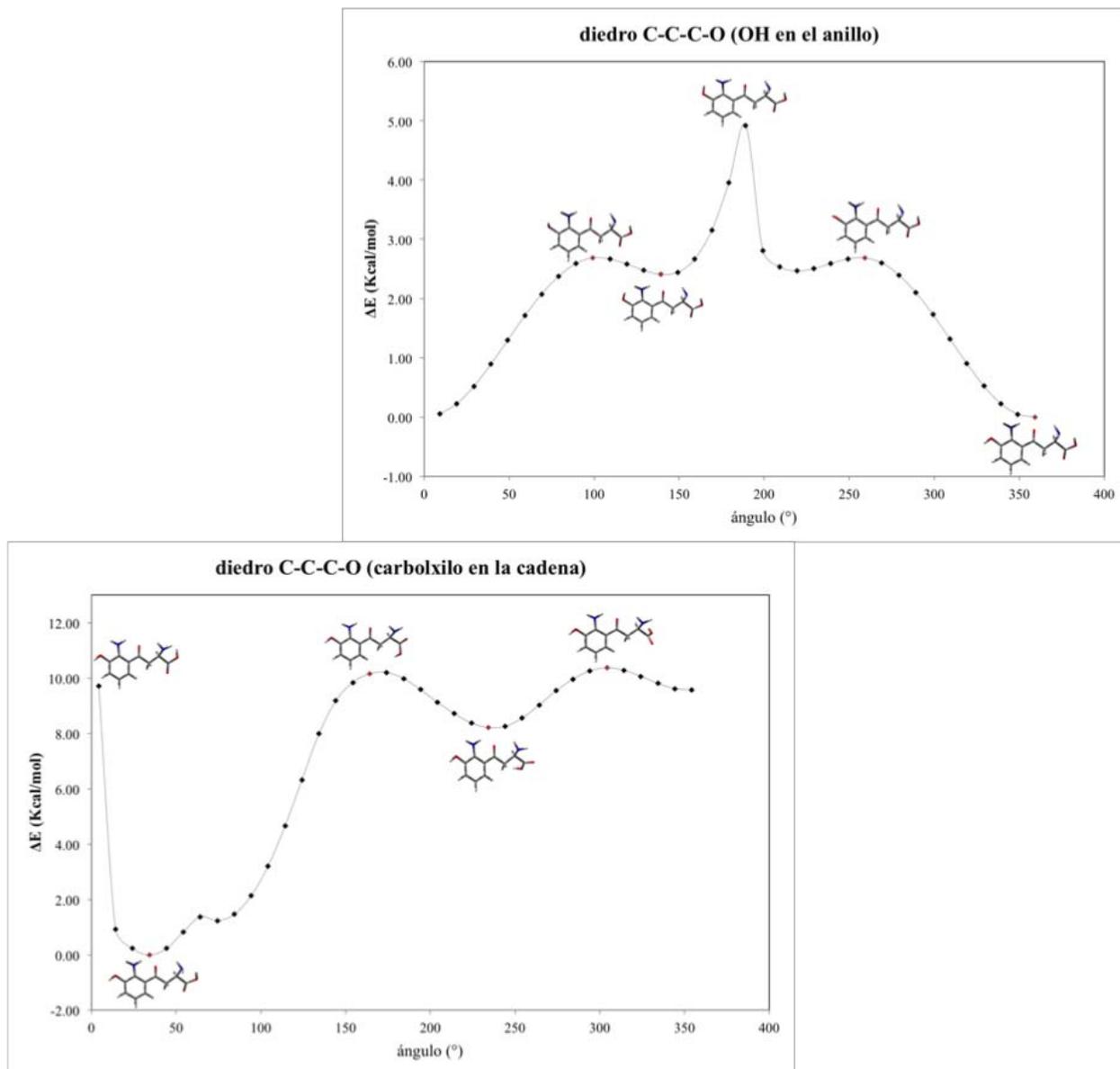


Figura 5.10: Curvas de energía potencial para la 3-hidroxykinurenina en fase gas obtenidas al girar los ángulos diedros del grupo hidroxilo en el anillo y el grupo carboxilo en la cadena.

Para la molécula xantomatina se giraron los ángulos diedros correspondientes a los grupos carboxilo en el anillo y la cadena, así como el grupo amino de la cadena. Las curvas de energía potencial correspondientes se muestran en las Figura 5.11 y 5.12. Al comparar las estructuras de menor y mayor energía correspondientes al giro del carboxilo en el anillo en la Figura 5.11, se puede observar que la formación del puente de hidrógeno con el grupo amino estabiliza a la molécula en aproximadamente 8 kcal/mol. Algo similar ocurre para el carboxilo en la cadena. Los giros del carboxilo cambian la orientación del grupo amino de la cadena de forma que puede darse la formación de un puente de hidrógeno entre éste último y un átomo de oxígeno del anillo que se encuentra arriba a la derecha. Como se puede observar, en este caso la repulsión electrostática entre átomos de hidrógeno y la eliminación del puente

de hidrógeno incrementan la energía de la molécula en casi 17 kcal/mol.

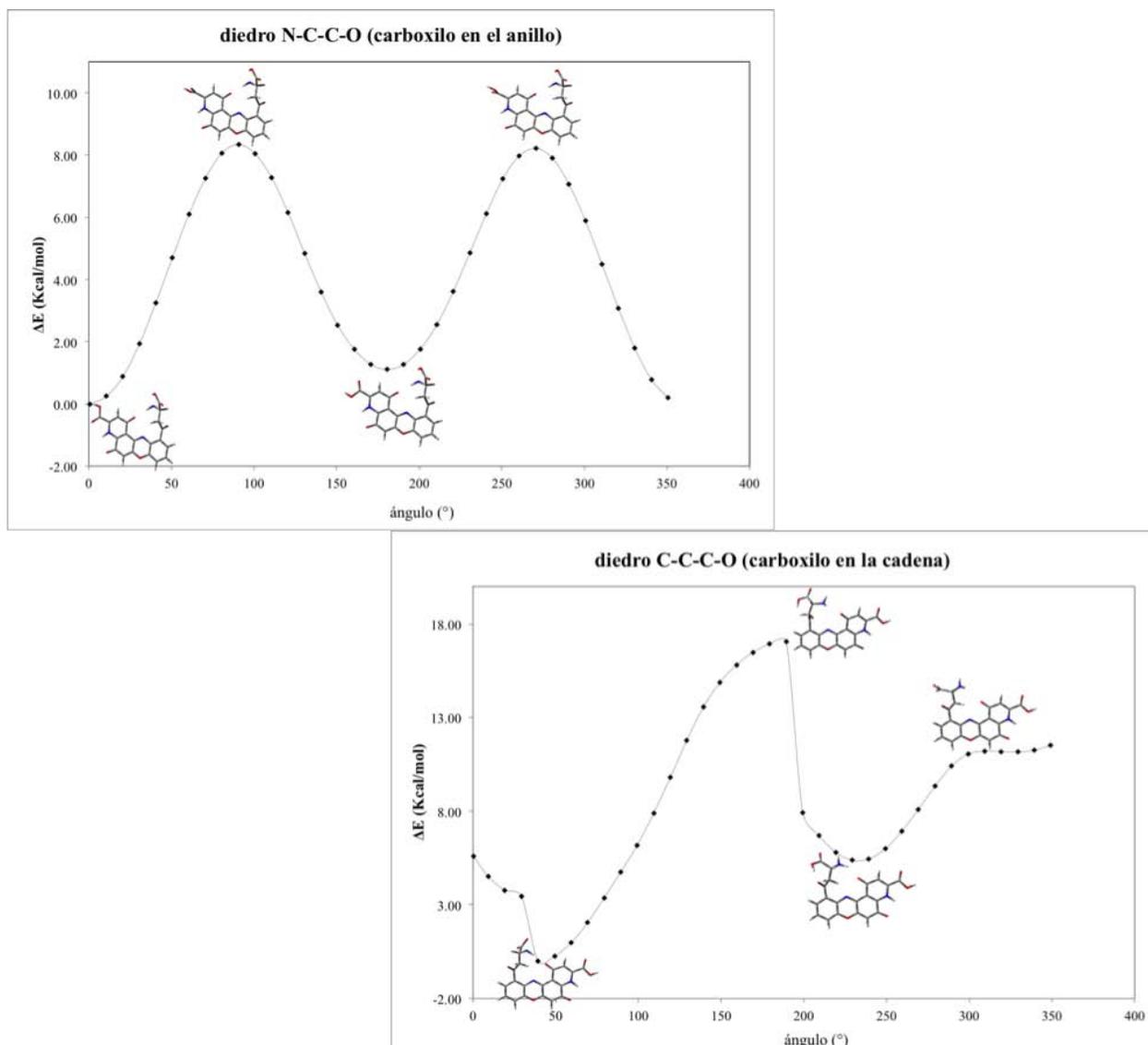


Figura 5.11: Curvas de energía potencial para la xantomatina en fase gas obtenidas al girar los ángulos diedros del grupo carboxilo en el anillo y en la cadena.

En la Figura 5.12 se muestra la curva de energía potencial para el giro del grupo amino en la cadena de la xantomatina. La formación del puente de hidrógeno con el oxígeno del anillo cercano reduce la energía de la molécula. Al observar la estructura que se encuentra en el mínimo local a 10 kcal/mol es posible observar que se da la formación de un puente de hidrógeno entre el hidroxilo y el oxígeno en la cadena, sin embargo esta interacción es más débil que la que se da entre el grupo amino y el oxígeno en el anillo.

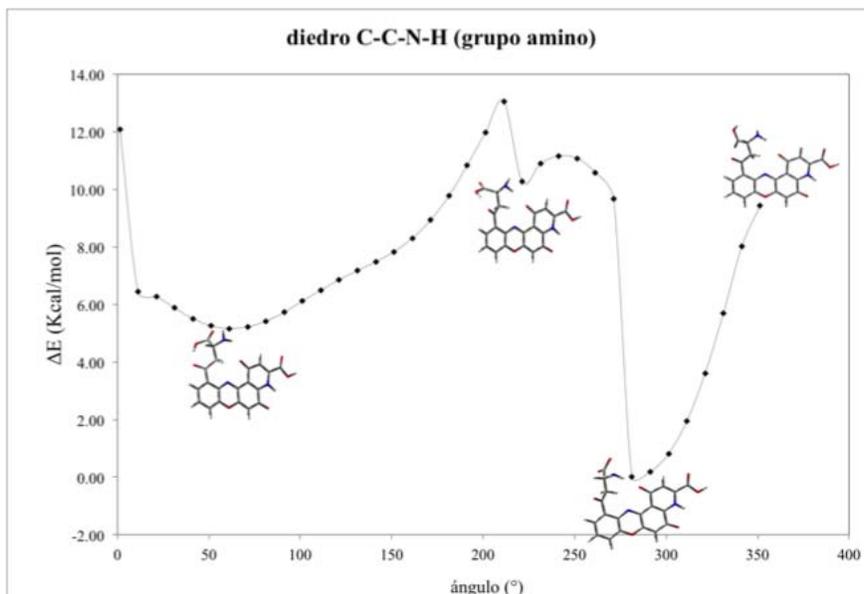


Figura 5.12: Curvas de energía potencial para la xantomatina en fase gas obtenidas al girar los ángulos diedros del grupo amino en la cadena.

Finalmente se presentan en la Figura 5.13 las curvas de energía potencial para la omatina D al girar los ángulos diedros del grupo carboxilo en el anillo y el grupo amino en la cadena. Al girar el carboxilo en el anillo se genera un puente de hidrógeno con el NH que minimiza la energía de la molécula. Si se observan las estructuras de los dos mínimos en la curva de energía potencial se encuentra que en ambos casos se forma el puente de hidrógeno, sin embargo cuando este se forma con el hidroxilo la energía es casi 2 kcal/mol mayor que cuando se forma con el átomo de oxígeno. Las estructuras correspondientes a los máximos presentan al grupo amino en un plano perpendicular al plano de la molécula, lo cual impide la formación del puente de hidrógeno. En el caso en que se gira el grupo amino de la cadena se encuentra que todas las estructuras presentan la misma cantidad de puentes de hidrógeno que la estructura de menor energía, las diferencias de energía se deben principalmente a la repulsión electrostática entre el amino y el oxígeno en la cadena.

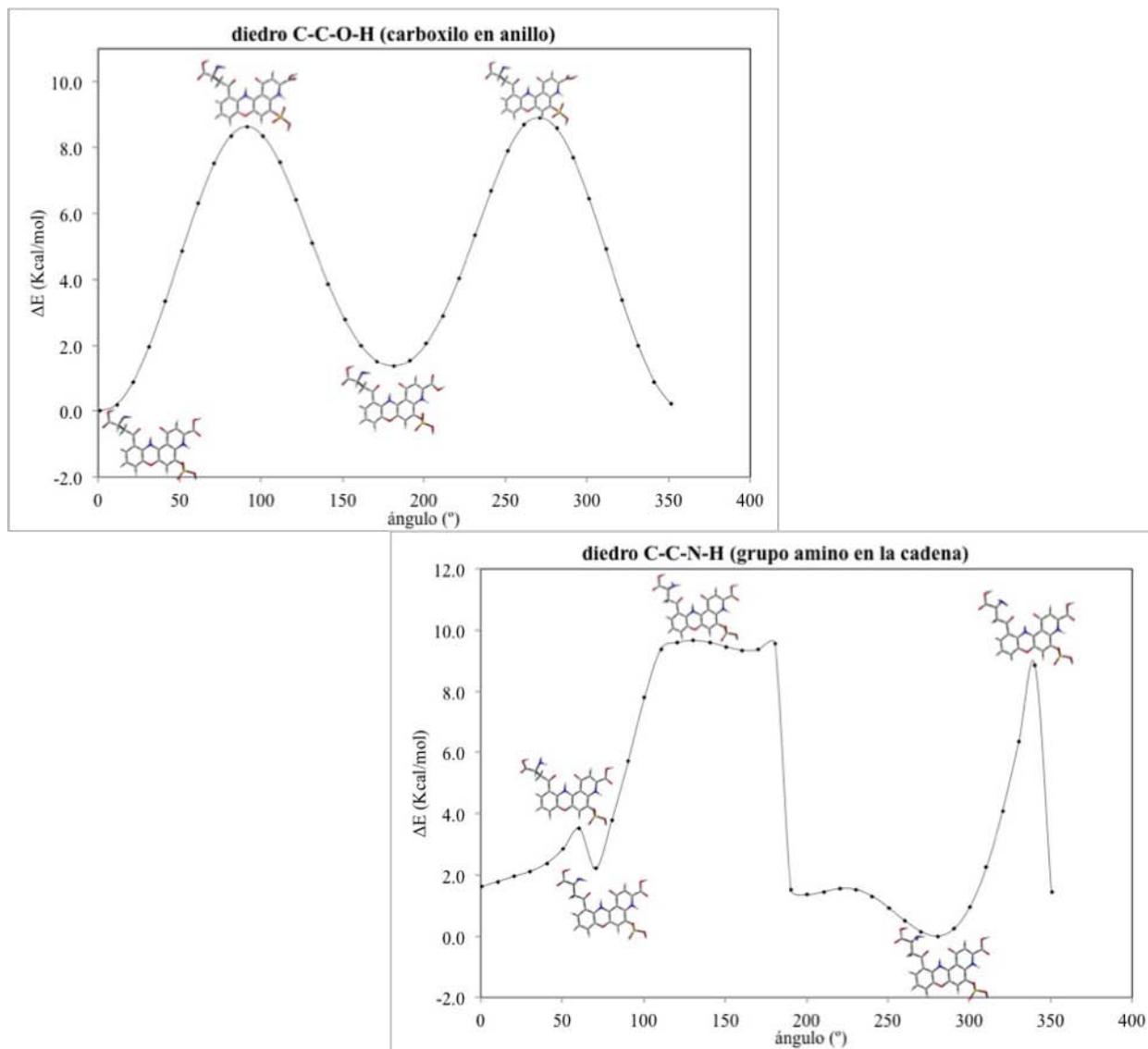


Figura 5.13: Curvas de energía potencial para la omatina D en fase gas obtenidas al girar los ángulos diedros del grupo carboxilo en el anillo y amino en la cadena.

Una vez hecho el análisis conformacional para los pigmentos omocromos, se tomó la decisión de trabajar con los conformeros más estables, sin dejar de considerar que aquellos que se encuentran en un intervalo de 5 kcal/mol con respecto al más estable tienen la probabilidad de coexistir en el experimento. A continuación se muestran las estructuras más estables y algunos parámetros como distancias y ángulos de enlace.

Optimización de geometrías

Las estructuras más estables para los omocromos en fase gas se muestran en la Figura 5.14. Como se puede apreciar, todos ellos presentan interacciones de tipo puente de hidrógeno que los estabilizan (líneas punteadas). La estructura más estable en cada caso corresponde a

aquella que presenta la formación de una mayor cantidad de puentes de hidrógeno entre sus átomos. En cuanto a la geometría, el ácido kinurénico es la única molécula que presenta una estructura plana.

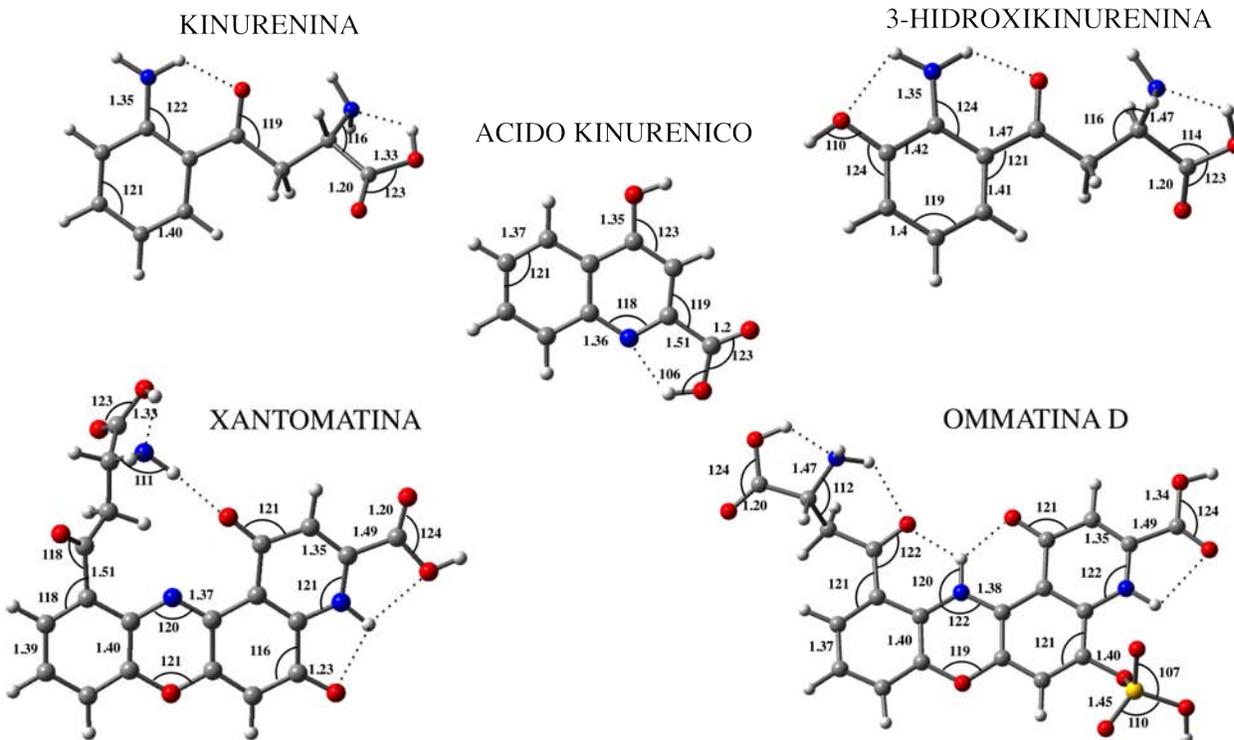


Figura 5.14: Estructuras optimizadas para los omocromos en fase gas. Se muestran las distancias en (Å) y los ángulos de enlace ($^{\circ}$). Las líneas punteadas representan las interacciones tipo puente de hidrógeno.

Las estructuras más estables se optimizaron en fase gas, es decir, no se ha incluido el medio en el método de cálculo. Debido a que estos pigmentos suelen encontrarse en un medio biológico, es necesario preguntarse si la inclusión del medio juega un papel fundamental, es decir, si es posible que la estructura más estable se vea modificada al incluir un disolvente. Responder a esta pregunta es de gran importancia debido a que un cambio estructural puede implicar un cambio en las propiedades de las moléculas. De igual forma, debido a la naturaleza de las moléculas es posible que en medio acuoso se encuentren presentes los zwitteriones correspondientes. Esta consideración se retomará más adelante. En esta sección solamente se analizan los cambios en la geometría de las estructuras no zwitterionicas debido a la presencia de un medio polar, tomando como base a las estructuras optimizadas en fase gas.

Para realizar los cálculos, el disolvente se puede incluir ya sea durante la optimización de las estructuras o bien hacerlo a posteriori, mediante un cálculo a geometría fija partiendo de una estructura optimizada previamente en fase gas. En el presente trabajo se realizaron ambos cálculos con la finalidad de comparar los efectos del disolvente sobre la estructura más estable, esto es, por un lado se llevó a cabo la optimización de las moléculas más estables

considerando el medio –a partir de los confórmeros- y por otro lado se realizaron cálculos a geometría fija (punto simple) a partir de la estructura ya optimizada en fase gas. Para simular el medio se consideraron dos tipos de disolvente: polar y no polar. Como disolvente polar se utilizó al agua y como disolvente no polar al benceno. Se consideró para el cálculo el método de medio continuo (SMD) y el nivel de teoría fue el mismo que el utilizado para la optimización de los confórmeros (B3LYP/6-311G+(d,P)).

En la Figura 5.15 se muestra una comparación entre las geometrías más estables obtenidas para cada uno de los pigmentos optimizados en fase gas y en medio polar. Cabe mencionar que las optimizaciones se realizaron a partir del mismo confórmero. Los resultados obtenidos con el medio no polar son muy similares, por lo que no se presentan en la figura. Se puede observar que las estructuras más estables que se obtienen al optimizar en fase gas, no son muy diferentes de aquellas en las que se ha incluido al medio polar durante la optimización, ya que no se ven alteradas de forma significativa las distancias y ángulos de enlace, así como tampoco las interacciones de tipo puente de hidrógeno.

En el caso particular de la xantomatina, la geometría se ve modificada en la región de la cadena, en donde se puede apreciar que la posición de los átomos incrementa la distancia entre el grupo amino y el átomo de oxígeno del anillo más próximo, con lo cual se debilita el puente de hidrógeno que se forma entre este grupo funcional y el oxígeno.

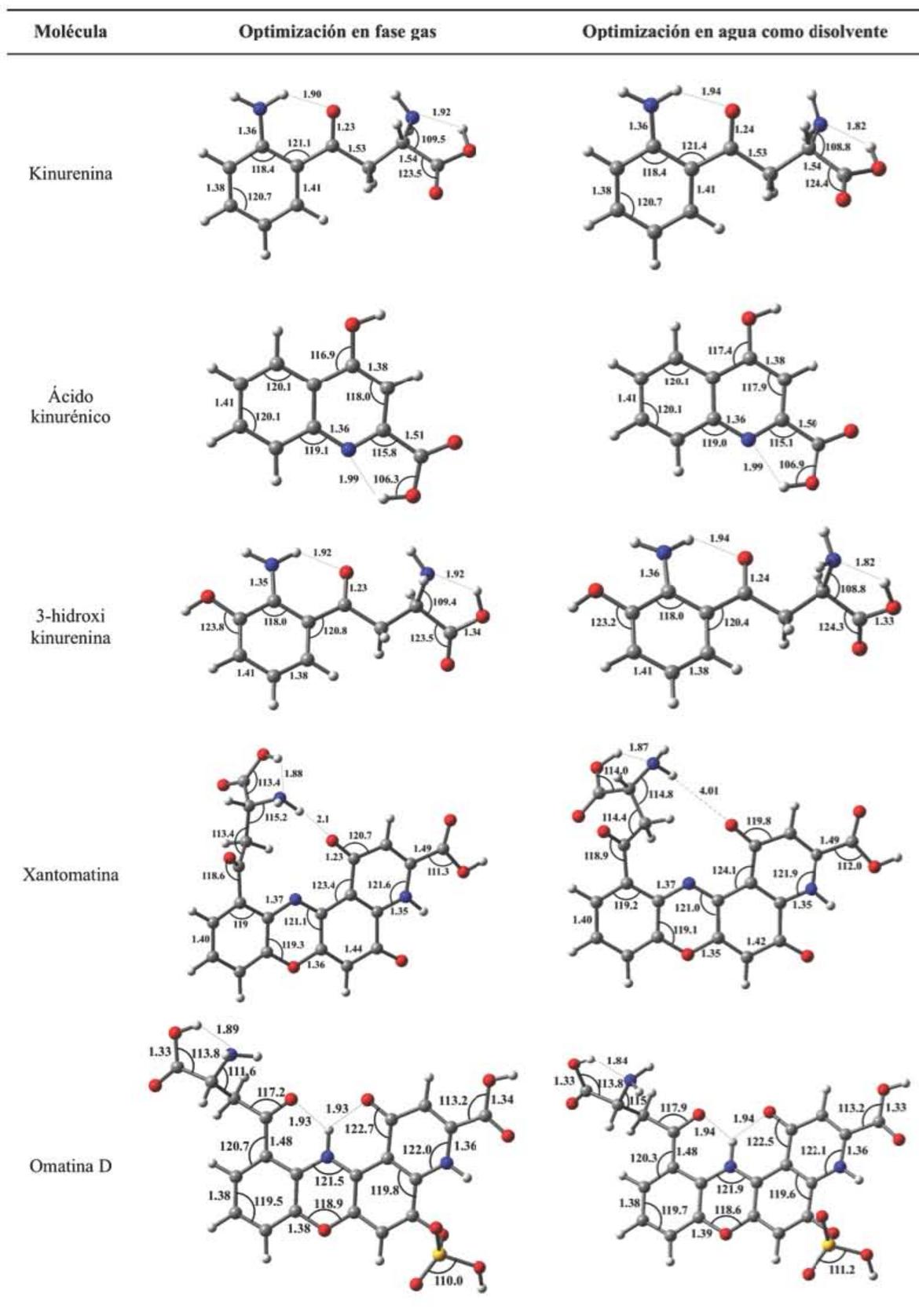


Figura 5.15: Estructuras obtenidas al optimizar (a partir del mismo conformero) cada uno de los pigmentos en fase gas y en medio polar como disolvente. Se muestran distancias (\AA) y ángulos ($^\circ$) representativos a manera de comparación entre las estructuras.

Como se mencionó anteriormente, las optimizaciones en fase gas y agua se realizaron a partir del mismo conformero. Si se realiza la optimización en fase gas y agua de los cinco conformeros con menor energía obtenidos a partir del análisis de mecánica molecular, es posible hacer una comparación entre las geometrías más estables encontradas en cada caso. En la Figura 5.16 se presentan los conformeros más estables de la kinurenina optimizados tanto en fase gas como en agua. Como se puede observar las geometrías de las estructuras más estables no coinciden. Esto es, la geometría para el conformero más estable en fase gas corresponde a la geometría del segundo conformero más estable en agua, el cual a su vez se encuentra a 0.4 kcal/mol del más estable en agua. Una diferencia de energía tan pequeña como la que se obtiene en este caso permite confirmar que en realidad no hay diferencia significativa entre ambas estructuras, por lo que trabajar con una o con otra no debe modificar sustancialmente los resultados para las propiedades o reactividad de estas moléculas.

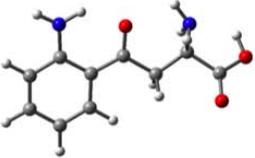
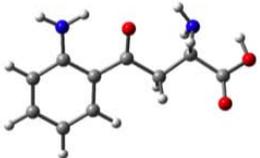
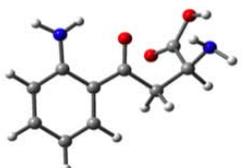
CONFORMEROS DE LA KINURENINA			
ΔE (kcal/mol)	FASE GAS	AGUA COMO SOLVENTE	ΔE (kcal/mol)
0.0			0.4
			0.0

Figura 5.16: Cuadro comparativo entre las estructuras más estables en agua y en fase gas para la kinurenina.

Este comportamiento se repite para la 3-hidrokinurenina, la xantomatina y la omatina D. En la Figura 5.16 sólo se presenta el caso de la kinurenina a manera de ejemplo. En el caso del ácido kinurénico, el orden de los conformeros coincide en agua y en fase gas, por lo que la geometría de la estructura más estable es la misma en ambos casos.

Un aspecto notable es el caso de la xantomatina, para la cual se encontró una diferencia evidente entre las geometrías más estables al optimizar diferentes conformeros en disolvente agua y en fase gas. La diferencia de energía entre los conformeros más estables es menor de 3 kcal/mol, como se muestra en la Figura 5.17.

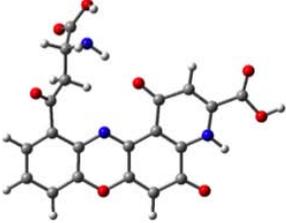
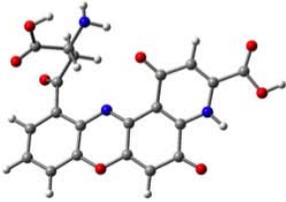
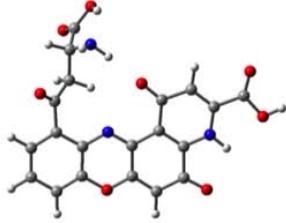
CONFÓRMEROS DE LA XANTOMATINA			
ΔE (kcal/mol)	FASE GAS	AGUA COMO SOLVENTE	ΔE (kcal/mol)
0.0			0.0
			2.6

Figura 5.17: Cuadro comparativo entre las estructuras más estables en agua y en fase gas para la xantomatina.

Con base en las pequeñas diferencias que existen entre las geometrías optimizadas en fase gas y en medio acuoso, las cuales no son suficientes para cambiar la reactividad de los pigmentos, se decidió realizar el análisis de la reactividad de los omocromos utilizando las estructuras más estables optimizadas en fase gas.

Zwitteriones

Como se mencionó anteriormente, aunque no existen diferencias sustanciales en la geometría de los omocromos al incluir el disolvente polar, se debe tener en cuenta la posible existencia de los zwitteriones. Por esta razón se realizó la optimización de las estructuras correspondientes. Cabe mencionar que por su naturaleza el ácido kinurénico no puede formar zwitterion. Para realizar la optimización se tomó como punto de partida a las estructuras optimizadas previamente en fase gas. Se utilizó el mismo nivel de cálculo (B3LYP/6-311+G(d,p)), y para la inclusión del solvente se usó el método de medio continuo (SMD).

La figura 5.18 muestra las estructuras optimizadas de los zwitteriones asociados a cada pigmento.

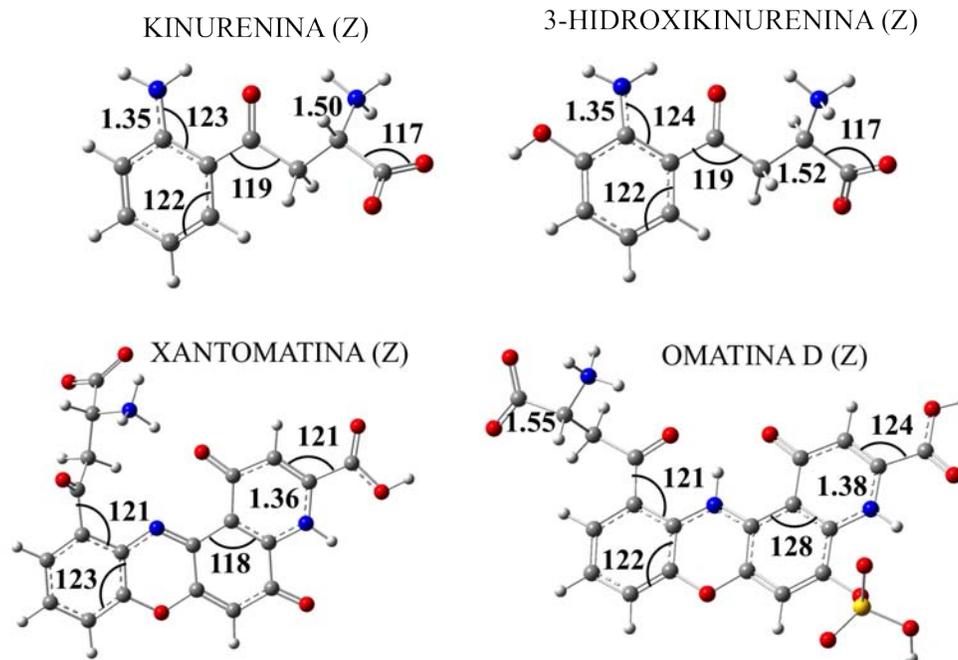


Figura 5.18: Estructuras optimizadas para los zwitteriones de los omocromos en fase acuosa. Se muestran las distancias en (Å) y los ángulos de enlace ($^{\circ}$).

Con el objeto de determinar cuál de las estructuras, zwitterionica o no zwitterionica, es la más estable, se obtuvo la diferencia de energía entre ambas. Los resultados de esta comparación se presentan en la tabla 5.1.

Molécula	$\Delta E = E_{NZ} - E_Z$ (Kcal/mol)
Kinurenina	4.7
3-hidroxiKinurenina	4.9
Xantomatina	7.3
Omatina D	3.3

Tabla 5.1: Diferencias de energía en kcal/mol entre las estructuras zwitterionicas (Z) y no zwitterionicas (NZ) para los omocromos. Cálculos realizados considerando agua como disolvente.

Como se puede observar, la diferencia de energía entre las especies no zwitterion y zwitterion es una cantidad positiva, indicando que las especies no zwitterionicas tienen una energía menor y por lo tanto son más estables. Si bien las diferencias de energía no son en todos los casos mayores a 5 kcal/mol, estos resultados podrían indicar que es más probable para la kinurenina, la 3-hidroxiKinurenina y la xantomatina existir en forma no zwitterionica cuando se encuentran en disolvente polar.

Pese a estos resultados y debido a que la presencia de los zwitteriones podría ser un aspecto importante a considerar cuando se trabaja con medio acuoso, se realizará el análisis de la capacidad antirradical correspondiente en aquellos casos en que se trabaje con disolvente polar.

Especies aniónicas

Las especies aniónicas pueden jugar un papel fundamental en la capacidad antirradical de las moléculas. Por esta razón se realiza la optimización en fase gas de los aniones asociados a cada pigmento. Para este cálculo se tomará como geometría de partida la encontrada en la optimización en fase gas. El nivel de teoría utilizado es el mismo que se utiliza para las especies neutras (B3LYP/6-311G+(d,P)).

En la Figura 5.19 se muestran las estructuras optimizadas en fase gas para las especies aniónicas. Se puede observar que las estructuras son muy similares a las encontradas para las especies neutras. Solamente para la omatina D se tiene un cambio en los ángulos y distancias de los átomos de la cadena de alanina, sin que esto modifique la interacción tipo puente de hidrógeno presente en la molécula..

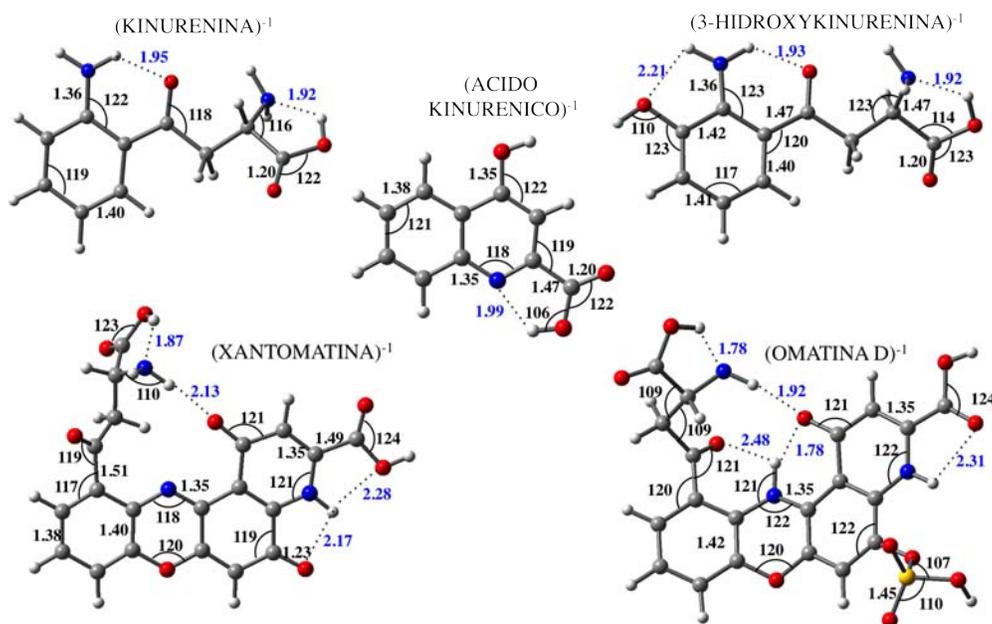


Figura 5.19: Estructuras optimizadas para los aniones de los omocromos en fase acuosa. Se muestran las distancias en (Å) y los ángulos de enlace ($^{\circ}$).

Las estructuras encontradas son muy similares a aquellas obtenidas para las especies neutras en fase gas. La Figura 5.19 muestra también los valores obtenidos para distancias y ángulos representativos, a partir de los cuales es posible realizar una comparación con las estructuras para las especies neutras (Figura 5.14) y verificar que no existen cambios significativos en la geometría de los aniones.

Estas estructuras se tomarán en cuenta para el estudio de la capacidad antirradical por el mecanismo de transferencia electrónica.

Espectro de absorción UV-VIS

Un aspecto imprescindible en la caracterización de los pigmentos es su espectro de absorción. En la Tabla 5.2 se presentan las longitudes de onda máxima de absorción en la región UV-VIS del espectro para cada pigmento. Los cálculos correspondientes se realizaron utilizando el método CAM-B3LYP y la base 6311+G(d,p). Para el cálculo del espectro de absorción se considera a los tres estados de energía más bajos para las excitaciones de cada pigmento. Se realiza una comparación con el experimento para las especies neutras [4, ?]. Debido a que los datos experimentales reportados consideran un medio acuoso, se comparan las longitudes de onda obtenidas al considerar agua como disolvente mediante cálculos en los que se han utilizado especies neutras; es decir que se consideran tanto las geometrías optimizadas en fase gas como el zwitterion correspondiente a cada molécula.

	Experimental λ_{max} (nm)	disolvente = agua	
		Calculado λ_{max} (nm)	error % $\frac{\lambda_{exp}-\lambda_{calc}}{\lambda_{exp}} \cdot 100$
Kinurenina	363	323	11.0
Ácido kinurénico	332	294	11.4
3-hidroxicinurenina	373	332	10.9
Xantomatina	459	403	12.2
Omatina D	486	449	7.6
zwitterion kinurenina	-	328	-
zwitterion	-	339	-
3-hidroxicinurenina			
zwitterion xantomatina	-	408	-
zwitterion omatina D	-	450	-

Tabla 5.2: Longitud de onda máxima experimental y calculada para los diferentes pigmentos y los errores obtenidos al realizar una comparación con el experimento. Se muestran además las longitudes de onda máximas calculadas para los zwitteriones asociados a cada omocromo.

Para las especies no zwitterionicas se observa que la kinurenina y el ácido kinurénico presentan las menores longitudes de onda máxima, mientras que la omatina D, que a la vez es la molécula más grande, presenta la mayor longitud de onda máxima. De acuerdo con los valores encontrados, se puede decir que conforme aumenta el tamaño de la molécula, también lo hace la longitud de onda máxima λ_{max} . Esto se puede deber a que con el incremento de tamaño, los electrones comienzan a estar más deslocalizados, disminuyendo con esto la energía de excitación de la molécula. Si bien los valores teóricos para λ_{max} son en todos los casos menores a los experimentales, la comparación entre ellos muestra que existe una concordancia en cuanto a que los valores teóricos y experimentales están localizados en la misma región y tienen el mismo orden. El error asociado varía entre 7% y 12%. Para la kinurenina, el ácido kinurénico y la 3-hidroxicinurenina el máximo se encuentra en la región ultravioleta, mientras

que para la xantomatina y la omatina D las longitudes de onda máximas están localizadas en la región violeta-azul del espectro visible.

La tabla 5.2 muestra también los resultados obtenidos para la longitud de onda máxima de los zwitteriones de los omocromos. Debido a que no se cuenta con resultados experimentales al respecto, no se puede realizar una comparación. Sin embargo, estos datos son muy similares a los obtenidos para las especies no zwitterionicas, es decir no se podría decir que los zwitteriones se encuentran en mayor o menor medida que las especies no zwitterionica en una solución polar como la utilizada al realizar los experimentos.

Actividad antirradical

Para estudiar la actividad antirradical de los omocromos se estudiaron los tres mecanismos de reacción más reportados: transferencia electrónica, transferencia de átomo de hidrógeno y formación del aducto radical.

Transferencia electrónica

Como punto de inicio para el análisis de la actividad antirradical, se estudia el posible mecanismo de transferencia electrónica entre los pigmentos y diferentes especies radicales. Se analizan no sólo las especies neutras obtenidas a partir de la optimización en fase gas, sino también las especies aniónicas y los zwitteriones. Para analizar este mecanismo se realizó el cálculo de las energías a geometría fija para las especies neutra, catiónica y aniónica en cada una de las moléculas. En el caso de los aniones se realizó el cálculo para la especie neutra, aniónica y dianiónica. Con los datos obtenidos se calcularon las energías de ionización y las afinidades electrónicas verticales en eV. En el caso de las especies optimizadas en fase gas y los aniones, se incluyó un medio polar (agua) a través del cálculo a geometría fija utilizando el método de medio continuo (SMD).

En la Figura 5.20 se presenta el Mapa Donador Aceptor para los pigmentos omocromos, sus aniones y zwitteriones, todos ellos en disolvente polar. En él se han considerado además los radicales $OH\cdot$, $OOH\cdot$, $NO_2\cdot$ y $CH_3O\cdot$ por ser representativos, ya que contienen átomos de oxígeno, nitrógeno y carbono. También se incluyen, con fines comparativos, al beta-caroteno y la astaxantina, para los cuales se ha reportado una gran capacidad antirradical ya que actúan como donadores de electrones frente a diferentes radicales libres[?]. El Mapa Donador Aceptor muestra en general que los omocromos son buenos donadores de electrones frente a los radicales libres, ya que los pigmentos tienen menor energía de ionización. Un valor pequeño

de la energía de ionización de los omocromos indica mayor facilidad para ceder electrones, mientras que una mayor afinidad electrónica de los radicales implica una menor capacidad de aceptar electrones.

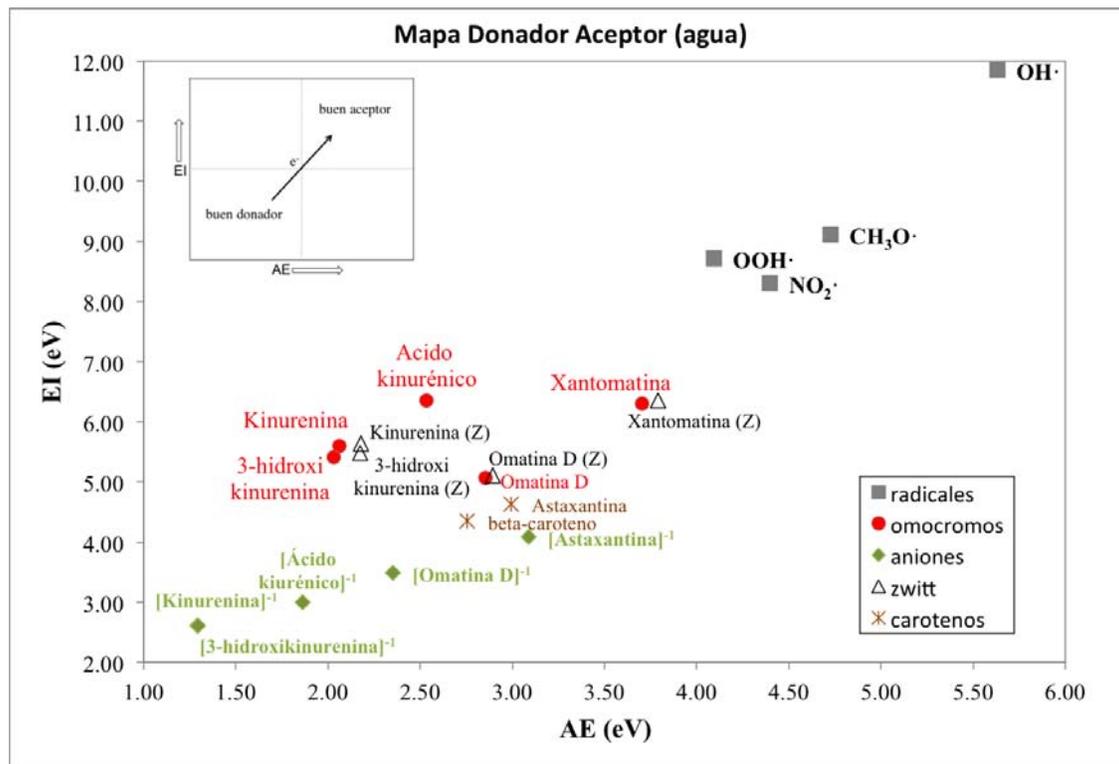


Figura 5.20: Mapa Donador Aceptor para los pigmentos omocromos, sus aniones (-1) y zwitteriones (Z) en medio polar. Se presentan los carotenoides astaxantina y beta-caroteno con fines comparativos.

Los omocromos, ya sea neutros, aniones o zwitterion pueden actuar como donadores de electrones frente a los radicales libres considerados. Se puede notar además la similitud entre los omocromos y sus especies zwitterionicas asociadas ya que los valores para la afinidad electrónica y energía de ionización en ningún caso difieren en más de 0.2 eV. En este sentido se puede decir que la transferencia electrónica no se ve modificada significativamente si se consideran las especies zwitterion en lugar de las especies neutras en fase gas. Para los aniones se encuentra que en todos los casos la capacidad de donar electrones es mayor que para las especies neutras.

Si bien el Mapa Donador Aceptor muestra que los omocromos; en forma neutra y aniónica, pueden actuar como buenos donadores de electrones frente a los radicales libres que se han considerado, en una reciente publicación[2] se ha reportado que para que la transferencia de electrones sea energéticamente posible, se debe cumplir con la condición de que la energía de ionización de la molécula que actúa como donador (EI_d), sea menor que la afinidad electrónica de aquella que actúa como aceptor (AE_a), es decir, se debe cumplir con la condición de que $EI_d < AE_a$.

En la Tabla 5.3 se muestran los valores para las energías de ionización y afinidades electrónicas tanto para los pigmentos, neutros y aniones, como para los radicales. Al comparar estos valores se observa que la condición $EI_d < AE_a$ se cumple en diferentes casos: al tomar en cuenta las especies neutras no zwitterionicas se observa que la transferencia electrónica es posible para la kinurenina, la 3-hidroxicinurenina y la omatina D únicamente con el radical $\text{OH}\cdot$. Si se consideran las especies zwitterionicas se observa que el único pigmento con la capacidad de transferir electrones al radical $\text{OH}\cdot$ es la omatina D. Los resultados cambian significativamente al considerar a las especies aniónicas, ya que de acuerdo con la condición $EI_d < AE_a$, la transferencia electrónica es posible para todos los pigmentos y la reactividad no se limita únicamente al radical $\text{OH}\cdot$, sino que la transferencia es posible también con el $\text{OOH}\cdot$, el $\text{NO}_2\cdot$ y el $\text{CH}_3\text{O}\cdot$.

Estos resultados permiten concluir que la transferencia electrónica es un mecanismo viable para los omocromos, sobre todo en el caso en que se consideran la especies aniónicas. La omatina D es el único pigmento para el cual la transferencia es posible sin importar si la especie es neutra o no.

Moléculas	EI (eV)	AE (eV)
Kinurenina	5.60	2.06
Ácido kinurénico	6.35	2.53
3-hidroxicinurenina	5.41	2.03
Xantomatina	6.30	3.70
Omatina D	5.07	2.85
Kinurenina zwitterion	5.64	2.18
3-hidroxicinurenina zwitterion	5.48	2.17
xantomatina zwitterion	6.35	3.79
omatina D zwitterion	5.11	2.90
[kinurenina] ⁻¹	2.61	1.29
[ácido kinurénico] ⁻¹	3.00	1.86
[3-hidroxicinurenina] ⁻¹	2.61	1.29
[xantomatina] ⁻¹	4.08	3.09
[omatina D] ⁻¹	3.49	2.35
$\text{CH}_3\text{O}\cdot$	9.12	4.73
$\text{NO}_2\cdot$	8.30	4.40
$\text{OH}\cdot$	11.85	5.63
$\text{OOH}\cdot$	8.72	4.09

Tabla 5.3: Valores obtenidos para las energías de ionización y las afinidades electrónicas para pigmentos, neutros y aniones, y radicales libres en medio polar.

Transferencia de átomo de hidrógeno

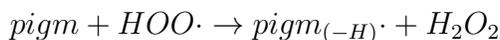
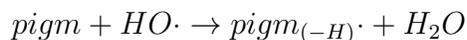
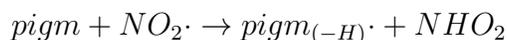
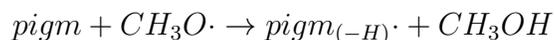
El análisis del mecanismo de transferencia de átomo de hidrógeno se realizó para las estructuras optimizadas en fase gas sin considerar el disolvente. Por esta razón no se incluye en los resultados a las especies zwitterionicas (las cuales sólo son estables en medio acuoso).

El procedimiento que se utilizó para estudiar este mecanismo consistió en eliminar todos los átomos de hidrógeno en la molécula, uno por vez y, posteriormente, realizar la optimización de las estructuras. Una vez que se obtuvieron las estructuras optimizadas, se calculó la energía de disociación D_0 , expresada como

$$D_0 = [(E(H) + E(\text{pigm}_{(-H)}\bullet)) - [E(\text{pigm})]$$

En la ecuación anterior $\text{pigm}_{(-H)}$ representa a los pigmentos a los que se les ha quitado un átomo de hidrógeno.

Adicionalmente, se obtuvo la energía libre de Gibbs (ΔG) para la transferencia de hidrógeno entre los pigmentos y los radicales libres $OH\cdot$, $OOH\cdot$, $NO_2\cdot$ y $CH_3O\cdot$. Las reacciones a considerar en cada caso son las siguientes



A los átomos de hidrógeno para los cuales se obtienen energías libres de Gibbs positivas se les considera hidrógenos activos. Una molécula con una mayor cantidad de hidrógenos activos presentará una mayor reactividad, y por lo tanto, será un mejor antirradical. De esta forma, al analizar los sitios en los que se encuentran hidrógenos activos, y la cantidad de ellos, se podrá realizar una comparación para determinar la capacidad antirradical de un pigmento en comparación con el resto.

Los resultados para la energía de disociación (D_0) y la energía libre de Gibbs (ΔG) para cada pigmento se muestran en las Tablas 5.4 a 5.8. Cada hidrógeno ha sido etiquetado de acuerdo al esquema que se muestra en cada una de las tablas.

Es bien conocido que los enlaces $C-H$ son más débiles cuando el átomo de carbono presenta hibridación sp^3 . Este resultado se corrobora para los omocromos, en donde se puede ver que los átomos de hidrógeno enlazados a un carbono con hibridación sp^2 presentan un valor mayor para la energía de disociación D_0 , respecto a aquellos con hibridación sp^3 . Como se había mencionado con anterioridad, los puentes de hidrógeno estabilizan a la molécula, por lo que la energía para disociar un átomo de hidrógeno es mayor si éste se encuentra en la molécula formando un puente de hidrógeno.

En la Tabla 5.4 se observa que la kinurenina presenta dos sitios con menor energía de disociación (8 y 9).

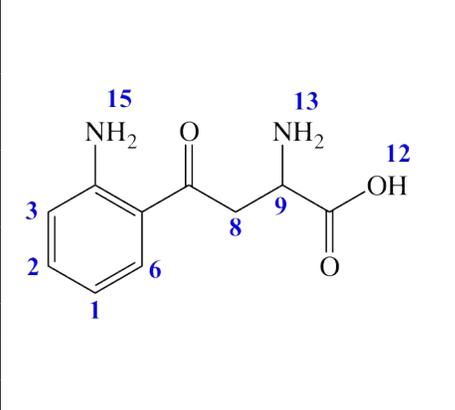
	Átomo	D_0	ΔG			
			$CH_3O\cdot$	$NO_2\cdot$	$HO\cdot$	$HOO\cdot$
	1	4.80	0.55	1.57	-0.17	1.25
	2	4.72	0.47	1.48	-0.25	1.17
	3	4.76	0.51	1.52	-0.21	1.21
	15	4.05	-0.20	0.81	-0.92	0.50
	6	4.63	0.36	1.38	-0.36	1.06
	8	3.81	-0.46	0.56	-1.18	0.24
	9	3.48	-0.79	0.23	-1.51	-0.09
	13	4.15	-0.11	0.91	-0.83	0.59
	12	4.45	0.18	1.20	-0.54	0.88

Tabla 5.4: Estructura y numeración de los átomos donde se lleva a cabo la disociación y transferencia para la kinurenina. Energías de disociación del átomo de hidrógeno (D_0) y energía libre de Gibbs (ΔG) de la transferencia de hidrógeno entre la kinurenina y cuatro radicales libres en fase gas. Los datos están en eV .

El sitio con menor energía D_0 corresponde al átomo de carbono más cercano al grupo amino en la cadena de la molécula. En las posiciones 13 y 15 se forman puentes de hidrógeno entre los grupos amino y átomos de oxígeno, por esta razón la energía para disociar un átomo de hidrógeno de estos sitios es mayor. En cuanto a la energía libre de Gibbs, se observa que en todas las posiciones, la transferencia con el radical $HO\cdot$ es exergónica, mientras que para el $NO_2\cdot$ es endergónica en todas las posiciones. Los radicales $CH_3O\cdot$ y $HOO\cdot$ también presentan reactividad, aunque en menor medida que el $HO\cdot$.

Los resultados para el ácido kinurénico se presentan en la Tabla 5.5. Se observa que la menor energía de disociación corresponde al hidrógeno que sale de OH fenólico. En este caso la reactividad con los radicales libres es menor que para la kinurenina, ya que sólo los radicales $HO\cdot$ y $CH_3O\cdot$ presentan energías libres de Gibbs negativas, y en el caso del $CH_3O\cdot$ la transferencia es viable únicamente en un sitio.

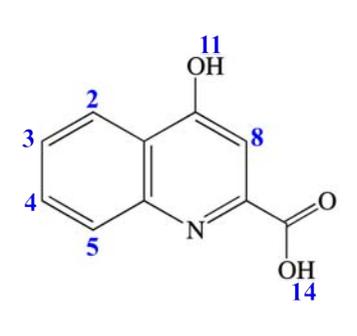
	Átomo	D_0	ΔG			
			$CH_3O\cdot$	$NO_2\cdot$	$HO\cdot$	$HOO\cdot$
	2	4.78	0.53	1.54	-0.19	1.23
	3	4.76	0.51	1.52	-0.21	1.21
	4	4.74	0.49	1.51	-0.23	1.19
	5	4.83	0.58	1.59	-0.14	1.28
	11	3.68	-0.58	0.44	-1.29	0.12
	8	4.88	0.63	1.65	-0.09	1.33
	14	4.58	0.32	1.33	-0.40	1.02

Tabla 5.5: Estructura y numeración de los átomos donde se lleva a cabo la disociación y transferencia para el ácido kinurénico. Energías de disociación del átomo de hidrógeno (D_0) y energía libre de Gibbs (ΔG) de la transferencia de hidrógeno entre el ácido kinurénico y cuatro radicales libres en fase gas. Los datos están en eV.

En la Tabla 5.6 se muestran los resultados para la 3-hidroxykinurenina. En este caso se encuentra que el sitio con menor energía de disociación corresponde al OH en el anillo, aún cuando este forma un puente de hidrógeno con el grupo amino. Nuevamente, los átomos de carbono con hibridación sp^3 (10 y 11) presentan energías de disociación bajas respecto a aquellos con hibridación sp^2 (2, 3 y 4).

Las energías de disociación para los átomos de carbono con hibridación sp^2 son mayores incluso que los de los átomos que se encuentran formando puentes de hidrógeno (8, 14 y 16). La reactividad con los diferentes radicales es mayor que para el ácido kinurénico, ya que con todos los radicales presenta al menos un sitio en el que la energía libre de Gibbs es negativa. El menos reactivo de los radicales es el $NO_2\cdot$, ya que sólo presenta un hidrógeno activo.

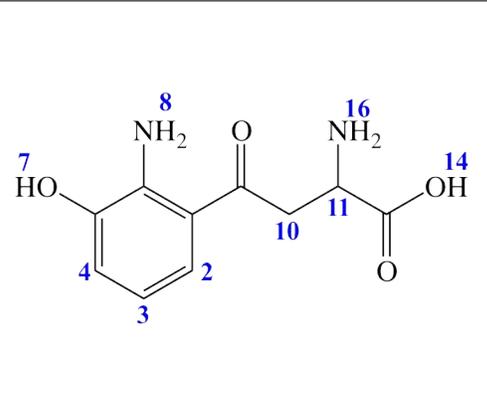
	Átomo	D_0	ΔG			
			$CH_3O\cdot$	$NO_2\cdot$	$HO\cdot$	$HOO\cdot$
	2	4.67	0.40	1.42	-0.31	1.11
	3	4.79	0.54	1.56	-0.17	1.24
	4	4.74	0.49	1.51	-0.22	1.19
	7	3.11	-1.13	-0.11	-1.85	-0.43
	8	4.11	-0.14	0.88	-0.85	0.56
	10	3.81	-0.46	0.56	-1.17	0.25
	11	3.48	-0.78	0.24	-1.50	-0.08
	16	4.16	-0.10	0.92	-0.82	0.60
	14	4.45	0.18	1.20	-0.54	0.88

Tabla 5.6: Estructura y numeración de los átomos donde se lleva a cabo la disociación y transferencia para la 3-hidroxykinurenina. Energías de disociación del átomo de hidrógeno (D_0) y energía libre de Gibbs (ΔG) de la transferencia de hidrógeno entre la 3-hidroxykinurenina y cuatro radicales libres en fase gas. Los datos están en eV.

Los valores de la energía de disociación y la energía libre de Gibbs obtenidos para la transferencia del hidrógeno en la xantomatina se muestran en la Tabla 5.7. De forma similar que

para la kinurenina, los dos sitios en que la energía de disociación tiene los valores más pequeños corresponden a los átomos de carbono más cercanos al grupo amino en la cadena de la molécula, los cuales presentan una hibridación sp^3 . La xantomatina presenta una mayor reactividad con el radical libre $HO\cdot$, para el cual se obtienen energías libres de Gibbs negativas excepto para el átomo 15, con hibridación sp^2 . Esta molécula no presenta reactividad con el radical $NO_2\cdot$, para el cual todas las energías libres de Gibbs son positivas. Al igual que en el resto de los omocromos, el radical $CH_3O\cdot$ presenta mayor reactividad que el radical $HOO\cdot$.

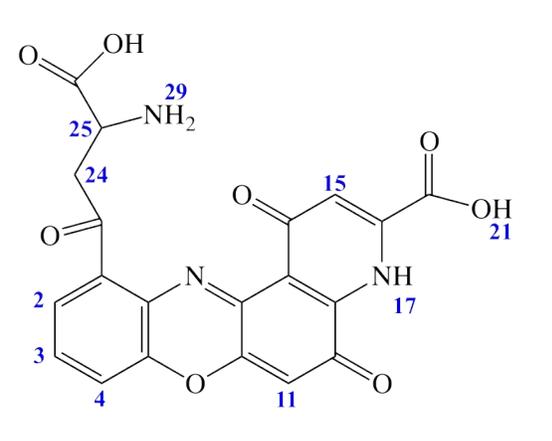
	Átomo	D_0	ΔG			
			$CH_3O\cdot$	$NO_2\cdot$	$HO\cdot$	$HOO\cdot$
	2	4.82	0.57	1.58	-0.15	1.27
	3	4.77	0.52	1.53	-0.20	1.22
	4	4.92	0.67	1.69	-0.05	1.37
	11	4.92	0.67	1.69	-0.05	1.37
	15	4.99	0.73	1.74	0.01	1.43
	17	4.35	0.08	1.09	-0.64	0.78
	21	4.57	0.31	1.32	-0.41	1.01
	24	3.74	-0.51	0.50	-1.23	0.19
	25	3.50	-0.76	0.26	-1.48	-0.06
	29	4.27	-0.01	1.01	-0.72	0.69

Tabla 5.7: Estructura y numeración de los átomos donde se lleva a cabo la disociación y transferencia para la xantomatina. Energías de disociación del átomo de hidrógeno (D_0) y energía libre de Gibbs (ΔG) de la transferencia de hidrógeno entre la xantomatina y cuatro radicales libres en fase gas. Los datos están en eV.

La Tabla 5.8 muestra los resultados obtenidos para la omatina D. No se presentan valores para D_0 y ΔG de los sitios 21 y 35, ya que al quitar el átomo de hidrógeno de estas posiciones y realizar la optimización de la geometría, la molécula se disocia.

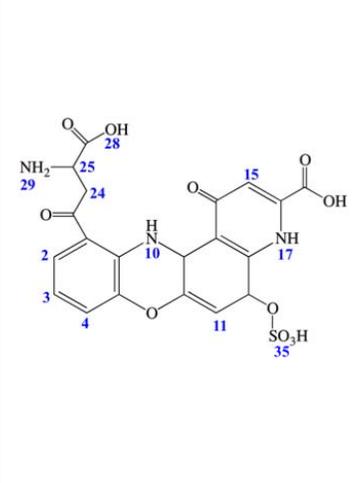
	Átomo	D_0	ΔG			
			$CH_3O\cdot$	$NO_2\cdot$	$HO\cdot$	$HOO\cdot$
	2	4.67	0.41	1.43	-0.31	1.11
	3	4.80	0.54	1.56	-0.17	1.24
	4	4.83	0.58	1.60	-0.13	1.28
	10	3.41	-0.81	0.20	-1.53	-0.11
	11	4.93	0.65	1.66	-0.07	1.35
	15	4.96	0.67	1.68	-0.05	1.37
	17	3.01	-1.17	-0.16	-1.89	-0.47
	24	3.98	-0.25	0.76	-0.97	0.45
	25	3.37	-0.86	0.15	-1.58	-0.16
	29	4.09	-0.16	0.86	-0.88	0.54
	28	4.47	0.20	1.21	-0.52	0.90

Tabla 5.8: Estructura y numeración de los átomos donde se lleva a cabo la disociación y transferencia para la omatina D. Energías de disociación del átomo de hidrógeno (D_0) y energía libre de Gibbs (ΔG) de la transferencia de hidrógeno entre la omatina D y cuatro radicales libres en fase gas. Los datos están en eV.

La menor energía de disociación que se obtiene corresponde al NH (17), la cual es menor incluso que la de los átomos con hibridación sp^3 (24 y 25). Si se compara el valor numérico de D_0 con la del resto de los omocromos se encuentra que esta tiene el valor más bajo (3.01 eV). Al igual que la 3-hidroxikinurena, la omatina D presenta reactividad con los cuatro radicales libres, siendo el menos reactivo el $NO_2\cdot$. Considerando los resultados anteriores y la cantidad de hidrógenos activos para la omatina D, se podría suponer que es el omocromo con mayor reactividad, por lo que también podría ser el omocromo con mayor capacidad antirradical a través del mecanismo de transferencia de átomo de hidrógeno. No obstante estos resultados, se debe mencionar que aún existen casos a considerar en el análisis de la transferencia de átomo de hidrógeno, como la posible participación en este mecanismo de las especies zwitterionicas (no consideradas en este análisis por tratarse de estructuras estables en medio polar), o el cálculo de las constantes de velocidad.

Estados de transición y energías de activación

En la sección anterior se presentaron los resultados que permitieron determinar la capacidad antirradical de los pigmentos mediante la transferencia de átomo de hidrógeno. Si bien se ha realizado un análisis basado en la energía de disociación y las energías libres de Gibbs, resulta adecuado complementar el análisis realizando un análisis de las barreras de reacción para la transferencia del átomo de hidrógeno. Con este fin, se obtuvieron los estados de transición para los omocromos y se analizaron las energías de activación en cada caso. Cabe hacer mención que este análisis sólo se realizó para los hidrógenos en los cuales se obtuvieron energías libres de Gibbs negativas, es decir, los hidrógenos activos y que sólo se consideraron las especies neutras optimizadas en fase gas.

Para realizar la búsqueda de los estados de transición se tomaron como base las estructuras ya optimizadas para los productos y los reactivos. Como reactivos se consideró a los pigmentos con todos sus hidrógenos y al radical libre. Los productos los conformaron el radical sin uno de los hidrógenos y el radical con un hidrógeno extra. La búsqueda del estado de transición considera como estado inicial a los reactivos y como estado final a los productos. La coordenada de reacción corresponde a la dirección en la que se transfiere el átomo de hidrógeno. En la Figura 5.21 se muestra un ejemplo de las estructuras inicial y final para el ácido kinurénico.

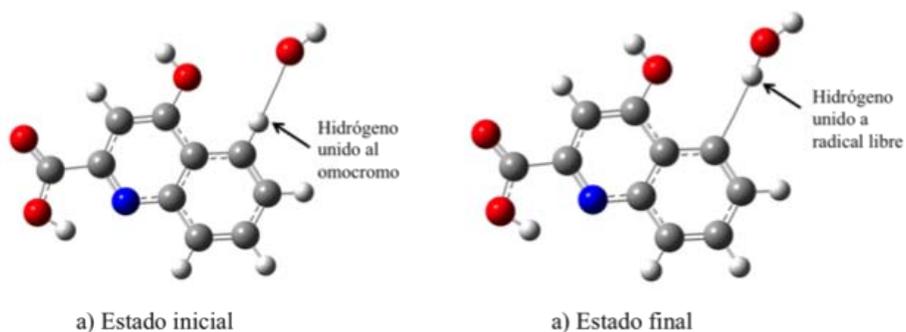


Figura 5.21: Estructuras inicial y final consideradas para la búsqueda de los estados de transición. La línea que conecta a los átomos representa la coordenada de reacción.

El método de cálculo y la base utilizadas corresponden a aquellas con las que realizó el cálculo de la energía de disociación y la energía libre de Gibbs (B3LYP/6-311G+(d,p)). Para garantizar el estado de transición se realizó un análisis de frecuencias (1 frecuencia imaginaria en la coordenada de reacción).

La energía de activación de una molécula corresponde a la diferencia de energía que existe entre los reactivos y el estado de transición. La Figura 5.22 muestra un ejemplo de la curva de energía potencial existente entre los reactivos y productos, en los que se ha considerado al ácido kinurénico y al radical libre $HO\cdot$.

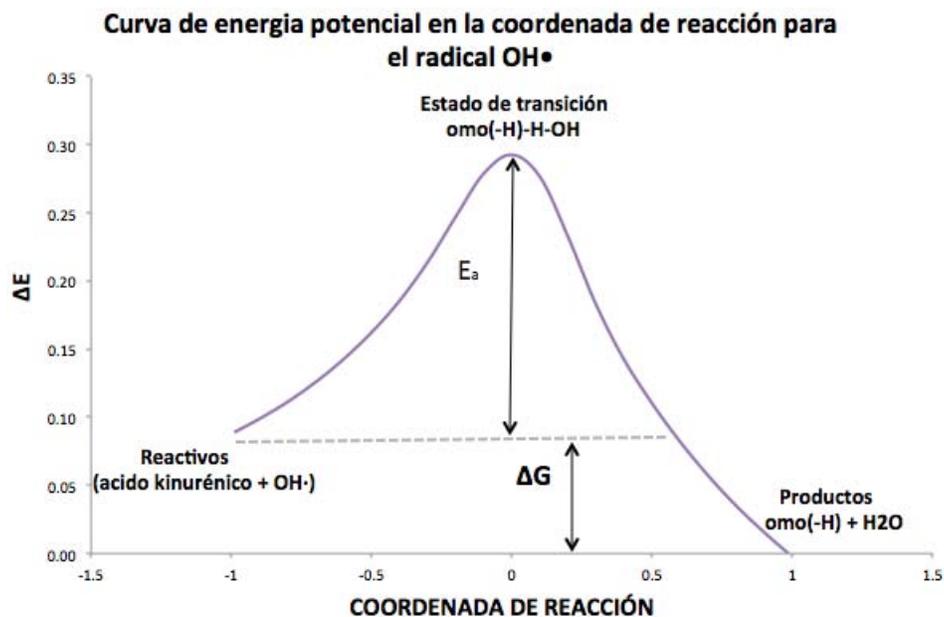


Figura 5.22: Curva de energía potencial para el ácido kinurénico y el radical $HO\cdot$ en una reacción exérgica.

Como se mostró en la sección anterior, la kinurenina es reactiva con tres de los cuatro radicales libres. Las Figuras 5.23 a 5.25 muestran las estructuras de transición para la kinurenina y los radicales $CH_3O\cdot$, $HO\cdot$ y $HOO\cdot$.

En la Figura 5.23 se observan los estados de transición para la transferencia de átomo hidrógeno entre la kinurenina y el radical $CH_3O\cdot$. Únicamente se muestran los estados de transición para los que se obtuvieron energías libres de Gibbs negativas. Se muestra la energía de activación para cada uno de los estados de transición. Se ha etiquetado a los estados de transición como TS y se han numerado de acuerdo con su valor para la energía de activación.

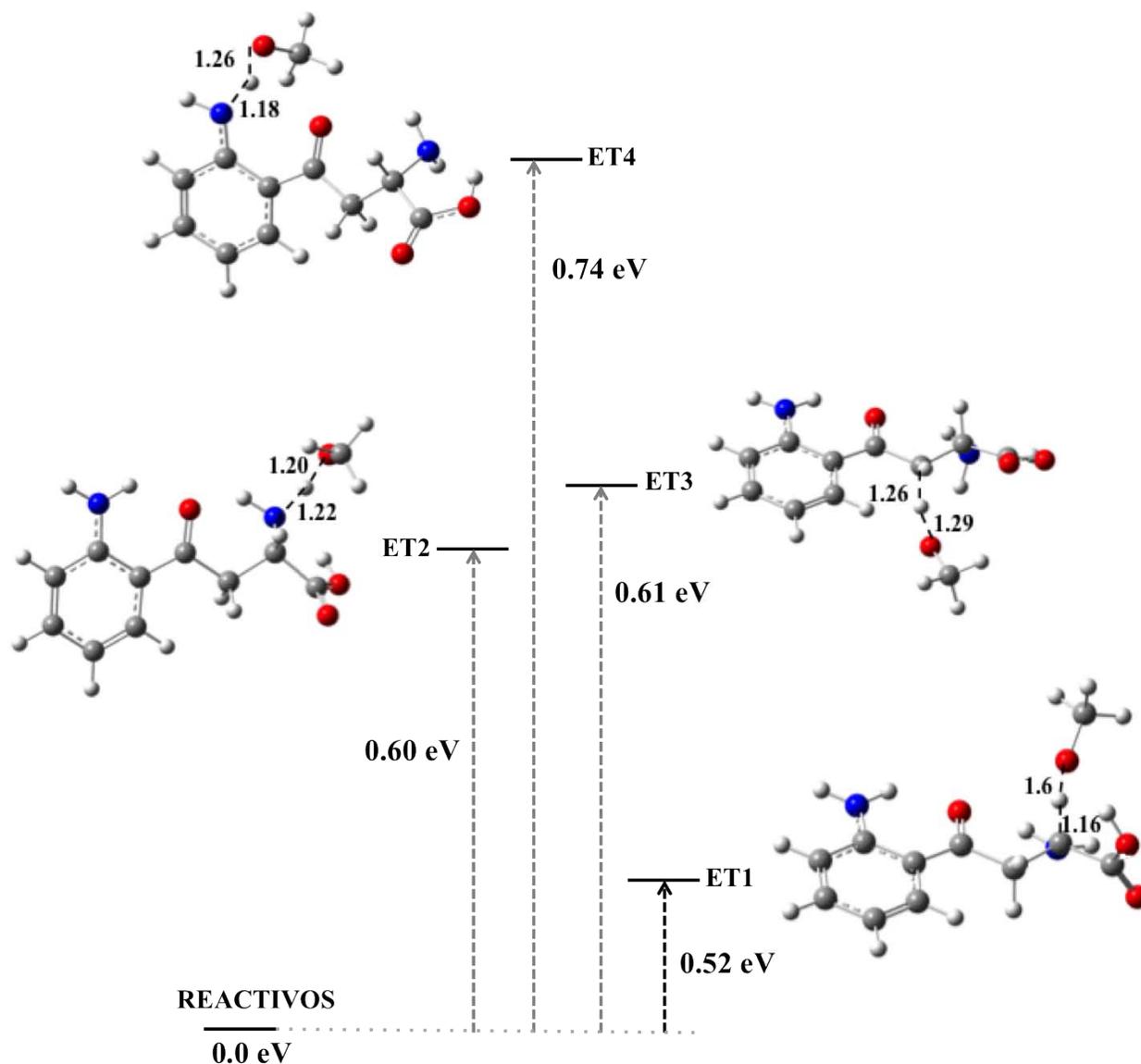


Figura 5.23: Estructuras de transición para la kinurenicina y el radical $CH_3O\cdot$. Se muestran las energías de activación ΔE en eV para cada uno de los estados.

El estado de transición más estable (con menor energía de activación) se obtiene cuando el átomo de hidrógeno es transferido desde el carbono unido al grupo amino en la cadena. En el caso en que el hidrógeno se transfiere desde el grupo amino en el anillo se obtiene la mayor energía de activación. Para este sistema se encuentra que el valor más bajo para la energía de activación (0.52 eV) corresponde al átomo en que se obtiene la menor energía de disociación del hidrógeno.

La Figura 5.24 muestra el único estado de transición posible para la transferencia de hidrógeno entre la kinurenicina y el radical $HOO\cdot$.

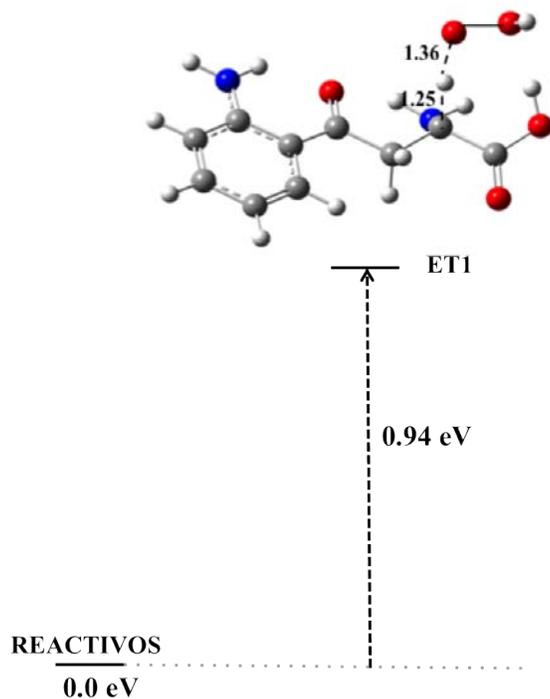


Figura 5.24: Estructura de transición para la kinurenina y el radical $HOO\cdot$. Se muestra la energía de activación ΔE en eV.

Como se puede ver de la figura, el estado de transición corresponde a la transferencia del átomo de hidrógeno desde el átomo de carbono unido al grupo amino en la cadena de la molécula. Este átomo de carbono es el mismo para el que se encontró la estructura de transición más estable entre la kinurenina y el radical $CH_3O\cdot$, el cual a su vez es el que presenta una menor energía de disociación.

En la Figura 5.25 se muestran las siete estructuras de transición para la transferencia del hidrógeno entre la kinurenina y el radical $HO\cdot$.

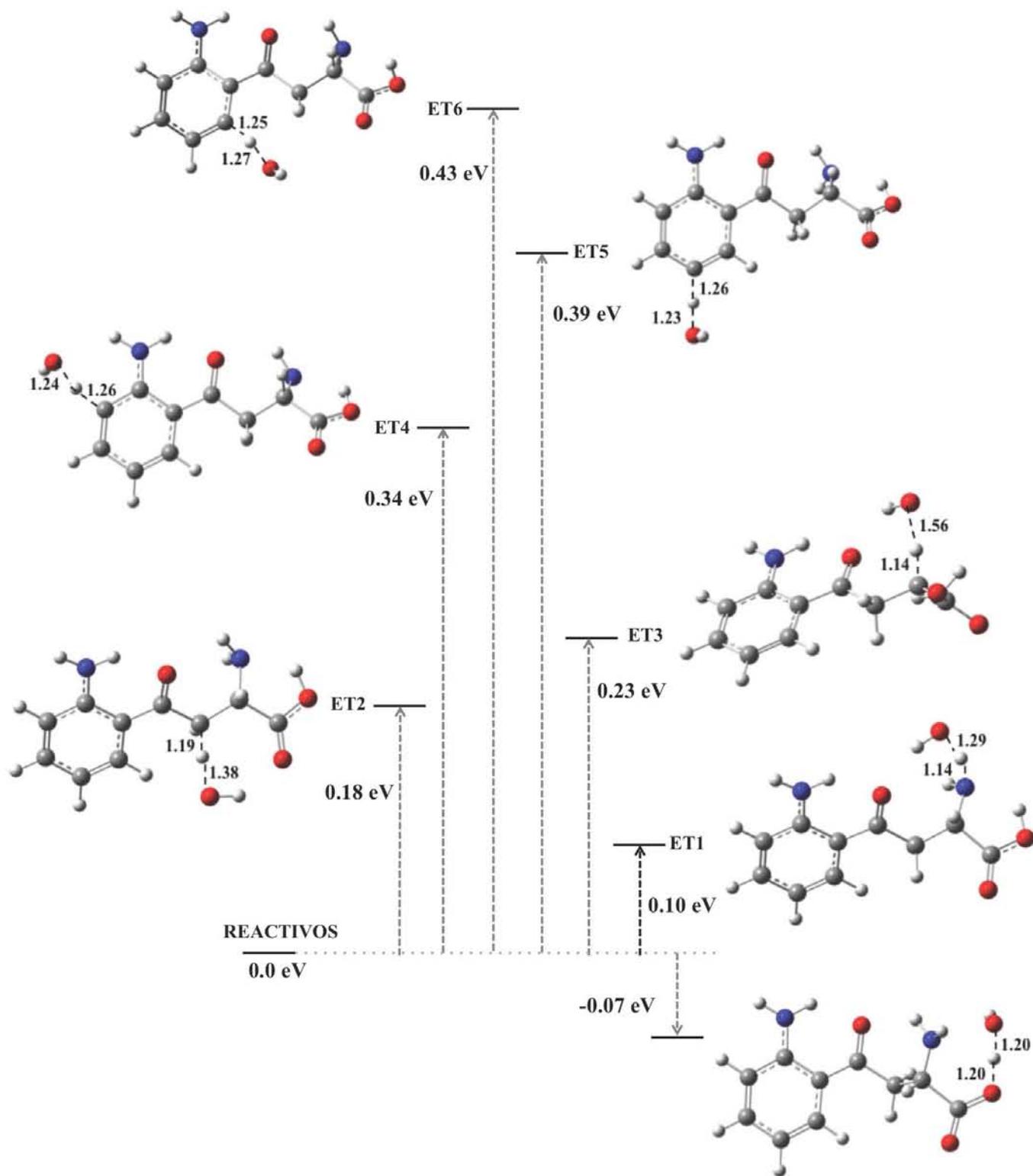


Figura 5.25: Estructuras de transición para la kinurenicina y el radical $HO\cdot$. Se muestran las energías de activación ΔE en eV para cada uno de los estados.

Al observar la figura podemos notar que existe un estado de transición para el cual se obtiene una energía de activación negativa. Esto podría significar que no existe una barrera de energía para llevar a la molécula a tal estado, lo cual tendría que probarse realizando un mapeo de

la superficie de energía potencial. Para este estado de transición el átomo de hidrógeno se transfiere desde un átomo de oxígeno. Para los seis estados restantes en los que existe una barrera energética entre los reactivos y los estados de transición se puede notar que las energías de activación con valores más pequeños corresponden a átomos de carbono con hibridación sp^3 , y aquellos que presentan energías de activación mayores se caracterizan por tener hibridación sp^2 . El estado de transición más estable (para el que existe una barrera energética) corresponde a la transferencia del hidrógeno desde el grupo amino en la cadena de la molécula.

A partir de las estructuras de transición mostradas en las figuras anteriores se puede observar que las energías de activación más pequeñas corresponden al radical $HO\cdot$, y la más alta al $HOO\cdot$.

Los estados de transición para el ácido kinurénico se muestran en las Figuras 5.26 y 5.27. Este es el omocromo con menor reactividad ya que presenta energías libres de Gibbs negativas únicamente con dos de los cuatro radicales libres: el $HO\cdot$, y el $CH_3O\cdot$.

Para la transferencia del hidrógeno con el radical $CH_3O\cdot$ solo existe un estado de transición posible de acuerdo a las energías libres de Gibbs obtenidas anteriormente. Tal estado se muestra en la Figura 5.26. En este caso la transferencia del hidrógeno se da desde el átomo de oxígeno de uno de los dos hidroxilos en la molécula. Se puede notar que el otro átomo de oxígeno en la molécula capaz de perder un hidrógeno se encuentra formando un puente de hidrógeno, por lo que se requeriría una mayor cantidad de energía para lograr la transferencia, quizá esta es la razón por la que el proceso no es termodinámicamente posible para este átomo. La energía de activación para el estado de transición entre el ácido kinurénico y el radical $CH_3O\cdot$ es de 0.30 eV .

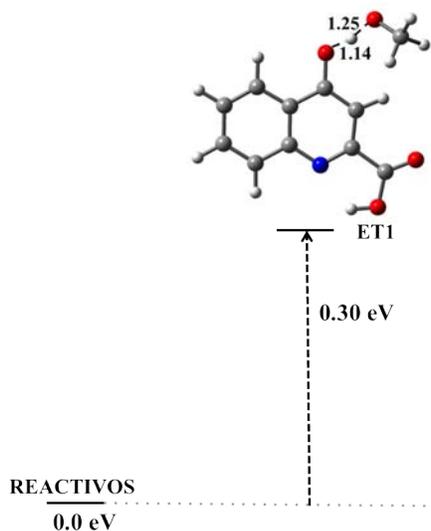


Figura 5.26: Estructuras de transición para el ácido kinurénico y el radical $CH_3O\cdot$. Se muestra la energía de activación en eV

En la Figura 5.27 se presentan los siete estados de transición para la transferencia del átomo de hidrógeno entre el ácido kinurénico y el radical $HO\cdot$.

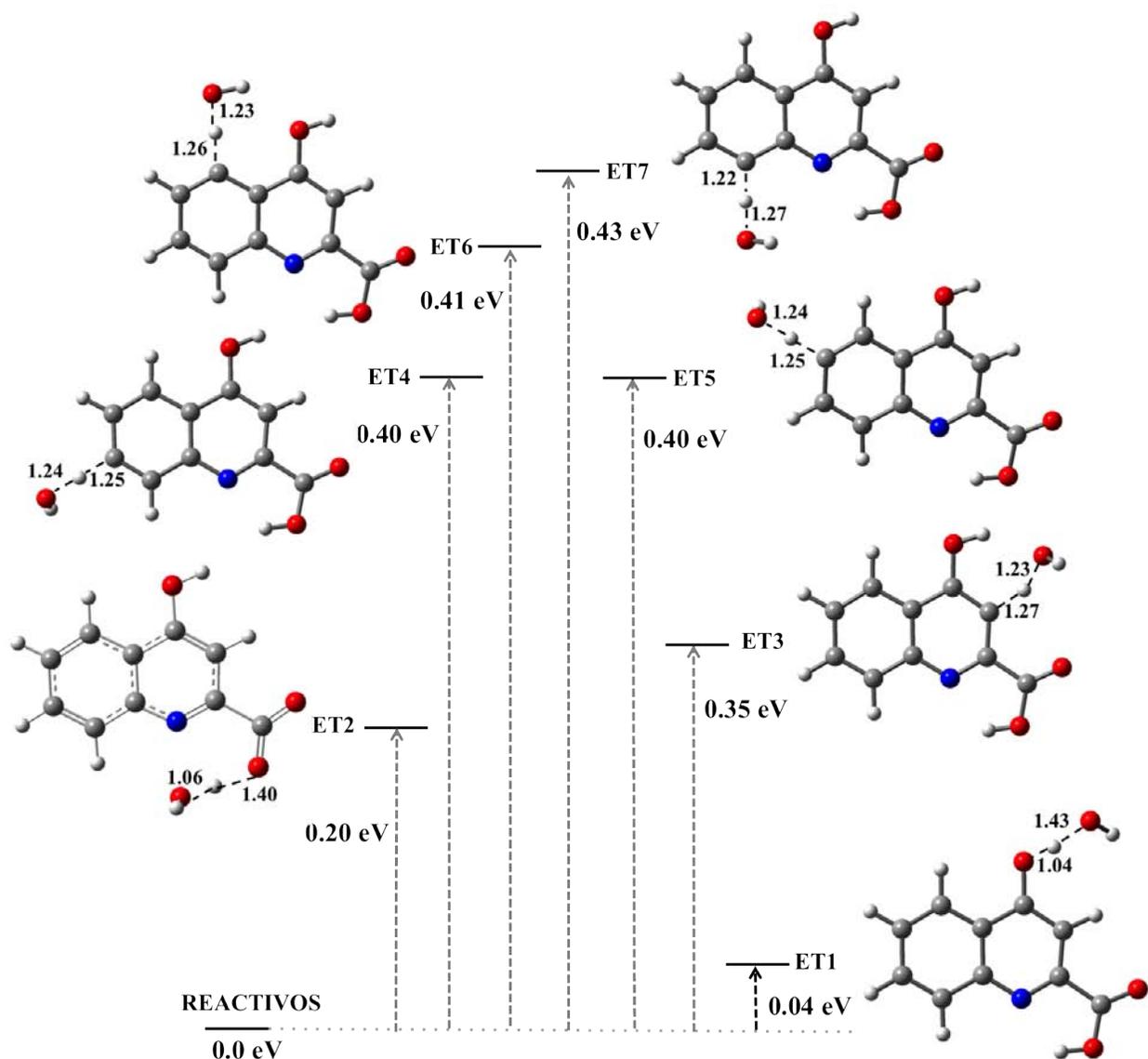


Figura 5.27: Estructuras de transición para el ácido kinurénico y el radical $HO\cdot$. Se muestran las energías de activación en eV para cada uno de los estados.

El estado de menor energía corresponde al átomo de oxígeno que no está formando puente de hidrógeno y su energía de activación tiene un valor muy pequeño ($0.04 eV$). El segundo estado de transición corresponde también a un átomo de oxígeno, sólo que este se encuentra formando un puente de hidrógeno. Observando la figura se puede notar que la diferencia energética entre los dos estados más estables es de $0.16 eV$, si no se considera la reactividad intrínseca del sitio, esto podría significar que para romper el puente de hidrógeno formado entre el hidroxilo y el nitrógeno se requiere una energía aproximada de $0.16 eV$. Sin embargo, para corroborar este supuesto sería necesario realizar un cálculo que explore el cambio en la energía de la molécula debido a la presencia de puentes de hidrógeno, a partir por ejemplo,

de análisis de interacciones no covalentes (NCI). El resto de los estados de transición para la transferencia del hidrógeno corresponden a átomos de carbono con hibridación sp^2 .

Analizando los valores para las energías de activación de la transferencia entre el ácido kinurénico y los dos radicales libres se encuentra que las estructuras más estables corresponden a los átomos con menor energía de disociación (ver Tabla 5.5).

La 3-hidroxicinurenina presentó reacciones exérgicas para la transferencia de átomo de hidrógeno con los cuatro radicales libres. En las Figuras 5.28 a 5.31 se muestran las estructuras de transición encontradas en cada caso.

La Figura 5.28 muestra los estados de transición para la transferencia de átomo de hidrógeno entre la 3-hidroxicinurenina y el radical libre $CH_3O\cdot$. Se puede observar que el estado más estable se obtiene cuando la transferencia del hidrógeno se da desde el fenol, aún cuando este se encuentra formando un puente de hidrógeno con el grupo amino. Las energías de activación son mayores para los átomos de nitrógeno de los dos grupos amino. La estructura menos estable corresponde al caso en que el hidrógeno se transfiere al radical desde el átomo de carbono en la cadena con hibridación sp^3 .

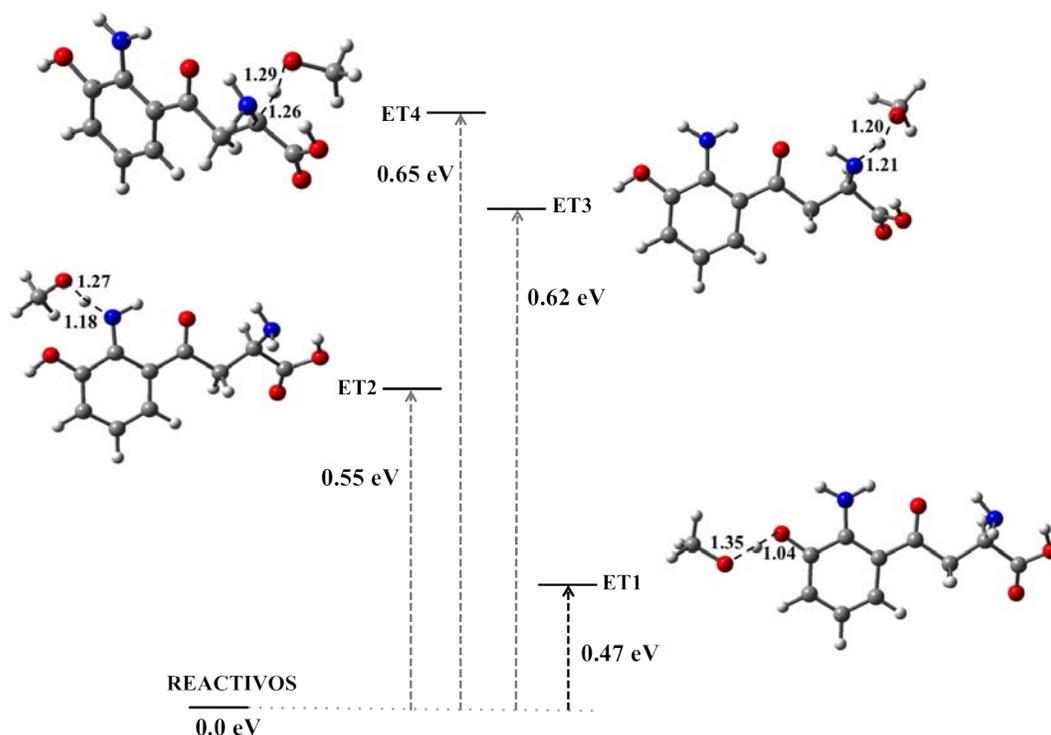


Figura 5.28: Estructuras de transición para la 3-hidroxicinurenina y el radical $CH_3O\cdot$. Se muestran las energías de activación en eV para cada uno de los estados.

Los estados de transición para la transferencia de hidrógeno entre la 3-hidroxicinurenina y el radical $HOO\cdot$ se presentan en la Figura 5.29. En este caso sólo existen dos estados de

transición posibles. El estado más estable corresponde a la transferencia del hidrógeno desde el hidroxilo en el anillo.

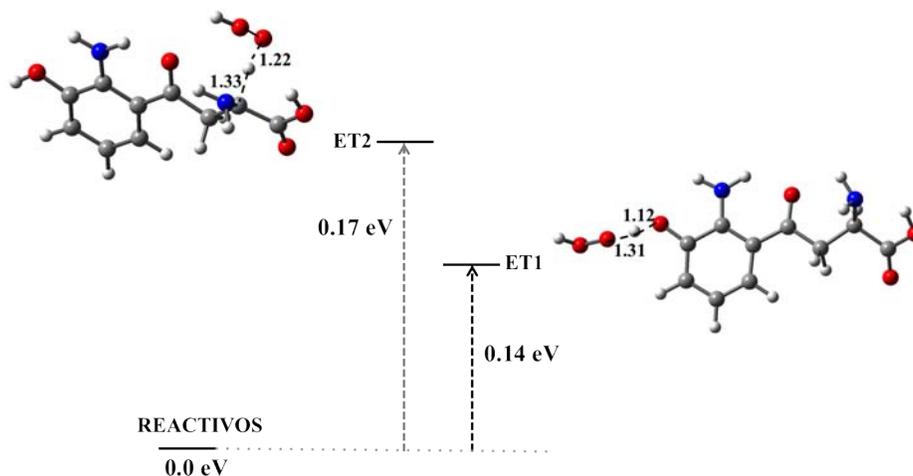


Figura 5.29: Estructuras de transición para la 3-hidroxicinurena y el radical $HOO\cdot$. Se muestran las energías de activación en eV para cada uno de los estados.

Para el radical libre $NO_2\cdot$ sólo se tiene un estado de transición termodinámicamente viable, el cual se presenta en la Figura 5.30 y corresponde a la transferencia desde el hidroxilo en el anillo de la molécula.

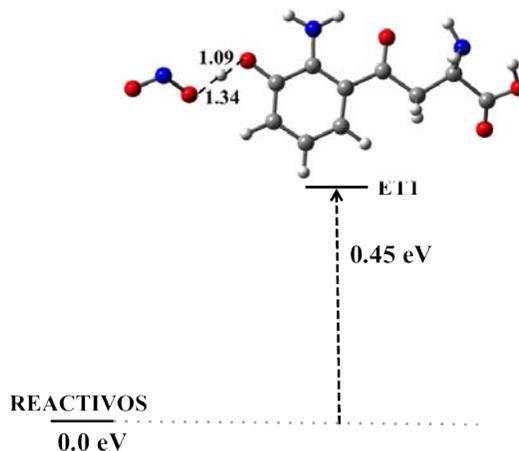


Figura 5.30: Estructuras de transición para la 3-hidroxicinurena y el radical $NO_2\cdot$. Se muestra la energía de activación en eV .

Finalmente, para la transferencia de hidrógeno entre la 3-hidroxicinurena y el radical $HO\cdot$ se presentan en la Figura 5.31 los estados de transición encontrados.

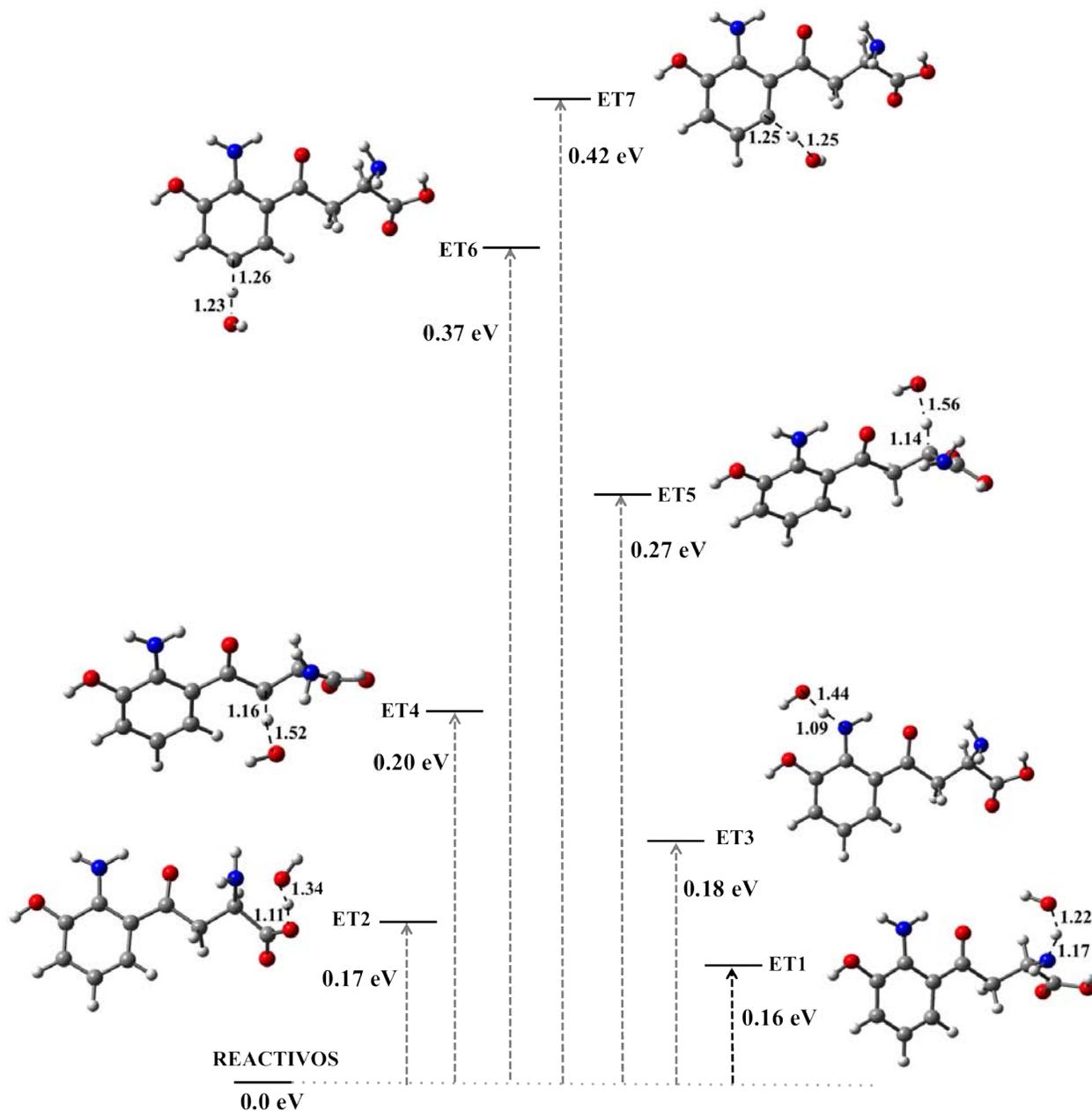


Figura 5.31: Estructuras de transición para la 3-hidroxikinurena y el radical $HO\cdot$. Se muestran las energías de activación en eV para cada uno de los estados.

Se observa que el estado de transición más estable se obtiene cuando el átomo de hidrógeno se transfiere al radical desde el grupo amino en la cadena. Los siguientes estados estables corresponden al hidroxilo en el anillo y a los átomos de carbono en la cadena, los cuales presentan hibridación sp^3 . Los estados de transición menos estables corresponden a átomos de carbono en el anillo con hibridación sp^2 .

De todas las estructuras obtenidas se observa que las energías de activación menores se obtienen para los radicales libres $HO\cdot$ y $HOO\cdot$.

Los estados de transición para las moléculas xantomatina y omatina D no fueron encontrados.

La búsqueda de los estados de transición para estas dos moléculas se realizó de acuerdo a la metodología explicada al inicio de esta sección, en la que se considera un estado inicial formado por los reactivos (omocromo y radical) y un estado final dado por los productos (omocromo sin hidrógeno en alguna posición y radical con un hidrógeno extra). Teniendo estos dos estados como referencia se realiza un cálculo que busca el estado de transición entre los reactivos y los productos. Sin embargo, al implementar esta metodología para la xantomatina y la omatina D no se logró la optimización de las geometrías de los estados de transición.

Como método alternativo se realizó la búsqueda del estado de transición mediante el cálculo de la energía punto a punto a geometría constante (puntos simples), es decir variando la distancia del átomo de hidrógeno entre el omocromo y el radical a través de la coordenada de reacción, teniendo en cuenta los estados iniciales y finales dados por los productos y reactivos. Sin embargo, al realizar este procedimiento se encontró que existen posiciones en las que la repulsión electrostática disocia a la molécula o la transferencia del hidrógeno no sigue la trayectoria de la coordenada de reacción que se está considerando. Un hecho a considerar es el que la curva de energía potencial sea demasiado “plana”, es decir que la energía de activación de las moléculas sea muy pequeña y por esta razón no resulte sencillo encontrar los estados de transición.

Al mismo tiempo surge la interrogante de si el método de cálculo utilizado para realizar la búsqueda de los estados de transición es la adecuada para los omocromos. Si bien se pudieron encontrar las barreras de reacción para las moléculas más pequeñas, se ha reportado en la literatura que el funcional B3LYP suele subestimar la energía para la barrera de reacción, dificultando con ello la búsqueda de los estados de transición[5, 6, 7, 3]. Trabajos recientes que analizan las barreras de reacción para moléculas orgánicas, en particular aquellas que se caracterizan por tener fenoles en su composición, han mostrado que utilizar funcionales como el M052x arroja resultados que pueden ser comparados con los datos experimentales manteniendo un margen de error pequeño[1]. Tomando en cuenta lo anterior se deja abierta la pregunta sobre la existencia de los estados de transición para los omocromos y se plantea la posibilidad de que un cambio en la metodología pueda brindar información al respecto.

De igual forma resulta prudente hacer mención de que en el presente trabajo no se ha realizado un análisis completo para la cinética de los omocromos, como podría ser el cálculo y análisis de las constantes de velocidad. Una razón por la que no se realizó tal análisis tiene que ver con el hecho de que no se tiene la certeza de que la metodología utilizada para describir los estados de transición sea la adecuada. Este análisis se deja como trabajo a futuro.

Formación del aducto radical

Para cada uno de los pigmentos se probó la formación del aducto con los radicales $HO\cdot$, $HOO\cdot$, $CH_3O\cdot$ y $NO_2\cdot$. Se consideraron todos los sitios posibles en que se podía llevar a cabo el enlace. En cada caso se realizó el cálculo de la energía libre de Gibbs para la formación del aducto. La numeración para los átomos corresponde a la mostrada en el esquema que acompaña cada una de las tablas con resultados. En ellas, se ha utilizado el símbolo (-) para señalar los casos en los que no fue posible encontrar la estructura para el aducto.

En la Tabla 5.9 se muestran las energías libres de Gibbs para la formación del aducto entre los diferentes radicales y la kinurenina. Se puede observar que se obtienen valores negativos para la energía libre de Gibbs solamente cuando se da el enlace con el radical libre $HO\cdot$.

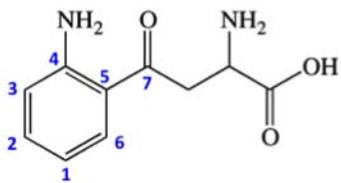
	Átomo	ΔG (Kcal/mol)			
		$CH_3O\cdot$	$NO_2\cdot$	$HO\cdot$	$HOO\cdot$
1	11.34	31.65	-3.93	22.20	
2	12.73	34.78	-2.37	24.16	
3	6.62	29.85	-8.91	18.46	
4	7.55	-	1.48	-	
5	15.48	4.63	-0.97	-	
6	9.32	30.95	-5.92	19.85	
7	8.78	5.53	-	-	

Tabla 5.9: Energías libres de Gibbs para la formación del aducto entre la kinurenina y los radicales libres $CH_3O\cdot$, $NO_2\cdot$, $HO\cdot$ y $HOO\cdot$.

Las correspondientes estructuras con el radical $HO\cdot$ se presentan en la Figura 5.32, en la que se ha dibujado una escala de energía para hacer notar cual es el más estable de todos ellos. ΔE hace referencia a la diferencia de energía entre el aducto de menor energía y el resto.

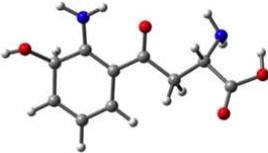
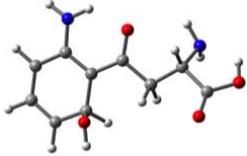
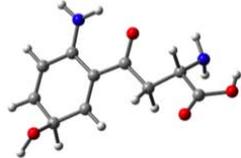
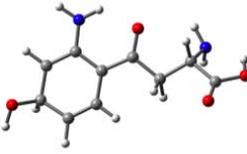
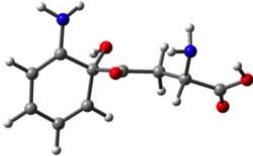
ΔE kcal/mol	Aductos
0.00	
2.99	
4.98	
6.54	
7.94	

Figura 5.32: Aductos formados entre la kinurenina y el radical libre $HO\bullet$. Se muestra la diferencia de energía con el más estable de los aductos.

El aducto menos estable corresponde al radical $HO\bullet$ enlazado en el átomo de carbono que une el anillo de la molécula con la cadena. En esta configuración, se rompe el puente de hidrógeno formado entre el grupo amino y el oxígeno.

Los resultados obtenidos para el ácido kinurénico son similares y se presentan en la Tabla 5.10. Como se puede apreciar, nuevamente la formación del aducto únicamente es viable con el radical $HO\bullet$, para el cual se obtienen energías libres de Gibbs negativas. Las energías de formación que se obtienen son más negativas que las encontradas para la kinurenina. Los valores más negativos se obtienen para los átomos 2, 8 y 5.

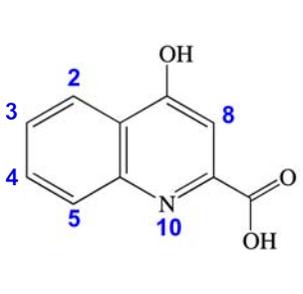
	Átomo	ΔG (kcal/mol)			
		$CH_3O\cdot$	$NO_2\cdot$	$HO\cdot$	$HOO\cdot$
2	6.27	27.88	-10.29	18.75	
3	9.02	30.34	-6.07	20.73	
4	11.19	32.42	-4.01	22.85	
5	5.53	26.54	-11.53	17.97	
8	8.64	31.75	-10.50	19.38	
10	32.95	19.88	19.97	-	

Tabla 5.10: Energías libres de Gibbs para la formación del aducto entre el ácido kinurénico y los radicales libres $CH_3O\cdot$, $NO_2\cdot$, $HO\cdot$ y $HOO\cdot$.

Las estructuras para el aducto entre el ácido kinurénico y el radical $HO\cdot$ se muestran en la Figura 5.33. El aducto más estable corresponde a la estructura en la que al enlazarse con el radical, se forma un puente de hidrógeno con el nitrógeno de la molécula. Aunque al enlazarse el radical en las posiciones 2 y 8 también se forman puentes de hidrógeno con el hidroxilo del ácido kinurénico, estos no estabilizan tanto a la molécula como en el caso en que el puente de hidrógeno se da con el nitrógeno.

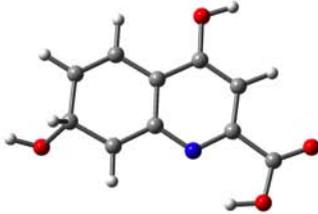
ΔE kcal/mol	Aductos
7.52	
5.46	
1.24	
1.03	
0.00	

Figura 5.33: Aductos formados entre el ácido kinurénico y el radical libre HO•. Se muestra la diferencia de energía con el más estable de los aductos.

Los valores para la energía libre de Gibbs para la formación del aducto entre la 3-hidroxikinurenicina y los radicales se presenta en la Tabla 5.11. En el caso del radical $NO_2\cdot$ la formación del aducto no se logra en varias posiciones, ya que el radical no consigue enlazarse a la molécula.

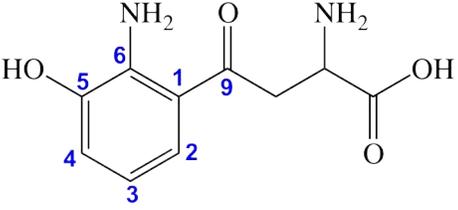
	Átomo	ΔG (kcal/mol)			
		$CH_3O\cdot$	$NO_2\cdot$	$HO\cdot$	$HOO\cdot$
1	9.87	-	-1.93	29.04	
2	0.60	27.84	-8.79	17.00	
3	3.68	30.30	-5.17	20.97	
4	0.02	29.76	-8.67	18.98	
5	1.96	-	-12.97	16.94	
6	10.49	-	-1.75	26.94	
9	24.76	-	3.42	15.96	

Tabla 5.11: Energías libres de Gibbs para la formación del aducto entre la 3-hidroxikinurena y los radicales libres $CH_3O\cdot$, $NO_2\cdot$, $HO\cdot$ y $HOO\cdot$.

Nuevamente se observa que la formación del aducto sólo se lleva a cabo con el radical $HO\cdot$. Para el resto de los radicales se obtienen energías libres de Gibbs positivas, indicando que la reacción no es viable termodinámicamente. Los aductos que se forman con el radical $HO\cdot$ se presentan en la Figura 5.34. Se ha considerado la diferencia de energía entre cada uno de ellos y el que presenta la energía más negativa (enlace con el carbono 5).

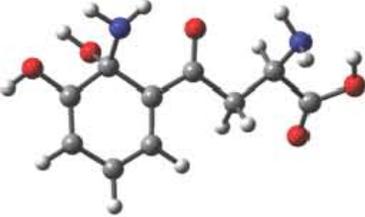
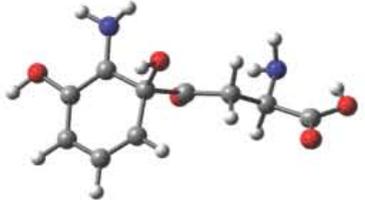
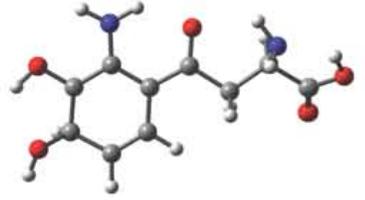
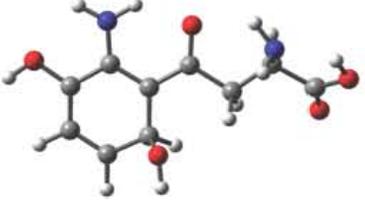
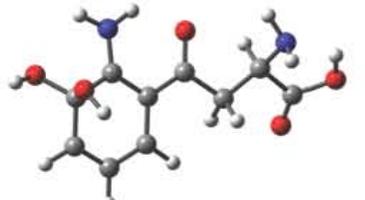
ΔE kcal/mol	Aductos
0.00	
4.18	
4.30	
7.80	
11.04	
11.22	

Figura 5.34: Aductos formados entre la 3-hidroxikinurenina y el radical libre HO•. Se muestra la diferencia de energía con el más estable de los aductos.

Para la xantomatina se tienen más sitios en los que se puede llevar a cabo la formación del aducto. En la Tabla 5.12 se muestran los valores obtenidos para la energía libre de Gibbs

de este pigmento. A diferencia de la kinurenina, el ácido kinurénico y la 3-hidroxicinurenina, para la xantomatina también es viable la formación del aducto con el radical $CH_3O\cdot$ y no solamente con el radical $HO\cdot$. En el caso del radical $NO_2\cdot$ no se pudieron encontrar la mayoría de los aductos, ya que al realizar las optimizaciones de las geometrías, el radical o la molécula se disociaban.

	Átomo	ΔG (Kcal/mol)			
		$CH_3O\cdot$	$NO_2\cdot$	$HO\cdot$	$HOO\cdot$
	1	-2.49	-	-9.74	20.28
	2	1.94	-	-7.24	21.61
	3	-7.17	27.49	-10.95	16.19
	4	-1.46	-	-6.22	22.66
	5	-2.11	-	-13.71	16.10
	6	12.74	-	1.89	30.41
	8	0.33	-	-10.95	18.80
	9	2.32	-	-10.91	21.19
	10	-14.97	-	6.72	-
	11	-13.66	22.5	-16.34	12.92
	12	21.88	-	4.21	34.88
	13	4.81	-	-1.89	26.52
	14	1.94	-	-2.58	26.59
	15	-13.07	-	-17.42	11.72
	16	23.75	-	7.18	38.32
	18	3.30	-	-6.32	26.40
	19	21.34	-	-11.75	18.93
	20	12.43	-	-	-
	23	-0.90	-	-	-
	30	-15.25	-	-	-
	31	-7.93	-	32.59	55.28

Tabla 5.12: Energías libres de Gibbs para la formación del aducto entre la 3-hidroxicinurenina y los radicales libres $CH_3O\cdot$, $NO_2\cdot$, $HO\cdot$ y $HOO\cdot$.

En las figuras siguientes se muestran las estructuras correspondientes a los aductos formados con los diferentes radicales. Para los radicales $CH_3O\cdot$ y $HO\cdot$ se presentan únicamente los 5 aductos con energías menores.

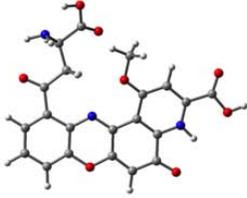
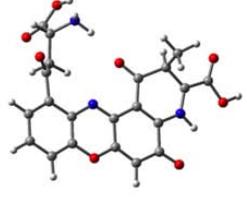
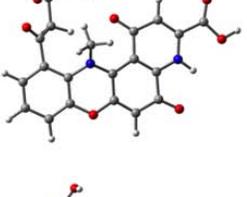
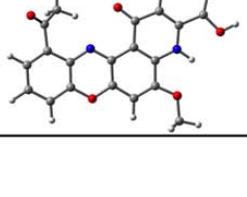
ΔE kcal/mol	Aductos
7.31	
2.18	
1.59	
0.27	
0.00	

Figura 5.35: Aductos formados entre la xantomatina y el radical libre $HC_3O\cdot$. Se muestra la diferencia de energía con el más estable de los aductos.

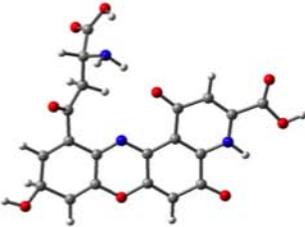
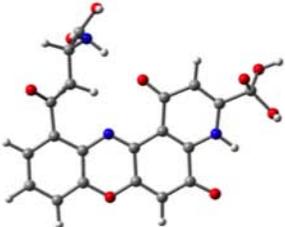
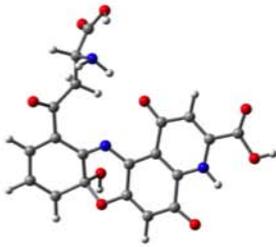
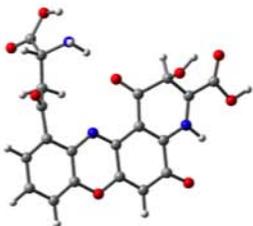
ΔE kcal/mol	Aductos
6.47	
5.67	
3.71	
1.08	
0.00	

Figura 5.36: Aductos formados entre la xantomatina y el radical libre $HO\cdot$. Se muestra la diferencia de energía con el más estable de los aductos.

Finalmente, para la omatina D se encuentran los valores para la energía libre de Gibbs de la formación del aducto mostradas en la Tabla 5.13.

	Átomo	ΔG (Kcal/mol)			
		$CH_3O\cdot$	$NO_2\cdot$	$HO\cdot$	$HOO\cdot$
	1	7.10	-	-5.98	-
	2	-1.60	26.75	-10.62	12.62
	3	0.85	30.11	-7.13	18.97
	4	-2.27	28.85	-8.72	20.09
	5	-	-	-	115.17
	6	4.58	-	-10.93	-
	8	-4.25	-	-18.31	11.67
	9	2.29	-	-12.21	-
	11	1.50	30.94	-5.27	21.21
	13	11.61	-	-	-
	14	10.50	-	2.08	30.01
	15	-11.83	20.60	-16.96	11.53
	16	26.53	-	6.27	38.88
	18	4.90	-	-3.85	-
	19	20.84	-	7.69	-
	20	14.49	-	-	-
	22	14.14	-	0.12	30.98
	23	6.17	-	-	-
	27	22.23	-	-	-
	30	-4.78	-	-	-
	34	-52.81	-	-	-

Tabla 5.13: Energías libres de Gibbs para la formación del aducto entre la 3-hidroxicinurena y los radicales libres $CH_3O\cdot$, $NO_2\cdot$, $HO\cdot$ y $HOO\cdot$.

En este caso también se tienen energías libres de Gibbs negativas al formar el aducto con el radical $CH_3O\cdot$, sin embargo, al comparar con la xantomatina, son menos los sitios en que puede formar el aducto. También se puede observar que las energías obtenidas son menos negativas que para la xantomatina. No se logró obtener la mayoría de las geometrías para el aducto cuando se realiza la optimización con los radicales $NO_2\cdot$ y $HOO\cdot$, ya que las estructuras se disocian. Como ejemplo de lo anterior se tiene al $HOO\cdot$, el cual se rompe enlazando un átomo de oxígeno a la molécula y dejando un HO libre.

De acuerdo con estos resultados preliminares, la formación del aducto es un mecanismo viable para todos los omocromos con el radical $HO\cdot$, el cual como se sabe es una especie muy reactiva y por lo tanto no es el mejor descriptor de la reactividad de una molécula. Sin embargo, para la xantomatina y la omatina D se presentan reacciones exérgicas para el aducto con el radical $CH_3O\cdot$, lo cual podría indicar que estas moléculas tienen una capacidad antirradical mayor y por lo tanto podrían ser mejores antirradicales que el resto de los omocromos.

La formación del aducto también puede ser analizada a través de las barreras de reacción y los estados de transición, sin embargo, debido a los resultados encontrados al respecto para

la transferencia de átomo de hidrógeno, se decidió no realizar este análisis ya que no se tiene la certeza de que la metodología para la descripción de los estados de transición es adecuada.

5.2. Cúmulos mixtos de oro-boro

Optimización de las geometrías

Las geometrías optimizadas para los cúmulos que contienen un átomo de boro sustituyendo a un átomo de oro se reportan en la Figura 5.37. Estas estructuras son planas y tienen la particularidad de que el átomo de boro está unido a tres átomos de oro formando una estructura tipo triangular (excepto Au_2B y Au_7B).

De la figura se puede observar que a excepción de Au_5B y Au_6B los cúmulos son muy simétricos y pertenecen al grupo C_{2V} . Los cúmulos con 5 y 6 átomos de oro presentan una distorsión. En la mayoría de los cúmulos mixtos presentados en la Figura 5.37 el átomo de boro prefiere estar en una configuración en la que se encuentre enlazado a tres átomos de oro. Esta característica no se cumple en el caso de Au_2B y Au_7B .

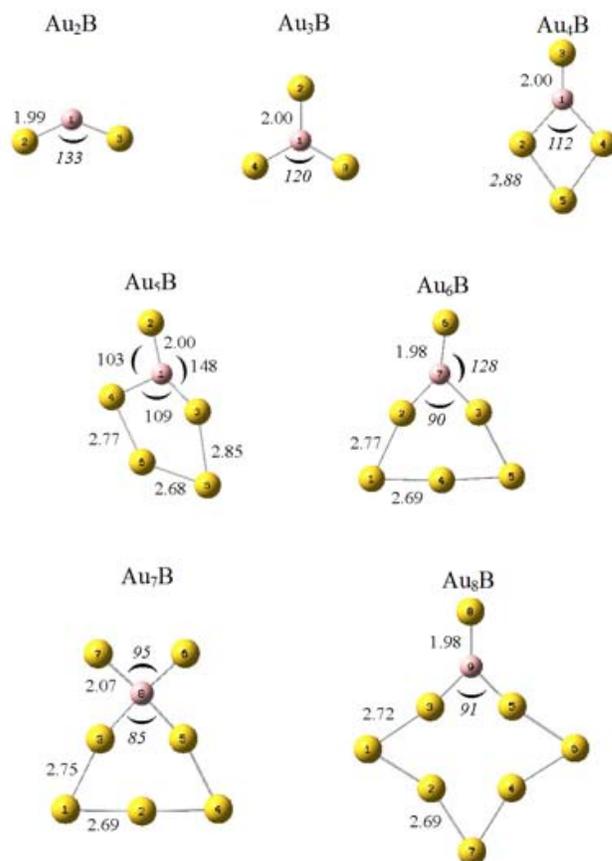


Figura 5.37: Geometrías optimizadas para cúmulos de oro a los que se les ha sustituido un átomo de boro. Se muestran las distancias (A) y ángulos (°) representativos para cada estructura.

Reactividad

Transferencia electrónica

Como se mencionó anteriormente, en el caso de los cúmulos resulta más adecuado estudiar la transferencia parcial y no la de un sólo electrón. Por esta razón el proceso de transferencia electrónica se evaluó mediante el Mapa Donador Aceptor realizado considerando a las cantidades nombradas en este trabajo como electronegatividades donadora χ^- y aceptora χ^+ . El mapa se puede examinar por regiones como muestra la Figura 5.36. Tomando en cuenta la relación que existe entre las electronegatividades y las energías de ionización EI y afinidades electrónicas AE verticales, se infiere que en la región superior derecha se ubicarán aquellos sistemas moleculares que son buenos aceptores pero malos donadores de electrones. El comportamiento contrario ocurrirá para sistemas que se encuentren en la región inferior

izquierda. Aquellas moléculas que no sean ni buenas aceptoras ni buenas donadoras de carga se encontrarán en la región caracterizada por valores altos de χ^- y valores pequeños de χ^+ , mientras que las que sean tanto buenas donadoras como buenas aceptoras se caracterizarán por presentar valores altos de χ^+ y pequeños de χ^- . De esta forma, sistemas que se encuentren en la región inferior izquierda cederán electrones fácilmente a sistemas de la región superior derecha.

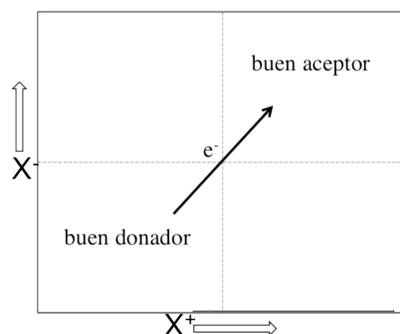


Figura 5.38: Mapa Donador Aceptor. Se muestran las regiones en que se encuentran los buenos donadores y los buenos aceptores de electrones. La transferencia electrónica se da en dirección a la flecha.

El cálculo de las electronegatividades aceptora y donadora se obtuvo a partir de las energías de ionización y afinidades electrónicas verticales. La Tabla 5.14 muestra los valores obtenidos para cada uno de los cúmulos de oro, tanto para los de oro como para los mixtos de oro-boro.

Estructura	EI (eV)	AE (eV)	χ^- (eV)	χ^+ (eV)
Au_3	8.48	3.44	7.22	4.70
Au_4	7.95	2.53	6.59	3.88
Au_5	7.55	3.08	6.44	4.20
Au_6	8.51	2.03	6.89	3.65
Au_7	7.27	3.26	6.27	4.26
Au_8	8.10	2.66	6.74	4.02
Au_9	7.15	3.46	6.23	4.39
Au_2B	7.53	1.74	6.08	3.19
Au_3B	8.57	1.46	6.79	3.24
Au_4B	7.12	2.53	5.97	3.67
Au_5B	7.86	7.86	6.45	3.63
Au_6B	7.53	3.16	6.44	4.25
Au_7B	7.55	1.97	6.15	3.36
Au_8B	7.24	3.15	6.21	4.17

Tabla 5.14: Valores para la energía de ionización I , afinidad electrónica A , electronegatividad donadora χ^- y aceptora χ^+ para cúmulos de oro y cúmulos mixtos de oro-boro.

La Figura 5.39 muestra el mapa de electronegatividades aceptora y donadora para los cúmulos de oro a los que se les ha sustituido un átomo de boro. A manera de comparación, se presentan

los cúmulos formados únicamente por átomos de oro. Se puede observar que Au_3 resulta ser el mejor aceptor (peor donador) de electrones. Asimismo, se puede decir que en general, los cúmulos de oro-boro reaccionarán mejor con buenos aceptores de electrones que los cúmulos de oro.

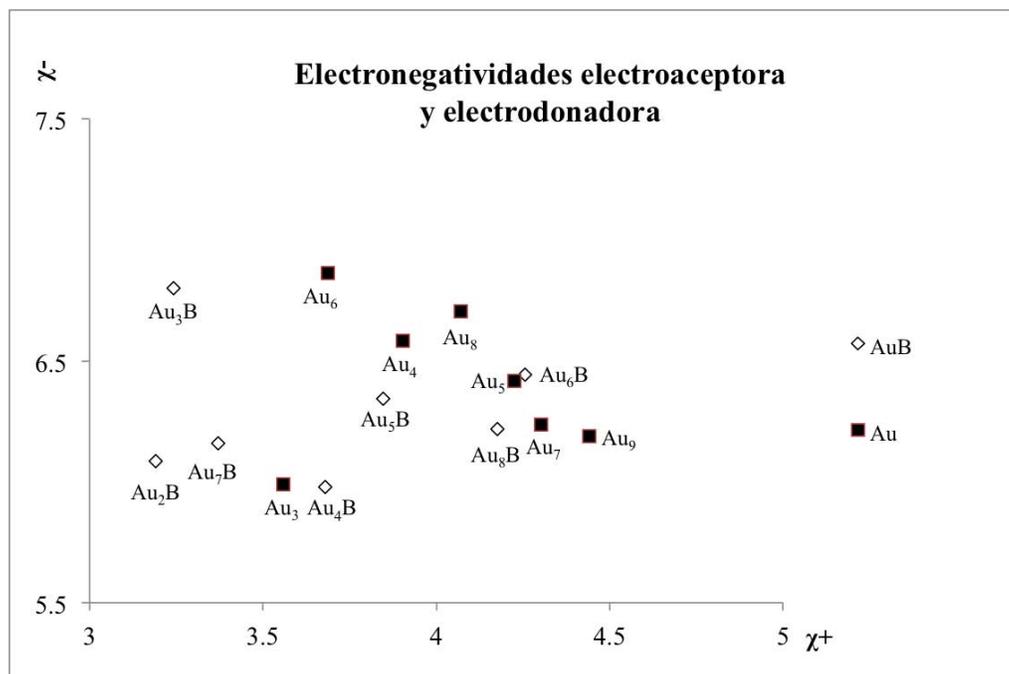


Figura 5.39: Mapa Donador Aceptor en términos de las electronegatividades aceptora y donadora. Se compara la capacidad de transferir electrones de los cúmulos de oro y los cúmulos mixtos de oro-boro.

Superficies de potencial electrostático

Tanto para los cúmulos de oro como para los cúmulos mixtos de oro-boro se obtuvieron las superficies de potencial electrostático con la finalidad de analizar la distribución de carga en cada uno de ellos. Los resultados se muestra en la Figura 5.40.

A partir de la Figura 5.40 se puede observar que en el caso de los cúmulos formados exclusivamente por átomos de oro, la zona de mayor densidad electrónica se encuentra en la red formada por los átomos (zona roja). Por otro lado la región azul, la cual indica una baja densidad electrónica se encuentra localizada en los bordes de los cúmulos. Al introducir el átomo de boro, la simetría de los cúmulos se modifica y se reduce la densidad electrónica en la red formada por los átomos (región amarilla). Se puede observar que la región en la que se encuentra el átomo de boro corresponde a una zona de densidad muy baja. Tomando estas diferencias en consideración, es de esperar que las variaciones en la densidad electrónica se vean reflejadas en la reactividad de los cúmulos.

Un análisis complementario para el estudio de la reactividad de estos sistemas podría ser el análisis de las funciones de Fukui o las cargas parciales. En cuanto a las funciones de Fukui se

debe mencionar que al realizar el cálculo de los valores para el ataque radicalario se observan valores negativos y de magnitud muy pequeña. Este análisis se deja como trabajo a futuro.

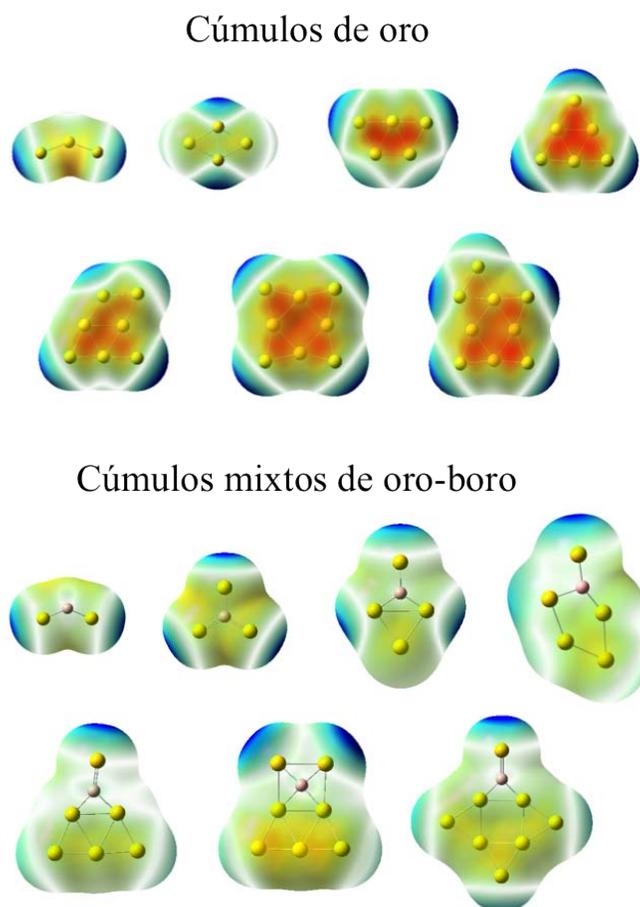


Figura 5.40: Superficies de potencial electrostático para cúmulos puros de oro

Reactividad

Con la finalidad de verificar si existen diferencias en la reactividad, se realizó la optimización de las geometrías para cúmulos de 2, 3 y 4 átomos unidos a las especies OH^- , $OH\cdot$ y H^+ en diferentes sitios. Se consideraron cúmulos de oro y cúmulos mixtos de oro-boro. La reactividad se estudió obteniendo las energías libres de Gibbs de formación. Los resultados se muestran en las figuras 5.41 y 5.42.

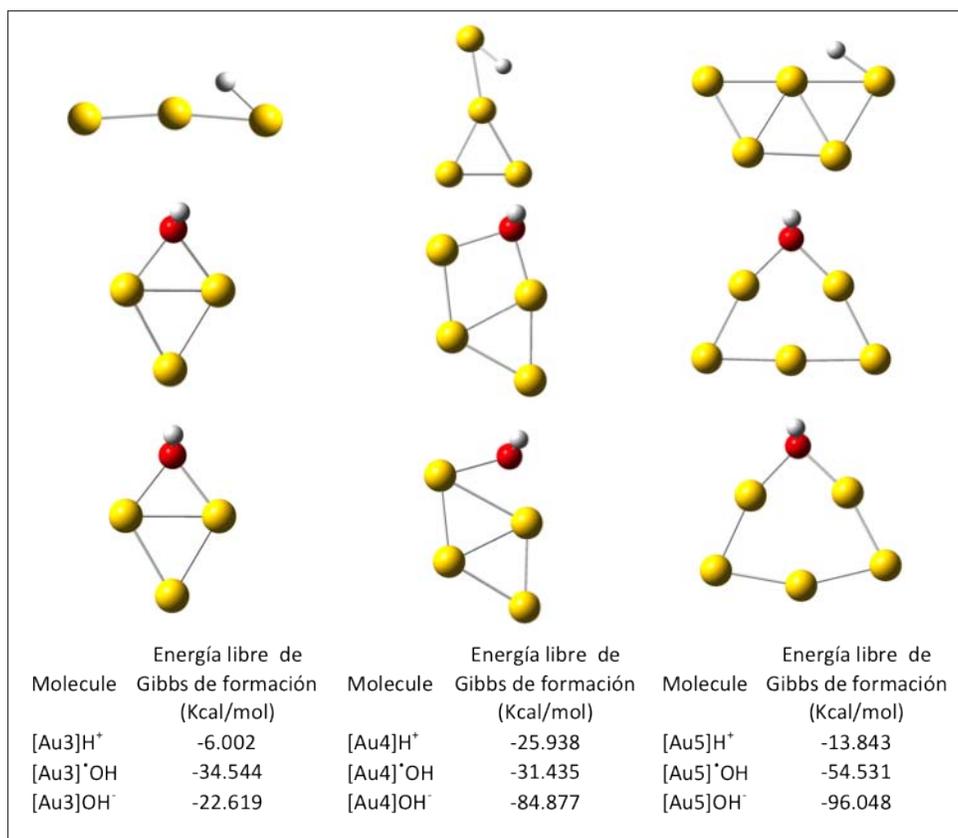


Figura 5.41: Valores para las energías libres de Gibbs de formación para cúmulos de oro unidos a las especies OH^- , $OH\cdot$ y H^+

En la Figura 5.41 se puede observar que las estructuras obtenidas presentan una geometría tal que los átomos de oro se encuentran en un mismo plano. Al considerar el cúmulo Au_3 se observa que todas las energías libres de Gibbs son negativas, por lo que se trata de reacciones exergónicas. En este caso, la reacción más exergónica corresponde al radical $OH\cdot$ y la menos exergónica (o menos negativa) a la especie H^+ . De igual forma se observa que en la estructura para $[Au_3H]^+$ los átomos de oro se encuentran ordenados de forma lineal, mientras que para las otras dos estructuras se tiene una geometría similar a un rombo. Para el cúmulo formado por cuatro átomos de oro Au_4 la reacción más exergónica se obtiene con la especie aniónica OH^- , para la cual se obtiene un valor de -84.877 kcal/mol. Para el cúmulo Au_5 nuevamente se obtiene que la reacción más exergónica corresponde también a la especie aniónica OH^- . Al comparar los valores obtenidos para la energía libre de Gibbs de formación en cúmulos de oro se encuentra que la reacción más exergónica es aquella que involucra al cúmulo Au_5 y la especie aniónica OH^- .

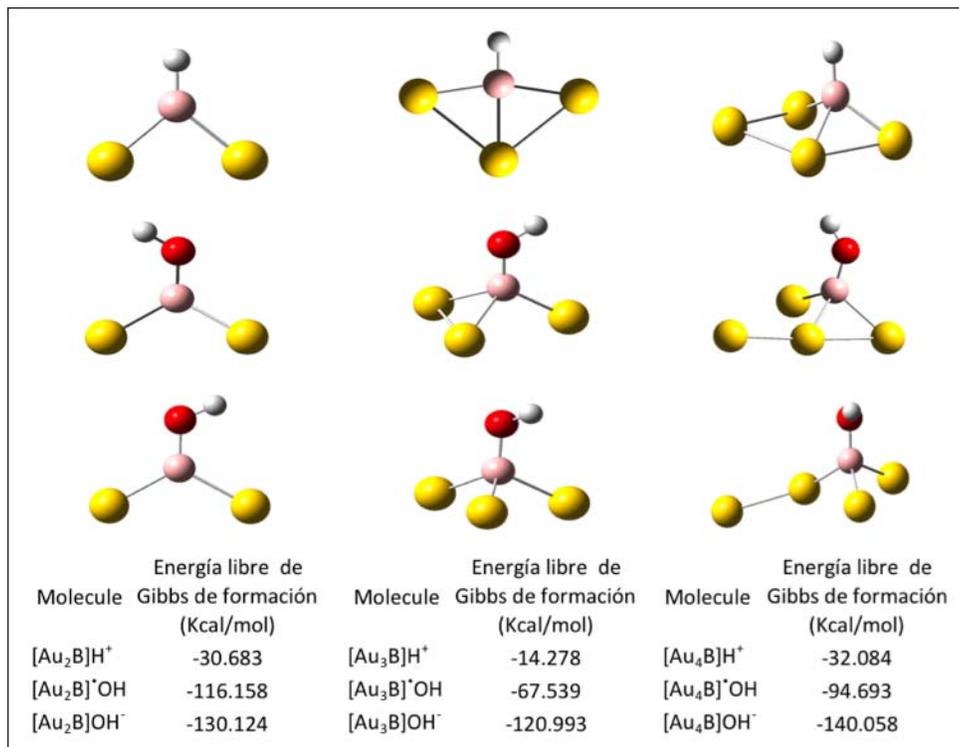


Figura 5.42: Valores para las energías libres de Gibbs de formación para cúmulos mixtos de oro-boro unidos a las especies OH^- , $OH\cdot$ y H^+

En la Figura 5.42 se muestran las estructuras obtenidas para los cúmulos mixtos de oro-boro al enlazarse con las especies OH^- , $OH\cdot$ y H^+ . Las geometrías de los cúmulos mixtos de oro-boro corresponden a figuras tridimensionales y no planas como en el caso de los cúmulos de oro. En este caso las geometrías obtenidas al considerar las especies OH^- y $OH\cdot$ se asemejan a tetraedros. Todas las estructuras presentan energías libres de Gibbs negativas indicando reacciones exérgicas. Para el cúmulo Au_2B se encuentra que la reacción más exérgica se da con la especie aniónica OH^- . Los valores de la energía indican que la reacción entre Au_3B es más exérgica cuando se considera a la especie aniónica OH^- . Finalmente, las estructuras correspondientes al cúmulo Au_4B presenta una energía libre de Gibbs menor para la especie aniónica OH^- .

Al comparar las energías libres de Gibbs de formación obtenidas para los cúmulos de oro con las correspondientes para los cúmulos con un átomo de boro, se observa que las reacciones de los cúmulos oro-boro son más exergónicas que las correspondientes de átomos de oro, excepto en el caso de $[Au_4H]^+$. Sin embargo, al hacer la comparación de las electronegatividades donadora y aceptora entre Au_4 y Au_3B es posible ver que Au_4 resulta mejor donador de electrones que Au_3B . Este comportamiento no se observa en el caso de Au_3 y Au_5 . Entonces, es posible decir que la capacidad de donar electrones se relaciona directamente con la reactividad de estos sistemas. Además, de acuerdo con las superficies de potencial electrostático, la reacción se lleva a cabo a través del átomo con menos densidad electrónica en cualquier caso.

En cuanto a la actividad antirradical, en particular con el radical $OH\cdot$, se encuentra que al considerar cúmulos de 3, 4 y 5 átomos, los cúmulos mixtos de oro boro muestran energías libres de Gibbs de formación mucho menores (incluso más de 30 kcal/mol de diferencia con la energía de los cúmulos de oro), lo que significa que el introducir un átomo de boro en cúmulos de oro mejora su capacidad antirradical significativamente. En el caso de los cúmulos de 3 átomos (Au_3 y Au_2B) se observa la mayor diferencia de energías de formación (81 kcal/mol) por lo que puede considerarse al Au_2B como el mejor antirradical de los cúmulos estudiados. De los resultados presentados en las tablas 5.41 y 5.42 no es posible inferir una relación entre el tamaño de los cúmulos y su capacidad antirradical.

Bibliografía del capítulo

- [1] Annia Galano, Juan Raúl Alvarez-Idaboy, Misaela Francisco-Márquez, and Manuel E Medina. A quantum chemical study on the free radical scavenging activity of tyrosol and hydroxytyrosol. *Theoretical Chemistry Accounts*, 131(3):1–12, 2012.
- [2] Ana Martínez, Elizabeth Hernández-Marin, and Annia Galano. Xanthonas as antioxidants: a theoretical study on the thermodynamics and kinetics of the single electron transfer mechanism. *Food & function*, 3(4):442–450, 2012.
- [3] E Proynov and J Kong. Assessment of a new hybrid functional on thermochemistry, metal–ligand bonding and reaction barriers. *Theoretical Aspects of Catalysis*, 3:1–9.
- [4] Mickaël Riou and Jean-Philippe Christidès. Cryptic color change in a crab spider (*Misumenops vatio*): identification and quantification of precursors and ommochrome pigments by hplc. *Journal of chemical ecology*, 36(4):412–423, 2010.
- [5] Donald G Truhlar and Bruce C Garrett. Variational transition-state theory. *Accounts of Chemical Research*, 13(12):440–448, 1980.

- [6] Donald G Truhlar, Alan D Isaacson, and Bruce C Garrett. Generalized transition state theory, 1985.
- [7] Yan Zhao and Donald G Truhlar. Density functionals with broad applicability in chemistry. *Accounts of chemical research*, 41(2):157–167, 2008.

Capítulo 6

Conclusiones

En el presente trabajo de tesis se realizó el análisis teórico de la capacidad antirradical de los pigmentos omocromos kinurenina, ácido kinurénico, 3-hidroxi-kinurenina, xantomatina y omatina D. Al mismo tiempo se estudió el efecto de introducir un átomo de boro en cúmulos de oro de hasta nueve átomos. A continuación se presentan las conclusiones derivadas del análisis para cada uno de estos sistemas.

En las siguientes secciones se presentan las conclusiones para cada uno de los objetivos específicos planteados tanto para omocromos como para cúmulos mixtos de oro-boro.

6.1. Omocromos

Estructuras más estables

A partir del análisis conformacional y la posterior optimización de las geometrías para los omocromos se encontró que las estructuras más estables corresponden a aquellas que presentan la mayor cantidad de puentes de hidrógeno formados entre los átomos de estos pigmentos. En general, estos puentes de hidrógeno involucran átomos de nitrógeno de grupos amino y átomos de oxígeno de grupos hidroxilo. El ácido kinurénico es el único omocromo que presenta una estructura plana. Al girar diferentes ángulos diedros de las moléculas y analizar la curva de energía potencial se encontró que las estructuras más estables obtenidas del análisis conformacional corresponden a mínimos globales. Estos resultados se encontraron al realizar el análisis de las estructuras en fase gas.

Inclusión del disolvente

Los parámetros geométricos de las estructuras de mínima energía no se modifican significativamente al incluir agua durante o después del proceso de optimización. De igual forma, la formación de puentes de hidrógeno y la energía de la molécula no se ven modificadas por la inclusión del medio acuoso. Para la molécula de xantomatina se encuentra una diferencia entre la estructura más estable obtenida en fase gas y la obtenida con medio polar, sin embargo este cambio no es significativo, ya que las estructuras no difieren en más de 1 kcal/mol.

Cuando se considera un medio polar, se encuentra la presencia de los zwitteriones de las moléculas kinurenina, 3-hidrokinurenina, xantomatina y omatina D.

Caracterización

Las longitudes de onda de los omocromos no zwitterion se encuentran entre los 332 nm y los 486 nm. Al comparar con los valores reportados en la literatura se encuentra que los valores experimentales para λ son un poco mayores que las calculadas, pero se ubican en la misma región del espectro y el error asociado a cada valor, aunque no es pequeño, nunca excede el 13%. El valor más pequeño para la longitud de onda corresponde al ácido kinurénico (332 nm) y el más grande a la omatina D (486 nm). Los resultados muestran que la longitud de onda de absorción incrementa su valor conforme la molécula incrementa su tamaño. Así la omatina D que es el omocromo más grande, tiene la mayor longitud de onda. Este resultado se asocia a la deslocalización de los electrones, ya que mientras mayor es la molécula se encuentran más deslocalizados disminuyendo así la energía de excitación. Los resultados obtenidos para las especies zwitterion no difieren significativamente de los encontrados para las especies no zwitterion, por lo que no es posible discriminar cuál de las dos especies neutras contribuye en mayor o menor medida al espectro de absorción reportado experimentalmente.

Actividad antirradical

Se realizó un análisis de la transferencia electrónica entre los pigmentos neutros y aniónicos y diferentes radicales libres ($OH\cdot$, $OOH\cdot$, $NO_2\cdot$ y $CH_3O\cdot$). Se encontró que los pigmentos actúan como donadores de carga frente a los radicales libres. Para el caso de los omocromos no zwitterion la transferencia electrónica es un mecanismo termodinámicamente viable únicamente con el radical $OH\cdot$ mientras que al considerar a los zwitteriones y a los aniones se encuentra que la transferencia electrónica es posible con todos los radicales considerados. La capacidad de donar carga de la omatina D es similar a la de los carotenoides astaxantina y β -caroteno, aunque estos últimos son mejores antirradicales. Debido a que sin importar la

naturaleza de la molécula (neutra, zwitterion o aniónica) siempre se encuentra que la omatina D tiene la capacidad de donar electrones a los radicales libres, se considera que este pigmento actúa como el mejor antirradical.

La estabilización de los radicales libres mediante la transferencia de un átomo de hidrógeno es un proceso termodinámicamente posible para todos los pigmentos. El valor más pequeño para la energía de disociación se obtiene para la omatina D (3.01 eV). Los sitios dentro de las moléculas en los cuales se obtienen los valores más pequeños para la energía de disociación corresponden a átomos con hibridación sp^3 . En cuanto a los hidrógenos activos, se encuentra que todos los pigmentos presentan reactividad con el radical $OH\cdot$ en prácticamente todos los sitios posibles de deshidrogenación. La omatina D es el único pigmento que reacciona con los cuatro radicales considerados ($OH\cdot$, $OOH\cdot$, $NO_2\cdot$ y $CH_3O\cdot$). Por otro lado, el ácido kinurénico es el que menos sitios reactivos presenta, además de que solo reacciona con los radicales $OH\cdot$ y $CH_3O\cdot$. De acuerdo con estos resultados, la omatina D es el mejor antirradical al considerar este mecanismo.

Se obtuvieron los estados de transición para los omocromos kinurenina, ácido kinurénico y 3-hidroxikinurenina. A partir de estos cálculos se encontraron las barreras de reacción correspondientes al proceso de transferencia de átomo de hidrógeno. Para estos tres pigmentos los valores de las energías de activación son menores para la transferencia con el radical $OH\cdot$. Sin embargo, tanto para la xantomatina como para la omatina D no se encontraron los estados de transición. Se probaron dos metodologías en la búsqueda de los estados: a partir de las estructuras de los reactivos y productos y con el cálculo de la energía punto a punto a geometría fija variando la posición del átomo de hidrógeno en la trayectoria de reacción. Se plantea la posibilidad de que las barreras sean muy pequeñas, es decir que la superficie de energía potencial sea muy plana en la región en la que se encuentran los estados de transición. Al mismo tiempo, tomando en cuenta resultados reportados en la literatura, se plantea la posibilidad de que la metodología utilizada no sea la adecuada para describir los estados de transición.

Finalmente, se encontró que el mecanismo de formación del aducto es viable para todos los pigmentos y el radical $OH\cdot$, ya que se obtienen energías libres de Gibbs de formación negativas. En el caso de la xantomatina y la omatina D la formación del aducto es posible también con el radical $CH_3O\cdot$. Tomando en cuenta los sitios en que se puede dar la formación del aducto y la reactividad con los diferentes radicales, se puede decir que el mejor antirradical por este mecanismo es la omatina D.

* Los principales resultado sobre la actividad antirradical de los pigmentos omocromos se ha reportado en un artículo de investigación titulado *The antirradical capacity of ommochromes*, el cual ha sido aceptado para su publicación en la revista *Journal of Molecular Modeling*. Se anexa copia del artículo al final de esta tesis.

6.2. Cúmulos mixtos de oro-boro

Optimización de las geometrías

Para los cúmulos mixtos de oro-boro se encontró que al introducir al átomo de boro en los cúmulos de oro, estos modifican su estructura e incrementan su simetría en todos los casos. Excepto por las estructuras Au_2B y Au_7B , el átomo de boro se une preferentemente a tres átomos de oro.

Superficies de potencial electrostático

Se encontró que para cúmulos puros de oro, la densidad electrónica se encuentra concentrada en la red formada por los átomos de oro. Al sustituir un átomo de boro la superficie de potencial electrostático se ve modificada de manera tal que disminuye la densidad electrónica en la red de átomos de oro de los cúmulos. Las regiones en las que se encuentra el átomo de boro presentan baja densidad electrónica.

Reactividad

Para los cúmulos mixtos de oro-boro se encontró que al modificarse la estructura y al tener la presencia del átomo de boro, cuya electronegatividad es diferente a la del oro, se ve afectada la capacidad de donar electrones. Los cúmulos de oro presentan una menor capacidad para donar electrones respecto a los cúmulos mixtos de oro-boro.

En cuanto a la reactividad de los cúmulos con las especies H^+ , $OH\cdot$ y OH^- , se obtienen en todos los casos energías libres de Gibbs negativas indicando con ello que las reacciones son exergónicas. Las energías más negativas se obtienen para los cúmulos mixtos de oro-boro. Excepto para el Au_3 , las energías más negativas corresponden a la reacción con la especie aniónica OH^- .

La actividad antirradical de los cúmulos de oro de 3, 4 y 5 átomos es mejorada al introducir un átomo de boro ya que en todos los casos se obtienen valores menores (mas de 30 kcal/mol) para las energías libres de Gibbs de formación para los cúmulos mixtos. En mejor antirradical es el cúmulo Au_2B pues presenta la menor energía de formación. No fue posible relacionar el tamaño de los cúmulos con su capacidad antirradical.

*Los resultados para la reactividad de los cúmulos mixtos de oro-boro han sido reportados en el artículo de investigación titulado *Boron as intruder in planar gold clusters. How its presence modify reactivity?*, el cual fue publicado por la revista *Computational and Theoretical Chemistry* en el año de 2013. Se anexa copia del artículo al final de esta tesis.

Capítulo 7

Perspectivas

Derivado del análisis realizado en este trabajo, así como de los resultados obtenidos, se plantean las siguientes consideraciones a futuro:

OMOCROMOS:

- Realizar el modelado del disolvente polar de forma explícita, esto es, a partir de la inclusión de moléculas de agua en los alrededores de la molécula durante el proceso de optimización de las geometrías. Explorar los diferentes métodos reportados para modelar al medio con la finalidad de analizar las posibles diferencias en la geometría de las moléculas por la interacción con el disolvente.
- Realizar el análisis conformacional de los pigmentos no sólo con métodos de mecánica molecular, sino también evaluar la posibilidad de realizar la búsqueda utilizando desde un inicio métodos de mecánica cuántica. Realizar el modelado del medio de forma tal que en las proximidades de la molécula se utilicen consideraciones cuánticas mientras que para regiones más alejadas se incluya un medio que pueda ser modelado con métodos clásicos.
- Realizar las Superficies de Energía Potencial permitiendo a la molécula relajar su geometría en cada variación del parámetro de interés con la finalidad de evitar trabajar con curvas que presenten discontinuidades o puntos en que no sean diferenciables.
- Realizar una evaluación de qué tanto se estabilizan las moléculas por la presencia de puentes de hidrógeno a través de metodologías que miden las interacciones no covalentes.
- Analizar la cinética para los diferentes mecanismos de reacción a través de las velocidades de reacción.

- Realizar una investigación sobre las diferentes metodologías para seleccionar el funcional adecuado para la descripción de los estados de transición.
- Analizar la posibilidad de diferentes mecanismos de reacción a través de los cuales los omocromos pueden actuar como antirradicales, como por ejemplo la transferencia secuencial del protón posterior a la transferencia electrónica.
- Evaluar la reactividad de las moléculas a partir de las funciones de Fukui, cargas parciales y superficies de potencial electrostático.
- Llevar a cabo el análisis de los mecanismos de transferencia de átomo de hidrógeno y formación del aducto incluyendo el disolvente polar para considerar a las especies zwitterionicas.

CÚMULOS:

- Realizar el análisis para cúmulos con un mayor número de átomos, siempre y cuando se conserve la planaridad de los mismos.
- Estudiar la capacidad antirradical de los cúmulos de oro y los cúmulos mixtos de oro-boro con radicales libres diferentes al OH·.
- Realizar el análisis de la reactividad a través de las funciones de Fukui o las cargas parciales. Estudiar la reactividad para cúmulos con más de 5 átomos.
- Analizar la reactividad de los cúmulos de oro al utilizar sustituyentes diferentes al boro. Incluir más de un sustituyente.

Escuelas, congresos y cursos

Escuelas, congresos y cursos

Asistencia a la XI Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica en la Universidad Autónoma del Estado de México. 8, 9 y 10 de Noviembre de 2012.

Presentación del trabajo *El boro como intruso en cúmulos de oro. ¿Cómo afecta su presencia a la reactividad?* en la XII Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica en la Universidad Nacional Autónoma de México, Campus Juriquilla, Querétaro, del 13 al 16 de Noviembre de 2013.

Asistencia al Tercer Congreso de alumnos del Posgrado, UNAM. 23 a 25 de abril de 2013.

Asistencia al curso *Molecular Dynamic Simulation of particle Formation*, impartido dentro de la XIII Escuela de Ciencia e Ingeniería de Materiales. 24 al 28 de junio de 2013.

Presentación del trabajo *Análisis conformacional y actividad antirradical de pigmentos omocromos* en el Segundo Simposio de Estudiantes Asociados al Instituto de Investigaciones en Materiales, UNAM. Julio 30 a 1 de agosto de 2014.

Asistencia al curso *Modelado computacional de Materiales Biológicos*, impartido dentro de la XII Escuela de Ciencia e Ingeniería de Materiales. 23 al 27 de junio de 2014.

Asistencia al curso *Materiales Funcionales*, impartido dentro de la XII Escuela de Ciencia e Ingeniería de Materiales. 23 al 27 de junio de 2014.

Presentación del trabajo *Actividad antirradical de Pigmentos Omocromos* en el Quinto Congreso de Alumnos del Posgrado, UNAM. 23 al 25 de marzo de 2015.

Presentación del trabajo *Porfirinas que colorean tejidos y protegen neuronas* en la XIV Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica en el Centro Universitario Tonalá, Guadalajara, del 19 al 21 de noviembre de 2015.

Antiradical capacity of ommochromes

Yanet Romero¹ · Ana Martínez¹

Received: 23 November 2014 / Accepted: 20 July 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

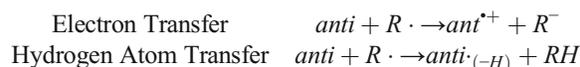
Abstract Ommochromes are colored substances that apparently function as biological signals among arthropods and insects. These substances may prevent oxidative stress by scavenging free radicals. Two principal mechanisms exist for scavenging free radicals: the electron transfer and hydrogen atom transfer. In this investigation, a theoretical study of the antiradical capacity of five ommochromes was performed within the density functional theory framework. Vertical ionization energy and vertical electron affinity were used to study the electron transfer mechanism between ommochromes and four free radicals: $\text{CH}_3\text{O}\cdot$, $\text{NO}_2\cdot$, $\text{HO}\cdot$, and $\text{HOO}\cdot$. For the hydrogen transfer mechanism, dissociation energy (D_0) and Gibbs free energy were calculated, taking into account hydrogen atoms at different positions in the ommochromes. Both mechanisms are thermodynamically possible. The best antiradical is ommatin D. The UV/VIS spectra for ommochromes were obtained with ommatin D registering as the ommochrome with the

greatest λ_{max} value. In summary, ommatin D is the best antiradical and also the redder molecule. These results are important and may help to elucidate the function of these molecules in the animal kingdom.

Keywords Biological pigments · Antioxidants · DFT calculations · Donor acceptor map

Introduction

Free radicals present one or more unpaired electrons. Usually these are unstable and very reactive with other chemical species. The presence of free radicals causes what is known as oxidative stress, implicated in the development of a large number of health disorders [1–9]. Antiradicals are chemical compounds that are able to scavenge free radicals and therefore contribute to the control of oxidative stress. Oxidative stress occurs when the number of free radicals exceeds antiradicals. Two possible mechanisms exist for scavenging free radicals; the electron transfer and the hydrogen atom transfer [10]. These mechanisms can be represented as follows:



In these representations, *anti* is any antiradical molecule, $R\cdot$ is the free radical, and $\text{anti}_{(-H)}\cdot$ is the dehydrogenated antiradical molecule.

There are many molecules in nature that act as effective antiradicals [11–17]. These can be either colorless or colored. Carotenoids and psittacofulvins comprise red and yellow substances and an example of these colored antiradicals are found in the feathers of birds. Likewise, ommochromes are colored substances that may act as

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00894-015-2773-3) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Ana Martínez
martina@unam.mx

¹ Instituto de Investigaciones en Materiales, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, P.O. Box 70-360, Coyoacán 04510, D. F., Mexico

biological signals among arthropods and insects [18, 19]. Experimental results show that ommochromes exhibit redox properties, enabling them to be either electron-donors or electron-acceptors [20, 21]. Apparently, these substances protect the bodies of insects against UV photodestruction.

Kynurenine, kynurenic acid, 3-hydroxykynurenine, xanthommatin, and ommatin D are all ommochromes. They are the main products of the metabolic pathway of tryptophan in invertebrates [22]. Previous results indicate that kynurenine, kynurenic acid, and 3-hydroxykynurenine present antioxidant properties, however other reports classify 3-hydroxykynurenine and kynurenic acid as able to induce oxidative damage [20, 21]. This has been associated with a number of neurological and psychiatric disorders [23–25]. The oxidative damage produced by ommochromes is related to the imbalance between neuroprotective and neurodegenerative metabolites in the kynurenine pathway.

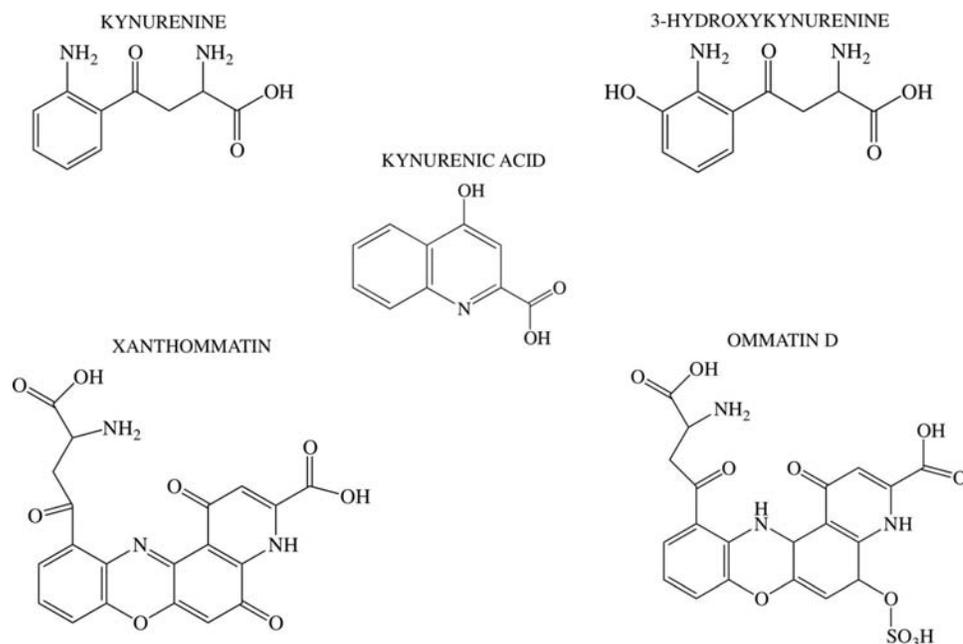
Results reported in the literature that refer to the antiradical properties of certain ommochromes are all experimental [20, 21, 23, 26]. In order to elucidate the possible mechanisms and reactivity of these molecules, it is important to also investigate these ommochromes from a theoretical point of view. For this reason, we present a theoretical study of the scavenge free radical capacity of five ommochromes (Fig. 1). Two possible reaction mechanisms, electron transfer and hydrogen atom transfer, are analyzed. The antiradical capacity of ommochromes is compared to previous results for carotenoids [11, 12, 15, 16]. To compare with the experimental values [18, 26] the UV/VIS spectra of neutral ommochromes are obtained, assuming that water is the solvent.

Computational details

Different conformers of ommochromes were generated using a systematic search with a force field MMFF94 [27–31]. One hundred forty conformers for kynurenine and 3-hydroxykynurenine, 70 for xanthommatin and ommatin D, and seven for kynurenic acid were used as initial geometries that were fully optimized at density functional theory level. Calculations related to geometries optimization and antiradical analysis of ommochromes were undertaken using Gaussian 09 implementation [32]. The geometries of all conformers were fully optimized at B3LYP/6-311G+(d,p) level of theory [33–35]. In order to verify optimized minima, harmonic analyses were performed and local minima were identified (zero imaginary frequencies). Since the geometries of all the conformers were fully optimized, we are confident that the reported results represent global minimum. The most stable conformers are included in Tables S1 to S5. As can be seen, there are five conformers with similar stability. All these structures could be present in an experiment. The conclusions of this investigation will be the same for these conformers and for this reason in what follows we will present only results for the most stable structures.

Two mechanisms to prevent oxidative stress were analyzed for the most stable conformers. To investigate the electron transfer mechanism, calculations have been carried out using the B3LYP hybrid HF-density functional and the 6-311+G(d, p) basis set. Vertical ionization energy (IE) and vertical electron affinity (EA) were obtained from single point calculations of cationic and anionic molecules, using the optimized structure of the neutrals.

Fig. 1 Structural formula of ommochromes under study



Since the implicit consideration of the medium does not represent significant differences in the optimized structures (see Table S6 of Supplementary material), solvent effects were included by single point calculations using SMD solvation model [36] with water to mimic polar environment. In order to analyze the effect of hydrogen bonds we also added water molecules explicitly. Table S7 reports the optimized structures with water molecules included. As expected, some bond distances are different due to the presence of the hydrogen bonds. However, with the values of IE and EA we arrive to the same conclusions for both systems (with and without molecules of water explicitly included) and therefore, we consider that the hydrogen bonds do not determine the antiradical properties of these compounds.

For the hydrogen atom transfer mechanism, the capacity of ommochrome to scavenge free radicals was analyzed through the dissociation energy of one hydrogen atom and using the Gibbs free energy for the hydrogen transfer reaction between ommochromes and four free radicals ($\text{CH}_3\text{O}\cdot$, $\text{NO}_2\cdot$, $\text{HO}\cdot$, and $\text{HOO}\cdot$). Free radicals considered in this study were selected to be representative for containing oxygen, carbon, and nitrogen atoms. The UV-visible spectra were computed with time-dependent density functional theory (TDDFT) at B3LYP/6-311G+(d,p) level of theory considering water as solvent.

Results and discussion

The optimized structures of the most stable conformers for each ommochrome in gas phase are reported in Fig. 2. Bond distances and angles are also included. All molecules present intramolecular hydrogen bonds (dot lines) that stabilize the structures. Kynurenic acid is the only molecule in Fig. 2 that is

planar. The other four molecules present a number of atoms out of the plane. Kynurenine and 3-hydroxykynurenine are very similar; structures differ in terms of the presence of a single OH that forms an extra hydrogen bond with the amino group.

Table 1 reports the UV-visible maxima absorption wavelength (λ_{max}) of ommochromes in water. Kinurenine and kynurenic acid present the smallest λ_{max} . The longest λ_{max} is for ommatin D, which is also the largest molecule. Apparently, as the size of the molecule increases the electrons become more delocalized, excitation energy decreases and consequently λ_{max} increases. The comparison of the theoretical results with available experimental values reported previously [18, 26] indicates that theory and experiment concur well. The calculated λ_{max} values are overestimated in comparison with the experimental data. The λ_{max} of kynurenine, kynurenic acid and 3-hydroxykynurenine are located within the ultraviolet region. Xanthommatin and ommatin D present λ_{max} in the visible violet-blue region of the spectrum. In spite of the differences in absolute values, experimental and theoretical data mainly conform, since values for λ_{calc} are located in the same region as λ_{exp} .

The capability to donate or accept electrons can be qualitatively studied with reference to a full-electron donor acceptor map (FEDAM), which is an effective representation for studying the antiradical capacity of any molecule. FEDAM was reported previously [12, 15] and is included in Fig. 3 to facilitate the discussion. Reduced IE values imply that the molecule is an effective electron donor. Large EA values indicate that the molecule is an effective electron acceptor. Molecules situated up to the right of FEDAM are effective electron acceptors. Those localized down to the left are effective electron donors. Electrons will be transferred from systems that are down to the left, to those situated up to the right. With completely different molecules, the comparison is also valid.

Fig. 2 Optimized structures of ommochromes. Distances (Å) and angles (°) are included

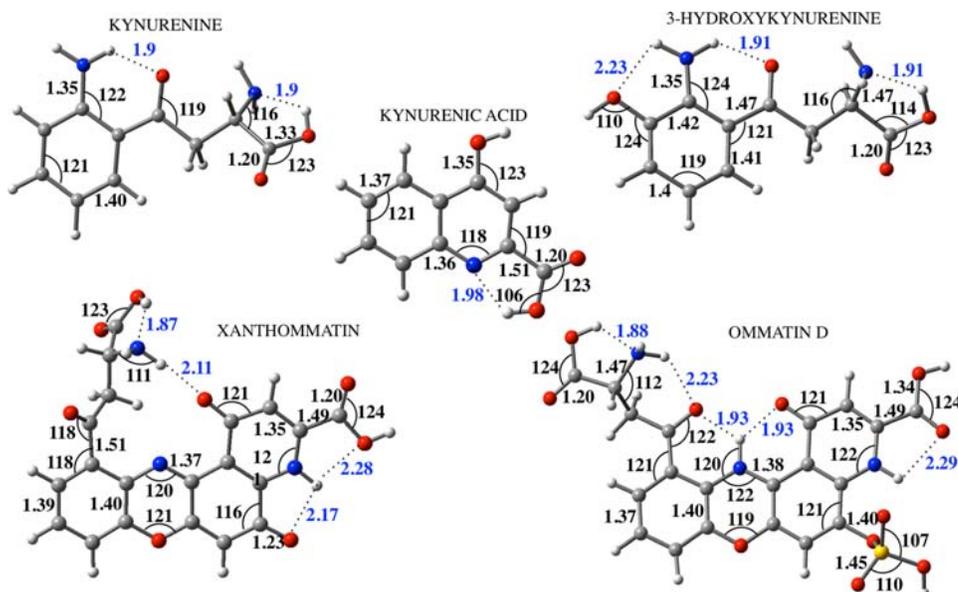


Table 1 Experimental and calculated data for the UV/VIS spectra of ommochromes

	Solvent = water			
	Experimental λ_{\max}	Calculated λ_{\max}	Oscillator strength	$\lambda_{\text{exp}}/\lambda_{\text{calc}}$
Kynurenine	363	248	0.01	1.46
Kynurenic acid	332	252	0.54	1.31
3-hydroxykynurenine	373	267	0.20	1.39
Xanthommatin	459	440	0.56	1.04
Ommatin D	486	474	0.20	1.02

In Fig. 3 we included β -carotene and astaxanthin that are very different molecules, in order to compare the antiradical capacity of these molecules with those for ommochromes.

Figure 3 presents the FEDAM for the systems being studied, with water as the solvent. As is evident, ommochromes are down to the left and will transfer electrons to free radicals that are up to the right.

It was previously reported [17] that the condition of $IE_d < EA_a$ must be fulfilled, in order to have an exergonic electron transfer reaction (IE_d indicates the vertical ionization energy of electron donor and EA_a indicates the vertical electron affinity of electron acceptor). The location in the FEDAM helps to determine which molecule is the electron donor and which the electron acceptor. Likewise, Fig. 3 indicates that ommochromes will always be the electron donors and free radicals the electron acceptors. Table 2 presents the values of IE and EA for ommochromes and free radicals in water. $IE_d < EA_a$ only in the case of kynurenine, 3-hydroxykynurenine, and ommatin D, with $\text{HO}\cdot$ as the electron acceptor. This means that the electron transfer to $\text{HO}\cdot$ is exergonic only for kynurenine, 3-hydroxykynurenine, and ommatin D. Similarly, ommatin D is the molecule with the lowest EI value and

therefore the best electron donor. Consequently, it represents the best antiradical molecule among the ommochromes that were studied.

The results for some yellow and red carotenoids have been reported previously [11, 12, 16]. Carotenoids are colored substances present in nature that are good antiradicals. Since we also want to know if ommochromes are natural colored substances that are good antiradicals, it is useful to compare our results with the previous ones for carotenoids. We have repeated the calculations for β -carotene and astaxanthin, in order to make a direct comparison with the values of the ommochromes. For β -carotene and astaxanthin in water, the values are included in Fig. 3. At the B3LYP/6-311+G(d,p) level, IE for β -carotene and astaxanthin is equal to 4.35 and 4.64 eV, respectively. For ommochromes, the values of IE vary from 5.07 to 6.35 eV. As carotenoids are better electron donors than ommochromes (IE is smaller for carotenoids than for ommochromes), it is possible to conclude that carotenoids are better free radical scavengers than ommochromes, in terms of the electron transfer mechanism.

For the analysis of the hydrogen atom transfer mechanism, the bond dissociation energy D_0 was calculated considering

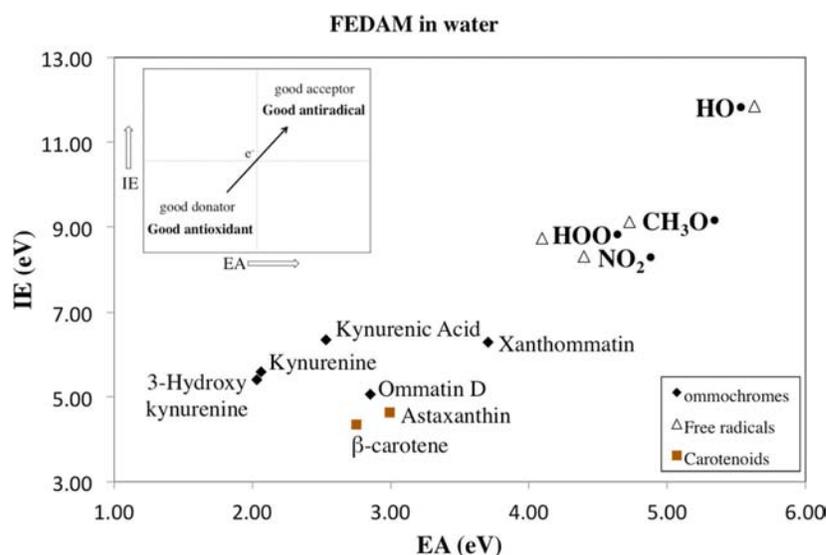
Fig. 3 FEDAM for ommochromes and free radicals considered in this study

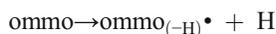
Table 2 Vertical ionization energy (IE) and electron affinity (EA) in eV and water was the solvent

Molecules	IE	EA
Kynurenine	5.60	2.06
Kynurenic acid	6.35	2.53
3-Hydroxykynurenine	5.41	2.03
Xanthommatin	6.30	3.70
Ommatin D	5.07	2.85
CH ₃ O•	9.12	4.73
NO ₂ •	8.30	4.40
HO•	11.85	5.63
HOO•	8.72	4.09

hydrogen atoms at different positions for ommochromes in gas phase. The dissociation energy was calculated as:

$$D_0 = [E(H) + E(\text{ommo}_{(-H)}^\bullet)] - [E(\text{ommo})]$$

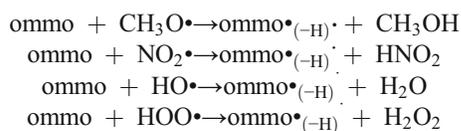
assuming the following reaction:



Ommochromes are represented as ommo and ommo_(-H)•, corresponding to the dehydrogenated ommochromes. The dehydrogenated ommochromes were fully optimized (optimized structures are included in Figs. S1 to S5 of Supplementary material). To find out which of the ommochromes represented the most reactive antiradical, two aspects were considered: the number of reactive hydrogen atoms in the molecule and the Gibbs free energy for the hydrogen atom transfer, which was calculated considering four free radicals (CH₃O•, NO₂•, HO•, and HOO•). The hydrogen transfer reaction can be represented as follows:



The specific reactions considered, consisted of the following:



Negative values for Gibbs free energies (ΔG) indicate that the reaction is exergonic and energetically possible. For each ommochrome, the hydrogen atoms were dissociated from different atomic positions. The hydrogen atom for which dissociation produces exergonic reactions is considered as active hydrogen. Molecules with many active hydrogen atoms are more reactive than those with few active hydrogen atoms and will therefore act as better antiradicals.

The results of the bond dissociation energy D_0 and ΔG for the hydrogen atom transfer are reported in Tables 3, 4, 5, 6, and 7. Each hydrogen atom has been labeled in accordance with the scheme that is also included. It is well known that the C-H bond is weaker when the carbon atom has sp^3 hybridization. In agreement with this, all hydrogen atoms bonded to sp^2 carbon atoms have larger D_0 values than those bonded to sp^3 carbon atoms. The formation of hydrogen bonds stabilizes the molecule, and therefore the energy to dissociate an atom forming hydrogen bonds increases in comparison to those atoms that do not form hydrogen bonds.

In Table 3, results for kynurenine are presented. Hydrogen atoms bonded to sp^2 carbon atoms present the largest D_0 , whilst two hydrogen atoms bonded to sp^3 carbon atoms (atoms 8 and 9) present the lowest D_0 . The hydrogen atoms from the amino and hydroxyl groups (atoms 12 and 13) form hydrogen bonds and therefore D_0 is larger. For the reaction with free radicals, HO• is the most reactive, as it has negative ΔG values for the reaction with all hydrogen atoms of kynurenine. CH₃O• is also reactive but less so than HO•, as

Table 3 Structure and atom numbers of the hydrogen atoms that will be dissociated from kynurenine. Dissociation energies (D_0) of the corresponding hydrogen atom and Gibbs free energies (ΔG) considering four free radicals. All data are in eV

Atom number	D_0	ΔG			
		CH ₃ O•	NO ₂ •	HO•	HOO•
1	5.16	0.55	1.57	-0.17	1.25
2	5.08	0.47	1.48	-0.25	1.17
3	5.11	0.51	1.52	-0.21	1.21
15	4.41	-0.20	0.81	-0.92	0.50
6	5.00	0.36	1.38	-0.36	1.06
8	4.18	-0.46	0.56	-1.18	0.24
9	3.85	-0.79	0.23	-1.51	-0.09
13	4.56	-0.11	0.91	-0.83	0.59
12	4.86	0.18	1.20	-0.54	0.88

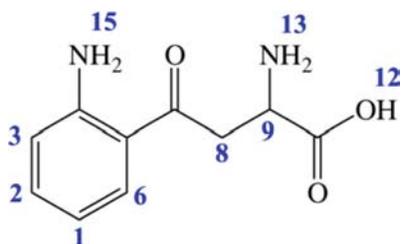
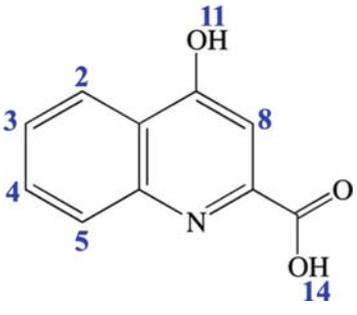


Table 4 Structure and atom numbers of the hydrogen atoms that will be dissociated from kynurenic acid. Dissociation energies (D_0) of the corresponding hydrogen atom and Gibbs free energies (ΔG) considering four free radicals. All data are in eV


Atom number	D_0	ΔG			
		$\text{CH}_3\text{O}\cdot$	$\text{NO}_2\cdot$	$\text{HO}\cdot$	$\text{HOO}\cdot$
2	5.13	0.53	1.54	-0.19	1.23
3	5.12	0.51	1.52	-0.21	1.21
4	5.10	0.49	1.51	-0.23	1.19
5	5.18	0.58	1.59	-0.14	1.28
11	4.05	-0.58	0.44	-1.29	0.12
8	5.23	0.63	1.65	-0.09	1.33
14	4.97	0.32	1.33	-0.40	1.02

there are only four hydrogen atoms of kynurenine with negative ΔG values. There is only one hydrogen atom in kynurenine that produces an exergonic reaction with $\text{HOO}\cdot$, which also corresponds to the lower value for D_0 (atom 9). The reaction with $\text{NO}_2\cdot$ is in all cases endergonic.

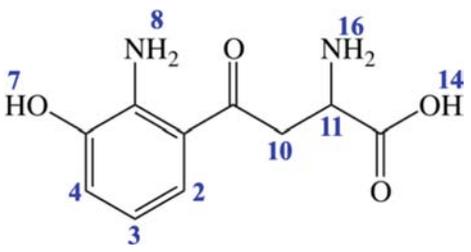
For kynurenic acid, results are reported in Table 4. All carbon atoms manifest sp^2 hybridization and therefore, the hydrogen atoms are tightly bound. The lowest D_0 corresponds to the hydrogen from a hydroxyl group (atom 11) that does not form hydrogen bonds. The negative values for ΔG indicate that all hydrogen atoms of kynurenic acid react with $\text{HO}\cdot$. For $\text{CH}_3\text{O}\cdot$, only the hydrogen atom of kynurenic acid with the lowest D_0 presents an exergonic reaction. For $\text{NO}_2\cdot$, and $\text{HOO}\cdot$, the free Gibbs energies indicate that all reactions are endergonic.

Table 5 presents the results for 3-hydroxykynurenine. The atom with lower dissociation energy corresponds to the hydroxyl group (atom 7). The hydrogen bonds between amino groups and oxygen (atoms 8, 16, and 14) increase the values for D_0 . As is the case for kynurenine, the 3-hydroxykynurenine reacts with $\text{CH}_3\text{O}\cdot$, $\text{HO}\cdot$, and $\text{HOO}\cdot$, although its reactivity is slightly greater because it presents more active hydrogen atoms than

kynurenine and also because 3-hydroxykynurenine presents an exergonic reaction with $\text{NO}_2\cdot$. In fact, for all free radicals, the reaction with the hydrogen atom of the hydroxyl group (atom 7) of 3-hydroxykynurenine is exergonic.

Table 6 presents results for xanthommatin. The hydrogen atoms bonded to carbon atoms with sp^3 hybridization (atoms 24 and 25) have the lowest D_0 values. Atoms 17, 21, and 29 form hydrogen bonds and therefore the dissociation energy is larger. ΔG indicates that the hydrogen transfer reactions of xanthommatin with $\text{CH}_3\text{O}\cdot$, $\text{HO}\cdot$, and $\text{HOO}\cdot$ are exergonic. In the case of $\text{CH}_3\text{O}\cdot$, there are three possible hydrogen atoms of xanthommatin at three different atomic positions for which the hydrogen transfer mechanism is exergonic: two correspond to sp^3 carbon atoms and one to an amino group. Except for one sp^2 carbon atom (labeled with number 15), all the energies are exergonic for the reaction with $\text{HO}\cdot$. For $\text{HOO}\cdot$ there is only one exergonic reaction. In the case of the reaction with $\text{NO}_2\cdot$, all ΔG values are positive.

Table 7 presents the results for the hydrogen atom transfer mechanism with ommatin-D. As is evident, the lowest value for D_0 corresponds to NH (atom 17). This value is even lower than D_0 for hydrogen atoms located at sp^3 carbon atoms

Table 5 Structure and atom numbers of the hydrogen atoms that will be dissociated from 3-hydroxykynurenine. Dissociation energies (D_0) of the corresponding hydrogen atom and Gibbs free energies (ΔG) considering four free radicals. All data are in eV


Atom number	D_0	ΔG			
		$\text{CH}_3\text{O}\cdot$	$\text{NO}_2\cdot$	$\text{HO}\cdot$	$\text{HOO}\cdot$
2	5.04	0.40	1.42	-0.31	1.11
3	5.15	0.54	1.56	-0.17	1.24
4	5.09	0.49	1.51	-0.22	1.19
7	3.43	-1.13	-0.11	-1.85	-0.43
8	4.31	-0.27	0.74	-0.99	0.43
10	4.18	-0.46	0.56	-1.17	0.25
11	3.85	-0.78	0.24	-1.50	-0.08
16	4.56	-0.10	0.92	-0.82	0.60
14	4.86	0.18	1.20	-0.54	0.88

Table 6 Structure and atom numbers of the hydrogen atoms that will be dissociated from xanthommatin. Dissociation energies (D_0) of the corresponding hydrogen atom and Gibbs free energies (ΔG) considering four free radicals. All data are in eV

Atom number	D_0	ΔG			
		$\text{CH}_3\text{O}\cdot$	$\text{NO}_2\cdot$	$\text{HO}\cdot$	$\text{HOO}\cdot$
2	5.18	0.57	1.58	-0.15	1.27
3	5.13	0.52	1.53	-0.20	1.22
4	5.27	0.67	1.69	-0.05	1.37
11	5.27	0.67	1.69	-0.05	1.37
15	5.34	0.73	1.74	0.01	1.43
17	4.76	0.08	1.09	-0.64	0.78
21	4.95	0.31	1.32	-0.41	1.01
24	4.09	-0.51	0.50	-1.23	0.19
25	3.88	-0.76	0.36	-1.48	-0.06
29	4.68	-0.01	1.01	-0.72	0.69

(atoms 24 and 25). As is the case for 3-hydroxykynurenine, ommatin-D presents negative ΔG values for the reaction with the four free radicals considered in this investigation. Moreover, ommatin-D is the ommochrome with the greatest amount of active hydrogen atoms.

According to the results already discussed, the best antiradical ommochrome considering the hydrogen atom transfer mechanism is ommatin-D, because it has the lowest value for D_0 (3.36 eV) and presents the greatest number of active hydrogen atoms. The worst antiradical is kynurenic acid. For all ommochromes, the most exergonic values for ΔG correspond to the atom with the lowest dissociation energy. Comparing these results with those obtained for β -carotene and astaxanthin, the lowest values of D_0 (obtained with the same

method and base used for ommochromes) are 3.12 eV for β -carotene and 3.24 eV for astaxanthin. Since these values are lower than the D_0 of ommochromes, we can conclude that carotenoids are better antiradicals than ommochromes.

Conclusions

Ommochromes are effective electron donors, although the electron transfer is energetically feasible only in the case of the reaction of $\text{HO}\cdot$ with kynurenine, 3-hydroxykynurenine, and ommatin D. Considering the electron transfer mechanism, ommatin-D is the best electron donor and therefore the best

Table 7 Structure and atom numbers of the hydrogen atoms that will be dissociated from ommatin-D. Dissociation energies (D_0) of the corresponding hydrogen atom and Gibbs free energies (ΔG) considering four free radicals. All data are in eV

Atom number	D_0	ΔG			
		$\text{CH}_3\text{O}\cdot$	$\text{NO}_2\cdot$	$\text{HO}\cdot$	$\text{HOO}\cdot$
2	5.03	0.41	1.43	-0.31	1.11
3	5.16	0.54	1.56	-0.17	1.24
4	5.19	0.58	1.60	-0.13	1.28
10	3.77	-0.81	0.20	-1.53	-0.11
11	5.29	0.65	1.66	-0.07	1.35
15	5.32	0.67	1.68	-0.05	1.37
17	3.36	-1.17	-0.16	-1.89	-0.47
24	4.13	-0.49	0.52	-1.21	0.21
25	3.74	-0.86	0.15	-1.58	-0.16
29	4.51	-0.16	0.86	-0.88	0.54
28	4.88	0.20	1.21	-0.52	0.90

antiradical. However, carotenoids are better free radical scavengers than ommochromes, in terms of this mechanism.

The hydrogen atom transfer mechanism is thermodynamically possible for all ommochromes being studied. 3-hydroxykynurenine and ommatin-D react with the four free radicals considered in this analysis. Considering the values for D_0 and the reactivity of each ommochrome with free radicals, the best antiradical is ommatin-D and the worst is kynurenic acid. Compared with carotenoids and taking into account the hydrogen atom transfer mechanism; carotenoids are better antiradicals than ommochromes. The worst antiradical is kynurenic acid.

Ommatin-D is the best antiradical and it is also the ommochrome with the largest value for λ_{\max} (the redder molecule). These results are important and may help to elucidate the function of these molecules in the animal kingdom.

Acknowledgment This study was funded by DGAPA-PAPIIT, Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), and resources provided by the Instituto de Investigaciones en Materiales (IIM). This work was carried out using a NES supercomputer, provided by Dirección General de Cómputo y Tecnologías de Información y Comunicación (DGTIC), Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). We would like to thank the DGTIC of UNAM for their excellent and free supercomputing services. Yanet Romero thanks CONACyT by scholarship number 202990.

References

- Choi J, Corder NLB, Koduru B, Wang Y (2014) *Free Rad Biol Med* 72:267
- Saeidnia S, Abdillahi M (2013) *Tox App Pharma* 273:442
- Yan MH, Wang X, Zhu X (2013) *Free Rad Biol Med* 62:90
- Lin MT, Beal MF (2006) *Nature* 443:787
- Reddy PHJ (2006) *Neurochem* 96:1
- Schoenich C (2005) *Biochim Biophys Acta* 1703:111
- Giasson BI, Ischiropoulos H, Lee VMY, Trojanowsky JQ (2002) *Free Rad Biol Med* 32:1264
- Perry G, Raina AK, Nunomura A, Wataya T, Sayre LM, Smith MA (2000) *Free Rad Biol Med* 28:831
- Perry G, Castellani RJ, Hirai K, Smith MA (1998) *J Alzheimer's Dis* 1:45
- Burton GW, Ingold KU (1984) *Science* 224:569
- Martínez A, Barbosa A (2008) *J Phys Chem B* 112:16945
- Martínez A, Rodríguez-Gironés MA, Barbosa A, Costas M (2008) *J Phys Chem A* 112:9037
- Avelar M, Martínez A (2012) *J Mex Chem Soc* 56:250
- Martínez A (2009) *J Phys Chem B* 113:4915
- Martínez A, Vargas R, Galano A (2009) *J Phys Chem B* 113:12113
- Galano A (2007) *J Phys Chem B* 111:12898
- Martínez A, Hernández-Marin E, Galano A (2012) *Food Funct* 3:442
- Riou M, Christidès JP (2010) *J Chem Ecol* 36:412
- Thery M, Casas J (2002) *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363:471
- Wadano A, Takenaka Y, Matumoto M (1993) *Insect Biochem Molec Biol* 23:919–925
- Lugo-Huitrón R, Blanco-Ayala T, Ugalde-Muñiz P, Carrillo-Mora P, Pedraza-Chaverrí J, Silva-Adaya D, Maldonado PD, Torres I, Pinzón E, Ortiz-Islas E, López T, García E, Pineda B, Torres-Ramos M, Santamaría A, La Cruz VP (2011) *Neurotoxicol Teratol* 33:538
- Linzen B (1974) *Adv Insect Physiol* 10:177
- Colín-González AL, Maldonado PD, Santamaría A (2013) *NeuroToxicol* 34:189
- Wang Y, Liu H, McKenzie G, Witting PK, Stasch JP, Hahn M, Changsirivathanathamrong D, Wu BJ, Ball HJ, Thomas SR, Kapoor V, Celermajer DS, Mellor AL, Keaney JF Jr, Hunt NH, Stocker R (2010) *Nat Med* 16:279
- Nguyen NT, Kimura A, Nakahama T, Chinen I, Masuda K, Nohara K, Fujii-Kuriyama Y, Kishimoto T (2010) *Proc Natl Acad Sci USA* 107:19961
- Zelentsova E, Sherin P, Snytnikova O, Kaptein R (2013) *Photochem Photobiol Sci* 12:546
- Halgren TA (1996) *J Comp Chem* 17:490
- Halgren TA (1996) *J Comp Chem* 17:520
- Halgren TA (1996) *J Comp Chem* 17:553
- Halgren TA, Nachbar RB (1996) *J Comp Chem* 17:587
- Halgren TA (1996) *J Comp Chem* 17:616
- Gaussian 09, Revision C.01, Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson GA, Nakatsuji H, Caricato M, Li X, Hratchian HP, Izmaylov AF, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery JA, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark M, Heyd JJ, Brothers E, Kudin KN, Staroverov VN, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell A, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Rega N, Millam JM, Klene M, Knox JE, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD, Farkas O, Foresman JB, Ortiz JV, Cioslowski J, Fox DJ (2009) *Computational models*. Gaussian Inc, Wallingford
- Becke AD (1998) *Phys Rev A* 38:3098
- Mielich B, Savin H, Stoll H, Peuss H (1989) *Chem Phys Lett* 157:200
- Lee C, Yang W, Parr RG (1988) *Phys Rev B* 37:785
- Marenich AV, Cramer CJ, Truhlar DG (2009) *J Phys Chem B* 113:6378



Boron as intruder in planar gold clusters. How does its presence modify reactivity?



Yanet Romero, Paulina R. Martínez-Alanis, Jorge Rafael León-Carmona, Ana Martínez*

Instituto de Investigaciones en Materiales, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior s/n, C. U., P.O. Box 70-360, Coyoacán 04510, México City, D.F., Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 May 2013

Received in revised form 9 June 2013

Accepted 11 June 2013

Available online 26 June 2013

Keywords:

Gold–boron clusters

Reactivity indexes

DFT calculations

ABSTRACT

In this paper, our main objective is to analyze the effect of one boron atom on the properties of gold clusters. To this end, a density functional study of gold–boron clusters is carried out. Gold–boron clusters are obtained by substituting one gold atom with one boron atom in planar gold clusters consisting of up to nine atoms. The systems being studied (Au_N (with $N = 2–8$)) are investigated using the electron donor–acceptor electronegativities and the electrostatic potential surface (EPS). In order to investigate the influence of the boron atom on the reactivity of gold clusters, the reaction of gold–boron clusters with H^+ , OH^- and OH^- was analyzed in terms of Gibbs free energies, and compared with the reactivity of pure gold clusters. Generally, gold–boron clusters represent better electron donors than gold clusters, and the presence of the boron atoms enhances the reactivity of the clusters. The active sites of Au clusters are Au while those of Au_NB clusters are the B atoms. This is important for future applications of these systems.

© 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Gold clusters have been attributed great importance because of their potential applications in medical sciences, for catalysis, and for new materials that may be useful as sensors [1–9]. These applications can be explained with reference to the relativistic effects [10] that denote the unique properties of these systems. Gold atoms have an electron configuration with a closed 5d shell and one electron in 6s shell, similar to that of the alkali metals. The relativistic effect stabilizes the 6s orbital resulting in anomalously high ionization potential (9.225 eV) and electron affinity (2.309 eV) [11]. Likewise, the experimental and theoretical studies indicate that gold clusters can adopt several geometries in two and three-dimensions, for example planar, flat cage, spherical cage or pyramidal structures [12–41]. All these configurations are very close in terms of energy, and are therefore able to be present in these experiments. However, planar structures are clearly the most stable geometries for gold clusters up to 9 atoms [23].

State-of-art research in the context of gold clusters relates to geometric structure, size of clusters, and how these factors affect the chemical properties of these nanostructures [42]. Recently, many researchers have focussed attention on the interaction between gold clusters and other atoms such as boron [43,44]. The boron–gold clusters are particularly interesting, due to the fact that boron and gold are among rare, unique elements, whose elemental clusters possess planar or quasi-planar geometries, up to large

sizes [45]. Several studies exist dealing with the interaction between boron clusters and gold, describing a photoelectron spectra that concurs well with experimental data [46]. In spite of all these investigations, there are no reports focussing on the influence of a boron atom in terms of the properties of planar gold clusters. For this reason, the main goal of this investigation is to study how the electronic properties of small gold clusters are modified, when structures change as a result of the incorporation of a boron atom into the cluster. Most of the reactions involving gold clusters initiate with a charge transfer process and for this reason, the electrodonating (χ^-) and electroaccepting (χ^+) electronegativity of Au_NB (with $N = 2–9$) clusters are good parameters to analyze the reactivity. The aim of this research is to analyze the electron donor–acceptor properties of planar gold–boron clusters and to study the reactivity of these mixed clusters with H^+ , OH^- and OH^- .

2. Computational and theoretical details

All calculations related to gold–boron clusters were undertaken using the Gaussian 09 implementation [47]. Calculations involving atomic geometry and electronic structure were carried out by applying the DFT framework for all the stationary points, using the three parameters for B3LYP functional [48–50] and the basis LANL2DZ [51–53]. In order to verify optimized minima, harmonic analyses were performed and local minima were identified, according to the number of imaginary frequencies (NIMAG = 0). In the frame of the DFT, previous studies reproduce equilibrium geometries and relative stabilities with hybrid functionals and many of these functionals include the Hartree–Fock exact

* Corresponding author.

E-mail address: martina@unam.mx (A. Martínez).

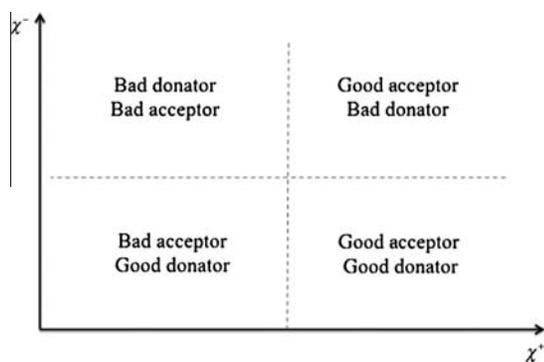


Fig. 1. Donator Acceptor Map in terms of electronegativities.

exchange energy. In previous works, the density functional approximation calculations using LANL2DZ pseudopotentials were reported to provide a good description of Au cluster chemistry. These calculations also included relativistic effects.

In Density Functional Theory, chemical potential (μ) is identified as the first derivative of energy, with respect to the number of electrons at constant external potential and also determining the charge flow direction and the capacity of the system to either donate or accept charge [42]. Gázquez et al. [54–56] proposed a simpler approach that differentiates the response to charge donation, resulting from the response to charge acceptance in terms of vertical ionization energy (I) and vertical electron affinity (A). They find that the charge donation process and the charge acceptance process can be defined as

$$\mu^- = -\frac{1}{4}(3I + A)$$

$$\mu^+ = -\frac{1}{4}(I + 3A)$$

Apparently μ^- focuses more on ionization potential than it does on electron affinity, whereas μ^+ indicates the opposite. It is possible to define two different electronegativities for the charge transfer process, setting χ as the negative of the chemical potential [50]. The charge donation is described with reference to the electrodonating (χ^-) electronegativity, whereas the charge acceptance is described with reference to electroaccepting (χ^+) electronegativity, defined as

$$\chi^+ = \frac{1}{4}(I + 3A)$$

and

$$\chi^- = \frac{1}{4}(3I + A)$$

The relationship between electronegativity with ionization potential and electron affinity indicates that lower values for χ^- indicate greater capacity for donating electrons, whereas larger values for χ^+ imply better electron acceptance. Accordingly, it is possible to draw a Donator Acceptor Map (DAM) indicating electronegativities Fig. 1.

3. Results and discussion

Fig. 2 presents the most stable optimized structures for planar gold clusters with a boron atom. The reported structures of planar gold clusters [42] were used as initial geometries for the substitution of one gold atom by one atom of boron. This was achieved taking into account that certain gold atoms are symmetrically

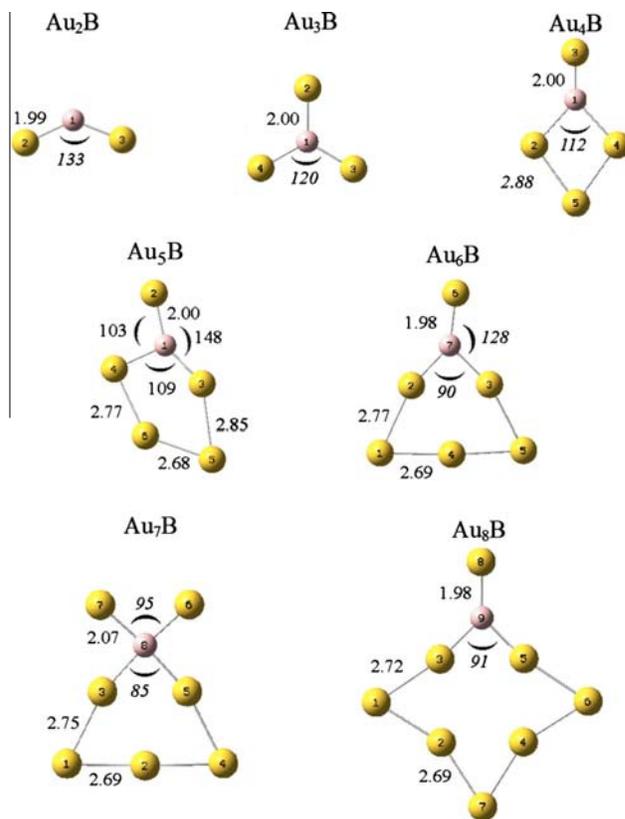


Fig. 2. Optimized structures of Au_nB (with $N=2-9$) clusters. Distances (Å) and angles ($^\circ$) are included.

equivalent. The most stable optimized structures are planar, with the boron atom bonded to three gold atoms, forming triangle-like geometries. The other gold atoms form a grid-like structure. The only exceptions that present the boron atom bonded to two and four gold atoms are Au_2B and Au_7B , respectively.

Bond distances and bond angles are also presented in Fig. 2. The symmetry of the structures is C_{2v} except for Au_5B and Au_6B that are slightly distorted, and Au_3B that is D_{3h} . The Au–B bond distance is about 2 Å, whilst there are two Au–Au bond lengths, one short (2.68–2.69 Å) and one long (2.72–2.88 Å). The longest Au–Au bond distance is that between the atoms closer to the boron atom.

The comparison between gold–boron clusters and gold clusters indicate that Au–Au bond lengths are similar, but the presence of boron as intruder modifies their structure and increases their symmetry. These differences are expected to affect electron donor acceptor properties, as well as reactivity.

The chemical properties of clusters depend both on size and shape. We only considered planar clusters due to the fact that planar structures are more stable than three-dimensional structures, with reference to the clusters included in this research. The main goal of this investigation is to analyze the reactivity of gold–boron and to compare it with the reactivity of gold clusters. It would appear that the first step in the reaction involves a charge transfer process between the reactants. If this were the case, donor–acceptor electronegativity would act as a good indicator of reaction capacity. In order to analyze the influence of the boron atom on the reactivity of gold clusters, the electron donor–acceptor electronegativity of gold–boron clusters is compared with the values for gold clusters. The calculated values of χ^+ and χ^- for gold–boron clusters are presented in Fig. 3. The results for gold clusters previously reported are included for comparison. Evidently, Au_3 is the best electron acceptor and the worse electron donor. This result

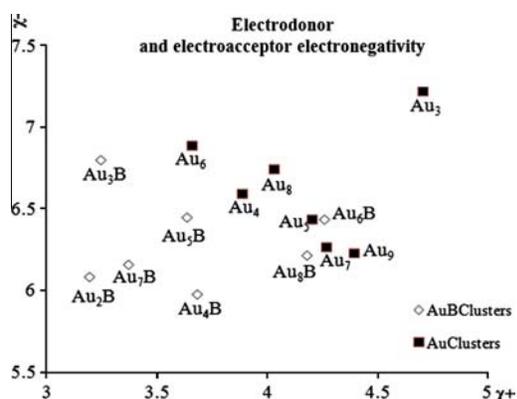


Fig. 3. Electroaccepting (χ^+) and electrodonating (χ^-) electronegativities of gold (black squares) and gold–boron (white squares) clusters.

is different compared to the result previously reported. In this case, the trimmer is an obtuse triangle, whereas the previous result manifests an acute triangle. The former is more stable than the latter by almost 4 kcal/mol and for this reason we decided to use the result corresponding to the obtuse angle. The best electron donors are those located down to the left. They are Au_2B , Au_4B and Au_7B .

Generally, it is possible to see in Fig. 3 that the gold–boron clusters are down to the left with respect to the gold clusters. This means that when boron is the intruder, it increases the ability to donate electrons and reduces the capacity to accept electrons. However, as with the flat gold clusters, [45] the novel flat gold–boron clusters represent effective electron acceptors and electron donors, with respect to other systems.

The electron donor–acceptor capacity is a global descriptor for reactivity. Apparently, gold–boron clusters will be better reactants towards electron acceptors than the gold clusters. To realize a deeper analysis of reactivity behavior, it is necessary to include local descriptors of reactivity, such as the electrostatic potential surface (EPS).

The EPS of the systems under study are reported in Figs. 4 and 5, for gold and gold–boron clusters, respectively. The gold clusters have two main important regions; one related to large values, indicating electron density (red–orange region) that corresponds to delocalized electrons pertaining to gold atoms, and the other related to low electron density in the cluster (blue region), localized at the edges of the molecule. The low electron density is an effect that can be explained by the diminished coordination in these gold atoms.

As presented in Fig. 5, the EPS of the gold–boron clusters is different when compared to the EPS of gold clusters. The Mulliken atomic charges are included in Table 1. Boron atom is negatively

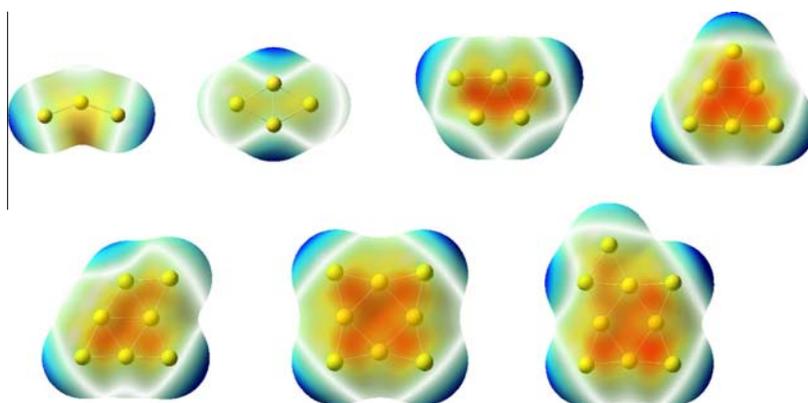


Fig. 4. EPS of Au_N ($N = 3-9$).

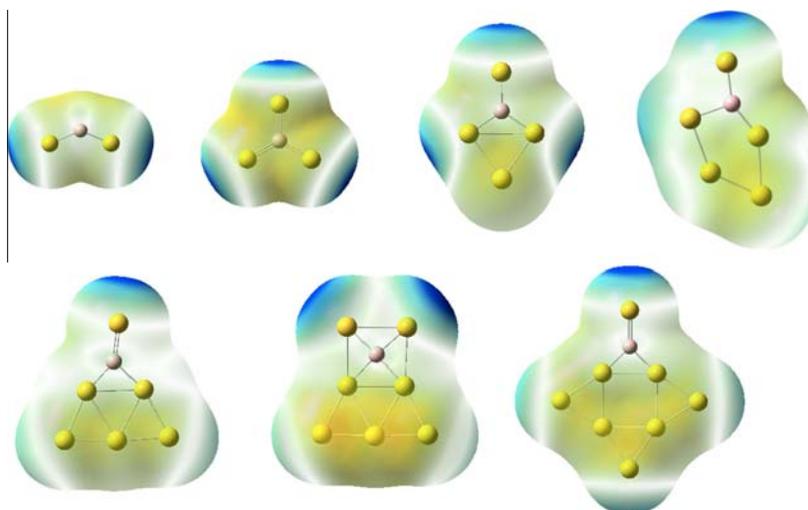


Fig. 5. EPS of Au_NB ($N = 2-8$).

Table 1
Mulliken atomic charges.

Cluster	q_B	q_{Au1}	q_{Au2}	q_{Au3}	q_{Au4}	q_{Au5}	q_{Au6}	q_{Au7}	q_{Au8}
Au ₂ B	-0.271	-	0.135	0.135	-	-	-	-	-
Au ₃ B	-1.346	-	0.449	0.448	0.448	-	-	-	-
Au ₄ B	-1.062	-	0.392	0.396	0.392	-0.118	-	-	-
Au ₅ B	-0.625	-	0.280	0.172	0.194	-0.191	0.169	-	-
Au ₆ B	-0.505	-0.200	0.119	0.372	0.221	-0.186	0.179	-	-
Au ₇ B	-1.040	-0.198	0.109	0.380	-0.197	0.382	0.284	0.280	-
Au ₈ B	-0.561	-0.246	0.238	0.316	0.235	0.292	-0.247	-0.154	0.126

charged in all cases. Gold atoms are positive and negatively charged. The boron atom enhances the symmetry and shrinks the electron density of the gold atoms (yellow region). Consequently, in the case of boron a low electron density cluster exists. The boron atom is neutral in the EPS and a low electron density region (blue) is also present at the edges of the clusters. It is expected that variations in electron density will significantly affect reactivity. To verify this hypothesis, the interactions of these clusters with three different reactants, H⁺, OH[·] and OH⁻ were analyzed, representing an electrophilic, a free radical attack and a nucleophilic attack respectively. This analysis was undertaken for gold clusters and gold–boron clusters formed with up to 5 atoms, as these clusters are representative of all systems being studied. The optimized structures are presented in Figs. 6 and 7. Gibbs free energies for the reaction are also included.

Optimized geometries for the complexes are different in the case of clusters with and without the boron atom. For gold–boron clusters, H⁺, OH[·] and OH⁻ preferentially bind to the boron atom.

When bonded to H⁺, OH[·] and OH⁻ gold clusters are planar, whereas the corresponding gold–boron clusters are three-dimensional and highly distorted structures. The first conclusion that emerges from the results presented in Figs. 6 and 7 is that the reactions of gold–boron clusters with all the molecules under study are more exergonic than the reaction for corresponding gold clusters. The only exception is [Au₄H]⁺. Comparing the donor acceptor electronegativity of Au₄ and Au₃B, it is evident that the former represents a better electron donor than the latter. For Au₃ and Au₅, this is not the case. Gold–boron clusters are better electron donors than the corresponding gold-clusters. It is possible to say that electron donor capacity is directly correlated with the reactivity of these systems. In addition and in accordance with the EPS, the reaction is carried out with the atom that manifests least electron density, in any situation. As the presence of boron atoms results in a low electron density cluster, an increment in the reactivity with the presence of boron can be expected, concurring with the results that we report in Figs. 6 and 7.

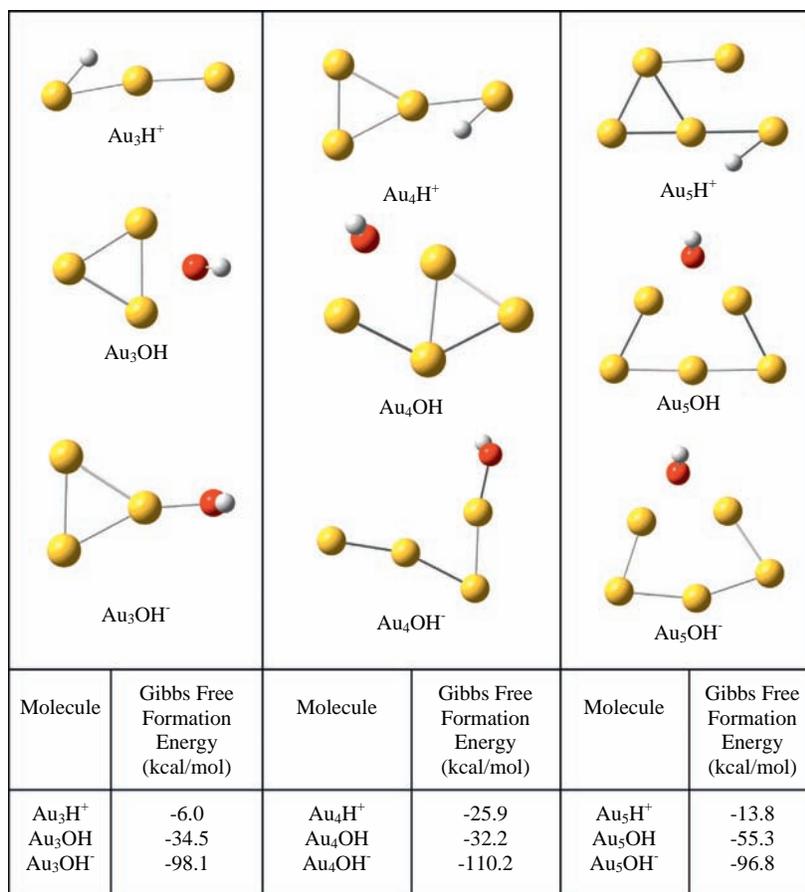


Fig. 6. Optimized structures of gold cluster interacting with H⁺, OH[·] and OH⁻. Formation Gibbs free energies are included.

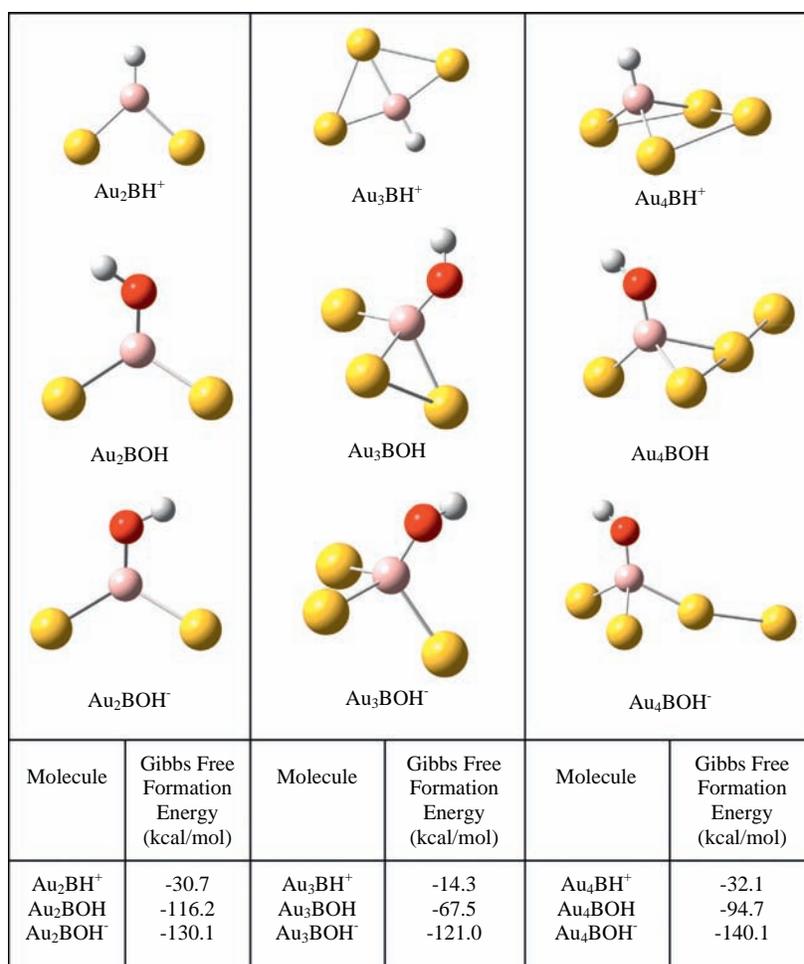


Fig. 7. Optimized structures of gold–boron cluster interacting with H⁺, OH⁻ and OH⁻. Formation Gibbs free energies are included.

4. Conclusions

The presence of a boron atom as an intruder in the gold clusters modifies their structure and increases their symmetry in all cases. The modification of the structure and the presence of an atom with different electronegativity affect the electron donor/acceptor capability of the clusters, gold–boron clusters representing better electron donors than corresponding gold clusters. The boron atom is the active site of Au_NB clusters. The EPS changes with the presence of the boron atom. The boron atom enhances the symmetry and shrinks the electron density of the gold clusters. Consequently, the reaction of gold–boron clusters with H⁺, OH⁻ and OH⁻ is more exergonic than the reaction of the corresponding gold clusters. In summary, the presence of the boron atom enhances the electron donor capability and the reactivity of gold clusters. This will be useful for future applications of these systems.

Acknowledgments

This study was funded by DGAPA-PAPIIT, Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), and resources provided by the Instituto de Investigaciones en Materiales (IIM). This work was carried out using a KanBalam supercomputer, provided by Dirección General de Cómputo y Tecnologías de Información y Comunicación (DGTIC), Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). We would like to thank the DGTIC of UNAM for their excellent and free

supercomputing services. Yanet Romero thanks CONACyT by scholarship with CVU number 209222. We would also like to thank Caroline Karlslake M.A., Cambridge University, U.K. for the English style correction.

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.comptc.2013.06.016>.

References

- [1] M. Valden, X. Lai, D.W. Goodman, Onset of catalytic activity of gold clusters on titania with the appearance of nonmetallic properties, *Science* 281 (1998) 1647–1650.
- [2] A. Sánchez, S. Abbet, U. Heiz, W.D. Schneider, H. Halkkinen, R.N. Barnett, U. Landman, When gold is not noble: nanoscale gold catalysts, *J. Phys. Chem. A* 103 (1990) 9573–9578.
- [3] D.H. Wells Jr., W.N. Delgass, K.T. Thomson, Density functional theory investigation of gold cluster geometry and gas-phase reactivity with O₂, *J. Chem. Phys.* 117 (2002) 10597.
- [4] W.T. Wallace, R.L. Whetten, Carbon monoxide adsorption on selected gold clusters: highly size-dependent activity and saturation compositions, *J. Phys. Chem. B* 104 (2000) 10964–10968.
- [5] M.C. Daniel, D. Astruc, Gold nanoparticles: assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology, *Chem. Rev.* 104 (2004) 293–346.
- [6] X. Huang, P.K. Jain, I.H. El-Sayed, M.A. El-Sayed, Gold nanoparticles: interesting optical properties and recent applications in cancer diagnostics and therapy, *Nanomedicine* 2 (2007) 681–693.

- [7] G. Mazzone, I. Rivalta, N. Russo, E. Sicilia, Interaction of CO with PdAu(111) and PdAu(100) bimetallic surfaces: a theoretical cluster model study, *J. Phys. Chem. C* 112 (2008) 6073–6081.
- [8] (A) P. Pyykkö, Theoretical chemistry of gold, *Angew. Chem.* 43 (2004) 4412–4456;
(B) P. Pyykkö, Theoretical chemistry of gold. III, *Chem. Soc. Rev.* 37 (2008) 1967–1997.
- [9] P. Schwerdtfeger, Gold goes nano—from small clusters to low-dimensional assemblies, *Angew. Chem.* 42 (2003) 1892–1895.
- [10] P. Pyykkö, Relativistic effects in structural chemistry, *Chem. Rev.* 88 (1988) 563–594.
- [11] L.-S. Wang, Covalent gold, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 12 (2010) 8694–8705.
- [12] (A) H. Häkkinen, U. Landman, Gold clusters (Au_n, 2 < n < ~10) and their anions, *Phys. Rev. B* 62 (2000) R2287;
(B) H. Häkkinen, Atomic and electronic structure of gold clusters: understanding flakes, cages and superatoms from simple concepts, *Chem. Soc. Rev.* 37 (2008) 1847–1859.
- [13] V. Bonacic-Koutecky, J. Burda, R. Mitric, M. Ge, G. Zampella, P.J. Fantucci, Density functional study of structural and electronic properties of bimetallic silver–gold clusters: comparison with pure gold and silver clusters, *Chem. Phys.* 117 (2002) 3120–3131.
- [14] K. Michaelian, N. Rendon, I.L. Garzón, Structure and energetics of Ni, Ag, and Au nanoclusters, *Phys. Rev. B* 60 (1999) 2000–2010.
- [15] G. Bravo-Pérez, I.L. Garzón, O. Novaro, Ab initio study of small gold clusters, *THEOCHEM* 493 (1999) 225–231.
- [16] D.W. Liao, K.J. Balasubramanian, Electronic structure of Cu₆, Ag₆ and Au₆, and their positive ions, *Chem. Phys.* 97 (1992) 2548–2552.
- [17] E.M. Fernández, J.M. Soler, I.L. Garzón, L.C. Balbás, Trends in the structure and bonding of neutral and charged noble metal clusters, *Int. J. Quantum Chem.* 101 (2005) 740–745.
- [18] K. Balasubramanian, M.Z. Liao, CAS/SCF/CI calculations of low-lying states and potential energy surfaces of Au₃, *J. Chem. Phys.* 86 (1987) 5587–5590.
- [19] I.L. Garzón, K. Michaelian, M.R. Beltrán, A. Posada-Amarillas, P. Ordejón, E. Artacho, D. Sánchez-Portal, J.M. Soler, Lowest energy structures of gold nanoclusters, *Phys. Rev. Lett.* 81 (1998) 1600–1603.
- [20] N.T. Wilson, R.L. Johnston, Modelling gold clusters with an empirical many-body potential, *Eur. Phys. J. D* 12 (2000) 161–169.
- [21] L.O. Paz-Borbón, R.L. Johnston, G. Barcaro, A. Fortunelli, Chemisorption of CO and H on Pd, Pt and Au nanoclusters, *Eur. Phys. J. D* 52 (2009) 131–134.
- [22] F. Remacle, E.S. Kryachko, Structure and energetics of two- and three-dimensional neutral, cationic, and anionic gold clusters Au_{5<n<9}^Z (Z = 0, ±1), *J. Chem. Phys.* 122 (2005) 044304.
- [23] L. Xiao, L. Wang, From planar to three-dimensional structural transition in gold clusters and the spin–orbit coupling effect, *Chem. Phys. Lett.* 392 (2004) 452–455.
- [24] S. Bulusu, X. Li, L.-S. Wang, X.C. Zeng, Evidence of hollow golden cages, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103 (2006) 8326–8330.
- [25] R.M. Olson, S. Varganov, M.S. Gordon, H. Metiu, S. Chretien, P. Piecuch, K. Kowalski, S.A. Kucharski, M. Musial, Where does the planar-to-nonplanar turnover occur in small gold clusters?, *J. Am. Chem. Soc.* 127 (2005) 1049–1052.
- [26] E.M. Fernández, J.M. Soler, L.C. Balbás, Planar and cage-like structures of gold clusters: Density-functional pseudopotential calculations, *Phys. Rev. B* 73 (2006) 235433–235440.
- [27] C. Majumder, S.K. Kulshreshtha, Structural and electronic properties of Au_n (n = 2–10) clusters and their interactions with single S atoms: *Ab initio* molecular dynamics simulations, *Phys. Rev. B* 73 (2006) 155427–155432.
- [28] R.M. Olson, M.S. Gordon, Isomers of Au₈, *J. Chem. Phys.* 126 (2007) 214310.
- [29] L.M. Molina, J.A. Alonso, Chemical properties of small Au clusters: an analysis of the local site reactivity, *J. Phys. Chem. C* 111 (2007) 6668–6677.
- [30] E.M. Fernández, J.M. Soler, I.L. Garzón, L.C. Balbás, Trends in the structure and bonding of noble metal clusters, *Phys. Rev. B* 70 (2004) 165403–165416.
- [31] R. Coquet, K.L. Howard, D.J. Willock, Theory and simulation in heterogeneous gold catalysis, *Chem. Soc. Rev.* 37 (2008) 2046–2076.
- [32] H. Grönbeck, P. Broqvist, Comparison of the bonding in Au₈ and Cu₈: a density functional theory study, *Phys. Rev. B* 71 (2005) 073408–073411.
- [33] Y.C. Choi, W.Y. Kim, H.M. Lee, K.S. Kim, Neutral and anionic gold decamers: planar structure with unusual spatial charge-spin separation, *J. Chem. Theory Comput.* 5 (2009) 1216–1223.
- [34] Y.K. Han, Structure of Au₈: planar or nonplanar?, *J. Chem. Phys.* 124 (2006) 024316.
- [35] G. Shafai, S. Hong, M. Bertino, T.S. Rahman, Effect of ligands on the geometric and electronic structure of Au₁₃ clusters, *J. Phys. Chem. C* 113 (2009) 12072–12078.
- [36] H.M. Lee, M. Ge, B.R. Sahu, P. Tarakeshwar, K.S. Kim, Geometrical and electronic structures of gold, silver, and gold–silver binary clusters: origins of ductility of gold and gold–silver alloy formation, *J. Phys. Chem. B* 107 (2003) 9994–10005.
- [37] J. Li, X. Li, H.-J. Zhai, L.-S. Wang, Au₂₀: A tetrahedral cluster, *Science* 299 (2003) 864–867.
- [38] P. Gruene, D.M. Rayner, B. Redlich, A.F.G. van der Meer, J.T. Lyon, G. Meijer, A. Fielicke, Structures of neutral Au₇, Au₁₉, and Au₂₀ clusters in the gas phase, *Science* 321 (2008) 674–676.
- [39] E.S. Kryachko, F. Remacle, The magic gold cluster Au₂₀, *Int. J. Quantum Chem.* 107 (2007) 2922–2934.
- [40] J. Wang, G. Wang, J. Zhao, Structures and electronic properties of Cu₂₀, Ag₂₀, and Au₂₀ clusters with density functional method, *Chem. Phys. Lett.* 380 (2003) 716–720.
- [41] H. Sekhar De, S. Krishnamurthy, S. Pal, Understanding the Reactivity Properties of Au_n (6 ≤ n ≤ 13) clusters using density functional theory based reactivity descriptors, *J. Phys. Chem. C* 114 (2010) 6690–6703.
- [42] A. Martínez, Size matters, but is being planar of any relevance? electron donor–acceptor properties of neutral gold clusters up to 20 atoms, *J. Phys. Chem. C* 114 (2011) 21240–21246.
- [43] P.S. West, R.L. Johnston, B. Giovanni, A. Fortunelli, The effect of co and h chemisorption on the chemical ordering of bimetallic clusters, *J. Phys. Chem. C* 114 (2010) 19678–19686.
- [44] D. Y. Zubarev, A.I. Boldyrev, L. Jun, H.-J. Zhai, On the chemical bonding of gold in auro-boron oxide clusters aurnbo – (n = 1–3), *J. Phys. Chem. A* 111 (2007) 1648–1658.
- [45] E.A. Malinina, V.V. Drozdova, A.Y. Bykov, O.N. Belousova, I.N. Poluakova, K.Y. Zhizhin, N.T. Kuznetsov, Complexes of gold clusters with the closo-borate anions (B₁₀H₁₀)₂[–] and (B₁₂H₁₂)₂[–], *Doklady Chem.* 414 (2007) 137–139.
- [46] (A) Q. Chen, H.-J. Zhai, S.-D. Li, L.-S. Wang, On the structures and bonding in boron–gold alloy clusters: B₆Aun– and B₆Aun (n = 1–3), *J. Chem. Phys.* 138 (2013) 084306;
(B) M.T. Huynh, A.N.J. Alexandrova, Persistent covalency and planarity in the BnAl₆–n₂– and LiBnAl₆–n– (n = 0–6) cluster ions, *Phys. Chem. Lett.* 2 (2011) 2046–2051.
- [47] Gaussian 09, Revision A.08, M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, Rega, N.J. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R.E. Gomperts, O. Stratmann, A.J. Yazyev, R. Austin, C. Cammi, J.W. Pomelli, R. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [48] A.D. Becke, Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behaviour, *Phys. Rev. A* 38 (1988) 3098–3100.
- [49] B. Mielich, A. Savin, H. Stoll, H. Peuss, Results obtained with the correlation energy density functionals of Becke and Lee, Yang and Parr, *Chem. Phys. Lett.* 157 (1989) 200–207.
- [50] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, Development of the Colle–Salvetti correlation energy formula into a functional of the electron density, *Phys. Rev. B* 37 (1988) 785–789.
- [51] (A) P.J. Hay, W.R. Wadt, Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for the transition metal atoms Sc to Hg, *J. Chem. Phys.* 82 (1985) 270–283;
(B) P.J. Hay, W.R. Wadt, Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for K to Au including the outermost core orbitals, *J. Chem. Phys.* 82 (1985) 299–310.
- [52] W.R. Wadt, P.J. Hay, Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for many group elements Na to Bi, *J. Chem. Phys.* 82 (1985) 284–298.
- [53] T.H. Dunning, P.J. Hay, in: H.F. Schaefer III (Ed.), *Modern Theoretical Chemistry*, Plenum, New York, 1976, pp. 1–28.
- [54] J.L. Gázquez, A. Cedillo, A. Vela, Electrodonating and electroaccepting powers, *J. Phys. Chem. A* 111 (2007) 1966–1970.
- [55] F.R. Ramos-Morales, S. Durand-Niconoff, J. Correa-Basurto, F.J. Meléndez-Bustamante, J.S. Cruz-Sánchez, Theoretical study activity of reactivity base on the hard-soft/acid-base (HSAB) in isatoic anhydride and some derivatives, *J. Mex. Chem. Soc.* 52 (2008) 241–248.
- [56] J.Z. Ramírez-Ramírez, R. Vargas, J. Garza, J.L. Gázquez, Simple charge transfer model for metallic complexes, *J. Phys. Chem. A* 114 (2010) 7945–7951.