

Vol. 104 N°2

ISSN 2545-8655

**ANALES DE LA
ASOCIACIÓN QUÍMICA
ARGENTINA**

Julio-Diciembre 2017



Anales de la Asociación Química Argentina

Editada desde 1913

Editora en Jefe

Dra. Susana Larrondo

Co-Editora

Dra. Noemí E. Walsoe de Reca

Comité Editorial

Dra. Alicia Fernández Cirelli

Dra. Alicia B. Pomilio

Dr. Angel Alonso

Dr. Alberto L. Capparelli

Dr. Eduardo A. Castro

Dra. Norma B. D'Accorso

Dr. Arturo Vitale

Comité Académico Asesor

Dra. Aida Ben Altabef (INQUINOA) – Dr. Jose Luis Crudo (CNEA)

Dra. Rosa Erra-Balsels (CIHIDECAR) - Dra. Marta Litter (CNEA) – Dra. Alicia Penissi (IHEM)

Dr. Gustavo Romanelli (CINDECA) – Prof. Rolando A. Spanevello (IQUIR)

Dr. Carlos O. Della Védova (CEQUINOR) – Dr. Roberto J. J. Williams (INTEMA)

Comité Científico Internacional

Prof. Sylvio Canuto (Brasil) - Prof. Juan M. Diez Tascón (España)

Prof. José Elguero (España) - Prof. Ivan Gutman (Serbia) - Prof. Arsenio Muñoz de la Peña (España)

Prof. Emeritus Francisco Tomás Vert (España)

Asistente Editorial

Lic. Cristina E. Corbellani

e-mail: anales.aqa@gmail.com

Registro de Propiedad Intelectual N° 164.756

Asociación Química Argentina

Sánchez de Bustamante 1749, 1425 Buenos Aires, Argentina

TE/FAX: 54-11-4822-4886

Contenido

Vol. 104 N°2, Julio-Diciembre de 2017

Editorial	pp. i
Trabajo de Revisión	
Deslocalizaciones Electronicas y Estabilizacion Energetica en Isómeros Z de (4 α → 6", 2 α → O → 1")-fenilflavano Y (+)-catequina. Efectos Del Solvente <i>Erika N. Bentz, Alicia B. Pomilio, Rosana M. Lobayan</i>	pp. 54-91
Trabajos Regulares	
Funcionalización de un composito de SiO ₂ -C para su utilización como soporte catalítico <i>Federico Perez, Martin Gatti, Gerardo Santori, Francisco Pompeo, Nora Nichio</i>	pp. 92-104
Catalizadores estructurados a base de Cu-Ni sobre ceria promovida con Pr para la reacción de Water Gas Shift. <i>Eduardo Poggio Fraccari, Antonella Abele, Graciela Baronetti, Fernando Mariño</i>	pp. 105-118
Refracción Molar y Propiedades Volumétricas en Mezclas de Alcanodiol + Acetonitrilo <i>María del C. Grande, Carmen R. Barrero, Adriana E. Sarkozy, Jorge Álvarez Juliá y Carlos M. Marschoff</i>	pp. 119-129
High Precision Gas Sensors Built With Ceramic Nanofilms <i>Mariana P. Poiasina, Mario F. Bianchetti, Víctor Wittemberg, Cristian L. Arrieta, Héctor Lacomí, Noemí E. Walsøe de Reca</i>	pp. 130-140
Sr hexaferrite / Ni ferrite magnetic nanocomposites: Attenuation and reflection loss in the X-band <i>Carlos A. Herme, Leandro A. Vives, Gustavo D. Liponetzky, Paula G. Bercoff, Silvia E. Jacobo</i>	pp. 141-148
La Teoría de Colisiones desde una metodología de aprendizaje diferente <i>D. A. Barbiric, M. R. Soriano y A. M. García</i>	pp. 149-172
Quantitative Structure–Property Relationships for Predicting the Retention Indices of Fragrances on Stationary Phases of Different Polarity <i>Cristian Rojas, Pablo R. Duchowicz, Piercosimo Tripaldi, and Reinaldo Pis Diez</i>	pp. 173-193
Appendix - Quantitative Structure–Property Relationships...	pp. ii-xxx

EDITORIAL

Anales de la Asociación Química Argentina retomó este año su publicación en versión on- line y con gran orgullo presentamos el segundo número del volumen 104.

Esta revista que se publica desde el año 1913, constituye un medio de comunicación ideal para difundir los avances de la Química en nuestro país y en el mundo. Es nuestro objetivo que recupere el protagonismo que supo tener y en este sentido invitamos a los investigadores a participar con sus contribuciones con las diferentes modalidades que admite la revista: artículos, comunicaciones cortas y artículos de revisión.

Invitamos también a proponer la edición de números especiales centrados en una temática específica o que reúna los trabajos seleccionados de un congreso, reunión o jornada. Sabemos que la Argentina cuenta con expertos en las diferentes ramas de la Química que podrán compartir sus conocimientos con la comunidad científica local, latinoamericana e internacional, por lo que esperamos sus contribuciones para el año 2018.

DRA. SUSANA LARRONDO

EDITORA EN JEFE



DESLOCALIZACIONES ELECTRONICAS Y ESTABILIZACION ENERGETICA EN ISÓMEROS Z DE ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)- FENILFLAVANO Y (+)-CATEQUINA. EFECTOS DEL SOLVENTE

Erika N. Bentz^a, Alicia B. Pomilio^b, Rosana M. Lobayan^{a*}

^a Departamento de Física, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura, Universidad Nacional del Nordeste, Avda. Libertad 5300, 3400 Corrientes, Argentina.

^b Hospital de Clínicas "José de San Martín", Departamento de Bioquímica Clínica, UBA-CONICET, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Av. Córdoba 2351, C1120AAF Buenos Aires, Argentina.

*Autor de Contacto: e-mail: rlobayan@unne.edu.ar

Recibido 1° de marzo de 2017; aprobado en forma final 24 de julio de 2017

Resumen:

El análisis computacional en química se ha transformado en una herramienta estratégica, tanto para guiar la experiencia como para predecir nuevos caminos alternativos, nuevas formulaciones con propiedades definidas o proveer resultados a ser usados por expertos en forma interdisciplinaria.

En la búsqueda de la ampliación del conocimiento del rol antioxidante de los flavonoides en general y de nuevos antioxidantes que puedan actuar como preservantes de alimentos, este trabajo de revisión presenta el estudio estructural de flavonoides que proveen subestructuras a muchos compuestos naturales, como lo son las catequinas (flavan-3-oles), las proantocianidinas simples y diméricas y los taninos condensados. En particular, se analiza el estudio estructural de (+)-catequina y los isómeros Z de ($4 \rightarrow 6''$, $2 \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavanos sustituidos con $R'=R=H$; $R'=H$, $R=OH$; $R'=H$, $R=OCH_3$ y con $R'=R=OH$.

Los corrimientos químicos de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se han calculado al nivel de teoría B3LYP/6-31G (d,p) y se han comparado con valores experimentales reportados con anterioridad, mostrando que el conformero más estable termodinámicamente es también el más estable cinéticamente. Los efectos de los sustituyentes sobre los corrimientos químicos fueron cuantificados.

El análisis llevado a cabo, permite describir deslocalizaciones de carga específicas que explican el ordenamiento energético, caracterizando los efectos hiperconjugativos de transferencia de carga relevantes en la estabilización de las estructuras. Se revelan mecanismos de deslocalización de carga electrónica que actúan en forma cooperativa y que muestran interacciones entre los distintos anillos, aún cuando ellos no compartan el mismo plano (sistema de anillos no coplares).

El conocimiento profundo de la estructura geométrica y electrónica, su estabilización energética, la variación conformacional, según distintos esquemas de sustitución y al considerar el efecto de un solvente, son relevantes para la descripción de los mecanismos asociados a la captación de Radicales Libres (RL) de flavanos en general.

Abstract:

Computational analysis in chemistry has become a strategic tool, both to guide the experiment to predict new alternative pathways, new formulations with defined properties, and to provide results to be interdisciplinary used by experts.

In the search for an expanded knowledge of the antioxidant role of flavonoids, and for new antioxidants that may act as food preservatives, this review refers to the structural study of flavonoids that provide substructures to many natural compounds, such as catechins (flavan-3-ols), simple and dimeric proanthocyanidins, and condensed tannins. In particular, the structural study of (+)-catechin and the Z isomers of (4 $\rightarrow$ 6'', 2 $\rightarrow$ O $\rightarrow$ 1') -phenylflavans substituted with R' = R = H; R' = H, R = OH; R' = H, R = OCH₃, and R' = R = OH is analyzed.

Nuclear Magnetic Resonance (NMR) chemical shifts were also calculated at the B3LYP/6-31G (d,p) level, and compared with the earlier reported experimental values, showing that the thermodynamically most stable conformer is also the most stable kinetically. The effects of substituents on chemical shifts were quantified.

The analysis led to specific charge delocalizations that explain the energy ordering, characterizing hyperconjugative effects of charge transfer that are relevant in structure stabilization. Cooperatively-acting electron charge delocalization mechanisms are unveiled, showing interactions between rings, even though not sharing the same plane (non-coplanar ring system).

The deep knowledge of the geometric and electronic structure, its energy stabilization, conformational variation, according to different substitution patterns, and solvent effects, is relevant for the description of the mechanisms associated to free radical (FR) scavenging for antioxidant capacity of flavans.

Palabras Clave: (4 $\alpha\rightarrow$ 6'', 2 $\alpha\rightarrow$ O $\rightarrow$ 1'')-fenilflavanos; (+)-catequina; actividad antioxidante; efecto de solvente acuoso; análisis por Orbitales Naturales Enlazantes (NBO).

Keywords: (4 $\alpha\rightarrow$ 6'', 2 $\alpha\rightarrow$ O $\rightarrow$ 1'')-phenylflavans; (+)-catechin; antioxidant activity; aqueous solvent effect; Natural Bond Orbital analysis

1. Introducción

Los polifenoles constituyen un amplio grupo de compuestos producto del metabolismo secundario de las plantas, que poseen estructuras de benzopirano con carbonilo, a veces conjugado. En lo que se refiere a los polifenoles extraíbles, se pueden clasificar, en función de su estructura química en: ácidos fenólicos (estructuras simples) y flavonoides (estructuras mucho más complejas) que a su vez se subdividen en flavonas, flavonoles, flavanoles o catequinas, flavanonas, antocianidinas, auronas, chalconas, isoflavonoides, biflavonoides, taninos condensados con un número bajo de monómeros, etc.

Los taninos condensados o proantocianidinas, por su parte, son estructuras poliméricas, formadas por la unión de flavan-3-oles, y pueden ser: procianidinas, con una sustitución 3,4-dihidroxilo en el anillo B (sólo están formadas por unidades de epicatequina); prodelfinidinas, con una sustitución 3,4,5-trihidroxilo en el anillo B; propelargonidinas, con una sustitución 4-hidroxilo en el anillo B, aunque éstas últimas son menos frecuentes en alimentos [1].

Las procianidinas se pueden encontrar en frutas, vegetales y bebidas elaboradas, además el tipo y cantidad de este compuesto en plantas varía enormemente. Algunos alimentos y bebidas son

particularmente ricos en alguna clase particular de flavonoide [2]. Las procianidinas son ampliamente consumidas debido a que se encuentran disponibles en frutas y vegetales, además de encontrarse también en algunas bebidas, tales como el vino tinto, el té verde y el chocolate. La determinación de la composición exacta de procianidinas en alimentos continúa siendo debatida debido a sus numerosas estructuras, al grado de polimerización y a las diferentes técnicas analíticas de determinación [2-4].

Las procianidinas son polímeros altamente hidroxilados y su estructura básica hace que sean muy susceptibles a la oxidación [5,6].

Los flavonoides en general están basados en una porción flavano y se clasifican según el grado de saturación del anillo pirano, la presencia de grupo carbonilo en C-4 y la sustitución en C-3 para los monómeros. Consisten en un anillo bencénico (A) condensado con un anillo de seis miembros (C) que en el caso de los flavonoles y flavonas es un γ -pirano con grupo carbonilo en C-4 y con un grupo fenilo (B) como sustituyente en la posición 2. Los isoflavonoides tienen ese sustituyente en C-3.

Las catequinas carecen de carbonilo en C-4 y de doble enlace 2,3 (Figura 1), pertenecen a los flavan-3-oles y constituyen uno de los cinco mayores grupos fenólicos que se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza (principalmente en el té verde y negro y en el vino tinto). La hidroxilación ocurre en las posiciones C-3' y C-4' del anillo catecol (anillo B) y en las posiciones C-5 y C-7 del anillo resorcinol (anillo A), tal como se observa en la Figura 1.

La diversidad estructural de los flavonoides hace que exhiban actividad antibacteriana, anti-inflamatoria, antimutagénica, antialérgica, anti-trombótica, antiviral y vasodilatadora [7-10]. La potente actividad antioxidante de los flavonoides, su capacidad de formar complejos con iones metálicos y de captar radicales hidroxilos, anión superóxido y radical peroxilo lipídico, podría llegar a ser la función más importante de los flavonoides y subyace a muchos de los procesos enumerados anteriormente [9, 10]. El daño oxidativo implicado en la mayoría de los procesos de enfermedades; así como distintas investigaciones clínicas y epidemiológicas sugieren su posible aplicación en la prevención y tratamiento de numerosas enfermedades [11,12]. Además mediante la captación de radicales libres, los flavonoides son capaces de inhibir la peroxidación lipídica (LPO) inducida por varios factores [12]. En efecto, en los últimos años el rol de los flavonoides y sus modelos como antioxidantes es objeto de intensas investigaciones tanto teóricas como experimentales [13-16].

El interés en los compuestos fenólicos de los alimentos ha aumentado en los últimos años en gran medida debido a su capacidad antioxidante con los potenciales beneficios para la salud. La atención se centra fundamentalmente en la búsqueda de antioxidantes naturales para su uso en alimentos o

medicamentos de manera de poder reemplazar los antioxidantes sintéticos que, según estudios, en algunos casos resultan carcinogénicos [17].

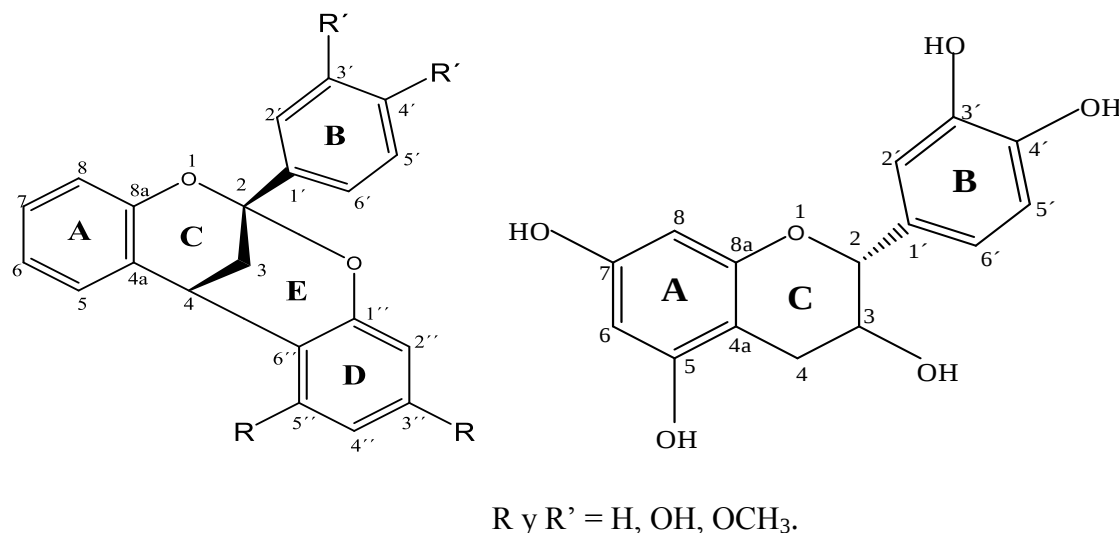


Figura 1: Esquema de la estructura de (4 α →6'', 2 α →O→1'')-fenilflavano sustituido y de (+)-catequina. Se indica la numeración empleada para el análisis.

Los antioxidantes constituyen una importante clase de compuestos que sirven para captar las especies radicalarias (radicales libres, RL) que surgen como intermediarios durante las reacciones de oxidación. La principal característica de los RL es su extremada reactividad química, debido a la presencia de electrones desapareados, los cuales explican no sólo su comportamiento biológico normal sino también cómo ellos influyen en el daño celular.

La eficiencia antioxidante de los flavonoides ha sido relacionada con el número de grupos oxhidrilos en la molécula, la conjugación y efectos de resonancia, así como también a su capacidad donante de hidrógenos para reducir los efectos de los RL [18].

Los estudios teóricos y el avance en el conocimiento detallado del espacio conformacional permiten correlacionar datos teóricos y experimentales, y teniendo en cuenta que en las muestras existe una mezcla de confórmeros, se hace necesaria la consideración del peso relativo de cada uno de ellos. En efecto, por ejemplo, variaciones en las propiedades estructurales, termoquímicas y magnéticas en muestras comerciales de distinto origen, han mostrado la existencia de diferentes mezclas conformacionales [19].

La efectividad de diferentes clases de flavonoides para inhibir radicales libres depende de su estructura (estereoquímica), propiedades termoquímicas, así como también su concentración y velocidades de reacción (propiedades cinéticas) [20].

El estudio de estas especies empleando la química computacional es una de las herramientas más poderosas para lograr avances en este campo, y se pueden encontrar en la literatura varios estudios sobre este tema [19, 21-26]. Esta proporciona información muy valiosa reduciendo los costos y tiempos que implican los estudios experimentales o clínicos, y permite inferir los efectos de diferentes características moleculares en las propiedades de los flavonoides. Los datos teóricos pueden ser utilizados como una herramienta valedera para predecir la relación entre estructura y actividad de un compuesto, y también para el diseño de nuevos potenciales antioxidantes. La comparación entre los datos teóricos y experimentales confirma que las modernas herramientas teóricas son capaces no sólo de explicar los controversiales hechos experimentales sino también de predecir el comportamiento químico y la actividad antioxidante de nuevos compuestos [27].

En este trabajo, se compila el análisis detallado de la estructura electrónica de una serie de compuestos especialmente elegidos [28-34], describiendo sutiles aspectos estereoelectrónicos de fundamental importancia para el entendimiento de la estabilización y función antioxidante de estas estructuras. Se demuestra que los cambios conformacionales se correlacionan con la estabilidad relativa de las estructuras a través de mecanismos hiperconjugativos específicos. Se describen los mecanismos de estabilización en las posiciones de sustitución. Se demuestra, además, que existen efectos inductivos asistidos por resonancia que confieren estabilidad a las estructuras.

Se analizan también los cambios en la estabilización de las estructuras en presencia de un solvente acuoso; todos ellos racionalizados en función de la modificación en las deslocalizaciones de carga electrónicas intrínsecas.

Además, para los flavanos, se calculan parámetros de Resonancia Magnética Nuclear que se comparan con valores experimentales [35] y se analizan los efectos de los sustituyentes sobre estos parámetros. El estudio de los mecanismos de deslocalización de carga nos permite racionalizar las tendencias experimentales.

El estudio de las propiedades electrónicas y moleculares de los flavonoides es de gran importancia ya que permite un mejor entendimiento de los mecanismos de su actividad antioxidante, la cual es hasta ahora un tema en discusión siendo necesario un mayor conocimiento de la estructura molecular de estos compuestos y de la relación estructura-actividad. En efecto, las investigaciones teóricas de las propiedades físicas y químicas y de las características estructurales de los flavonoides son muy importantes para revelar la relación entre la estructura y sus propiedades, y para ayudar en el diseño de síntesis de nuevos derivados con propiedades mejoradas.

Los resultados teóricos sobre moléculas aisladas son muy útiles para determinar las propiedades intrínsecas de los sistemas libres de cualquier interacción, pero sólo pueden ser comparadas con

algunos pocos casos experimentales, debido a que la mayoría de los experimentos se llevan a cabo en solución y su acción natural ocurre en medios biológicos. Además, el análisis del comportamiento molecular en presencia de agua es de gran interés debido a la función estabilizante de las proantocianidinas en solución, su capacidad de formar complejos con otras biomoléculas y de interferir con sistemas biológicos.

Los resultados que se muestran en esta revisión aportan al conocimiento de los flavanos en general partiendo del conocimiento de la estructura y estabilidad de la unidad estructural más simple, en un análisis destinado a describir flavanos más complejos, su estabilización y las posibles interacciones con otras moléculas orgánicas presentes por ejemplo en una matriz alimentaria.

2. Métodos

El estudio del espacio conformacional en fase gaseosa de $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavanos sustituidos con $R'=R=H$; $R'=H, R=OH$; $R'=H, R=OCH_3$; $R'=R=OH$ y (+)-catequina, se realiza utilizando cálculos iniciales de DM [36], contemplando luego los efectos de la rotación libre alrededor de los enlaces C—O de los sustituyentes OH en los átomos C-3" y C-5" (anillo de tipo resorcinol, "D") y C-3' y C-4' (anillo de tipo catecol, "B"); como así también la rotación alrededor del enlace C2—C1' (correspondiente al ángulo diedro (τ), C3—C2—C1'—C2' con valores de $\approx 90^\circ$, $\approx 270^\circ$, $\approx 180^\circ$ y $\approx 0^\circ$) mediante barridos rígidos cada 30° .

Tomando las conformaciones de mínima energía y las correspondientes a los estados de transición, se llevan a cabo las re-optimizaciones con geometrías totalmente relajadas empleando la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) utilizando el funcional híbrido B3LYP [37,38] y el conjunto base 6-31G(d,p), de acuerdo a su implementación en el programa Gaussian 03 [39]. El funcional B3LYP ha demostrado una buena correlación con datos experimentales concernientes a estudios de la actividad de antioxidantes fenólicos [40-42].

Se calculan y analizan las frecuencias armónicas vibracionales al mismo nivel para confirmar la presencia de verdaderas estructuras de mínima energía o de estados de transición, como así también para poder evaluar las correcciones de la Energía en el Punto Cero (EPC). Los valores de energía se refinan mediante cálculos de tipo *single point* realizados con el conjunto base 6-311++G (d,p) que luego se corrigen por EPC al nivel B3LYP/6-31G(d,p).

Los confórmeros de menor energía obtenidos en fase gaseosa se reoptimizan teniendo en cuenta el efecto del solvente empleando el modelo del Continuo Polarizable (PCM) [43] al mismo nivel de teoría. El medio dieléctrico polarizable es descripto por la constante dieléctrica del solvente

($\epsilon=78,39$ para el agua) y al mismo nivel de cálculo se obtienen las Energías del Punto Cero (EPC), que se emplean para corregir todos los términos energéticos.

El análisis de Orbitales Naturales de Enlace (NBO) [44,45] se lleva a cabo utilizando funciones de onda calculadas al nivel 6-311++G(d,p) y permite describir las deslocalizaciones de carga propias de estas estructuras.

Entre ellas, se pueden analizar las interacciones hiperconjugativas que definen el orden de estabilidad del conjunto de conformeros de cada una de las estructuras y caracterizar las tendencias de las deslocalizaciones de carga (transferencia de carga: TC) relevantes.

La corrección de Segundo orden a la energía se puede describir en términos que corresponden a un NBO donador (i) y a un NBO aceptor (j):

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

Donde n_i es la ocupación o población del orbital donador i ; ϵ_i y ϵ_j son las energías de los orbitales involucrados en la interacción y F_{ij} es el elemento i,j de la matriz de Fock o Kohn Sham.

Las variaciones en solución de los parámetros de interés (x) derivados del análisis NBO se cuantifican calculando diferencias porcentuales relativas a los valores obtenidos en fase gaseosa:

$$\% \Delta x = \frac{x(\text{solución}) - x(\text{vacío})}{x(\text{vacío})} \times 100$$

El tensor de apantallamiento magnético nuclear isotrópico de ^{13}C de los conformeros de mínima energía se calcula usando el método GIAO (*Gauge Including Atomic Orbital*) implementado en el paquete de programas G03 al nivel de teoría B3LYP/6-31G (d,p). Las constantes de apantallamiento nuclear se expresan como corrimientos químicos utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia. Los corrimientos químicos así calculados (δ) se comparan con los valores RMN experimentales obtenidos con un Bruker HFX 90 (90 MHz para ^1H -NMR, 22,63 MHz para ^{13}C -NMR) en CDCl_3 con TMS como referencia interna [35].

3. Discusión de resultados

3.1 ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavanos sustituidos con $R'=R=H$

En el ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido con $R'=R=H$ se encuentra un plano intramolecular de simetría, lo que indica que esta molécula está desprovista de quiralidad. La presencia de los dos anillos C y E, y el puente CH_2-3 dan lugar a una marcada disminución de la flexibilidad de la molécula. Por lo tanto, la principal subestructura de esta molécula es un biciclo [3.1.3], el cual consiste en dos anillos de seis miembros (anillos C y E), cada uno involucrado en un benzo- γ -pirano, fusionado por un puente que contiene al grupo CH_2-3 y cuyas cabezas de puente son los átomos de carbono C-2 y C-4.

En consecuencia, este puente es un estereocentro, el cual da lugar al isomerismo *E/Z*, dependiendo de la configuración del Ph-2 (grupo fenilo en posición 2) y H-4, o cualquier otro sustituyente presente en estas posiciones (Figura 2).

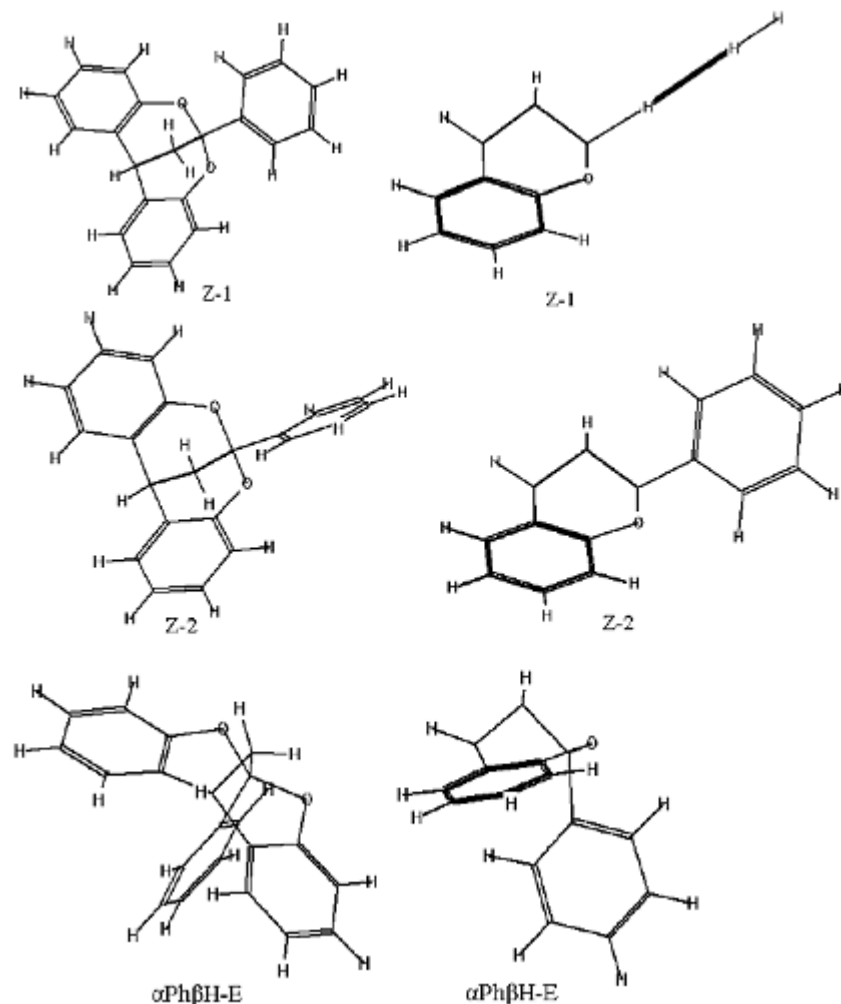


Figura 2: Geometrías optimizadas de ambos conformeros del isómero *Z* (*Z*₁ y *Z*₂) del ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido con $R'=R=H$ calculadas al nivel de teoría

B3LYP/6-31G(d,p); también se muestra el isómero *E*. (Adaptado de Lobayan y col. [28])

El análisis conformacional exploratorio del ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido con $R'=R=H$ en vacío, permite caracterizar como mínimos sobre la hipersuperficie de energía de la molécula a dos conformeros (debido a la rotación alrededor del enlace C2—C1') de mínima energía para los isómeros *Z*, y sólo uno para el isómero *E*.

Tabla 1: Energías electrónicas calculadas al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d,p) corregidas mediante consideración de la Energía del Punto Cero (EPC) para los conformeros Z1 y Z2 de los ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavanos sustituidos con $R'=R=H$; $R'=H$, $R=OH$; $R'=H$, $R=OCH_3$; $R'=R=OH$ y (+)-catequina en fase gaseosa y en solución acuosa simulada mediante el modelo PCM. Se muestran también las poblaciones relativas en ambas fases y la estabilización energética al considerar el solvente acuoso.

	Conformero	Vacío		Solución		Δ^c
		Población Relativa (%) ^a	$\Delta E_{\text{vacío}}^b$ (kcal.mol ⁻¹)	Población Relativa (%) ^a	$\Delta E_{\text{solución}}^b$ (kcal.mol ⁻¹)	
$R'=R=H$	<i>Z</i> ₁	E ₀ =-602433,03 kcal.mol ⁻¹ 95,92	0,00	E ₀ =-602444,18 kcal.mol ⁻¹ 92,05	0,00	-11,15
	<i>Z</i> ₂	4,08	1,87	7,95	1,45	-11,57
$R'=H$, $R=OH$	<i>Z</i> _{1CT}	E ₀ =-696831,64 kcal.mol ⁻¹ 72,58	0,00	E ₀ =-696853,90 kcal.mol ⁻¹ 46,99	0,00	-22,26
	<i>Z</i> _{1CC}	19,03	0,79	42,35	0,06	-22,99
	<i>Z</i> _{1TC}	2,23	2,06	1,12	2,21	-22,11
	<i>Z</i> _{1TT}	2,12	2,09	0,46	2,73	-21,62
	<i>Z</i> _{2CT}	3,08	1,87	4,64	1,37	-22,76
	<i>Z</i> _{2CC}	0,79	2,67	4,34	1,41	-23,52
	<i>Z</i> _{2TC}	0,08	4,02	0,05	4,05	-22,23
	<i>Z</i> _{2TT}	0,08	4,02	0,05	4,04	-22,24
$R'=H$, $R=OCH_3$	<i>Z</i> _{1CT}	E ₀ =-746124,30 kcal.mol ⁻¹ 79,20	0,00	E ₀ =-746135,48 kcal.mol ⁻¹ 67,70	0,00	-11,18
	<i>Z</i> _{1CC}	17,01	0,91	22,24	0,66	-11,43
	<i>Z</i> _{2CT}	3,11	1,92	7,78	1,28	-11,82
	<i>Z</i> _{2CC}	0,68	2,81	2,28	2,01	-11,98
CTQ	CTQa1 _{CT-60}	E ₀ =-647028,39 kcal.mol ⁻¹ 0,37	2,42	E ₀ =-647039,57 kcal.mol ⁻¹ 30,22	0,07	-13,54
	CTQa2 _{CT-60}	0,16	2,90	16,78	0,42	-13,67
	CTQb1 _{CT-60}	0,22	2,73	18,04	0,37	-13,53
	CTQb2 _{CT-60}	0,21	2,76	33,85	0,00	-13,54
	CTQc1 _{CT-60}	0,00	6,60	0,72	2,28	-15,51
	CTQc2 _{CT-60}	0,00	6,99	0,39	2,64	-15,53
$R'=R=OH$	PROa1 _{CT}	E ₀ =-7912301,51 kcal.mol ⁻¹ 19,41	0,17	E ₀ =-791242,257 kcal.mol ⁻¹ 22,36	0,04	-12,23
	PROa3 _{CT}	1,75	1,59	2,50	1,34	-12,36
	PROa2 _{CT}	25,73	0,00	24,09	0,00	-12,11
	PROa4 _{CT}	0,41	2,45	1,25	1,75	-12,80
	PROb1 _{CT}	12,05	0,45	22,92	0,03	-12,53
	PROb3 _{CT}	0,62	2,21	1,43	1,67	-12,64
	PROb2 _{CT}	14,02	0,36	22,13	0,05	-12,41
	PROb4 _{CT}	0,55	2,28	2,12	1,44	-12,94
	PROc1 _{CT}	0,02	4,23	0,51	2,29	-14,05
	PROc3 _{CT}	0,00	5,81	0,06	3,50	-14,41
	PROc2 _{CT}	0,02	4,17	0,60	2,18	-14,10
	PROc4 _{CT}	0,00	6,50	0,03	3,96	-14,64

^a Población Relativa porcentual calculada según la distribución de Maxwell-Boltzmann a 298,15K, expresada en %.

^b ΔE representa la diferencia de energía respecto al conformero más estable.

^c Δ representa la diferencia de energía entre las estructuras en solución acuosa y en fase gaseosa.

El impedimento estérico y la alta tensión de los anillos son características del isómero *E*. Por consiguiente, los conformeros de menor energía y más estables son los Z_1 y Z_2 , razón por la cual los dos primeros son analizados en profundidad. El ángulo diedro C3—C2—C1'—C6' que indica la posición del anillo B respecto del anillo C, tiene un valor promedio de 88,0° para el conjunto de estructuras denominadas Z_1 ; y cercanos a 0,0° para el otro grupo de estructuras denominadas Z_2 .

En solución acuosa el rotámero Z_1 resulta más estable que el tipo Z_2 tal como ocurre en fase gaseosa. La diferencia de energía entre ambos disminuye en solución. Tal como se espera; todas las estructuras se estabilizan en solución, además los rotámeros Z_2 se estabilizan más que los Z_1 (Tabla 1). El isómero *E* también existe en solución.

Tabla 2: Valores de las energías de segundo orden $E^{(2)}$ para el ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido con $R'=R=H$ calculadas en vacío y en solución acuosa al nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p) para transferencias de carga electrónica relevantes desde $1,2n_{O1}$ y desde $\sigma_{C-O}^{a,b}$ importantes en la descripción de la resonancia de los átomos de oxígeno con los anillos A y D.

Donor	Aceptor	Vacío		Solución	
		Z_1	Z_2	Z_1	Z_2
$1n_{O1}$	$\sigma_{C8a-C4a}^*$	7,15	7,12 ^b	7,03	7,02
$1n_{O1}$	σ_{C8a-C8}^*	0,56	0,54 ^b	0,52	0,50
$1n_{O1}$	σ_{C2-C3}^*	3,96	3,92 ^b	3,89	3,77
$1n_{O1}$	$\sigma_{C2-C1'}^*$	0,82	0,79 ^b	0,77	0,73
$2n_{O1}$	$\sigma_{C8a-C4a}^*$	26,30	26,70	25,28	25,58
$2n_{O1}$	$\sigma_{C2-C1'}^*$	1,09	0,75 ^b	1,10	0,74
$2n_{O1}$	σ_{C2-C3}^*	1,67	1,67 ^b	1,59	1,58
$2n_{O1}$	σ_{C2-O}^*	14,03	14,06 ^b	13,84	13,92
σ_{C2-O1}	σ_{C8a-C8}^*	2,26	2,32 ^b	2,24	2,30
σ_{C2-O1}	σ_{C3-H}^*	1,03	1,15 ^b	1,01	1,13
σ_{C2-O1}	$\sigma_{C1'-C6'}^*$	1,93	1,41	1,94	1,38
σ_{C2-O}	$\sigma_{C1'-C2'}^*$	1,93	1,41	1,94	1,41
σ_{C8a-O1}	σ_{C4a-C5}^*	1,75	1,77 ^b	1,75	1,76
σ_{C8a-O1}	σ_{C8-C7}^*	1,33	1,33 ^b	1,33	1,34
σ_{C8a-O1}	$\sigma_{C2-C1'}^*$	1,16	1,02 ^b	1,16	1,03

^a Los valores de las energías de segundo orden $E^{(2)}$ para el ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido con $R'=R=H$ calculadas en vacío y en solución acuosa están expresados en kcal.mol⁻¹.

^b Sólo se muestran las interacciones de los enlaces de los anillos A, B y D; pero hay una contribución simétrica de los enlaces pertenecientes a los anillos C y E.

En la Tabla 2 se describe la resonancia de los pares solitarios de los átomos de oxígeno O y O-1 con los anillos A y D. Uno de los pares solitarios (llamado $1n$ y localizado por encima del plano de la molécula) es de tipo *sp* y el otro (llamado $2n$ y localizado por debajo del plano de la molécula) es de

tipo *p*. Cada uno juega un rol diferente. El primero de ellos es sensible a la orientación espacial del anillo B con respecto al resto de la molécula. El segundo de ellos está involucrado en las fuertes interacciones con el sistema π del anillo A y en las interacciones que relacionan los anillos D y E.

Se encuentra que la polarización o ionicidad de algunos enlaces descripta mediante cálculos NBO se asocia a efectos conformacionales, y se relaciona con la estabilidad relativa de las estructuras, tal que a mayor polarización del enlace C2—C1', se espera mayor estabilidad estructural.

Los distintos mecanismos a través de los cuales el átomo de oxígeno proporciona densidad electrónica hacia los anillos A y D se ven disminuidos en solución acuosa.

A partir del análisis NBO también se encuentra que los pares solitarios y los orbitales antienlazantes del enlace C—O están involucrados en interacciones hiperconjugativas, y que esas transferencias son más intensas en Z_1 que en Z_2 (Tabla 2).

Además se observa una importante transferencia de carga hiperconjugativa desde ambos pares solitarios del oxígeno O-1($1n$ y $2n$) hacia los orbitales antienlazantes ($1n \rightarrow \sigma^*$ y $2n \rightarrow \pi^*$) de los enlaces $\sigma^*_{C8a-C4a}$ y $\pi^*_{C8a-C4a}$ (Tabla 2) que explica las características topológicas particulares del enlace O1—C8a (interacción de tipo polar intermedia, [28])

Las interacciones $\sigma_{C8a-O1} \rightarrow \sigma^*_{C4a-C5}$, $1n_O \rightarrow \sigma^*_{C8a-C4a}$ y $1n_O \rightarrow \sigma^*_{C8a-C8}$ llevan a un incremento en la población de los correspondientes orbitales antienlazantes aceptores; dando así lugar a un alargamiento de los enlaces C4a—C5 (con respecto a C8—C7), C8—C8a y C8a—C4a. También tiene lugar la transferencia $\sigma_{C8a-O1} \rightarrow \sigma^*_{C8-C7}$ pero la energía es menor que para la transferencia $\sigma_{C8a-O1} \rightarrow \sigma^*_{C4a-C5}$. En consecuencia, la longitud del enlace C7—C8 es menor que la del enlace C8a—C4a.

A través de estos mecanismos el átomo de oxígeno proporciona densidad electrónica hacia los anillos A y D y provoca un incremento de la concentración de carga en los átomos C-7 y C-5 y sus equivalentes del anillo D: C-3" y C-5" (mediante el análisis topológico de la densidad de carga se comprueban estos resultados: se encuentran mayores valores de densidad electrónica en los núcleos de los átomos C-5 y C-7, ver Ref [28]).

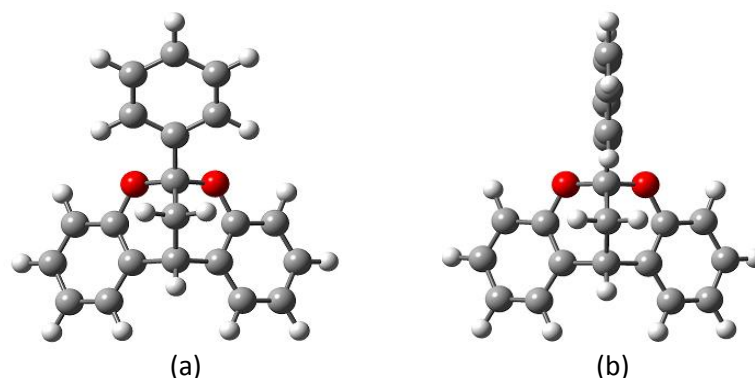


Figura 3: Geometría optimizada al nivel B3LYP/6-31G(d,p) para los rotámeros Z_1 (a) y Z_2 (b) del ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido con $R'=R=H$. (Adaptado de Bentz y col. [29])

Este análisis demuestra la activación de las posiciones 5 y 7 con respecto a las reacciones de Sustitución Electrofílica Aromática (SEAr); que de hecho tiene una verificación experimental a partir de las estructuras sustituidas que han sido sintetizadas [35] (Figura 3).

La asimetría geométrica de los anillos A y D se explica mediante el análisis AIM y la consideración de interacciones hiperconjugativas (análisis NBO), mostrando que mayores TC hacia algunos orbitales antienlazantes provocan el alargamiento de los enlaces correspondientes (Tabla 2).

Los enlaces C—H pertenecientes a los anillos A, B y D son más fuertes que los enlaces C3—H y C4—H según sus características topológicas [28]. La debilidad de estos últimos se asocia a un mayor rol donador en interacciones hiperconjugativas.

Las energías de perturbación de segundo orden $E^{(2)}$ asociadas con las TC más importantes desde σ_{C3-H} se muestran en la Tabla 3. Estas son principalmente TC hacia orbitales antienlazantes de los enlaces que son *anti* con respecto al enlace C3—H (O1—C2, C4—C4a, O—C2 y C4—C6'') y están relacionados con el incremento de un parámetro topológico que da idea del carácter π de un enlace [28].

La energía $E^{(2)}$ de las transferencias $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ son mayores que las energías de las transferencias $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-C}$; y en solución acuosa aumentan.

Según nuestros estudios [28] los valores del Potencial Electrostático Molecular indican que el efecto inductivo ejercido por los átomos de oxígeno es más importante en Z_1 . El análisis NBO permite corroborar esta hipótesis al estudiar la polarización de los enlaces. De hecho, se concluye que los enlaces C1'—C6' y C1'—C2' están más polarizados en Z_1 que en Z_2 .

Del análisis de los efectos hiperconjugativos entre orbitales correspondientes a los enlaces que conectan la subestructura γ -pirano con el anillo B y polarización de los enlaces C1'—C6' y C1'—C2'

se propone que opera un efecto inductivo ejercido por los átomos O y O-1 asistido por resonancia, que alcanza una intensidad máxima cuando la estructura adquiere mayor estabilidad; ésto será encontrado en todas las demás estructuras estudiadas.

Tabla 3: Principales energías de segundo orden $E^{(2)}$ para el $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavano sustituido con $R'=R=H$ calculadas en vacío al nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p) para transferencias de carga electrónica desde σ_{C3-H} y algunas desde σ_{C-C} . Se muestran también algunas interacciones relevantes relacionadas al orbital aceptor $\sigma^*_{C4'-H}$ ^{a,b}

Donor	Aceptor	Z_1	Z_2
σ_{C3-H}	σ^*_{C2-O1}	5,13	5,23 ^b
σ_{C3-H}	σ^*_{C4-C4a}	2,61	2,64 ^b
$\sigma_{C2-C1'}$	$\sigma^*_{C1'-C2'}$	1,26	1,72
$\sigma_{C2-C1'}$	$\sigma^*_{C1'-C6'}$	1,26	1,86
$\sigma_{C2-C1'}$	$\sigma^*_{C2'-C3'}$	2,28	2,24
$\sigma_{C2-C1'}$	$\sigma^*_{C5'-C6'}$	2,28	2,31
$\sigma_{C2-C1'}$	σ^*_{C8a-O1}	2,60	2,73 ^b
$\sigma_{C2'-C3'}$	$\sigma^*_{C4'-H}$	2,59	2,57
$\sigma_{C5'-C6'}$	$\sigma^*_{C4'-H}$	2,59	2,62
σ_{C2-C3}	$\sigma^*_{C1'-C2'}$	0,67	2,71
σ_{C2-C3}	$\sigma^*_{C1'-C6'}$	0,67	—
$\sigma_{C1'-C6'}$	σ^*_{C2-O1}	1,37	0,65

^a Los valores de las energías de segundo orden $E^{(2)}$ para el $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavano sustituido con $R'=R=H$ calculadas en vacío están expresados en kcal.mol^{-1} .

^b Sólo se muestran las interacciones de los enlaces de los anillos A, B y C; la presencia de una contribución simétrica de los enlaces pertenecientes a los anillos D y E se indican con un asterisco.

Se describen las características geométricas que subyacen a la mayor efectividad en la conjugación de los pares solitarios sobre la molécula: un mayor ángulo entre los pares solitarios y un mejor solapamiento entre $1n$ y el enlace con el cual conjugan, en este caso: $C2-C1'$.

Las energías de segundo orden muestran a partir del análisis NBO en solución acuosa que las TC desde el enlace $C2-C1'$, indicadas en la Tabla 3, hacia los orbitales antienlazantes de los enlaces del anillo B, disminuyen levemente.

Estos resultados aportan al conocimiento de los flavanos en general que toma como punto de partida el conocimiento de la estructura y estabilidad del compuesto estudiado en este apartado, para continuar con el estudio de estructuras gradualmente modificadas definido para describir flavanos más complejos; tal como ya ha sido expresado.

3.2 ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavanos sustituidos con $R'=H$, $R'=OH$, OCH_3

El foco del análisis a desarrollar es la descripción de las propiedades geométricas y electrónicas de los conformeros del fenilflavano sustituido en el anillo D y la caracterización y cuantificación de los cambios electrónicos que introduce el sustituyente, teniendo en consideración el conocimiento de la descripción de la distribución electrónica de la especie sin sustituir presentada en el punto anterior. Se presenta el estudio del espacio conformacional de los ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavanos sustituidos con $R=H$, $R'=OH$ y con $R=H$, $R'=OCH_3$ (Figura 4).

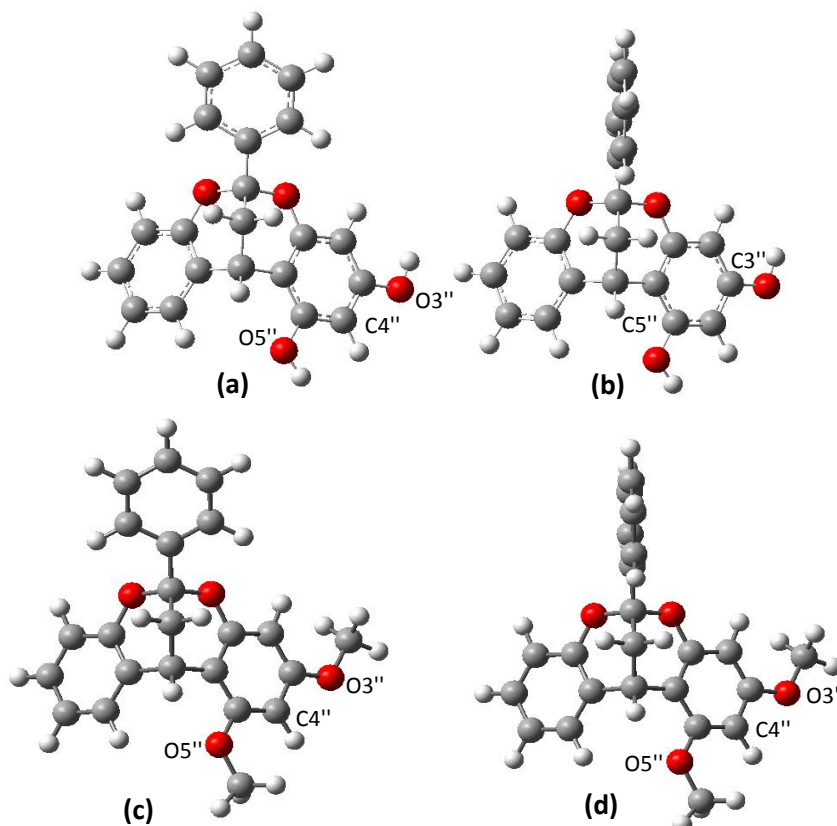


Figura 4: Geometría optimizada a nivel B3LYP/6-31G(d,p) para los rotámeros Z_1 (a,c) y Z_2 (b,d) del conformero CT del ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido con $R'=H$, $R'=OH$, OCH_3 . (Adaptado de Bentz y col. [29])

De la búsqueda de conformeros mediante Dinámica Molecular surgen ocho conformeros para la sustitución según $R'=H$, $R'=OH$ y cuatro para la sustitución según $R'=H$, $R'=OCH_3$. Se encuentra que el ángulo diedro $C3-C2-C1'-C6'$ que indica la posición del anillo B respecto del anillo C, tiene un valor promedio de $88,0^\circ$ para el conjunto de estructuras denominadas Z_1 ; y cercanos a $0,0^\circ$ para el otro grupo de estructuras denominadas Z_2 , tal como en la estructura sin sustituir.

El análisis de los valores de los ángulos diedros $H-O3''-C3''-C4''$ y $H-O5''-C5''-C4''$ cuyos valores medios son cercanos a $180,0^\circ$ o cercanos a $0,0^\circ$ resultan adecuados para distinguir

conformeros. Los conformeros con valores de los ángulos diedros cercanos a $180,0^\circ$ se distinguen con el subíndice "T", que hace referencia a la configuración *trans* (*anti*) de los enlaces OH en relación a los enlaces C3"—C4" y C5"—C4". Los conformeros con valores de los ángulos diedros cercanos a $0,0^\circ$ se distinguen con el subíndice "C" y hace referencia a la configuración *cis* (*sin*) de los enlaces OH en relación a los enlaces C3"—C4" y C5"—C4"; nomenclatura que se mantendrá en todas las estructuras estudiadas en esta revisión.

Tabla 4: Energías de segundo orden $E^{(2)}$ calculadas en vacío al nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p) para las transferencias de cargas desde $1,2n_O$, $1,2n_{O1}$ y σ_{C-C} de los isómeros de tipo Z del ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido con $R'=H$, $R=OCH_3$. También se muestran deslocalizaciones de carga que permiten explicar la mayor estabilidad de los conformeros Z_1 frente a los Z_2 manteniendo fija la disposición del anillo resorcinol ^a

		$R'=H, R=OH$								$R'=H, R=OCH_3$			
Donor	Aceptor	Z_{ICT}	Z_{ICC}	Z_{ITC}	Z_{ITT}	Z_{2CT}	Z_{2CC}	Z_{2TC}	Z_{2TT}	Z_{ICT}	Z_{ICC}	Z_{2CT}	Z_{2CC}
$1n_{O1}$	σ^*_{C8-C8a}	0,56	0,56	0,58	0,58	0,55	0,55	0,57	0,57	0,55	0,56	0,54	0,54
$1n_{O1}$	$\sigma^*_{C4a-C8a}$	7,07	7,09	7,24	7,22	7,02	7,05	7,28	7,25	7,09	7,10	7,04	7,07
$2n_{O1}$	$\pi^*_{C4a-C8a}$	25,64	25,84	26,68	26,46	25,93	26,15	25,18	25,00	25,68	25,87	26,07	26,23
$1n_O$	$\sigma^*_{C1''-C6''}$	6,73	6,84	7,01	6,75	6,95	6,97	6,83	6,81	6,58	6,62	6,55	6,74
$2n_O$	$\pi^*_{C1''-C6''}$	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
$1n_O$	$\sigma^*_{C1''-C2''}$	0,54	0,63	0,58	0,59	0,53	0,55	0,51	—	0,56	0,59	0,53	0,59
$2n_O$	$\pi^*_{C1''-C2''}$	27,38	26,99	26,13	26,51	27,77	27,37	26,02	26,43	26,35	26,27	26,78	26,66
$1n_{O1}$	$\sigma^*_{C2-C1'}$	0,83	0,82	0,79	0,79	0,81	0,8	0,67	0,68	0,81	0,81	0,8	0,79
$2n_{O1}$	$\pi^*_{C2-C1'}$	1,19	1,15	1,20	1,24	0,91	0,88	1,46	1,48	1,21	1,19	0,85	0,85
$1n_{O1}$	σ^*_{C2-C3}	4,04	4,01	3,99	4,03	4,04	4,02	4,25	4,27	4,02	4,01	3,97	3,97
$2n_{O1}$	π^*_{C2-C3}	1,59	1,61	1,52	1,5	1,54	1,55	0,93	0,93	1,57	1,58	1,58	1,57
$2n_{O1}$	π^*_{C2-O}	14,4	14,28	13,74	13,81	14,41	14,31	12,63	12,73	14,14	14,1	14,22	14,13
σ_{C2-O1}	σ^*_{C8a-C8}	2,20	2,22	2,27	2,25	2,25	2,27	2,47	2,45	2,21	2,22	2,42	2,43
σ_{C2-O1}	σ^*_{C3-H}	1,03	1,04	1,03	1,03	1,14	1,15	1,09	1,09	1,03	1,04	1,15	1,15
σ_{C2-O1}	$\sigma^*_{C1'-C6'}$	1,94	1,91	1,89	1,91	1,52	1,46	1,28	1,32	1,94	1,92	1,47	1,42
σ_{C2-O1}	$\sigma^*_{C1'-C2'}$	1,96	1,98	1,96	1,95	—	—	—	—	1,95	1,97	—	—
σ_{C2-O}	$\sigma^*_{C1'-C6'}$	—	—	—	—	1,29	1,35	1,50	1,46	—	—	1,37	1,41
σ_{C2-O}	$\sigma^*_{C1''-C2''}$	2,42	2,44	2,14	2,31	2,53	2,45	2,29	2,37	2,41	2,27	2,46	2,45
σ_{C8a-O1}	σ^*_{C4a-C5}	1,75	1,76	1,78	1,78	1,78	1,78	1,79	1,79	1,75	1,75	1,69	1,70
σ_{C8a-O1}	σ^*_{C7-C8}	1,34	1,34	1,33	1,33	1,33	1,33	1,40	1,40	1,33	1,33	1,45	1,45
σ_{C8a-O1}	$\sigma^*_{C2-C1'}$	1,17	1,16	1,11	1,11	1,02	1,01	0,82	0,83	1,16	1,15	1,02	1,01
$\sigma_{C1''-O}$	$\sigma^*_{C2-C1'}$	1,13	1,15	1,18	1,22	1,01	1,00	1,21	1,21	1,19	1,18	1,02	1,02
$\sigma_{C1''-C6''}$	$\sigma^*_{C5''-O5''}$	3,88	3,68	4,43	4,20	3,72	3,82	4,31	4,15	3,44	3,54	3,45	3,59
Σ		108,79	108,50	108,58	108,57	108,05	107,82	104,49	104,22	106,97	107,07	106,43	106,77

En la Tabla 4 se presentan las transferencias de cargas desde $1,2n_O$, $1,2n_{O1}$ y σ_{C-C} , mostrando las deslocalizaciones que permiten explicar también en este tipo de estructuras; la mayor estabilidad de las estructuras Z_1 frente a Z_2 manteniendo fija la disposición en el anillo resorcinol. En el ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido con $R'=H$, $R=H$ las TC asociadas al átomo de oxígeno O-1 son simétricas a las asociadas al átomo de oxígeno O (resonancia del átomo O con el anillo D y del átomo O-1 con el anillo A). Sin embargo, cuando se sustituye el anillo D la simetría se rompe y las interacciones hiperconjugativas relacionadas al átomo O: $1nO \rightarrow \sigma^*C1''-C2''$, $1nO \rightarrow \sigma^*C1''-C6''$ (y $2nO \rightarrow \pi^*C1''-C2''$; ya no son equivalentes (Tabla 4). Esta información describe la resonancia de los pares solitarios del átomo de oxígeno con los anillos A y D.

La polarización o ionicidad del enlace se describe mediante cálculos NBO determinando el porcentaje de densidad electrónica sobre cada átomo del enlace. Estos resultados indican que en los ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavanos sustituidos con $R'=H$, $R=OH$ y con $R'=H$, $R=OCH_3$ la polarización del enlace $C2-C3$ es mayor que la del enlace $C3-C4$, similar a lo hallado en el ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido con $R'=R=H$ [28,29].

Del análisis se desprende que este comportamiento, asociado con efectos conformacionales, está relacionado con la estabilidad relativa de las estructuras (los rotámeros Z_1 son más estables que los Z_2 , los conformeros "CT" son más estables que los "CC"; los cuales a su vez son más estables que los "TC" y "TT"). En efecto se encuentra que a mayor polarización del enlace $C2-C3$, se espera mayor estabilidad estructural.

Para $R = OCH_3$, la energía $E^{(2)}$ para la transferencia $\sigma_{C-3''a-O-3''} \rightarrow \sigma^*_{C-3''-C-4''}$ es mayor en el conformero "CT" que en el conformero "CC" (3,11 kcal.mol⁻¹ y 2,93 kcal.mol⁻¹ respectivamente). Esto indica una mayor deslocalización electrónica en "CT", y explica su estabilización relativa. Lo mismo se encuentra para $R = OH$, en donde la transferencia $\sigma_{H-O-3''} \rightarrow \sigma^*_{C-3''-C-4''}$ es mayor en el conformero "CT" (5,15 kcal.mol⁻¹ y 4,98 kcal.mol⁻¹ respectivamente) (con H se designa al átomo de hidrógeno del sustituyente).

La mayor estabilización para la sustitución con $R = OCH_3$ es explicada a partir de la mayor eficiencia de la transferencia $\sigma_{C-3''C-4''} \rightarrow \sigma^*_{C-5''-O-5''}$. Esto describe mecanismos de estabilización operando en las posiciones de sustitución, los cuales son más efectivos para $R = OCH_3$.

En el ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido con $R'=H$, $R=H$, las TC asociadas al átomo de oxígeno O-1 son simétricas a las asociadas al átomo de oxígeno O (resonancia del átomo O con el anillo D y del átomo O-1 con el anillo A). Sin embargo, cuando se sustituye el anillo D la simetría se rompe y las interacciones hiperconjugativas relacionadas al átomo O: $1nO \rightarrow \sigma^*C1''-C2''$,

$1nO \rightarrow \sigma^*C1''-C6''$ {y $2nO \rightarrow \pi^*C1''-C2''$; ya no son equivalentes (Tabla 4). Esta información describe la resonancia de los pares solitarios del átomo de oxígeno con los anillos A y D.

El anillo D resulta asimetrizado. La mayor longitud de enlace puede ser explicada a partir de los efectos de resonancia del átomo de oxígeno O y de los átomos de oxígeno de los sustituyentes del anillo D. De hecho, la transferencia de carga desde los pares solitarios del átomo de oxígeno O hacia el orbital natural antienlazante del enlace $C1''-C2''$ se asocia con la elongación del mismo, las transferencias desde los pares solitarios del átomo de oxígeno O-3'' se asocian con la elongación del enlace $C3''-C4''$ y las transferencias desde los pares solitarios del átomo de oxígeno O-5'' se asocian con la elongación del enlace $C5''-C6''$.

El análisis de las interacciones hiperconjugativas que vinculan los distintos anillos del sistema vuelven a revelar la existencia de interacciones entre los distintos anillos, aún cuando ellos no compartan el mismo plano (sistema de anillos no coplanares). Los resultados muestran importantes deslocalizaciones desde el enlace $C1'-C2$ hacia el anillo B.

En efecto, los valores de $E^{(2)}$ son importantes para las transferencias desde el orbital enlazante del enlace $\sigma_{C2-C1'}$ hacia los orbitales antienlazantes respecto a dicho enlace ($\sigma^*_{C5'-C6'}$ y $\sigma^*_{C2'-C3'}$) [Tabla 5 y Figura 5 (a)], lo cual por otro lado explica el incremento de las elipticidades en los PC de los enlaces $C1'-C2'$ y $C1'-C6'$. Este enlace ($C1'-C2$) actúa así como vínculo del anillo B con el resto del sistema y además se suman las transferencias desde los enlaces $C2-O1$ y $C2-O$ hacia los mismos $C1'-C2'$ y $C1'-C6'$. Los resultados indican que las transferencias recién mencionadas aumentan si se incrementan las transferencias $1n_{O,O1} \rightarrow \sigma^*_{C2-C1'}$ y σ_{C8a-O1} , $C1''-O \rightarrow \sigma^*_{C2-C1'}$ y las deslocalizaciones de carga hacia los orbitales antienlazantes de los enlaces $C2-O1$ y $C2-O$, las cuales son: $\sigma_{C1''-C2''}$, $C3-Ha \rightarrow \sigma^*_{C2-O1}$ y σ_{C8-C8a} , $C3-Hb \rightarrow \sigma^*_{C2-O}$ [Tabla 5 y Figura 5 (b)]. El análisis también indica la existencia de TC relacionadas con las anteriores (denominadas por ello de “segundo orden”): tales como σ_{C4a-C5} , $C7-C8 \rightarrow \sigma^*_{C8a-O1}$ y $\sigma_{C5''-C6''}$, $C2''-C3'' \rightarrow \sigma^*_{C1''-O}$ y $\sigma_{C4-C6''} \rightarrow \sigma^*_{C3-Ha}$ y $\sigma_{C4-C4a} \rightarrow \sigma^*_{C3-Hb}$ [Figura 5 (c)].

Usualmente se reporta que el anillo B de los flavanos es independiente del anillo A desde el punto de vista del sistema π resonante; sin embargo, de acuerdo a estos resultados existe interacción entre los anillos A y B a través de mecanismos de deslocalización de carga específicos aún cuando no compartan el mismo plano.

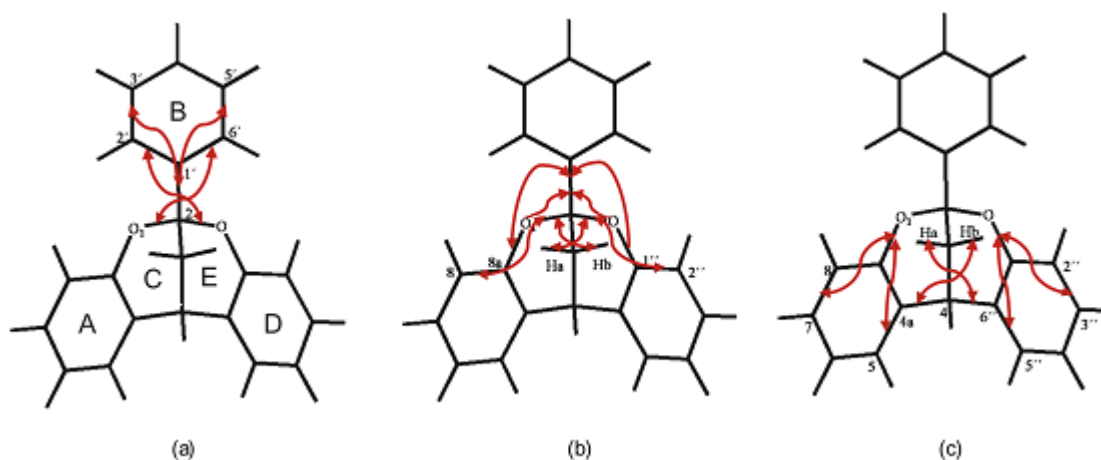


Figura 5: Mecanismos de deslocalización de carga que definen las interacciones entre los anillos A, C, E y D con el anillo B. Se muestran las transferencias de carga “directas” (a), de “primer orden” (b) y de “segundo orden” (c).

(Adaptado de Lobayan y col. [30])

En los $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavanos sustituidos con $R'=H$, $R=OH$ y con $R'=H$, $R=OCH_3$ se caracterizan interacciones intramoleculares de tipo Puente de Hidrógeno (PH). La formación de los enlaces $H5 \cdots O5''$, $H5' \cdots H5$ y $H5'' \cdots H4$ da lugar a anillos de siete, ocho y seis miembros respectivamente y está acompañado por la aparición de Puntos Críticos de Anillo según el análisis de la topología de la densidad de carga [29].

Los enlaces tipo $H \cdots O$ se encuentran en todos los conformeros a excepción de los tipos “TC” y “TT” y se caracterizan como *enlaces de hidrógeno débil*, contribuyendo muy poco a la estabilización de la estructura [29].

A continuación se listan las principales variaciones encontradas a partir del estudio de las estructuras en solvente acuoso:

i) Tanto en solución como en vacío la transferencia $\sigma_{C3-H} \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ es mayor que la transferencia $\sigma_{C3-H} \rightarrow \sigma^*_{C-C}$. Además en solución ambos tipos de deslocalizaciones aumentan, por ejemplo la transferencia hacia el orbital antienlazante $C-O$ se incrementa en el rango 3,5-8,1 %, y la transferencia hacia el orbital antienlazante $C-C$ se incrementa entre 2,2-6,2 %.

ii) La energía de estabilización de segundo orden para las transferencias $\sigma_{O3''-H} \rightarrow \sigma^*$ y $\sigma_{O5''-H} \rightarrow \sigma^*$ aumentan hasta en un 5,0% en solución.

iii) Las TC desde los pares solitarios de los átomos $O-3''$ y $O-5''$ hacia los orbitales antienlazantes del anillo D aumentan entre 3,8 y 8,6% en solución. Este mejor rol donador de dichos pares solitarios puede ser relacionado con su hibridación. En efecto, se encuentra que en solución el carácter p de los orbitales enlazantes del par solitario $1n$ aumenta significativamente, y es por eso que se propone

que la mejor deslocalización de los átomos O-3" y O-5" está basada en el efecto del solvente sobre la hibridación de los pares solitarios. Es decir, el incremento del carácter p de los pares solitarios $1n$, permitiría un mejor solapamiento entre ellos y los orbitales antienlazantes C—C del anillo D.

Tabla 5: Energías de segundo orden $E^{(2)}$ calculadas en vacío al nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p) para transferencias de carga electrónica seleccionadas desde σ_{C3-H} y algunas transferencias σ_{C-C} de los isómeros tipo Z_I de los $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavanos sustituidos con $R'=H$, $R=OH$ y con $R'=H$, $R=OCH_3$ ^a

Donor	Aceptor	R'=H, R=OH								R'=H, R=OCH ₃			
		Z_{ICT}	Z_{ICC}	Z_{ITC}	Z_{ITT}	Z_{2CT}	Z_{2CC}	Z_{2TC}	Z_{2TT}	Z_{ICT}	Z_{ICC}	Z_{2CT}	Z_{2CC}
σ_{C3-H}	$\sigma^*_{C4-C6''}$	2,65	2,55	2,26	2,60	2,57	2,58	2,64	2,63	2,55	2,63	2,56	2,57
σ_{C3-H}	σ^*_{C2-O}	5,18	5,16	5,02	5,03	5,25	5,24	4,86	4,88	5,14	5,13	5,26	5,23
σ_{C3-H}	σ^*_{C4-C4a}	2,60	2,62	2,65	2,64	2,62	2,62	2,55	2,55	2,61	2,61	2,64	2,64
σ_{C3-H}	σ^*_{C2-O1}	5,16	5,14	5,15	5,16	5,29	5,29	5,48	5,48	5,18	5,17	5,27	5,28
σ_{C8-C8a}	σ^*_{C2-O1}	2,84	2,84	2,87	2,87	2,86	2,86	2,85	2,85	2,83	2,83	2,86	2,86
$\sigma_{C2-C1'}$	$\sigma^*_{C1'-C6'}$	1,27	1,28	1,27	1,26	1,86	1,86	1,87	1,87	1,28	1,27	1,73	1,86
$\sigma_{C2-C1'}$	$\sigma^*_{C1'-C2'}$	1,25	1,24	1,23	1,24	1,73	1,72	1,74	1,74	1,25	1,24	1,86	1,73
$\sigma_{C2-C1'}$	$\sigma^*_{C5'-C6'}$	2,29	2,28	2,29	2,28	2,32	2,32	2,29	2,24	2,29	2,29	2,26	2,32
$\sigma_{C2-C1'}$	$\sigma^*_{C2'-C3'}$	2,29	2,30	2,26	2,27	2,25	2,24	2,23	2,30	2,30	2,31	2,32	2,26
$\sigma_{C5'-C6'}$	$\sigma^*_{C4'-H}$	2,59	2,60	2,58	2,58	2,62	2,62	2,61	2,57	2,60	2,60	2,58	2,62
$\sigma_{C2'-C3'}$	$\sigma^*_{C4'-H}$	2,59	2,59	2,59	2,59	2,58	2,58	2,57	2,61	2,60	2,60	2,62	2,58
σ_{C2-C3}	$\sigma^*_{C1'-C6'}$	—	—	—	—	—	—	—	—	0,69	0,71	—	2,70
σ_{C2-C3}	$\sigma^*_{C1'-C2'}$	0,66	0,62	0,60	0,64	2,71	2,71	2,68	2,69	0,66	0,64	2,70	—
$\sigma_{C5'-C6''}$	σ^*_{C4-C3}	0,69	0,71	0,83	0,83	0,77	0,77	0,94	0,95	0,72	0,67	0,75	0,74

iv) Los pares solitarios de los átomos de oxígeno O y O-1 muestran un comportamiento diferente al anterior. Las transferencias de sus pares solitarios en los isómeros de tipo Z_I disminuyen hasta un 16,1 % en solución. Las energías de segundo orden de estabilización para la transferencia $1n_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C8-C8a}$ y su equivalente simétrico ($1nO \rightarrow \sigma^*_{C1''-C2''}$) disminuyen entre 5,2-12,1% en los isómeros de tipo Z_I .

v) En relación con la disminución de las interacciones hiperconjugativas de los pares solitarios del oxígeno $1n_{O,O1} \rightarrow \sigma^*_{C2-C1'}$ en solución, se encuentra que las transferencias $\sigma_{C2-C1'} \rightarrow \sigma^*_{C5'-C6'}/\sigma^*_{C2'-C3'}$ también disminuyen. Estos hallazgos se relacionan con la disminución del carácter π de los enlaces del anillo B [30], en términos de la reducción de los efectos de deslocalización de carga referidos de los pares solitarios de los átomos O y O-1 en solución (efecto anómérico).

3.3 Análisis RMN

Los valores calculados y experimentales de los corrimientos químicos (δ) de RMN de ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavanos sustituidos con $R = OCH_3$ y $R = H$ se muestran en la Figura 6 y en la Tabla 6. Los valores calculados al nivel de teoría B3LYP/6-31G** siguen la tendencia experimental. Los valores calculados de los corrimientos químicos (δ) de RMN del compuesto 2 sustituido con $R=OH$ también se muestran.

Tabla 6: Valores experimentales y calculados a nivel de teoría B3LYP/6-31G** de los corrimientos químicos (δ) de ^{13}C -NMR para los conformeros de ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavanos sustituidos con $R = H$, $R = OCH_3$ y $R = OH$,^a

Atomo de C	R = OCH ₃					R = OH				R = H ^b		
	Exp. ^c	Z _{ICT}	Z _{ICC}	Z _{2CT}	Z _{2CC}	Z _{ICT}	Z _{ICC}	Z _{ITC}	Z _{ITT}	Exp. ^c	Z ₁	Z ₂
C-4''	92,38	95,46	89,22	95,24	88,98	95,97	95,02	96,81	98,16	121,70	121,95	121,71
C-3''	159,75	159,89	159,72	159,78	159,59	156,53	156,34	157,37	157,45	127,41	129,04	128,94
C-2''	93,67	94,59	100,67	94,56	100,69	96,92	98,49	98,15	96,73	117,07	118,18	118,16
C-1''	156,96	155,90	155,64	155,32	155,04	156,23	157,06	155,64	154,84	152,53	154,16	153,48
C-6''	107,69	111,82	111,93	111,58	111,70	110,09	110,20	106,74	106,75	126,88	129,55	129,31
C-5''	153,07	157,28	157,30	157,14	157,21	154,93	153,88	154,69	155,58	126,01	128,66	128,47
C-2	98,63	107,56	107,47	106,13	106,00	107,78	107,71	107,20	107,25	99,06	107,52	106,06
C-3	33,31	42,35	42,34	35,17	35,10	42,20	42,13	42,39	42,46	35,03	42,26	35,20
C-4	26,61	37,14	37,20	36,31	36,37	37,22	37,30	39,19	39,10	33,95	44,79	44,00
C-1'	141,64	144,90	144,91	144,53	144,47	144,64	144,61	144,04	144,06	142,18	144,35	144,00
C-6'	128,17	127,97	128,10	130,69	123,06	127,92	128,01	127,95	127,98	128,28	128,08	123,11
C-5'	128,49	128,81	128,88	129,58	127,83	128,84	128,92	129,02	129,11	128,60	129,02	127,94
C-4'	128,52	129,03	129,04	129,17	129,17	129,10	129,09	129,38	129,40	128,92	129,28	129,43
C-3'	128,49	128,94	128,88	127,90	129,65	129,03	128,95	129,12	129,04	128,60	129,02	129,77
C-2'	128,17	128,16	128,04	123,18	130,78	128,14	128,11	128,12	128,01	128,28	128,08	130,77
C-8a	152,21	154,37	154,41	153,64	153,69	154,09	154,21	154,65	154,53	153,53	154,16	153,48
C-4a	127,09	130,65	130,50	130,38	130,30	130,38	130,27	129,01	129,10	126,88	129,55	129,31
C-5	127,09	129,19	129,11	129,02	128,90	129,40	129,3	127,46	127,56	126,01	128,66	128,47
C-6	120,95	121,67	121,58	121,44	121,32	121,88	121,74	121,87	122,01	121,70	121,95	121,70
C-7	127,41	128,33	128,38	128,23	128,27	128,49	128,52	129,31	129,30	127,41	129,04	128,95
C-8	116,20	117,57	117,69	117,59	117,69	117,60	117,73	118,59	118,46	117,07	118,18	118,16

^aPara ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido con $R = OH$ no se cuenta con valores experimentales y sólo se muestran los valores calculados para los conformeros Z_1 .

^bDatos obtenidos de referencia [28].

^cDatos obtenidos de referencia [35].

La simetría de los anillos A y D observada para $R = H$ se pierde debido a la sustitución. Sin embargo, la simetría de los corrimientos químicos que se encuentra experimentalmente entre $C-2'$ y $C-6'$, y entre $C-3'$ y $C-5'$ del anillo B se verifica en los cálculos. Esta simetría se encuentra sólo en el isómero Z_1 , sugiriendo que éste es el rotámero de mayor población en solución a temperatura ambiente, lo que está de acuerdo con la población relativa de los distintos conformeros ya discutida. En efecto, los corrimientos químicos obtenidos para Z_2 no siguen la tendencia experimental.

Los valores calculados son similares para $Z1_{CT}$ y $Z1_{CC}$ muestran una buena correlación con los datos experimentales, con excepción de los corrimientos químicos de $C-4''$ y $C-2''$. La única diferencia entre ambos conformeros consiste en la ubicación del grupo CH_3 unido al átomo $O-3''$ con respecto al anillo D. Este grupo puede rotar libremente alrededor del enlace $C-3''-O-3''$. El corrimiento químico de $C-4''$ calculado para $Z1_{CT}$ es más alto que para $Z1_{CC}$. El corrimiento químico de $C-2''$ se comporta en forma inversa, de tal forma que el corrimiento químico calculado de $C-2''$ para $Z1_{CT}$ resulta más bajo que para $Z1_{CC}$ (Tabla 6). Por lo tanto, nuestros cálculos muestran apantallamiento de $C-4''$ cuando el grupo CH_3 unido a $O-3''$ está en su proximidad (estructura de tipo CC) y desapantallamiento de $C-2''$. Por el contrario, en el conformero "CT" el grupo CH_3 desapantalla a $C-4''$ y apantalla $C-2''$.

Se puede comprobar que los valores medios acuerdan muy bien con los valores experimentales. Estos resultados indican la contribución de ambos conformeros, lo cual acuerda con sus poblaciones relativas (Tabla 1). Por lo tanto, los valores de RMN experimentales de $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavanos sustituidos con $R = OCH_3$ y $R = H$ se correlacionan con aquellos obtenidos para los conformeros de tipo Z_1 , los cuales son los más estables. Los conformeros más estables termodinámicamente también son los más estables cinéticamente.

En la Figura 6 también se pueden analizar las diferencias entre los corrimientos químicos del compuesto sustituido con $R=H$ y aquellos sustituidos con $R = OCH_3$ y $R = OH$. Del análisis del efecto de los sustituyentes sobre los corrimientos químicos, nuestros resultados muestran un importante apantallamiento de $C-1''$, $C-3''$ y $C-5''$, y un importante desapantallamiento de $C-4$, $C-6'$, $C-2''$ y $C-4''$ en los compuestos sustituidos.

En los restantes carbonos no se observan cambios relevantes. Esta tendencia se documenta también en los valores experimentales (Figura 6 y Tabla 6). Los sustituyentes son grupos fuertemente polares, por lo tanto ellos introducen campos eléctricos intramoleculares, los cuales distorsionan la densidad electrónica en el resto de la molécula, principalmente en el anillo D. Como consecuencia las constantes de apantallamiento se ven afectadas en forma direccional, explicando así los resultados obtenidos.

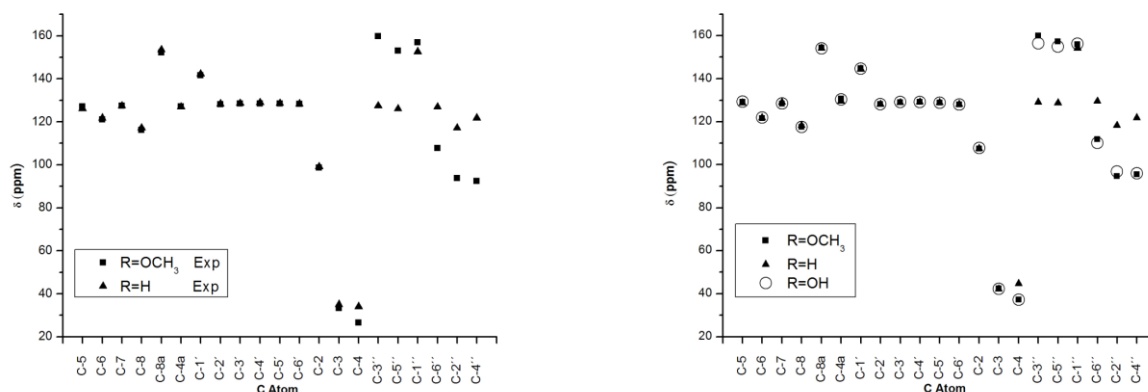


Figura 6: Valores experimentales y calculados a nivel de teoría B3LYP/6-31** de los corrimientos químicos (δ) de ^{13}C -NMR para los conformeros de $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow \text{O} \rightarrow 1'')$ -fenilflavanos sustituidos expresados en ppm. Se muestran los valores calculados para los conformeros Z_{ICT} . (Adaptado de Lobayan y col. [30])

Se observa también que el corrimiento químico de los C-3'' y C-5'' (sitios de sustitución) son siempre menores para R=OH que para R=OCH₃. Se ha documentado [28] la mayor deslocalización electrónica desde los enlaces C-3''—O-3'' y C-5''—O-5'' hacia el resto de la molécula para R=OH que para R=OCH₃, describiendo las interacciones hiperconjugativas respectivas. Por lo tanto, la disminución del corrimiento sobre ambos átomos para R=OH se explica con el aumento de la deslocalización electrónica en la zona de sustitución del anillo D.

3.4 (+)-Catequina

El estudio del espacio conformacional de (+)-catequina (CTQ) en fase gaseosa, se realiza contemplando los efectos de la rotación libre alrededor de los enlaces C—O de los sustituyentes OH en los átomos C-5 y C-7 (anillo A), C-3' y C-4' (anillo B) y C-3 (anillo C) (Figura 1). Este estudio conduce a ciento siete conformeros, verificando mediante análisis de frecuencias vibracionales, que las estructuras corresponden a mínimos sobre la hipersuperficie de energía de las moléculas.

Las posibles disposiciones de los grupos OH del anillo catecol permiten clasificar a los conformeros en tres grupos a los que se indica con los subíndices *a*, *b*, *c*. Así se tiene al grupo CTQ_a en el que el H del grupo OH que forma Puente de Hidrógeno (PH) intramolecular se encuentra unido al C-4'; el grupo denominado CTQ_b en el que el H del grupo OH que forma PH intramolecular se encuentra enlazado al C-3'; y finalmente el grupo denominado CTQ_c, cuya disposición de los grupos OH no permite la formación de PH intramolecular en el anillo B (Figura 7 (a)). Los grupos

así definidos, se caracterizan según cuál es el átomo de hidrógeno de los grupos OH que está participando del PH.

Los confórmeros que surgen de la disposición de los enlaces OH en el anillo A, se denominan con los subíndices C y T. En este caso, esta nomenclatura hace referencia a las configuraciones *sin* (*cis*) y *anti* (*trans*) de los enlaces H—O5 y H—O7 pertenecientes al anillo de tipo resorcinol en relación a los enlaces C5—C6 y C6—C7 respectivamente. Los valores promedio de los ángulos diedros H—O5—C5—C6 y H—O7—C7—C6 son cercanos a 0° (*cis*) o cercanos a 180° (*trans*) [Figura 7 (a)].

Finalmente, la rotación del grupo OH alrededor del enlace C3—O conduce a tres tipos de estructuras de mínima energía, con un ángulo diedro δ : C2—C3—O3—H que toma valores cercanos a 60°, 180° y 300°.

Debido a que los confórmeros de tipo Z_1 de los grupos CTQa y CTQb con un valor de δ cercano a los 300° son los más estables y en consecuencia los de mayor población relativa, se avanza en el estudio de algunas propiedades moleculares considerando un subespacio suficientemente descriptivo constituido solo por dichas estructuras [Figura 7 (b)].

Por otro lado, la diferencia de energía entre las estructuras pertenecientes a los grupos *a* y *b* con respecto a las de tipo *c* y la ínfima población de estas últimas, estarían indicando la influencia estabilizadora que tiene el Puente de Hidrógeno (PH) intramolecular en el anillo catecol.

Tal como se reporta en subtítulos anteriores para los (4 α →6'', 2 α →O→1'')-fenilflavanos sustituidos con R'=H y R= H, OH y OCH₃, los resultados indican que la rotación libre alrededor del enlace C2—C1' conduce a dos tipos de mínimos denominados Z_1 y Z_2 en cada grupo y los confórmeros de tipo Z_1 tienen la menor energía y están caracterizados por un ángulo diedro τ C3—C2—C1'—C6' cercano a los 86,0°. El mismo ángulo en los isómeros de tipo Z_2 vale aproximadamente 1,4°.

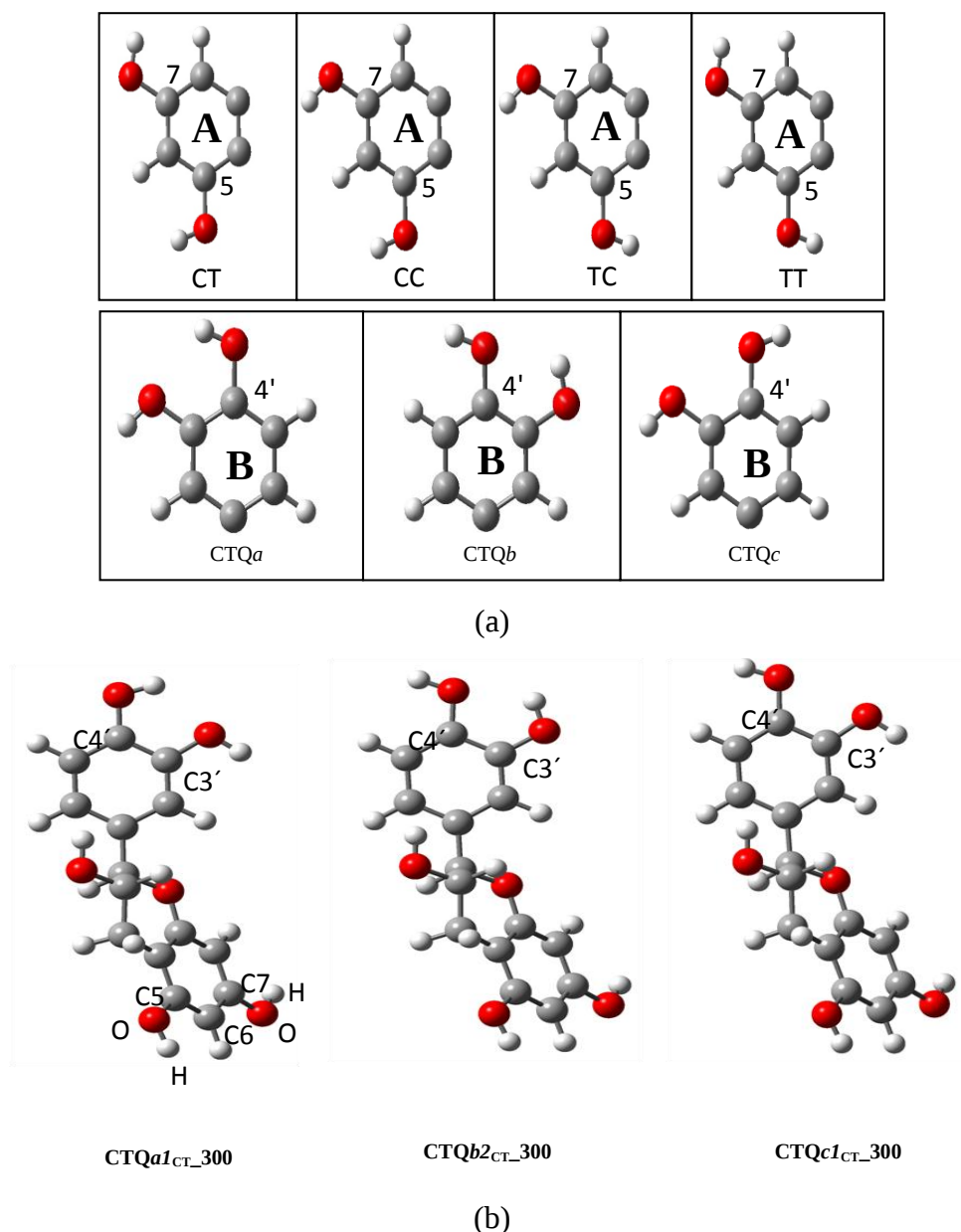


Figura 7: (a) Esquema de la estructura de (+)-catequina para las disposiciones de los grupos sustituyentes en anillo catecol y resorcinol que determinan su nomenclatura. (b) Estructuras optimizadas al nivel B3LYP/6-31G(d,p) de los conformeros más estables de los grupos CTQa (a), CTQb (b) y CTQc (c). (Adaptado de Bentz y col. [32])

La inclusión del efecto del solvente acuoso mediante el uso del modelo PCM, modifica el espacio conformacional. En efecto, la reoptimización de las estructuras de mínima energía halladas en vacío siempre conduce a rotámeros de tipo Z_1 , lo que se explica en base a la marcada inestabilidad de los rotámeros de tipo Z_2 en el vacío.

El análisis NBO permite investigar cuáles son las principales interacciones hiperconjugativas relevantes en la estabilización de los distintos conformeros estudiados.

En la Tabla 7 se muestra la sumatoria de las energías de estabilización de segundo orden $E^{(2)}$ que describen los efectos de deslocalización de carga y explican la mayor estabilidad de los rotámeros Z_1 frente a los Z_2 . En la misma se puede observar el importante rol que cumplen las TC electrónicas desde y hacia los enlaces del anillo C en la estabilización de ambos rotámeros, así como también las transferencias de los pares libres de los átomos O-3 y O presentes en dicho anillo. Se encuentra también, que las TC provenientes del átomo de oxígeno O-1 perteneciente al anillo C, disminuyen en solución. Esto muestra, tal como se observó en los $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavanos estudiados más arriba, que a pesar de ser estructuras no planares, el anillo B no es independiente del anillo A.

El análisis NBO (Tabla 8) permite describir las deslocalizaciones de carga que explican el ordenamiento energético que se muestra en la Tabla 1.

Las transferencias descritas corresponden a deslocalizaciones de carga que ocurren en el anillo B, lo que indica la relevancia de esta zona del sistema en la estabilización del mismo.

Al comparar los valores reportados en la Tabla 8, se observa que el efecto del solvente sobre las TC asociadas a los pares solitarios de los átomos de oxígeno O-3' y O-4' es diferente. En efecto, se encuentra que en solución la transferencia de carga $1n_{O3',O4'} \rightarrow \sigma^*_{O-H}$ es mayor que la encontrada en vacío, mientras que la transferencia de carga $1n_{O4',O3'} \rightarrow \sigma^*_{C3-C4}$ disminuye en solución. Se encuentra también, que las TC provenientes del átomo de oxígeno O-1 perteneciente al anillo C disminuyen en solución.

Del análisis NBO se desprende la existencia de una transferencia de carga entre los pares solitarios del átomo de oxígeno y el orbital antienlazante del grupo oxhidrilo $1n_O \rightarrow \sigma^*_{O-H}$ perteneciente al anillo catecol, que está relacionada con la fortaleza de la interacción de tipo Puente de Hidrógeno (PH) y con la consiguiente mayor estabilidad.

Tabla 7: Energías de segundo orden $E^{(2)}$ asociadas con las transferencias de carga que explican la mayor estabilidad de los rotámeros Z_1 de (+)-catequina frente a los Z_2 en fase gaseosa, calculadas el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p). Valores expresados en kcal.mol⁻¹.

Donor	Aceptor	CTQa				CTQb			
		Z_1		Z_2		Z_1		Z_2	
		CTQa1 _{CT_60}	CTQa2 _{CT_60}	CTQa3 _{CT_60}	CTQa4 _{CT_60}	CTQb1 _{CT_60}	CTQb2 _{CT_60}	CTQb3 _{CT_60}	CTQb4 _{CT_60}
σ_{C2-C3}	$\sigma^*_{C2-C1'}$	1,08	1,06	1,03	0,98	1,08	1,08	1,00	1,01
	σ^*_{C4-H}	1,59	1,58	1,51	1,52	1,60	1,59	1,53	1,53
	$\sigma^*_{C1'-C2'}$	—	0,63	2,67	2,67	0,58	0,86	2,67	2,61
	$\pi^*_{C1'-C2'}$	—	—	—	—	2,41	2,33	—	—
	$\sigma^*_{C1'-C6'}$	0,92	0,72	—	—	0,76	0,50	—	—
	$\pi^*_{C1'-C6'}$	2,27	2,38	—	—	—	—	—	—
	Σ	5,86	6,37	5,21	5,17	6,43	6,36	5,20	5,15
	$\sigma_{C2-C1'}$	2,43	2,47	2,44	2,43	2,44	2,45	2,43	2,44
	σ^*_{C8a-O}	2,43	2,47	2,44	2,43	2,44	2,45	2,43	2,44
	σ^*_{C2-C3}	0,67	0,65	0,60	0,61	0,66	0,67	0,63	0,60
$1n_{O3}$	σ^*_{C3-C4}	1,51	1,54	1,25	1,26	1,52	1,53	1,27	1,26
	$\sigma^*_{C1'-C2'}$	1,43	1,22	1,10	1,40	1,55	1,38	1,25	1,53
	$\sigma^*_{C1'-C6'}$	1,45	1,58	1,57	1,28	1,24	1,41	1,43	1,11
	$\sigma^*_{C2'-C3'}$	2,17	2,26	2,30	2,11	2,51	2,61	2,64	2,45
	$\sigma^*_{C5'-C6'}$	2,48	2,40	2,34	2,54	2,24	2,14	2,08	2,28
	Σ	12,14	12,12	11,60	11,63	12,16	12,19	11,73	11,67
	σ^*_{C2-C3}	0,59	—	1,03	1,06	0,56	0,53	0,97	1,03
	σ^*_{C3-C4}	2,40	2,58	1,74	1,69	2,42	2,43	1,87	1,76
	σ^*_{C3-H}	2,28	2,02	2,41	2,41	2,25	2,21	2,43	2,41
	Σ	5,27	4,60	5,18	5,16	5,23	5,17	5,27	5,20
$2n_{O3}$	σ^*_{C4-C4a}	0,63	0,51	0,82	0,80	0,62	0,61	0,78	0,81
	σ^*_{O-C2}	1,26	1,36	1,19	1,16	1,25	1,29	1,21	1,17
	σ^*_{C2-C3}	—	8,50	7,01	6,90	8,39	8,35	7,19	6,99
	σ^*_{C3-C4}	8,32	2,96	4,67	4,69	3,84	3,70	4,70	4,72
	σ^*_{C3-H}	3,94	0,90	—	—	—	—	—	—
	Σ	14,15	14,23	13,69	13,55	14,10	13,95	13,88	13,69
	σ^*_{C8-C8a}	—	0,50	—	—	—	—	—	—
	$\sigma^*_{C4a-C8a}$	6,87	6,94	6,73	6,73	6,90	6,91	6,74	6,72
	σ^*_{C2-C3}	2,01	2,14	1,78	1,74	2,02	2,08	1,77	1,77
	$\sigma^*_{C2-C1'}$	0,98	1,02	0,93	0,91	0,99	0,99	0,86	0,91
$1n_O$	Σ	9,86	10,10	9,44	9,38	9,91	9,98	9,37	9,40
	Σ_{TOTAL}	47,28	47,42	45,12	44,89	47,83	47,65	45,45	45,11

La presencia del solvente afecta ligeramente a las interacciones de tipo PH. Al estudiar este tipo de interacciones, bajo la influencia de un solvente acuoso, se observa que en promedio la diferencia de energía entre las estructuras que presentan Puente de Hidrógeno en el anillo catecol (CTQa y CTQb) y las que no (CTQc) es de $2,25 \text{ kcal.mol}^{-1}$. La menor diferencia encontrada en solución, aún cuando los PH son más fuertes, se debe a que las estructuras CTQc sufren una mayor estabilización (aproximadamente de $2,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$) en presencia del solvente acuoso.

Tabla 8: Energías de segundo orden $E^{(2)}$, asociadas con las transferencias de carga que explican el orden de estabilidad de los conformeros tipo Z_I para CTQa y CTQb, calculadas al nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p) en fase gaseosa y en solvente acuoso simulado mediante el modelo PCM. Valores expresados en kcal.mol^{-1} .

Donor	Aceptor	Vacío				Solución			
		CTQa1 _{CT-60}	CTQb1 _{CT-60}	CTQb2 _{CT-60}	CTQa2 _{CT-60}	CTQb2 _{CT-60}	CTQa1 _{CT-60}	CTQb1 _{CT-60}	CTQa2 _{CT-60}
$1n_{O3/O4'}$	$\sigma^*_{O4'-H/O3'-H}$	0,98	0,96	0,98	0,97	1,04	1,03	1,01	1,02
$\sigma_{O4'-H/O3'-H}$	$\sigma^*_{C4'-C5'/C2'-C3'}$	5,51	5,55	5,58	5,51	5,61	5,52	5,55	5,51
$\sigma_{O3'-H/O4'-H}$	$\sigma^*_{C3'-C4'}$	3,94	3,89	3,90	3,90	4,10	4,13	4,10	4,11
$1n_{O4'/O3'}$	$\sigma^*_{C3'-C4'}$	6,28	6,27	6,26	6,27	6,26	6,26	6,25	6,26
	Σ	16,71	16,67	16,72	16,65	17,01	16,94	16,91	16,90

3.5 ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavanos sustituidos con $R' = R = OH$

Se muestra el espacio conformacional de ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido en los anillos B y D con grupos OH, contemplando los efectos de la rotación libre alrededor de los enlaces C—O de los sustituyentes OH en los átomos C-3" y C-5" (anillo de tipo resorcinol, "D") y C-3' y C-4' (anillo de tipo catecol, "B") (Figura 1).

Los conformeros que surgen de la disposición de los enlaces OH en el anillo D se denominan de igual manera que en los subtítulos anteriores haciendo referencia a las configuraciones *sin* (*cis*) y *anti* (*trans*) de los enlaces H—O3" y H—O5" pertenecientes al anillo de tipo resorcinol en relación a los enlaces C3"—C4" y C5"—C4" respectivamente.

A su vez, las posibles disposiciones de los grupos OH del anillo de tipo catecol permiten clasificar a los conformeros según cuál es el átomo de hidrógeno de los OH que está participando del PH, de la misma forma que ya se ha explicado en el subtítulo anterior (Figura 8).

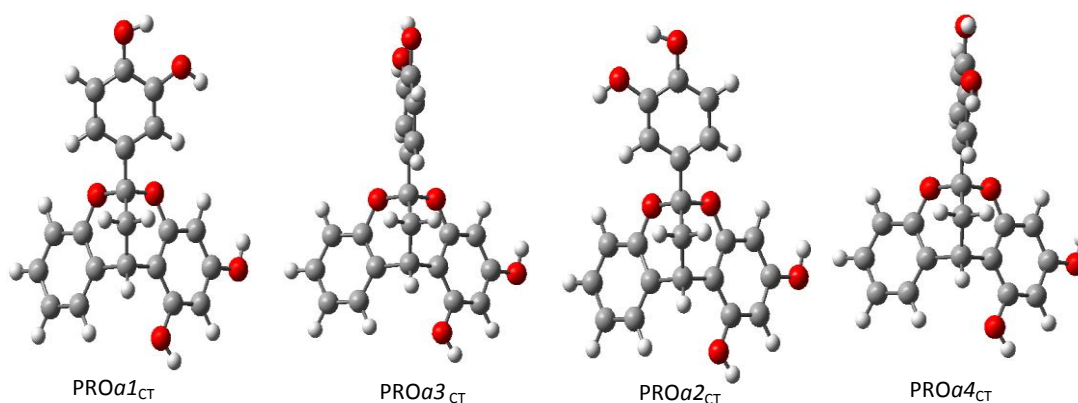


Figura 8: Estructuras optimizadas al nivel B3LYP/6-31G(d,p) del $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavano sustituido con $R'=OH$, $R=OH$. Sólo se muestran los conformeros más estables del grupo PROa. (Adaptado de Bentz y col. [34])

Este estudio conduce a cuarenta y ocho conformeros, verificando mediante análisis de frecuencias vibracionales, que las estructuras corresponden a mínimos sobre la hipersuperficie de energía de las moléculas. Del estudio del espacio conformacional de $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavano sustituido con $R'=OH$, $R=OH$ en solución acuosa simulada con el modelo PCM, surge el mismo tipo de estructuras que en vacío. Sin embargo, la inclusión del efecto del solvente introduce pequeñas modificaciones en el ordenamiento relativo. Todos los conformeros resultan más estables en solución acuosa que en fase gaseosa. Las energías relativas al conformero más estable disminuyen en solución, de acuerdo con lo hallado anteriormente (Tabla 1).

En la Tabla 9 se muestran las sumatorias de las energías de estabilización de segundo orden $E^{(2)}$ que describen los efectos de deslocalización de carga y explican la mayor estabilidad de los rotámeros Z_1 frente a los Z_2 . En la misma se puede observar el importante rol que cumplen las TC electrónicas desde y hacia los enlaces del anillo C en la estabilización de ambos rotámeros, así como también las transferencias de los pares solitarios de los átomos O y O-1 presentes en dicho anillo.

De la Tabla 9 se puede concluir que las estructuras bajo estudio muestran prácticamente las mismas energías de estabilización de segundo orden en todos los conformeros para la transferencia $1n_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C8a-C8}$. Además, las energías asociadas con las transferencias $1n_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C8a-C4a}$ y $2n_{O1} \rightarrow \pi^*_{C8a-C4a}$, resultan menores que en el $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavano sustituido con $R'=H$, $R=OH$ [29] y éstas a su vez menores que en el $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavano sustituido con $R'=H$, $R=H$ (0,56 kcal.mol⁻¹, 7,15 kcal.mol⁻¹ y 26,30 kcal.mol⁻¹ respectivamente) [28].

Tabla 9: Energías de segundo orden $E^{(2)}$ asociadas con las transferencias de carga que explican la mayor estabilidad de los rotámeros Z_1 frente a los Z_2 en fase gaseosa, calculadas al nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p). Valores expresados en kcal.mol⁻¹.

Donor	Aceptor	$PROa_{CT}$				$PROb_{CT}$			
		Z_1		Z_2		Z_1		Z_2	
		$PROa1$	$PROa2$	$PROa3$	$PROa4$	$PROb1$	$PROb2$	$PROb3$	$PROb4$
σ_{O1-C2}	$\sigma^*_{C1'-C6'}$	1,99	1,96	1,52	1,50	1,86	1,88	1,49	1,41
σ_{O-C2}	$\sigma^*_{C1'-C2'}$	1,93	1,97	1,30	1,28	1,89	1,87	1,22	1,34
	Σ	3,92	3,93	2,82	2,78	3,75	3,75	2,71	2,75
$\sigma_{C2-C1'}$	σ^*_{C8a-O1}	2,58	2,59	2,68	2,68	2,59	2,59	2,68	2,70
	$\sigma^*_{O-C1''}$	2,62	2,60	2,74	2,75	2,59	2,60	2,74	2,74
	σ^*_{C2-C3}	0,96	0,95	0,93	0,93	0,95	0,95	0,93	0,93
	σ^*_{C3-C4}	1,63	1,64	1,35	1,4	1,65	1,64	1,35	1,34
	Σ	7,79	7,78	7,70	7,76	7,78	7,78	7,7	7,71
$1n_{O1}$	σ^*_{C8a-C8}	0,55	0,56	0,54	0,55	0,56	0,55	0,55	0,55
	$\sigma^*_{C8a-C4a}$	7,08	7,08	7,03	7,05	7,09	7,08	7,05	7,05
	σ^*_{C2-C3}	3,99	4,10	4,01	4,04	4,04	4,06	4,02	4,05
	Σ	11,62	11,74	11,58	11,64	11,69	11,69	11,62	11,65
$1n_O$	$\sigma^*_{C2''-C1''}$	0,54	0,53	0,51	0,54	0,54	0,54	0,51	0,54
	$\sigma^*_{C1''-C6''}$	6,74	6,74	6,70	6,97	6,74	6,75	6,72	6,98
	σ^*_{C2-C3}	3,77	3,69	3,71	3,71	3,77	3,75	3,71	3,73
	Σ	11,05	10,96	10,92	11,22	11,05	11,04	10,94	11,25
$1n_{O1}$	$\sigma^*_{C2-C1'}$	0,84	0,83	0,82	0,81	0,85	0,82	0,82	0,8
$1n_O$	$\sigma^*_{C2-C1'}$	0,83	0,83	0,78	0,77	0,83	0,86	0,77	0,78
	Σ	1,67	1,66	1,60	1,58	1,68	1,68	1,59	1,58
	Σ_{TOTAL}	36,05	36,07	34,62	34,98	35,95	35,94	34,56	34,94

Las interacciones hiperconjugativas relacionadas al átomo O son $1n_O \rightarrow \sigma^*_{C1''-C2''}$, $1n_O \rightarrow \sigma^*_{C1''-C6''}$ y $2n_O \rightarrow \pi^*_{C1''-C2''}$. Esta información describe la resonancia de los pares solitarios del átomo de oxígeno con los anillos A y D.

Tal como se encontró en los compuestos estudiados hasta ahora:

-La polarización del enlace C2—C3 es mayor que la del enlace C3—C4 [34].

-Los enlaces C3—H y C4—H son más débiles que los restantes enlaces C—H de los anillos A, B y D y éste se asocia a un mayor rol donador en interacciones hiperconjugativas [34].

El análisis NBO muestra que existen importantes TC desde el orbital enlazante del enlace C2—C1' hacia los orbitales antienlazantes de los enlaces C1'—C2' y C1'—C6'. Además también se encuentran transferencias desde los orbitales enlazantes de los enlaces C2—O, C2—O1, O3'—H y O4'—H hacia

los mismos orbitales antienlazantes de los enlaces C1'—C2', C1'—C6', C3'—C4' y C4'—C5' (Tabla 9 y [34]). Estas deslocalizaciones de carga explican la mayor longitud de los enlaces aceptores.

El análisis de las interacciones hiperconjugativas que vinculan los distintos anillos del sistema vuelve a revelar la existencia de mecanismos de deslocalización de carga electrónica que actúan en forma cooperativa constituyendo “camino de deslocalización”, que muestran interacciones entre los distintos anillos.

A continuación se listan algunas variaciones halladas:

i) Tanto en solución como en vacío, la transferencia $\sigma_{C3-H} \rightarrow \sigma_{C-O}^*$ es mayor que la transferencia $\sigma_{C3-H} \rightarrow \sigma_{C-C}^*$. Además, en solución ambos tipos de deslocalizaciones aumentan, por ejemplo la transferencia hacia el orbital antienlazante C—O se incrementa entre 3,7-4,7 % y la transferencia hacia el orbital antienlazante C—C se incrementa entre 1,1-2,3 % [34].

ii) La energía de estabilización de segundo orden para las transferencias $\sigma_{O3''-H} \rightarrow \sigma^*$ y $\sigma_{O5''-H} \rightarrow \sigma^*$ aumenta hasta un 3,1% en solución.

iii) Las TC desde los pares solitarios de los átomos O-3" y O-5" hacia los orbitales antienlazantes del anillo D aumentan entre 3,7 y 5,6% en solución (Tabla 10), debido a la hibridación de los mismos. En efecto, se encuentra que en solución el carácter *p* de los orbitales enlazantes del par solitario *1n* aumenta (hasta un 3,0%) y es por eso que se propone que la mejor deslocalización de los átomos O-3" y O-5" está basada en el efecto del solvente sobre la hibridación de los pares solitarios. El incremento del carácter *p* de los pares solitarios *1n* permite un mejor solapamiento entre ellos y los orbitales antienlazantes C—C del anillo D.

iv) Los pares solitarios de los átomos de oxígeno O y O-1 muestran un comportamiento diferente al anterior. Las transferencias de sus pares solitarios en los isómeros de tipo *Z*₁ disminuyen hasta un 8,6% en solución (Tabla 10). Las energías de segundo orden de estabilización para la transferencia $1n_{O1} \rightarrow \sigma_{C8-C8a}^*$ y su equivalente simétrico ($1n_O \rightarrow \sigma_{C1''-C2''}^*$) disminuyen entre 3,6-5,6% en los isómeros de tipo *Z*₁.

v) En relación con la disminución de las interacciones hiperconjugativas de los pares solitarios del oxígeno $1n_{O,01} \rightarrow \sigma_{C2-C1'}^*$ en solución (Tabla 10), se encuentra que las transferencias $\sigma_{C2-C1'} \rightarrow \sigma_{C5'-C6'}^* / \sigma_{C2'-C3'}^*$ también disminuyen (Tabla 10). Estos hallazgos se relacionan con la disminución del valor promedio de elipticidad de los enlaces del anillo B mostrado anteriormente, y permiten explicar la disminución del carácter π del anillo B en términos de la reducción en los efectos de deslocalización de carga referidos a los pares solitarios de los átomos O y O-1 en solución (efecto anómérico).

vi) El solvente acuoso provoca variaciones sobre algunas transferencias descriptas en vacío para el anillo catecol. Si bien estas variaciones son muy similares a las halladas en (+)-catequina, en todos los casos se ven atenuadas en la sustitución con $R'=R=OH$. Esta tendencia concuerda con la menor estabilización en solución del compuesto analizado en este trabajo.

Si bien las variaciones descriptas son similares a las halladas en el $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavano sustituido con $R'=H$, $R=OH$, en todos los casos se ven atenuadas en la sustitución con $R'=R=OH$.

En relación con la disminución de las interacciones hiperconjugativas de los pares solitarios del átomo de oxígeno $2n_{O4'} \rightarrow \pi^*_{C4'-C5'}$ en solución (Tabla 10), se encuentra que las transferencias $\pi_{C4'-C5'} \rightarrow \pi^*_{C-C}$ también disminuyen [34]. Por el contrario, el aumento de las interacciones hiperconjugativas de los pares solitarios del átomo de oxígeno $2n_{O3'} \rightarrow \pi^*_{C2'-C3}$ en solución (Tabla 10), se relaciona con el incremento en la transferencia $\pi_{C2'-C3'} \rightarrow \pi^*_{C-C}$ [34], demostrando también la existencia de caminos de deslocalización, algunos de los cuales se refuerzan en solución mientras que otros se atenúan.

Del análisis NBO además se desprende la existencia de una transferencia de carga entre los pares solitarios del átomo de oxígeno y el orbital antienlazante del grupo oxhidrilo $1n_O \rightarrow \sigma^*_{O-H}$, la cual es típica en interacciones PH. La presencia del solvente afecta levemente a las interacciones de tipo PH.

Estos hallazgos documentan la presencia de interacciones de tipo PH en el anillo catecol de PROa y PROb, lo que permite asociar la mayor estabilidad de estos dos conformeros frente a los de tipo PROc a la presencia de interacciones PH intramoleculares en dicho anillo.

Al estudiar la influencia de un solvente acuoso, se observa que en promedio la diferencia de energía entre las estructuras que presentan Puente de Hidrógeno en el anillo catecol (PROa y PROb) y las que no (PROc) es de $2,20 \text{ kcal.mol}^{-1}$. La menor diferencia encontrada en solución, aún cuando los PH son más fuertes, se debe a que las estructuras PROc sufren una mayor estabilización (aproximadamente de $3,00 \text{ kcal.mol}^{-1}$) en presencia del solvente acuoso (Tabla 1), efecto similar al mostrado para (+)-catequina [12] (estabilización de aproximadamente de $2,00 \text{ kcal mol}^{-1}$).

Tabla 10: Energías de segundo orden $E^{(2)}$ calculadas en vacío y valores porcentuales de los principales cambios en las energías $E^{(2)}$ en solución acuosa simulada mediante el modelo al nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p) para las transferencias de carga electrónica desde los pares solitarios de los átomo de oxígeno en el $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavano sustituido con $R'=OH$, $R=OH^a$.

		Vacío				Solución			
Donor	Aceptor	$PROa1_{CT}$	$PROa2_{CT}$	$PROb1_{CT}$	$PROb2_{CT}$	$PROa1_{CT}$	$PROa2_{CT}$	$PROb1_{CT}$	$PROb2_{CT}$
$1n_{O1}$	σ^*_{C8-C8a}	0,56	0,55	0,55	0,56	-3,57	-3,64	-3,64	-3,57
$1n_{O1}$	$\sigma^*_{C4a-C8a}$	7,08	7,08	7,08	7,09	-0,28	-0,42	-0,14	-0,42
$2n_{O1}$	$\pi^*_{C4a-C8a}$	25,63	25,71	25,71	25,69	-1,99	-2,53	-2,1	-2,18
$1n_O$	$\sigma^*_{C1''-C6''}$	6,74	6,75	6,75	6,74	-1,78	-1,78	-1,78	-1,63
$1n_O$	$\sigma^*_{C1''-C2''}$	0,53	0,54	0,54	0,54	-3,77	-5,56	-3,7	-5,56
$2n_O$	$\pi^*_{C1''-C2''}$	27,42	27,51	27,51	27,46	-4,89	-5,05	-5,05	-4,81
$1n_{O1}$	$\sigma^*_{C2-C1'}$	0,83	0,82	0,82	0,85	-6,02	-4,88	-7,32	-7,06
$2n_{O1}$	$\sigma^*_{C2-C1'}$	1,23	1,22	1,22	1,21	-1,63	3,28	0,82	0,00
$1n_O$	$\sigma^*_{C2-C1'}$	0,83	0,83	0,86	0,83	-2,41	-2,41	-2,33	-3,61
$2n_O$	$\sigma^*_{C2-C1'}$	0,91	0,93	0,95	0,97	6,59	-2,15	1,05	2,06
$1n_{O1}$	σ^*_{C2-C3}	3,69	4,06	3,75	3,77	7,05	-8,62	0,00	-0,53
$2n_{O1}$	σ^*_{C2-C3}	1,55	1,55	1,57	1,57	-4,52	-7,74	-7,01	-5,10
$2n_{O1}$	σ^*_{C2-O}	14,6	14,22	14,42	14,04	-3,77	-2,39	-3,95	0,00
$1n_{O3''}$	$\sigma^*_{C2''-C3''}$	6,77	6,76	6,75	6,75	3,55	3,4	3,56	3,70
$2n_{O3''}$	$\pi^*_{C3''-C4''}$	28,11	28,19	28,08	28,16	1,32	1,03	1,42	1,14
$1n_{O5''}$	$\sigma^*_{C4''-C5''}$	6,09	6,08	6,08	6,07	5,25	5,43	5,43	5,60
$2n_{O5''}$	$\pi^*_{C5''-C6''}$	26,57	26,48	26,48	26,44	8,27	8,28	8,31	8,23
$1n_{O4'}$	$\sigma^*_{C3'-C4'}$	6,31	6,31	6,29	6,28	6,35	6,22	6,48	6,24
$2n_{O4'}$	$\pi^*_{C4'-C5'}$	27,56	27,57	26,94	26,89	8,27	8,28	8,31	8,23
$1n_{O3'}$	$\sigma^*_{C-C/O-H}$	8,51	8,52	8,49	8,49	0,00	0,00	-0,32	-0,16
$2n_{O3'}$	$\pi^*_{C2'-C3'}$	23,57	23,55	24,08	24,07	-2,1	-2,18	-2,12	-2,01

^aValores expresados en kcal.mol^{-1} .

En el $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavano sustituido con $R'=R=OH$, también se caracterizan interacciones intramoleculares de tipo Puente de Hidrógeno (PH) $H \cdots O$ entre el átomo de oxígeno del grupo OH que sustituye al C-5'' del anillo resorcinol y el átomo H-5 perteneciente al anillo A.

Para finalizar, en la Tabla 11 se presentan las variaciones solución-vacío para toda la serie de fenilflavanos estudiada, considerando para el último compuesto sólo el subgrupo representativo [34]. Se encuentra una estabilización energética similar en los $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavanos sustituidos con $R=R'=H$ y con $R'=H$, $R=OCH_3$, además según la sustitución la estabilización aumenta en el siguiente orden: $R'=R=H \approx R'=H$, $R=OCH_3 < R'=OH$, $R=OH < R'=H$, $R=OH$. Es interesante notar que los valores del módulo del momento dipolar (μ) de cada una de las estructuras

también resultan modulados por la sustitución, mostrando también la misma tendencia: $R'=R=H \approx R'=H, R=OCH_3 < R'=OH, R=OH < R'=H, R=OH$.

Tabla 11: Variaciones solución-vacío de la energía y del módulo del momento dipolar para los conformeros tipo Z_1 de toda la serie de fenilflavanos estudiada, considerando para el último compuesto sólo el subgrupo representativo considerado en [34].

	R'=R=H			R'=H, R=OCH ₃			R'=R=OH			R'=H, R=OH	
Conformero	ΔE	$\Delta\mu$ (%)	Conformero	ΔE	$\Delta\mu$ (%)	Conformero	ΔE	$\Delta\mu$ (%)	Conformero	ΔE	$\Delta\mu$ (%)
Z_1	-11,15	24,09	Z_{1CT}	-11,18	22,62	$PROa1_{CT}$	-12,23	39,09	Z_{1CT}	-22,26	60,00
Z_2	-11,57	37,04	Z_{1CC}	-11,43	28,67	$PROa3_{CT}$	-12,36	31,52	Z_{1CC}	-22,99	55,34
			Z_{2CT}	-11,82	25,65	$PROa2_{CT}$	-12,11	45,12	Z_{1TC}	-22,11	97,67
			Z_{2CC}	-11,98	31,99	$PROa4_{CT}$	-12,80	46,09	Z_{1TT}	-21,62	36,96
						$PROb1_{CT}$	-12,53	35,57	Z_{2CT}	-22,76	66,41
						$PROb3_{CT}$	-12,64	22,88	Z_{2CC}	-23,52	61,89
						$PROb2_{CT}$	-12,41	40,63	Z_{2TC}	-22,23	86,32
						$PROb4_{CT}$	-12,94	41,06	Z_{2TT}	-22,24	37,26
						$PROc1_{CT}$	-14,05	48,54			
						$PROc3_{CT}$	-14,41	44,27			
						$PROc2_{CT}$	-14,10	33,84			
						$PROc4_{CT}$	-14,64	45,83			

4. Conclusiones

El análisis conformacional exploratorio de los $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavanos sustituidos con $R'=R=H$; $R'=H, R=OH$; $R=OCH_3, R'=R=OH$ y (+)-catequina (CTQ) en vacío, permite caracterizar como mínimos sobre la hipersuperficie de energía de la molécula a: dos conformeros para la sustitución con $R'=R=H$, ocho conformeros para la sustitución con $R'=H, R=OH$, cuatro conformeros para la sustitución con $R'=H, R=OCH_3$, cuarenta y ocho conformeros para la sustitución con $R'=R=OH$ y ciento siete conformeros para (+)-catequina.

En el primer tipo de estructuras la presencia de los anillos C y E, y el puente CH_2 -3 conduce a una marcada disminución de la flexibilidad de la molécula, y este estereocentro da lugar al isomerismo *E/Z*. Se concluye que el impedimento estérico y la alta tensión de los anillos característicos del isómero *E*, hacen que los conformeros *Z* resulten mucho más estables.

La rotación libre alrededor del enlace $C2-C1'$ conduce a dos tipos de mínimos denominados Z_1 y Z_2 , los conformeros de tipo Z_1 tienen la menor energía y están caracterizados por un ángulo diedro τ $C3-C2-C1'-C6'$ (ángulo diedro que indica la posición del anillo B respecto del anillo C) cercano a

los $88,0^\circ$. El mismo ángulo en los isómeros de tipo Z_2 vale aproximadamente $0,0^\circ$. En (+)-catequina dichos ángulos son de $85,9^\circ$ y $1,4^\circ$, definiendo también estructuras de tipo Z_1 y Z_2 respectivamente. Se llega a la conclusión, además, que coexisten ambos tipos de conformeros a temperatura ambiente. Las posibles disposiciones de los grupos OH en el anillo resorcinol conducen a la caracterización de cuatro tipos de conformeros (“CC”, “CT”, “TC” y “TT”) y las disposiciones de los grupos OH del anillo de tipo catecol permiten clasificar a los conformeros caracterizados en tres tipos (*a*, *b* y *c*).

Las estructuras más estables corresponden a aquellas en las cuales se constituye un PH intramolecular, observando además que la mayor estabilidad se alcanza cuando en el anillo catecol el grupo OH dador se encuentra en posición *para*.

La inclusión del efecto del solvente acuoso mediante el uso del modelo PCM conduce a la obtención del mismo tipo de estructuras que en vacío, a excepción de la (+)-catequina en donde no se caracterizan rotámeros de tipo Z_2 . El efecto del solvente introduce pequeñas modificaciones en el ordenamiento relativo. Se concluye que todos los conformeros resultan más estables en solución acuosa que en fase gaseosa y que la energía de estabilización en solución está modulada por la sustitución y crece en el siguiente orden: $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavanos sustituidos con $R'=R=H < R'=H, R=OCH_3 < R'=R=OH < (+)$ -catequina $< R'=H, R=OH$; resultando siempre los rotámeros Z_2 más estabilizados que los Z_1 . Las energías relativas al conformero más estable disminuyen en solución. El peso relativo de los rotámeros Z_2 en solución (en flavanos) se hace más importante.

Se describen interacciones intramoleculares de tipo Puente de Hidrógeno (PH) en los anillos catecol y resorcinol, las cuales se caracterizan como interacciones débiles, siendo importantes para explicar el orden de estabilidad energética de los espacios conformacionales descriptos. Se concluye que todas las estructuras sustituidas presentan interacciones PH convencionales, además en algunos conformeros del $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavano sustituido con $R'=H, R=OH$ se caracterizan interacciones de tipo dihidrógeno no convencional. Se concluye además que en solución acuosa las interacciones intramoleculares PH del anillo catecol se refuerzan, mientras que las del anillo resorcinol se debilitan.

El análisis NBO permite describir deslocalizaciones de carga específicas que explican el ordenamiento energético, caracterizando los efectos hiperconjugativos de deslocalización de carga relevantes en la estabilización de las estructuras. Se describe la resonancia de los pares solitarios de los átomos de oxígeno O y O-1 con los anillos A y D y se concluye que la polarización o ionicidad de algunos enlaces, descripta mediante cálculos NBO, se asocia a efectos conformacionales,

relacionándose con la estabilidad relativa de las estructuras, tal que por ejemplo a mayor polarización del enlace C2—C3, se espera mayor estabilidad estructural.

Del análisis de los efectos hiperconjugativos entre orbitales correspondientes a los enlaces que conectan la subestructura γ -pirano con el anillo B y polarización de los enlaces C1'—C6' y C1'—C2' se propone que en todas las estructuras opera un efecto inductivo ejercido por los átomos O y O-1 asistido por resonancia, que alcanza una intensidad máxima cuando cada estructura adquiere mayor estabilidad.

El análisis de las interacciones hiperconjugativas que vinculan los distintos anillos del sistema revela la existencia de mecanismos de deslocalización de carga electrónica que actúan en forma cooperativa y que muestran interacciones entre los distintos anillos, aún cuando ellos no compartan el mismo plano (sistema de anillos no coplanares). Los resultados indican que estos “caminos de deslocalización” son más efectivos en el ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido con R'=R=OH que en (+)-catequina [($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavanos sustituidos con R'=R=OH > R'=H, R=OH > (+)-catequina].

Otras conclusiones de interés indican que los pares solitarios de los átomos de oxígeno O y O-1 de tipo *sp* ($1n$) están involucrados en interacciones con el sistema electrónico σ (efecto anomérico), mientras que los del tipo *p* ($2n$) se conjugan con los orbitales de simetría π . Se muestra que los anillos pirano se comportan como activadores en *para* (preferentemente) y *meta* en reacciones de Sustitución Electrofílica Aromática, y que la fusión 2,3 (C-4a/C-8a) del anillo pirano con el anillo A activa las posiciones C-5 y C-7 (y sus equivalentes del anillo D: C-3" y C-5").

Los corrimientos químicos de RMN obtenidos teóricamente muestran que el nivel de cálculo empleado es adecuado, ya que permite reproducir las tendencias experimentales en forma satisfactoria. El conocimiento de las distribuciones electrónicas de los compuestos de interés nos permite describir algunos de los mecanismos de deslocalización de carga que subyacen a las tendencias magnéticas. Se evalúa el efecto de los sustituyentes sobre los parámetros de RMN analizados, mostrando una influencia direccional sobre las constantes de apantallamiento.

Al considerar el efecto del solvente acuoso se concluye que:

- Los distintos mecanismos a través de los cuales el átomo de oxígeno participa en TC electrónica hacia los anillos A y D se ven disminuidos. Ésto se relaciona con la disminución del valor promedio de elipticidad de los enlaces del anillo B, y permite explicar la disminución del carácter π de dicho anillo en términos de la reducción en los efectos de deslocalización de carga referidos a los pares solitarios de los átomos O y O-1 en solución.

- Las TC desde el enlace C2—C1' hacia los orbitales antienlazantes de los enlaces del anillo B, disminuyen levemente.

- Las transferencias σ_{C3-H} hacia los orbitales antienlazantes C—O y C—C se incrementan, así como también las transferencias $\sigma_{O3''-H} \rightarrow \sigma^*$ y $\sigma_{O5''-H} \rightarrow \sigma^*$. Las TC desde los pares solitarios de los átomos O-3" y O-5" (grupo OH sustituyente) hacia los orbitales antienlazantes del anillo D también aumentan en solución y este mejor rol donador de dichos pares solitarios se explica en función del efecto del solvente sobre la hibridación de los pares solitarios.

- Tanto en ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido con $R'=R=OH$ como en (+)-catequina, el solvente acuoso provoca variaciones sobre algunas interacciones hiperconjugativas de los pares solitarios de los átomos de oxígeno del anillo catecol, demostrando la existencia de caminos de deslocalización, algunos de los cuales se refuerzan en solución, mientras que otros se atenúan.

- En todo lo puntualizado las variaciones se ven atenuadas en el ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido con $R'=R=OH$ respecto a (+)-catequina.

Al analizar las variaciones solución-vacío de algunas propiedades seleccionadas en toda la serie de compuestos estudiados en este trabajo, se encuentra que:

- La estabilización en solución para los ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavanos aumenta según la sustitución en el siguiente orden: $R'=R=H \approx R'=H$, $R=OCH_3 < R'=OH$, $R=OH < R'=H$, $R=OH$.

El análisis reportado construye la base del conocimiento de los efectos de deslocalización relevantes en la actividad atrapante de radicales libres en flavanos y constituye una profundización en el estudio de la base molecular de la capacidad antioxidante de flavanos en general, definiendo nuevas líneas de trabajo que, sobre la base de este conocimiento inicial acumulado, fundamentalmente persiguen el estudio de otras estructuras de la familia, los mecanismos de reacción para la captación de radicales libres, la cinética de las reacciones de interés y la consideración de distintos solventes. Siendo siempre de interés el estudio de la aplicabilidad y complementariedad de los distintos modelos teóricos de análisis. Recientemente, [46] se presentaron dos nuevos indicadores que aplican el conocimiento de deslocalizaciones electrónicas en flavanos y catequinas analizados en este review y muestran que los principales mecanismos de captación de radicales libres pueden ser racionalizados mediante dos diferentes conjuntos de interacciones hiperconjugativas (donor-aceptor).

Agradecimientos

E.N.B agradece al CONICET y a la Universidad Nacional del Nordeste. A.B.P agradece al CONICET y a la Universidad de Buenos Aires; al Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva (MINCYT) por el acceso a

la Biblioteca Virtual. ABP es Investigadora Superior de CONICET. R.M.L agradece al Centro de Cómputos de Alto Desempeño de la Universidad Nacional del Nordeste (CADUNNE) y a la Secretaria General de Ciencia y Técnica de la Universidad Nacional del Nordeste (Corrientes).

Referencias

- [1] A. King, G. Young, J. Am. Diet. Assoc. 99 (1999) 213–218.
- [2] C. Manach, A. Scalbert, C. Morand, C. Rémésy, L. Jiménez, Am. J. Clin. Nutr. 79 (2004) 727–747.
- [3] L. Gu, M. Kelm, J. F. Hammerstone, G. Beecher, J. Holden, D. Haytowitz, S. Gebhardt, R. L. Prior, J. Nutr. 134 (2004) 613–617.
- [4] C. Auger, N. Al-Awwadi, A. Bornet, J.-M. Rouanet, F. Gasc, G. Cros, P. L. Teissedre, Food Res. Int. 37 (2004) 233–245.
- [5] A. E. Hagerman, K. M. Riedl, G. A. Jones, K. N. Sovik, N. T. Ritchard, P. W. Hartzfeld, T. L. Riechel, J. Agric. Food Chem. 46 (1998) 1887–1892.
- [6] Y. Yilmaz, R. T. Toledo, J. Agric. Food Chem. 52 (2004) 255–260.
- [7] F. Visioli, G. Bellomo, C. Galli, Biochem. Biophys. Res. Commun. 247 (1998) 60–64.
- [8] F. Visioli, C. Galli, J. Agric. Food Chem. 46 (1998) 4292–4296.
- [9] A. G. Mercader, A. B. Pomilio, “Biflavonoids: Occurrence, Structural Features and Bioactivity”, Nova Science Publishers, Inc., New York, 2011. ISBN 978-1-62100-354-0
- [10] A. G. Mercader, A. B. Pomilio, Curr. Med. Chem. 19 (2012) 4324–4347.
- [11] N. C. Cook, S. Samman, J. Nutr. Biochem. 7 (1996) 66–76.
- [12] A. G. Mercader, A. B. Pomilio, Anticancer Agents Med. Chem. 13 (2013) 1217–1235.
- [13] A. M. Mendoza-Wilson, D. Glossman-Mitnik, J. Mol. Struct.: THEOCHEM 761 (2006) 97–106.
- [14] A. M. Mendoza-Wilson, D. Lardizabal-Gutiérrez, E. Torres-Moye, L. Fuentes-Cobas, R. R. Balandrán-Quintana, A. Camacho-Dávila, A. Quintero-Ramos, D. Glossman-Mitnik, J. Mol. Struct. 871 (2007) 114–130.
- [15] A. Pérez-González, A. M. Rebollar-Zepeda, J. R. León-Carmona, A. Galano, J. Mex. Chem. Soc. 56 (2012) 241–249.
- [16] A. A. Vitale, E. A. Bernatene, M. G. Vitale, A. B. Pomilio, J. Phys. Chem. A 120 (2016) 5435–5445.
- [17] W. Zheng, S. Y. Wang, J. Agric. Food Chem. 49 (2001) 5165–5170.
- [18] C. A. Rice-Evans, N. J. Miller, G. Paganga, Free Radic. Biol. Med. 20(1996) 933–956.
- [19] S. Olejniczak, M. J. Potrzebowski, Org. Biomol. Chem. 2 (2004) 2315–2322.
- [20] a) R. J. Nijveldt, E. van Nood, D. E. C. van Hoorn, P. G. Boelens, K. van Norren, P. A. M. van Leeuwen, Am. J. Clin. Nutr. 74 (2001) 418–425. b) K. H. Miesan, S. Mohamed, J. Agric. Food Chem. 49 (2001) 3106–3112.
- [21] S. A. B. E. van Acker, M. J. de Groot, D.-J. van den Berg, M. N. J. L. Tromp, G. Donné-Op den Kelder, W. J. F. van der Vijgh, A. Bast, Chem. Res. Toxicol. 9 (1996) 1305–1312.
- [22] S. A. B. E. van Acker, D.-J. van den Berg, M. N. J. L. Tromp, D. H. Griffioen, W. P. van Bennekom, W. J. F. van der Vijgh, A. Bast, Free Radic. Biol. Med. 20 (1996) 331–342.
- [23] M. Leopoldini, T. Marino, N. Russo, M. Toscano, Theor. Chem. Acc. 111 (2004), 210–216.
- [24] A. M. Mendoza-Wilson, D. Glossman-Mitnik, J. Mol. Struct.: Theocem 681 (2004) 71–76.
- [25] S. Antonczak, J. Mol. Struct.:Theocem. 856 (2008) 38–45.
- [26] J. Zhang, F. Du, B. Peng, R. Lu, H. Gao, Z. Zhou, J. Mol. Struct.: THEOCHEM 955 (2010) 1–6.

- [27] A. Galano, G. Mazzone, R. Alvarez-Diduk, T. Marino, J. R. Alvarez-Idaboy, N. Russo, *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* 7 **(2016)** 335–352.
- [28] R. M. Lobayan, J. H. Jubert, M. G. Vitale, A. B. Pomilio, *J. Mol. Model.* 15 **(2009)** 537–550.
- [29] E. N. Bentz, R. M. Lobayan, J. H. Jubert, A. B. Pomilio, *J. Mol. Model.* 16 **(2010)** 1895–1909.
- [30] R. M. Lobayan, E. N. Bentz, J. H. Jubert, A. B. Pomilio, *J. Mol. Model.* 18 **(2012)** 1667–1676.
- [31] R. M. Lobayan, E. N. Bentz, J. H. Jubert, A. B. Pomilio, *Comp. Theor. Chem.* 1006 **(2013)** 37–46.
- [32] E. N. Bentz, A. B. Pomilio, R. M. Lobayan, *J. Mol. Model.* 20 **(2014)** 2105–2118.
- [33] E. N. Bentz, A. B. Pomilio, R. M. Lobayan, *J. Mol. Model.* 20 **(2014)** 2522.
- [34] E. N. Bentz, A. B. Pomilio, R. M. Lobayan, *J. Mol. Model.* 22 **(2016)** 187.
- [35] A. Pomilio, O. Müller, G. Schilling, K. Weinges, *Liebigs Ann. Chem.* **(1977)** 597–601.
- [36] D. Rapaport, “The art of molecular dynamics simulation”. Cambridge University Press, **1995**.
- [37] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* 98 **(1993)** 5648–5652.
- [38] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* 37 **(1998)** 785–789.
- [39] M. Frisch, G. Trucks, H. Schlegel, G. Scuseria, M. Robb, J. J. Cheeseman, J. R. Montgomery, T. Vreven, K. Kudin, J. Burant, J. Millam, S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. Knox, H. Hratchian, J. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. Stratmann, O. Yazyev, A. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. Ochterski, P. Ayala, K. Morokuma, G. Voth, P. Salvador, V. Dannenberg, J. J. Zakrzewski, S. Dapprich, A. Daniels, M. Strain, O. Farkas, D. Malick, A. Rabuck, K. Raghavachari, B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Martin, D. Fox, T. Keith, M. Al-Laham, C. Peng, M. Nanayakkara, A. Challacombe, P. Gill, B. Johnson, J. Chen, Foresman, J. Ortiz, Q. Cui, A. Baboul, S. Clifford, W. Cioslowski, M. Wong, C. Gonzalez, J. Pople, “Gaussian 03, Revision B 0.2.” Gaussian Inc, Pittsburgh PA, **2003**.
- [40] D. Venkateswarlu, J. Leszczynski, *J. Comput. Aided Mol. Des.* 12 **(1998)** 373–382.
- [41] J. S. Wright, E. R. Johnson, G. A. DiLabio, *J. Am. Chem. Soc.* 123 **(2001)** 1173–1183.
- [42] B. F. Rasulev, N. D. Abdullaev, V. N. Syrov, J. Leszczynski, *QSAR Comb. Sci.*, 24 **(2005)** 1056–1065.
- [43] S. Miertuš, E. Scrocco, J. Tomasi, *Chem. Phys.* 55 **(1981)** 117–129.
- [44] E. Glendening, A. Reed, J. Carpenter, F. Weinhold, “NBO 3.1.” Program as implemented in the Gaussian 03 package, **2003**.
- [45] F. Weinhold, C. Landis, “Valency and bonding. A natural nond orbital donor-acceptor perspective”. UK: Cambridge University Press. **2005**.
- [46] E. N. Bentz, A. B. Pomilio, R. M. Lobayan, *Comp. Theor. Chem.* 1110 **(2017)** 14–24.